

государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздрава РФ)

Е.В. Слободенюк, С.В. Дьяченко

**КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ФАРМАКОЛОГИИ**  
(лекарственные препараты, используемые для проведения антиин-  
фекционной терапии и химиотерапии)

ХАБАРОВСК  
2015

**УДК: 615.281 (07)**

**ББК: 52.81**

**С48**

Курс лекций по фармакологии (лекарственные препараты, используемые для проведения антиинфекционной терапии и химиотерапии). – Хабаровск, 2015. – 387с.

**Авторский коллектив:**

*Слободенюк Елена Владимировна*, д.б.н., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии.

*Дьяченко Сергей Владимирович*, д.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии.

© Дальневосточный государственный  
медицинский университет

© Е.В. Слободенюк, С.В. Дьяченко

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Лекция 1.</b> Введение в антимикробную химиотерапию.....	4
<b>Лекция 2.</b> Некоторые вопросы организации антимикробной терапии инфекционных заболеваний.....	21
<b>Лекция 3.</b> Виды и механизмы резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Состояние резистентности микроорганизмов в Хабаровском крае.....	36
<b>Лекция 4.</b> Группа $\beta$ -лактамных антибиотиков.....	69
<b>Лекция 5.</b> Антибактериальные препараты группы цефалоспоринов.....	89
<b>Лекция 6.</b> Антибактериальные препараты группы карбапенемов и монобактамов.....	108
<b>Лекция 7.</b> Антибактериальные препараты группы макролидов и кетолидов.....	115
<b>Лекция 8.</b> Аминогликозидные антибактериальные препараты.....	132
<b>Лекция 9.</b> Антибактериальные препараты группы линкозамидов.....	141
<b>Лекция 10.</b> Антибактериальные препараты группы гликопептидов, липогликопептидов, липопептидов оксазолидинонов.....	149
<b>Лекция 11.</b> Антибактериальные препараты группы тетрациклинов и глициклинов.....	1
<b>Лекция 12.</b> Антибактериальные препараты группы хлорамфеникола, полимиксинов, тритерпеновых антибиотиков.....	61
<b>Лекция 13.</b> Антибактериальные препараты, производные сульфаниламидов, нитрофуранов и хиноксалина.....	169
<b>Лекция 14.</b> Противотуберкулезные и противосифилитические лекарственные препараты.....	178
<b>Лекция 15.</b> Антибактериальные препараты группы хинолонов.....	189
<b>Лекция 16.</b> Антисептические и дезинфицирующие препараты.....	211
<b>Лекция 17.</b> Антиретровирусные химиопрепараты.....	225
<b>Лекция 18.</b> Противовирусные лекарственные препараты.....	239
<b>Лекция 19.</b> Препараты для лечения малярии.....	252
<b>Лекция 20.</b> Антипротозойные препараты.....	285
<b>Лекция 21.</b> Антипротозойные препараты.....	295
<b>Лекция 22.</b> Антигельминтные препараты.....	304
<b>Лекция 23.</b> Антигельминтные препараты.....	333
<b>Лекция 23.</b> Антибластомные препараты.....	355

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

## Введение в антимикробную химиотерапию

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## Антимикробные препараты

### ФИЛОСОФИЯ ВЫБОРА АНТИБИОТИКА

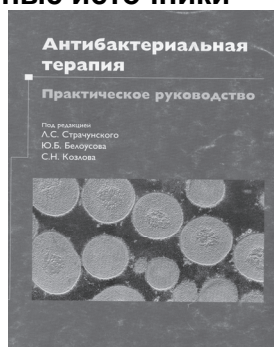
- Нет «идеального» антибиотика, необходимы альтернативы.
- Не существует универсального режима терапии – сходны результаты при многих исследованиях.
- Недостаточно знать только название антибиотика – необходим учет дозы и кратности приема, нежелательных лекарственных взаимодействий, противопоказаний, стоимости/эффективности.



Первый директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, первый Президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), член-корреспондент РАМН Л.С. Стручинский

## Рекомендуемые информационные источники

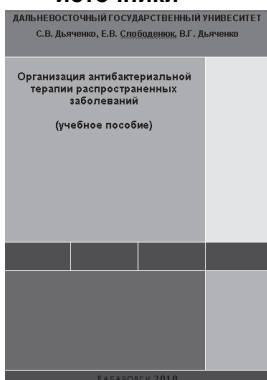
[www. antibiotic. ru](http://www.antibiotic.ru)



## Рекомендуемые информационные источники



## Рекомендуемые информационные источники



Клиническая фармакология для студентов, аспирантов, врачей и провизоров. Повышение квалификации. Монографии и учебно-методические пособия.

# FARMA<sup>5</sup>

[farma5.ru](http://farma5.ru) | Для студентов | Для врачей | Организаторам | Методички, монографии | Дистанционное обучение | Тестирования

Сайт для повышения квалификации студентов, курсантов, врачей и провизоров в области фармакологии и клинической фармакологии, а так же в области смежных дисциплин.

- На данном сайте представлены монографии и учебно-методические пособия
- Для аспирантов, а так же для врачей представлены статистические материалы федеральных органов управления по результатам ежегодных отчетов
- Вы сможете найти на сайте подборку нормативно-правовых актов изданных федеральными органами управления. Приказы, постановления правительства РФ рекомендуемые письма рубрицированы по разделам.
- Так же представлены простейшие программы для подсчета статистических показателей необходимые как студенту и аспиранту, а так же для врачей при написании работы на категорию.



**Дьяченко Сергей Владимирович**  
д.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ДВГМУ.



**Слободенюк Елена Владимировна**  
д.б.н., доцент зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ДВГМУ.

© Дьяченко С.В. г. Хабаровск, 1998-2012 гг.  
д.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ДВГМУ

## Farma5.ru





### ВЫРАЖЕНИЯ ТИПА:

"...Антибиотики угнетают иммунитет..."

"...Антибиотики - это иммунодепрессанты..."

являются НАУЧНО НЕОБОСНОВАННЫМИ  
И  
ПРАКТИЧЕСКИ ВРЕДНЫМИ ШТАМПАМИ

### ЧТО НЕ ДЕЛАЮТ АНТИБИОТИКИ

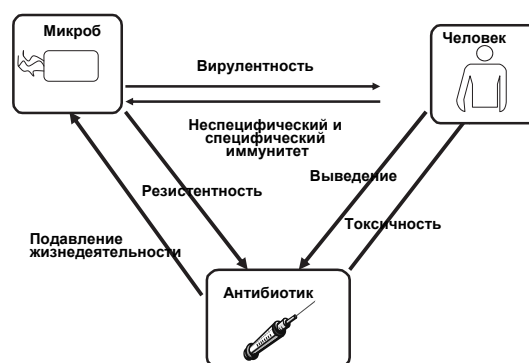
- Не снижают температуру!
- Не обладают противовоспалительным действием!
- Не заменяют санитарно-эпидемиологических мероприятий!
- Не являются **УСПОКОИТЕЛЬНЫМ ЛЕКАРСТВОМ** для пациентов, их родственников, врачей и администрации!

- Антиинфекционная химиотерапия представляет собой особую разновидность фармакотерапии, поскольку подразумевает использование антиинфекционных химиопрепаратов.

- Объект изучения которой является взаимодействие трех основных компонентов:

- Микроорганизм;
- Лекарственный препарат;
- Макроорганизм (больной)

### Участники инфекционного процесса



### Вирулентность

#### *Вирулентность*

– Степень патогенности (способность вызывать инфекцию)

*Вирулентность складывается из патогенных свойств штамма:*

- адгезивности,
- инвазивности,
- персистентных характеристик,
- цитотоксичности,
- токсигенности и других свойств.

### Инфекционная характеристика микробов

#### *Патогенность*

- Патогенные бактерии
  - ✓ *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*
- Условно-патогенные бактерии
  - ✓ Стафилококки, стрептококки, кишечная палочка
- Непатогенные бактерии
  - ✓ бифидобактерии, большинство микробов почвы, воды

#### *Инвазивность*

- Способность диссеминировать в организме

## Патогенность и вирулентность.

По степени опасности для человека и общества в нашей стране бактерии относят к 4 группам (в порядке убывания опасности):

- I – возбудитель чумы;
  - II – возбудители холеры, сибирской язвы, бруцеллеза и других "особо опасных инфекций";
  - III – возбудители туберкулеза, дифтерии, брюшного тифа и других классических инфекций;
  - IV – стафилококки, клостридии, протей и другие возбудители оппортунистических инфекций.
- ✓ По мере накопления соответствующей информации принадлежность видов к той или иной группе может пересматриваться.
- ✓ В зависимости от фенотипической выраженности патогенного потенциала конкретный представитель (штамм, клон, вариант) патогенного или условно-патогенного бактериального вида может быть высоко-, умеренно- или маловирулентным.

Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I-IV групп патогенности. 1.2. Эпидемиология. Санитарные правила СП 1.2.036-95. М.: Госкомсанэпиднадзор России; 1996.

## ВИДЫ МИКРООРГАНИЗМОВ

## Микроорганизмы, вызывающие инфекционные заболевания у человека

- Бактерии:
  - Истинные бактерии
  - Риккетсии и хламидии
  - Микоплазмы
- Грибы.
- Вирусы.
- Простейшие.

## Микроорганизмы

- Вид – совокупность микробов с единым генотипом и сходными биологическими свойствами
- Роды: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.
- Штамм – основная единица (чистая культура): *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*

## Основные группы микроорганизмов

- Тинкториальными свойствами называют способность воспринимать красители и характерно окрашиваться.*
- Наибольшее значение для идентификации имеет использование сложных (дифференцирующих) методов, в первую очередь метода Грама, позволяющего различить грамположительные и грамотрицательные бактерии.
  - При окраске этим методом грамположительные бактерии окрашиваются в сине-фиолетовый цвет, а грамотрицательные – в бордово-красный, что отражает различия в строении клеточных стенок бактерий двух групп.
  - На основании результатов микроскопии, окрашенных по методу Грама, препаратов из патологического материала, можно ориентировочно судить о составе микрофлоры и степени микробной обсемененности материала, что позволяет выбрать более адекватные методы и средства диагностики и начальной антимикробной терапии.
  - Результаты параллельного выделения и идентификации возбудителя с дальнейшим определением чувствительности уточняют сделанный выбор.

## Основные группы микроорганизмов

- Тинкториальными свойствами называют способность воспринимать красители и характерно окрашиваться.*
- Из других методов часто используют окраску по Цилю–Нильсену, позволяющую выявить кислотоустойчивые формы бактерий (*Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp.) и споры (покоящиеся формы).
  - Например, микобактерии туберкулеза окрашиваются в красный цвет, а неокислостойчивые клетки – в синий.

### Основные группы бактерий

- Грамположительные.
- Грамотрицательные.
  - Принципиальных различий в строении цитоплазматической мембраны и во внутреннем строении нет.
  - Различия касаются строения клеточной стенки.

### Практические аспекты

- Клеточная стенка грамотрицательных бактерий является препятствием для проникновения во внутреннюю среду бактерий экзогенных веществ, в том числе антибактериальных препаратов
- Грамотрицательные бактерии более устойчивы к действию большинства антибактериальных препаратов
- Липополисахарид, входящий в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий является одним из ведущих индукторов системной воспалительной реакции

### Основные группы микроорганизмов

По морфологическому принципу бактерии разделяют на:

- Шаровидные (кокки).
- Палочковидные (овоидные, коккобациллы, прямые, изогнутые, вибрионы, с закругленными, заостренными, "обрубленными" концами, ветвящиеся, нити) и извитые формы (спиралевидные с одним или более завитками).

В зависимости от расположения в микропрепарате различают:

- Одиночные.
- Парно расположенные клетки (диплококки).
- В виде тетрад (тетракокки).
- Цепочек (стрептококки, стрептобациллы).
- Пакетов (сарцины).
- Беспорядочных скоплений (стафилококки).

### Основные группы микроорганизмов

Метаболические свойства.

Различают бактерии:

- По типам усвоения углерода
  - *гетеротрофы* (используют углерод органических соединений);
  - *автотрофы* (используют углерод неорганических соединений).
- По типам дыхания
  - *аэробы* (растут на воздухе),
  - *анаэробы* (растут в бескислородной среде),
  - *факультативные анаэробы* (растут как в отсутствие, так и в присутствии кислорода),
  - *капнофилы* (растут при повышенном парциальном давлении углекислого газа).
- По типу расщепления глюкозы
  - *ферментирующие - бродильный* тип метаболизма (перенос электронов в бескислородной среде от источника энергии только на органические соединения, синтезированные клеткой);
  - *неферментирующие бактерии. Окислительный* тип метаболизма (перенос электронов через цепь "дыхательных" ферментов на кислород с образованием перекисных соединений).

### Основные группы микроорганизмов

По наличию особых (необязательных) структурных элементов различают бактерии:

- *Спорообразующие* (*Clostridia* spp., *Bacillus* spp.) и *аспорогенные* (энтеробактерии и др.);
- *Капсулированные* (*Klebsiella* spp., *S.pneumoniae*, *B.anthraxis* и др.);
- *Безкапсульные* (*Vibrio* spp., *Brucella* spp. и др.);
- *Подвижные* (образующие жгутики), например, многие грамотрицательные палочки;
- *Неподвижные* (многие кокки).

### Основные группы микроорганизмов

Антигенная структура.

По локализации, химической природе и физико-химическим свойствам у бактерий различают антигены нескольких типов:

- Термостабильный *О-антиген (соматический)* представлен боковыми полисахаридными цепями липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий;
- *К-антиген (капсульный, или оболочечный)* – термостабильными полисахаридами капсулы или термолабильными белками наружной мембраны грамотрицательных бактерий, а также клеточной стенки и капсулы грамположительных бактерий;
- *Н-антиген (жгутиковый)* – термолабильным белком, флагеллином жгутиков.
- Так, внутри вида *E.coli* насчитывают десятки серогрупп и сероваров, которые имеют специальные обозначения, например *E.coli* O157:H7 (возбудитель геморрагического колита с гемолитико-уремическим синдромом).

### Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<i>Грамположительные кокки</i>		
Семейство Micrococcaceae		
Staphylococcus	S.aureus	Фурункулы, мастит, остеомиелит, пневмония, сепсис, инфекции других локализаций
	S.epidermidis	
	S.saprophyticus	
Peptococcus	P.niger	Абсцессы, стоматит
	P. varius	
Семейство Streptococcaceae		
Streptococcus	S.pyogenes (serogrup A)	Импетиго, рожа, скарлатина, фарингит
	S. agalactiae (serogrup B)	Перинатальная инфекция, менингит, артрит и др.
	S.pneumoniae	Пневмония, бронхит, отит, менингит
	S. viridans	Гнойные процессы, эндокардит
Enterococcus	E.faecalis (serogrup D)	Инфекции МВП, желчных путей, кишечника, эндокардит
	E.faecium	

### Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<i>Грамотрицательные кокки</i>		
Семейство Neisseria		
Neisseria	N.gonorrhoeae	Гонорея
	N.meningitidis	Менингококковая инфекция
Moraxella	M.catarrhalis	Бронхит
Acinetobacter	M. Lacunata	Отит
	A. calcoaceticus	Бактериemia, перитонит, раневая инфекция, пиелонефрит, пневмония

### Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<i>Грамположительные палочки</i>		
Семейство Bacillaceae		
Bacillus	B. anthracis	Сибирская язва
Семейство Clostridiaceae		
Clostridium	C. botulinum	Ботулизм
	C. tetani	Столбняк
	C. histolyticum	Газовая анаэробная раневая инфекция
	C. perfringens	Пищевая токсикоинфекция
	C. septicum	Газовая анаэробная раневая инфекция, сепсис
	C. difficile	Псевдомембранозный колит
Семейство Corynebacteriaceae		
Corynebacteriaceae	C. diphtheriae	Дифтерия
	C. acne	Акне, фолликулит
Семейство Listeriaceae		
Listeria	L. monocytogenes	Листерия, менингит

### Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<i>Грамотрицательные палочки</i>		
Семейство Enterobacteriaceae		
Escherichia	E.coli	Инфекция МВП, брюшной полости, кишечника, нижних дыхательных путей
Citrobacter	C. freundii	Энтероколит, инфекция МВП, брюшной полости, раневая инфекция
Salmonella	S. typhi	Брюшной тиф
	S. paratyphi A,B,C	Паратиф
	S. enteritidis	Энтероколит
	S. typhimurium	Энтероколит, вторичный менингит
Shigella	S. dysenteriae	Дизентерия
	S. flexneri	
	S. boydii	
	S. sonnei	

### Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<i>Грамотрицательные палочки</i>		
Семейство Enterobacteriaceae		
Klebsiella	K. pneumoniae	Инфекции дыхательных путей, пиелонефрит, перитонит
	K. oxytoca	
	K. ozonae	
Enterobacter	E. cloacae	Инфекции МВП, другие инфекции (чаще госпитальные)
	E. aerogenes	
Proteus	P. mirabilis (индолнегативный)	Инфекции МВП, брюшной полости, желчных путей, инфекции других локализаций
	P. vulgaris (индолнегативный)	
Providencia	P. rettgeri	Разные инфекции (кожа, ЛОР, почки, брюшная полость), чаще вторичные
	P. alcalifaciens	
Morganella	M. morganii	Разные инфекции (кожа, ЛОР, почки, брюшная полость), чаще вторичные
Yersinia	Y. pestis	Чума
	Y. pseudotuberculosis	Псевдотуберкулез
	Y. enterocolitica	Кишечный перитонит

### Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<i>Грамотрицательные палочки</i>		
Семейство Pseudomonadaceae		
Pseudomonas	P. aeruginosa	Инфекции различной локализации (обычно госпитальные)
	P. fluorescens	
	P. maltii	Сип
Семейство Spirillaceae		
Vibrio	V. cholera	Холера
Campylobacter	C. fetus	Гастроэнтерит
	C. jejuni	
Helicobacter	H. pylori	Язвенная болезнь
Семейство Legionellaceae		
Legionella	L. pneumophila	Пневмония, болезнь легионеров

### Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<b>Грамотрицательные палочки</b>		
<b>Семейство Brucellaceae</b>		
Haemophilus	H. influenzae	Инфекции дыхательных путей, менингит, энцефалит, эндокардит
	H. parainfluenzae	
	H. ducreyi	Мягкий шанкр
Brucella	B. melitensis	Бруцеллез
Bordetella	B. pertussis	Коклюш
Francisella	F. tularensis	Туляремия
Pasteurella	P. multocida	Инфекции кожи после укусов животных.
<b>Семейство Bacteroidaceae</b>		
Bacteroides	B. fragilis	Абсцессы, инфекции брюшной полости, малого таза, желчных путей
	B. oralis	
	B. vulgatus	
	B. melaninogenicus	
	B. asaccharolyticus	
Fusobacterium	F. nucleatum	Инфекции полости рта, костей и суставов
	F. varium	
Leptotrichia	L. buccalis	Инфекции полости рта

### Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<b>Актиномицеты</b>		
<b>Семейство Actinomycetaceae</b>		
Nocardia	N. asteroides	Легочный нocardioз
Actinomyces	A. israelii	Актиномикоз
<b>Семейство Mycobacteriaceae</b>		
Mycobacterium	M. tuberculosis	Туберкулез
	M. bovis	Туберкулез
	M. avium-intracellulare	Микобактериоз
	M. leprae	Лепра
<b>Спирохеты</b>		
<b>Семейство Spirochaetaceae</b>		
Treponema	T. pallidum	Сифилис
Borrelia	B. recurrentis	Возвратный тиф
	B. burgdorferi	Боррелиоз (Лайма)
<b>Семейство Leptospiraceae</b>		
Leptospira	L. interrogans	Лептоспироз

### Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<b>Риккетсии и хламидии</b>		
<b>Семейство Rickettsiaceae</b>		
Rickettsia	R. prowazekii	Эндемический сыпной тиф
	R. conori	Марсельская лихорадка
	R. orientalis	Лихорадка цингугамуши
	R. rickettsii	Лихорадка скалистых гор
	R. typhi	Эндемический сыпной тиф
Coxiella	C. burnetti	Ку – лихорадка
<b>Семейство Chlamydiaceae</b>		
Chlamydia	C. trachomatis	Трахома, уретрит, венерическая лимфогранулема
	C. psittaci	Орнитоз (пневмония)
	C. pneumoniae	Пневмония
<b>Микоплазмы</b>		
<b>Семейство Mycoplasmataceae</b>		
Mycoplasma	M. pneumoniae	Пневмония
	M. hominis	Сальпингит
Ureaplasma	U. urealyticum	Уретрит

### ВИРУСЫ

- Вирусы, в зависимости от нуклеиновой кислоты, несущей генетическую информацию, подразделяют на РНК-содержащие и ДНК-содержащие.

### Основные семейства вирусов и их представители, имеющие медицинское значение

РНК-содержащие вирусы	ДНК-содержащие вирусы
Picornaviridae (вирус полиомиелита, Коксаки, ЕСНО и др.)	Parvoviridae (вирус В19, инфекционный эритроцитоз и др.)
Togaviridae (вирус клещевого энцефалита, вирус гепатита С, вирус краснухи и др.)	Parvoviridae (папилломавирусы человека 1-60 типов, вирусы JC, BK)
Caliciviridae (вирус Норwalk, вирус гепатита E и др.)	Adenoviridae (аденовирусы 1-39 типов и др.)
Coronaviridae (коронавирусы)	Herpesviridae (вирус простого герпеса 1 и 2, вирус опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и др.)
Retroviridae (вирусы иммунодефицита человека 1 и 2 и др.)	Rovviridae (вирус натуральной оспы, контагиозного моллюска и др.)
Bunyaviridae (вирус крымско-конголезской лихорадки, хантавирусы и др.)	
Arenaviridae (вирус Ласса и др.)	
Ortomyxoviridae (вирус гриппа и др.)	
Paramyxoviridae (вирусы паратифа, эндемического паротита, кори, РС-вирус и др.)	
Rhabdoviridae (вирус бешенства)	
Reoviridae (ротавирусы, лихорадка Кемерово и др.)	
Filoviridae (вирус Марбург, Эбола и др.)	

### ГРИБЫ

- Грибы с практической точки зрения подразделяют на дрожжеподобные (типичный представитель - Candida spp.), лучистые или филаментозные (типичные представители - дерматофиты - Microsporum spp., Epidermophyton spp., Trichophyton spp.) и диморфные (например, Coccidioides immitis).
- Распространенность инфекций, вызываемых теми или иными грибами, имеет определенную географическую зависимость (например, диморфные грибы встречаются практически исключительно в Южной Америке). В то же время, другие грибковые инфекции (например, кандидозы) имеют повсеместное распространение. Однако, их частота значительно выше у определенных контингентов пациентов (например, с иммунодефицитными состояниями, после трансплантации органов, при ряде онкологических заболеваний).
- Кроме того, были идентифицированы заболевания, вызванные грибковыми возбудителями, ранее считавшимися непатогенными для человека. Так, например, описаны инфекции у пациентов со СПИДом, вызванные Penicillium marneffei.

## Идентификации микроорганизмов

- Принципы идентификации, изложенные в Определителе бактерий Берджи, 9-е издание которого вышло в 1994 г., нашли наибольшее распространение в практической бактериологии.
- В соответствии с ними (на основе строения клеточной стенки и отношения к окраске по Граму) бактерии разделены на 35 групп, входящих в 4 категории:
- I – грамотрицательные зубактерии;
- II – грамположительные зубактерии;
- III – зубактерии, лишенные клеточной стенки – микоплазмы (*Mollicutes*);
- IV – археобактерии (*Archaea*).
- Патогенные для человека виды относятся к зубактериям (I–III).
- Далеко не все представители перечисленных родов имеют медицинское значение. Поэтому на практике необходимо учитывать не только родовую и видовую принадлежность выделенного микроорганизма, но в ряде случаев и патогенный потенциал штамма (например, принадлежность *E. coli* к определенному патогенному варианту), локализацию его в организме и степень обсеменности им клинического материала.

Определитель бактерий Берджи. Под ред. Дж. Хоупта, Н. Круга, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уильямса. 9-е изд. В 2 т. Пер. с англ. под ред. Г.А. Заварзина. М.: Мир; 1997.

## Основные патогенные и условно-патогенные для человека бактерии

Группа (категория)	Таксоны
1(I) Спирохеты	Роды <i>Treponema</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Leptospira</i>
2(II) Аэробные и микроаэрофильные, подвижные, спиральные и изогнутые грамотрицательные бактерии	Роды <i>Campylobacter</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>Spirillum</i> , <i>Wolinella</i>
4(I) Грамотрицательные, аэробные и микроаэрофильные палочки и кокки	Роды <i>Achromobacter</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Agrobacterium</i> , <i>Aflipia</i> , <i>Alcaligenes</i> , <i>Bartonella</i> , <i>Bordetella</i> , <i>Brucella</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Flavobacterium</i> , <i>Francisella</i> , <i>Kingella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Morococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Stenotrophomonas</i>
5(I) Факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки:	
Семейства энтеробактерий (1)	1. Роды <i>Cedecea</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Edwardsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Ewingella</i> , <i>Hafnia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Kluyvera</i> , <i>Leclercia</i> , <i>Morganella</i> , <i>Pantoea</i> , <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Tatumella</i> , <i>Yersinia</i>
Вибрионов (2)	2. Роды <i>Aeromonas</i> , <i>Plesiomonas</i> , <i>Vibrio</i>
Пастерелл (3)	3. Роды <i>Actinobacillus</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Pasteurella</i>
Не отнесенные к ним роды (4)	4. Роды <i>Calymatobacterium</i> , <i>Carnocystophaga</i> , <i>Cardiobacterium</i> , <i>Chromobacterium</i> , <i>Eikenella</i> , <i>Gardencella</i> , <i>Streptobacillus</i>
6(I) Грамотрицательные анаэробные прямые, изогнутые и спиральные бактерии	Роды <i>Anaerobiospirillum</i> , <i>Anaerorhabdus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i>
8(I) Анаэробные грамотрицательные кокки	Род <i>Veillonella</i>

## Основные патогенные и условно-патогенные для человека бактерии

Группа (категория)	Таксоны
9(I) Риккетсии и хламидии:	
Семейства риккетсий (1)	1. <i>Coxiella</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Rickettsia</i>
Хламидий (2)	2. <i>Chlamydia</i> , <i>Chlamydomydia</i>
17(II) Грамположительные кокки	Роды <i>Aerococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Gemella</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i>
18(II) Грамположительные палочки и кокки, образующие эндоспории	Роды <i>Bacillus</i> , <i>Clostridium</i>
19(II) Не образующие спор грамположительные палочки правильной формы	Роды <i>Erysipelothrix</i> , <i>Listeria</i>
20(II) Не образующие спор грамположительные палочки неправильной формы	Роды <i>Actinomyces</i> , <i>Arcanobacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Corinebacterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Rothia</i>
21(II) Микобактерии	Род <i>Mycobacterium</i>
22, 25, 26(II) Актиномицеты	Роды <i>Actinomyces</i> , <i>Gordonia</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Oerskovia</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Streptomyces</i> , <i>Tsukamurella</i>
30(III) Микоплазмы (или молликуты)	Роды <i>Mycoplasma</i> , <i>Ureaplasma</i>

## Методы определения чувствительности к антибиотикам

### Методы определения чувствительности к антибиотикам

Получение корректных данных возможно только при грамотном выполнении всех звеньев бактериологического исследования:

- взятия клинического материала,
- транспортировки его в бактериологическую лабораторию,
- идентификации возбудителя до определения его чувствительности к антибиотикам,
- интерпретации полученных результатов.

### Методы определения чувствительности к антибиотикам

- Однако необходимо отметить, что несмотря на постоянное совершенствование технологий и внедрение в рутинную практику новых, более чувствительных и специфичных методов идентификации микроорганизмов, правила забора клинического материала остаются неизменными.
- Правильный выбор соответствующего образца для исследования (например, недопустимо использование мазков из зева для определения возбудителя пневмонии);
- Оценка риск/польза для пациента при выборе соответствующего метода забора материала (например, использование надлобковой пункции мочевого пузыря требуется очень небольшой группе пациентов);
- Проведение забора материала до начала антимикробной терапии (при заборе образца после её начала микробиологическое исследование часто даёт отрицательный результат);
- Доставка материала в лабораторию в возможно короткие сроки (в целом, не позднее 2 ч после забора) в соответствующих транспортных контейнерах и при определённом температурном режиме. (Исключением является использование специальных транспортных сред, когда сроки доставки могут увеличиваться до 24 ч.)

## Методы определения чувствительности к антибиотикам

### Определение чувствительности бактерий к антибиотикам:

#### 1. Диффузионные методы

- с использованием дисков с антибиотиками;
- с помощью Е-тестов.

#### 2. Методы разведения

- разведение в жидкой питательной среде (бульоне);
- разведение в агаре.

## Диско-диффузионный метод

- При определении чувствительности диско-диффузионным методом на поверхность агара в чашке Петри наносят бактериальную суспензию определенной плотности (обычно эквивалентную стандарту мутности 0,5 по McFarland) и затем помещают диски, содержащие определенное количество антибиотика.
- Диффузия антибиотика в агар приводит к формированию зоны подавления роста микроорганизмов вокруг дисков.
- После инкубации чашек в термостате при температуре 35-37°C в течение ночи учитывают результат путем измерения диаметра зоны вокруг диска в миллиметрах.

## Диско-диффузионный метод



### Типичные ошибки определения чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом

- Методологические:
  - Нестандартизованные диски.
  - Нестандартизованные среды.
  - Нарушение условий хранения.
  - Изменение посевной дозы микробов.
  - Неадекватные критерии чувствительности.
- Объективные:
  - Низкий уровень экспрессии факторов резистентности.
  - Плохая диффузия антибиотика в агар.

## Е-тест

- Определение чувствительности микроорганизма с помощью Е-теста проводится аналогично тестированию диско-диффузионным методом.
- Отличие состоит в том, что вместо диска с антибиотиком используют полоску Е-теста, содержащую градиент концентраций антибиотика от максимальной к минимальной.
- В месте пересечения эллипсовидной зоны подавления роста с полоской Е-теста получают значение минимальной подавляющей концентрации (МПК).

## Е-тест





### Диффузионные методы

- Несомненным достоинством диффузионных методов является простота тестирования и доступность выполнения в любой бактериологической лаборатории.
- Однако с учетом высокой стоимости Е-тестов для рутинной работы обычно используют диско-диффузионный метод.

### Методы разведения

- Методы разведения основаны на использовании двойных последовательных разведений концентраций антибиотика от максимальной к минимальной (например от 128 мкг/мл, 64 мкг/мл, и т.д. до 0,5 мкг/мл, 0,25 мкг/мл и 0,125 мкг/мл).

### Методы разведения

*В жидкой питательной среде или в агаре*

- При этом антибиотик в различных концентрациях вносят в жидкую питательную среду (бульон) или в агар.
- Затем бактериальную суспензию определенной плотности, соответствующую стандарту мутности 0,5 по McFarland, помещают в бульон с антибиотиком или на поверхность агара в чашке.
- После инкубации в течение ночи при температуре 35°-37°С проводят учет полученных результатов.

### Методы разведения

- Наличие роста микроорганизма в бульоне (помутнение бульона) или на поверхности агара, свидетельствует о том, что данная концентрация антибиотика недостаточна, чтобы подавить его жизнеспособность. По мере увеличения концентрации антибиотика рост микроорганизма ухудшается.
- Первую наименьшую концентрацию антибиотика (из серии последовательных разведений), где визуально не определяется бактериальный рост принято считать *минимальной подавляющей концентрацией* (МПК). Измеряется МПК в мг/л или мкг/мл.
- *Минимальная подавляющая концентрация* (МПК) – наименьшая концентрация антибиотика (мг/л или мкг/мл), которая *in vitro* полностью подавляет видимый рост бактерий.

Определение значения МПК методом разведения в жидкой питательной среде.

Концентрация антибиотика (мг/л)									
Контроль									
0	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	
									
Рост микроорганизма					МПК		Роста нет		

Для характеристики активности препарата в отношении микроорганизмов используют следующие показатели:

- *Минимальная подавляющая концентрация* (МПК), т.е. наименьшая концентрация АМП (в мкг/мл, мг/л), подавляющая видимый рост микроорганизма *in vitro*;
- *Минимальная концентрация, подавляющая in vitro* рост 90% всех исследованных штаммов данного вида микроорганизма (МПК90);
- *Минимальная концентрация, подавляющая in vitro* рост 50% всех штаммов (МПК50).

### Методы разведения

- Кроме данного показателя иногда определяют показатель **МБК**
- **Минимальная бактерицидная концентрация (МБК)** – это наименьшая концентрация антибиотика (мг/л или мкг/мл), которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9% микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени.

### Методы разведения

- Значение МБК используют при терапии антибиотиками, обладающими бактериостатическим действием, или при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии у особой категории больных.
- Частными случаями для определения МБК могут быть, например, бактериальный эндокардит, остеомиелит или генерализованные инфекции у пациентов с иммунодефицитными состояниями.

### Интерпретация результатов определения чувствительности

- Существуют два подхода к интерпретации результатов определения чувствительности:
  - Микробиологический,
  - Клинический.

### Критерии интерпретации чувствительности бактерий

Категория чувствительности микроорганизма	Микробиологическая характеристика	Клиническая характеристика
Чувствительный	Не имеет механизмов резистентности	Терапия успешна при использовании обычных доз
С промежуточной резистентностью	Субпопуляция, находящаяся между чувствительной и резистентной	Терапия успешна при использовании максимальных доз или при локализации инфекции в местах, где антибиотик накапливается в высоких концентрациях
Резистентный	Имеет механизмы резистентности	Нет эффекта от терапии при использовании максимальных доз

### Национальный Комитет по клиническим лабораторным стандартам, США

- Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США - организация, занимающаяся разработкой стандартов лабораторных исследований для лабораторий различного профиля, в том числе микробиологических лабораторий.
- Стандарты NCCLS наиболее широко используются в мире.

### Интерпретация зон угнетения роста микроорганизмов согласно Методическим указаниям и NCCLS

Возбудитель	Название	Антибиотик					
		NCCLS*			методические указания**		
		Нагрузка диска (мг)	Диаметр зоны задержки роста (мм)	Чувствительность	Нагрузка диска (мг)	Диаметр зоны задержки роста (мм)	Чувствительность
Стафилококки	Пенициллин	10	≥29	≤28	6	≥29	≤20
	Оксациллин	1	≥13	≤10	10	≥20	≤15
	Цефазолин	30	≥18	≤14	30	≥19	≤14
	Ванкомицин	30	≥15				НЕ УКАЗАНО
S. pneumoniae	Пенициллин	См. 1 мг оксациллина			6	≥17	≤10
	Оксациллин	1	≥20		10	≥20	≤15
	Ванкомицин	30	≥17				НЕ УКАЗАНО
	Эритромицин	15	≥21	≤15	15	≥22	≤17
P. aeruginosa	Карбенциллин	100	≥17	≤13	100	≥15	≤11
	Гентамицин	10	≥15	≤12	10	≥16	≤15
	Амикацин	30	≥17	≤14			НЕ УКАЗАНО
	Ципрофлоксацин	5	≥21	≤15			НЕ УКАЗАНО
	Имипенем	10	≥16	≤13			НЕ УКАЗАНО
	Цефтазидим	30	≥18	≤14			НЕ УКАЗАНО

Примечания: \* тип среды – Mueller Hinton agar, \*\* - тип среды – AG B

## Инфекционный процесс

- Инфекция – микробиологический и клинический феномен, характеризующийся воспалительным ответом на присутствие микроорганизмов или инвазией микроорганизмами стерильных тканей.

Bone et al., 1992

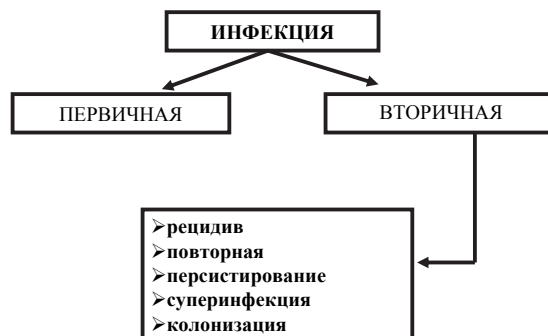
## Этапы инфекционного процесса

- Адгезия микроорганизмов к эпителию клеткам хозяина.
- Инвазия микроорганизмов во внутренние среды хозяина.
- Пролиферация микроорганизмов во внутренних средах хозяина.

## Факторы противоинфекционной защиты человека

- Механические (кожа, слизистые, ворсинки и др.).
- Колонизационная резистентность (нормальная микрофлора кожи, ЖКТ).
- Клеточные факторы (лейкоциты, макрофаги).
- Гуморальные факторы (лизозим, комплемент, иммуноглобулины).
  - Против условно-патогенных микроорганизмов специфический иммунитет не вырабатывается.
  - Для включения полного клеточно-гуморального комплекса противоинфекционной защиты требуется 48-72 часа.

## Характеристика инфекционного процесса



## Характеристика инфекционного процесса

- **Первичная инфекция** - инфекционное заболевание определенной локализации (вызванное определенным микроорганизмом), ранее не наблюдавшееся у данного больного.
- **Рецидив** - вторичное инфекционное заболевание той же локализации, вызываемое тем же самым видом микроба (как правило, в течение 1-2 недель после окончания лечения).
- **Повторная инфекция** - вторичное инфекционное заболевание, вызываемое другим видом микроорганизма (как правило, через 2 и более недели после окончания лечения).

## Характеристика инфекционного процесса

- **Персистирование** - повторное выявление тех же микроорганизмов на фоне проводимой антибактериальной терапии или сразу после ее завершения.
- **Суперинфекция** - вторичное инфекционное заболевание той же или другой локализации, вызванное различными видами микроорганизмов, возникающее на фоне проводимой антибактериальной терапии или вскоре после ее завершения.
- **Колонизация** - обнаружение микроорганизмов до или после проведенной антибактериальной терапии при отсутствии клинических признаков инфекции.

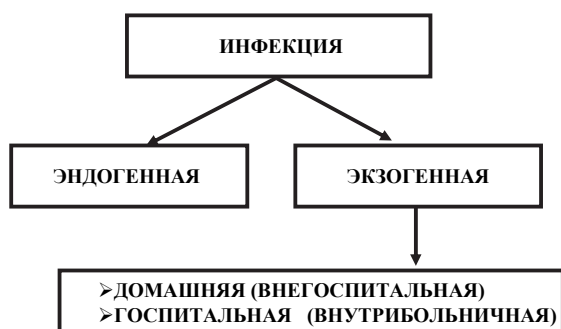
### Виды инфекционного процесса по этиологическому фактору



### Виды инфекционного процесса по этиологическому фактору

- **Моноинфекция** - инфекционное заболевание, вызванное одним видом микроорганизмов.
- **Смешанная** - в возникновении инфекционного заболевания принимают участие два или более видов микроорганизмов.

### Виды инфекционного процесса по источнику возникновения



### Виды инфекционного процесса по источнику возникновения

- **Эндогенная инфекция** - инфекционное заболевание, вызванное микроорганизмами, в норме колонизирующими в различных тканях организма человека (кожа, слизистые, полость рта, кишечник).
- **Экзогенная инфекция** - инфекционное заболевание, вызванное микроорганизмами, попавшим в макроорганизм извне.
- **Домашняя инфекция** - Экзогенная инфекция, возникшая у больного вне стационара.
- **Госпитальная инфекция** - Экзогенная инфекция, вызванная госпитальными штаммами микробов; возникает у больных, находящихся в стационаре более 48 часов при условии отсутствия у них признаков инфекционного заболевания при поступлении в стационар; характеризуется устойчивостью микроорганизмов ко многим антибактериальным препаратам.

### Бактериальные инфекции

#### Внебольничные инфекции:

- Региональное сходство.
- Предсказуемость этиологии и чувствительности возбудителей.
- Эффективность антибиотиков прогнозируема.

#### Госпитальные (нозокомиальные) инфекции:

- Различия между медицинскими учреждениями и лечебными отделениями.
- Этиология и чувствительность возбудителей менее предсказуемы.
- Эффективность антибиотиков варьирует.

### Антимикробная терапия

- **Антимикробная терапия** – лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы
- **Цель антимикробной терапии** – эрадикация возбудителя заболевания

### Отличительные особенности антибиотиков как лекарственных препаратов

- Мишень действия – микроорганизм.
- Избирательность действия на прокариотическую клетку.
- Снижение активности и эффективности со временем.

### АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

*Антимикробные препараты различаются по:*

- Происхождению;
- Химической структуре (например, β-лактамы антибиотики имеют в своей структуре β-лактамное кольцо, макролиды - макроциклическое лактонное кольцо);
- Типу действия (бактериостатические препараты, и бактерицидные препараты);
- По механизму действия (подавляющие синтез клеточной стенки, синтез протеинов и т.д.);
- Спектру активности и др.

### Антимикробные препараты

#### Антибиотики

- Вещества биологического происхождения или продукты их химической модификации.

#### Химиопрепараты

- Вещества не встречающиеся в живой природе.

### АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

*Антимикробные препараты различаются по происхождению:*

- Природные антибиотики (продукты жизнедеятельности бактерий, грибов, актиномицетов);
- Полусинтетические производные природных антибиотиков;
- Синтетические АМП, полученные в результате химического синтеза.

### АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

*Антимикробные препараты различаются по типу действия.*

- Антибиотики делят на **бактерицидные** β-лактамы, аминогликозиды, полимиксины) и **бактериостатические** (макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол).
- В результате **бактерицидного** действия микробы гибнут, **бактериостатического** - только теряют способность делиться.
- В этом случае организм окончательно избавляется от возбудителя с помощью факторов иммунитета. Поэтому бактерицидные антибиотики более выгодны, особенно в условиях неполноценного функционирования системы иммунитета.

### АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- **Постантибиотический эффект (ПАЭ)**, это подавление роста микроорганизмов в течение некоторого времени после снижения концентрации препарата в очаге инфекции ниже минимальной подавляющей концентрации.
- Практически все препараты проявляют ПАЭ *in vitro* в отношении чувствительных к ним грам-положительных бактерий, таких как стафилококки и стрептококки.
- Продолжительный ПАЭ в отношении грамотрицательных палочек наблюдается при воздействии препаратов, нарушающих синтез белка или нуклеиновых кислот (например, аминогликозиды, фторхинолоны, тетрациклины, хлорамфеникол).
- В то же время, β-лактамы практически не оказывают ПАЭ при воздействии на грамотрицательные палочки, исключение составляют карбапенемы (имипенем, меропенем), которые отличаются продолжительным ПАЭ, в первую очередь в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

## АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

*Антимикробные препараты различаются по механизму действия*

- Нарушение синтеза клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, циклосерин);
- Нарушение структуры клеточных мембран (полимиксины);
- Ингибирование синтеза белка в рибосомах
- Ингибирование синтеза нуклеиновых кислот

## Мишени действия АМП

Клеточная структура	Антимикробный препарат
Клеточная стенка	Пенициллины
	Цефалоспорины
	Бацитрацин
	Гликопептиды
	Циклосерин
	Фосфомицин
Рибосома	Хлорамфеникол
	Макролиды
	Фузидиевая кислота
	Тетрациклины
	Аминогликозиды

## Мишени действия АМП

Клеточная структура	Антимикробный препарат
Нуклеиновые кислоты	Хинолоны
	Рифампицин
	Нитроимидазолы
	Нитрофураны
Клеточная мембрана	Полимиксины
Синтез фолатов	Сульфаниламиды
	Диаминопиримидины

## Влияние фармакодинамических параметров АМП на клинические эффекты

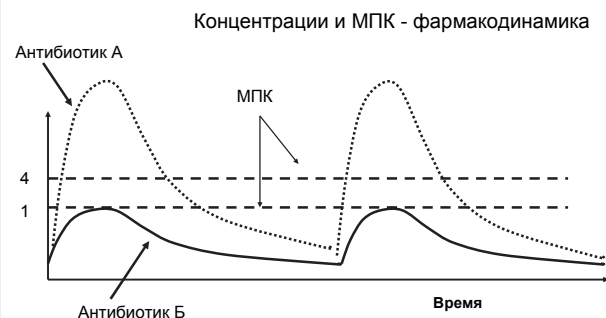
При применении какого антибиотика для лечения E.coli-инфекции – А или Б прогнозируется более высокая эффективность ?

Антибиотик А                      МПК = 4 мг/л  
Антибиотик Б                      МПК = 1 мг/л

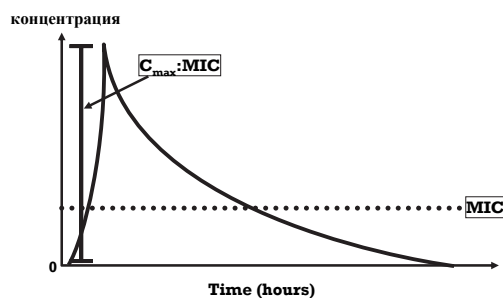
Ответы:

- Антибиотика Б
- Антибиотика А
- Невозможно прогнозировать

При применении какого антибиотика – А или Б прогнозируется более высокая эффективность ?

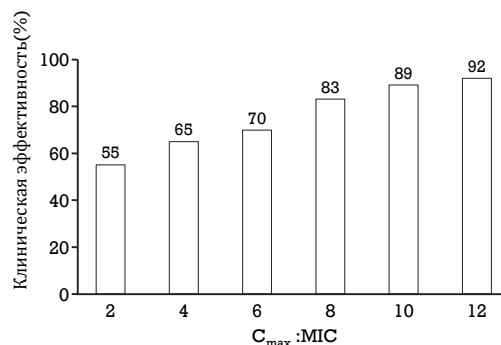


### Концентрация - зависимый эффект.



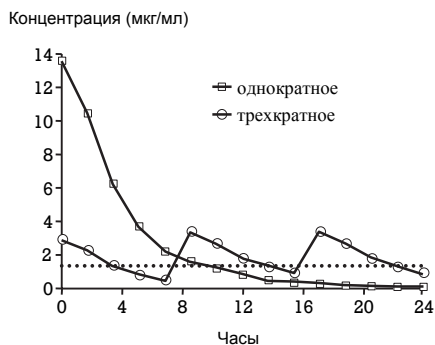
$C_{max}$  = Максимальная плазменная концентрация

### Аминогликозиды . $C_{max}$ /МПК и клинический результат



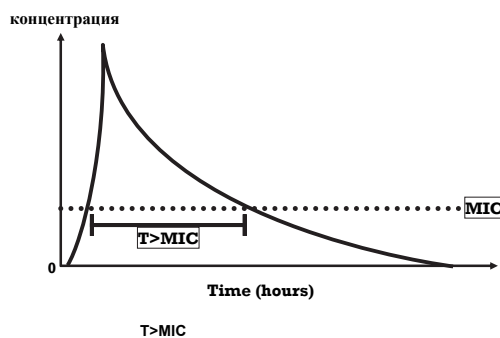
Moore et al. J Infect Dis 1987;155:93-99

### Однократное и трехкратное введение аминогликозидов



Nicolau et al. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:650-655

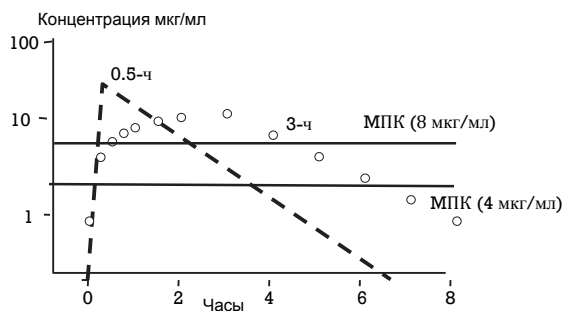
### Время - зависимый эффект.



### Увеличение соотношения T>MIC

- Высокая доза.
- Сокращение промежутков между введениями.
- Повышение фармакодинамического профиля внутри класса препаратов.
- Увеличение продолжительности инфузии.

### Меропенем 500мг в виде 0,5 часовой и 3-х часовой инфузии

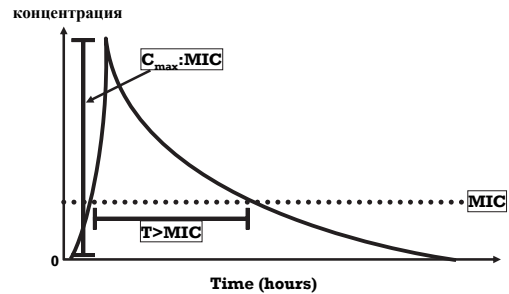


Dandekar. ICAAC 2002 [Abstr. A-1386]

### Продленная инфузия

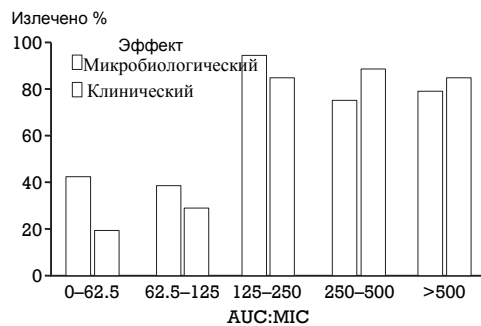
- Приводит к максимальному соотношению  $T > MIC$  для препаратов с коротким периодом полужизни.
- Максимальная эффективность при сниженной дозе.
- Снижение дозы – уменьшение вероятности побочных эффектов и стоимости.

### Концентрация- и время- зависимый эффект.



AUC = Площадь под кривой концентрация - время  
 $C_{max}$  = Максимальная плазменная концентрация

### Фторхинолоны при нозокомиальной пневмонии: дозы и результат лечения.



Forrest et al. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1073-1081

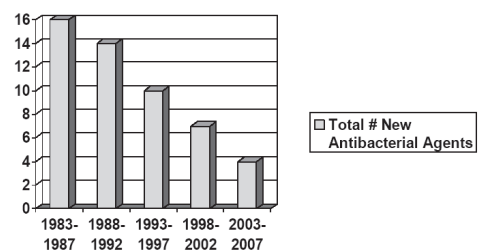
### ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ/ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

	$C_{max}/MPK$	$T > MPK$	ППК/МПК
Класс	Аминогликозиды, фторхинолоны	Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, макролиды, клиндамицин	Фторхинолоны, азитромицин, кетолиды, даптомицин, линезолид
Классификация	Концентрация-зависимый	Время-зависимый	Концентрация- и время-зависимый
Стратегия дозирования	Использовать высокие дозы	Оптимизировать длительность поддержания концентраций	Использовать высокие дозы

### Современные проблемы антимикробной химиотерапии

- Рост антибиотикорезистентности в стационарах и в популяции.
- Недооценка проблемы госпитальных инфекций.
- Изменяющаяся со временем активность и эффективность антибактериальных препаратов и возрастающий «дефицит» надежных антибиотиков.
- Сложности стандартизации антимикробной терапии.
- Чрезмерное использование антибиотиков в популяции (медицина, ветеринария, сельское хоз-во, ср-ва гигиены).
- Проблемы этиологической диагностики инфекций.
- Новые и возвращающиеся инфекции.

### Новые антибактериальные препараты, одобренные FDA



Spellberg, et. al., CID May 1 2004, Modified



## Некоторые вопросы организации антимикробной терапии инфекционных заболеваний

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

ДЕКЛАРАЦИЯ ПО БОРЬБЕ С АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ  
принята на Всемирном Дне Резистентности  
(16 сентября 2000 года, Торонто, Онтарио, Канада)

- Мониторинг резистентности и эпидемиологический надзор должны стать рутинными как в поликлинике, так и в стационаре.
- Во всем мире должно быть прекращено применение антибиотиков в качестве стимуляторов роста в животноводстве.
- Рациональное применение АП является основным мероприятием по снижению резистентности.
- Создание образовательных программ для врачей и фармацевтов, назначающих АП.
- Разработка новых АП.

### Причины необходимости разработки стратегии по использованию антимикробных препаратов



### Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Глобальный уровень (уровень МЗ и соц. развития РФ))

#### Мероприятия:

- ✓ Создание образовательных программ для врачей и фармацевтов, назначающих и отпускающих антимикробные препараты (АП);
- ✓ Больше внимания уделять просветительской работе среди населения, использующих АП;
- ✓ Необходимо пересмотреть подходы к применению АП с профилактической и лечебной целью в ветеринарии;
- ✓ Разработка АП специфично-действующих на патогенных М/О или тропных к различным системам человеческого организма;
- ✓ Создание биоутилизируемых АП;
- ✓ Создание специализированных институтов осуществляющих контроль за развитием резистентности.

### Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Территориальный уровень)

#### Мероприятия:

- ✓ Создание комитета по контролю за использованием антимикробных препаратов (АМП);
- ✓ Разработка ориентированных алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Мониторинг соблюдения алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Внедрение программ инфекционного контроля;
- ✓ Разработка ограничительных списков использования АП;
- ✓ Фармакоэпидемиологические исследования использования АП;
- ✓ Контроль за отпуском АП в аптеках края;
- ✓ Разработка программ по контролю качества работы бактериологических лабораторий;
- ✓ Образовательные программы.

### Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Локальный уровень )

- Проведение локального этиологического мониторинга возбудителей с оценкой резистентности.
- Изменение методологических подходов к проведению эмпирической антибактериальной терапии, которая должна стать ориентированной.
- Создание системы, позволяющей проводить мониторинг использования антимикробных химиопрепаратов (выбор ЛП, дозы, пути введения, кратность, количество курсов), оценивать её результаты и создавать соответствующие рекомендации.
- Разработка образовательных программ, направленных на повышение уровня знаний медицинского персонала по вопросам рационального использования антимикробных препаратов.

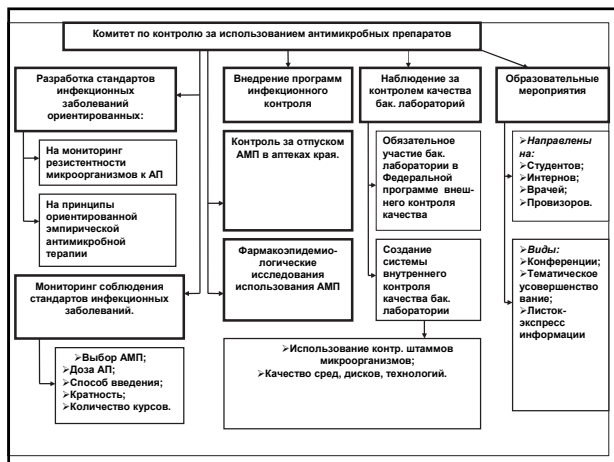
## Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Территориальный уровень)

### Мероприятия:

- ✓ Создание комитета по контролю за использованием антимикробных препаратов (АМП);
- ✓ Разработка ориентированных алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Мониторинг соблюдения алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Внедрение программ инфекционного контроля;
- ✓ Разработка ограничительных списков использования АМП;
- ✓ Фармакоэпидемиологические исследования использования АМП;
- ✓ Контроль за отпуском АМП в аптеках края;
- ✓ Разработка программ по контролю качества работы бактериологических лабораторий;
- ✓ Образовательные программы.

## Комитет по контролю за использованием антимикробных препаратов

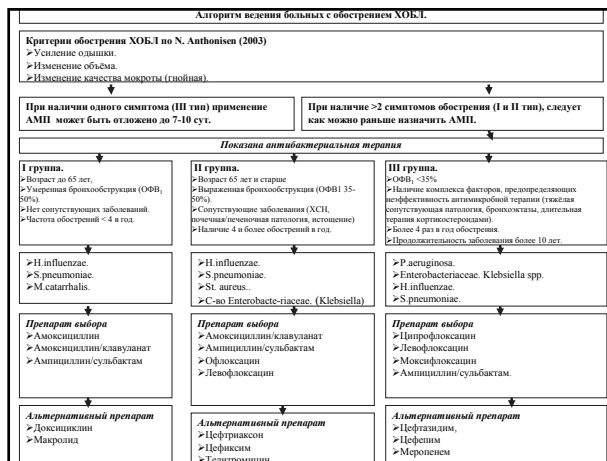
- ✓ Контроль за отпуском АМП в аптеках края.
- ✓ Фармакоэпидемиологические исследования использования АМП
- ✓ Разработка ограничительных списков использования АМП
- ✓ Разработка алгоритмов гнойно-септических заболеваний ориентированных:
- ✓ Мониторинг соблюдения алгоритмов гнойно-септических заболеваний
- ✓ Внедрение программ инфекционного контроля
- ✓ Наблюдение за контролем качества бак. лабораторий
- ✓ Образовательные мероприятия



## Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Территориальный уровень)

### Мероприятия:

- ✓ Создание комитета по контролю за использованием антимикробных препаратов (АМП);
- ✓ Разработка ориентированных алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Мониторинг соблюдения алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Внедрение программ инфекционного контроля;
- ✓ Разработка ограничительных списков использования АМП;
- ✓ Фармакоэпидемиологические исследования использования АМП;
- ✓ Контроль за отпуском АМП в аптеках края;
- ✓ Разработка программ по контролю качества работы бактериологических лабораторий;
- ✓ Образовательные программы.



### Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Территориальный уровень)

#### Мероприятия:

- ✓ Создание комитета по контролю за использованием антимикробных препаратов (АМП);
- ✓ Разработка ориентированных алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Мониторинг соблюдения алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний (ОИЛС);
- ✓ Внедрение программ инфекционного контроля;
- ✓ Разработка ограничительных списков использования АМП;
- ✓ Фармакоэпидемиологические исследования использования АМП;
- ✓ Контроль за отпуском АМП в аптеках края;
- ✓ Разработка программ по контролю качества работы бактериологических лабораторий;
- ✓ Образовательные программы.

### Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Территориальный уровень)

#### Мероприятия:

- ✓ Создание комитета по контролю за использованием антимикробных препаратов (АМП);
- ✓ Разработка ориентированных алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Мониторинг соблюдения алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Внедрение программ инфекционного контроля;
- ✓ Разработка ограничительных списков использования АМП;
- ✓ Фармакоэпидемиологические исследования использования АМП;
- ✓ Контроль за отпуском АМП в аптеках края;
- ✓ Разработка программ по контролю качества работы бактериологических лабораторий;
- ✓ Образовательные программы.



### Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Территориальный уровень)

#### Мероприятия:

- ✓ Создание комитета по контролю за использованием антимикробных препаратов (АМП);
- ✓ Разработка ориентированных алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Мониторинг соблюдения алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Внедрение программ инфекционного контроля;
- ✓ Разработка ограничительных списков использования АМП;
- ✓ Фармакоэпидемиологические исследования использования АМП;
- ✓ Контроль за отпуском АМП в аптеках края;
- ✓ Разработка программ по контролю качества работы бактериологических лабораторий;
- ✓ Образовательные программы.

### Разработка ограничительных списков использования АП

#### По уровню назначения:

- ✓ Лечащий врач;
- ✓ Лечащий врач совместно с зав. отделением;
- ✓ Консилиум совместно с клин. фармакологом

#### По типу ограничения:

- ✓ Уровень резистентности;
- ✓ Возраст;
- ✓ Безопасность ЛП;
- ✓ Состоянии органов биотрансформации и экскреции ЛП;
- ✓ Стоимости ЛП.

### Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Территориальный уровень)

#### Мероприятия:

- ✓ Создание комитета по контролю за использованием антимикробных препаратов (АМП);
- ✓ Разработка ориентированных алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Мониторинг соблюдения алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Внедрение программ инфекционного контроля;
- ✓ Разработка ограничительных списков использования АМП;
- ✓ Фармакоэпидемиологические исследования использования АМП;
- ✓ Контроль за отпуском АМП в аптеках края;
- ✓ Разработка программ по контролю качества работы бактериологических лабораторий;
- ✓ Образовательные программы.

Сравнительная структура стационарного потребления АМП в ДДД на 100 койко-дней, 2007г.

ATC	Группы АМП	ККБ №1	МУЗ ГБ №10	301 ОВГ	ЛПУ Нидерланды, 2006	ЛПУ Дания, 2005
J01AA	Тетрациклины	0,00	3,53	2,86	1,5	0,3
J01CA	Пенициллины с расширенным спектром	0,15	16,93	5,85	6,00	13,00
J01CE	$\beta$ -лактамы чувствительные пенициллины	0,00	5,64	3,86	1,4	12,3
J01CR	Пенициллины - ингибитор $\beta$ -лактамы	5,91	0,25	0,46	12,8	1,2
J01DA	Цефалоспорины	9,75	7,02	11,38	7	8,8
J01DH	Карбапенемы	1,74	0,01	0,24	0,5	1,1
J01E	Сульфаниламиды и триметоприм	0,05	0,01	0,00	2,70	3,50
J01FA	Минициклы	1,22	1,08	2,29	2,3	2,9
J01FF	Линкозамиды	0,00	2,61	2,98	1,8	0,2
J01G	Аминогликозиды	2,83	12,29	5,66	2,2	2
J01MA	Фтороксолоны	2,08	6,80	10,66	6,5	6,2
J01XA	Гликопептиды	0,00	0,01	0,09	0,6	0,5
J01XD	Проксидные нитроимины	1,55	3,90	1,11	1,7	2,6
J01		25,29	60,07	47,43	53,80	62,40

### Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Территориальный уровень)

#### Мероприятия:

- ✓ Создание комитета по контролю за использованием антимикробных препаратов (АМП);
- ✓ Разработка ориентированных алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Мониторинг соблюдения алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Внедрение программ инфекционного контроля;
- ✓ Разработка ограничительных списков использования АМП;
- ✓ Фармакоэпидемиологические исследования использования АМП;
- ✓ Контроль за отпуском АМП в аптеках края;
- ✓ Разработка программ по контролю качества работы бактериологических лабораторий;
- ✓ Образовательные программы.

### Контроль за отпуском АП в аптеках края

- В 50–60-е годы по всему миру прокатилась волна тяжелой стафилококковой инфекции (“стафилококковая легочная чума”), поразившей преимущественно детей младшего возраста и сопровождавшейся высокой летальностью – до 70% у новорожденных. Отмечено, что география распространения этой волны точно следовала бессистемному и неоправданно широкому применению пенициллина.
- Увы, история нас ничему не учит, и мы вновь стараемся во что бы то ни стало “наступить на те же грабли” – свободная продажа любых антибиотиков в наших аптеках приводит к неоправданному, бездумному их применению, а отсутствие стандартных протоколов терапии влечет нерациональное назначение мощных антибиотиков в амбулаторной практике.

**Все это рано или поздно может завершиться новой волной тяжелейших ГСЗ непредсказуемой этиологии!!!**

### Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Территориальный уровень)

#### Мероприятия:

- ✓ Создание комитета по контролю за использованием антимикробных препаратов (АМП);
- ✓ Разработка ориентированных алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Мониторинг соблюдения алгоритмов лечения гнойно-септических заболеваний;
- ✓ Внедрение программ инфекционного контроля;
- ✓ Разработка ограничительных списков использования АМП;
- ✓ Фармакоэпидемиологические исследования использования АМП;
- ✓ Контроль за отпуском АМП в аптеках края;
- ✓ Разработка программ по контролю качества работы бактериологических лабораторий;
- ✓ Образовательные программы.

### Наблюдение за контролем качества бак. лабораторий

- ✓ Обязательное участие бак. лаборатории в Федеральной программе внешнего контроля качества;
- ✓ Создание системы внутреннего контроля качества бак. лабораторий
- ✓ Использование контр. штаммов микроорганизмов;
- ✓ Качество сред, дисков, технологий.

### Национальный Комитет по клиническим лабораторным стандартам, США

- Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США - организация, занимающаяся разработкой стандартов лабораторных исследований для лабораторий различного профиля, в том числе микробиологических лабораторий.
- Стандарты NCCLS наиболее широко используются в мире.

**Интерпретация зон угнетения роста микроорганизмов согласно  
Методическим указаниям и NCCLS**

Возбудитель	Название	Антибиотик					
		Нагрузк а диска (мг)	NCCLS*		методические указания**		
			Диаметр зоны задержки роста (мм)		Нагрузк а диска (мг)	Диаметр зоны задержки роста (мм)	
			Чувствит елен	Устойчив		Чувствит елен	Устойчив
Стафилококки	Пенициллин	10	≥29	≤28	6	≥29	≤20
	Оксациллин	1	≥13	≤10	10	≥20	≤15
	Цефазолин	30	≥18	≤14	30	≥19	≤14
	Ванкомицин	30	≥15				
					НЕ УКАЗАНО		
S. pneumoniae	Пенициллин		См. 1 мг оксацилина		6	≥17	≤10
	Оксациллин	1	≥20		10	≥20	≤15
	Ванкомицин	30	≥17				
					НЕ УКАЗАНО		
	Эритромицин	15	≥21	≤15	15	≥22	≤17
P.aeruginosa	Карбенициллин	100	≥17	≤13	100	≥15	≤11
	Гентамицин	10	≥15	≤12	10	≥16	≤15
	Амикацин	30	≥17	≤14			
					НЕ УКАЗАНО		
	Ципрофлоксацин	5	≥21	≤15			
					НЕ УКАЗАНО		
	Имипенем	10	≥16	≤13			
				НЕ УКАЗАНО			
	Цефтазидим	30	≥18	≤14			
					НЕ УКАЗАНО		

Примечание: \* тип среды – Mueller Hinton agar; \*\* – тип среды – ATB

Примечания: \* тип среды – Mueller Hinton agar, \*\* – тип среды – АГВ

**Техника забора и транспортировки биологического материала  
для проведения микробиологического исследования**

Материал	Техника забора	Примечания
Отделяемое миндалин и глотки	Отделяемое, с пораженных участков собирают с помощью стерильного тампона. Материал следует доставить в лабораторию в течение 1 часа. При больших сроках следует использовать транспортные среды	Не следует полоскать рот или использовать местные дезинфекционные средства как минимум за 6 часов до забора материала
Мокрота	Мокроту собирают после сильного кашля в стерильную посуду. Забор желательно осуществлять утром до еды, перед этим следует прополоскать рот теплой кипяченой водой (без дезинфекционных средств). Мокроту следует доставить в лабораторию сразу же, но не позднее чем через 2 часа.	При отсутствии адекватного кашля отделение мокроты можно стимулировать ингаляцией изотонического раствора NaCl или муколитических средств
Моча	Область промежности и гениталии следует тщательно вымыть теплой водой с мылом. 5-10 мл средней утренней порции мочи собирают в стерильную посуду и доставляют в лабораторию в течение 1 часа; в случае задержки, мочу в закрытой посуде можно хранить в холодильнике в течение 24 часов. Забор мочи с помощью катетера. Стерильный катетер, среднюю порцию мочи забирают в стерильную посуду. При наличии постоянного катетера следует произвести дезинфекцию собирательной трубки и собрать мочу после пункции проксимальной ее части.	Предпочтительно использовать утреннюю порцию мочи; при отсутствии такой возможности – забор мочи для анализа следует осуществлять не ранее 4 часов после последнего мочеиспускания.

**Стратегия сдерживания резистентности  
микроорганизмов к антимикробным препаратам  
(Локальный уровень (МО))**



**Стратегия сдерживания резистентности  
микроорганизмов к антимикробным препаратам  
(Локальный уровень (МО))**

**Мероприятия:**

- ✓ Проведение локального этиологического мониторинга резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП);
- ✓ Внедрение программ антибиотикопрофилактики в хирургических стационарах;
- ✓ Изменение методологических подходов к проведению эмпирической АМП, которая должна стать ориентированной;
- ✓ Создание системы мониторинга использования АМП в МО;
- ✓ Внедрения программы инфекционного контроля;
- ✓ Разработки образовательных программ направленных на повышение уровня знания медицинского персонала по вопросам рационального использования АМП.

## Паспорт резистентности

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. N 58"Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность"

## 2. Эпидемиологический надзор

### 2.1 Эпидемиологический надзор за ВБИ в хирургических стационарах (отделениях) предусматривает:

- - выявление, учет и регистрацию ВБИ у пациентов на основе клинических, лабораторных, эпидемиологических и патолого-анатомических данных;
- - анализ заболеваемости ВБИ у пациентов;
- - выявление групп и факторов риска возникновения ВБИ среди пациентов;
- - характеристику лечебно-диагностического процесса (данные о хирургических и других инвазивных манипуляциях);
- - данные об антибиотикопрофилактике и терапии;
- - микробиологический мониторинг за возбудителями ВБИ (данные видовой идентификации возбудителей ВБИ, выделенных от пациентов, персонала, из объектов внешней среды, определение чувствительности/резистентности выделенных штаммов к антимикробным средствам: антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам и другим);
- - выявление, учет и регистрацию ВБИ у медицинского персонала;
- - анализ заболеваемости ВБИ среди медицинского персонала;
- - оценку эффективности проводимых мер борьбы и профилактики.

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. N 58"Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность"

## 2. Эпидемиологический надзор

### 2.2 Врач-эпидемиолог лечебной организации совместно с заведующими отделениями:

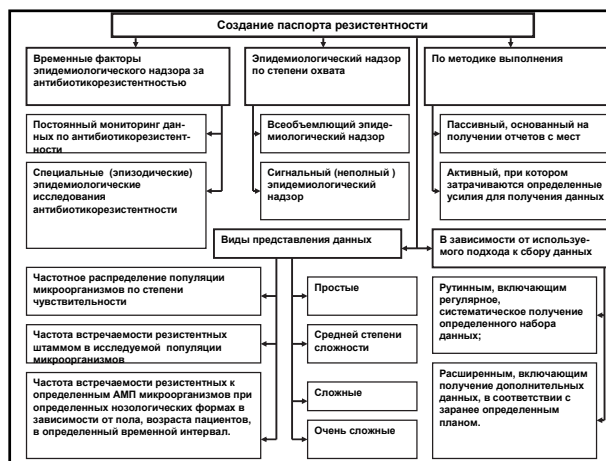
- - организует контроль за выявлением ВБИ и оперативный (ежедневный) учет внутрибольничных инфекций;
- - организует сбор ежедневной информации из всех функциональных подразделений (отделений) о случаях инфекционных заболеваний среди пациентов, расследует причины их возникновения и информирует руководство для принятия неотложных мер;
- - разрабатывает и организует профилактические и противоэпидемические меры на основе результатов эпидемиологической диагностики;
- - контролирует выполнение профилактических и противоэпидемических мероприятий, включая дезинфекционные и стерилизационные.

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. N 58"Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность"

2.18 К клиническому образцу должно быть приложено направление, содержащее сведения: характер материала, фамилия, имя, отчество и возраст больного, название отделения, номер истории болезни, диагноз заболевания, дата и время взятия материала, данные о ранее проводимой антибактериальной терапии, подпись врача, направляющего материал на анализ.

2.19 Микробиологическая служба представляет лечащему врачу и эпидемиологу информацию для дальнейшего анализа:

- количество клинических образцов, направленных на исследование из каждого отделения;
- количество выделенных и идентифицированных микроорганизмов, включая грибы (отдельно по каждому из видов);
- количество выделенных микробных ассоциаций;
- количество микроорганизмов, тестированных на чувствительность к каждому из антибиотиков;
- чувствительность выделенных микроорганизмов к антибиотикам и другим антимикробным средствам.



## Паспорт резистентности МО

Результаты эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью могут быть представлены в виде показателей различной степени сложности:

- ✓ Простые. Частота (%) резистентности к определенному АБП у микроорганизма данного вида, например, частота выделения MRSA среди всех исследованных штаммов *S. aureus*;
- ✓ Средней степени сложности. Частота (%) резистентности к определенному АБП у микроорганизма данного вида, выделенного из определенного клинического материала, например, частота выделения ципрофлоксацинорезистентных штаммов *E. coli*, выделенных из мочи.

## Паспорт резистентности МО

Результаты эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью могут быть представлены в виде показателей различной степени сложности:

- ✓ Сложные. Частота (%) резистентности при инфекции определенного вида, например, частота выделения ципрофлоксацинорезистентных штаммов *E. coli* при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей.
- ✓ Очень сложные. Частота инфекций определенного вида, вызванных определенным резистентным микроорганизмом в указанном подразделении, например, частота случаев bacteriemia, вызванных MRSA и развившихся в отделении интенсивной терапии, на 1000 дней пребывания в стационаре.

## Паспорт резистентности МО

### Использование полученной информации.

- Основной целью эпидемиологического надзора является предоставление информации в соответствующие органы системы здравоохранения для разработки надлежащих мероприятий по контролю и сдерживанию развития и распространения антибиотикорезистентности, оптимизации антибактериальной терапии инфекций определенной локализации у различных категорий пациентов.

## Паспорт резистентности МО

### Использование полученной информации.

- В зависимости от уровня проведения эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью его результаты могут быть представлены для внутренней информации клиницистам и администрации конкретного лечебного учреждения, в виде информации для учреждений системы здравоохранения регионального (районного, городского и т. д.) уровней, публикации данных по антибиотикорезистентности в Российской Федерации, (национальный уровень), а также для интеграции их в Европейскую и Международную системы данных по антимикробной резистентности.

## Значение для практического здравоохранения:

- Имеет значение только мониторинг микробиологической ситуации в конкретном учреждении или территории (для амбулаторной службы);
- Данные о резистентности нозокомиальных патогенов нельзя экстраполировать на другие больницы;
- Невозможны универсальные рекомендации по эмпирической АБ-терапии.

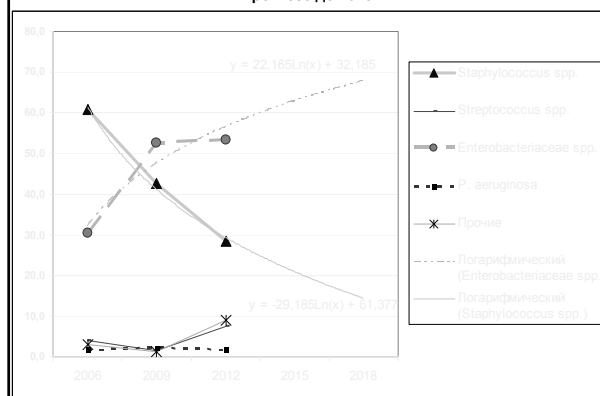
## Рекомендуемый перечень АБП для определения чувствительности

### Рекомендуемый перечень АБП для определения чувствительности

- *P. aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и других НГОБ.
- Цефтазидим
- Цефепим
- Цефоперазон
- Цефоперазон+сульбактам
- Имипенем или меропенем
- Гентамицин
- Амикацин
- Тикарциллин+клавуланат
- Ко-тримоксазол
- Ципрофлоксацин

## Паспорт резистентности многопрофильного хирургического стационара

Структура выделенных микроорганизмов из клинических образцов в ГБУЗ «Городская клиническая больница №10», 2006 – 2012 гг., в прогнозе до 2018г.





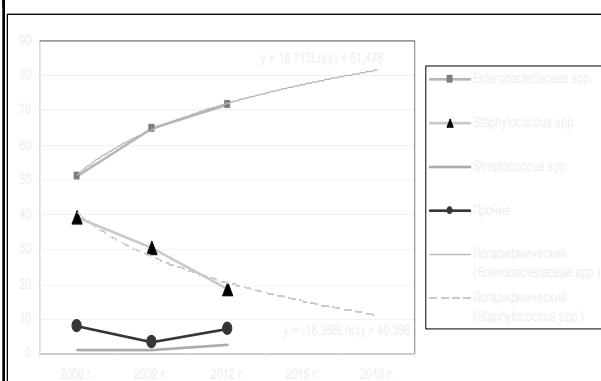
**Структура микроорганизмов выделенных из колопроктологического отделения, 2006 – 2012 гг.**

	2006 г.		2009 г.		2012 г.	
	n	%	n	%	n	%
E. coli	57	41,30	73	44,51	82	47,67
Kl. oxytoca	8	5,80	7	4,27	33	19,19
St. haemolyticus	0	0,00	1	0,61	17	9,88
Kl. pneumonia	9	6,52	15	9,15	13	7,56
Proteus mirabilis	8	5,80	1	0,61	5	2,91
St. epidermidis	7	5,07	9	5,49	5	2,91
St. aureus	35	25,36	42	25,61		0,00
Прочие	14	10,14	16	9,76	17	9,88
Всего исследований	138		164		172	

**Структура микроорганизмов выделенных из хирургического отделения, 2006 – 2012 гг.**

	2006 г.		2009 г.		2012 г.	
	n	%	n	%	n	%
E. coli	8	17,02	13	28,26	20	24,69
St. aureus	16	34,04	8	17,39	18	22,22
Kl. pneumonia	5	10,64	9	19,57	10	12,35
Kl. oxytoca	6	12,77	3	6,52	8	9,88
Str. pyogenus	1	2,13		0,00	5	6,17
P. aeruginosa	2	4,26	1	2,17	3	3,70
Proteus mirabilis	1	2,13	2	4,35	2	2,47
Proteus vulgaris	2	4,26	2	4,35	2	2,47
Enterobacter cloacea		0,00	6	13,04	2	2,47
Прочие	6	12,77	2	4,35	10	12,35
Всего исследований	47		46		81	

**Структура выделенных микроорганизмов из ран в стационаре ГБУЗ «Городская клиническая больница №10», 2006 – 2012 гг., в прогнозе до 2018 г.**



**Показатели резистентности Streptococcus pyogenes к антимикробным препаратам, 2006-2012 гг., %**

	n	Пенициллин	Ампициллин	Цефалоспорины	Цефтриаксон	Цефотаксим	Ванкомицин	Левовинилоксалин	Офлоксацин	Эритромицин	Тетрациклин	Доксициклин
2012 г.	36	2,78	2,78		0,00	0,00	0	0	0			50,0
2009 г.	7	0,00	0,00	0,00	0,00					100		
2006 г.	25	4,00	4,00	5,26	8,33	25			20	30	33,3	38,5

**Показатели резистентности к антимикробным препаратам возбудителей выделенных из ран в 2012 г., %**

	Ампициллин	Оксалиллин	Амоксициллин	Цефтриаксон	Цефотаксим	Цефтазидим	Сульфаметоксипразол	Меропенем	Цифрофлоксацин	Левовинилоксалин	Линколин	Эритромицин	Тетрациклин	Ванкомицин	Доксициклин
E. Coli	98,5	-	25,7	48,1	38,5	41,6	15,5	3,1	25,1	42,5	-	-	64,2	45,7	66
Klebsiella oxytoca	100	-	9,1	50,0	44,4	40,1	11,1	3,3	69,6	75,4	-	-	80,1	53,8	38,1
Klebsiella pneumonia	100	-	27,1	73,5	76,9	54,3	24,3	7,9	83,2	72,2	-	-	64,7	28,6	50,0
St. aureus	-	61,53	-	-	-	-	-	-	73,6	45,3	60,0	84,4	72,7	66,7	45,4

**Показатели резистентности Pseudomonas aeruginosa к антимикробным препаратам, 2006-2012 гг., %**

	n	Цефтриаксон	Цефотаксим	Цефоперазон	Имипенем	Меропенем	Цифрофлоксацин	Левовинилоксалин	Тетрациклин	Амикацин
2012 г.	8	100		100	100	0	40		66,66	100
2009 г.	11	50	50	83,33			77,77	50	100	16,66
2006 г.	10	100		100			100			



## Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Локальный уровень (МО))

### Мероприятия:

- ✓ Проведение локального этиологического мониторинга резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП);
- ✓ Внедрение программ антибиотикопрофилактики в хирургических стационарах и амбулаторной хирургии;
- ✓ Изменение методологических подходов к проведению эмпирической АМП, которая должна стать ориентированной;
- ✓ Создание системы мониторинга использования АМП в МО;
- ✓ Внедрения программы инфекционного контроля;
- ✓ Разработка образовательных программ направленных на повышение уровня знания медицинского персонала по вопросам рационального использования АМП.

## Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. N 58 "Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность"

- 3.37 Профилактическое назначение антибиотиков (антибиотикопрофилактика) является одним из наиболее эффективных мероприятий по предупреждению инфекционных осложнений после хирургических вмешательств.
- 3.38 При проведении антибиотикопрофилактики необходимо учитывать как пользу, так и возможный риск, исходя прежде всего:
  - - из оценки риска возникновения инфекционных осложнений;
  - - из эффективности применения антибиотикопрофилактики при данной операции;
  - - из возможных неблагоприятных последствий применения антибиотиков.
- 3.39 При выборе антибиотиков следует отдавать предпочтение препаратам, активным в отношении ожидаемых (наиболее вероятных) при определенных операциях возбудителей инфекционных осложнений.
- 3.40 Антибиотики для профилактики ВБИ в большинстве случаев следует применять в тех же дозах, что и для лечения (ближе к верхней границе допустимой дозы).
- 3.41 Следует рекомендовать внутривенное введение антибиотиков. Другие способы (внутримышечное введение, местное применение - в рану) уступают по своей эффективности. Орального применения антибиотиков допустимо, однако недостаточно эффективно.
- Комментарий ГАРАНТа

## Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. N 58 "Об утверждении СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность"

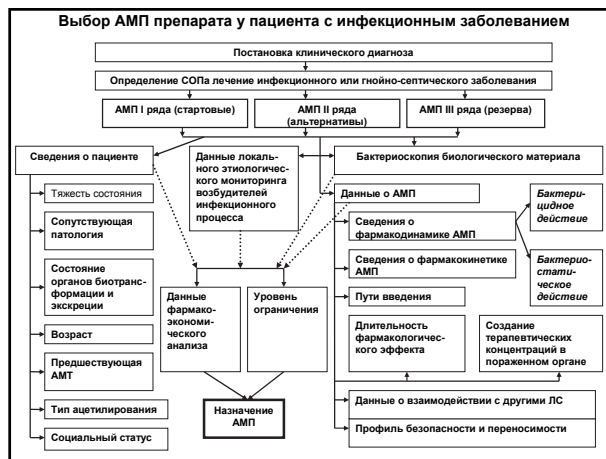
- 3.4. Антибиотики для профилактики ВБИ следует вводить до (в крайнем случае во время) операции; с учетом периода полувыведения для большинства препаратов, рекомендуемых для профилактики ВБИ, - не ранее 2 ч до операции, в идеале - за 15-20 мин до разреза.
- 3.43 Целесообразно вводить антибиотик одновременно с началом анестезии.
- 3.44 В большинстве случаев для эффективной профилактики достаточно одной дозы антибиотика. Дополнительные дозы могут быть оправданы при массивной кровопотере (более 1 000 мл во время операции) и в случае применения антибиотиков с коротким периодом полувыведения при продолжительных (более 3 ч) операциях.



## Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Локальный уровень (МО))

### Мероприятия:

- ✓ Проведение локального этиологического мониторинга резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП);
- ✓ Внедрение программ антибиотикопрофилактики в хирургических стационарах и амбулаторной хирургии;
- ✓ Изменение методологических подходов к проведению эмпирической АМП, которая должна стать ориентированной;
- ✓ Создание системы мониторинга использования АМП в МО;
- ✓ Внедрения программы инфекционного контроля;
- ✓ Разработка образовательных программ направленных на повышение уровня знания медицинского персонала по вопросам рационального использования АМП.



Таким образом, эмпирическая терапия должна быть ориентированной:

- Первичными ориентирами для эмпирической терапии могут служить бактериоскопия окрашенного по Граму мазка клинического материала полученного из очага поражения;
- Информация о возможных возбудителях, характерных для определенного ГСЗ;
- Знания о природной чувствительности бактерий
- Эпидемиологические данные о резистентности микроорганизмов в регионе или стационаре, а также результатах контролируемых клинических исследований.

#### Методика окраски мазка по Граму:

Мазок исследуемого материала подсушивается на воздухе и фиксируется путем трехкратного быстрого проведения стекла над пламенем.

Окраска включает в себя 4 этапа:

1. На препарат наносится 10 капель раствора генцианвиолета и через 1-2 минуты смывается струей воды.
2. После этого препарат обрабатывается 10 каплями раствора Люголя (1-2 минуты) и снова промывается под струей воды.
3. Обесцвечивание препарата проводится 96% спиртом до прекращения отхождения краски, раствор спирта тщательно смывается водой.
4. Препарат окрашивается 10 каплями фуксина или сафранина в течение 1 минуты, промывается водой и помещается под микроскоп.

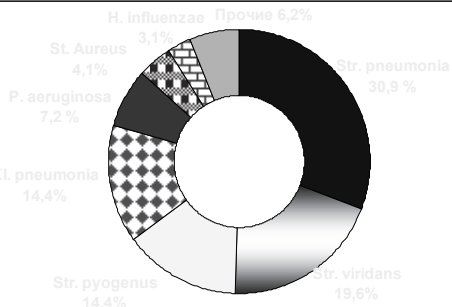
#### Методика окраски мазка по Граму:

- Метод позволяет быстро определить наличие и соотношение в материале грамположительных бактерий, окрашенных в темно-фиолетовый цвет, и грамотрицательных микроорганизмов, окрашенных в темно-красный цвет.

Таким образом, эмпирическая терапия должна быть ориентированной:

- Первичными ориентирами для эмпирической терапии могут служить бактериоскопия окрашенного по Граму мазка клинического материала полученного из очага поражения;
- Информация о возможных возбудителях, характерных для определенного ГСЗ;
- Знания о природной чувствительности бактерий
- Эпидемиологические данные о резистентности микроорганизмов в регионе или стационаре, а также результатах контролируемых клинических исследований.

#### Этиологическая структура возбудителей вызывающих обострение ХОБЛ.



Был проведен анализ 131 посевов мокроты на флору от больных с обострением ХОБЛ в амбулаторно-поликлинических условиях. Микрофлора выделена у 97 (74,0±3,8 %) из 131 пациентов.

Таким образом, эмпирическая терапия должна быть ориентированной:

- Первичными ориентирами для эмпирической терапии могут служить бактериоскопия окрашенного по Граму мазка клинического материала полученного из очага поражения;
- Информация о возможных возбудителях, характерных для определенного ГСЗ;
- Знания о природной чувствительности бактерий
- Эпидемиологические данные о резистентности микроорганизмов в регионе или стационаре, а также результатах контролируемых клинических исследований.

Таким образом, эмпирическая терапия должна быть ориентированной:

- Первичными ориентирами для эмпирической терапии могут служить бактериоскопия окрашенного по Граму мазка клинического материала полученного из очага поражения;
- Информация о возможных возбудителях, характерных для определенного ГСЗ;
- Знания о природной чувствительности бактерий
- Эпидемиологические данные о резистентности микроорганизмов в регионе или стационаре, а также результатах контролируемых клинических исследований.

Таким образом, эмпирическая терапия должна быть ориентированной на:

- **Механизм действия антибактериального препарата (бактериостатическое или бактерицидное действие);**
- Пути введения;
- Распределении антимикробного препарата в организме человека;
- Состоянии органов биотрансформации и экскреции;
- Финансовой доступности;
- Комплаентности пациента.

#### Бактерицидные и бактериостатические препараты

Бактерицидные препараты	Бактериостатические препараты
Пенициллины	Макролиды
Цефалоспорины	Тетрациклины
Азтреонам	Хлорамфеникол
Карбапенемы	Линкомицин
Ванкомицин	Клиндамицин
Аминогликозиды	Фузидиевая кислота
Фторхинолоны	Сульфаниламиды
Полимиксины	Нитрофураны
Метронидазол	Нитроксили
Ко-тримоксазол	Хиноксидин

Таким образом, эмпирическая терапия должна быть ориентированной на:

- **Механизм действия антибактериального препарата (бактериостатическое или бактерицидное действие);**
- Пути введения;
- Распределении антимикробного препарата в организме человека;
- Состоянии органов биотрансформации и экскреции;
- Финансовой доступности;
- Комплаентности пациента.

Таким образом, эмпирическая терапия должна быть ориентированной на:

- **Механизм действия антибактериального препарата (бактериостатическое или бактерицидное действие);**
- Пути введения;
- Распределении антимикробного препарата в организме человека;
- Состоянии органов биотрансформации и экскреции;
- Финансовой доступности;
- Комплаентности пациента.

#### Распределение антибактериальных препаратов в тканях

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

Проникновение антимикробных средств через гемато-энцефалический барьер			
Хорошо	Хорошо только при воспалении	Плохо даже при воспалении	Не проникают
Изониазид	Амикацин	Азлоциллин	Амфотерицин Б
Ко-тримоксазол	Ампициллин	Гентамицин	Клиндамицин
Метронидазол	Амоксициллин	Карбенициллин	Линкомицин
Рифампицин	Ванкомицин	Кетоконазол	Полимиксин В
Сульфаниламиды	Доксициклин	Ломефлоксацин	
Флуконазол	Имипенем	Макролиды	
Хлорамфеникол	Канамицин	Нетилмицин	
Циклосерин	Оксацillin	Норфлоксацин	
Этамбутол	Офлоксацин	Стрептомицин	
Этионамид	Пенициллин	Тобрамицин	
	Пефлоксацин		
	Пиперацillin		
	Тетрациклин		
	Цефалоспорины		
	Ципрофлоксацин		

Проникновение антимикробных препаратов в бронхиальный секрет		
Препарат	Способ применения	Проникновение в бронхиальный секрет, %
Ампициллин	внутрь	3
Амоксициллин	внутрь	6-17
Карбенициллин	внутрь	7
Азлоциллин	в/в	80
Пиперацillin	в/в	17-24
Цефуроксим	в/м	18
Цефотаксим	в/м	24
Доксициклин	внутрь	18
Эритромицин	внутрь	5-215
Спирамицин	внутрь	220
Рокситромицин	внутрь	24-102
Клиндамицин	внутрь	61
Амикацин	в/м	18-50
Нетилмицин	в/м	22-36
Сульфаметоксазол + Триметоприм		18 + 140
Офлоксацин	внутрь	53-92

Проникновение противомикробных препаратов в желчь (при отсутствии обструкции желчевыводящих путей)			
Очень хорошо >5	Хорошо >1-≤5	Умеренно >0,5-≤1	Плохо <0,5
Азитромицин	Азтреонам	Амоксициллин	Амикацин
Азлоциллин	Ампициллин	Карбенициллин	Ванкомицин
Доксициклин	Клиндамицин	Колистин	Гентамицин
Кларитромицин	Латамоксиф	Метициллин	Диклоксациллин
Мезлоциллин	Линкомицин	Метронидазол	Имипенем
Пиперацillin	Офлоксацин	Цефалотин	Кетоконазол
Рифампицин (> 100)	Пенициллин	Цефокситин	Нетилмицин
Рокситромицин	Стрептомицин	Цефотаксим	Оксацillin
Тетрациклин	Хлорамфеникол	Цефтазидим	Тобрамицин
Ко-тримоксазол	Цефазолин	Цефуроксим	Цефалексин
Цефтриаксон	Цефамандол		Цефтизоксим
Эритромицин	Цефоперазон		

Таким образом, эмпирическая терапия должна быть ориентированной на:

- Механизм действия антибактериального препарата (бактериостатическое или бактерицидное действие);
- Пути введения;
- Распределении антимикробного препарата в организме человека;
- Состоянии органов биотрансформации и экскреции;
- Финансовой доступности;
- COMPLAINTности пациента.

Выведение антимикробных препаратов	
Преимущественно почками	Преимущественно печенью
Аминогликозиды	Доксициклин
Ванкомицин	Клиндамицин
Пенициллины	Метронидазол
Тетрациклины	Пефлоксацин
(кроме доксициклина)	Сульфаниламиды
Триметоприм	Рифампицин
Ципрофлоксацин	Цефоперазон
Офлоксацин	Хлорамфеникол
Ломефлоксацин	Эритромицин
Хинолоны	
Цефалоспорины (кроме цефоперазона)	

Таким образом, эмпирическая терапия должна быть ориентированной на:

- Механизм действия антибактериального препарата (бактериостатическое или бактерицидное действие);
- Пути введения;
- Распределении антимикробного препарата в организме человека;
- Состоянии органов биотрансформации и экскреции;
- Финансовой доступности;
- COMPLAINTности пациента.

## СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Анализ «стоимость-эффективность» по группам:

- цефоперазон/сульбактам – 615,40 долларов США
- цефепим – 784,47 долларов США
- имипенем – 834,39 долларов США
- меропенем – 970,21 долларов США

Бекетов А.С. и соавт. Антибиотики и химиотерапия, 2003; 48(3): 34-41

Таким образом, эмпирическая терапия должна быть ориентированной на:

- Механизм действия антибактериального препарата (бактериостатическое или бактерицидное действие);
- Пути введения;
- Распределении антимикробного препарата в организме человека;
- Состоянии органов биотрансформации и экскреции;
- Финансовой доступности;
- *Комплаентности пациента.*

## Оптимальная продолжительность антимикробной терапии

Диагноз	Продолжительность (дни)
Пневмония "домашняя" (негоспитальная)	+ 3 дня после нормализации температуры тела (минимум 5 дней)
Пневмония стафилококковая	14-21
Пневмония у больных муковисцидозом	21
Бронхит острый	7
Бронхит хронический (обострение)	7-10
Фарингит стрептококковый	7-10
Тонзиллит стрептококковый	7-10
Синусит бактериальный	10-14
Менингит	10-14
Эндокардит инфекционный:	
-неустановленный возбудитель	42
-стрептококк зеленящий	28
-энтерококк	42
-стафилококк	28

## Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Локальный уровень (МО))

*Мероприятия:*

- ✓ Проведение локального этиологического мониторинга резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП);
- ✓ Внедрение программ антибиотикопрофилактики в хирургических стационарах и амбулаторной хирургии;
- ✓ Изменение методологических подходов к проведению эмпирической АМП, которая должна стать ориентированной;
- ✓ *Создание системы мониторинга использования АМП в МО (ОИЛС);*
- ✓ Внедрения программы инфекционного контроля;
- ✓ Разработка образовательных программ направленных на повышение уровня знания медицинского персонала по вопросам рационального использования АМП.

## Стратегия Контроля Антимикробной Терапии (СКАТ)

## Программа СКАТ

### Цель:

- - оптимизация антимикробной терапии
- - сдерживание антибиотикорезистентности

### Методика:

- ✓ создание протоколов для эмпирической а/б терапии на основе анализа локальной микрофлоры для отделений многопрофильных стационаров с учетом стратификации пациентов по риску наличия резистентных штаммов
- ✓ проведение образовательных мероприятий по стратегии контроля антимикробной терапии

При поддержке компании MSD

## СКАТ в Москве

- Более 15 многопрофильных стационаров
- Созданы и внедрены внутренние протоколы эмпирической антибактериальной терапии с учетом стратификации риска пациентов для отделений:
- хирургии
- урологии
- реанимации и ИТ
- терапии

- Пересмотр протоколов каждые 6-12 мес.

Департамент здравоохранения города Москвы  
Главный специалист клинической фармакологии

ИМБС, ул. Басовская, 1 (115185 г. Москва, Тел. 157-04-66-311-31-18

Университетское клиническое отделение  
«Услуги по лечению пациентов с инфекциями»  
Почтовый адрес: 125080, г. Москва, ул. Басовская, 1, стр. 1, каб. 303

В соответствии с Законом «О здравоохранении города Москвы» и приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 15.05.2014 № 157-04-66-311-31-18 «Об утверждении Положения о клинической фармакологии» Департамент здравоохранения города Москвы осуществляет деятельность по оказанию помощи пациентам с инфекционными заболеваниями.

Актуальность программы объясняется возросшим уровнем антибиотикорезистентности и необходимостью своевременного назначения антибиотиков при инфекционных заболеваниях.

Программа является частью системы оказания медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями. Программа реализуется в соответствии с приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 15.05.2014 № 157-04-66-311-31-18 «Об утверждении Положения о клинической фармакологии».

Программа реализуется в соответствии с приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 15.05.2014 № 157-04-66-311-31-18 «Об утверждении Положения о клинической фармакологии».

Программа реализуется в соответствии с приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 15.05.2014 № 157-04-66-311-31-18 «Об утверждении Положения о клинической фармакологии».

Программа реализуется в соответствии с приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 15.05.2014 № 157-04-66-311-31-18 «Об утверждении Положения о клинической фармакологии».

## Стратификация госпитализированных пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза с целью определения тактики эмпирической АМТ

Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4
1) Не было обращений за медицинской помощью в течение последних 6 мес	1) Обращение за медицинской помощью (госпитализация в предыдущие 6 мес, стационар на дому, гемодиализ и т.д.)	1) Длительная госпитализация или инфекция, последующая за инвазивными процедурами	Пациенты 3 типа с лихорадкой длительно более 4-6 дней, резистентной к адекам. АБТ и назначении след факторов:
2) Не было АБТ в течение последних 90 дней	2) Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)	2) Предшествующая АБТ	1) колонизация Candida spp > 2 локусов
3) Пациенты без сопутствующей патологии	3) Множественная сопутствующая патология	3) Тяжелое течение основного заболевания или наличие коморбидности	2) наличие риска инвазивного кандидоза: -в/в катетер -хирургическое вмешательство -высочайший микробный -полное парент. питание -прием ГКС или иммуносупрессантов
Нет факторов риска	БЛРС-продуценты	БЛРС, A. baumannii, Ps. aeruginosa, MRSA	Те же возбудители, что и тип 3 + Candida spp.

Адаптировано из: Carmel Y. Predictive factors for multidrug-resistant organisms. In: Role of Ertapenem in the Era of Antimicrobial Resistance [preprint]. Available at: [http://www.livingscience.com/Download/IV\\_Carmel\\_N\\_2009\\_W-20364-NK.pdf](http://www.livingscience.com/Download/IV_Carmel_N_2009_W-20364-NK.pdf). Accessed 7 April 2008

Dimopoulos G, Falagas ME. Eur Infect Dis. 2007;49:51; Ben-Ami R, et al. Clin Infect Dis. 2006;42(7):925-934.

Pao-Youn AF, D'Agostino RMC. Clin Infect Dis. 2005;40(12):1752-1758. Shah PM. Clin Microbiol Infect. 2006;14(suppl 1):175-180

## Данные микробиологического мониторинга инфекции мочевыводящей системы по стратификации риска мультирезистентных штаммов

№	Видовая группа	Частота встречаемости, %	Частота встречаемости, %
I	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
II	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
III	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
IV	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
V	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
VI	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
VII	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
VIII	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%

№	Видовая группа	Частота встречаемости, %	Частота встречаемости, %
I	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
II	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
III	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
IV	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
V	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
VI	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
VII	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
VIII	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%

№	Видовая группа	Частота встречаемости, %	Частота встречаемости, %
I	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
II	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
III	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
IV	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
V	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
VI	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
VII	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%
VIII	Сист. мочевыводящей системы	18,4%	100%

## Отправить материал для м/б исследования

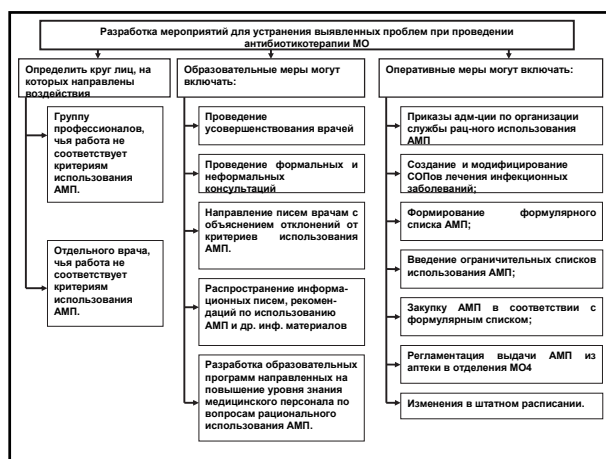
I тип	II тип	III тип
Пациенты		
Антибиотики 0,5-0,6 г 2 р/д, 0,6 г 3 р/д	Антибиотики 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000,1001,1002,1003,1004,1005,1006,1007,1008,1009,1010,1011,1012,1013,1014,1015,1016,1017,1018,1019,1020,1021,1022,1023,1024,1025,1026,1027,1028,1029,1030,1031,1032,1033,1034,1035,1036,1037,1038,1039,1040,1041,1042,1043,1044,1045,1046,1047,1048,1049,1050,1051,1052,1053,1054,1055,1056,1057,1058,1059,1060,1061,1062,1063,1064,1065,1066,1067,1068,1069,1070,1071,1072,1073,1074,1075,1076,1077,1078,1079,1080,1081,1082,1083,1084,1085,1086,1087,1088,1089,1090,1091,1092,1093,1094,1095,1096,1097,1098,1099,1100,1101,1102,1103,1104,1105,1106,1107,1108,1109,1110,1111,1112,1113,1114,1115,1116,1117,1118,1119,1120,1121,1122,1123,1124,1125,1126,1127,1128,1129,1130,1131,1132,1133,1134,1135,1136,1137,1138,1139,1140,1141,1142,1143,1144,1145,1146,1147,1148,1149,1150,1151,1152,1153,1154,1155,1156,1157,1158,1159,1160,1161,1162,1163,1164,1165,1166,1167,1168,1169,1170,1171,1172,1173,1174,1175,1176,1177,1178,1179,1180,1181,1182,1183,1184,1185,1186,1187,1188,1189,1190,1191,1192,1193,1194,1195,1196,1197,1198,1199,1200,1201,1202,1203,1204,1205,1206,1207,1208,1209,1210,1211,1212,1213,1214,1215,1216,1217,1218,1219,1220,1221,1222,1223,1224,1225,1226,1227,1228,1229,1230,1231,1232,1233,1234,1235,1236,1237,1238,1239,1240,1241,1242,1243,1244,1245,1246,1247,1248,1249,1250,1251,1252,1253,1254,1255,1256,1257,1258,1259,1260,1261,1262,1263,1264,1265,1266,1267,1268,1269,1270,1271,1272,1273,1274,1275,1276,1277,1278,1279,1280,1281,1282,1283,1284,1285,1286,1287,1288,1289,1290,1291,1292,1293,1294,1295,1296,1297,1298,1299,1300,1301,1302,1303,1304,1305,1306,1307,1308,1309,1310,1311,1312,1313,1314,1315,1316,1317,1318,1319,1320,1321,1322,1323,1324,1325,1326,1327,1328,1329,1330,1331,1332,1333,1334,1335,1336,1337,1338,1339,1340,1341,1342,1343,1344,1345,1346,1347,1348,1349,1350,1351,1352,1353,1354,1355,1356,1357,1358,1359,1360,1361,1362,1363,1364,1365,1366,1367,1368,1369,1370,1371,1372,1373,1374,1375,1376,1377,1378,1379,1380,1381,1382,1383,1384,1385,1386,1387,1388,1389,1390,1391,1392,1393,1394,1395,1396,1397,1398,1399,1400,1401,1402,1403,1404,1405,1406,1407,1408,1409,1410,1411,1412,1413,1414,1415,1416,1417,1418,1419,1420,1421,1422,1423,1424,1425,1426,1427,1428,1429,1430,1431,1432,1433,1434,1435,1436,1437,1438,1439,1440,1441,1442,1443,1444,1445,1446,1447,1448,1449,1450,1451,1452,1453,1454,1455,1456,1457,1458,1459,1460,1461,1462,1463,1464,1465,1466,1467,1468,1469,1470,1471,1472,1473,1474,1475,1476,1477,1478,1479,1480,1481,1482,1483,1484,1485,1486,1487,1488,1489,1490,1491,1492,1493,1494,1495,1496,1497,1498,1499,1500,1501,1502,1503,1504,1505,1506,1507,1508,1509,1510,1511,1512,1513,1514,1515,1516,1517,1518,1519,1520,1521,1522,1523,1524,1525,1526,1527,1528,1529,1530,1531,1532,1533,1534,1535,1536,1537,1538,1539,1540,1541,1542,1543,1544,1545,1546,1547,1548,1549,1550,1551,1552,1553,1554,1555,1556,1557,1558,1559,1560,1561,1562,1563,1564,1565,1566,1567,1568,1569,1570,1571,1572,1573,1574,1575,1576,1577,1578,1579,1580,1581,1582,1583,1584,1585,1586,1587,1588,1589,1590,1591,1592,1593,1594,1595,1596,1597,1598,1599,1600,1601,1602,1603,1604,1605,1606,1607,1608,1609,1610,1611,1612,1613,1614,1615,1616,1617,1618,1619,1620,1621,1622,1623,1624,1625,1626,1627,1628,1629,1630,1631,1632,1633,1634,1635,1636,1637,1638,1639,1640,1641,1642,1643,1644,1645,1646,1647,1648,1649,1650,1651,1652,1653,1654,1655,1656,1657,1658,1659,1660,1661,1662,1663,1664,1665,1666,1667,1668,1669,1670,1671,1672,1673,1674,1675,1676,1677,1678,1679,1680,1681,1682,1683,1684,1685,1686,1687,1688,1689,1690,1691,1692,1693,1694,1695,1696,1697,1698,1699,1700,1701,1702,1703,1704,1705,1706,1707,1708,1709,1710,1711,1712,1713,1714,1715,1716,1717,1718,1719,1720,1721,1722,1723,1724,1725,1726,1727,1728,1729,1730,1731,1732,1733,1734,1735,1736,1737,1738,1739,1740,1741,1742,1743,1744,1745,1746,1747,1748,1749,1750,1751,1752,1753,1754,1755,1756,1757,1758,1759,1760,1761,1762,1763,1764,1765,1766,1767,1768,1769,1770,1771,1772,1773,1774,1775,1776,1777,1778,1779,1780,1781,1782,1783,1784,1785,1786,1787,1788,1789,1790,1791,1792,1793,1794,1795,1796,1797,1798,1799,1800,1801,1802,1803,1804,1805,1806,1807,1808,1809,1810,1811,1812,1813,1814,1815,1816,1817,1818,1819,1820,1821,1822,1823,1824,1825,1826,1827,1828,1829,1830,1831,1832,1833,1834,1835,1836,1837,1838,1839,1840,1841,1842,1843,1844,1845,1846,1847,1848,1849,1850,1851,1852,1853,1854,1855,1856,1857,1858,1859,1860,1861,1862,1863,1864,1865,1866,1867,1868,1869,1870,1871,1872,1873,1874,1875,1876,1877,1878,1879,1880,1881,1882,1883,1884,1885,1886,1887,1888,1889,1890,1891,1892,1893,1894,1895,1896,1897,1898,1899,1900,1901,1902,1903,1904,1905,1906,1907,1908,1909,1910,1911,1912,1913,1914,1915,1916,1917,1918,1919,1920,1921,1922,1923,1924,1925,1926,1927,1928,1929,1930,1931,1932,1933,1934,1935,1936,1937,1938,1939,1940,1941,1942,1943,1944,1945,1946,1947,1948,1949,1950,1951,1952,1953,1954,1955,1956,1957,1958,1959,1960,1961,1962,1963,1964,1965,1966,1967,1968,1969,1970,1971,1972,1973,1974,1975,1976,1977,1978,1979,1980,1981,1982,1983,1984,1985,1986,1987,1988,1989,1990,1991,1992,1993,1994,1995,1996,1997,1998,1999,2000,2001,2002,2003,2004,2005,2006,2007,2008,2009,2010,2011,2012,2013,2014,2015,2016,2017,2018,2019,2020,2021,2022,2023,2024,2025,2026,2027,2028,2029,2030,2031,2032,2033,2034,2035,2036,2037,2038,2039,2040,2041,2042,2043,2044,2045,2046,2047,2048,2049,2050,2051,2052,2053,2054,2055,2056,2057,2058,2059,2060,2061,2062,2063,2064,2065,2066,2067,2068,2069,2070,2071,2072,2073,2074,2075,2076,2077,2078,2079,2080,2081,2082,2083,2084,2085,2086,2087,2088,2089,2090,2091,2092,2093,2094,2095,2096,2097,2098,2099,2100,2101,2102,2103,2104,2105,2106,2107,2108,2109,2110,2111,2112,2113,2114,2115,2116,2117,2118,2119,2120,2121,2122,2123,2124,2125,2126,2127,2128,2129,2130,2131,2132,2133,2134,2135,2136,2137,2138,2139,2140,2141,2142,2143,2144,2145,2146,2147,2148,2149,2150,2151,2152,2153,2154,2155,2156,2157,2158,2159,2160,2161,2162,2163,2164,2165,2166,2167,2168,2169,2170,2171,2172,2173,2174,2175,2176,2177,2178,2179,2180,2181,2182,2183,2184,2185,2186,2187,2188,2189,2190,2191,2192,2193,2194,2195,2196,2197,2198,2199,2200,2201,2202,2203,2204,2205,2206,2207,2208,2209,2210,2211,2212,2213,2214,2215,2216,2217,2218,2219,2220,2221,2222,2223,2224,2225,2226,2227,2228,2229,2230,2231,2232,2233,2234,2235,2236,2237,2238,2239,2240,2241,2242,2243,2244,2245,2246,2247,2248,2249,2250,2251,2252,2253,2254,2255,2256,2257,2258,2259,2260,2261,2262,2263,2264,2265,2266,2267,2268,2269,2270,2271,2272,2273,2274,2275,2276,2277,2278,2279,2280,2281,2282,2283,2284,2285,2286,2287,2288,2289,2290,2291,2292,2293,2294,2295,2296,2297,2298,2299,2300,2301,2302,2303,2304,2305,2306,2307,2308,2309,2310,2311,2312,2313,2314,2315,2316,2317,2318,2319,2320,2321,2322,2323,2324,2325,2326,2327,2328,2329,2330,2331,2332,2333,2334,2335,2336,2337,2338,2339,2340,2341,2342,2343,2344,2345,2346,2347,2348,2349,2350,2351,2352,2353,2354,2355,2356,2357,2358,2359,2360,2361,2362,2363,2364,2365,2366,2367,2368,2369,2370,2371,2372,2373,2374,2375,2376,2377,2378,2379,2380,2381,2382,2383,2384,2385,2386,2387,2388,2389,2390,2391,2392,2393,2394,2395,2396,2397,2398,2399,2400,2401,2402,2403,2404,2405,2406,2407,2408,2409,2410,2411,2412,2413,2414,2415,2416,2417,2418,2419,2420,2421,2422,2423,2424,2425,2426,2427,2428,2429,2430,2431,2432,2433,2434,2435,2436,2437,2438,2439,2440,2441,2442,2443,2444,2445,2446,2447,2448,2449,2450,2451,2452,2453,2454,2455,2456,2457,2458,2459,2460,2461,2462,2463,2464,2465,2466,2467,2468,2469,2470,2471,2472,2473,2474,2475,2476,2477,2478,2479,2480,2481,2482,2483,2484,2485,2486,2487,2488,2489,2490,2491,2492,2493,2494,2495,2496,2497,2498,2499,2500,2501,2502,2503,2504,2505,2506,2507,2508,2509,2510,2511,2512,2513,2514,2515,2516,2517,2518,2519,2520,2521,2522,2523,2524,2525,2526,2527,2528,2529,2530,2531,2532,2533,2534,2535,2536,2537,2538,2539,2540,2541,2542,2543,2544,2545,2546,2547,2548,2549,2550,2551,2552,2553,2554,2555,2556,2557,2558,2559,2560,2561,2562,2563,2564,2565,2566,2567,2568,2569,2570,2571,2572,2573,2574,2575,2576,2577,2578,2579,2580,2581,2582,2583,2584,2585,2586,2587,2588,2589,2590,2591,2592,2593,2594,2595,2596,2597,2598,2599,2600,2601,2602,2603,2604,2605,2606,2607,2608,2609,2610,2611,2612,2613,2614,2615,2616,2617,2618,2619,2620,2621,2622,2623,2624,2625,2626,2627,2628,2629,2630,2631,2632,2633,2634,2635,2636,2637,2638,2639,2640,2641,2642,2643,2644,2645,2646,2647,2648,2649,2650,2651,2652,2653,2654,2655,2656,2657,2658,2659,2660,2661,2662,2663,2664,2665,2666,2667,2668,2669,2670,2671,2672,2673,2674,2675,2676,2677,2678,2679,2680,2681,	



## Стратегия сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Локальный уровень (МО))

### Мероприятия:

- ✓ Проведение локального этиологического мониторинга резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП);
- ✓ Внедрение программ антибиотикопрофилактики в хирургических стационарах и амбулаторной хирургии;
- ✓ Изменение методологических подходов к проведению эмпирической АМП, которая должна стать ориентированной;
- ✓ Создание системы мониторинга использования АМП в МО;
- ✓ Внедрения программы инфекционного контроля;
- ✓ Разработка образовательных программ направленных на повышение уровня знания медицинского персонала по вопросам рационального использования АМП.

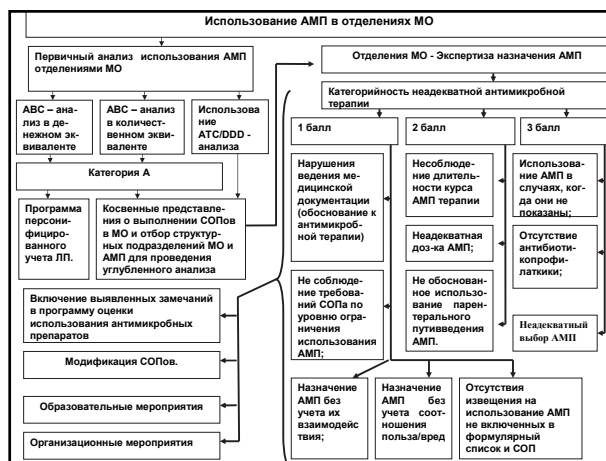
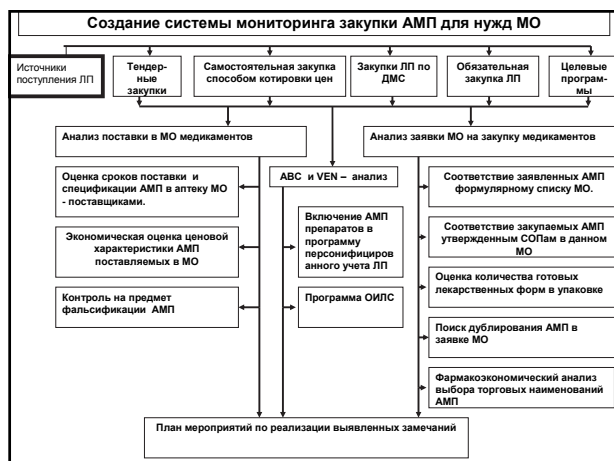


## Сведения о наличии элементов фармацевтического менеджмента в МО территорий по данным опроса врачей 2007-2008 гг. (%)

Элементы фармацевтического менеджмента	P±m (%)
Формулярная система	29,6±3,93
Формулярно-терапевтический комитет	13,3±2,93
Паспорт резистентности микроорганизмов	2,2±1,27
Персонифицированный учет ЛП	25,2±3,74
Стандарты, КСГ	45,9±4,29
СОПы	46,7±4,29

## Сведения о контроле обоснованности назначения лекарственных препаратов, назначаемых пациентам в поликлиниках территории в 2007-2008 гг. (%)

Органы осуществляющие контроль обоснованности назначения ЛП	Город	Село
	P±m	P±m
Администрация МО	88,1±2,7	50,0±11,3
Представители ТФОМС	58,5±4,2	66,7±11,3
Работники министерства здравоохранения территории	34,1±4,1	44,4±11,7
Работники управлений здравоохранения муниципальных образований	31,9±4,1	33,3±11,1



**Виды и механизмы резистентности  
микроорганизмов к антибактериальным  
препаратам.**  
**Состояние резистентности микроорганизмов в  
Хабаровском крае**

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

**Резистентность к антимикробным  
препаратам.**

- **Смертность:** инфекции, вызванные резистентными штаммами, чаще заканчиваются летальным исходом.
- **Заболеваемость:** увеличение длительности заболевания, вероятности распространения резистентных микроорганизмов в популяции.
- **Стоимость:** увеличение затрат на лечение, необходимость использования новых более дорогих препаратов.
- **Ограниченные возможности:** мало новых препаратов на горизонте.
- Один из важных элементов **национальной безопасности** страны.

*L. del Sorbo and J.C. Marshall, 2006*

**Понимание механизмов резистентности  
к антибиотикам может помочь в работе:**

- отдельных врачей
- лечебных учреждений
- фармацевтических предприятий
- микробиологических лабораторий



**БИОЦИТ I:**

программа защиты  
от биотерроризма

**БИОЦИТ II:**

программа разработки  
новых антибиотиков

**Антимикробные препараты**

**Наиболее частые причины формирования  
резистентности к АМП:**

- Рост назначения АМП, в связи с неадекватной стартовой эмпирической терапией, а так же другими причинами, требующими повторных курсов АМП.
- Широкая практика среди населения самолечения заболеваний, приводит к формированию более тяжелых форм заболеваний, которые требуют назначения цефалоспоринов расширенного спектра активности.
- С агрессивной маркетинговой политикой фармацевтических компаний.



## Антимикробные препараты

**Наиболее частые причины формирования резистентности к АМП:**

- Рост назначения АМП, в связи с неадекватной стартовой эмпирической терапией, а так же другими причинами требующих повторных курсов АМП.
- Широкая практика среди населения самолечения заболеваний, приводит к формированию более тяжелых форм заболеваний, которые требуют назначения цефалоспоринов расширенного спектра активности.
- С агрессивной маркетинговой политикой фармацевтических компаний.

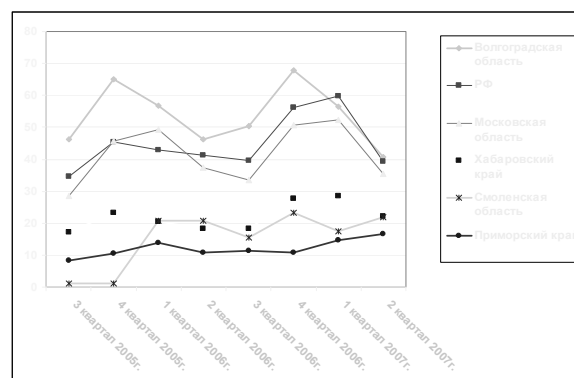
**Десять ведущих АТС групп по объему аптечных продаж в денежном эквиваленте по итогам 2005-2007гг. в РФ**

Место в рейтинге			АТС код	АТС группа	Доля в общем объеме аптечных продаж, %		
2007 г.	2006 г.	2005 г.			2005г.	2006г.	2007г.
1	1	1	J01	Антибактериальные препараты для системного использования	6,3	6,1	5,9
2	2	2	N02	Анальгетики	5,8	5,7	5,5
3	4	4	L03	Иммуностимуляторы	3,9	4,3	4,3
4	3	3	A11	Витамины	4,9	4,3	4,0
5	5	6	G03	Половые гормоны	3,4	3,6	3,7
6	6	8	M01	Противовоспалительные и противоревматические препараты	3,2	3,5	3,6
7	8	7	R05	Препараты для устранения симптомов простуды и кашля	3,4	3,3	3,5
8	9	9	C09	Препараты, влияющие на систему РААС	3,2	3,2	3,2
9	7	5	N06	Психоналетики	3,5	3,5	3,2
10	11	13	R01	Назальные препараты	2,5	2,6	2,9
Итого					40,1	40,1	39,8

**Десять ведущих АТС групп по объему аптечных продаж Дальневосточном регионе, денежном эквиваленте**

Место в рейтинге			АТС код	АТС группа	Доля в общем объеме аптечных продаж, %		
1 пол. 2008г.	1 пол. 2007г.	1 пол. 2006г.			1 пол. 2006г.	1 пол. 2007г.	1 пол. 2008г.
1	1	2	J01	Антибактериальные препараты для системного использования	5,7	5,9	5,5
2	2	4	L03	Иммуностимуляторы	4,6	5,8	5,4
3	5	3	N02	Анальгетики	5,3	4,5	4,8
4	3	5	G03	Половые гормоны	4,3	4,7	4,5
5	4	1	A11	Витамины	5,9	4,6	4,2
6	7	6	R01	Назальные препараты	3,7	3,8	4,1
7	6	7	M01	Противовоспалительные и противоревматические препараты	3,5	3,9	3,8
8	8	8	R05	Препараты для устранения симптомов простуды и кашля	3,2	3,6	3,6
9	9	9	A07	Противодиарейные препараты	3,1	3,4	3,5
10	10	10	C09	Препараты, влияющие на систему РААС	2,9	3,1	3,1

**Динамика потребления антимикробных препаратов группы амоксициллина в упаковках/1000человек в квартал**



## АТС/DDD МЕТОДОЛОГИЯ: ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ

- 1960-е гг.: первые исследования, осознание важности сравнения использования ЛП (Engel A., Siderius P. The consumption of drugs. Report on a study).
- 1969 г.: первое заседание ВОЗ «Потребление лекарственных средств» и создание Европейской группы ВОЗ по исследованию потребления ЛП (European Drug Utilization Research Group).
- 1975-79 гг.: разработка и внедрение АТС классификации и новой единицы измерения – DDD (изначально – ADD – agreed daily dose).
- 1981 г.: АТС классификация рекомендуется ВОЗ для проведения международных исследований использования ЛС.
- 1982 г.: создание центра ВОЗ по методологии лекарственной статистики (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Осло).

## ЦЕЛЬ: АТС/DDD МЕТОДОЛОГИИ

- С 1996 г.: АТС/DDD методология рекомендована ВОЗ в качестве международного стандарта для проведения исследований потребления ЛП;
- Является индикатором, способным выявлять ранние признаки нерационального использования лекарственных препаратов;
- Входит в цикл контроля качества обращения лекарственных препаратов и способствует непрерывному улучшению качества обращения лекарственных препаратов (проведения надзорных мероприятий – выполнение стандартов).

**Сводная информация об обеспечении лекарственными препаратами отдельных категорий граждан по решениям министерства здравоохранения Хабаровского края в 2009 году.**

№п/п	ФИО больного	ЛС	Решение МЗ ХК	Обеспечение больных (выписка рецептов в ЛПУ)
				январь
Решение комиссии №2 от 06.02.2009 (письмо МЗ ХК от 11.02.2009 № 03.2-982)				
15	1	«Амбробене» ретард, капсулы 75 мг №20	54 упаковки на 2009 год	*
		«Гентамицин» амп 80 мг. №10	72 упаковки на 2009 год	*
		«Витамин Е», капсулы 400 мг. №30	12 упаковок на 2009 год	*
		«Викасол» 15 мг № 30, таблетки	12 упаковок на 2009 год	*

**Анализ сравнения потребления лекарственных препаратов методикой АТС/DDD.**

Классификационная система АТС — система разделения лекарственных препаратов на группы в зависимости от их действия на определенный анатомический орган или систему, а также от их химических, фармакологических и терапевтических свойств.

Каждому лекарственному препарату присвоен код принадлежности к определенной группе АТС.

**АТС (Anatomic Therapeutic Chemical) КЛАССИФИКАЦИЯ**

АТС код	АТС уровень	Описание
J	Основная анатомическая группа	Антиинфекционные препараты для системного применения
J01	Терапевтическая группа	Антибиотики для системного применения
J01M	Фармакологическая группа	Хинолоны
J01MA	Фармакологическая подгруппа	Фторхинолоны
J01MA02	Химическая субстанция	Ципрофлоксацин

**Анализ потребления лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения**

Анализ сравнения потребления лекарственных препаратов методикой АТС/DDD.

✓ DDD (defined daily dose — DDD) — это расчетная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного препарата, применяемого по основному показанию у взрослых.

Guidelines for ATC classification and DDD assignment.  
<http://www.whocc.no/atcddd/>

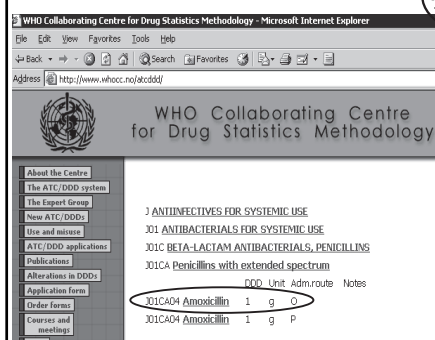
**ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ НА УРОВНЕ ПОПУЛЯЦИЙ И РЕГИОНОВ**

DDDс / 1000 человек / день =

$$\frac{\text{DDDс} \times 1000}{\text{численность популяции} \times 365}$$

DDDс =  
количество препарата  
DDD

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА DDD (DDDс)**

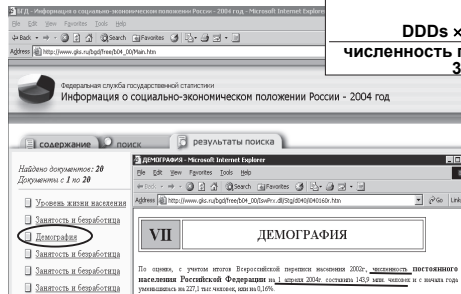


DDDс =  
количество препарата  
DDD

## ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ НА УРОВНЕ ПОПУЛЯЦИИ И РЕГИОНОВ

### численность популяции

#### Источники:



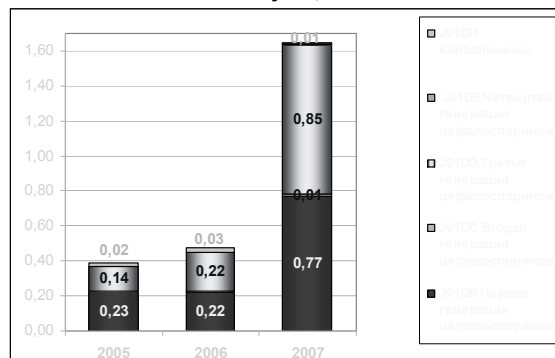
DDD / 1000 человек / день =

$\text{DDD} \times 1000$   
численность популяции x  
365

## Сравнительная структура потребления в DDD/1000жителей/день основных фармакотерапевтических групп антибактериальных препаратов в 2005-2007 гг. в Дальневосточном регионе

Группа антибактериальных препаратов	DDD/1000 жителей/день 2005г.	DDD/1000 жителей/день 2006г.	DDD/1000 жителей/день 2007г.	% Прироста / убыли в сравнении 2005-2007гг.
J01C Бета - лактамные антибиотики пенициллины	4,966	5,666	7,448	49,97
J01M Антибактериальные средства группы хинолонов	1,865	2,468	3,853	106,58
J01A Тетрациклины	2,104	3,524	3,846	82,79
J01F Макролиды, линкозамиды и стрептограммины	1,719	1,938	2,558	48,80
J01X Прочие антибактериальные средства	1,896	2,092	2,724	43,71
J01E Сульфаниламиды и триметоприм	1,930	2,123	2,011	4,17
J01D Прочие бета - лактамные антибиотики	0,387	0,477	1,644	325,14
J01G Аминогликозидные антибиотики	0,789	0,594	1,319	67,06
J01B Амфениколы	1,582	1,616	1,063	-32,78
Всего	17,239	20,497	26,466	53,53

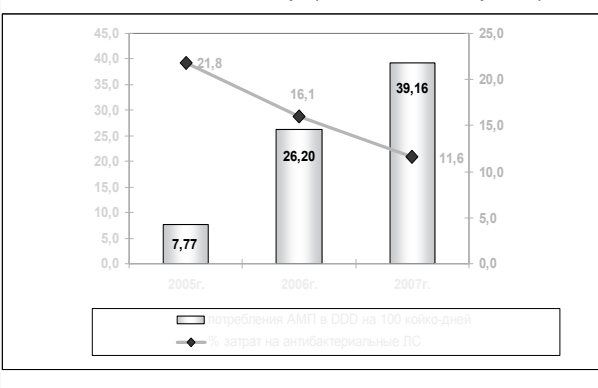
## Распределение объемов потребления группы J01D «Прочие бета - лактамные антибиотики», DDD на 1000 жителей в сутки, за 2005-2007гг.



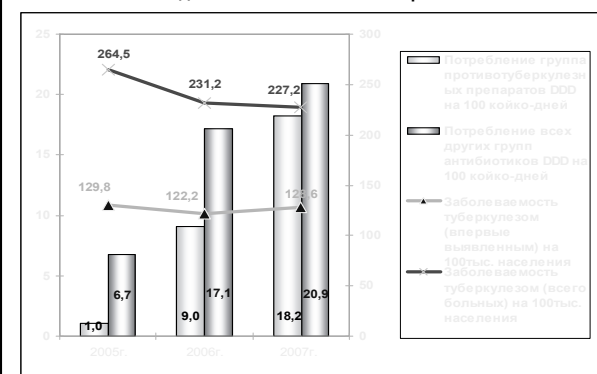
## Сравнительная структура потребления в DDD/1000жителей/день (%) основных фармакотерапевтических групп антибактериальных препаратов в 2000-2006 гг. в Дании (DANMAP, 2006), Нидерландах (NETHMAP, 2007), ДВ

АТС группа	Терапевтическая группа	Дании		Нидерланды		ДВ
		2000, %	2006, %	2000, %	2006, %	
J01CA	Группа аминопенициллинов	18,79	19,40	19,11	17,44	22,55
J01MA	Группа фторхинолонов	1,23	2,43	8,13	8,12	12,07
J01AA	Группа тетрациклинов	8,01	9,07	25,10	22,11	17,19
J01FA	Группа макролидов	16,50	15,19	14,48	12,97	7,08
J01EA	Триметоприм и его производные	2,70	3,09	2,85	2,15	10,36
J01D	Группа цефалоспоринов	0,46	0,20	0,81	0,37	2,20
J01GB	Группа аминогликозидов	0,00	0,07	0,00	0,28	2,90
J01CR	Пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз	0,16	0,79	11,69	14,83	3,70
J01CE	Группа природных пенициллинов	38,40	35,44	5,28	4,66	1,34
J01FF	Группа линкосамидов	0,08	0,13	0,41	0,84	2,37
J01XE	Нитрофураны	3,10	3,02	6,91	9,33	1,91
J01CF	Антистафилококковые пенициллины	4,25	6,90	2,44	2,89	0,05
	АМП разных групп	0,25	0,13	0,20	0,00	16,28
J01	Всего DDD/1000жителей/день	12,24	15,21	9,84	10,72	20,50

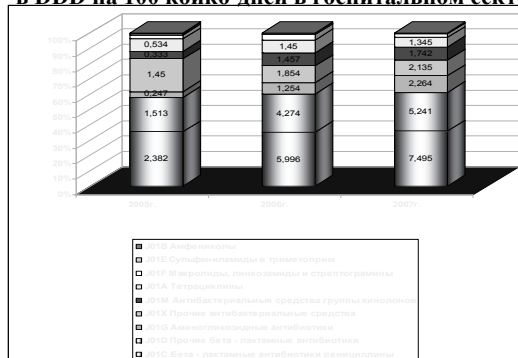
## Динамика показателей финансовых затрат и количественного потребления антибактериальных препаратов в DDD на 100 койко- дней в госпитальном секторе (Дальневосточный регион)



## Сравнительная структура потребления группы противотуберкулезных препаратов по отношению ко всем антибактериальным препаратам за 2005 – 2007 гг. в DDD на 100 койко- дней в госпитальном секторе



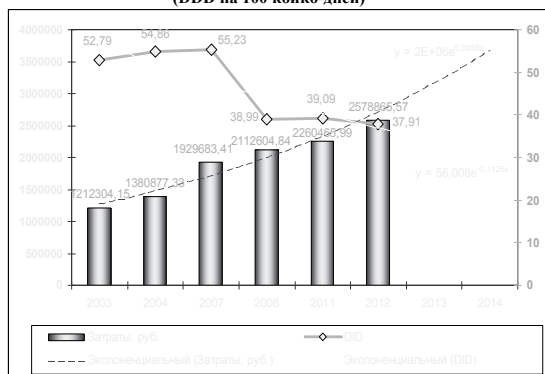
### Сравнительная структура потребления групп антибактериальных препаратов в 2005 – 2007 гг. в DDD на 100 койко-дней в госпитальном секторе



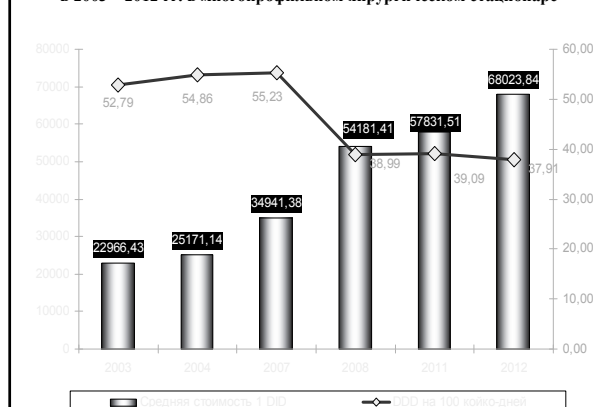
### Сравнительная структура потребления в DDD на 100 койко-дней МНН антибактериальных препаратов в 2004 – 2007 гг. в госпитальном секторе

МНН	2004	Место в рейтинге	2005	Место в рейтинге	2006	Место в рейтинге	2007	Место в рейтинге
Amoxicillin	0,217	8	0,389	8	1,109	8	2,404	1
Ampicillin	0,248	7	0,875	2	2,129	1	2,263	2
Benzylpenicillin	0,749	1	0,901	1	1,910	2	1,897	3
Ceftriaxone	0,067	12	0,383	9	1,230	6	1,825	4
Cefazolin	0,337	5	0,515	6	1,389	4	1,623	5
Metronidazole	0,477	3	0,666	4	1,284	5	1,371	6
Doxycycline	0,385	4	0,534	5	1,450	3	1,345	7
Streptomycin	0,081	11	0,073	16	0,837	11	1,340	8
Cefotaxime	0,295	6	0,488	7	1,223	7	1,307	9
Ciprofloxacin	0,591	2	0,097	14	0,962	9	1,284	10
Amoxicillin and enzyme inhibitor	0,044	16	0,216	10	0,841	10	0,917	11

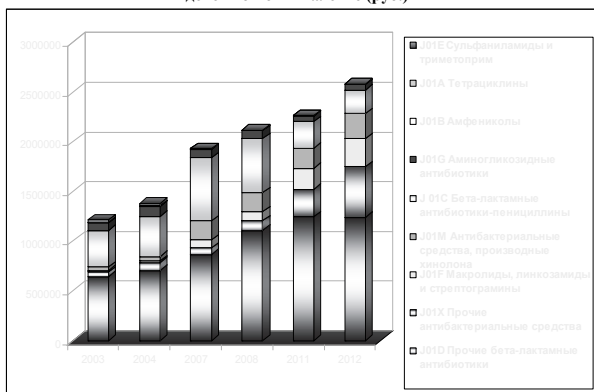
### Потребление антимикробных препаратов в 2003 – 2012 гг. в многопрофильном хирургическом стационаре (DDD на 100 койко-дней)



### Средняя стоимость 1 DDD потребленных антимикробных препаратов в 2003 – 2012 гг. в многопрофильном хирургическом стационаре



### Потребление антимикробных препаратов (по группам АТХ I уровня в 2003 – 2012 гг. в многопрофильном хирургическом стационаре в денежном эквиваленте (руб.))



### Финансовые затраты на закупку АМН по 2003 – 2012 гг. в многопрофильном хирургическом стационаре (руб)

Относительные показатели, %						МНН	Абсолютные показатели, руб.					
2012	2011	2008	2007	2004	2003		2003	2004	2007	2008	2011	2012
22,5	20,5	12,1	10,8	19,55	19,4	J01DD01 Cefotaxime	235283,2	269939,97	209289	256440,4	464490,1	582684,0
9,44	13,1	6,50	6,84	10,34	10,5	J01DB04 Cefazolin	128306,4	142719,93	132019,8	137264	296302,7	243466,0
9,44	7,95	6,90	9,43	9,00	7,96	J01FA10 Azithromycin			8213,1	18980,8	179623,7	242926,9
8,65	7,85	2,96	2,66	3,07	2,10	J01XD01 Metronidazole	25439,50	42351,79	51338,51	62619,23	177354,5	222987,1
8,36	7,98	10,3	2,34	4,14	4,72	J01DH02 Maropipem	87182	87182,04	48176,58	217722,87	180471,1	215591,7
5,86	5,86	4,48	5,84	16,84	16,3	J01CA01 Ampicillin	186330,2	191067,50	97209,55	119917,1	128462,3	143387,5
4,34	3,04	1,93	2,28	0,29		J01MA12 Levofloxacin		4002,99	44028,28	40765,9	68632,040	111896,0
4,03						J01XA08 Linezolid						103960,0
4,00	4,20	1,14	0,41	1,94	1,11	J01XA01 Vancomycin	13409	26818,80	7940,5	24127,3	94881,395	103216,2
3,82	8,33	12,8	5,75	12,30	13,1	J01DD02 Cefepizone, combinations	159871,6	169784,00	110997,6	270904,3	188330,5	98533,4
3,79	3,70	10,6	19,0	4,72	5,08	J01DD04 Ceftriaxone	61612,54	65185,94	36650,5	225400,5	83536,7	97812,0
3,28	4,32	4,09	3,53	2,86	2,96	J01MA02 Ciprofloxacin	38746,77	39488,80	68072,5	86393,2	97541,8	84605,7
3,10						J01XD01 Fosfomycin	0					79926,0
1,80	4,59	6,22	6,07	3,90	3,52	J01CR02 Amoxicillin and enzyme inhibitor	42618,70	53860,30	97792,14	110238,43	103785,1	46326,0
1,34	1,00	1,51	3,38	4,51	4,79	J01CE01 Benzylpenicillin	58041,50	62321,00	66179	31968	22675,0	34540,0
1,16	1,84	2,55	3,53	6,18	6,26	J01GB03 Gentamicin	75867,00	85365,50	60046	53056	41485,0	29978,0
0,00	1,55	15,7	22,6	10,83	9,56	Прочие	115900,4	149533,34	436058,65	333677,73	24941,9	0,00
9,86	19,2	16,0	16,9	30,02	19,0	Всего	1212304	1380877	1929683	2112605	2260466	2878865,0

Торговое название	Производитель	Цена
Интрагам	ЛДЛ- Лаборатории Торпан - Испания	93,14
Цефалол	ООО "АБОПЛЕД" - Россия	91,67
Цефогам	М.Дж. Биофарм Пат.Лтд - Индия	76,86
Тарцефогам	Таркоминский фармацевтический завод "Толфа" А.О. - Польша	73,92
Цефатрал	Люпин Лтд - Индия	66,49
Цефотасим Лек	Лек д.д. - Словения	60,34
Цефогам Сандоз	Сандоз ГмбХ - Австрия	60,34
Оригакс	Дюкас Эксплом Пат.Лтд - Индия	50,79
Кларифорн	ЗАО "Брындялов-А" - Россия	41,19
Лифоран	Лайка Лобс Лимитед - Индия	40,02
Такво-Фенд	Оридж Хелсдор (подразделение Оридж Кемкал энд Фармасутикалс Пвт) - Индия	37,96
Цефогам	Аварисур Энтерпрайзс - Индия	35,13
Цетакс	Ауробиндо Фарма Лимитед - Индия	34,00
Кефогекс	Дикпал Интернешнл - Индия	33,33
Цефогам	ЗАО "Фармацевтическая фирма "ЛЕККО" - Россия	27,00
Цефогам	Вн - Шрея Лаифс Фарм Пат.Лтд - Инд. Пр - Серена Фарм Пат.Лтд - Индия	25,55
Цефотасим-ЛЕКСБИМ	ООО "ПРОТЕКС-СВМ" (Фарм.Пр. Перв.Учл. Втор.Учл. ОАО "Редисный опытный завод" - Россия;Вып.ч-ОАО "Редисный опытный завод", Россия.	22,54
Цефогам	ООО "Компания "Деко" - Россия	22,15
Цефогам	ЗАО "Фармацевтическая фирма "ЛЕККО" - Россия	22,00
Цефогам	ООО "Компания "Деко" - Россия	21,60

Торговое название	Производитель	Цена
Цефотасим-Вилал	Вл. - ООО "Вилал" - Россия; Пр. - Северная Китайская Фармацевтическая Корпорация Лтд - Китай	20,58
Цефотасим	ОАО "Красфарм" - Россия	18,95
Цефотасим	ОАО "Красфарм" - Россия	18,95
Цефотасим-ЛЕКСВМ	ООО "ПРОТЕК-СВМ" - Россия; Пр. Лера Ул. Втор. Ул. -ОАО "Редвинский опытный завод" - Россия; Вых.х. -ОАО "ПРОТЕК-СВМ" - Россия.	18,77
Цефотасим	ООО "Рузфарм" - Россия	18,71
Цефотасим	Вл. - Малпечен АГ - Швейцария; Пр. - Шиджунань Фарма Груп Цюнчун Фармасютикал (Шиджунань) Ко.Лтд - Китай	16,31
Цефосин	ОАО "Синтез" - Россия	14,90
Цефосин	ОАО "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез" (ОАО «Синтез») - Россия	14,75
Цефотасим	ОАО "Биохимик" - Россия	14,31
Цефотасим	РУП "Белмедпрепараты" - Республика Беларусь	13,85
Цефотасим	ОАО "Биохимик" - Россия	13,56
Цефотасим Эльфа	Вл. - ЗАО "НПЗ" Эльфа" - Россия; Пр. - Эльфа Лаборатория - Индия	13,54
Цефотасим	ОАО "Биосинтез" - Россия	12,64
Оригасим	Кадепа Фармасютикалс Лимитед - Индия	12,39
Кларифлан	Вл. - Авентис Фарма Лимитед - Соединенное Королевство; Пр. - Паттеон ЮК Лимитед - Великобритания; Ул. - ЗАО "Фармариус "Солес" - Россия	11,80

Торговое название	Производитель	МНН/Состав	Цена за 1 флакон
Эдидин	Лек д.д. - Словения	Ванкомицин	488,81
Ванкомицин - Тева	Вл. - Тева Фармацевтические Предприятия Лтд - Израиль; Пр. - Хуман АО по производству вакцин и лекарственных препаратов - Венгрия	Ванкомицин	481,35
Ванкомабол	ООО "АБОЛмед" - Россия	Ванкомицин	461,45
Веро - Ванкомицин	Вл. - ООО "Лэнс-фарм" - Россия; Пр. - ООО "Лэнс-Фарм" [пос.Волыгинский] - Россия	Ванкомицин	447,12
Ванкомицин	ОАО "Красфарма" - Россия	Ванкомицин	270,00
Ванкорус	ОАО "Синтез" - Россия	Ванкомицин	304,31
Ванкорус	ОАО "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез" (ОАО «Синтез») - Россия	Ванкомицин	296,00
Ванкомицин	Вл.-ЗАО "Маквис-Фарма" - Россия; Пр.Перв.Уп.- Лайка Лэбс Лимитед - Индия; Втор.Уп.-Вып.к.-ЗАО "Скопинский фармацевтический завод" - Россия.	Ванкомицин	270,00

Торговое название	Производитель	Цена руб.
Меропенем	ООО "АБОЛмед" - Россия	1543,76
Сайронем	Синтекс-Фарма Пат.Лтд. - Индия	1514,48
Меропенем	ОАО "Красфарма" - Россия	1420
Меропен	Вл. - АстраЗенека ЮК Лимитед - Великобритания, Пр. - Сумитомо Фармасьютикал Ко.Лтд. - Япония	1410,25
Меропен	Вл. - АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания; Пр. - Сумитомо Фармасьютикал Ко.Лтд. - Япония; Втор. Уп. - Вил. - АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания.	1410,24
Меропенем	Вл. - ЗАО "Маши-Фарма" - Россия; Пр. - Гангха Лаборатории Лимитед - Индия; Уп. - ЗАО "Солонский фармацевтический завод" - Россия.	1404
Меропенем	ОАО "Индифарм" - Россия; Пр. - Дера Уп. - Тампра Лаборатории Лимитед" - Индия; Втор. Уп. - Вил. - ООО "Солонский фармацевтический завод" - Россия.	1404
Меропенем-Плетикто	Плетикто Фармасьютикал Лтд. - Индия	1400
Меропенем	ОАО "Красфарма" - Россия	1349
Меропенем Спенсер	Вл. - Спенсер Фарма УК Лимитед - Великобритания, Пр. - Кулпер Фарма - Индия	1325
Дженем	Дженек Интернэшнл - Индия	1212,1
Меропенем Вигал	Вл. - ООО "Вигал" - Россия; Пр. - СиСиЭнСи Чунгю Фармасьютикал (Шиндзюукаю) Ко. Лтд. - Китай; Уп. - ООО "Ориэл" - Россия.	1300,54
Меропенем	Вл.-ЗАО "Маши-Фарма" - Россия; Пр. - Гангха Лаборатории Лимитед, Индия; Втор. Уп. - Вил. - ЗАО "Солонский фармацевтический завод" - Россия.	1300
Сайронем	Синтекс-Фарма Пат.Лтд. - Индия	1261,881
Пронипен	Протекс Биосистемс Пат. Лтд. - Индия	1127,1
Меропенем	М.Дж. Биофарм Пат.Лтд. - Индия	1108,16
Меропенем Дексад	Дексад - Синтекс Пат.Лтд. - Индия	1017,35
Меропенем-ЛЕКСИМ	Вл.-ООО "ПРОТЕКС-СВМ" - Россия; Пр. - Дера Уп. - Сангидияна Парантеран Лимитед, Индия; Втор. Уп. - Вил. - ООО "ПРОТЕКС-СВМ" - Россия.	967,28
Меропенем	Вл. Пр. - Дера Уп. Втор. Уп. - Шенкен Хаубиге Фармасьютикал Ко.Лтд. - Китай; Вил. - ОАО "ВЕРОФАРМ" - Россия.	954,6

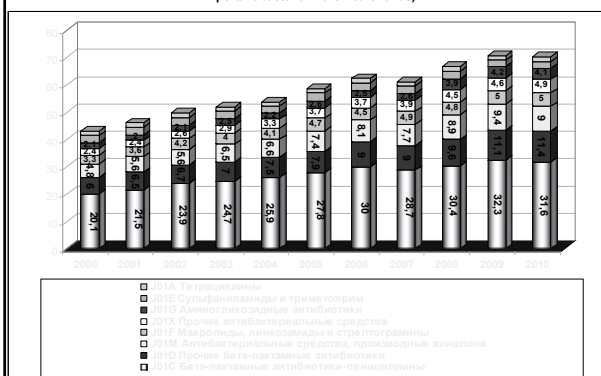
Year	J01MG02 Maropentam	J01XA01 Vancomycin	J01G01 Cloxacillin
2003	1588,39	445,98	25,9
2004	1588,39	445,98	27,4
2007	1387,43	496,29	14,4
2008	1548,21	510,79	18,1
2011	1733,31	325,70	13,0
2012	1149,00	393,43	16,5

Год	J01C	J01B	J01F	J01A	J01G	J01I	J01D	J01J
2003	14,39	4,31	19,34	4,11	1,54			
2004	16,10	5,03	19,70	5,25	4,94			
2007	10,95	4,62	21,03	6,08	6,00			
2008	8,84	2,97	8,80	6,50	7,40			
2011	4,85	3,68	5,52	7,66	11,98			
2012	3,42	3,85	4,85	8,30	12,65			

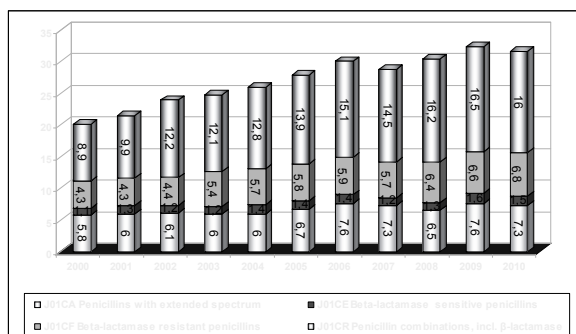
**Потребление АМП по МНН в 2003 – 2012 гг. в многопрофильном хирургическом стационаре (DDD на 100 койко-дней)**

Место в рейтинге						МНН	Потребление ЛС в DDD на 100 койко-дней					
2012	2011	2008	2007	2004	2003		2003	2004	2007	2008	2011	2012
1	1	4	10	7	8	J01DD01 Cefotaxime	1,61	1,84	2,05	2,81	5,67	5,82
2	2	6	5	4	4	J01MA02 Ciprofloxacin	3,98	5,11	3,22	2,77	4,79	4,68
3	4	3	7	5	6	J01DB04 Cefazolin	2,40	2,58	2,81	3,02	4,39	4,60
4	6	9	4	6	7	J01XD01 Metronidazole	2,08	2,45	3,53	2,16	3,46	3,48
5	3	1	2	1	1	J01GB03 Gentamicin	14,30	15,72	10,42	8,25	4,63	3,11
6	7	5	9			J01MA01 Ofloxacin			2,18	2,78	2,79	2,88
7	5	7	6	8	5	J01AA02 Doxycycline	2,71	0,76	3,20	2,72	3,77	2,68
8	9	10	11	9	10	J01DD04 Ceftriaxone	0,39	0,40	1,04	1,34	1,70	1,98
9	8	2	1	2	2	J01CA01 Ampicillin	13,46	13,51	14,71	4,78	2,61	1,64
10	10	13	13	14	14	J01CR02 Amoxicillin	0,08	0,08	0,61	0,79	1,66	1,52
11	11	8	3	3	3	J01CE01 Benzylpenicillin	5,47	5,73	5,11	2,56	1,05	1,46
12	12	11	8		9	J01FF02 Lincomycin	1,44		2,36	1,00	0,80	1,03
13	13	19	17			J01FA10 Azithromycin			0,09	0,08	0,51	0,98
14	21	18	19	19	22	J01MA12 Levofloxacin			0,01	0,03	0,08	0,04
15	14	17	21	16	16	J01FA09 Clarithromycin	0,02	0,04	0,01	0,08	0,45	0,31
16	15	14	14	10	17	J01GB06 Amikacin	0,02	0,30	0,42	0,53	0,22	0,28
17	16	15	15	12	13	J01CR02 Amoxicillin and enz. inhibitor	0,09	0,11	0,23	0,33	0,19	0,23
18	17	16	18	13	12	J01DD02 Cefoperazone, combinations	0,14	0,10	0,08	0,21	0,14	0,15
19	19	22	20	17	18	J01DH02 Meropenem	0,01	0,01	0,01	0,03	0,06	0,10
21	18	23	22	18	19	J01XA01 Vancomycin	0,01	0,01	0,00	0,01	0,09	0,08
						Прочие	4,27	5,74	2,37	1,69	0,16	0,00
						Всего	52,72	54,66	55,73	38,62	39,09	37,91

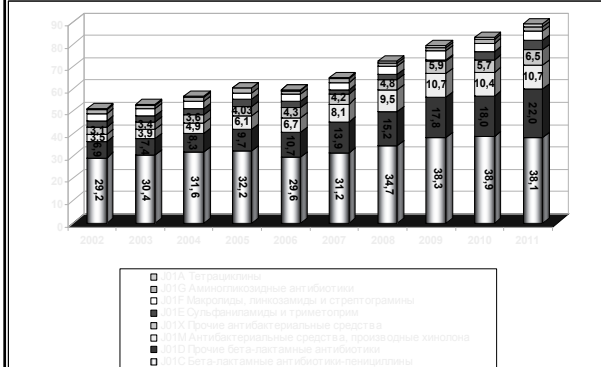
**Use of antibiotics for systemic use (J01) in hospitals  
(DDD/100 patient-days).  
(NETHMAP 2012 Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands)**



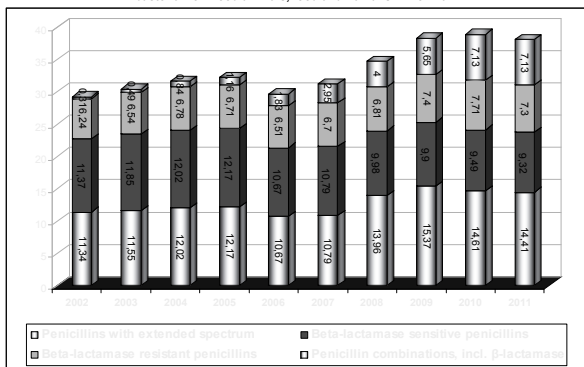
**Use of antibiotics for systemic use (J01) in hospitals  
(DDD/100 patient-days).  
(NETHMAP 2012 Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands)**



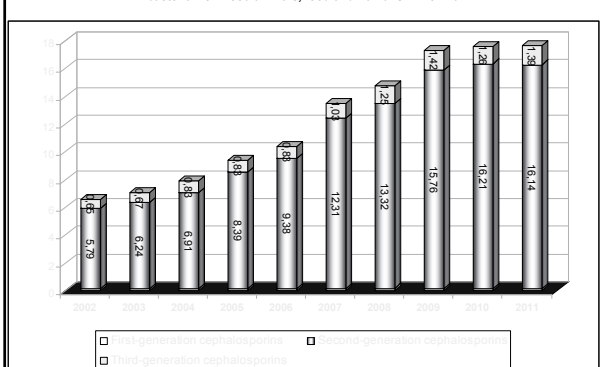
**Потребление антимикробных препаратов для системного применения в больницах, Дании (DDD на 100 койко-дней)  
DANMAP 2011 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark**



**Потребление антимикробных препаратов для системного применения в больницах, Дании (DDD на 100 койко-дней)  
DANMAP 2011 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark**



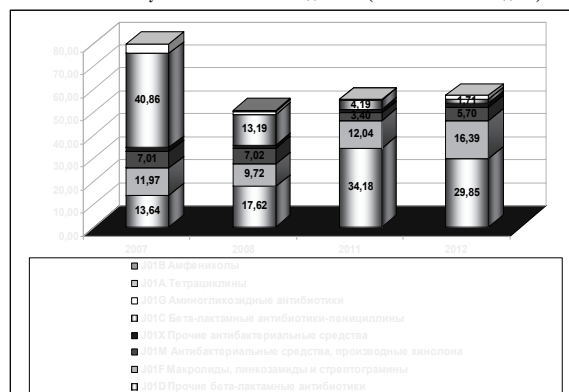
**Потребление антимикробных препаратов для системного применения в больницах, Дании (DDD на 100 койко-дней)  
DANMAP 2011 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark**



Потребление АМП по МНН в 2003 – 2012 гг. в хирургическом отделении (DDD на 100 койко-дней)

	2003	2007	2008	2011	2012
J01DB04 Cefazolin	2,75	2,68	3,61	10,01	5,77
J01DD01 Cefotaxime	2,30	2,23	3,11	6,56	5,02
J01CA01 Ampicillin	27,18	44,89	8,00	7,97	3,29
J01XD01 Metronidazole	0,00	1,83	2,59	5,13	3,28
J01MA02 Ciprofloxacin	2,98	4,05	3,92	4,80	3,22
J01FF02 Lincomycin	3,94	8,75	4,93	2,28	2,63
J01CE01 Benzylpenicillin	4,35	8,31	8,15	0,00	2,19
J01DD04 Ceftriaxone	0,48	0,15	0,51	0,35	1,43
J01CA04 Amoxicillin	0,00	1,37	1,80	3,77	1,32
J01MA01 Ofloxacin	0,00	2,60	1,01	2,18	1,18
J01GB06 Amikacin	0,00	3,35	4,05	2,03	1,10
J01GB03 Gentamicin	30,32	16,67	13,61	3,62	0,35
J01AA02 Doxycycline	0,00	1,23	0,51	0,00	0,26
J01DD62 Cefoperazone, combinations	0,36	0,04	0,13	0,06	0,16
J01DH02 Meropenem	0,02	0,00	0,00	0,01	0,05
J01CR02 Amoxicillin and enzyme inhibitor	0,00	0,14	0,66	0,05	0,01
J01DD02 Ceftazidime	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00
Прочие	5,99	1,60	2,75	0,38	0,97
Всего	80,80	99,89	59,33	49,20	32,24

Потребление антимикробных препаратов (по группам АТХ I уровня) в 2007 – 2012 гг. в пульмонологическом отделении (DDD на 100 койко-дней)



Потребление АМП по МНН в 2007 – 2012 гг. в пульмонологическом отделении (DDD на 100 койко-дней)

	2007	2008	2011	2012
J01DD01 Cefotaxime	4,93	5,93	16,50	25,63
J01FA10 Azithromycin	0,86	0,24	5,38	11,84
J01FA09 Clarithromycin	0,14	1,34	6,51	4,20
J01MA12 Levofloxacin		0,96	0,06	3,34
J01DD04 Ceftriaxone	3,63	4,81	4,82	2,15
J01XD01 Metronidazole	1,57	1,13	1,26	1,78
J01MA02 Ciprofloxacin	4,53	2,32	2,43	1,72
J01DB04 Cefazolin	4,84	6,52	12,56	1,72
J01CA01 Ampicillin	34,43	12,35	3,88	1,50
J01GB06 Amikacin				1,26
J01MA01 Ofloxacin	2,32	3,74	0,91	0,64
J01FF02 Lincomycin	0,67	0,32	0,15	0,34
J01GB03 Gentamicin	4,37	1,44	0,15	0,31
J01DD62 Cefoperazone, combinations	0,06	0,22	0,31	0,21
J01CR02 Amoxicillin and enzyme inhibitor	0,33	0,60	0,31	0,21
J01DH02 Meropenem				0,14
J01XA01 Vancomycin			0,05	0,10
J01X08 Linezolid				0,01
Прочие	17,00	8,62	0,09	0,00
	79,67	50,55	55,36	57,12

## Проблема антибиотикорезистентности

- Комитет по вопросам здравоохранения и общественной политики Американского Колледжа врачей утверждает, что вплоть до 64% назначений антибиотиков в больницах являются ненужными или включают неподходящие дозировки.
- В целом, результат нескольких исследований, проведенных в США, позволяет предположить, что 40-60% всех антибиотиков назначаются ненадлежащим образом.
- Наиболее часто антибиотики неправильно назначают при легких инфекциях.

Black, G.J. (ed.), *Physician's 1990 Drug Handbook*, Springhouse, PA, Springhouse Corporation, 1990, px.;  
Wolfe, S.M., Fugate, L., et al, *Worst Pills Best Pills*, Washington, Public Citizen Health Research Group, 1988, p343.;  
Parish, P., *Medicines: a guide for everybody*, London, Penguin (6th edn, revised), 1989, p284.

## Необоснованное назначение антибиотиков

- 50% антибиотиков назначаются нерационально
- 50% пациентов плохо соблюдают режим дозирования
- 50% населения планеты не имеют доступа к основным антибиотикам

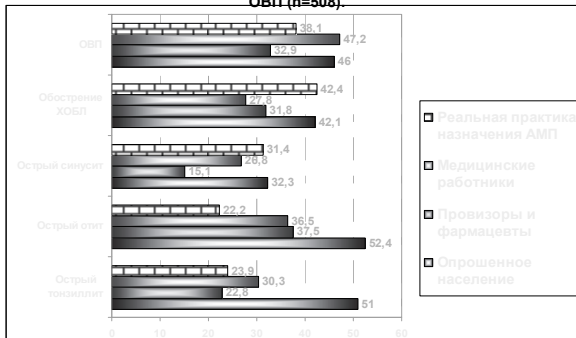
Prevention and Containment of Antimicrobial Resistance  
(WHO slides)  
World Health Day 2011: Antimicrobial resistance

## Антимикробные препараты

- Потребление антибактериальных препаратов, как в зеркале, отражает доступность медицинской помощи для широких слоев населения, снабжение лекарственными средствами стационаров, компетентность врачей при назначении данного класса препаратов, а так же представления населения о антимикробных препаратах при самолечении.
- В этой связи изучение потребления антибактериальных препаратов на территории, является важным компонентом комплексных программ по контролю за инфекциями и профилактики развития антибиотикорезистентности.



Удельный вес (%) неадекватно выбранных АМП для лечения респираторной инфекционной патологии на амбулаторном этапе по данным опросов населения (n=1098), врачей (n=276) и фармацевтов (n=123), в сравнении с реальной практикой лечения острого тонзиллофарингита (n=166), острого среднего отита (n=111), обострения ХОБЛ (n=854), острого синусита (n=201), ОВП (n=508).



## Проблема антибиотикорезистентности

- В США "необходимость ограничить количество антибиотиков, которые врач будет использовать на стандартной основе" наглядно подтверждается списком из 92 антибактериальных препаратов в Настольном справочнике врача издания 1990 г.

Jones, R.N., "Role of new cephalosporins in the management of obstetric and gynecologic infections", *Journal of Reproductive Medicine*, Vol 35, No 11, (suppl) Nov 1990, pp1070-7.

## Антимикробные препараты

**Наиболее частые причины формирования резистентности к АМП:**

- Рост назначения АМП, в связи с неадекватной стартовой эмпирической терапией, а так же другими причинами требующих повторных курсов АМП.
- Широкая практика среди населения самолечения заболеваний, приводит к формированию более тяжелых форм заболеваний, которые требуют назначения цефалоспоринов расширенного спектра активности.
- С агрессивной маркетинговой политикой фармацевтических компаний.

## Антимикробные препараты

- Антимикробные препараты являются одним из наиболее часто назначаемых классов лекарств, на долю которых приходится значительная часть финансовых расходов и нерациональных лекарственных назначений.
- Однако реальные масштабы этой проблемы до сих пор не определены, поскольку значительная часть АМП, в силу особенностей государственного регулирования этого сектора регионального фармацевтического рынка, реализуется в форме безрецептурного отпуска.
- Это дает возможность потребления АМП в виде различных вариантов самолечения, их «назначения» провизорами/фармацевтами, как правило, не имеющих информации о состоянии здоровья пациента, а также в рамках технологии «сетового маркетинга».

## Социологический опрос

Социологический опрос, было проведено анкетирование:

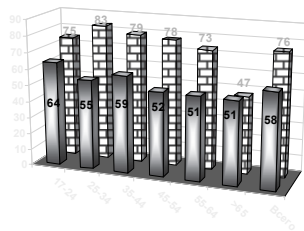
- Респондентов среди населения (n=1098);
- Врачей различных специальностей оказывающих медицинскую помощь в амбулаторном звене (n=276);
- Провизоров и фармацевтов (n=123).

## Мнение пациентов по поводу получения медицинской помощи при заболеваниях дыхательных путей, требующих применения антибактериальной терапии (%)

Заболевания дыхательных путей	Обращусь в поликлинику	Обращусь в аптеку	Сам буду лечиться	Затрудняюсь ответить
	P±m	P±m	P±m	P±m
Острый тонзиллофарингит	19,8±1,2	24,7±1,3	50,9±1,5	4,6±0,6
Острый отит	70,3±1,4	9,3±0,9	16,3±1,1	4,1±0,6
Острый синусит	76,8±1,3	7,7±0,8	12,0±1,0	2,5±0,5
Обострение ХОБЛ	75,4±1,3	10,4±0,9	9,0±0,9	3,7±0,6
Пневмония	90,4±0,9	4,0±0,6	1,9±0,4	3,6±0,6



### Сведения о выписке и покупке АМП без рецептов в аптечных учреждениях в 2007-2008 гг. в %.



- Не выписываются рецепты на ПС (n=636)
- Отпускаются АМП без предъявления рецепта (n=631)

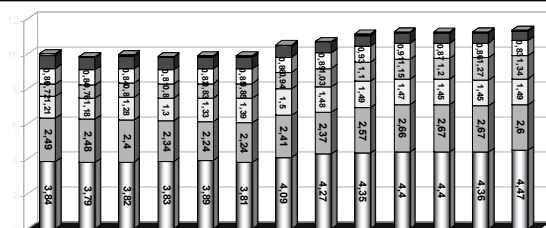
### Антимикробные препараты

#### Наиболее частые причины формирования резистентности к АМП:

- Рост назначения АМП, в связи с неадекватной стартовой эмпирической терапией, а так же другими причинами требующих повторных курсов АМТ.
- Широкая практика среди населения самолечения заболеваний, приводит к формированию более тяжелых форм заболеваний, которые требуют назначения цефалоспоринов расширенного спектра активности.
- С агрессивной маркетинговой политикой фармацевтических компаний.

### Структура потребления антибактериальных препаратов в DDD/1000жителей/день в 1999 – 2011 гг.

(NETHMAP 2012 Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands)



- OTC Антибактериальные препараты
- OTC Прочие бактерицидные препараты
- OTC Антибактериальные препараты и транквиляторы
- OTC Антибактериальные препараты, пролонгированного действия
- OTC Прочие антибактериальные препараты
- OTC Макролиды, линкозамиды и стрептограммины
- OTC Тетрациклины
- OTC Бета-лактамы антибактериальные препараты

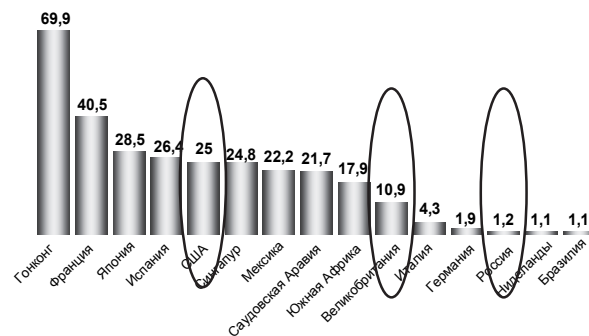
Острая пневмония. Вряд ли найдется еще одно заболевание/патологическое состояние, которому было бы посвящено такое количество рекомендаций: только в период с 1996 по 2002 г.

- Рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний США,
- Рекомендации Канадского общества инфекционных болезней
- Рекомендации Канадского торакального общества,
- Рекомендации Американского общества инфекционных болезней,
- Рекомендации Американского торакального общества,
- Рекомендации торакального общества Латинской Америки,
- Рекомендации Южноафриканского пульмонологического общества и исследовательской группы по изучению антибиотиков,
- Рекомендации Испанского торакального общества
- Рекомендации Германского респираторного общества
- Рекомендации Германского общества по химиотерапии им. Paul Erlich,
- Британского торакального общества,
- Французского общества инфекционных болезней,
- Рекомендации рабочей группы Саудовской Аравии по изучению внебольничной пневмонии,
- Рекомендации Японского респираторного общества,
- Рекомендации Филиппинского общества микробиологии и инфекционных болезней,
- Рекомендации Медицинского университета и главного госпиталя Гонконга,
- Рекомендации Медицинской академии Сингапура,
- Австралийские терапевтические рекомендации.

### Рекомендации по выбору стартовой АМТ у больных с острой внебольничной пневмонией

Британского торакального общества (2001)	Американского торакального общества (2001)	Американского общества инфекционных болезней (2000)	Центров по контролю и профилактике заболеваний (США) (2000)
Антибиотики выбора			
Амоксициллин	В отсутствие факторов риска: азитромицин, кларитромицин или доксициллин	Доксициллин, макролиды или «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин и др.)	Макролиды, доксициллин или /3-лактамы
	При наличии факторов риска: β-лактамы + макролиды, «респираторные» фторхинолоны		
Альтернативные антибиотики			
Эритромицин, кларитромицин	-	-	«Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин и др.)

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ (%) ПЕНИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ *S.pneumoniae* В МИРЕ (МПК >2 мкг/мл)



File T.M., Jr. Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl 3):31-41

Как любая коммерческая организация, в том числе фармацевтическая компания ориентирована

на прибыль и только на прибыль.

Маркетинговые приемы продвижения АМП на фармацевтическом рынке:

- Низкий уровень знаний об АМП среди медицинских работников.
- Проблемы так называемых «социально-значимых заболеваний» - хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, геликобактерная инфекция;
- Финансовое вознаграждение врачей назначающих АМП (система «откатов»);
- Особенности фармакокинетики АМП.
- Проблемы резистентности микрофлоры.

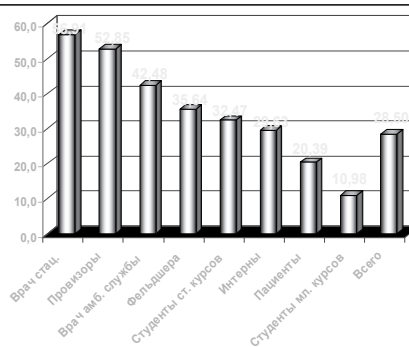
Всего анкетирование было проведено у 1814 респондентов:

- Население (n=711);
- Студенты (младшие курсы (n=264), старшие курсы (n=231);
- Интерны и клинические ординаторы (n=108);
- Фельдшера и медицинские сестры (n=101);
- Провизоры и фармацевты (n=123);
- Врачи амбулаторной службы (n=153);
- Врачи стационарной службы (n=123).

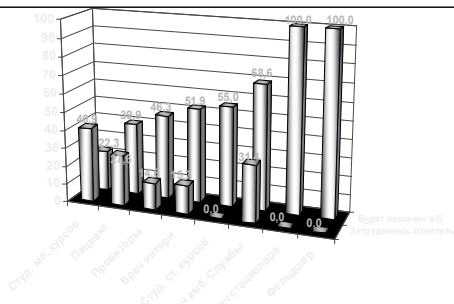
### Аудит образовательного процесса

Утверждения	Правильный вариант ответа
1. Антибиотики эффективны для лечения гриппа, ОРВИ.	Нет
2. Антибиотики снижают температуру тела.	Нет
3. Можно прекратить прием антибиотиков сразу же после того, как нормализовалась температура тела.	Нет
4. Длительность терапии β-лактамами антибиотиками при ангине составляет 10 суток (боль в горле при глотании, повышение температуры тела, белые, снимающиеся налеты на миндалинах).	Да
5. С первого дня, при повышении температуры тела выше 38°C, все больные должны получать антибиотики.	Нет

### % всех правильных ответов в группах респондентов



### Отношение респондентов к проведению антибактериальной терапии при остром стрептококковом тонзиллофарингите (%)



15% - студентов.

➤ Я боюсь преподавателя  
➤ Преподаватель относится ко мне предвзято  
➤ Я ходил на сдачу задолженностей каждый раз  
➤ Я прихожу на сдачу задолженностей, а у меня их не принимают  
➤ А я не знал свои задолженности  
➤ Я готовлюсь регулярно, и длительно  
➤ Мне не по чем учиться  
➤ Требования у всех преподавателей разные и поэтому баллы итоговые разные

15% - студентов.

➤ Мне не хватило учебника  
➤ Мне не хватило методички  
➤ Лекции читаются очень быстро, я не успеваю записать  
➤ Лекции очень сложные необходимо время для того, чтоб разобраться  
➤ Нам преподают предмет, разные преподаватели по разному  
➤ Лекции читаются не по всем занятиям  
➤ Учебники старые  
➤ Преподаватель хочет «денег» или «.....»  
➤ Преподаватель только спрашивает

Как любая коммерческая организация, в том числе фармацевтическая компания ориентирована

на прибыль и только на прибыль.

Маркетинговые приемы продвижения АМП на фармацевтическом рынке:

- Низкий уровень знаний о АМП среди медицинских работников.
- Проблемы так называемых «социально-значимых заболеваний» - хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, геликобактерная инфекция;
- Финансовые вознаграждения врачей назначающие АМП (система «откатов»);
- Особенности фармакокинетики АМП.
- Проблемы резистентности микрофлоры.

## Лечение хламидийной инфекции

- Совместное с антибактериальной терапией или последующее назначение иммуномодуляторов, препаратов-индукторов интерферона (циклоферона), препаратов интерферона (виферон и т.д.), гормонов тимуса, адаптогенов и т.п. с целью активизации факторов иммунной защиты и повышения эффективности лечения не имеет доказательно обоснованных рекомендаций.
- Нет ни одного контролируемого клинического исследования, свидетельствующего о положительном эффекте и целесообразности подобного рода «сопутствующей иммуностимулирующей» терапии.

European Guideline for management of chlamydial infection, 2001  
Рекомендации ВОЗ

Как любая коммерческая организация, в том числе фармацевтическая компания ориентирована

на прибыль и только на прибыль.

Маркетинговые приемы продвижения АМП на фармацевтическом рынке:

- Низкий уровень знаний о АМП среди медицинских работников.
- Проблемы так называемых «социально-значимых заболеваний» - хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, геликобактерная инфекция;
- Финансовые вознаграждения врачей назначающие АМП (система «откатов»);
- Особенности фармакокинетики АМП.
- Проблемы резистентности микрофлоры.

Как любая коммерческая организация, в том числе фармацевтическая компания ориентирована

на прибыль и только на прибыль.

Маркетинговые приемы продвижения АМП на фармацевтическом рынке:

- Низкий уровень знаний о АМП среди медицинских работников.
- Проблемы так называемых «социально-значимых заболеваний» - хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, геликобактерная инфекция;
- Финансовые вознаграждения врачей назначающие АМП (система «откатов»);
- Особенности фармакокинетики АМП.
- Проблемы резистентности микрофлоры.

## Антибиотики, выпускаемые в форме Солютаб

- Флемоксин Солютаб® (амоксциллин)
- Флемоклав Солютаб® (амоксциллин/клавулановая кислота)
- Юнидокс Солютаб® (доксидина моногидрат)
- Вильпрафен Солютаб® (джозамицин)

## Диспергируемые таблетки Солютаб преимущества лекарственной формы

Признаки	Форма Солютаб	Капсулы	Традицион. таблетки	Порошок д/сусп.
Разнообразные формы для приема	++	-	-	-
Легкость дозирования	++	-	±	±
Удобство приготовления	++	+	+	-
Длительность и простота хранения	++	+	+	-

### Солютаб® антимикробные препараты в новой лекарственной форме

- Стабильно высокая биодоступность антимикробных препаратов;
- Предсказуемая фармакокинетика независимо от способа приема
- Короткий латентный период действия ЛС;
- Сокращение времени контакта антимикробного препарата со слизистой ЖКТ за счет повышения степени и скорости абсорбции;
- Меньший риск нежелательных реакций со стороны ЖКТ в связи с более низкой остаточной концентрацией антимикробных препаратов клавулановой кислоты в кишечнике;
- Различные способы приема диспергируемой таблетки (можно принять целиком, разделить на части, разжевать, приготовить сироп или суспензию) → повышение комплаентности к проводимой терапии.
- Выше степень соблюдения режима приема препарата (Выполнение схемы лечения).

### Распределение амоксициллина в организме в зависимости от лекарственной формы

Лекарственная форма	Биодоступность	
Флемоксин Солютаб®	93%	
Амоксициллин	75-90%	
Флемоклав Солютаб®	Амоксициллин	Клавулановая к-та
	93%	60%
Амоксициллин + клавулановая к-та	75-90%	75%

### Антибиотики при отите и синусите

- Частота спонтанного выздоровления
  - Отит до 80%
  - Синусит до 70%
- Для получения эффекта у одного пациента антибиотики необходимо назначить
  - При отите 7-17 пациентам
  - При синусите 6-12 пациентам
- Преимуществ в сравнении с амоксициллином у других антибиотиков нет
- Большинство исследований проводили в период низкого уровня устойчивости к антибиотикам

С.В.Яковлев ММА им.И.М.Сеченова

### Антибиотики при острых инфекциях ВДП

- Уровень спонтанного выздоровления - 90%
- Чтобы достоверно установить различия в эффективности антибиотиков в 5% необходимо включить в исследование >5000 пациентов
- Антибиотики, применяемые для лечения
  - Феноксиметилпенициллин
  - Амоксициллин, ампициллин
  - Амоксициллин/клавуланат
  - Ампициллин/сульбактам
  - Цефалексин, цефазолин
  - Цефуроксим, цефаклор
  - Цефиксим, цефтибутен
  - Цефтриаксон, цефотаксим,
  - Аминогликозиды
  - Ко-тримоксазол
  - Доксациклин
  - Макролиды
  - Офлоксацин, ципрофлоксацин,
  - Сульфаниламиды

С.В.Яковлев ММА им.И.М.Сеченова

### Как любая коммерческая организация, в том числе фармацевтическая компания ориентирована

на прибыль и только на прибыль.

- Маркетинговые приемы продвижения АМП на фармацевтическом рынке:
- Низкий уровень знаний о АМП среди медицинских работников.
- Проблемы так называемых «социально-значимых заболеваний» - хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, геликобактерная инфекция;
- Финансовые вознаграждения врачей назначающие АМП (система «откатов»);
- Особенности фармакокинетики АМП.
- Проблемы резистентности микрофлоры.

### Антимикробные препараты

- Поскольку фармацевтическая промышленность ориентирована на прибыль, она пытается увеличить продажу антибиотиков.
- Это достигается либо увеличением объема (что ведет к ненужному назначению), либо увеличением в производстве удельного веса дорогих антибиотиков, которые обычно не являются лекарствами выбора.
- Поэтому сомнительно, чтобы в данном контексте можно было бы достичь оптимального назначения антибиотиков.

Hemminki, E., "Adverse reactions to antibiotic drugs: the present scope of the problem in outpatient care and possibilities for improvement", *International Journal of Health Services*, Vol 11, No 2, 1981, pp283-301.

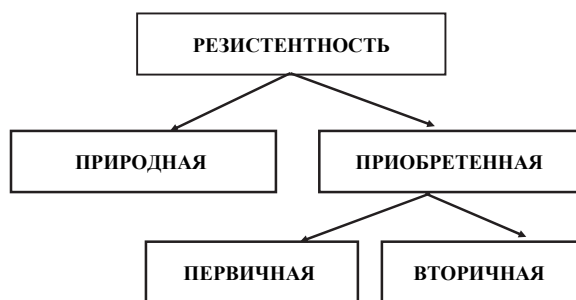
## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

### АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

*Антимикробные препараты различаются по механизмам формирования резистентности*

- Возникновение антимикробной резистентности является естественным биологическим ответом на использование антимикробных препаратов, которые создают селективное давление, способствующее отбору, выживанию и размножению резистентных штаммов микроорганизмов.

### Виды резистентности к антибактериальным препаратам



*Природная резистентность – генетически обусловленное отсутствие чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам, характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации.*

### Природная резистентность

- Природная, или собственная, устойчивость является характеристикой данного вида бактерий (т. е. служит видовым признаком) и связана с генетическими особенностями вида.
- Такое нормальное поведение бактерий в присутствии антибиотиков называется «диким фенотипом».
- Природная устойчивость генетически поддерживается бактериальной хромосомой.

### Природная резистентность

- *S. maltophilia* резистентна ко всем АБ, кроме триметоприма/сульфаметоксазола

**Под приобретенной резистентностью** понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции.

### Приобретенная резистентность

- **Первичная резистентность** бактерий имеет место до начала лечения антибактериальными средствами (например, устойчивость некоторых штаммов пневмококка или золотистого стафилококка к бензилпенициллину).

### Приобретенная резистентность

- **Вторичная резистентность** бактерий возникает или возрастает в процессе лечения антибактериальными препаратами.

### Приобретенная резистентность

- **Перекрестная** (в пределах одной группы)
  - **Полная**
    - Все штаммы *S.aureus* устойчивые к имипенему будут устойчивы к меропенему
  - **Частичная**
    - Часть штаммов *P.aeruginosa*, устойчивых к имипенему, могут сохранять чувствительность к меропенему
- **Ассоциированная** (между различными группами)
  - Метициллинрезистентные стафилококки обычно устойчивы ко всем бета-лактамам, аминогликозидам, макролидам, линкозамидам

### ТРИ ГРУППЫ ИНФЕКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

#### 1. Резистентность отсутствует или клинически незначима

- |                      |                         |
|----------------------|-------------------------|
| ➤ Сифилис            | пенициллин              |
| ➤ Стрептококки гр. А | пенициллин              |
| ➤ Хламидии           | макролиды, тетрациклины |

### ТРИ ГРУППЫ ИНФЕКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

#### 2. "Управляемая" резистентность

- Гонококки, устойчивые к пенициллину
- Пенициллинорезистентные пневмококки
- Макролидорезистентные стрептококки
- Метициллинорезистентные стафилококки
- Грам(-) неспорообразующие анаэробы

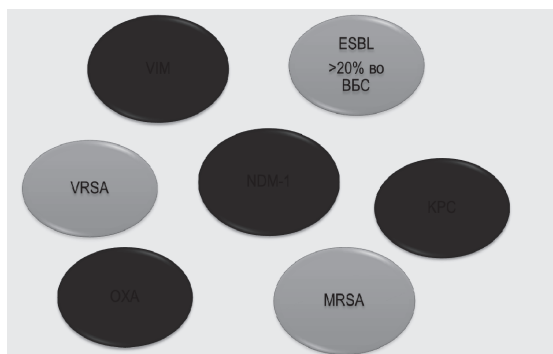
### ТРИ ГРУППЫ ИНФЕКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

#### 3. "Трудноуправляемая" резистентность

- Множественнорезистентная нозокомиальная грам(-) флора
- Ванкомицинорезистентный *Enterococcus faecium*

### Механизмы формирования резистентности

#### Механизмы формирования резистентности



#### Источники развития резистентности: мутации

- Микробная клетка делится каждые 20 минут;
- За 10 часов одна бактерия дает 1000000 потомков;
- Спонтанные мутации в любом гене возникают у 1 клетки из 10 000 000;
- Мутантные клетки подвергаются селекции при применении АБ;

#### Источники развития резистентности

- Селекция штаммов с природной резистентностью.
- Мутации.
- Приобретение чужеродной ДНК:
  - Плазмиды.
  - Транспозоны и другие мобильные генетические элементы.
  - Мозаичные гены.

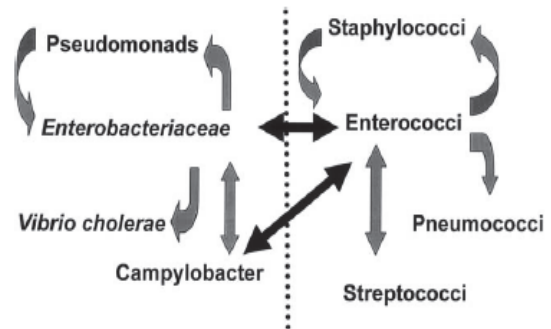
В настоящее время выделяют два варианта по скорости формирования приобретенной резистентности: хромосомной (медленный тип) и плазмидный или транспозонный (быстрый тип).

- Транспозонные элементы — это фрагменты ДНК, которые свободно перемещаются от одного репликона к другому.
- Транспозоны определяют различные фенотипические признаки бактериальной клетки, в частности антибиотикорезистентность, и способствуют переносу детерминант устойчивости к антибиотикам между хромосомой, плазмидами и фагами.
- Транспозоны могут перемещаться в пределах одного вида, а также попадать в новые виды и роды микроорганизмов.

В настоящее время выделяют два варианта по скорости формирования приобретенной резистентности: хромосомной (медленный тип) и плазмидный или транспозонный (быстрый тип).

- **Плазмиды** - это стабильно существующие внехромосомные элементы, представляющие собой ковалентнозамкнутые кольца ДНК, способные автономно реплицироваться в бактериальной клетке.
- В одной клетке может одновременно находиться несколько плазмид, отвечающих за различные свойства микроорганизма, например резистентность, токсичность.
- Бактериальные плазмиды, связанные с переносом маркеров лекарственной устойчивости в процессе конъюгации клеток, получили название R-факторов.
- R-фактор одновременно может содержать 1—10 и более детерминант устойчивости к различным антибактериальным соединениям.

## Известные пути генетического обмена у микроорганизмов



## Механизмы распространения резистентности



## Бактериальная резистентность

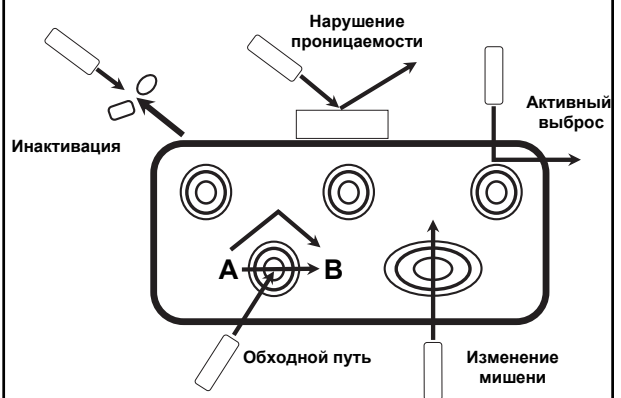


## СРАВНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ БЕТА-ЛАКТАМАЗ

Свойство	Сульбактам	Клавулановая кислота
Ингибирование бета -лактамаз	Высокая активность в отношении хромосомных бета – лактамаз, обеспечивающих резистентность к ЦС -3	Вариабельная активность против хромосомных бета - лактамаз
Индукция бета - лактамаз	Слабый индуктор (-)	Сильный индуктор(+)
Собственная антибактериальная активность	Активен против Acinetobacter и Neisseriaceae	Слабая активность

Kazmierczak A et al., 1990, Bush LM et al., 1995

Известны следующие механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:



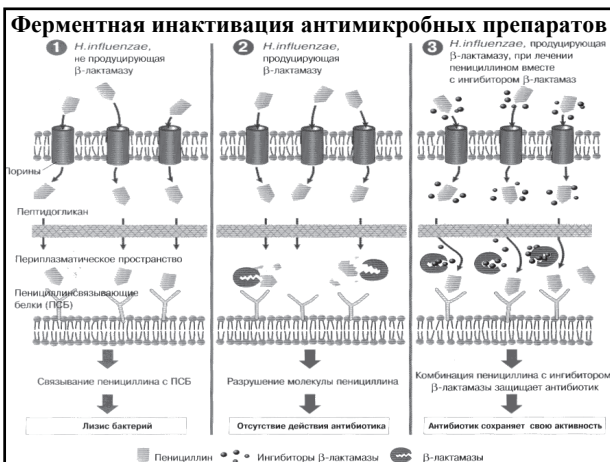


**Механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам.**  
*Ферментная инактивация антимикробных препаратов*

**Термин «бета-лактамазы»**  
объединяет не менее 300 различных  
бактериальных ферментов, способных  
расщеплять бета-лактамные антибиотики,  
содержащие в своей структуре  
циклическую  
амидную связь - так называемое  
бета-лактамное кольцо.

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПАТОГЕННЫХ  
МИКРООРГАНИЗМОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ,  
ОБРАЗУЮЩИХ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ  
ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

Возбудитель	Штаммы, вырабатывающие бета-лактамазы, %
A. calcoaceticus	100
B. fragilis	40-100
C. freundii	100
E. cloacae	100
E. coli	40-60
K. pneumoniae	100
P. aeruginosa	100
Proteus (индол+)	100
S. aureus	85-90
S. marcescens	100



**Механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам.**  
*Продукция бета-лактамаз*

- С терапевтических позиций важно:*
- Отдельные бета-лактамазы обладают разной степенью активности против разных бета-лактамов.
  - Один и тот же фермент продуцируется в разном количестве разными штаммами одних и тех же видов бактерий.

**Свойства хромосомных β-лактамаз**

- Резистентность преимущественно к цефалоспорином;
- Гены располагаются в хромосоме;
- Не способны к передаче между видами, родами и семействами;
- Не ингибируются клавулановой кислотой.

**Свойства плазмидных β-лактамаз**

- Резистентность преимущественно к пенициллинам (ампициллину, карбенициллину, тикарциллину);
- Гены располагаются на плазмидах и транспозонах;
- Способны к передаче между видами, родами и семействами;
- Ингибируются клавулановой кислотой (за исключением ингибитор-резистентных бета-лактамаз),

### Структура и функциональная классификация β-лактамаз

β-лактамазы					
Сериновые				Металло-ферменты (Zn <sup>2+</sup> )	
A	C	D		Молекулярный класс (Ambler)	B
2a, 2b, 2be, 2br, 2e, 2f	1	2d		Функциональная группа (Bush – Jacoby – Medeiros)	3

### Функциональная группа описывает субстратный профиль бета-лактамаз

	Цеф I	Цеф II	Цеф III	Цеф IV	Карб
Класс C	+	+	+	-	-
Класс A					
➤ Стафилококковые	+/-	-	-	-	-
➤ Широкий спектр	+	+/-	-	-	-
➤ Расширенный спектр					
– TEM-type	+	+	+	+/-	-
– SHV-type	+	+	+	+/-	-
– CTX-type	+	+	+	+	-
➤ NmcA, Sme, Imi	-	-	-	-	+
Класс D					
➤ OXA-type (кроме 2 и 10)	+	+	+	?	-
Класс B	+	+	+	+	+

### Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС): историческая справка

- **БЛ класса A стафилококков (группа 2a).**
  - Описана вскоре после внедрения пенициллина.
  - К середине 50-х годов более 50% штаммов.
  - Гидролиз природных и п/с пенициллинов (кроме оксациллина).
- **БЛ класса A Грам(-) бактерий (группа 2b) – TEM-1 и TEM-2.**
  - Описаны в начале 60-х годов (БЛ широкого спектра).
  - Высокий уровень устойчивости к ампициллину.
  - Способны гидролизовать ЦС I и, частично, ЦСП.
- **БЛ расширенного спектра (группа 2be).**
  - Описаны в середине 80-х (TEM-3).
  - Устойчивость к цефалоспорином III – (IV).
  - TEM-3 и др., SHV-2 и др., CTX-M.

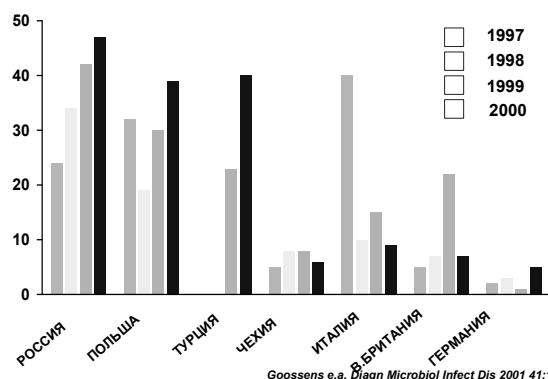
### Наиболее распространенные β-лактамазы и их свойства

Препарат	Отношение к действию ферментов	
	широкого спектра (TEM-1,2, SHV-1)	расширенного спектра (TEM3-27, SHV2-5)
Пенициллины	Разрушаются	Разрушаются
1-го поколения	Разрушаются	Разрушаются
2-го поколения	Стабильны	Разрушаются
3-го поколения	Стабильны	Разрушаются
Цефпиром	Стабилен	Частично стабилен
Карбапенемы	Стабильны	Стабильны

Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса A грамотрицательных бактерий (БЛРС, ESBL)

- **Плазмидного происхождения (производные SHV и TEM семейств).**
- **Результат широкого применения (цефтазидима, цефотаксима) – Германия, 1983г.**
- **Распространенность у *Klebsiella pneumoniae* в Европе 14-16%.**
- **Частота у *Enterobacteriaceae* во Франции от 0% до 43%.**

### РАСПРОСТРАНЕНИЕ ESBL-ПРОДУЦИРУЮЩИХ ШТАММОВ СЕМЕЙСТВА *Enterobacteriaceae*

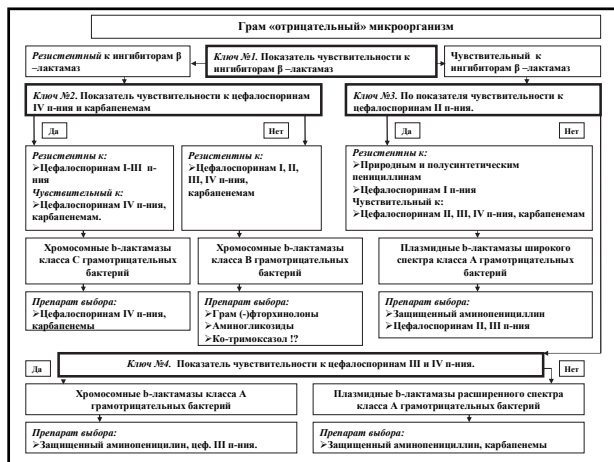


## Бета-лактамазы расширенного спектра

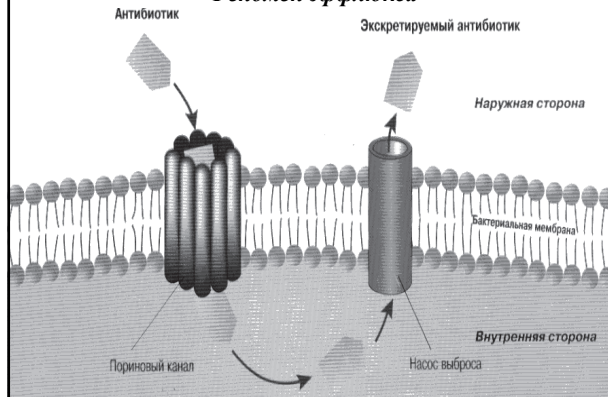
- Наиболее часто выявляются у нозокомиальных штаммов *Klebsiella spp.*, *E.coli*, *P.mirabilis*, однако возможны практически у всех энтеробактерий
- Частота продукции БЛРС в ОРИТ 53-88%

## Наиболее распространенные β-лактамазы и их свойства

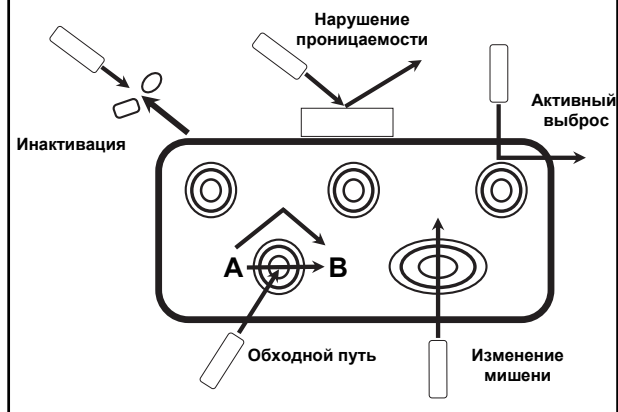
Ферменты	Характеристика
Плазмидные β-лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины кроме метициллина и оксациллина. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I-II поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I-IV поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I-III поколения. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β-лактамы, включая карбапенемы. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>



## Механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам. Феномен эффлюкса



## Известны следующие механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:



## Возможные механизмы резистентности к антимикробным препаратам

Антибиотик	Непроницаемость мембраны	Ферментная инактивация	Изменение мишени	Обходной путь	Активный выброс
Пенициллины	+	+	ПСБ		
Цефалоспорины	+	+	ПСБ		
Карбапенемы	+	+	ПСБ		
Аминогликозиды	+	+	+		
Хинолоны	+		+		+
Тетрациклины		+	+		+
Линкосамиды	+	+	+		
Макролиды	+	+			+
Гликопептиды	+		+		
Фузидин					
Хлорамфеникол	+	+	+		+
Рифампицин		+	+		
Сульфаниламид	+			+	
Триметоприм				+	

### «Горячие точки» антибиотикорезистентности в стационаре

- *MRSA* – устойчивость к оксациллину (новый пенициллинсвязывающий белок (PSB2a):
  - Устойчивость ко всем бета-лактамам.
  - Устойчивость к аминогликозидам, линкозамидам.
- *Klebsiella, E.coli* – продукция БЛРС
  - Устойчивость к цефалоспорином.
  - Устойчивость к аминогликозидам, фторхинолонам.
- *Acinetobacter* – множественные механизмы:
  - Устойчивость к карбапенемам.
  - Устойчивость к цефалоспорином III-IV, фторхинолонам.
- *P.aeruginosa* – множественные механизмы:
  - Устойчивость к цефтазидиму.
  - Устойчивость к карбапенемам, фторхинолонам.
  - Панрезистентность.

### ПРОБЛЕМНЫЕ ГРАМ (+) МИКРООРГАНИЗМЫ

- |                    |                            |
|--------------------|----------------------------|
| ➤ <i>S. aureus</i> | ➤ <i>Enterococcus spp.</i> |
| - MRSA             | - VRE                      |
| - VRSA             |                            |
|                    | ➤ <i>S. pneumoniae</i>     |
|                    | - PRP                      |

### *S.aureus* ИНФЕКЦИИ

- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции костей и суставов
- Катетер-ассоциированные инфекции
- Пневмония
- Эндокардит (у наркоманов)
- Синдром токсического шока
- Посттравматические/послеоперационные инфекции

F. Waldvogel. *Staphylococcus aureus*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. G. Mandell, e.a. editors. 2000.

### Практическое разделение СТАФИЛОКОККОВ

#### *Staphylococcus aureus*

- *St. aureus*
- PRSA
- MRSA
- VRSA

### СТАФИЛОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

#### *Пенициллиночувствительный S.aureus*

- Штаммы *S.aureus*, чувствительные ко всем β-лактамным антимикробным: препаратам пенициллинового ряда (ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, азлоциллин и др.).
- Таких штаммов в настоящее время нет.

### СТАФИЛОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

#### *Пенициллинорезистентный S.aureus*

- Штаммы *S.aureus*, резистентные к пенициллину и другим β-лактамазо-нестабильным препаратам пенициллинового ряда (ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, азлоциллин и др.) за счет продукции стафилококковых β-лактамаз (пенициллиназ).

### ИЗМЕНЕНИЕ ЧАСТОТЫ ПЕНИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ у *S. aureus*



Chambers H. Emerg Inf Dis, 2001;7:178-82

Около 90% стафилококков продуцируют бета-лактамазы

~~Бензилпенициллин  
Аминопенициллины  
Уреидо- и карбокси-  
пенициллины~~

- Оксациллин
- Цефалоспорины I-II (цефазолин, цефуроксим)
- Защищенные пенициллины: амоксикаллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат

### Резистентные стафилококки - MRSA

Methicillin = оксациллин (ORSA)  
Resistant  
Staphylococcus  
Aureus

#### Клиническая интерпретация

- При устойчивости к оксациллину:
  - Устойчивость ко всем бета-лактамам
  - Устойчивость к аминогликозидам, макролидам, линкозамидам.

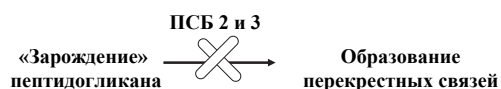
### СТАФИЛОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

#### Метициллинорезистентный *S. aureus* (MRSA)

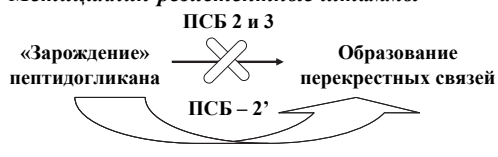
- Штаммы *S. aureus*, резистентные к метициллину (оксациллину). Истинные MRSA содержат ген резистентности *mecA*, обуславливающий появление у микроорганизмов дополнительного ПСБ (ПСБ2а).
- Маркером наличия ПСБ2а является устойчивость к метициллину или оксациллину.
- Независимо от результатов оценки *in vitro* при инфекциях, вызываемых MRSA, все β-лактамы следует считать клинически неэффективными и не использовать в терапии.
- Кроме того, MRSA обычно резистентны к антибиотикам других классов (макролидам, линкосаидам, тетрациклинам, аминогликозидам и др.), поэтому их иногда называют "множественно-резистентные стафилококки".

### ОБХОДНОЙ ПУТЬ ФОРМИРОВАНИЯ MRSA и MRSE

#### Метициллин-чувствительные штаммы



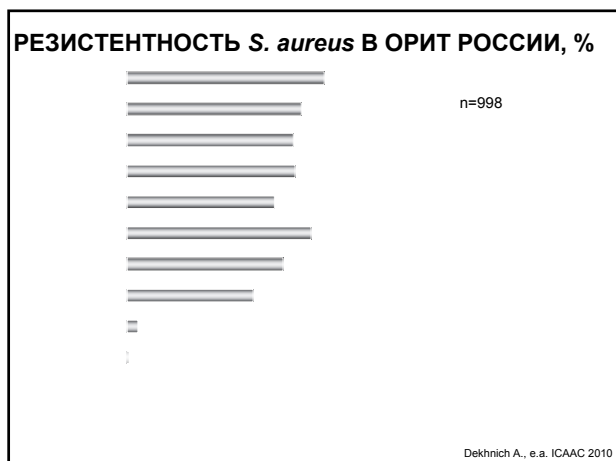
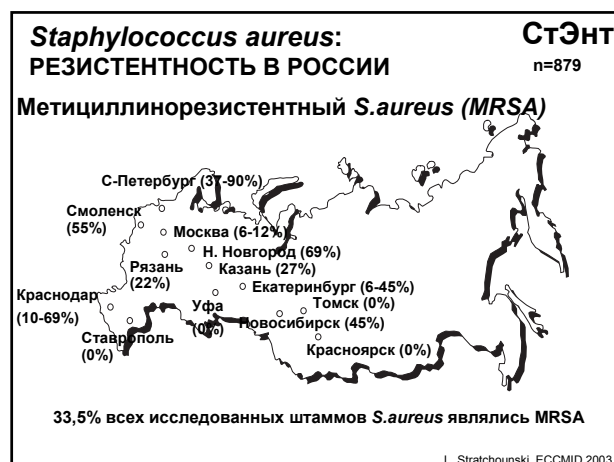
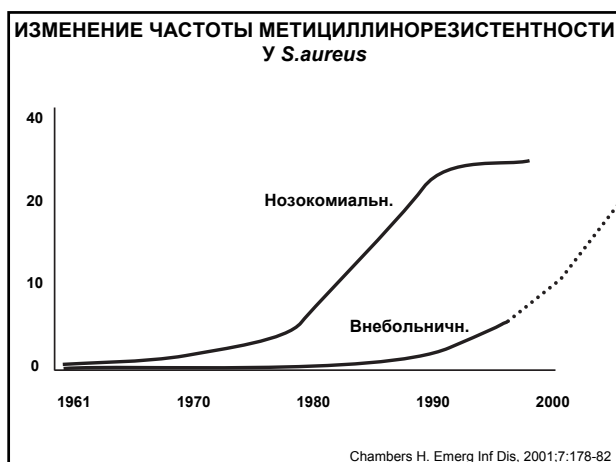
#### Метициллин-резистентные штаммы



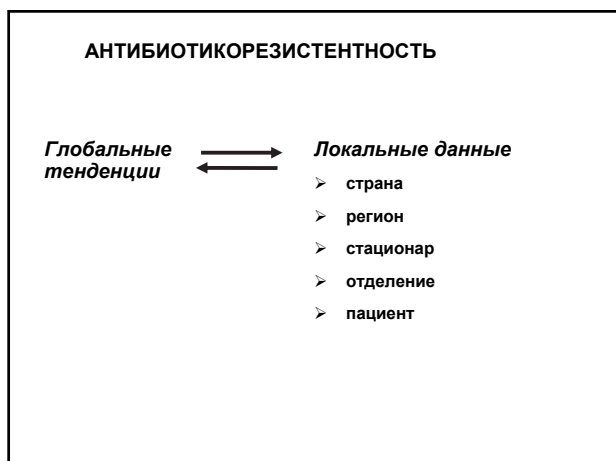
### СТАФИЛОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

#### ➤ Метициллинорезистентные стафилококки (MRSA)

- нозокомиальные
- внебольничные



Доксициклин	Эритромицин	Линкомицин	Амикацин	Гентамицин	Канамицин	Ставрофлоксацин	Офлоксацин	Левофлоксацин	Ципрофлоксацин	Ванкомицин	Оксациллин	n	
22,86	85,00	30,00	70,83	63,16			12,50	42,31	70,73	0	54,39	57	2012 г.
15,79	85,71	88,89	68,00	31,48		30,77	4,17	34,85	39,85	0	39,05	169	2009 г.
8,57	100,00			13,33	100,00		10,67		5,88		0,73	137	2006 г.



**СТАФИЛОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

➤ *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA)

- первый клинический штамм – в 1997 г. в Японии

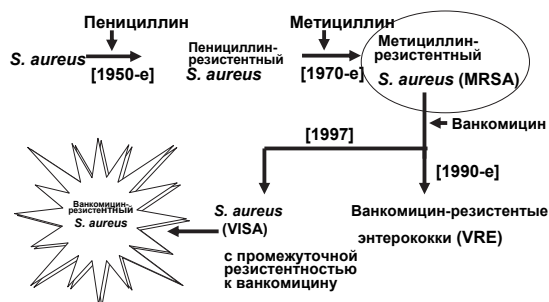
## СТАФИЛОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **VRSA – Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus***
  - МПК  $\geq 16$   $\mu\text{g/mL}$
- **VISA – Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus***
  - МПК 4–8  $\mu\text{g/mL}$

- ✓ первый клинический штамм в США – в 2002 г.
- ✓ к маю 2004 г – 3 документированных случая в США

MMWR 2004 Apr 23;53(15):322-3.

## ЭВОЛЮЦИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *S. aureus*



CDC and Prevention Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings, Clark NM et al. Curr Opin Crit Care 2003

## Активность антимикробных препаратов в отношении различных видов *S. aureus*

<i>S. aureus</i>	PRSA	MRSA	VRSA
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Пенициллин,</li> <li>➤ Ампициллин,</li> <li>➤ Амоксициллин,</li> <li>➤ Карбенициллин,</li> <li>➤ Азлоциллин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Оксациллин</li> <li>➤ Цефалоспорины I-II (цефазолин, цефуроксим)</li> <li>➤ Защищенные пенициллины: (амоксиклав/клавулат, ампициллин/сульбактам)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ванкомицин</li> <li>➤ Тигециклин</li> <li>➤ Телаванцин</li> <li>➤ Цефтобинол</li> <li>➤ Даптомидин</li> <li>➤ Линезолид (только при непереносимости ванкомицина)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Линезолид</li> </ul>



## Активность антимикробных препаратов в отношении различных видов *S. aureus*

- Основной мишенью действия макролидов, кетолидов и линкосамидов является 50S субъединица бактериальной рибосомы.
- Метилирование мишени действия макролидов обуславливает высокий уровень устойчивости к этим антибиотикам (МПК > 32-64 мг/л).
- Синтез стафилококковых метилаз способен индуцировать только 14- и 15-членные макролиды, соответственно микроорганизмы проявляют устойчивость к перечисленным антибиотикам.

## ТИПИЧНАЯ АНТИБИОТИКОГРАММА MRSA

	б-Л	Эри	Тет	Ген	Кли	ФХ	Риф	Тр/С	Фуз	Ван	Лнз
<b>H</b>	R	R	R	R	V-R	V-R	V-S	V-S	V-S	S	S
<b>B</b>	R	V-R	V-S	V-S	V-S	V-S	V-S	V-S	V-S	S	S



✗ Ванкомицин	?	Линезолид	
?	Ко-тримоксазол	?	Фузидин
?	Рифампицин	?	Клиндамицин
?	Фторхинолоны		

## Корректировка бактериологического результата при выделении *S. aureus*

АМП	Полученный результат		Коррекция
Пенициллин	R		
Оксациллин	S	→	R
Цефазолин	R		
Гентамицин	R		
Эритромицин	R		
Тетрациклин	R		
Клиндамицин	R		
Ципрофлоксацин	R		
Фузидин	S		
Ванкомицин	S		

### Корректировка бактериологического результата при выделении *S. aureus*

АМП	Полученный результат		Коррекция
Пенициллин	R		
Оксациллин	S		
Цефазолин	S		
Гентамицин	S		
Эритромицин	S		
Тетрациклин	S		
Клиндамицин	S		
Ципрофлоксацин	S		
Фузидин	S		
Ванкомицин	R	→	S

### *Enterococcus spp.* ИНФЕКЦИИ

- Эндокардит
- ИМП
- Интраабдоминальные инфекции
- Инфекции органов малого таза
- Неонатальный сепсис
- Послеоперационные раневые инфекции

F. Waldvogel, *Staphylococcus aureus*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. G. Mandell, e.a. editors. 2000.

### ЭНТЕРОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Резистентность к пенициллинам (*E.faecium*)
- Резистентность к гликопептидам (*E.faecium*)
- Резистентность к аминогликозидам (*Enterococcus spp.*)

### ЭНТЕРОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

#### Модификация мишени действия

- Механизм устойчивости к гликопептидам наиболее детально изучен у энтерококков, он связан с синтезом бактериями модифицированной боковой полипептидной цепи.
- Известны три фенотипа устойчивости: VanA, VanB и VanC.
- Детерминанты устойчивости фенотипа VanA локализуются на плазмидах, а фенотипа VanB - в основном на хромосомах.
- Для фенотипа VanA характерен высокий уровень устойчивости к ванкомицину и тейкопланину, для VanB - переменная резистентность

### Распространение ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE)

#### Северная Америка.

- NNIS – 2003 – 27,5%.
- Европа – 2-5% .

#### Россия.

- Первый штамм - пациент из онкогематологии - *E. gallinarum*. Обнаружены гены *vanB*, *vanC*
- Целенаправленный скрининг: более 200 штаммов *E. faecium*, *E. faecalis* – *vanA*, *vanB*

### ЭНТЕРОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

#### Снижение проницаемости внешних структур.

- Проникновение аминогликозидов через внешнюю и цитоплазматическую мембраны бактерий является сложным процессом.
- Практически важным фактом является природная устойчивость к аминогликозидам энтерококков, связанная с преимущественно анаэробным метаболизмом этих бактерий и, соответственно, невозможностью транспорта антибиотиков к чувствительным мишеням.
- При совместном воздействии на микробную клетку аминогликозидов и β-лактамов последние нарушают структуру цитоплазматической мембраны бактерий и облегчают транспорт аминогликозидов.
- В результате этого между β-лактамами и аминогликозидами проявляется выраженный синергизм.



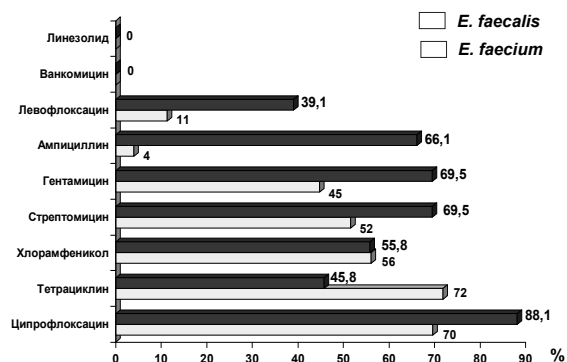
## ЭНТЕРОКОККИ: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

### Ферментная инактивация

- Высокий уровень резистентности к аминогликозидным антибиотикам (стрептомицину и/или гентамицину) у штаммов энтерококков (*Enterococcus* spp.), обусловленный продукцией аминогликозидомодифицирующих ферментов.

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ *Enterococcus* spp. В РОССИИ

СтЭнт



## ПРОБЛЕМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *S.pneumoniae* В МИРЕ

- Устойчивость к пенициллину
- Устойчивость к макролидам
- Устойчивость к другим группам препаратов:
  - ко-тримоксазол
  - тетрациклины и т.д.

↓  
Полирезистентные  
пневмококки (ПРП)

## *S. PNEUMONIAE* : ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- *S.pneumoniae* - устойчивость различного уровня к пенициллину (часть штаммов устойчива к цефалоспорином III поколения), связанная с модификацией пенициллинсвязывающего белка;

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ УСТОЙЧИВОСТИ К МАКРОЛИДАМ

### Метилирование рибосом:

- У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования 23S-субъединицы рРНК. Известно около 20 генов (*erm* - erythromycin ribosome methylation), кодирующих фермент метилазу, они ассоциированы с транспозонами и могут локализоваться как на плазмидах, так и на хромосомах.
- Может быть конститутивным и индуцибельным.
- При конститутивном типе формируется устойчивость ко всем макролидам, линкозамидам, стрептограмину В.
- При индуцибельном – сохраняют активность 16-членные макролиды (джозамицин), т.к. не являются индукторами.

### Активное выведение (Эффлюкс):

- Выводятся только 14- и 15-членные макролиды (эритро-, кларитро-, рокситро-, азитромицин)
- Сохраняют активность 16-членные макролиды (джозамицин), линкозамиды, стрептограмин В

## Варианты резистентности *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *H. influenzae* к АМП ПРИ РАЗНЫХ ГЕНОТИПАХ

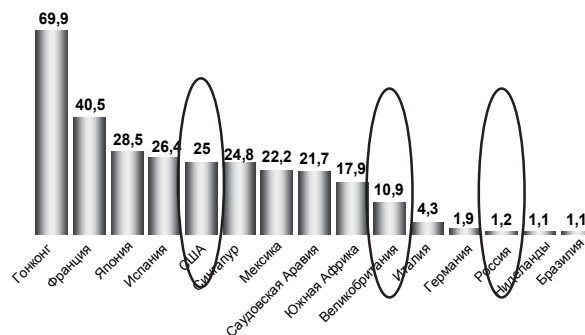
<i>S.pneumoniae</i> , <i>S.pyogenes</i>		<i>H. influenzae</i>
MLSB	Фенотип резистентности	M
R	Макролиды 14-чл.	R
R	Макролиды 15-чл.	R
R	<u>Макролиды 16-чл.</u>	S
R	Линкозамиды	S
R	Стрептограмин В	S
Метилирование	Механизм	Эффлюкс
<i>erm</i>	Гены	<i>mef</i>

## S. PNEUMONIAE : ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

### Тетрациклины

- Активное выведение.
- Детерминанты резистентности обычно локализованы на плазмидах, что обеспечивает их быстрое внутри- и межвидовое распространение.
- Часть генов и соответствующие белки (TetK, TetL) распространены среди грамположительных.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ (%) ПЕНИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ *S.pneumoniae* В МИРЕ (МПК >2 мкг/мл)

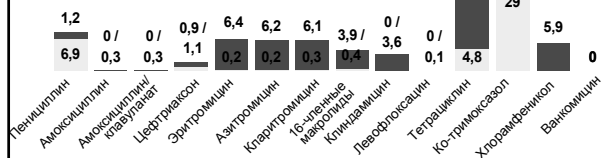


File T.M., Jr. Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl 3):31-41

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ (%) НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ШТАММОВ *S.pneumoniae* В РФ (2004-2005 гг.)

Данные многоцентрового исследования ПеГАС-II n=919

- Умереннорезистентные штаммы
- Резистентные штаммы



\* Спирамицин, мидекамина ацетат

Козлов Р.С. и соавт, КМАХ 2006;8: 33-47

## Гемофильная палочка (кровелюбящий микроб - vampir)

- Прикрепление жгутиками.
- Сбрасывание наружной стенки – L - формы – хронизация.
- Наличие гемолизина – распространение в подслизистой бронхов – хронические рецидивные состояния.

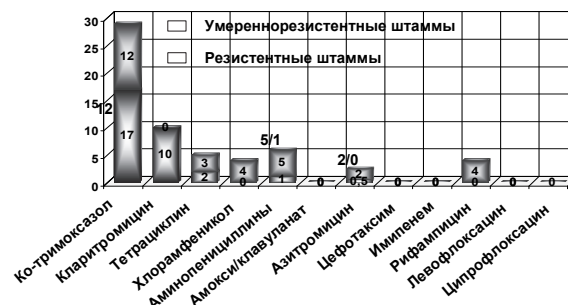
## ПРОБЛЕМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *H.influenzae* В МИРЕ

- Устойчивость к аминопенициллинам (ампициллин, амоксициллин) вследствие продукции β-лактамаз
- Устойчивость к другим группам препаратов:
  - ко-тримоксазол,
  - тетрациклины и т.д.

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ (%) *H.influenzae* К РАЗЛИЧНЫМ АМП В РФ (2001-2003 гг.)

Данные многоцентрового исследования ПеГАС-II

n=258



### Haemophilus influenzae

- Продукция  $\beta$ -лактамаз в России не превышает 10%.
- Не наблюдается устойчивости к амоксициллин/клавуланату, цефалоспорином II-IV поколений, фторхинолонам.
- Цефалоспорины I поколения не активны.
- Природная активность макролидов низкая, риск бактериологической неэффективности лечения высокий.
- Устойчивость к ко-тримоксазолу в России около 20%.

### Варианты резистентности *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *H. influenzae* к АМП ПРИ РАЗНЫХ ГЕНОТИПАХ

<i>S.pneumoniae</i> , <i>S.pyogenes</i>	Фенотип резистентности	<i>H. influenzae</i>
MLSB		M
R	Макролиды 14-чл.	R
R	Макролиды 15-чл.	R
R	<u>Макролиды 16-чл.</u>	S
R	Линкозамиды	S
R	Стрептограмин B	S
Метилирование	Механизм	Эффлюкс
<i>erm</i>	Гены	<i>mef</i>

### Moraxella catarrhalis

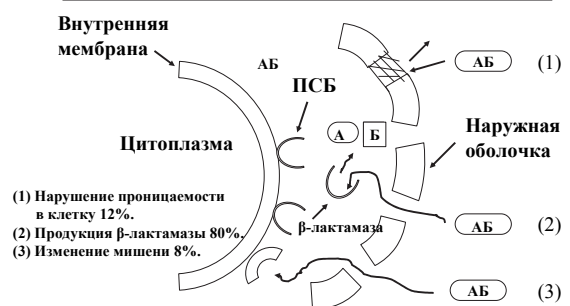
- Продукция  $\beta$ -лактамаз 90% и выше.
- Незащищенные пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин) не активны, защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат) и цефалоспорины активны в 100%.
- Устойчивость к тетрациклинам, фторхинолонам не существенна.

### Микробы, вызывающие инфицирование

- Стрептококки – 5-10% заселяющих глотку, классифицируются от А до G по углеводному антигену.
- Альтернативное название – *Streptococcus pyogenes*, т.к. вызывает деструктивные (гнойные) процессы в тканях – целлюлит.

## ПРОБЛЕМНЫЕ ГРАМ (-) МИКРООРГАНИЗМЫ

### Механизмы резистентности Грам(-) бактерий к бета-лактамам



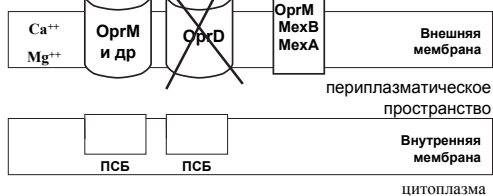
### PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Дорипенем  
Меропенем

(М, Д) (М, Д)

➤ Основным механизмом устойчивости синегнойной палочки к карбапенемам является утрата поринового белка OprD.

➤ MexA-MexB – эффлюксный «насос» - выбрасывает АБ через OprM.



Утрата поринового канала  
Эффлюкс

Livmore DM (2001)

### PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

➤ Изолированная утрата OprD обеспечивает резистентность к имипенему.

➤ Множественные механизмы (усиленный отток плюс утрата OprD) обычно требуются для формирования резистентности к дорипенему и меропенему.

➤ Поэтому вероятность развития резистентности к меропенему у синегнойной палочки ниже, чем при применении имипенема.

➤ Поэтому имипенем-резистентные штаммы могут сохранять чувствительность к меропенему.

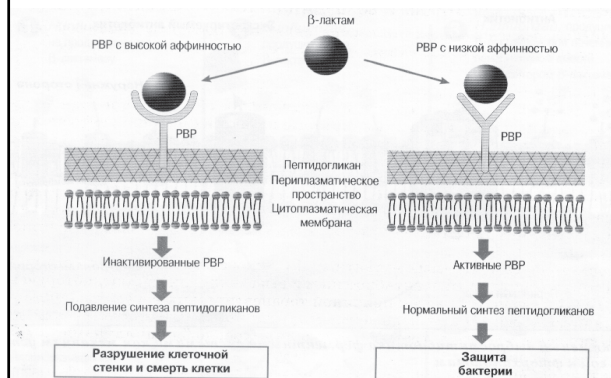
### PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

➤ Плазмидные β-лактамазы класса D грамотрицательных бактерий (преимущественно *P.aeruginosa*) гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. Большинство не чувствительны к ингибиторам.

➤ Хромосомная β-лактамазы класса B (карбапенемаза).

➤ Модификация мишени действия.

### Механизм действия β - лактамов



### ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ КК235

1997-99: 8 штаммов из 2 городов, 3 госпиталей

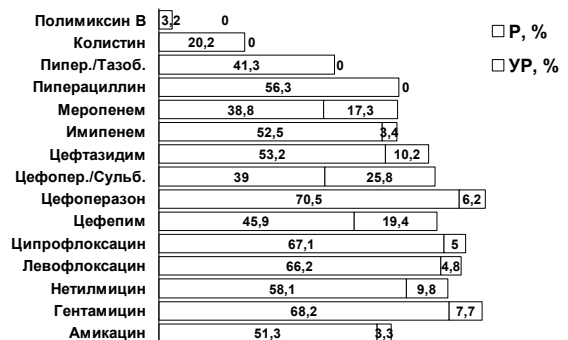
2002-04: 232 штамма из 12 городов, 23 госпиталей

2006-07: 336 штаммов из 23 городов, 32 госпиталей



### УСТОЙЧИВОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ *P. aeruginosa* К РАЗЛИЧНЫМ АБ ПРЕПАРАТАМ

РЕВАНШ 2006-08: (n=787)



М.В. Эйдельштейн, и соавт. КМАХ 2012; 14:132-152.

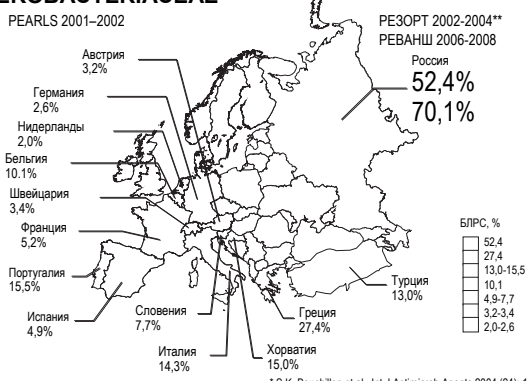
**Чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к антибактериальным препаратам по результатам исследования в ГУЗ ККБ №1 имени проф. С.И. Сергеева, г. Хабаровск (n=97)**

Антибактериальный препарат	R %	R < и <S%	S%
цефтазидим	5,21%	1,04%	93,75%
амикацин	7,14%	1,19%	91,67%
ципрофлоксацин	21,05%	1,05%	77,89%
пепфлоксацин (абактал)	42,86%	3,57%	53,57%
цефотаксим	32,99%	16,49%	50,52%
левофлоксацин	48,39%	3,23%	48,39%
амоксикцилина/клавуланат (амоксиклав)	100,00%	100	0%
цефтриаксон	25,00%	75%	0%

**PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

- Резистентность к противомикробным веществам растет по всему миру.
- Резистентность варьируется от страны к стране, но в целом по мире она растет.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БЛРС У ENTEROBACTERIACEAE**



**НОВЫЕ СЛУЧАИ ВЫЯВЛЕНИЯ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ В РФ**

- В 2009-2011 гг. в лабораторию НИИАХ поступило 27 карбапенем-НЧ изолятов *K. pneumoniae* из ОРИТ 5 стационаров Москвы, Новосибирска, Краснодара и Тюмени
- Все изоляты выделены во время «локальных вспышек»
- Основной механизм резистентности (n=21) – утрата порина OmpK36 + продукция СТХ-М БЛРС
- Продукция карбапенемаз выявлена у 6 панрезистентных изолятов из 2 стационаров Москвы

Информация о чувствительности		Карта: AST-N102	Номер партии: 412144740	Срок годности: 30.11.2010 12:00 CST
		Завершен от: 29.10.2010 16:57 CUT	Статус: Завершен	Время анализа: 5,50 час(ов)
Антимикробный	МИК	Интерпретация	Антимикробный	МИК
БЛРС	ОТР.	-	Меропенем	8
Ампициллин	>= 32	R	Амикацин	>= 64
Амоксициллин/клавулановая кислота	>= 32	R	Гентамицин	>= 16
Цефазолин	>= 64	R	Нетилидин	>= 32
Цефотаксим	>= 64	R	Ципрофлоксацин	>= 4
Цефтазидим	>= 64	R	Фосфомицин	64
Цефоперазон/сульбактам	>= 64	R	Нитрофурантоин	>= 512
Цефепим	>= 64	R	Колistin	>= 16
Азтреонам	>= 64	R	Триметоприм/сульфаметокс	>= 320
Имипенем	2	+		

на непроверенный препарат. \*% изменено AER. \*\*% изменено по результатам.

**KLEBSIELLA SPP, E. COLI: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

- ВЛРС:
  - *Klebsiella* spp. до 59%
- Гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз:
  - *Enterobacter* spp. 23-37%
  - *Citrobacter* spp. до 40%

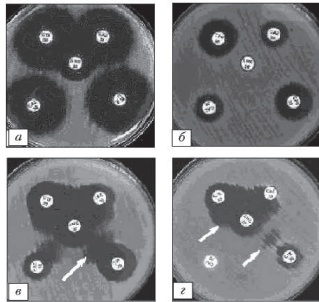
**KLEBSIELLA SPP, E. COLI: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

- ВРЛС; ESBL
- Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I-IV поколения. Чувствительны к ингибиторам.

### KLEBSIELLA SPP, E. COLI: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

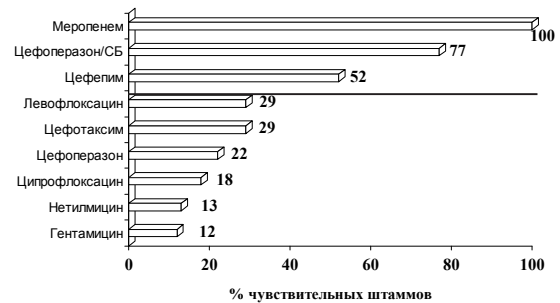
- В центре располагается диск с клавулановой кислотой, обычно амоксициллин/клавуланат.

- По бокам от него на расстоянии 20 и 30 мм. между центрами дисков располагается диск с цефтазидимом и цефотаксимом.



- А) E. Coli (БЛРС -)
- Б) E. Coli (гиперпродукция хромосомных β-лактамаз класса С грамотрицательных бактерий)
- В) и Г) K. Pneumoniae (БЛРС+).

### Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae* (88% БЛРС+), выделенных в ОРИТ стационаров Москвы (2003-2004 г.)



Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов

С.Сидоренко с соавт., 2005

### АКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ В ОТНОШЕНИИ E. coli: ПРОЦЕНТ НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ШТАММОВ\*



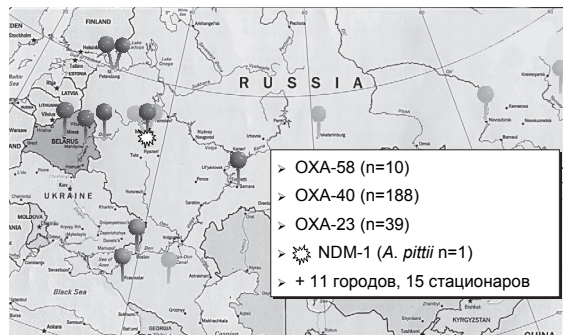
\* Умереннорезистентные и резистентные штаммы  
\*\* Критерии для цефоперазона были использованы

Исследование РеВАНШ, 2008

### *Acinetobacter* spp., ПРОДУЦИРУЮЩИЕ КАРБАПЕНЕМАЗЫ, В РОССИИ И БЕЛАРУСИ

1998-2007 гг.

2008-12 гг.:



### Какой АМП для NDM-1 ?

- Аминогликозиды
- Пенициллины
- Цефалоспорины
- ИЗП
- Фторхинолоны
- Карбапенемы
- Макролиды
- Линкозамиды
- Стрептограмины
- Тетрациклины
- Сульфаниламиды
- Нитрофураны
- Гликопептиды
- Оксазолидиноны
- Монобактамы
- Полимиксин В

### Биопленки

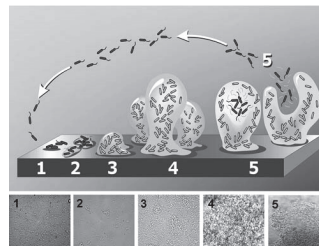
- Достаточно часто возникает ситуация, по антибиотикограмме микроб чувствителен к антибиотику, а эффекта – нет.

## ЧТО ТАКОЕ БИОПЛЕНКИ?

- Сообщество микробов, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ, имеют измененный фенотип, проявляющийся другими параметрами роста и экспрессии специфических генов

Адаптировано: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленки? Лекции для врачей общей практики. Педиатрия. Практическая медицина 05 (11). Доступно: <http://pmarchive.ru/chto-takoe-bioplenka/> Доступ: 28.05.2012

## КАК ОБРАЗУЮТСЯ БИОПЛЕНКИ?

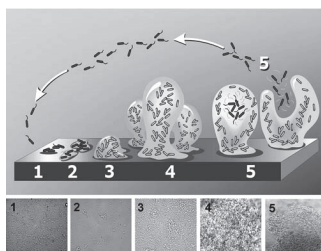


- 1. Сначала происходит *первичное прикрепление* микроорганизмов к поверхности (адгезия, сорбция) из окружающей среды (обычно жидкости).

➤ Эта стадия обратима

Адаптировано: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленки? Лекции для врачей общей практики. Педиатрия. Практическая медицина 05 (11). Доступно: <http://pmarchive.ru/chto-takoe-bioplenka/> Доступ: 28.05.2012

## КАК ОБРАЗУЮТСЯ БИОПЛЕНКИ?

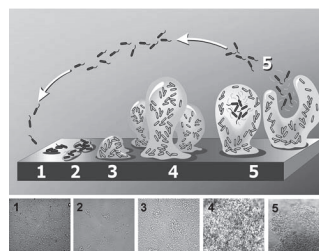


2. *Окончательное (необратимое) прикрепление*, иначе называемое *фиксацией*

- На этой стадии микробы выделяют внеклеточные полимеры, обеспечивающие прочную адгезию.

Адаптировано: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленки? Лекции для врачей общей практики. Педиатрия. Практическая медицина 05 (11). Доступно: <http://pmarchive.ru/chto-takoe-bioplenka/> Доступ: 28.05.2012

## КАК ОБРАЗУЮТСЯ БИОПЛЕНКИ?

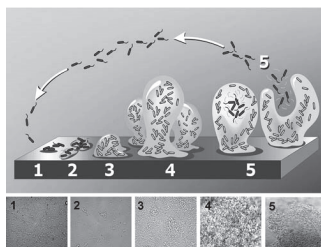


3. *Созревание* (в англоязычной литературе - созревание-I)

- Клетки, прикрепившиеся к поверхности, облегчают прикрепление последующих клеток, внеклеточный матрикс удерживает вместе всю колонию.
- Накапливаются питательные вещества, клетки начинают делиться.

Адаптировано: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленки? Лекции для врачей общей практики. Педиатрия. Практическая медицина 05 (11). Доступно: <http://pmarchive.ru/chto-takoe-bioplenka/> Доступ: 28.05.2012

## КАК ОБРАЗУЮТСЯ БИОПЛЕНКИ?

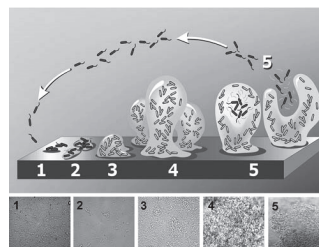


4 *Рост* (в англоязычной литературе – созревание- II)

- Образована зрелая биопленка, и теперь она изменяет свой размер и форму. Внеклеточный матрикс служит защитой клеток от внешних угроз.

Адаптировано: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленки? Лекции для врачей общей практики. Педиатрия. Практическая медицина 05 (11). Доступно: <http://pmarchive.ru/chto-takoe-bioplenka/> Доступ: 28.05.2012

## КАК ОБРАЗУЮТСЯ БИОПЛЕНКИ?



5. *Дисперсия* (выброс бактерий):

- в результате деления периодически от биопленки отрываются отдельные клетки, способные ч/з некоторое время прикрепиться к поверхности и образовать новую колонию.

Адаптировано: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленки? Лекции для врачей общей практики. Педиатрия. Практическая медицина 05 (11). Доступно: <http://pmarchive.ru/chto-takoe-bioplenka/> Доступ: 28.05.2012



## Перечень инфекционных заболеваний, ассоциированных с биопленками

Инфекция или заболевание	Бактерии-возбудители, способные к формированию биопленок
Кариее зубной	Грамположительные кокки ( <i>Streptococcus spp.</i> )
Периодонтит	Грамположительные анаэробные бактерии ротовой полости
Оtitis	Непенициллиновые штаммы <i>Haemophilus influenzae</i>
Инфекции костно-мышечной системы	Грамположительные кокки ( <i>Staphylococcus</i> )
Некротизирующие фасциты	Стафилококки группы А
Инфекция биларного тракта	Кишечные бактерии ( <i>Escherichia coli</i> )
Остеомиелиты	Различные виды бактерий и грибов – часто вместе
Бактериальные простатиты	<i>E. coli</i> и другие грамотрицательные бактерии
Эндокердиты	Различные группы стрептококков
Кистозно-фиброзная пневмония	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>
Меланомы	<i>Pseudomonas pseudomallei</i>
Внутрибольничные инфекции	Грамотрицательные палочки
Пневмония, вызываемая различными возбудителями, в отделениях интенсивной терапии	<i>Staphylococcus epidermidis</i> и <i>S. aureus</i>
Инфекции хирургических швов Exit sites	<i>Staphylococcus epidermidis</i> и <i>S. aureus</i>
Артериовенозные шунты	Грамположительные кокки
Сепсис	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и грамположительные кокки
Контактные линзы	<i>E. coli</i> и другие грамположительные кокки
Катетерные циститы мочеполовой системы	Множество бактерий и грибов
Перитониты, вызванные перитонитами	<i>Actinomyces israelii</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Neisseria gonorrhea</i> , <i>Candida albicans</i>
Инфекции, обусловленные внутриматочными противозачаточными спиралями	Множество бактерий и грибов
Эндокардиты	<i>Staphylococcus epidermidis</i> и <i>S. aureus</i>
Хронические катетеры	<i>Staphylococcus epidermidis</i> и другие
Центральные венозные катетеры	<i>S. aureus</i> и <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Искусственные сосуды сердца	Грамположительные кокки
Сосудистые имплантаты	Множество бактерий и грибов
Билирные эндпротезы	<i>Staphylococcus epidermidis</i> и <i>S. aureus</i>
Ортопедические протезы	

## Чувствительность к антибиотикам свободно растущих и находящихся в составе биопленок патогенных бактерий

Микроорганизм		В жидкой среде MIC mg/ml	Биопленка MIC mg/ml
<i>S. aureus</i>	Vancomycin	2	20
<i>E. coli</i>	Ampicillin	2	512
<i>P. pseudomanas</i>	Ceftazidime	8	800
<i>Str. sanguis</i>	Doxicycline	0,063	3,15

- Структура биопленки и особенности физиологии составляющих ее клеток обеспечивают многократно повышенную, по сравнению с аналогичными свободно живущими бактериями, устойчивость членов сообщества к антимикробным препаратам, будь то антибиотики или факторы иммунной защиты макроорганизма.
- Механизмы этой устойчивости состоят в затруднении и замедлении проникновения антимикробных агентов через полисахаридный матрикс биопленки и замедлении скорости роста бактерий в биопленках.
- По мере достижения определенных размеров, часть клеток в виде биопленки отрывается, и она может фактически метастазировать в другие органы и ткани.

## Выводы:

- Нельзя экстраполировать данные других стран по показателям резистентности внебольничных микроорганизмов на конкретную территорию РФ.
- Нельзя экстраполировать данные по показателям резистентности внутрибольничных микроорганизмов из других стационаров на конкретный стационар.
- Нельзя одну и ту же информацию о резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам экстраполировать как на амбулаторный этап, так и на стационарный этап оказания медицинской помощи.
- На каждом этапе необходимо определять конкретную стартовую эмпирическую антибактериальную терапию формирующуюся на паспорте резистентности территории или МО.
- Невозможны универсальные рекомендации по эмпирической АБ-терапии.
- Необходима стратегия по сдерживанию формирования устойчивости и «сосуществованию» с устойчивыми микроорганизмами.

## Биология антибиотикорезистентности

- Полное предотвращение и элиминация устойчивости невозможны.
- Устойчивость развивается ко всем АБП.
- Необходима стратегия по сдерживанию формирования устойчивости и «сосуществованию» с устойчивыми микроорганизмами.

**Мы можем оглянуться на эру антибиотиков просто как на проходящий этап в истории медицины, как на эру, когда растрачивались огромные природные ресурсы, а микробы оказались умнее людей.**

Эндрю Четли. Проблемные лекарства

## Амбулаторная практика

### Проблема антибиотикорезистентности





## Группа $\beta$ -лактамов

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

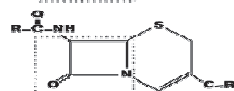
- В своей практической работе врач вынужден постоянно назначать антибактериальные препараты, число которых к концу века перевалило за 150, поставляемых на рынок под более чем 600 наименованиями.
- С начала 90-х годов, когда в России появилась возможность использовать практически все препараты, выпускаемые в мире, некоторые эффективные и недорогие лекарства долго не могут занять подобающего им места в арсенале врача.
- На каких же принципах основывается рациональный выбор антибиотика? Это: высокая эффективность, безопасность, удобство применения и, что немаловажно, фармакоэкономические аспекты.

Источник: «Принципы рац. АТБ терапии: Зайцев АА, Карпов ОИ, 1999; Омеляновский ВВ, 1998

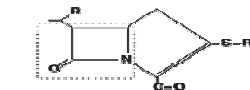
Строение основных  $\beta$ -лактамов, применяющихся в настоящее время (пунктирной линией обозначено  $\beta$ -лактамовое кольцо).



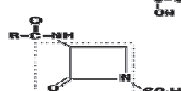
Пенициллины



Цефалоспорины



Карбапенемы



Монобактамы

## Антибиотики, содержащие $\beta$ -лактамовое кольцо

Пенициллины	Цефалоспорины	Монобактамы
<i>Природные</i>	<i>I поколение</i>	Азтреонам
Бензилпенициллин	Цефазолин	Карбапенемы
Феноксиметилпенициллин	Цефалексин	Имипенем
Бензатинпенициллин	<i>II поколение</i>	Меропенем
<i>Полусинтетические</i>	Цефамандол	Дорипенем
Оксациллин	Цефуросим	
Ампициллин	Цефотетан	
Амоксициллин	<i>III поколение</i>	
Карбенициллин	Цефотаксим	
Тикарциллин	Цефтизоксим	
Азлоциллин	Цефтриаксон	
Мезлоциллин	Цефоперазон	
Пиперациллин	Цефтазидим	
	<i>IV поколение</i>	
	Цефепим	
	Цефпиром	

## Механизм действия $\beta$ - лактамов

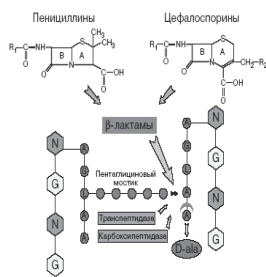
- Пенициллины, цефалоспорины и другие  $\beta$ -лактамны - селективно ингибируют различные этапы построения пептидогликана - полимера, образующего ригидный слой клеточной стенки и придающего микроорганизмам постоянную форму.
- Прочность клеточной стенки обусловлена перекрестными связями (сшивками) между цепочками пептидогликана.

## Механизм действия $\beta$ - лактамов

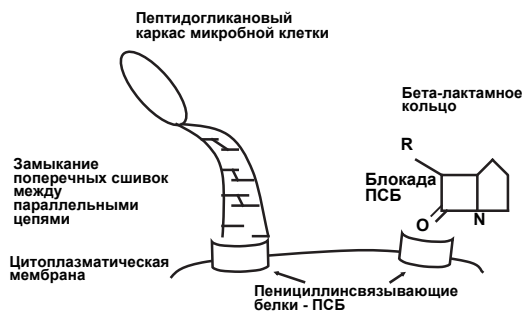
- В целом пептидогликан имеет общую организацию у различных бактерий с небольшими различиями между грам(+) и грам(-) микроорганизмами.
- У грам(-) бактерий слой пептидогликана достаточно тонкий, с непрочными связями.
- Клеточная стенка грам(+) микроорганизмов отличается толстым слоем пептидогликана, слой которого плотно связан межпептидными мостиками.
- Кроме того, у грам(+) микроорганизмов в клеточной стенке дополнительно содержатся тейхоевые и тейхуроновые кислоты, а грам(-) бактерии имеют наружную мембрану.

## Механизм действия $\beta$ - лактамов

- $\beta$ -лактамы действуют в основном как ингибиторы синтеза клеточной стенки, блокируя действие **транспептидаз** (пенициллинсвязывающих белков - ПСБ), которые участвуют в сборке бактериальной клеточной стенки.
- Вид и количество ПСБ значительно варьируют у различных видов микроорганизмов, а представители  $\beta$ -лактамов, в свою очередь, различаются по степени сродства к ним.
- Это и обуславливает различие  $\beta$ -лактамов по активности в отношении различных микроорганизмов.



## Механизм действия бета-лактамных антибиотиков



## Механизм действия $\beta$ - лактамов

- Нарушение синтеза клеточной стенки под действием  $\beta$ -лактамов объясняет подавление роста бактерий, а бактерицидный эффект обусловлен непрямыми механизмами (в основном, активацией мембран-ассоциированных аутолитических ферментов, разрушающих клетку).
- В целом следует отметить, что  $\beta$ -лактамы активны только в отношении интенсивно делящихся бактерий.

## Классификация пенициллинов

Природные:			
Парентерального введения (кислотоустойчивые)			Энтерального введения (кислотоустойчивые)
Короткой длительности	Длительного действия		
Бензилпенициллина натриевая соль	Бензилпенициллин прокаи		Феноксиметилпенициллин
Бензилпенициллина калиевая соль	Бензатинпенициллин (I) Бициллин 3, 5		Бензатин феноксиметилпенициллин
Полусинтетические			
Пенициллиназоста-бильные	Аминопенициллины	Карбоксипеницил-лины	Уреидопенициллины
оксациллин	ампициллин	карбенициллин	азлоциллин
	амоксиклав	тикарциллин	мезлоциллин
			пиперациллин
Комбинированные препараты			
Ампициллин / сульбактам	Тикарциллин / клавуланат		Пиперациллин / тазобактам
Амоксициллин / клавуланат			
Амоксициллин / сульбактам			

## Общие свойства:

- Бактерицидное действие.
- Низкая токсичность.
- Выведение в основном через почки.
- Широкий диапазон дозировок.
- Перекрестная аллергия между всеми пенициллинами и частично цефалоспорины и карбапенемами.
- Широкий терапевтический диапазон;
- Наличие препаратов для парентерального введения и приема внутрь.

## Бензилпенициллин

### Достоинства

- Мощное бактерицидное действие в отношении ряда клинически значимых возбудителей (стрептококки, менингококки и др.).
- Низкая токсичность.
- Низкая стоимость.

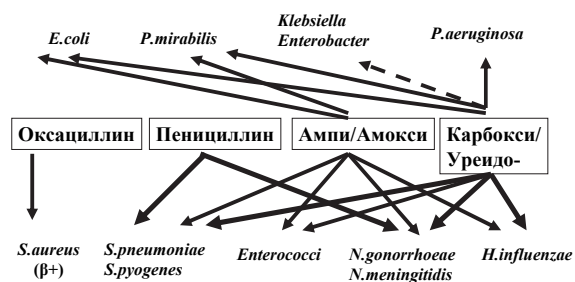
### Недостатки

- Приобретенная резистентность стафилококков, пневмококков, гонококков, бактероидов.
- Высокая степень аллергических реакций, перекрестная со всеми пенициллинами.

### Бензилпенициллин спектр активности

Грам (+) кокки:	стрептококки (особенно БГСА), включая пневмококки; энтерококки (устойчивы к низким концентрациям); стафилококки, однако большинство штаммов ( <i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i> ) устойчивы, так как вырабатывают В-лактамазы.
Грам (-) кокки:	менингококки; гонококки (в большинстве случаев устойчивы).
Грам (+) палочки:	листерии, возбудители дифтерии, сибирской язвы.
Спирохеты:	бледная трепонема, лептоспиры, боррелии.
Анаэробы:	спорообразующие - клостридии; неспорообразующие - пептококк, пептострептококки, фузобактерии (основной представитель неспорообразующих анаэробов кишечника <i>B.fragilis</i> устойчив); актиномицеты.

### Пенициллины: сравнительная активность



### Нежелательные реакции

- **Аллергические реакции:** сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия. Наиболее опасен анафилактический шок, дающий до 10% летальности. **Меры профилактики:** тщательный сбор анамнеза, использование свежеприготовленных растворов пенициллина, наблюдение за пациентом в течение 30 мин после первого введения.
- **Местнораздражающее действие,** особенно при внутримышечном введении калиевой соли.
- **Нейротоксичность:** судороги (чаще у детей), при применении высоких доз пенициллина, особенно при почечной недостаточности, при эндолумбальном введении более 10 тыс ЕД натриевой соли пенициллина.
- **Нарушения электролитного баланса** - гиперкалиемия при использовании высоких доз калиевой соли у пациентов с почечной недостаточностью (1 млн. ЕД содержит 1,7 ммоль калия). У пациентов с сердечной недостаточностью при введении больших доз натриевой соли возможно усиление отеков (1 млн. ЕД содержит 2,0 ммоль натрия).

### Частота развития АР на пенициллин (Л. Йегер, 1990)

Синдром	Частота возникновения
Крапивница	40%
Отек Квинке	13-16%
Сывороточноподобные реакции	3-5%
Анафилактический шок	3-4%
Экзантемы неуртикарного характера	2%
Экфолиативный дерматит	1-2%
Приступы удушья	1%
Лекарственная лихорадка, эозинофильные легочные инфильтраты	< 1%

### Лекарственные взаимодействия

- В случае сочетания с макролидами или тетрациклинами (например, при внебольничной пневмонии) отмечается аддитивный эффект. Существовавшие ранее предположения о возможном антагонизме между пенициллином и этими препаратами не подтвердились.
- Не рекомендуется сочетать пенициллин с сульфаниламидами вследствие микробиологического антагонизма и возрастания риска аллергических реакций.
- Синергизм при сочетании с аминогликозидами, но их **нельзя смешивать в одном шприце**, так как при этом отмечается инактивация аминогликозидов.

### Лекарственные взаимодействия

- Пероральные пенициллины могут снижать эффективность пероральных контрацептивов за счет нарушения enteroгепатической циркуляции эстрогенов.
- Применение высоких доз БП К-соли в сочетании с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ предопределяет повышенный риск гиперкалиемии.
- При сочетании ампициллина с аллопуриномол возрастает риск «ампициллиновой» сыпи.
- Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его канальцевой секреции.

### Показания

- Тонзиллофарингит, рожа, скарлатина, острая ревматическая лихорадка.
- Внебольничная пневмококковая пневмония.
- Бактериальный эндокардит - обязательно в сочетании с гентамицином или стрептомицином.
- Сифилис.
- Лептоспироз.
- Сибирская язва
- Анаэробные инфекции: клостридиальные - газовая гангрена, столбняк; неклостридиальные (вызванные неспорообразующими анаэробами) при локализации процесса выше диафрагмы.
- Актиномикоз.

### Бензилпенициллин

#### Режим дозирования

- Парентерально.
- Взрослые: 4-12 млн. ЕД/сут в 4-6 введений; при стрептококковом тонзиллофарингите – 500 тыс. ЕД каждые 8-12 ч в течение 10 дней; при менингите и эндокардите – 18-24 млн. ЕД/сут в 6 введений.
- Дети: до 1 мес. – в зависимости от массы тела и дней жизни;
- Старше 1 мес.: 50-100 тыс. ЕД/кг/сут в 4 введения; при стрептококковом тонзиллофарингите – 25-50 тыс. ЕД/кг/сут в 2 введения в течение 10 дней; при менингите – 300-400 тыс. ЕД/кг/сут в 6 введений.

### Бензилпенициллин

#### Формы выпуска:

- порошок для инъекций 250 и 500 тыс. ЕД; 1; 1,5; 5 и 10 млн. ЕД во флаконах

### Пролонгированные препараты пенициллина

- бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль бензилпенициллина), который имеет среднюю продолжительность действия (около 24 ч),
- бензатин бензилпенициллин, обладающий длительным действием (до 1-2 недель),
- а также их комбинированные препараты.
- Не создают высоких концентраций в крови.
- Не допускается внутрисосудистое введение.

### Бензилпенициллин прокаин

#### Режим дозирования

- Внутримышечно
- Взрослые: 600 тыс. – 1,2 млн. ЕД/сут в 1-2 введения.
- Дети: до 1 мес. в зависимости от массы тела и дней жизни;
- Старше 1 мес.: 50-100 тыс. ЕД/кг/сут в 1-2 введения.

#### Форма выпуска:

- порошок для инъекций 600 тыс. ЕД и 1,2 млн. ЕД во флаконах.

### Пролонгированные препараты пенициллина

#### Показания

Инфекции, вызванные высокочувствительными к пенициллину микроорганизмами:

- Стрептококковый (БГСА) тонзиллофарингит;
- Сифилис.
- Профилактика сибирской язвы после контакта со спорами (бензилпенициллин прокаин)
- Круглогодичная профилактика ревматической лихорадки, рецидивирующей рожи.

### Пролонгированные препараты пенициллина

#### *Нежелательные реакции*

- Аллергические реакции
- Болезненность, инфильтраты на месте внутримышечного введения.
- Синдром Онэ (Hoigne) - ишемия и гангрена конечностей при случайном введении в артерию.
- Синдром Николау (Nicholau) - эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену.

### Пролонгированные препараты пенициллина

#### *Бензатин бензилпенициллин*

Синоним: Бициллин-1, Экстенциллин, Ретарпен

- Действует более длительно, чем бензилпенициллин прокаин, до 1-2 недель.
- После внутримышечного введения пиковая концентрация отмечается через 24 ч у детей и через 48 ч у взрослых.  $T_{1/2}$  – около 5 дней.

### Бензатин бензилпенициллин

#### *Режим дозирования*

- Внутримышечно
- Взрослые: 1,2-2,4 млн. ЕД однократно; при сифилисе – 2,4 млн. ЕД/сут каждые 5-7 дней (2-3 инъекции); для профилактики ревматизма и рецидивирующей рожи – 1,2-2,4 млн. ЕД 1 раз в месяц.
- Дети от 1 мес. до 12 лет: 50 тыс. ЕД/кг/сут в 1-2 введения (1,2 млн. ЕД однократно); для профилактики ревматизма – 600-1,2 млн. ЕД 1 раз в месяц.

### Бензатин бензилпенициллин

#### *Форма выпуска:*

- Порошок для инъекций 300 и 600 тыс. ЕД; 1,2 и 2,4 млн. ЕД во флаконах.

### Пролонгированные препараты пенициллина

#### *Бициллин-3*

Состав: бензилпенициллина калиевая соль, бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин в равных количествах.

- Не имеет преимуществ перед бензатин бензилпенициллином.

### Бициллин-3

#### *Режим дозирования*

- Внутримышечно
- Взрослые и дети старше 1 мес.: 1,2 млн. однократно.

#### *Форма выпуска:*

- Порошок для инъекций 1,2 млн. ЕД во флаконах.

### Пролонгированные препараты пенициллина

#### *Бициллин-5*

Состав: 1 часть бензилпенициллин прокаина, 4 части бензатин бензилпенициллина.

- Не имеет преимуществ перед бензатин бензилпенициллином.

### Бициллин-5

#### *Режим дозирования*

- Внутримышечно
- Взрослые и дети старше 1 мес.:  
1,5 млн. однократно; для профилактики ревматизма – 1,5 млн. ЕД 1 раз в месяц.

#### *Форма выпуска:*

- Порошок для инъекций 1,5 млн. ЕД во флаконах.

### Феноксиметилпенициллин (*Мегациллин*)

- По спектру активности не отличается от пенициллина, но более стабилен при приеме внутрь.
- Всасывается в ЖКТ на 60%, причем пища мало влияет на биодоступность.
- Высоких концентраций препарата в крови не создается; прием 0,5 г феноксиметилпенициллина внутрь примерно соответствует введению 300 тыс. ЕД пенициллина. T<sub>1/2</sub> - около 1 ч.

### Феноксиметилпенициллин

#### Нежелательные реакции

- Аллергические реакции.
- Диспептические расстройства.

### Феноксиметилпенициллин

#### *Показания*

Стрептококковые (БГСА) инфекции легкой и средней степени тяжести:

- Тонзиллофарингит;
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Круглогодичная профилактика ревматической лихорадки.
- Профилактика пневмококковых инфекций у лиц после脾эктомии.

### Феноксиметилпенициллин

#### *Режим дозирования*

- Внутрь.
- Взрослые: 0,25–0,5 каждые 6 ч; при стрептококковом тонзиллофарингите – 0,25 каждые 8–12 часов в течение 10 дней; для профилактики ревматизма – 0,25 каждые 12 часов.
- Дети: До 1 года 20–30 мг\кг\сут; 1–6 лет 15–30 мг\кг\сут; 6–12 лет 10–20 мг\кг\сут; в 4–6 приема (через 6–4 часа) за 1/2–1 час до еды.

Продолжительность приема 7–10 дней.

- Возрастные ограничения: по данным типовой клинико-фармакологической статьи и инструкции производителя с 1 мес.

### Феноксиметилпенициллин

#### Форма выпуска:

- Таблетки 0,1; 0,25; 0,5; 1 млн. ЕД; 1,2 млн. МЕ.
- Таблетки растворимые 600 тыс. МЕ; 1 млн. МЕ.
- Драже 100 тыс. ЕД.
- Порошок для суспензии для приема внутрь 0,3; 0,6; 1,2; 300 тыс. МЕ/5мл.
- Гранулы для суспензии для приема внутрь 125 мг/5мл; 300 тыс. МЕ/5 мл.
- Сироп – 400 мг/мл; 750 тыс. МЕ/5 мл.
- Капли для приема - внутрь 150 тыс. МЕ/мл.

### Бензатин феноксиметилпенициллин (Оспен)

- Является производным феноксиметилпенициллина.
- По сравнению с предыдущим препаратом, он более стабилен в ЖКТ, быстрее всасывается.
- Биодоступность не зависит от пищи.

### Бензатин феноксиметилпенициллин (Оспен)

#### Показания

- Стрептококковые (БГСА) инфекции легкой и средней степени тяжести:
- Тонзиллофарингит;
  - Инфекции кожи и мягких тканей.

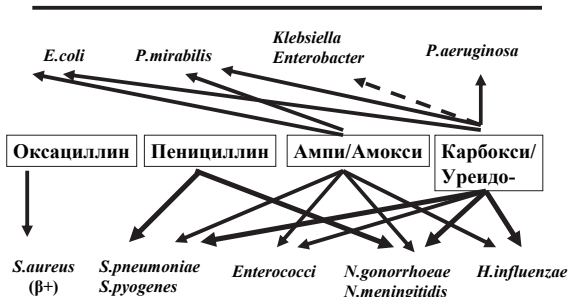
### ПЕНИЦИЛЛИНЫ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ

#### Ампициллин

#### Спектр активности

- Главная особенность – действие на ряд грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, индолотрицательный протей) и гемофильную палочку (*H.influenzae*).
- По активности против кокковой флоры ампициллин близок пенициллину, несколько лучше действует на энтерококки, но хуже на стрептококки.
- Обладает высокой активностью против листерий.

### Пенициллины: сравнительная активность



### ПЕНИЦИЛЛИНЫ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ

#### Ампициллин

#### Спектр активности

- Инактивируется стафилококковой пенициллиназой, поэтому не действует на PRSA.
- Природной устойчивостью к ампициллину обладают клебсиелла, энтеробактер, серрация и многие другие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций.

## ПЕНИЦИЛЛИНЫ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ

### Ампициллин

#### Нежелательные реакции

- Кроме свойственных всем пенициллинам аллергических реакций, ампициллин у 5–10% пациентов может вызывать *макулопапулезную ("ампициллиновую") сыпь*, которая не является аллергической, обычно не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата.
- У пациентов с инфекционным мононуклеозом сыпь отмечается почти в 100% случаев. Риск ее развития возрастает также при цитомегалии, хроническом лимфопролиферативном синдроме и сопутствующем приеме аллопуринола.
- Со стороны ЖКТ могут отмечаться различные диспепсические и диспепсические расстройства, чаще всего диарея.

## ПЕНИЦИЛЛИНЫ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ

### Ампициллин

#### Показания

- ЛОР-инфекции (средний отит, синусит),
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (внебольничная пневмония),
- кишечные инфекции (чаще при шигеллезе),
- инфекции желчевыводящих и мочевыводящих путей.

### Ампициллин

#### Режим дозирования

##### Внутрь

- Взрослые: 0,5 каждые 6 ч за 1 час до еды;
- Дети старше 1 мес.: 30-50 мг/кг/сут в 4 приема.

##### Парентерально (в/в, в/м).

- Взрослые: 2-6 г/сут в 4 введения; при менингите и эндокардите – 8-12 г/сут в 4-6 введений
- Дети до 1 мес. исходя из массы тела и дней жизни;
- старше 1 мес. – 50-100 мг/кг/сут в 4 введения; при менингите 0,3 г/кг/сут в 6 введений.

### Ампициллин

#### Форма выпуска:

- Таблетки – 0,125; 0,25.
- Капсулы – 0,25; 0,5.
- Суспензия для приема внутрь 0,125/5мл; 0,25/5мл.
- Порошок для инъекций 0,25; 0,5; 1,0; 2,0.
- Порошок для суспензий для приема внутрь 5,0.
- Сироп – 0,25/5мл.
- Порошок для капель для приема внутрь для детей 100 мг/мл.

## АМПИЦИЛЛИН vs АМОКСИЦИЛЛИН: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

### Фармакодинамика

- Имеют сходную химическую структуру и спектр активности
- Амоксициллин более активен в отношении *S.pneumoniae* и *H.pylori*, ампициллин - *Shigella* spp.

### Различия между ампициллином и амоксициллином

	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против:		
➤ пневмококка	++	+++
➤ <i>H. pylori</i>	+	+++
➤ сальмонелл	++/+++	+++
➤ шигелл	+++	+
Биодоступность при приеме внутрь	40%	90%
Влияние пищи на биодоступность	↓ в 2 раза	Не влияет
Уровень в моче	Низкий, нестабильный	Высокий, стабильный
Уровень в моче	Высокий	Очень высокий
Диарея	Часто	Редко



### АМОКСИЦИЛЛИН: ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Внебольничные инфекции ВДП и НДП.
- Внебольничные инфекции МВП, в том числе бактериурия во время беременности (при известной чувствительности возбудителя).
- Инфекции, ассоциированные с *H. pylori* (в составе комбинированной терапии).
- Профилактика эндокардита\*.
- Урогенитальный хламидиоз у беременных\*.

\* Нет в инструкции по медицинскому применению

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии.  
Под ред. Странчунского Л.С. и др. , М.: Боргес, 2002.

### ПОКАЗАНИЯ К ЭРАДИКАЦИИ *H. PYLORI*

- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения (включая осложненные случаи)
- MALT-лимфома
- Атрофический гастрит
- Состояние после резекции рака желудка
- Близкие родственники больных раком желудка
- Желание пациента (после консультации врача)

Стандарты диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori*.  
Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2005; № 3

### РЕЗИСТЕНТНОСТИ *H. PYLORI*

- В настоящее время резистентность НР не требует назначения ИЗАП или препаратов других классов
- Однако резистентность к АП, особенно к макролидам, формируется *очень быстро!!!*
- Рекомендации к назначению рифампицина в качестве дополнительного препарата *нежелательно!!!*
- Все результаты чувствительности получены на *эталонных* препаратах!!!

Козлов Р.С., 2008

### РЕЖИМЫ АНТИГЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

#### Режимы первой линии

- **1 вариант:** ИПП\* + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол 7 дней
- **2 вариант:** Висмута трикалия дицитрат (де-нол) + амоксициллин + кларитромицин 10 дней
- **3 вариант:** ИПП\* + амоксициллин + Висмута трикалия дицитрат (де-нол) 10 дней

\* ИПП – ингибитор протонной помпы

Стандарты диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori*.  
Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2005; № 3

### Maastricht III, 2007

- «... при неудаче терапии препаратами первого ряда целесообразно применение четырёхкомпонентных схем...»
- «... в терапию включаются препараты висмута... их применение позволяет повысить эффективность терапии на 27% ...»
- «... в случае, если пациент получал любые АМП в течение месяца до лечения или кларитромицин в анамнезе, применение препаратов висмута целесообразно сразу...»

### РЕЖИМЫ АНТИГЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Де-Нол 240 мг 2 раза в день</li> <li>➤ Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день</li> <li>➤ Кларитромицин 500 мг 2 раза в день</li> <li>➤ ИПП в стандартной дозе.</li> </ul> <p>Длительность лечения 7 – 10 дней</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Де-Нол 240 мг 2 раза в день</li> <li>➤ Доксациклин 100 мг 2 раза в день (первая доза 200 мг).</li> <li>➤ Метронидазол 500 мг 3 раза в день.</li> <li>➤ ИПП в стандартной дозе.</li> </ul> <p>Длительность лечения 7 – 10 дней</p>
--	--

Щербakov П.Л., 2007

## АМОКСИЦИЛЛИН И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

### Амоксициллин vs группа контроля

	ОШ*	95% ДИ
Низкий вес при рождении	0,63	0,26-1,53
Преждевременные роды	0,77	0,49-1,21
Врожденные аномалии	1,16	0,54-2,50
Спонтанное прерывание беременности	0,89	0,66-1,88

\* ОШ – отношение шансов

Прием амоксициллина не ↑ риск неблагоприятных исходов беременности

Jepson P., et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55: 216-21

## Амоксициллин

### Режим дозирования

- Внутрь
- Взрослые: 0,25-0,5 каждые 8 часов; для профилактики эндокардита – 3,0 однократно.
- Дети старше 1 мес.: 30-60 мг/кг/сут в 3 приема.

### Форма выпуска:

- таблетки 0,125; 0,25; 0,5; 0,375; 0,75; 1,0.
- Таблетки растворимые 0,75 и 1,0.
- Капсулы – 0,25 и 0,5.
- Капли для приема внутрь 100 мг/мл.
- Гранулы для суспензий для приема внутрь 0,125/5мл; 0,25/5мл.

- Возрастные ограничения: по данным типовой клинико-фармакологической статьи и инструкции производителя с 1 мес.

## АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

### Выделяются подгруппы:

- карбоксипенициллинов (карбенициллин, тикарциллин)
- уреидопенициллинов (азлоциллин, пиперациллин).

## АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

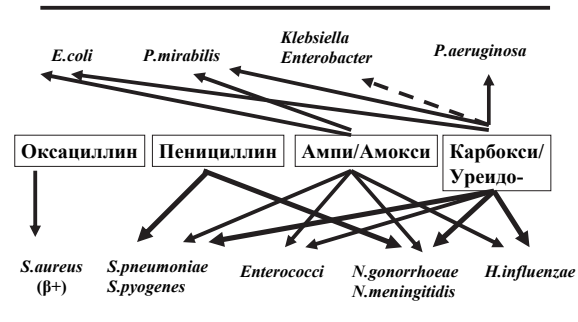
По убывающей антисинегнойной активности препараты можно расположить в следующем порядке:

азлоциллин = пиперациллин > мезлоциллин  
= тикарциллин > карбенициллин.

## АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

- Клиническое значение антисинегнойных пенициллинов за последние годы снизилось, поскольку резистентность *P. aeruginosa* к ним повсеместно выше, чем к другим антибиотикам, действующим на синегнойную палочку (цефтазидиму, цефепиму, ципрофлоксацину, амикацину).
- По данным Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), 50% штаммов синегнойной палочки, выделенных в отделениях интенсивной терапии 9 городов России, резистентны к пиперациллину

## Пенициллины: сравнительная активность



### АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

*Побочные реакции* при применении антисинегнойных пенициллинов - гипернатриемия, гипокалиемия, кровоточивость.

- В связи с тем, что карбоксипенициллины применяются в больших суточных дозах, чем уреидопенициллины, при их применении происходит значительное поступление натрия в организм, что нежелательно для больных с хронической сердечной или почечной недостаточностью.
- Риск развития гипокалиемии имеется при применении карбенициллина, что наряду с возможной гипернатриемией нежелательно для больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

### АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

*Побочные реакции* при применении антисинегнойных пенициллинов - гипернатриемия, гипокалиемия, кровоточивость.

- Кровоточивость на фоне применения антисинегнойных пенициллинов связана с развитием дисфункции мембран тромбоцитов и чаще наблюдается при использовании карбоксипенициллинов.
- При лечении больных с почечной недостаточностью или перед операциями предпочтительнее назначение уреидопенициллинов, а не карбенициллина или тикарциллина из-за риска развития геморрагических осложнений.

### АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

#### Оксациллин

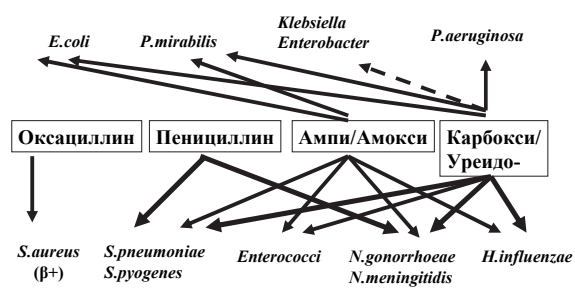
#### Спектр активности

Главное клиническое значение имеет активность против пенициллинорезистентных штаммов золотистого стафилококка (PRSA).

В то же время, он значительно слабее действует на пенициллиночувствительные микроорганизмы, особенно на стрептококки и пневмококки.

Практически не активен против гонококка и энтерококка.

### Пенициллины: сравнительная активность



### АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

#### *Фармакокинетика*

- Оксациллин устойчив в кислой среде, но плохо всасывается в ЖКТ – всего на 20–30% при приеме натощак и еще меньше после еды.
- При приеме оксациллина внутрь в крови создаются не высокие концентрации, поэтому его следует применять только парентерально.
- Частично метаболизируется в печени и имеет двойной путь элиминации – через почки и через билиарную систему, поэтому не кумулирует при почечной недостаточности.
- Период полувыведения – 0,5–1 час.

### АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

#### *Нежелательные реакции*

- Диспептические расстройства, реже нейтропения, снижение уровня гемоглобина.
- При использовании в дозах более 6 г в сутки может отмечаться повышение активности трансаминаз печени, иногда сопровождаемое лихорадкой, тошнотой, рвотой, эозинофилией.

## АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

### Показания

- Оксациллин применяется при стафилококковых инфекциях кожи и мягких тканей, остеомиелите, эндокардите.
- Не рекомендуется использовать при инфекциях другой этиологии (например, стрептококковых).
- С учетом низкой биодоступности оксациллина, назначаемого внутрь, при тяжелых инфекциях его следует применять только парентерально.

## Оксациллин

### Режим дозирования

#### Внутрь

- Взрослые: 0,5-1,0 каждые 6 часов за 1 ч до еды.
- Дети до 1 мес. в зависимости от массы и дней жизни; старше 1 мес. – 40-60 мг/кг/сут в 3-4 приема (но не более 1,5 г/сут).

#### Парентерально (в/в, в/м).

- Взрослые: 4-12 г/сут в 4-6 введений.
- Дети старше 1 мес.: 200-300 мг/кг/сут в 4-6 введений.

### Форма выпуска:

- капсулы – 0,25. Таблетки – 0,25; 0,5. Порошок для инъекций 0,25; 0,5 во флаконах.

## Антистафилококковые пенициллины: оксациллин

- Существенно уступает бензилпенициллину и ампициллину по активности против стрептококков
  - Не действует на Грам(-) бактерии и анаэробы
- 
- Применяется только для лечения стафилококковых инфекций:
    - Предполагаемых или документированных
    - Чувствительных к оксациллину

## Полусинтетические пенициллины

### Аминопенициллины:

#### Ампициллин

- Стрептококки
- Пневмококки
- Энтерококки
  - Грам(-) – устойчивость!
- Показания.
  - Внебольничные респираторные инфекции.
    - ✓ Пневмония, синусит.
  - Энтерококковые инфекции.

### Антистафилококковые

#### Оксациллин

- *S. aureus*
- *Staphylococcus* spp.
- Показания
  - Стафилококковые инфекции (оксациллинчувствит.)

## Наиболее распространенные β-лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные β-лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метициллина и оксациллина. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные β-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные β-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <i>Не чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные β-лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β-лактамы, включая карбапенемы. <i>Не чувствительны к ингибиторам.</i>

## Защищенные пенициллины

- В целях преодоления β - лактамазной резистентности были разработаны специальные ингибиторы β - лактамаз: клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам.

### Комбинированные пенициллины

Существует две группы комбинированных пенициллинов:

➤ сочетания пенициллинов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз – ингибиторозащищенные пенициллины:

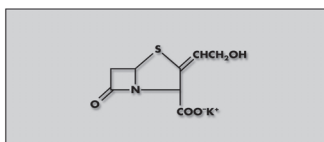
- ✓ Амоксициллин/клавуланат (Аугментин);
- ✓ Амоксициллин/сульбактам (Трифамокс);
- ✓ Ампициллин/сульбактам (Уназин, Амписид);
- ✓ Тикарциллин/клавуланат (Тиментин);
- ✓ Пиперациллин/тазобактам (Тазоцин).

➤ сочетания двух пенициллинов: Ампициллин/оксациллин (Ампиокс).

### Комбинации бета-лактамных АМП с ингибиторами в клинической практике

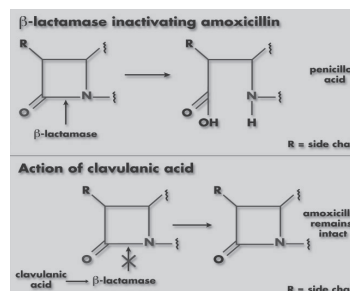
Россия	США
Амоксициллин/клавуланат	Амоксициллин/клавуланат
Ампициллин/сульбактам	Ампициллин/сульбактам
Тикарциллин/клавуланат	Тикарциллин/клавуланат
Пиперациллин/тазобактам	Пиперациллин/тазобактам
Цефоперазон/сульбактам	Нет регистрации (в разряде исследовательских)
Амоксициллин/сульбактам	Нет регистрации

### СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ КЛАВУЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ



- Продукт ферментации актиномицеты *Streptomyces clavuligerus*
- $\beta$ -лактамная химическая структура
- Низкая собственная антибактериальная активность
- Механизм “защиты” связан с необратимой инактивацией  $\beta$ -лактамаз, вырабатываемых рядом бактерий.

### МЕХАНИЗМ “ЗАЩИТНОГО” ДЕЙСТВИЯ КЛАВУЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ



Клавулановая кислота



Блок гидролиза пенициллина

### Защищенные пенициллины

- По силе ингибирующего действия клавулановая кислота и тазобактам несколько превосходят сульбактам, однако существенного клинического значения это не имеет.
- Следует отметить, что ингибиторы  $\beta$ -лактамаз позволяют преодолеть только один из механизмов антибиотикорезистентности.
- В отношении микроорганизмов, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией этих ферментов (например, метициллинорезистентный *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, синегнойная палочка), ингибиторозащищенные пенициллины каких-либо преимуществ не проявляют.

### СРАВНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ БЕТА- ЛАКТАМАЗ

Свойство	Сульбактам	Клавулановая кислота
Ингибирование бета -лактамаз	Высокая активность в отношении хромосомных бета – лактамаз, обеспечивающих резистентность к ЦС -3	Вариабельная активность против хромосомных бета - лактамаз
Индукция бета -лактамаз	Слабый индуктор (-)	Сильный индуктор(+)
Собственная антибактериальная активность	Активен против <i>Acinetobacter</i> и <i>Neisseriaceae</i>	Слабая активность

## Защищенные пенициллины

К ингибиторозащищенным аминопенициллинам относятся:

- амоксициллин/клавуланат (аугментин, амоксиклав).
- амоксициллин/сульбактам (трифамокс).
- ампициллин/сульбактам (сультамициллин, уназин, амписид).

*Близкие по спектру активности и клиническому использованию.*

## СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ингибиторозащищенных пенициллинов

Грам +	Грам —	Анаэр
Streptococcus Gr. A,B,C,G Strep. pneumoniae Strep. viridans, milleri Strep. pyogenes Strep. bovis	Aeromonas spp. Bordetella pertussis Brucella spp. Campylobacter jejuni Campylobacter coli Citrobacter spp. (умеренно чув.) Escherichia coli Gardnerella vaginalis	Actinomyces israeli Bacteroides spp. (в т. ч. B. fragilis) Prevotella melaninogenica
Enterococcus spp. Corynebacterium spp. Listeria monocytogenes Nocardia asteroides Staphylococcus spp.	Haemophilus ducreyi Haemophilus influenzae Helicobacter pylori Klebsiella spp. Moraxella catarrhalis Morganella spp. (умеренно чув.) Neisseria gonorrhoeae Neisseria meningitidis	Clostridium spp. (кроме Cl. difficile) Peptostreptococcus spp. Peptococcus spp.
Staphylococcus aureus (кроме MRSA) Staph. epidermidis	Pasteurella multocida Proteus mirabilis Proteus vulgaris Providencia spp. Salmonella spp. Shigella spp. Yersinia enterocolitica	Eikenella corrodens Fusobacterium spp. Propionibacterium spp.

## Ингибиторозащищенные аминопенициллины

Спектр активности

- По активности против стрептококков, включая *S.pyogenes* и *S.pneumoniae*, амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам не отличаются от амоксициллина и ампициллина.
- В то же время, ингибиторозащищенные аминопенициллины действуют на широко распространенные штаммы стафилококков, вырабатывающие β-лактамазы и устойчивые к пенициллину и аминопенициллинам.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕНИЦИЛЛИН vs АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ

Микроорганизм	Бензил-пенициллин	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат
<i>S.aureus</i> β-	+++	++	++
β+	-	-	+++
<i>S.pneumoniae</i>	+++	++	+++
<i>S.pyogenes</i>	+++	+++	+++
<i>Enterococci</i>	+	++	++
<i>N.gonorrhoeae</i>	+	+	++
<i>N.meningitidis</i>	+++	++	++
<i>H.influenzae</i>	-	++	+++
<i>M.catarrhalis</i>	-	-	+++

Справочник по антимикробной терапии.  
Под ред. Л.С. Страчунского, Смоленск, МАКМАХ 2006 г.

## Ингибиторозащищенные аминопенициллины

Спектр активности

- По сравнению с "незащищенными" аминопенициллинами спектр действия амоксициллина/клавуланата и ампициллина/сульбактама расширен в отношении грамотрицательных бактерий.
- К ним чувствительны продуцирующие β-лактамазы штаммы *H.influenzae*, *H.ducreyi*, *M.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae*, *E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter diversus*.
- Наряду с этим ряд энтеробактерий (*Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp.) и *Pseudomonas aeruginosa* устойчивы.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕНИЦИЛЛИН vs АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ

Микроорганизм	Бензил-пенициллин	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат
<i>E.coli</i>	-	++	+++
<i>P.mirabilis</i>	-	++	++
<i>P.vulgaris</i>	-	-	++
<i>Klebsiella</i> spp.	-	-	++
<i>Enterobacter</i> spp.	-	-	+
<i>P.aeruginosa</i>	-	-	-
<i>B.fragilis</i>	-	-	+++

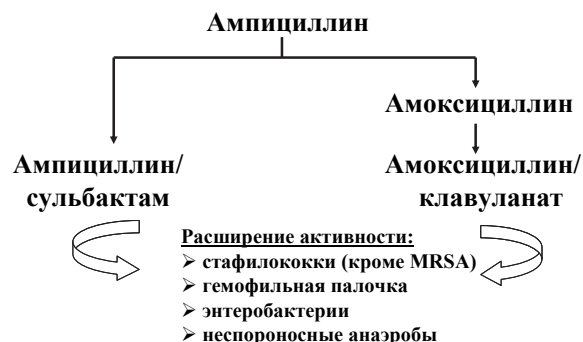
Справочник по антимикробной терапии.  
Под ред. Л.С. Страчунского. - Смоленск, МАКМАХ 2006 г.

## Ингибиторозащищенные аминопенициллины

### Спектр активности

- Ингибиторозащищенные аминопенициллины обладают высокой антианаэробной активностью, которая распространяется на традиционно устойчивые к "незащищенным" пенициллинам бактерии, в том числе *B. fragilis*.

## Эволюция аминопенициллинов



Фармакокинетические характеристики пенициллинов

Препараты	Всасывание в желудочно-кишечном тракте, %	Снижение всасывания под влиянием пищи	Связывание с белками, %	Экскреция	T 1/2	
					норма	клиренс креатинина < 10 мл/мин
Ингибиторозащищенные:						
Амоксициллин / клавуланат	90	Нет	17	Почки		8
	75		9	Почки, печень		
Ампициллин / сульбактам	50	Нет	17	Почки		8
	70-80		38	Почки		
Тикарциллин / клавуланат	-	-	45	Почки		15
			9	Почки, печень		
Пиперацциллин / тазобактам		-	50	Почки, печень		4
			16	Почки		

\* Наиболее высокой биодоступностью (93%) обладают специальные растворимые таблетки амоксициллина

\* Наиболее высокой биодоступностью (93%) обладают специальные растворимые таблетки амоксициллина

## АМПИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТМ, АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ: ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Инфекции ВДП
  - острый средний отит
  - острый бактериальный синусит
  - острый тонзиллофарингит
- Инфекции НДП
  - обострение ХОБЛ
  - внебольничная пневмония
- Внебольничные инфекции МВП

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С. и др., М.: Боргес, 2002.

## АМПИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТМ, АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ vs АМОКСИЦИЛЛИН

**Защищенным аминопенициллинам следует отдавать предпочтение в случаях:**

- Обострения хронических, рецидивирующих, осложненных бактериальных инфекций НДП, ЛОР-органов, МВП
- Предшествующей (1 мес) терапии аминопеницилинами / феноксиметилпенициллином

## АМПИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТМ, АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ : ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные PRSA
- Интраабдоминальные инфекции
- Периоперационная антибиотикопрофилактика

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С. и др., М.: Боргес, 2002.

### Защищенные пенициллины

#### Нежелательные реакции

- Как и другие пенициллины, амоксициллин / клавуланат и ампициллин / сульбактам могут вызвать аллергические реакции.
- В очень редких случаях амоксициллин/клавуланат может отрицательно влиять на функцию печени, что проявляется транзиторным повышением активности трансаминаз, холестатической желтухой. Как правило, это отмечается у пожилых пациентов при исходных заболеваниях печени, поэтому у них необходим особо тщательный клинический и лабораторный контроль.

### Побочные эффекты со стороны ЖКТ: есть ли различия?

Амоксициллин/сульбактам	Амоксициллин/клавуланат
Тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени, повышение активности трансаминаз, в единичных случаях – холестатическая желтуха, гепатит, псевдомембранозный колит	Тошнота, рвота, диарея; редко - нарушение функции печени, повышение активности трансаминаз; в единичных случаях - холестатическая желтуха, гепатит, псевдомембранозный колит

Источники: по применению

92

### ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА

#### Основная проблема переносимости



### ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА

- Уменьшение содержания в лекарственной форме клавулановой кислоты по отношению к амоксициллину
- Сокращение времени контакта клавулановой кислоты со слизистой ЖКТ за счет ↑ степени и скорости абсорбции

### Основные формы выпуска лекарственных препаратов для перорального применения

- Традиционные таблетки;
- Капсулы;
- Порошок д/суспензий;
- Форма Солютаб.

### Распределение амоксициллина в организме в зависимости от лекарственной формы

#### Доза амоксициллина – 1500 мг

Лекарственная форма	Абсорбция	Остается в ЖКТ
Флемоксин Солютаб®	93% → 1395 мг	7% → 105 мг
Капсула	70% → 1050 мг	30% → 450 мг



## ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ® vs АУГМЕНТИН У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ СИНУСИТОМ

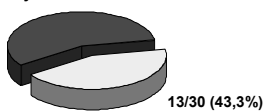
### Частота нежелательных реакций

N=60

Флемоклав Солютаб



Аугментин



Карпов О.И., и соавт. Детские инфекции, 2006

## Диспергируемые таблетки Солютаб. Комплаентность.

### Последствия нарушения режима приема антимикробных препаратов

- Прогрессирование заболевания, развитие осложнений;
- Повторные обращения, госпитализация или увеличение сроков пребывания в стационаре;
- Увеличение сроков временной нетрудоспособности;
- Дополнительные расходы на диагностику и лечение (в т.ч. антибактериальные препараты);
- Рост резистентности возбудителя(-ей).

## Диспергируемые таблетки Солютаб преимущества лекарственной формы

Признаки	Форма Солютаб	Капсулы	Традицион. таблетки	Порошок д/сусп.
Разнообразные формы для приема	++	-	-	-
Легкость дозирования	++	-	±	±
Удобство приготовления	++	+	+	-
Длительность и простота хранения	++	+	+	-

## Солютаб® антимикробные препараты в новой лекарственной форме

- Стабильно высокая биодоступность антимикробных препаратов;
- Предсказуемая фармакокинетика независимо от способа приема
- Короткий латентный период действия ЛС;
- Сокращение времени контакта антимикробного препарата со слизистой ЖКТ за счет повышения степени и скорости абсорбции;
- Меньший риск нежелательных реакций со стороны ЖКТ в связи с более низкой остаточной концентрацией антимикробных препаратов клавулановой кислоты в кишечнике;
- Различные способы приема диспергируемой таблетки (можно принять целиком, разделить на части, разжевать, приготовить сироп или суспензию) → повышение комплаентности к проводимой терапии.
- Выше степень соблюдения режима приема препарата (Выполнение схемы лечения).

## Амоксиклав квиктаб 625 мг, №14; 1000 мг № 14

Каждая таблетка содержит:  
500 мг амоксициллина в форме тригидрата  
125 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли  
Соотношение 1:4

Каждая таблетка содержит:  
875 мг амоксициллина в форме тригидрата  
125 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли  
Соотношение 1:7

Зубков М.Н.

101

## АМОКСИКЛАВ: ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ И ВРЕМЕНИ – КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Соотношение амоксициллина / клавуланата в суспензии	Кратность дозирования суспензии	Показатель Т>МПК (для амоксициллина) при различных значениях МПК (%)			
		1 мг/л	2 мг/л	4 мг/л	8 мг/л
7:1	2-кратное	50	41	< 35	< 35
4:1	3-кратное	59	44	< 35	< 35

Показатель Т>МПК достоверно выше в том случае, если одинаковая суточная доза суспензии разделена на 3, а не на 2 части

Рис. номер 1-48 П 1801212А  
Т – время, МПК – минимальная подавляющая концентрация  
Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? Int J Infect Dis. 2003 Mar;7 Suppl 1:S13-20. Review.  
Дронко И.А. Антибактериальная терапия при острых заболеваниях верхних дыхательных путей у детей. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. Спецвыпуск «Школа для практикующих врачей» 2012 Апрель. 34-36

#### Амоксициллин/клавуланат

##### Режим дозирования

Внутрь (во время еды).

- Взрослые: 0,375-0,625 каждые 8-12 часов.
- Дети с периода новорожденности: До 3 мес. 30 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 2 приема (через 12 часов) вначале приема пищи. С 3 мес до 12 лет 20-40 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 приема (через 8 часов) вначале приема пищи.

Парентерально (в/в).

- Взрослые: 1,2 каждые 6-8 часов.
- Дети старше 1 мес.: 40-60 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 введения.

#### Амоксициллин/клавуланат

##### Форма выпуска:

- Порошок для суспензии для приема внутрь 0,156/5мл для детей; 0,312/5мл.
- Таблетки – 0,375; 0,625; 1,0.
- Порошок для капель - 0,063/мл.
- Порошок лиофилизированный для инъекций 0,6 и 1,2.

#### Амоксициллин/сульбактам (Трифамокс)

##### Режим дозирования

Внутрь (таблетки 0,5; 1,0).

- Взрослые и дети старше 12 лет: 0,25-0,5 каждые 8 ч или 1,0 каждые 12 ч.
- Дети до 2 лет: 50 мг/кг/сут в 2 приема или 0,125 каждые 8 ч; 2-6 лет: 0,25 каждые 8 ч; 6-12 лет: 0,25-0,5 каждые 8 ч.

Парентерально (в/в; в/м).

- Взрослые и дети старше 12 лет: 1,5-12 г/сут в 3-4 введения.
- Дети до 2-х лет: 150 мг/кг/сут в 3 введения.

#### Применение во время беременности и лактации

- Не отмечено тератогенных и эмбриотоксических эффектов.
- Допустимо использовать во время беременности.
- Допустимо использовать в период лактации.

Категория « В » по FDA

Зубков М.Н.

106

#### Противопоказания (амоксициллин + клавулановая кислота)

- Известная гиперчувствительность к пенициллинам
- Инфекционный мононуклеоз
- Острый лимфобластный лейкоз
- Печеночная недостаточность

Зубков М.Н.

107

#### Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

##### В эту группу входят:

- Тикарциллин/клавуланат (Тиментин);
- Пиперациллин/тазобактам (Тазоцин).

#### Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

*Их принципиальными отличиями от амоксициллина/клавуланата и ампициллина/сульбактама являются:*

- активность против *P.aeruginosa*, причем по степени активности эти препараты не превосходят тикарциллин и пиперациллин. Это связано с тем, что для синегнойной палочки характерна выработка  $\beta$ -лактамаз класса C, устойчивых к ингибиторам;
- отсутствие лекарственных форм для применения внутрь, в связи с чем эти антибиотики вводятся внутривенно, причем в более высоких дозах на килограмм массы тела.

#### Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

##### Спектр активности

- Пиперациллин/тазобактам по активности против стрептококков (включая пневмококки) практически равноценен природным и аминопенициллинам.
- Действует на стафилококки (кроме метициллинорезистентных штаммов). Тикарциллин/клавуланат менее активен против грамположительных кокков.

#### Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

##### Спектр активности

- К ингибиторозащищенным антисинегнойным пенициллинам чувствительны многие грамотрицательные микроорганизмы, в том числе нозокомиальные штаммы энтеробактерий (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.), *P.aeruginosa*.
- Пиперациллин/тазобактам активен также против таких неферментирующих бактерий, как *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*.

#### Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

##### Спектр активности

- Оба препарата обладают высокой антианаэробной активностью, действуют на спорообразующие и неспорообразующие анаэробы, включая *B. fragilis*.

#### Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

##### Нежелательные реакции

- Возможно появление тремора, судорог, развитие гипернатриемии или гипокалиемии (особенно у пациентов с сердечной недостаточностью), нарушение агрегации тромбоцитов.

#### Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

##### Клиническое применение

- Нозокомиальная пневмония (в том числе аспирационная и вентиляционная),
- тяжелые инфекции кожи и мягких тканей (включая диабетическую стопу),
- интраабдоминальные инфекции,
- инфекции органов малого таза,
- пиелонефрит,
- сепсис.

### Комбинированные пенициллины

*Ампициллин/оксациллин*

*Синоним: Ампиокс*

Комбинация ампициллина и оксациллина в соотношениях 1:1 (для приема внутрь) и 2:1 (для парентерального введения).

➤ Эффективность при приеме внутрь в значительной степени ограничивается низкой биодоступностью компонентов.

➤ В препарате для парентерального введения доля оксациллина является заниженной. Введение эффективной дозы оксациллина (8 г в сутки) возможно только при одновременном введении 16 г ампициллина, что значительно превышает его максимальную суточную дозу (12 г).

➤ Не следует применять препарат для лечения нозокомиальных инфекций.

### Комбинированный препарат: ампиокс (ампициллин + оксациллин)

*Утратил клиническое значение*

- Дозы ампициллина и оксациллина в 4 и 8 раз меньше терапевтических.
- Нет синергизма между ампициллином и оксациллином.

### Предупреждения

➤ **Беременность.** Пенициллины, включая ингибиторозащищенные, используются у беременных женщин без каких-либо ограничений, хотя адекватных и строго контролируемых исследований безопасности у людей не проводилось. Категория риска В по критериям FDA.

➤ **Кормление грудью.** Несмотря на то, что пенициллины не создают высоких концентраций в грудном молоке, их применение у кормящих женщин может приводить к сенсibilизации новорожденных, появлению у них сыпи, развитию кандидоза и диареи.

### Предупреждения

*Педиатрия.*

- У новорожденных и детей раннего возраста вследствие незрелости систем почечной экскреции пенициллинов возможна их кумуляция.
- Отмечается повышенный риск нейротоксического действия с развитием судорог.
- При использовании оксациллина может наблюдаться транзиторная гематурия.
- Пиперациллин/тазобактам не применяется у детей до 12 лет.

### Предупреждения

*Гериатрия.*

➤ У пожилых людей, вследствие возрастных изменений функции почек, может потребоваться коррекция режима дозирования пенициллинов.

- При клиренсе креатинина > 50 мл/мин 100% каждые 6 часов;
- при клиренсе 10-50 мл/мин - 75% каждые 4-5 ч;
- при клиренсе < 10 мл/мин - 20-50% каждые 4-6 ч.

### Пенициллины: клиническое значение

- **Бензилпенициллин:** узкий спектр, ограниченное применение.
- **Оксациллин:** только при стафилококковых инфекциях.
- **Ампициллин** (как правило только парентерально) и **Амоксициллин** (для приема внутрь): ЛОР-инфекции, дыхательных путей и МВП легкой и средней тяжести, инфекционный эндокардит, менингит.
- **Антисинегнойные:** тяжелые инфекции МВП, органов малого таза, синегнойная инфекция (быстро возникает резистентность).

## Антибактериальные препараты группы цефалоспоринов

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

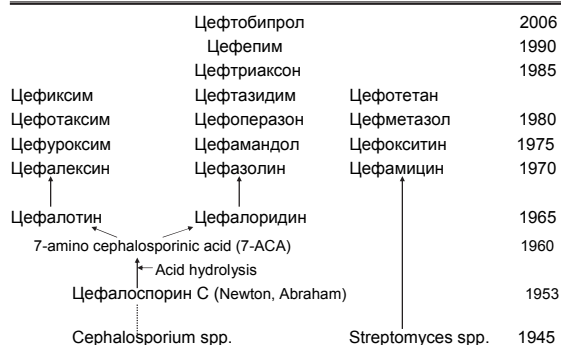
д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

При лечении стационарных больных  
удельный вес бета-лактамов  
антибиотиков в общем объеме  
антибактериальных препаратов  
превышает 80%.

По частоте применения  
цефалоспорины занимают ведущее  
положение среди бета-лактамов.

## Цефалоспорины

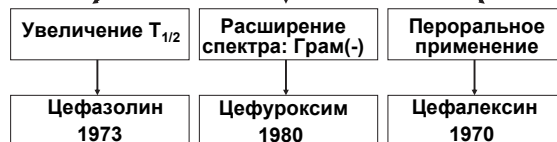


## Цефалоспорины: 40 лет в медицине

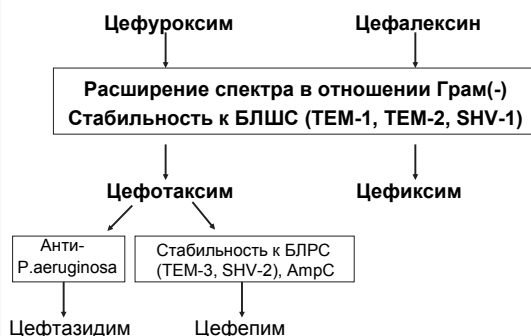
Первые цефалоспорины: Цель:

- Цефалотин
  - Цефалоридин
- Преодоление устойчивости *S.aureus* к пенициллину  
1962-1964

Задачи последующей модификации молекулы



## Цефалоспорины: 40 лет в медицине



## Цефалоспорины

- Бактерицидный механизм действия.
- Хорошая переносимость и небольшая частота побочных проявлений.
- Простота и удобство дозирования.
- Перекрестная аллергия у 5-10% пациентов с аллергией на пенициллин.
- Синергизм с аминогликозидами.

## Общие антимикробные свойства цефалоспоринов

- Широкий спектр антимикробного действия с учетом всех препаратов этого класса, охватывающий практически все микроорганизмы.
- Устойчивость к бета-лактамазам стафилококков у препаратов I и II поколений и грамотрицательных бактерий у препаратов III и IV поколений.
- *Природно устойчивы:*
  - *Mycoplasma* spp.
- *Слабочувствительны:*
  - Энтерококки.
  - MRSA.
  - *Bacteroides fragilis* group.
  - Листерии.
- *Клинически не эффективны в отношении:*
  - *Chlamydia* spp.

## Цефалоспорины

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные	Парентеральные	Парентеральные	Парентеральные
цефазолин	цефуроксим	цефотаксим	цефпиром
Оральные	цефокситин	цефтриаксон	цефепим
цефалексин	Оральные	цефоперазон	цефтобипрол
	цефаклор	цефтазидим	
	цефутоксим-аксетил	Оральные	
		цефиксим	
		цефтибутен	

## Сравнительная характеристика спектра действия цефалоспоринов в зависимости от поколений

Поколение антибиотика	Чувствительность микроорганизмов	
	грамположительных	грамотрицательных
1-е	++++	+
2-е	+++	++
3-е	+	+++
4-е	++	++++

## Цефалоспорины I - поколения

- **ЦЕФАЗОЛИН** (*Цефамезин, Кефзол*)
- **ЦЕФАЛЕКСИН** (*Кефлекс*)
- **ЦЕФАДРОКСИЛ** (*Дуроцеф*)

## Цефалоспорины I - поколения

Спектр активности цефалоспоринов
I поколение
<i>Streptococcus</i> spp., <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE),
<i>N.gonorrhoeae</i> , <i>N.meningitidis</i> <i>Enterobacteriaceae</i> : <i>Klebsiella</i> spp., <i>E.coli</i> , <i>P.mirabilis</i> .
На анаэробы не действуют

## Наиболее распространенные β-лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные β-лактамазы класса A стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксациллина. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса A грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса A грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса A грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса C грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса B грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β-лактамы, включая карбапенемы. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>

### Цефалоспорины I - поколения

Спектр активности цефалоспоринов
I поколение
Streptococcus spp., Streptococcus pyogenus, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE),
<del>N.gonorrhoeae,</del> <del>N.meningitidis,</del> Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis.
На анаэробы не действуют

### Цефалоспорины I - поколения

#### ЦЕФАЗОЛИН

- Не действует на MRSA, энтерококки, листерии, б-лактамазо-продуцирующие штаммы *H.influenzae*, синегнойную палочку и др.
- При парентеральном введении плохо проникает через ГЭБ, ГОБ, в предстательную железу.

### Цефалоспорины I - поколения

#### Показания к назначению Цефазолина

- Основным показанием для применения цефазолина в настоящее время является периоперационная профилактика в хирургии.
- Он используется также для лечения инфекций кожи и мягких тканей.
- Рекомендации к применению цефазолина для лечения инфекции МВП и дыхательных путей на сегодняшний день следует рассматривать как недостаточно обоснованные в связи с его узким спектром активности и широким распространением устойчивости среди потенциальных возбудителей.

### Цефалоспорины I - поколения

#### Дозировка

##### Взрослые

- ✓ Парентерально - по 1,0-2,0 г каждые 8-12 ч.
- ✓ Профилактическое введение - 1,0-2,0 г за 0,5 ч до операции.

##### Дети

- ✓ Парентерально - 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения.
- ✓ Формы выпуска

*Флаконы по 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.*

### Цефалоспорины I - поколения

#### Цефалексин:

##### Спектр активности

- ✓ По активности близок к цефазолину, клиническое значение имеет действие на следующих возбудителей:
- ✓ Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки (включая PRSA).
- ✓ Грам (-) палочки: *E.coli*, *P.mirabilis*.

### Цефалоспорины I - поколения

#### Цефалексин:

- Обладает высокой биодоступностью (95%), но высоких концентраций в крови и большинстве органов и тканей не создает.
- Наиболее высокие уровни отмечаются в костях, плевральной жидкости, желчи, моче. T1/2 - 1 ч.

## Цефалоспорины I - поколения

Цефалексин:

Показания

- Стрептококковый (БГСА) тонзиллофарингит.

## Цефалоспорины I - поколения

Цефалексин:

**Дозировка**

**Взрослые**

- Внутрь - по 0,5-1,0 г каждые 6 ч независимо от приема пищи.

**Дети**

- Внутрь - 45 мг/кг/сут в 3 приема.

**Формы выпуска**

- Таблетки по 0,25 г, 0,5 г и 1,0 г; капсулы по 0,25 г и 0,5 г; гранулы для приготовления суспензии; порошок для приготовления суспензии.

## Цефалоспорины I - поколения

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Цефалексин	Цефалексин	Таб. 0,5 г; Капс. 0,25 г, 0,5 г; гранулят д/пригот. сусп. д/приема внутрь 250 мг/5 мл фла. 100 мл; порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь 2,5 г (250 мг/10 мл готовой сусп.)	1. С 6 мес. 2. Грудной возраст.	Внутрь 25-50 мг/кг/сут в 3-4 приема (через 8-6 часов) независимо от приема пищи. Продолжительность приема 7-14 дней.

## Цефалоспорины II - поколения

**Парентеральные**

- Цефуоксим (*Зинацеф, Кетоцеф*)

- Цефамандол

- Цефокситин\*

- Цефотетан\*

- Цефметазол\*

**Оральные**

- Цефаклор (*Цеклор*)

- Цефуоксим-аксетил (*Зиннат*)

\* - обладают активностью в отношении анаэробных бактерий, включая *B. fragilis*.

## Цефалоспорины II - поколения

Спектр активности цефалоспоринов	
I поколение	II поколение
Streptococcus spp., Streptococcus pyogenus, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE),	Streptococcus spp., Streptococcus pyogenus, S. pneumoniae, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE),
N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis.,	H.Influenzae, M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp.
На анаэробы не действует	На анаэробы не действует

## Наиболее распространенные β-лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные β-лактамазы класса A стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксацилина. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса A грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса A грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса A грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса C грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса B грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β-лактамы, включая карбапенемы. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>



## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФУРОКСИМ

#### Спектр активности

- Более активен, чем цефалоспорины I поколения, в отношении грамотрицательных бактерий: *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, некоторых штаммов клебсиелл, протей (*P.mirabilis*, *P.vulgaris*) и др.
- По действию на грамположительную флору (стрептококки, стафилококки) близок к цефазолину.
- Как и цефалоспорины I поколения, не действует на MRSA, синегнойную палочку, сerratии, провиденции, морганеллу, ацинетобактеры, большинство анаэробов.
- Как и все другие цефалоспорины, разрушается БЛРС.

## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФУРОКСИМ

- При парентеральном введении хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы и ткани, в том числе через ГЭБ при воспалении оболочек мозга.
- Выводится преимущественно с мочой. T<sub>1/2</sub> - 1,5 ч.

## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФУРОКСИМ

#### Показания

- Бактериальные инфекции ВДП (острый синусит, острый средний отит).
- Бактериальные инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Инфекции МВП.
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Периоперационная антибиотикопрофилактика.

## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФУРОКСИМ

#### Предупреждение

- При менингите в настоящее время не используется ввиду большей эффективности цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).
- Не использовать в качестве монотерапии, флора приобрела высокий уровень резистентности.

## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФУРОКСИМ

#### Дозировка

##### Взрослые

- Парентерально - по 0,75-1,5 г каждые 8 ч.
- Профилактическое введение - 1,5 г внутривенно за 0,5 ч до операции.

##### Дети

- Парентерально - 50-100 мг/кг/сут в 3 введения.

#### Формы выпуска

- Флаконы по 0,25 г, 0,75 г и 1,5 г порошка для приготовления раствора для инъекций в виде натриевой соли.

## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ

Производное цефуроксима для приема внутрь, представляет собой пролекарство.

#### Спектр активности

- Клиническое значение имеет активность в отношении следующих возбудителей:
- Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки (включая PRSA).
- Грам(-) палочки: *E.coli*, *P.mirabilis*, а также *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, включая b-лактамазообразующие штаммы.

## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ

#### Фармакокинетика

- Лучше всасывается при приеме во время еды (биодоступность - 50-70%), чем натощак (биодоступность - 37%).
- Выводится с мочой. T<sub>1/2</sub> - около 1,5 ч.

## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ

#### Показания

- Бактериальные инфекции ВДП (стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит, острый средний отит).
- Бактериальные инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Инфекции МВП.
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Хорошо зарекомендовал себя при использовании ступенчатой терапии: парентерально - цефуроксим натрий, затем внутрь - цефуроксим аксетил.

## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ

#### Дозировка

##### Взрослые

- Внутрь - по 0,25-0,5 г каждые 12 ч во время еды.

##### Дети

- Внутрь - 30 мг/кг/сут в 2 приема, при среднем отите - 40 мг/кг/сут в 2 приема.

#### Формы выпуска

- Таблетки по 0,125 г, 0,25 г и 0,5 г; гранулы для приготовления суспензии.

## Цефалоспорины II - поколения

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Цефуроксим аксетил	Зиннат	Табл. покр. оболочкой 0,125; 0,25 г; гранулы д/пригот. сусп. д/приема внутрь 125 мг/5 мл фл. 50 мл или 100 мл.	1. С 1 мес. 2. С 1 мес.	Внутрь <u>30-40 мг/кг/сут</u> в 2 приема (через 12 часов) во время еды. Продолжительность приема 5-10-14 дней.

## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФАКЛОР

- Суспензия оригинального препарата "цефлор" обладает приятным вкусом, что обеспечило широкую популярность цефаклора в педиатрии.

#### Спектр активности

- По антимикробному спектру близок к цефуроксиму, но менее активен в отношении *S.pneumoniae* и *H.influenzae*.

## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФАКЛОР

#### Фармакокинетика

- Биодоступность составляет 95% и не зависит от пищи.
- Хорошо проникает в различные органы и ткани, но не проходит через ГЭБ.
- Недостаточные концентрации отмечаются в жидкости среднего уха.
- Выводится преимущественно с мочой. T<sub>1/2</sub> - 0,5-1 ч.

## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФАКЛОР

#### Показания

- Бактериальные инфекции ВДП (стрептококковый тонзиллофарингит).
- Бактериальные инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Инфекции МВП.
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.

## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФАКЛОР

#### Предупреждение

- В связи с тем, что цефаклор не создает высоких концентраций в среднем ухе, его не следует применять при остром среднем отите.

## Цефалоспорины II - поколения

### ЦЕФАКЛОР

#### Дозировка

##### Взрослые

- Внутрь - по 0,25-0,5 г каждые 8 ч независимо от еды.

##### Дети

- Внутрь - 20-40 мг/кг/сут в 2-3 приема.

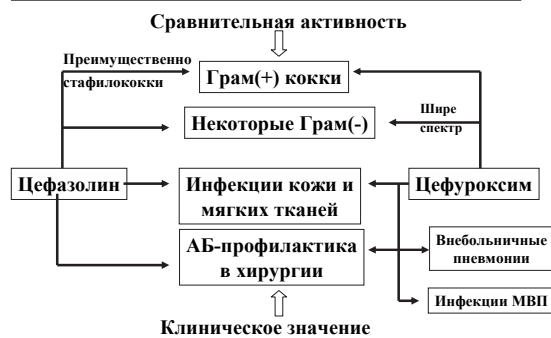
#### Формы выпуска

- Капсулы по 0,25 г и 0,5 г; таблетки по 0,5 г; суспензия; сухой сироп.

## Цефалоспорины II - поколения

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Цефаклор	Цеклор	Капс. 0,25; 0,5 г; гранулы д/пригот. сусп. д/приема внутрь 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл; фл. 60 мл или 100 мл.	1. С первых дней жизни. 2. С первых дней жизни.	Внутрь <u>20 мг/кг/сут</u> , максимальная суточная доза 40 мг/кг, в 3 приема (через 8 часов) независимо от приема пищи. Продолжительность приема 7-10 дней.

## Цефалоспорины I-II поколения



## Цефалоспорины III - поколения

#### Парентеральные

- цефтазидим
- цефоперазон
- сульперазон
- цефотаксим
- цефтриаксон

Грамм – отрицательные цефалоспорины III поколения

Цефалоспорины III поколения с расширенным спектром

#### Оральные

- цефиксим (супракс)
- цефтибутен (цедекс)

### Цефалоспорины III - поколения

#### Фармакокинетика

- Все препараты этой группы имеют сходный период полувыведения (1,2 - 2 ч), за исключением цефтриаксона (около 8 ч), выводятся преимущественно почками (исключение: цефоперазон, который в значительных количествах экскретируется с желчью).
- Цефотаксим метаболически нестабилен; в результате биотрансформации образуется активный метаболит - дезацетилцефотаксим, оказывающий синергидное действие с основным препаратом.

### Цефалоспорины III - поколения

#### Фармакокинетика

- В отличие от более ранних цефалоспоринов препараты III поколения проникают через гематоэнцефалический барьер и в качестве альтернативных средств могут быть использованы для лечения инфекций центральной нервной системы, вызванных грамотрицательными бактериями.

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФОТАКСИМ (Клафоран)

- Первый, так называемый "базовый", цефалоспорин III поколения, нашедший широкое применение.

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФОТАКСИМ (Клафоран)

##### Спектр активности

- Грам(+) кокки: стрептококки (в том числе многие пенициллинорезистентные пневмококки); стафилококки (но действует слабее, чем цефазолин).
- Грам(-) кокки: *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *M.catarrhalis*, включая  $\beta$ -лактамаза (+) штаммы.
- Грам(-) палочки: *E.coli*, *Proteus* spp., *H.influenzae*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., цитробактеры, серрации, провиденции и др., в том числе штаммы, устойчивые к гентамицину.
- Анаэробы: не действует на *B.fragilis*.

#### Наиболее распространенные $\beta$ -лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные $\beta$ -лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксацилина. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса C грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса B грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все $\beta$ -лактамы, включая карбапенемы. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>

### Цефалоспорины III - поколения

Спектр активности цефалоспоринов		
I поколение	II поколение	III поколение
Streptococcus spp., Streptococcus pyogenus, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).	Streptococcus spp., Str. pyogenus, S.pneumoniae, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).	Streptococcus spp., Str. pyogenus, S.pneumoniae, St. spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).
N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis.,	H.Influenzae, M.catarrhalis, N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp.	H.Influenzae, M.catarrhalis, N.gonorrhoeae, Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp. Serratia spp., Acinetobacter spp. Шигеллы, Сальмонеллы
На анаэробы не действует	На анаэробы не действует	На анаэробы не действует

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФОТАКСИМ (Клафоран)

##### Показания

- Тяжелые инфекции ВДП (острый и хронический синусит - при необходимости парентерального лечения).
- Тяжелые инфекции НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония).
- Инфекции ЖВП.
- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции МВП.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).
- Тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Бактериальный менингит.
- Сепсис.
- Гонорея.

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФОТАКСИМ (Клафоран)

##### Дозировка

##### Взрослые

- Парентерально - 3-8 г/сут в 2-3 введения; при менингите - 12-16 г/сут в 4 введения; при острой гонорее - 0,5 г внутримышечно однократно.

##### Дети

- Парентерально - 50-100 мг/кг/сут в 3 введения; при менингите 200 мг/кг/сут в 4 введения. При менингите у новорожденных сочетают с ампициллином, который активен против листерий.

##### Формы выпуска

- Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФТРИАКСОН (Роцефин, Лендацин, Форцеф, Цефтриабол)

- По спектру активности сходен с цефотаксимом.

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФТРИАКСОН (Роцефин, Лендацин, Форцеф, Цефтриабол)

##### Главные отличия:

- среди цефалоспоринов имеет самый длительный T<sub>1/2</sub> (5-7 ч), поэтому вводится 1 раз в сутки, при менингите - 1-2 раза в сутки;
- высокая степень связывания с белками плазмы;
- двойной путь выведения, поэтому при почечной недостаточности не требуется коррекции дозировки (коррекция проводится только у пациентов, имеющих и печеночную, и почечную недостаточность).

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФТРИАКСОН (Роцефин, Лендацин, Форцеф, Цефтриабол)

##### Показания

- Тяжелые инфекции ВДП (острый и хронический синусит, острый средний отит - при необходимости парентерального лечения).
- Тяжелые инфекции НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония).
- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции МВП.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).
- Тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Бактериальный менингит.
- Бактериальный эндокардит.
- Сепсис.
- Гонорея.
- Боррелиоз (болезнь Лайма).

### Парентеральные цефалоспорины III в качестве средств выбора

#### Амбулаторная практика

- Острая гонорея
- Острый средний отит у детей
- В других ситуациях назначение не оправдано

### Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФТРИАКСОН** (*Роцефин, Лендацин, Форцеф, Цефтриабол*)

#### Предупреждение

- Не следует использовать при инфекциях ЖВП, так как может выпадать в виде солей желчи (псевдохолелитиаз).
- Не рекомендуется применять у новорожденных ввиду возможности вытеснения билирубина из связи с альбуминами плазмы и риска развития ядерной желтухи.

### Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФТРИАКСОН** (*Роцефин, Лендацин, Форцеф, Цефтриабол*)

#### Дозировка

##### Взрослые

- Парентерально - 1,0-2,0 г/сут в 1 введение; при менингите - 2,0-4,0 г/сут в 1-2 введения; при острой гонорее - 0,25 г внутримышечно однократно. При внутримышечном введении разводить в 1% растворе лидокаина.

##### Дети

- Парентерально - 20-75 мг/кг/сут в 1-2 введения; при менингите - 100 мг/кг/сут в 2 введения (не более 4,0 г /сут). При остром среднем отите - 50 мг/кг/сут внутримышечно в течение 3 дней (не более 1,0 г на введение).

#### Формы выпуска

- Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

### Цефалоспорины III - поколения

#### Парентеральные

- цефтазидим
- цефоперазон
- сульперазон
- цефотаксим
- цефтриаксон

Грам – отрицательные цефалоспорины III поколения

Цефалоспорины III поколения с расширенным спектром

#### Оральные

- цефиксим (супракс)
- цефтибутен (цедекс)

### Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФТАЗИДИМ** (*Фортум, Кефадим*)

#### Главные отличия от цефотаксима:

- высокоактивен против *P.aeruginosa*, часто превосходят пиперациллин, аминогликозиды и ципрофлоксацин;
- менее активен в отношении грамположительных кокков (стафилококков, пневмококков);
- имеет более длительный T1/2 (2 ч).

### Цефалоспорины III - поколения

#### Спектр активности цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение
Streptococcus spp., Streptococcus pyogenus, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).	Streptococcus spp., Str. pyogenus, S.pneumoniae, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).	H.Influenzae, M.catarrhalis, N.gonorrhoeae, Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis, Enterobacter spp. Serratia spp., P.aeruginosa Acinetobacter spp.
N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis, E.coli, P.mirabilis, E.coli, P.mirabilis.	H.Influenzae, M.catarrhalis, N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis, Enterobacter spp.	Шигеллы, Сальмонеллы
На анаэробы не действует	На анаэробы не действует	На анаэробы не действует

### Цефалоспорины III - поколения

- Цефалоспорины этой группы по силе действия на *P. aeruginosa* располагаются в следующем порядке:
- цефтазидим >> цефоперазон > цефтриаксон > цефотаксим.

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФТАЗИДИМ (Фортум, Кефадим)

##### Показания

- Синегнойная инфекция, включая менингит.
- Нозокомиальная пневмония.
- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции МВП.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Нейтропеническая лихорадка.

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФТАЗИДИМ (Фортум, Кефадим)

##### Дозировка

###### Взрослые

- Внутривенно - 2,0-4,0 г/сут в 2 введения, при менингите - 6,0 г/сут в 3 введения.

###### Дети

- Внутривенно - 30-100 мг/кг/сут в 2-3 введения, при менингите - 200 мг/кг/сут в 3 введения.

##### Формы выпуска

- Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФОПЕРАЗОН (Цефобид)

##### Главные отличия от цефотаксима:

- действует на *P.aeruginosa*, но несколько слабее, чем цефтазидим;
- имеет двойной путь выведения: с желчью (в основном) и с мочой, поэтому при почечной недостаточности не требуется коррекции дозировки;
- хуже проникает через ГЭБ;
- имеет более длительный T<sub>1/2</sub> (2 ч).

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФОПЕРАЗОН (Цефобид)

##### Показания

- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции желчевыводящих путей.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Сепсис.
- Нейтропеническая лихорадка.

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФОПЕРАЗОН (Цефобид)

##### Предупреждения

- Может вызывать гипопротромбинемию.
- Нельзя употреблять алкогольные напитки вследствие риска развития дисульфирамоподобного эффекта, который сохраняется в течение нескольких дней после отмены препарата.
- Ввиду того, что цефоперазон недостаточно хорошо проникает через ГЭБ, его не следует применять при менингите.

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФОПЕРАЗОН (Цефобид)

##### Дозировка

###### Взрослые

- Парентерально - 4-12 г/сут в 2-3 введения (при синегнойной инфекции вводится каждые 6-8 ч).

###### Дети

- Парентерально - 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения.

##### Формы выпуска

- Флаконы по 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций с приложением растворителя (вода для инъекций).

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТМ (Сультеразон)

- Представляет собой комбинацию цефоперазона с ингибитором  $\beta$ -лактамаз сульбактамом в соотношении 1:1, является единственным ингибиторозащищенным цефалоспорином.

### Наиболее распространенные $\beta$ -лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные $\beta$ -лактамазы класса A стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метициллина и оксациллина. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы широкого спектра класса A грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса A грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы расширенного спектра класса A грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса C грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса B грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все $\beta$ -лактамы, включая карбапенемы. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТМ (Сультеразон)

По сравнению с цефоперазоном:

- значительно более активен против микроорганизмов, образующих В-лактамазы - грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, ацинетобактеров.
- В отличие от других цефалоспоринов хорошо действует на *B.fragilis* и другие неспорообразующие анаэробы, поэтому при инфекциях брюшной полости и малого таза может применяться в виде монотерапии.
- По активности в отношении синегнойной палочки соответствует цефоперазону.
- По другим параметрам (фармакокинетика, нежелательные реакции) цефоперазон/сульбактам практически не отличается от цефоперазона.

### Цефалоспорины III - поколения

Спектр активности цефалоспоринов		
I поколение	II поколение	III поколение
Streptococcus spp., Streptococcus pyogenus, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).	Streptococcus spp., Str. pyogenus, S.pneumoniae, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).	H.Influenzae, M.catarrhalis, N.gonorrhoeae, Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis, Enterobacter spp.
N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis.	H.Influenzae, M.catarrhalis, N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis, Enterobacter spp.	Serratia spp., P.aeruginosa Acinetobacter spp. Шигеллы, Сальмонеллы
На анаэробы не действует	На анаэробы не действует	Действует на анаэробы

### Сультеразон обеспечивает высокие терапевтические концентрации в тканях и жидкостях организма

Ткань/биологическая жидкость	Внутривенная доза сульбактама/цефоперазона	Концентрации в тканях/биологических жидкостях (мг/мл или мг/г)	
		Сульбактам	Цефоперазон
Сыворотка	1,0/1,0 г	130,2	236,8
Желчь	0,5/0,5 г	20,8	20,8
Моча	0,5/0,5 г	1704,5	559,7
Ткань легких	1,0/1,0 г	28,0	28,0
Асцитическая жидкость	0,5/0,5 г	24,3	36,8
Кости	1,0/2,0 г	7,0	40,0
Спинномозговая жидкость	1,0/50 мг/кг	5,5 – 12,0	1,8 – 8,0
Эндометрий	1,0/1,0 г	19,1	39,0

### Цефалоспорины III - поколения

#### ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТМ (Сультеразон)

##### Показания

- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные (в том числе, синегнойные) инфекции:
- НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония, абсцесс легкого);
- ЖВП (острый холецистит, холангит);
- Интраабдоминальные и тазовые;
- Кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Нейтропеническая лихорадка;
- Сепсис.



## Цефалоспорины III - поколения

### ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТМ (Сультеразон)

#### Дозировка

##### Взрослые

- Парентерально - 2,0-4,0 г/сут в 2-3 введения. В тяжелых случаях - до 8 г/сут.

##### Дети

- Парентерально - 40-80 мг/кг/сут в 2-4 введения. В тяжелых случаях - до 160 мг/кг/сут.

#### Форма выпуска

- Флаконы по 2,0 г порошка для приготовления раствора для инфузий.

## Режим дозирования: нарушение функции почек

### Клиренс креатинина

➤ 15-30 мл/мин

➤ <15 мл/мин

### Суточная доза

➤ 2 г в сутки

➤ 1 г в сутки

## Цефалоспорины III - поколения

Амоксициллин/клавуланат  
Ампициллин/сульбактам



Внебольничные инфекции

Абдоминальные инфекции  
Инфекции кожи и мягких тканей  
Респираторные инфекции

Пиперацillin/тазобактам  
Цефоперазон/сульбактам

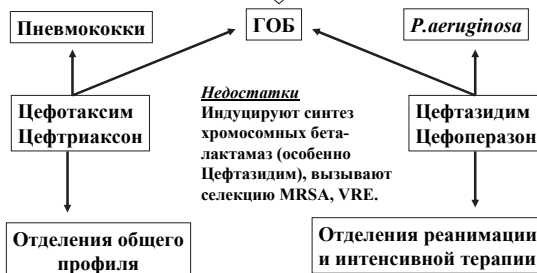


Нозокомиальные инфекции

Абдоминальные инфекции  
Пневмония

## Цефалоспорины III поколения

### Сравнительная активность



## Цефалоспорины III - поколения

### ЦЕФИКСИМ (Цефспан, Супракс)

#### Спектр активности

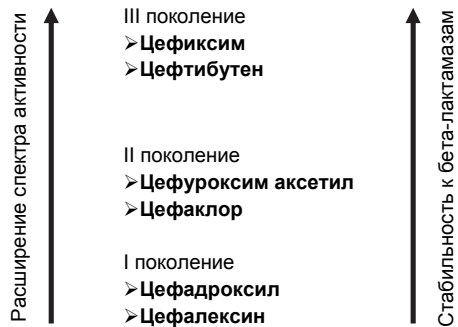
- По сравнению с пероральными цефалоспорины II поколения более активен против грамотрицательной флоры - *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae* и семейства *Enterobacteriaceae*.
- Действует на стрептококки, включая БГСА, однако активность против пневмококков и стафилококков ниже, чем у цефуроксима.

## Цефалоспорины III - поколения

### Спектр активности цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение
Streptococcus spp., Streptococcus pyogenus, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).	Streptococcus spp., Str. pyogenus, S.pneumoniae, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).	Streptococcus spp., Str. pyogenus, S.pneumoniae, St. spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).
N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis.,	H.Influenzae, M.catarrhalis, N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp.	H.Influenzae, M.catarrhalis, N.gonorrhoeae, Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp. Serratia spp., Acinetobacter spp. Шигеллы, Сальмонеллы
На анаэробы не действует	На анаэробы не действует	На анаэробы не действует

## Пероральные цефалоспорины



## Цефалоспорины III - поколения

### ЦЕФИКСИМ (Цефспан, Супракс)

#### Фармакокинетика

- Биодоступность при приеме внутрь составляет около 50%.
- Выводится преимущественно с мочой и частично с желчью. T1/2 - 3ч.

## Цефалоспорины III - поколения

### ЦЕФИКСИМ (Цефспан, Супракс).

#### Показания

- Обострение хронического бронхита, вызванное *H.influenzae* или *M.catarrhalis*.
- Инфекции МВП, вызванные полирезистентной флорой.
- Шигеллез.
- Гонорея.
- Пероральный этап ступенчатой терапии после применения парентеральных цефалоспоринов III-IV поколения.

## Пероральные цефалоспорины

	I поколение	II поколение	III поколение
	➤ Цефалексин	➤ Цефуросим (зиннат)	➤ Цефиксим (супракс) ➤ Цефтибутен (цедекс)
Активность	Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки (включая PRSA).	Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки (включая PRSA). Грам(-) палочки: E.coli, P.mirabilis, а также H.influenzae, M.catarrhalis, включая β-лактамазообразующие штаммы.	Грам(+) кокки: стрептококки стафилококки (включая PRSA), но действует слабее, чем цефазолин). Грам(-) палочки: E.coli, Proteus spp., H.influenzae, Klebsiella spp., Enterobacter spp., цитробактеры, серрации, провиденции и др. Грам(-) кокки: N.gonorrhoeae, N.meningitidis, M.catarrhalis, включая β-лактамаза (+) штаммы.
Применение	➤ Стрептококковый (БГСА) тонзиллофарингит. ➤ Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.	➤ Бактериальные инфекции ВДП (стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит, острый средний отит). ➤ Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов. ➤ Бактериальные инфекции НДП (обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония). ➤ Инфекции МВП.	➤ Хр. инфекции НДП. ➤ Инфекции МВП. ➤ Кишечные инфекции. ➤ Гонорея.
Дозы	0,5-1г. 4 р/сут	0,25-0,5 г 2 р/сут	400 мг 1 р/сут

## Наиболее распространенные β-лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные β-лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метициллина и оксациллина. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β-лактамы, включая карбапенемы. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>

## Цефалоспорины III - поколения

### ЦЕФИКСИМ (Цефспан, Супракс)

#### Дозировка

##### Взрослые

- Внутрь - 0,4 г/сут в 1-2 приема независимо от приема пищи.

##### Дети старше 6 месяцев

- Внутрь - 8 мг/кг/сут в 1-2 приема независимо от приема пищи.

#### Формы выпуска

- Капсулы по 0,1 г, 0,2 г и 0,4 г; порошок для приготовления суспензии 100 мг/5 мл.

### Цефалоспорины III - поколения

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Цефтибутен	Целекс	Капс. 0,4 г №20; Порошок д/суспензии 180 мг/5 мл фл. 30 мл.	1. С 6 мес. 2. С 6 мес. в виде суспензии.	Внутрь 9 мг/кг/сут в 1-2 приема независимо от приема пищи. Максимальная доза 400 мг/сут. Продолжительность приема 5-10 дней.

### Цефалоспорины IV - поколения

#### Парентеральные

- Цефпиром
- Цефепим (*Максим*)
- Цефтобипрола медокарил (*Зефтера*)

### Цефалоспорины IV - поколения

- Характеризуются высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa*, и сравнимой с цефалоспоринами I - II поколений активностью в отношении метициллинчувствительных стафилококков; препараты обладают умеренной активностью в отношении *E. faecalis*.
- Цефалоспорины IV поколения характеризуются большей устойчивостью, чем все другие цефалоспорины, к действию хромосомных В-лактамаз класса AmpC, которые распространены у нозокомиальных штаммов энтеробактера и цитробактера.
- По сравнению с цефалоспоринами III поколения более активны против грамположительных кокков (но не действуют на MRSA и энтерококки), грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и против *P. aeruginosa* (включая некоторые штаммы, резистентные к цефтазидиму).

#### Наиболее распространенные β-лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные β-лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксацилина. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса C грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса B грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β-лактамы, включая карбапенемы. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>

### Место Цефепима в лечении госпитальных инфекций

#### Инфекции тяжелого течения, в том числе:

- Сепсис
- Менингит
- Пневмонии
- Перитонит и др.

Инфекции, обусловленные резистентными к ЦЕФ-III или аминогликозидам бактериями.

Инфекции на фоне нейтропении.

### Цефалоспорины IV - поколения

Спектр активности цефалоспоринов			
I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Str. spp., Streptococcus pyogenus, St. spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).	Str. spp., Str. pyogenus, Str. pneumoniae, St. spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).	Str. spp., Str. pyogenus, S. pneumoniae, St. spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE)	Str. pyogenus, S. pneumoniae, St. spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).
N. gonorrhoeae, N. meningitidis	H. Influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, N. meningitidis	H. Influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, Klebsiella spp., E. coli, P. mirabilis, Serratia spp., S. maltophilia, P. aeruginosa, Acinetobacter spp. Шигеллы, Сальмонеллы	H. Inf., M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, meningitidis, Klebsiella spp., E. coli, P. mirabilis, Enterobacter spp. Serratia spp., S. maltophilia, P. aeruginosa, Acinetobacter spp. Шигеллы, Сальмонеллы.
Klebsiella spp., E. coli, P. mirabilis	Klebsiella spp., E. coli, P. mirabilis, Enterobacter spp.		
На анаэробы не действует	На анаэробы не действует	На анаэробы не действует	На анаэробы не действует

## Цефалоспорины IV поколения (цефепим)

Сочетают в себе  
антимикробную активность  
Цефалоспоринов I-III поколений

## Цефалоспорины IV - поколения

### ЦЕФЕПИМ (*Максипим*)

#### Фармакокинетика

- При внутривенном введении хорошо распределяется в организме, проникает через ГЭБ.
- Экскретируется преимущественно в неизмененном виде почками. T<sub>1/2</sub> составляет около 2 ч.

## Цефалоспорины IV - поколения

### ЦЕФЕПИМ (*Максипим*)

#### Дозировка

##### Взрослые

- Парентерально по 1-2 г каждые 12 ч; при инфекциях, угрожающих жизни, по 2 г каждые 8 ч.

##### Дети старше 2 месяцев

- Парентерально - 100 мг/кг/сут в 2 введения; при муковисцидозе, нейтропенической лихорадке - 150 мг/кг/сут в 3 введения.

#### Формы выпуска

- Флаконы по 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

## Цефтобипрол (зефтера)

- Цефтобипрол (пирролидинон-3-илиденеметил-цефем) является первым представителем нового класса парентеральных *цефемовых антибиотиков*.
- Препарат является первым среди цефалоспориновых антибиотиков, проявляющим активность в отношении MRSA, а также активным в отношении пенициллинрезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae*.
- Спектр антимикробной активности цефтобипрола аналогичен спектру других цефалоспоринов 4-го поколения и охватывает грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы.

## Цефтобипрол (зефтера) Механизм действия

- Цефтобипрол имеет высокий аффинитет к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ) – ПСБ2а (стафилококки) и ПСБ 2х (пневмококки), ПСБ 1b (*Citrobacter freundii*) и низкий аффинитет к ПСБ 5 (*Enterococcus faecium*).
- В клетках *Streptococcus pneumoniae* цефтобипрол связывается с ПСБ2х в 8 раз сильнее, чем цефтриаксон; оба препарата не связываются с ПСБ2b.
- В клетках *Escherichia coli* цефтобипрол, цефтриаксон и имипенем имеют высокий аффинитет к ПСБ2; цефтобипрол и цефтриаксон имеют аффинитет к ПСБ3, а имипенем – ко всем ПСБ.
- Цефтобипрол обладает бактерицидным действием.

## Цефтобипрол (зефтера)

- Цефтобипрол применяется в виде цефтобипрола медроксикала, который в организме быстро расщепляется эстеразами плазмы с высвобождением активного вещества – цефтобипрола.

#### Цефтобипрол (зефтера)

##### Показания к применению.

- Лечение осложненных инфекций кожи и ее придатков, включая диабетическую стопу без сопутствующего остеомиелита.

##### Противопоказания.

- Гиперчувствительность
- Аллергические реакции на  $\beta$ -лактамы антибиотиков
- Детский возраст (до 18 лет).

#### Цефтобипрол (зефтера)

##### С осторожностью:

- Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин)
- Эпилепсия
- Судорожные припадки (в анамнезе)
- Псевдомембранозный колит (в анамнезе)

#### Цефтобипрол (зефтера)

##### Способ применения и дозы.

- Рекомендуемая доза 500 мг каждые 8 часов в виде 120 минутных внутривенных инфузий.
- При инфекциях, вызванных грамположительными бактериями возможно введение по 500 мг каждые 12 часов в виде 60-минутных внутривенных инфузий (кроме диабетической стопы).
- Продолжительность терапии – 7-14 дней.

Форма выпуска: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг.

#### Побочные реакции цефалоспориновых АМП

#### Побочные реакции

- Перекрестное реагирование с пенициллином составляет около 10% для цефалоспоринов I поколения и 1-3% для цефалоспоринов II-III поколения.
- Это объясняется тем, что антитела к цефалоспоринов II и III поколения чаще направлены против боковых цепей, чем против кольцевых структур, в отличие от цефалоспоринов I поколения.

#### Побочные реакции

- **Аллергические реакции:** крапивница, сыпь, мультиформная эритема, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок.
- **Гематологические реакции:** в редких случаях эозинофилия, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия. Цефоперазон может вызывать гипопротромбинемию со склонностью к кровотечениям.
- **ЦНС:** судороги (при использовании высоких доз у пациентов с нарушениями функции почек). Головная боль, головокружение, извращение вкуса.

### Побочные реакции

- **Печень:** повышение активности трансаминаз (чаще при применении цефоперазона, цефтобипрола). Цефтриаксон в высоких дозах может вызвать холестаз и псевдохолелитиаз.
- **ЖКТ:** боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.
- **Местные реакции:** болезненность и инфильтрат при в/м введении, флебит – при в/в введении.
- **Другие:** кандидоз полости рта и влагалища.
- **Нефротоксический эффект** высоких доз цефалоспоринов чаще регистрируется у пожилых пациентов.
- **Гипонатриемия** (цефтобипрол).

### Предупреждения

- **Беременность.** Цефалоспорины используются при беременности без каких-либо ограничений, хотя адекватных контролируемых исследований их безопасности для беременных женщин и плода не проводилось. Категория риска В по критериям FDA.
- **Кормление грудью.** Цефалоспорины в низких концентрациях проникают в грудное молоко. При использовании кормящими матерями возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка, кожная сыпь, кандидоз. С осторожностью применяют при кормлении грудью.
- Не следует применять цефиксим и цефтибутен из-за отсутствия соответствующих клинических исследований.

### Антимикробные препараты

#### *Цефтобипрола медокарил.*

- Доклинические исследования показали, что цефтобипрол не обладает тератогенной активностью, не влияет на оссификацию и массу тела плода и внутриутробное развитие.
- Исследования применения у беременных женщин не проводили.
- Результаты исследования влияния ЛП на репродуктивную функцию животных не всегда могут быть интерполированы на соответствующую функцию человека, поэтому цефтобипрол может назначаться беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза применения для будущей матери перевешивает потенциальный риск для плода.

### Предупреждения

- **Педиатрия.** У новорожденных возможно увеличение периода полувыведения цефалоспоринов в связи с замедленной почечной экскрецией. Цефтриаксон, имеющий высокую степень связывания с белками плазмы крови, может вытеснять из связи с белками билирубин, поэтому его следует с осторожностью применять у новорожденных с гипербилирубинемией, особенно у недоношенных. Следует избегать назначение препарата новорожденным, а при необходимости назначать цефотаксим. С осторожностью следует назначать в высоких дозах детям с заболеваниями ЖВП и поджелудочной железы.

### Предупреждения

- **Гериятрия.** В связи с изменениями функции почек у людей пожилого возраста замедление экскреции цефалоспоринов, что может потребовать коррекцию режима дозирования.
- При применении цефтобипрола у пожилых пациентов в коррекции дозы нет необходимости.
- Предпочтение отдается цефоперазону, имеющему двойной путь элиминации.

### Лекарственные взаимодействия

- Антациды уменьшают всасывание пероральных цефалоспоринов в ЖКТ. Между приемами этих препаратов должны быть интервалы не менее 2 часов.
- При сочетании цефоперазона с антикоагулянтами и антиагрегантами возрастает риск кровотечений, особенно желудочно-кишечных. Не рекомендуется сочетать цефоперазон с тромболитиками.
- В случае употребления алкоголя на фоне лечения цефоперазоном может развиваться дисульфирамподобная реакция.
- При сочетании цефалоспоринов с аминогликозидами и/или петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, возможно повышение риска нефротоксичности.

### ЦЕФАЛОСПОРИНЫ: сравнительная активность

- Грам(-) бактерии: ЦЕФ IV = ЦЕФ III > ЦЕФ II >> >> ЦЕФ I
- *P.aeruginosa*: Цефтазидим = Цефепим > > Цефоперазон >> Цефтриаксон
- Грам(+) бактерии: ЦЕФ IV = ЦЕФ I-II > ЦЕФ III
- ESBL-штаммы *Enterobacter* & *Serratia*: ЦЕФ. не активны, за исключением цефоперазон/сульбактама.

### Больничный формуляр антибиотиков - цефалоспорины

#### Четыре препарата

- Один цефалоспорин I или II поколения:  
Цефазолин или Цефуроксим (преим. профилактика)
- Два цефалоспорины III поколения (лечение)
  - ↓
  - Цефотаксим  
или  
Цефтриаксон
  - ↓
  - Цефтазидим  
или  
Цефоперазон
- Один цефалоспорин IV поколения – Цефепим  
ротация в ОРИТ (АП ЦС III ↔ ЦС IV)

## Антибактериальные препараты группы карбапенемов и монобактамов

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## Спектр активности бета-лактамов

*Природные* → *уреидопенициллины*

- Значительное расширение Грам (-) активности
- Некоторое снижение Грам (+)

*Цефалоспорины I → III поколение*

- Значительное расширение Грам (-) активности
- Некоторое снижение Грам (+)

*Цефалоспорины IV поколения*

- Повышение Грам (+) активности

*Карбапенемы*

- Активны практически в отношении всех бактерий

## Карбапенемы – антибактериальная активность

- Наиболее широкий спектр антимикробной активности
  - Грам(+)
  - Грам(-)
  - Анаэробы
- Наиболее высокая и стабильная активность in vitro против Грам(-) микроорганизмов
  - Enterobacteriaceae
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Acinetobacter* spp.
- Сохраняют активность в отношении микробов, резистентных к защищенным пенициллинам, цефалоспорином III-IV, фторхинолонам.

## Карбапенемы: проблемные возбудители

- Природная устойчивость
  - MRSA
  - *Enterococcus faecium*
  - *Stenotrophomonas maltophilia*
- Низкая природная активность
  - *Enterococcus faecalis*

*Возможен неуспех терапии*

## Классификация карбапенемов

- Группа 1 – антипсевдомонадные
  - Имипенем (1986)
  - Меропенем (1995)
  - Дорипенем (2008)
- Группа 2 – без антипсевдомонадной активности
  - Эртапенем (2002)
  - Фаропенем

## Карбапенемы

ИМИПЕНЕМ/ЦИЛАСТАТИН (*Тиенам*);

МЕРОПЕНЕМ (Меронем)

ДОРИПЕНЕМ (Дорипрекс)

Спектр активности

- Грам(+) кокки: стрептококки, включая большинство пенициллинорезистентных пневмококков; *E.faecalis* (но не действует на *S.faecium*); стафилококки (кроме MRSA).
- Грам(-) кокки: менингококки, гонококки, *M.catarrhalis*.
- Грам(-) палочки: *E.coli*, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры, серрации, провиденции, протей, цитробактеры.
- Грам(-) палочки: *ацинетобактеры*, *P. aeruginosa*.
- Анаэробы: спорообразующие (клостридии, кроме *C.difficile*) и неспорообразующие, включая *B.fragilis*.



## Карбапенемы

### Эртапенем (Инванз)

- Не антипсевдомонадный карбапенем.
  - *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* природно устойчивы.
- Природная активность против Грам(+), Enterobacteriaceae и анаэробов сходна с имипенемом.
  - Уступает меропенему и имипенему по активности против БЛРС-продуцентов.
  - Слабая активность против энтерококков.
- Позиционирование:
  - Не ОРИТ.
  - Тяжелые внебольничные и ранние послеоперационные нозокомиальные абдоминальные инфекции.
  - Нозокомиальная пневмония (= цефепим+метро).
  - Диабетическая стопа (= пип/тазо).
- Режим дозирования: 1 раз в сутки (1 г).

## МПК<sub>90</sub> (мкг/мл) ДОРИПРЕКСА и карбапенемов сравнения\*

Микроорганизм	Дорипенем	Меропенем	Имипенем	Эртапенем
Чувствительный к метициллину <i>S aureus</i> (n=498) <sup>1</sup>	0,06	0,12	0,03	0,5
<i>Klebsiella</i> , БЛРС-продуцирующие (n=34) <sup>2</sup>	0,06	0,12	0,25	0,25
<i>Enterobacter</i> , цефтазидим-резистентные (n=33) <sup>2</sup>	0,12	0,25	1	4
<i>Bacteroides fragilis</i> (n=81) <sup>3</sup>	1 (n=116)	0,5	0,5	0,5
Другие виды группы <i>Bacteroides fragilis</i> * (n=85) <sup>3</sup>	1 – 2 (n=110)	0,5	0,5 – 1	1 – 2

\* Активность in vitro не всегда коррелирует с клиническими результатами.

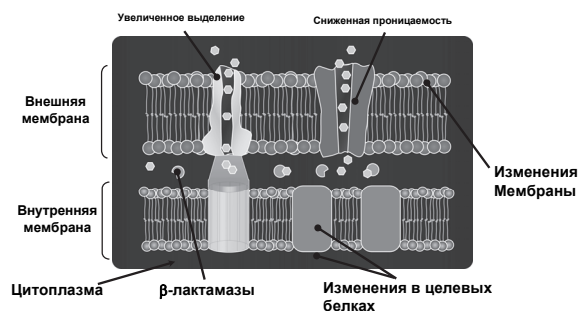
1. Jones ME et al. Presented at: 46th ICAAC, Sept 27-30, 2006, San Francisco, CA. Poster E-0220.

2. Jones RN et al. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:3136-3140.

3. Wexler RM et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:4413-4417.

Включает *B ovatus*, *B thetaiotaomicron* и другие представители группы *B fragilis*.

## Механизмы резистентности грамотрицательных патогенов



## Наиболее распространенные β-лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные β-лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метициллина и оксациллина. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <u>Чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>
Хромосомные β-лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β-лактамы, включая карбапенемы. <u>Не чувствительны к ингибиторам.</u>

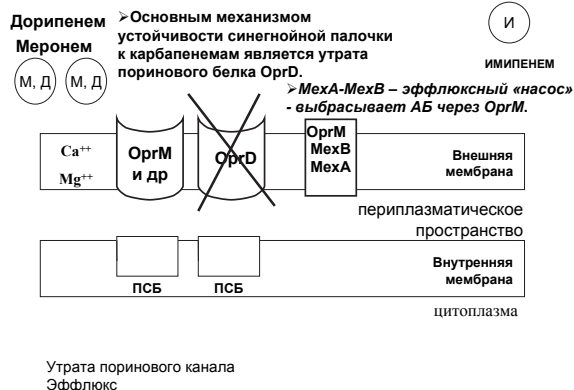
## Резистентность к карбапенемам

- Длительное использование в медицине не привело к появлению клинически значимой устойчивости госпитальных штаммов, за исключением *P.aeruginosa*
- Карбапенемы сохраняют активность против мультирезистентных штаммов энтеробактерий:
  - Продуцентов БЛРС
  - Гиперпродуцентов хромосомных бета-лактамаз класса С (AmpC)

## Устойчивость к имипенему и меропенему

- Грамм(+)
- Перекрестная
- Грамм(-)
- Enterobacteriaceae, *Acinetobacter* - перекрестная
- *P.aeruginosa*: разные механизмы – разный уровень.

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA: ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ



Livmore DM (2001)

## Карбапенемы

### Фармакокинетика.

- Карбапенемы применяются только парентерально.
- Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах.
- При воспалении оболочек мозга проникают через ГЭБ, создавая концентрации в СМЖ, равные 15-20% уровня плазмы крови.
- Имипенем не метаболизируется, меропенем — незначительно, эртапенем метаболизируется до неактивного метаболита, выводится преимущественно почками в неизменном виде.

## Карбапенемы

### Фармакокинетика.

- Имипенем инактивируется в почечных канальцах ферментом дегидропептидазой I и при этом не создает терапевтических концентраций в моче, он используется в комбинации с циластатином, являющемся селективным ингибитором дегидропептидазы I.
- Меропенем, эртапенем и дорипенем стабильны к почечной дегидропептидазе и применяются без циластатина.
- При проведении гемодиализа карбапенемы и циластатин быстро удаляются из крови.

## Карбапенемы

### Фармакокинетика.

#### Период полувыведения:

- Имипенем у взрослых при в/в введении составляет 1 ч, при в/м — 2-3 ч,
- Меропенем — около 1 ч,
- Эртапенем — 4,5 ч, что позволяет вводить препарат один раз в сутки.

## Сравнительная характеристика карбапенемов

ИМИПЕНЕМ	МЕРОПЕНЕМ	ЭРТАПЕНЕМ
Инактивируется в почках дегидропептидазой I и применяется в фиксированной комбинации с циластатином	Стабилен к дегидропептидазе I и применяется без ингибитора	Стабилен к дегидропептидазе I и применяется без ингибитора
Более активен in vitro в отношении стафилококков и энтерококков	Более активен in vitro в отношении Enterobacteriaceae и P.aeruginosa	Сопоставим с имипенемом в отношении Enterobacteriaceae. Не обладает достаточной эффективностью в отношении P.aeruginosa и Acinetobacter spp.
Вводится в виде медленной в/в инфузии и в/м	Вводится в/в в виде болюса в течение 5 минут и инфузии	Вводится один раз в сутки в/в и в/м
Не применяется при менингите	Не обладает просудорожной активностью; применяется при менингите	Не обладает просудорожной активностью
Дозирование: по 0,5 г каждые 6-8 ч, P.aeruginosa — по 1 г каждые 6-8 ч	Дозирование: по 0,5 г каждые 8 ч; P.aeruginosa — по 1 г каждые 8 ч; менингит — по 2 г каждые 8 ч	Дозирование: по 1,0 г каждые 24 часа
Применяют с периода новорожденности	Не применять у детей до 3 месяцев	Не применять у детей до 3 месяцев
В контролируемых сравнительных клинических исследованиях показана одинаковая эффективность имипенема и меропенема в равных суточных дозах		

## Дорипенем (дорипрекс)

### Фармакокинетика

- Параметры ФК у человека
  - Срок полувыведения: ~1 час
  - Результирующие концентрации почти дозо-пропорциональны (250-1000 мг)
- Распределение
  - Объем для распределения ~ объем внеклеточной жидкости
  - Низкое связывание белками (8%)
- Метаболизм
  - Отсутствие индукции или ингибирования CYP450
  - Стабилен по отношению к дегидропептидазе-I
  - Один основной неактивный метаболит (открытое β-лактамное кольцо)
- Выведение
  - Выведение через почки
    - 85% исходного препарата и первичного метаболита обнаруживаются в моче (24 часа)
    - При почечной недостаточности требуется снижение дозы
  - Минимальное выведение с желчью.

### Карбапенемы

#### Нежелательные реакции

- Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, диарея; иногда - колит, вызванный *Clostridium difficile*.
- Нейротоксичность: судороги (при быстром внутривенном введении у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЦНС, почечной недостаточностью, для имипенема/циластатина).
- Гематотоксичность: тромбоцитопения с увеличением риска кровотечения (меропенем); тромбоцитоз, эозинофилия (эртапенем).
- Флебит.
- Повышение печеночных ферментов.
- Прочие: часто - кандидоз полости рта, микозы вульвы.

### Побочные реакции

- У 50% пациентов с положительными КП на пенициллин определяются положительные КП на имипенем, что подтверждает наличие высокого уровня перекрестного реагирования между этими группами антибиотиков.
- Поэтому назначение карбапенемов противопоказано при положительных КП с пенициллином.

### Карбапенемы

#### Противопоказаны

- Пациентам с тяжелой документированной гиперчувствительностью к дорипенему или другим карбапенемам, а также пациентам с анафилактической реакцией на бета-лактамы антибиотики.
- Дорипенем - детский возраст до 18 лет.

### Карбапенемы

#### Беременность:

- Клинические исследования безопасности карбапенемов при беременности не проводились.
- Их применение допускается лишь в тех случаях, когда врач решает, что возможная польза от применения превышает потенциальный риск.
- Для имипенем /циластатина категория риска С по критериям FDA (есть данные о тератогенном действии у животных).
- Для меропенема – В.

### Карбапенемы

#### Дорипенем.

- Данные, касающиеся применения дорипенема у небольшого числа беременных женщин, свидетельствуют о том, что препарат не оказывает негативного влияния на беременность, а также на здоровье плода и новорожденного.
- Необходимо соблюдать осторожность при лечении дорипенемом беременных женщин.

### Карбапенемы

#### Кормление грудью:

- Карбапенемы проникают в грудное молоко в незначительных количествах, однако их применение у кормящих женщин нежелательно, за исключением случаев абсолютной необходимости. Нет данных о безопасности использования. При необходимости применения дорипенема в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

#### Педиатрия:

- У новорожденных величина периода полувыведения имипенема и циластатина выше, чем у взрослых (1,5-2,5 ч и 4,0-8,5 ч соответственно).
- Эффективность и безопасность меропенема у детей до 3 мес. не установлена, поэтому его нельзя использовать в этой возрастной группе.
- Дорипенем противопоказан детям до 18 лет.

### Карбапенемы

- У пациентов старше 60-65 лет возрастает риск просудорожной активности имипенема.
- Использование дорипенема у пациентов пожилого возраста, функция почек которых соответствует их возрасту, коррекции дозы не требуется.
- В связи с тем, что карбапенемы не метаболизируются и выводятся преимущественно почками в неизменном виде пожилым пациентам с нарушением выводящей функции почек может потребоваться коррекция режима дозирования.
- При клиренсе креатинина > 50 мл/мин - 100% дозы каждые 6-8 часов; 10-50 мл/мин имипенем 50% каждые 12 ч, меропенем 50-100% каждые 12 часов; < 10 мл/мин имипенем 25-50% каждые 12 ч, меропенем 50-100% каждые 12 часов.

*Карбапенемы (имипенем и меропенем) могут применяться в качестве средств 1-го ряда эмпирической терапии при следующих заболеваниях:*

- инфекции у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии, находящихся в критическом состоянии (APACHE II > 15 баллов);
- тяжелая госпитальная пневмония, в том числе связанная с ИВЛ;
- послеоперационный перитонит (вторичный или третичный);
- инфицированный пакреонекроз;
- послеоперационный или посттравматический менингит неуточненной этиологии или вызванный резистентными к цефалоспорином грамотрицательными микроорганизмами (только меропенем);
- документированная инфекция при фебрильной нейтропении;
- инфекции в ОРЛТ, вызванные *P.aeruginosa*, устойчивой к цефтазидиму или цефепиму (преимущественно меропенем);
- госпитальные инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями (прежде всего, *Klebsiella spp.*, *E.coli*) с документированной продукцией бета-лактамаз расширенного спектра.

### Лекарственные взаимодействия

- Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими β-лактамами ввиду их антагонизма.
- Не рекомендуется смешивать карбапенемы в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.
- Карбапенемы могут снижать сывороточные концентрации вальпроевой кислоты.

### Карбапенемы

**ИМИПЕНЕМ/ЦИЛАСТАТИН (Тиенам)**

#### Дозировка

**В/в**

- Взрослые: 0,5-1,0 каждые 6-8 часов (не более 4,0 в сутки)
- Дети:
- До 3 месяцев исходя из массы тела ребенка
- Старше 3 месяцев при массе тела:
- Менее 40 кг – 15-25 мг/кг каждые 6 часов;
- Более 40 кг – взрослая дозировка, но не более 2,0 г в сутки.

**В/м**

- Взрослые: 0,5-0,75 каждые 12 часов.
- Форма выпуска: порошок для инфузий 0,5 во флаконе. Порошок для в/м инъекций 0,5 во флаконе.

### Карбапенемы

**Меропенем (меронем)**

#### Дозировка

**В/в**

- Взрослые: 0,5-1,0 каждые 8 часов;
- При менингите 2,0 каждые 8 часов.
- Дети старше 3 месяцев: 10-20 мг/кг каждые 8 часов; при менингите, муковисцидозе – 40 мг/кг каждые 8 часов (не более 6 г/сут).

**Форма выпуска:**

- порошок для инфузий 0,5; 1,0 во флаконах.

### Карбапенемы

**ЭРТАПЕНЕМ (Инванз)**

#### **Дозировка**

➤ **В/в или в/м**

- Взрослые и дети старше 12 лет: 1,0 каждые 24 часа.
- Дети от 3 мес. до 12 лет – 15 мг/кг/сут (не более 1,0/сут) в 2 введения.

## Карбапенемы

Дорипенем (дорипрекс).

- Рекомендуемая доза для ИМП, ОИАИ и НП/ВАП: 500 мг каждые 8 часов в виде 1-часовой инфузии
  - Продолжительные инфузии (до 4 часов) рекомендуются для лечения пациентов из группы риска инфекции резистентными патогенами.
- Более высокая стабильность позволяет использовать более продолжительные в/в инфузии для максимизации % времени > МПК
  - Продолжительные инфузии позволяют оптимизировать уничтожение бактерий без увеличения дозы (т.е. дозовой нагрузки для пациента)<sup>1</sup>
  - Потенциальные выгоды у пациентов с инфекциями, с трудом поддающихся лечению, вызванных менее чувствительными штаммами бактерий

## Дорипенем. Режим дозирования

Препарат вводят в/в.

Рекомендуемый способ применения и дозы для взрослых:

Доза	Частота инфузий	Время инфузии (ч)	Длительность терапии**
<i>Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)</i>			
500 мг	каждые 8 ч	1 или 4*	7 – 14 дней**
<i>Осложненные интраабдоминальные инфекции</i>			
500 мг	каждые 8 ч	1	5 – 14 дней**
<i>Осложненные инфекции мочевыводительной системы, включая пиелонефрит</i>			
500 мг	каждые 8 ч	1	10 дней** <sup>1</sup>

\*Для лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией рекомендуются инфузии в течение 1 ч.  
При наличии риска инфицирования менее чувствительными микроорганизмами рекомендуются инфузии в течение 4 ч.

## Дорипенем. Дозирование: Пациенты с нарушенной функцией почек (все показания)

Клиренс креатинина	Дозировка	Частота	Время в/в инфузии
> 50 мл/мин	Модификации дозы не требуется		
> 30 < 50 мл/мин	250 мг	Каждые 8 часов	1 час
> 10 < 30 мл/мин	250 мг	Каждые 12 часов	1 час

ДОРИПРЕКС подвергается гемодиализу; однако данных для того, чтобы рекомендовать какие-либо изменения дозы для пациентов на гемодиализе, недостаточно

ДОРИБАКС™ (дорипенем для инъекций)  
[Основано на инструкциях, одобренных FDA и EMEA].

## Дорипенем. Опции дозирования для лечения инфекций, вызванных резистентными патогенами

- Более продолжительные инфузии могут увеличить эффективность и ограничить появление резистентности<sup>1</sup>
- % времени > МПК может быть достигнут путем увеличения времени инфузии<sup>1</sup>
- Нестабильность других доступных карбапенемов ограничивает возможности увеличения длительности инфузий<sup>2</sup>
  - Дорипенем (в нормальном физрастворе) остается стабильным при комнатной температуре в течение 8 часов (в сравнении с ≤4 часов в случае меропенема и имипенема<sup>3,4</sup>).<sup>5</sup>

1. Lodise TP Jr et al. Clin Infect Dis. 2007;44:357-363.  
2. Lomaestro BM. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:461-463.  
3. Merrem® LV. (meropenem for injection) [Prescribing Information]. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE.  
4. Primaxin® LV. (imipenem and cilastatin for injection) [Prescribing Information]. Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ.  
5. Psathas PA et al. Poster 57-E. Presented at: ASHP Summer Meeting; June 24-27, 2007; San Francisco, CA.

## Группа монобактамов

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

## Азтреонам

### Спектр активности

- Своеобразие антимикробного спектра действия азтреонама обусловлено тем, что он устойчив ко многим β-лактамазам, продуцируемым аэробной грамотрицательной флорой, и в то же время разрушается β-лактамазами стафилококков, бактероидов и БЛРС.
- Клиническое значение имеет активность азтреонама в отношении многих микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae (E.coli, энтеробактер, клебсиелла, протей, серрация, цитробактер, провиденция, морганелла) и P.aeruginosa, в том числе в отношении нозокомиальных штаммов, устойчивых к аминогликозидам, уреидопенициллинам и цефалоспорином.
- Азтреонам не действует на ацинетобактер, S.maltophilia, B.ceracia, грамположительные кокки и анаэробы.

## Азтреонам

### Фармакокинетика

- Азтреонам применяется только парентерально.
- Распределяется во многих тканях и средах организма.
- 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 при нормальной функции почек и печени составляет 1,5-2 ч, при циррозе печени может увеличиваться до 2,5-3,5 ч, при почечной недостаточности - до 6-8 ч.
- При проведении гемодиализа концентрация азтреонама в крови понижается на 25-60%.

## Азтреонам

### Нежелательные реакции

- ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Печень: желтуха, гепатит.
- ЦНС: головная боль, головокружение, спутанность сознания, бессонница.
- Аллергические реакции (значительно реже, чем при использовании других β-лактамов): сыпь, крапивница, анафилактический шок.
- Местные реакции: флебит при в/в введении, боль и отечность в месте инъекции при в/м введении.

## Азтреонам

### Показания

- Азтреонам является препаратом резерва для лечения инфекций различной локализации, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями:
- ✓ инфекции НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония);
- ✓ интраабдоминальные инфекции;
- ✓ инфекции органов малого таза;
- ✓ инфекции МВП;
- ✓ инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов;
- ✓ сепсис.

## Азтреонам

### Показания

- Учитывая узкий антимикробный спектр действия азтреонама, при эмпирической терапии тяжелых инфекций его следует назначать в сочетании с АМП, активными в отношении грамположительных кокков (оксациллин, цефалоспорины, линкозамиды, ванкомицин) и анаэробов (метронидазол).

## Азтреонам

### Противопоказания

- Аллергические реакции на азтреонам в анамнезе.
- Следует соблюдать осторожность у пациентов с аллергией немедленного типа (крапивница, анафилактический шок) на другие β-лактамы. Перекрестная аллергия на пенициллины нехарактерна, однако описаны случаи перекрестной аллергии на цефтазидим.

### Беременность.

- Азтреонам проходит через плаценту и проникает в системный кровоток плода. Безопасность препарата при беременности не установлена, и его применение в этот период нежелательно.

### Кормление грудью.

- Азтреонам проникает в грудное молоко в концентрации менее 1% уровня в сыворотке крови матери. Не всасывается в ЖКТ.

### Педиатрия.

- Нежелательные реакции на азтреонам у детей могут быть сходными с таковыми у взрослых.

## Азтреонам

Лекформа ЛП	Режим дозирования	Особенности ЛП
Пор. д/ин. 0,5; 1,0 г во флак.	В/в или в/м Взрослые: 3,0-8,0 г/сут в 3-4 введения; при синегнойной инфекции - до 12,0 г/сут; при инфекциях МВП - 1,0-3,0 г/сут в 2-3 введения Дети: старше 1 мес.: 30 мг/кг каждые 6-8 ч; при муковисцидозе - 50 мг/кг каждые 6 ч	➤Препарат резерва при инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными и бактериями. ➤Доза корректируется при нарушении функции почек. ➤При циррозе печени доза уменьшается на 20-25 %

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ И КЕТОЛИДОВ

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## Макролидные антибиотики

- Со временем получения первого макролида - эритромицина, прошло более 50 лет и, не смотря на это, он широко применяется в клинической практике для лечения инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей.
- Возрастание интереса к макролидам произошло в 70-90-х годах *после открытия микоплазм, хламидий, кампилобактера и легионелл.*
- Это послужило мощным стимулом для разработки новых макролидов с улучшенными, по сравнению с эритромицином, микробиологическими и фармакокинетическими параметрами.

## ПРИЧИНЫ ВОЗРАСТАНИЯ ИНТЕРЕСА К МАКРОЛИДАМ СО СТОРОНЫ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ И ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

- Возрастающая клиническая эффективность новых генераций макролидов, обусловленная расширяющимся спектром их антимикробной активности;
- Наличие для новых макролидов ряда фармакологических характеристик (хорошее проникновение в ткани, низкие дозировки и малая кратность введения, хорошая клиническая и биологическая переносимость), выгодно отличают их от *эритромицина* и *олеандомицина*, а также антибиотиков других групп;
- Макролидам присуща способность оказывать не только *бактериостатическое*, но и *бактерицидное* действие в отношении ряда микроорганизмов, что обусловлено их способностью накапливаться не просто в тканях, а внутриклеточно, в концентрациях, в несколько раз превышающих их содержание в крови. В результате этого и достигается бактерицидный эффект препаратов;

## ПРИЧИНЫ ВОЗРАСТАНИЯ ИНТЕРЕСА К МАКРОЛИДАМ СО СТОРОНЫ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ И ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

- Макролиды отличаются достаточно высокой эффективностью в отношении таких микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы, как *стрептококки*, включая *пневмококк*;
- Макролиды демонстрируют высокую активность против группы внутриклеточных возбудителей, таких как *хламидии, микоплазмы, легионеллы (возбудители атипичных инфекций), листерий, токсоплазм*, а также против *микобактерий*, в том числе *M. avium*, возбудителей *лепры* и незначительную противогрибковую активность.

## Классификация макролидов

### 1 – поколение

- Эритромицин
  - Олеандомицин
- ⇒ Кетолиды (телитромицин)

### 2- поколение

- Спирамицин (ровамицин)
- Рокситромицин (рулид)
- Джозамицин (вильпрафен)
- Кларитромицин (клаксид)
- Мидекамицин (макропен)
- Диритромицин (динабак)

### 3-поколение

- Азитромицин (Сумамед)

## Классификация макролидов

- 14-членные макролиды: эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, диритромицин, кларитромицин, флуритромицин;
- 15-членные: азитромицин (является азалидом, так как в кольце имеется атом азота);
- 16-членные: спирамицин, джозамицин, мидекамицин, миокамицин, рокитамицин.

### Общие свойства

- Преимущественно бактериостатическое действие.
- Активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы).
- Высокие концентрации в тканях (в 5-10-100 раз выше плазменных).
- Низкая токсичность.
- Отсутствие перекрестной аллергии с  $\beta$ -лактамами.

### Макролидные антибиотики

#### Механизм действия

- Макролиды, связываясь с каталитическим пептидилтрансферазным центром рибосомальной 50S-субъединицы, ингибируют транспептидацию, то есть реакцию переноса полипептидной цепи на аминоацил-тРНК, присоединенную к А-сайту, и транслокацию - перемещение пептидил-тРНК из сайта А в сайт П.
- В результате тормозится формирование полипептидной цепи.



### Макролидные антибиотики

#### Механизм действия

- Связывание с 50S-субъединицами рибосом характерно также для таких антибиотиков, как линкосамиды, стрептограммины и хлорамфеникола, поэтому при сочетании макролидов с этими препаратами между ними возможны конкуренция и ослабление антимикробного эффекта.
- Макролиды являются слабыми основаниями, их активность возрастает в щелочной среде (pH 5,5 - 8,5), так как при этом они меньше ионизируются и лучше проникают внутрь микробной клетки, и резко снижается в кислой среде.

### Макролидные антибиотики

#### Механизм действия

- Характер антимикробного действия макролидов обычно является бактериостатическим.
- Однако в высоких концентрациях, при относительно низкой микробной плотности и, особенно, в отношении тех микроорганизмов, которые находятся в фазе роста, они могут оказывать бактерицидное действие.
- Такой эффект макролиды проявляют, как правило, против  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А и пневмококка.

### СПЕКТР АКТИВНОСТИ МАКРОЛИДОВ

<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Bordetella pertussis</i>	} респираторные инфекции
<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma/Ureaplasma</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Helicobacter pylori</i>	
	} урогенитальные инфекции
	} язва желудка и 12-п. кишки

### Макролидные антибиотики

#### Спектр действия

Активность против пиогенных кокков.

- Макролиды не имеют принципиальных различий по действию на быстро размножающиеся пиогенные кокки.
- В отношении *S. aureus* наилучший эффект проявляет кларитромицин.
- Кларитромицин превосходит другие макролиды по действию на *Str. pyogenes* и *S. agalactiae*, второе место по эффективности занимает эритромицин.



### Макролидные антибиотики

#### Спектр действия

Активность против пиогенных кокков.

- Следует подчеркнуть, что ни один из макролидов практически не действует на штаммы золотистого стафилококка, устойчивые к эритромицину.
- Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* являются устойчивыми ко всем макролидам.
- Все препараты обладают примерно равноценной активностью против пневмококка.

### Макролидные антибиотики

#### Спектр действия

Активность против грамотрицательных бактерий.

- Азитромицин превосходит другие препараты по действию на *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. jejuni* и *P. multocida*.
- Кларитромицин наиболее активен против *Legionella pneumophila* и *Helicobacter pylori*.
- Все макролиды, кроме диэритромицина, умеренно действуют на *Bacteroides* spp. и *B. fragilis*.
- Микрофлора семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. обладают природной устойчивостью к макролидам.

### Макролидные антибиотики

#### Спектр действия

Активность против хламидий и микоплазм.

- Макролиды обладают довольно высокой активностью против большинства хламидий, микоплазм и уреаплазм.
- В отношении генитальных микоплазм (*M. hominis*) наиболее отчетливой микробиологической активностью обладает мидекамицин.
- Кларитромицин превосходит другие препараты по действию на *C. trachomatis*.

### Макролидные антибиотики

#### Спектр действия

Активность против токсоплазм и других простейших.

- Практически все макролиды оказывают ингибирующее действие на *T. gondii*, но не вызывают полной их гибели.
- Наиболее высокой активностью обладают спирамицин, азитромицин, кларитромицин и рокситромицин.
- Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении криптоспоридий (*Cryptosporidium parvum*).

### Макролидные антибиотики

#### Спектр действия

Активность против атипичных микобактерий.

- Кларитромицин, азитромицин и рокситромицин превосходят эритромицин по действию на внутриклеточный комплекс *M. avium*, который является частым возбудителем оппортунистических инфекций у больных со СПИДом.
- Наиболее активным является кларитромицин, который *in vitro* в 4 раза превосходит азитромицин. Кроме того, кларитромицин лучше, чем эритромицин и азитромицин, действует на *M. leprae*.

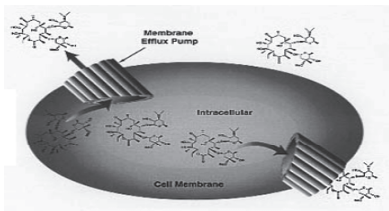
### СПЕКТР АКТИВНОСТИ МАКРОЛИДОВ

#### НЕАКТИВНЫ

- *E. coli*
- *Klebsiella*
- *Enterobacter*
- *Citrobacter*
- *Serratia*
- *Proteus*
- *Providencia*
- *Salmonella*
- *Shigella*
- НГОВ (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*)
- Стреп. группы D и G (в частности, *E. faecalis* и *E. faecium*)
- *B. fragilis*, *Clostridium difficile*, *Fusobacterium*

## ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВТОРИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К МАКРОЛИДАМ

Активный  
эффлюкс



Модификация  
мишени  
(метилирование  
рибосомы)

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ УСТОЙЧИВОСТИ К МАКРОЛИДАМ

### Активное выведение (Эффлюкс):

- Выводятся только 14- и 15-членные макролиды (эритро-, кларитро-, рокситро-, азитромицин)
- Сохраняют активность 16-членные макролиды (джозамицин), линкозамиды, стрептограмин.

### Метилирование рибосом:

- Может быть конститутивным и индуцибельным
- При конститутивном типе формируется устойчивость ко всем макролидам, линкозамидам, стрептограмину.
- При индуцибельном – сохраняют активность 16-членные макролиды (джозамицин), т.к. не являются индукторами.

## Варианты резистентности *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *H. influenzae* к АМП ПРИ РАЗНЫХ ГЕНОТИПАХ

<i>S.pneumoniae</i> , <i>S.pyogenes</i>	Фенотип резистентности	<i>H. influenzae</i>
MLSB		M
R	Макролиды 14-чл.	R
R	Макролиды 15-чл.	R
R	<u>Макролиды 16-чл.</u>	S
R	Линкозамиды	S
R	Стрептограмин В	S
Метилирование	Механизм	Эффлюкс
<i>erm</i>	Гены	<i>mef</i>

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ УСТОЙЧИВОСТИ К МАКРОЛИДАМ

- Необходимо изучение распространенности механизмов устойчивости среди ключевых респираторных возбудителей (*Str.pneumoniae*, *Str.pyogenes*) в различных странах и регионах.
- Необходимо тестирование *in vitro* клинических штаммов *Str.pneumoniae*, *Str.pyogenes*, как к эритромицину, так и к 16-членным макролидам (джозамицину).

## Природная активность макролидов: выводы

### *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*

- Активность высокая
  - Различия между препаратами минимальны и клинически не значимы

### *Chlamydia*, *Mycoplasma*

- Активность высокая
  - Различия между препаратами минимальны и клинически не значимы
    - Резистентность не документирована

### *Haemophilus influenzae*

- Активность умеренная или низкая
  - Вероятность достижения эффекта незначительна даже у самых активных препаратов

## Особенности фармакодинамики и фармакокинетики макролидов

### Предиктор эффективности:

- ✓  $T > \text{МПК}_{90}$ 
  - Время, в течение которого концентрации антибиотика в крови превышают значения  $\text{МПК}_{90}$  для возбудителя

### Условие достижения гибели бактерий:

- ✓  $T > 50\%$  интервала дозирования
  - Концентрации антибиотика должны превышать значения  $\text{МПК}_{90}$  по крайней мере в течение половины интервала между приемами/введениями

## Особенности фармакодинамики и фармакокинетики макролидов

- Концентрации (K) в тканях  $\geq$  K в крови
- Внутриклеточные K  $\gg$  внеклеточные K
- Длительный постантибиотический эффект
- Иммуномодулирующие свойства



- Уровень активности *in vitro* (МПК) не всегда коррелирует с клиническим эффектом

## Показатели фармакокинетики макролидов

Препарат	Зависимость от приема пищи	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	Концентрация по отношению к плазме матери	
				в плаценту	к плоду
Азитромицин (Сумамед)	Сусп. Нет Капс. в 2 раза замедляется	37	37-50	одинакова	одинакова
Кларитромицин (Клацид)	Нет	52-55	42-70	-	-
Эритромицин основание (Эритромицин)	Есть	Низкая	40-90	До 10%	2%
Джозамицин (Вильпрафен)	Усиливает всасывание	Высокая	15	-	-
Рокситромицин (Рулид)	Нет	70	96	-	-
Спирамицин (Ровамицин)	Нет	10-60	30	Высокие	Высокие
Мидекаминина ацетат (Макропен)	До еды	Средняя	47	-	-

## Показатели фармакокинетики макролидов

Препарат	Прони- кнове- ние ГЭБ	Пред- ель- ная железа	Метаболизм		Выведение			Частота НПР, %
			Печень, %	Метаболит	ЖКТ, %	Почки	Метаболи- ты, %	
Азитромицин (Сумамед)	плохо	9,5	До 20	Неактив- ны	90	6	-	9
Кларитромицин (Клацид)	плохо	хорошо	78	активны	40	20	10-15	16-29
Эритромицин основание (Эритромицин)	плохо	1,1-1,5	Частично	неактивны	90	2-15	-	21-32
Джозамицин (Вильпрафен)	плохо	-	до 80	Неактив- ны	80	20	-	8-13
Рокситромицин (Рулид)	не про- никает	1	до 5	неактивны	90	10	-	3-4
Спирамицин (Ровамицин)	плохо	Высо- кие	нет	-	90	10	-	10
Мидекаминина ацетат (Макропен)	плохо	1	до 90	активны на 50%	90	10	-	10-12

## Макролидные антибиотики

### Нежелательные реакции

- Наиболее типичными для макролидов являются реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде болей, тошноты и рвоты, которые чаще возникают при оральном приеме высоких доз препаратов, но могут наблюдаться и при внутривенном введении.
- Развитие диспептических расстройств наиболее характерно для эритромицина и олеандомицина, что связано с их стимулирующим действием на моторику ЖКТ. Установлено, что данные препараты являются агонистами рецепторов, чувствительных к эндогенному стимулятору моторики мотилину.
- Другие 14-членные макролиды (рокситромицин, кларитромицин), азалиды (азитромицин) и 16-членные препараты (спирамицин, джозамицин) реже вызывают диспептические явления.

## ИНДУЦИРОВАННЫЙ ЭРИТРОМИЦИНОМ ПИЛОРОСТЕНОЗ У НОВОРОЖДЕННЫХ

- Эритромицин у детей первых недель жизни вызывает развитие пилоростеноза, требующего пилоротомии
- Частота пилоростеноза при применении эритромицина возрастает в 7 раз
- Рвота появляется через 24-48 час после начала приема эритромицина



Новорожденным следует назначать 16-членные макролиды, не обладающие прокинетическим действием

Prescrire, 2001; February, 10: №16

## БЕЗОПАСЕН ЛИ ЭРИТРОМИЦИН НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ?

Врожденные аномалии	ОШ*	95% ДИ
Всего	1,84	1,29-2,62
Дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки	1,69	1,06-2,69
Другие	3,57	1,7-6,12

\* ОШ – отношение шансов, скорректированное по другим характеристикам (возраст при рождении, курение, количество абортот и др.)

B.A.J. Kallen, Reproductive Toxicology 2005; 20: 209-214

## Макролидные антибиотики

### Нежелательные реакции

- Нежелательные реакции со стороны нижних отделов кишечника возникают редко, хотя описаны случаи развития диареи.
- При длительном применении эритромицина и тропеоаномидина может развиваться холестатический гепатит, сопровождающийся желтухой, приступообразными болями в животе, эозинофилией и высоким уровнем печеночных трансаминаз в сыворотке крови.
- В редких случаях при назначении высоких доз эритромицина и кларитромицина, особенно больным с нарушениями функции почек, наблюдаются обратимые ототоксические реакции, проявляющиеся ухудшением слуха и звоном в ушах.

## Макролидные антибиотики

### Нежелательные реакции

- При внутривенном введении макролидов могут отмечаться тромбофлебиты, факторами риска развития которых являются быстрое введение и высокая концентрация растворов.
- Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам отмечается очень редко – до 0,5-1,0%. Наиболее часто аллергия на макролиды проявляется в виде кожных форм – крапивницы и макулопапулезных экзантем.

## Клинически значимое лекарственное взаимодействие макролидов

Взаимодействующий препарат	Макролид	Результат взаимодействия
Антациды	Макролиды	Уменьшение биодоступности
Ловастатин	Эритромицин	Миопатия, рабдомиолиз
Варфарин	Эритромицин Кларитромицин	Усиление гипопротромбинемии
Карбамазепин	Эритромицин Кларитромицин Джосамицин	Увеличение концентрации карбамазепина в крови в 2 - 4 раза, повышение его токсичности
Циклоспорин	Эритромицин Рокситромицин Джосамицин	Увеличение концентрации циклоспорина в крови, повышение его нефротоксичности

## Клинически значимое лекарственное взаимодействие макролидов

Взаимодействующий препарат	Макролид	Результат взаимодействия
Дигоксин	Эритромицин	Увеличение концентрации дигоксина в крови, повышение риска токсичности
Теofilлин	Эритромицин Рокситромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации теофиллина в крови на 10 - 25%, усиление токсического действия на центральную нервную систему и желудочно-кишечный тракт
Триазолам Мидазолам	Эритромицин Рокситромицин	Увеличение концентрации бензодиазепинов в крови, усиление седативного эффекта
Дизопирамид	Эритромицин	Увеличение концентрации дизопирамида в крови
Метилпреднизолон	Эритромицин	Увеличение AUC метилпреднизолона, возможно пролонгирование его эффекта
Вальпроевая кислота	Эритромицин	Увеличение концентрации вальпроевой кислоты в крови, появление сонливости
Бромкриптин	Эритромицин	Увеличение AUC бромкриптина

## Макролиды при внебольничной пневмонии

- Кларитромицин
  - Эффективность обоснована с позиций ФК/ФД
  - Высокие тканевые концентрации
- Эритромицин
  - Эффективность обоснована с позиций ФК/ФД
  - Низкая комплаентность режима дозирования
- Азитромицин
  - Эффективность при пневмококковой пневмонии может быть недостаточной

## Макролиды при внебольничной пневмонии

### У амбулаторных пациентов

- Наряду с амоксициллином, макролиды остаются надежными средствами 1-го ряда
  - Кларитромицин предпочтительнее азитромицина с позиций ФД
- Лимитирующие факторы:
  - резистентные пневмококки
    - Пожилой возраст
    - ХОБЛ
    - Предшествующие антибиотики

## Макролиды при внебольничной пневмонии

### У госпитализированных пациентов

- Макролид + бета-лактамы – наиболее надежный режим терапии
- Добавление макролида к бета-лактаму – независимый фактор улучшения прогноза при тяжелой пневмонии

## Клиническая эффективность макролидов при внебольничной пневмонии: данные ретроспективных систематических обзоров

- Летальность при тяжелой ВП ниже в случае комбинированной терапии (бета-лактамы + макролид), чем при монотерапии бета-лактамами.

Waterer G. Curr Opin Infect Dis 2005;18(2):157-63. Weiss K. Chest 2005;128(2):940-6

- Летальность при ВП у госпитализированных в ОРИТ пациентов была наименьшей при терапии макролид + бета-лактамы по сравнению с другими режимами (цефалоспорины II или III).

Rello J. Intensive Care Med 2002;28:1030-35

## Макролиды при ХОБЛ и инфекциях ЛОР-органов

- В контролируемых, проспективных, двойных-слепых исследованиях показано, что макролиды уступают амоксициллину/клавуланату и респираторным фторхинолонам:
  - скорости исчезновения симптомов обострения.
  - в частоте эрадикации *Haemophilus influenzae*.
  - длительности безрецидивного периода при ХОБЛ.
- Макролиды не могут рассматриваться как средства 1-го ряда и должны быть ограничены.

## Макролиды и урогенитальные инфекции

- Макролиды, наряду с доксициклином, являются наиболее надежными средствами против *Chlamydia trachomatis*:
  - Наиболее полная эрадикация.
  - Устойчивость не документирована.
- Средства выбора у беременных.
- Наиболее изучен азитромицин, в меньшей степени эритромицин и кларитромицин.
  - У других макролидов ожидается сходная эффективность.

## Рекомендации по лечению ИППП CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002

### Уреоплазм, цервицит

- *Chlamydia trachomatis*.
- *Mycoplasma genitalium*.
- *Ureaplasma urealyticum*.

### Средства выбора

- ✓ Азитромицин 1 г однократно или
- ✓ Доксициклин 100 мг 2 р/с – 7 дней или
- ✓ Джозамицин 500 мг 2 р/с 10 дней.

### Альтернативные средства

- ✓ Эритромицин 500 мг 4 р/с – 7 дней или
- ✓ Офлоксацин 400 мг 2 р/с – 7 дней или
- ✓ Левофлоксацин 500 мг 1 р/с – 7 дней.

MMWR 2002;51.No. n-6

## РЕЖИМЫ ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕННОГО УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

- Назначаются те же препараты (доксициклин, азитромицин, джозамицин), но длительность лечения составляет 14-21 день.
- Предпочтительным является назначение следующих препаратов:
  - ✓ Азитромицин 1,0 г однократно 1 раз в неделю в течение 3-х недель (курсовая доза 3,0 г).или
  - ✓ Джозамицин 500 мг 2 раза в сутки 14 дней (курсовая доза 14 г).

Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных ИППП и заболеваний кожи. Под ред. акад. А.А. Кубановой, 2003

## ЛЕЧЕНИЕ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Препараты	Режим применения
<b>Выбора:</b>	
➤ Эритромицин	500 мг внутрь 4 р/д 7 дней
➤ Амоксициллин	500 мг внутрь 3 р/д 7 дней
➤ Джозамицин	750 мг внутрь 2 р/д 7 дней
<b>Альтернативные:</b>	
➤ Эритромицин	250 мг внутрь 4 р/д 14 дней
➤ Азитромицин	1 г внутрь однократно

European STD Guidelines, International J of STD & AIDS 2001; 12 (Suppl. 3)

## ЛЕЧЕНИЕ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

### Рекомендуемые схемы:

- **Эритромицин основание** – 500 мг внутрь каждые 6 часов в течение 7 дней.
- или
- **Спирамицин** – 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 7 дней.
- или
- **Джозамицин** – 500 мг 2 раза в сутки в течение 12 дней.

### Альтернативные схемы:

- **Эритромицин основание** – 250 мг внутрь каждые 6 часов в течение 14 дней.
- или
- **Азитромицин** – 1,0 г внутрь однократно.

Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных ИППП и заболеваний кожи. Под ред. акад. А.А. Кубановой, 2003

## Макролиды и урогенитальные инфекции

### Дополнительные показания

- ВЗОМТ (эндометрит, сальпингоофорит, tuboовариальный абсцесс)
  - Цефалоспорины III + макролид +/- метронидазол
  - Амоксициллин/клавуланат + макролид

## ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКОПЛАЗМАМИ

### *M. hominis* или *U. urealyticum*:

- Джозамицин по 500 мг 2-3 раза в сутки в течение 7-10 дней
- Доксациклин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7-10 дней

### *M. genitalium*:

- Азитромицин по 1 г (500 мг) в первый день, далее по 250 мг в сутки 3 дня подряд
- Джозамицин по 500 мг 2-3 раза в сутки в течение 10 дней
- Доксациклин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней

В. Кисина и др. Проект предложений "Современные подходы к ведению пациентов с патологией, ассоциированной с урогенитальными микоплазмами" Врач, 2007, №2

## Рекомендации по лечению ИППП CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002

- Острая неосложненная гонорея при невозможности исключения *C. trachomatis*
  - ✓ цефтриаксон + азитромицин
- или
- ✓ фторхинолон + азитромицин

MMWR 2002;51:No.rr-6

## МАКРОЛИДЫ ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

	ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТКИ
Азитромицин (Сумамед)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Высокая активность в отношении: <i>C. trachomatis</i> и <i>U. urealyticum</i>.</li> <li>➤ Однократный прием</li> <li>➤ Хорошая переносимость.</li> <li>➤ Разрешен к применению у беременных.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Отсутствие активности в отношении <i>M. hominis</i></li> <li>➤ ↑ сообщений о неэффективности однократного приема препарата</li> </ul>
Джозамицин (Вильпрафен)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Высокая активность в отношении всех потенциальных возбудителей: <i>C. trachomatis</i>, <i>U. urealyticum</i>, <i>M. hominis</i> и <i>M. genitalium</i></li> <li>➤ Хорошая переносимость.</li> <li>➤ Низкая вероятность лекарственных взаимодействий</li> <li>➤ Разрешен к применению у беременных.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 2-3-х кратный прием препарата</li> </ul>
Кларитромицин (Клацид)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Высокая активность в отношении: <i>C. trachomatis</i>, <i>M. genitalium</i>, <i>U. urealyticum</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Отсутствие активности в отношении <i>M. hominis</i></li> <li>➤ 2-3-х кратный прием препарата</li> <li>➤ Высокая частота лекарственных взаимодействий</li> <li>➤ Частые И.П.Р со стороны ЖКТ</li> <li>➤ Противопоказан при беременности</li> </ul>
Рокситромицин (Рулид)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Высокая активность в отношении: <i>C. trachomatis</i> и <i>M. genitalium</i></li> <li>➤ Хорошая переносимость.</li> <li>➤ Низкая вероятность лекарственных взаимодействий</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Отсутствие активности в отношении <i>M. hominis</i></li> <li>➤ 2-3-х кратный прием препарата</li> <li>➤ Противопоказан при беременности</li> </ul>

### Заболевания, вызываемые *Helicobacter pylori*

- Кларитромицин – наиболее активный из макролидов *in vitro* и наиболее изучен в ККИ (эрадикация *H.pylori* в комбинированной терапии ≥94%)
  - Эффективность в эрадикации *H.pylori* установлена также для азитромицина, рокситромицина, спирамицина (эрадикация 85-90%)
- Кларитромицин входит во все рекомендованные двух-, трех- или четырехкомпонентные схемы лечения

### Заболевания, вызываемые *Helicobacter pylori*

- Устойчивость *H.pylori* в странах Восточной Европы составляет:
  - к кларитромицину 10% (1-15%)
  - к метронидазолу 40% (7-60%)
- Снижение эффективности терапии в случае устойчивости *H.pylori*:
  - к метронидазолу на 30%
  - к кларитромицину на 50% и более

Boyanova L. e.a. Clin Microbiol Infect 2002;8:388-96  
Mallfertheiner P. e.a. Can J Gastroenterol 2003;17(Suppl B):53-7

### Показания к применению макролидов

Заболевание	Препарат
Тонзиллофарингит	Любой из макролидов
Острый средний отит	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Острый синусит	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Обострение хронического бронхита	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Пневмония	Любой из макролидов
Коклюш	Эритромицин
Дифтерия	Эритромицин (с противодифтерийной сывороткой)
Инфекции кожи и мягких тканей	Любой из макролидов
Хламидийный конъюнктивит	Любой из макролидов
Острый хламидийный уретрит/цервицит	Любой из макролидов (азитромицин одной дозой)
Гонорея	Азитромицин
Криптоспоридиоз	Спирамицин

### Показания к применению макролидов

Заболевание	Препарат
Эрадикация <i>H.pylori</i>	Кларитромицин (в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами)
Токсоплазмоз	Спирамицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин (при тяжелых формах в сочетании с пириметамином и/или сульфадиазином)
Инфекции, вызванные комплексом <i>M.avium</i>	Кларитромицин, азитромицин
Болезнь Лайма	Азитромицин, кларитромицин
Менингококковый менингит (профилактика)	Спирамицин
Периодонтит	Спирамицин
Ревматизм (профилактика)	Эритромицин
Профилактика эндокардита	Эритромицин

\*Эритромицин слабо действует на *H. influenzae*. В США его рекомендуют сочетать с сульфаниламидами, но их назначение чревато развитием тяжелых нежелательных реакций.  
\*\* Эффективность азитромицина не подтверждена контролируемым исследованием.

### Дозы макролидов при наиболее распространенных инфекциях

Препарат	Взрослые	Дети
Эритромицин	Внутрь: 0,25 - 0,5 г 4 раза в день за 1 ч до еды	40 - 50 мг/кг в день в 4 приема (введения)
	Внутривенно: 0,5 - 1 г 4 раза в день	
Спирамицин (ровамицин)	Внутрь: 6 - 9 млн МЕ (2-3 г) в день в 2 приема	Внутрь: 1,5 млн МЕ на 10 кг массы в день в 2 приема
	Внутривенно: 4,5 - 9 млн МЕ в день в 2 введения	
Джосамицин (вильпрафен)	Внутрь: 0,8 - 2 г в день в 3 приема	30 - 50 мг/кг в день в 3 приема
Мидекамицин (макропен)*	Внутрь: 0,4 г 3 раза в день	

### Дозы макролидов при наиболее распространенных инфекциях

Препарат	Взрослые	Дети
Мидекамицина ацетат (макропен суспензия)*		Внутрь: 50 мг/кг в день в 3 приема
Рокситромицин (рулид)	Внутрь: 0,15 г 2 раза в день	5 - 8 мг/кг в день в 2 приема
Кларитромицин (клаксил)	Внутрь: 0,25 - 0,5 г 2 раза в день	7,5 мг/кг в день в 2 приема
Азитромицин (сумамед)	Внутрь: 0,5 г 1 раз в день в течение 3 дней; 1 г однократно (при остром урогенитальном хламидиозе)	10 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней

### Предупреждения

#### □ Беременность.

Есть данные о нежелательном влиянии кларитромицина на плод. Категория С по критериям FDA – запрещено. Информация, доказывающая безопасность рокситромицина и мидекамицина для плода отсутствует, не следует применять во время беременности (категория FDA отсутствует). Эритромицин (категория В), джозамицин и спирамицин с осторожностью могут назначаться при беременности. Азитромицин применяется в случае крайней необходимости (категория FDA – В).

### Предупреждения

#### □ Кормление грудью.

Большинство макролидов проникают в грудное молоко, по азитромицину данные отсутствуют (официальная информация производителя – с осторожностью). Информация о безопасности для ребенка, находящегося на грудном вскармливании имеется только для эритромицина, можно применять с осторожностью. Применение других макролидов, женщинам, кормящим грудью следует избегать. В высоких концентрациях проникают в грудное молоко – кларитромицин, мидекамицин и спирамицин.

### Предупреждения

#### □ Педиатрия. Безопасность кларитромицина у детей до 6 месяцев не установлена. Период полувыведения рокситромицина у детей может увеличиваться до 20 часов.

- Для новорожденных рекомендуется использовать эритромицин внутрь в дозах коррелирующих с массой тела и днями жизни.
- С 1 месяца используют внутрь азитромицин, джозамицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин. Эритромицин можно применять как внутрь, так и парентерально.

### Предупреждения

- Гериатрия. Каких-либо ограничений для использования макролидов у пожилых людей не существует, однако надо учитывать возможные возрастные нарушения функции печени, а также повышенный риск нарушений слуха при использовании эритромицина. Следует иметь в виду, что при снижении клиренса креатинина  $< 30$  мл/мин Т1/2 кларитромицина увеличивается до 20ч, а его активного метаболита до 40 ч, что может потребовать коррекцию режима дозирования.

## Макролидные антибиотики

### Эритромицин

- Первый природный макролид. Один из самых безопасных антибиотиков, с точки зрения развития серьезных нежелательных реакций.

### Олеандомицин

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

## Макролидные антибиотики

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Эритромицин	Эритромицин  Эрикесал	Табл. 0,25; 0,5 г; Гран. д\сuspензии оральной 125мг/5 мл; 200мг/5 мл; 400мг/5 мл фл. 60 мл. Табл. 0,1; 0,2; 0,25; 0,5 г; Гран. д\сuspензии оральной 125мг/5 мл; 200мг/5 мл; 400мг/5 мл фл. 60 мл.	1. С первых дней жизни. 2. С первых дней жизни.	<u>До 7 суток жизни</u> – внутрь <u>20 мг/кг/сут</u> в 2 приема (через 12 часов). <u>Старше 7 суток</u> – внутрь <u>40 мг/кг/сут</u> в 3-4 приема (через 8-6 часов) за 1 час до еды. Продолжительность приема 7-10 дней. <u>Высокая частота побочных эффектов:</u> диспепсия, нарушение функции печени, судороги, нарушение сознания, головокружение, обратимое снижение слуха, желудочковая тахикардия.



### Эритромицин

- ❑ **Форма выпуска:** таблетки 0,1; 0,2; 0,25; 0,5.
- **Гранулы для суспензии** 0,125/5мл; 0,2/5мл; 0,4/5мл.
- **Свечи** – 0,05 и 0,1 для детей.
- **Суспензия для приема внутрь** – 0,125/5мл; 0,25/5мл.
- **Порошок для инъекций** – 0,05; 0,1; 0,2 во флаконах.

### Макролидные антибиотики

*Рокситромицин (Рулид, Рокситромицин Лек)*

Полусинтетический 14-членный макролид. По спектру активности близок к эритромицину.

Отличия от эритромицина:

- более стабильная биодоступность (50%), практически не зависящая от пищи;
- более высокие концентрации в крови и тканях;
- более длительный T<sub>1/2</sub> - 10-12 ч;
- лучшая переносимость (педиатрический);
- менее вероятны лекарственные взаимодействия.

### Макролидные антибиотики

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Рокситромицин	Рулид  Роксигексал	Таб. диспергируемые для детей 0,05 г; Табл. покр. оболочкой 0,05, 0,1; 0,15 г.	1. С 2 мес. 2. С 2 мес.	Внутрь <b>5-8 мг/кг/сут</b> в 2 приема (через 12 часов), за 15 мин до еды. Продолжительность приема не более 10 дн. Суспензию готовят непосредственно перед употреблением: мерную ложку наполняют водой и помещают в нее ½ или 1 диспергируемую табл.

### Рокситромицин

- **Режим дозирования**
- **Внутрь (за 1 час до еды)**
- **Взрослые:** 0,3/сут. в 1-2 приема.
- **Дети старше 1 мес.:** 5-8 мг/кг/сут. в 2 приема.
- **Форма выпуска:** таблетки 0,05; 0,1; 0,15; 0,3.

### Макролидные антибиотики

*Кларитромицин (Клацид, Фромилид)*

Полусинтетический 14-членный макролид. По спектру активности близок к эритромицину.

Отличия от эритромицина:

- имеет активный метаболит - 14-гидроксикларитромицин, 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 оппортунистические инфекции при СПИДе;
- большая кислотоустойчивость и биодоступность (50-55%), не зависящая от еды;
- более высокие концентрации в тканях;
- более длительный T<sub>1/2</sub> (3-7 ч);
- не назначается детям до 6 мес., беременным и кормящим грудью.

### Кларитромицин

- **Режим дозирования**
- **Внутрь (независимо от приема пищи)**
- **Взрослые:** 0,25-0,5 каждые 12 часов; для профилактики эндокардита – 0,5 за 1 ч до процедуры.
- **Дети старше 6 мес.:** 15 мг/кг/сут. в 2 приема; для профилактики эндокардита – 15 мг/кг за 1 ч до процедуры.
- **Парентерально (в/в)**
- **Взрослые:** 0,5 каждые 12 ч. Перед введением разовую дозу разводят как минимум в 250 мл раствора NaCl, вводят в течение 45-60 мин.

### Макролидные антибиотики

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Кларитромицин	Клацид	Порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь 125 мг/5 мл; фла. 60 мл; Табл. покр. оболочкой 0,25 г; таб. ретард 0,5 г (Клацид СР);	1. Нет четких возрастных ограничений. 2. С 6 мес. в виде суспензии. Табл. 0,25 г с 6 лет. Табл. 0,5 г с 12 лет.	Внутрь <u>15 мг/кг/сут</u> в 2 приема (через 12 часов) независимо от приема пищи. Максимальная суточная доза – 500 мг.  Продолжительность приема 7-10 дней.

### Кларитромицин

- ❑ Форма выпуска: таблетки - 0,25 и 0,5.
- Таблетки с замедленным высвобождением (Клацид СР) - 0,5.
- Порошок для суспензии - 0,125/5мл.
- Порошок для инъекций – 0,5 во флаконах.

### Макролидные антибиотики

#### Азитромицин (Сумамед)

Полусинтетический 15-членный макролид, входящий в подкласс азалидов.

Отличия от эритромицина:

- более активен в отношении *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae*;
- более высокие концентрации в тканях (самые высокие среди макролидов);
- имеет значительно более длительный T1/2 (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.

### Азитромицин

- Режим дозирования
- Внутрь (за 1 час до еды)
- Взрослые: 0,5/сут. в течение 3 дней или в 1-й день 0,5; 2-5 дни – по 0,25 в один прием; при остром хламидийном уретрите и цервиците – 1,0 однократно.
- Дети старше 1 мес.: 10 мг/кг/сут. в течение 3 дней или в 1-й день – 10 мг/кг, 2-5 дни – по 5 мг/кг в один прием. При остром среднем отите – 30 мг/кг однократно или 10 мг/кг в течение 3 дней.

### Макролидные антибиотики

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Азитромицин	Сумамед	Таб. 0,125; 0,5 г; Капс. 0,25 г; Порошок д/суспензии 100мг/5 мл фла. 20 мл; Порошок д/суспензии форте 200мг/5 мл фла. 20 и 30 мл.	1. Грудной возраст по назначению врача. 2. С 6 мес. Табл., капс. с 16 лет.	<u>Внутрь.</u> 3-х дневный курс: 10 мг/кг/сут в 1 прием за 1 час до еды. 5 дневный курс: 1 день – 10 мг/кг/сут в 1 прием; затем по 5 мг/кг/сут в 1 прием за 1 час до еды в течение 4 дней.

### Азитромицин

- Форма выпуска: - капсулы 0,25.
- Таблетки – 0,125 и 0,5.
- Порошок для суспензий – 0,2/5мл во флаконах по 15 и 30 мл; 0,1/5мл во флаконах по 20 мл.
- Сироп – 100 мг/5мл и 200 мг/5мл.

## Макролидные антибиотики

### Спирамицин (Ровамицин)

Природный 16-членный макролид.

Отличия от эритромицина:

- активен против некоторых пневмококков и БГСА, резистентных к 14 макролидам;
- действует на токсоплазмы и криптоспоридии;
- биодоступность (30-40%) не зависит от пищи;
- более высокие концентрации в тканях;
- клинически значимые лекарственные взаимодействия не установлены;
- как и эритромицин, может применяться у беременных.

## Спирамицин

- Режим дозирования
- Внутрь (независимо от приема пищи)
- Взрослые: 6-9 млн. МЕ/сут. в 2-3 приема.
- Дети старше 1 мес.: масса тела до 10 кг – 2-4 пакетика по 375 тыс. МЕ в сутки в 2 приема; 10-20 кг – 2-4 пакетика по 750 тыс. МЕ/сут. в 2 приема; более 20 кг – 1,5 млн. МЕ/10кг/сут. в 2 приема.
- Парентерально (в/в)
- Взрослые: 4,5-9 млн. МЕ/сут в 3 введения. Перед введением разовую дозу растворяют в 4 мл воды для инъекций, а затем добавляют 100 мл 5% раствора глюкозы; вводят в течение 1 часа.

## Макролидные антибиотики

МНП или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Спирамицин	Ровамицин	Табл. покр. оболочкой 1,5 млн. МЕ; 3 млн. МЕ; Гран. д/ суспензии оральной детской 375 000 ЕД; 750 000 ЕД; 1,5 млн. ЕД в 1 пакете.	1. С первых месяцев жизни. 2. С первых месяцев жизни.	Внутрь <u>150.000 ЕД/кг/сут</u> в 2 приема (через 12 часов) независимо от приема пищи. Продолжительность приема 7-10 дней. Гранулы развести в воде, молоке.

## Спирамицин

- ❑ Форма выпуска: таблетки – 1,5 и 3 млн. МЕ.
- Гранулы для суспензии – 1,5 млн. МЕ; 375 и 750 тыс. МЕ в пакете.
- Порошок лиофилизированный для инъекций – 1,5 млн. МЕ.

## Макролидные антибиотики

### Мидекамицин, Мидекамицина ацетат (Макропен)

- Мидекамицин - природный 16-членный макролид, мидекамицина ацетат - его полусинтетическое производное, имеющее несколько большую антимикробную активность in vitro и улучшенную фармакокинетику.

Отличия от эритромицина:

- действуют на ряд стафилококков, пневмококков и БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам;
- лучше всасываются в ЖКТ (особенно мидекамицина ацетат);
- создают более высокие тканевые концентрации (особенно мидекамицина ацетат);

## Мидекамицин

- Режим дозирования
- Внутрь (за 1 час до еды)
- Взрослые и дети старше 12 лет: 0,4 каждые 8 часов.
- Форма выпуска: таблетки – 0,4.

### Мидекамицина ацетат

- Режим дозирования
- Внутрь (за 1 час до еды)
- Дети до 12 лет: 30-50 мг/кг/сут. в 2-3 приема.
- Форма выпуска: порошок для суспензии для приема внутрь – 0,175/5мл во флаконах по 115 мл.

### Макролидные антибиотики

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Мидекамицин	Макропен	Таб. 0,4 г № 16; Порошок для суспензии 175мг/5 мл фл. 115 мл.	1. С первых дней жизни. 2. Грудной возраст.	Внутрь <u>30-50 мг/кг/сут.</u> в 2-3 приема (через 12-8 часов) до еды. Продолжительность приема 7-14 дней. <u>Суспензия:</u> <u>до 5 кг</u> – по 3,75 мл на прием 2 раза в день. <u>до 10 кг</u> – по 7,5 мл 2 раза в день. <u>5-10 кг</u> – по 7,5 мл 2 раза в день. <u>10-15 кг</u> – по 10 мл 2 раза в день. <u>15-20 кг</u> – по 15 мл 2 раза в день. <u>20-30 кг</u> – по 22,5 мл 2 раза в день.

### Макролидные антибиотики

#### Джозамицин (вильпрафен)

Отличия от эритромицина:

- менее активен против большинства эритромициночувствительных микроорганизмов;
- более кислотоустойчив, биодоступность не зависит от пищи;
- реже вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ, иногда может вызывать гипотензию.

### Джозамицин (вильпрафен)

- Отличные результаты лечения
  - Более высокая липофильность → высокие и стабильные концентрации в органах и тканях
  - Биодоступность не зависит от приема пищи
  - Действует на штаммы некоторых возбудителей, устойчивые к азитромицину и кларитромицину
- Хороший профиль безопасности
  - Меньшее влияние на систему цитохрома Р-450 и метаболизм других лекарственных препаратов в печени
  - Отсутствие стимулирующего влияния на моторику кишечника
  - Меньшая частота нежелательных лекарственных реакций
- Разрешено применение во время беременности и лактации

### Джозамицин

- Режим дозирования
- Внутрь (между приемами пищи).
- Взрослые: 0,5 каждые 8 ч. Суточная доза 1,02-2,0 (сироп, таблетки) 3 раза в сутки (первая доза должна быть не менее 1,0).
- Дети старше 1 мес. до 14 лет: 30-50 мг/кг/сут. в 3 приема (суспензия).

### Макролидные антибиотики

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
Джозамицин	Вильпрафен	Табл. покр. оболочкой 0,5 г; Суспензия оральн. 30мг/мл фл. 100мл; Суспензия оральн. форте 60мг/мл фл. 100 мл.	1. С первых дней жизни. 2. С 3 мес.	Внутрь детям до 14 лет в виде суспензии <u>30-50 мг/кг/сут.</u> в 3 приема (через 8 часов) до еды. Продолжительность приема 10-14 дней. <u>Суспензия:</u> <u>до 1 г</u> – от 7,5 до 1,5 мл в сут. в 3 приема.

### Джозамицин

#### □ Форма выпуска:

- таблетки покрытые оболочкой – 0,5;
- суспензия для приема внутрь 0,15/5мл во флаконах по 100 мл и 0,3/5мл (форте) во флаконах по 100 мл.

### ЭЛЕМЕНТЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ МАКРОЛИДОВ

- Модулирующее влияние на нейтрофилы (фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз)
- Торможение окислительного взрыва и образования NO
- Ингибирование образования провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 8, ФНО-α)
- Усиление продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, 4, 10)
- Торможение выработки факторов вирулентности *P.aeruginosa*, *P.mirabilis* и адгезии микроорганизмов к слизистым дыхательных путей

M. Labro, e.a. J. Chemother., 2001; 13: 2-8

### Заключение: макролидные антибиотики

#### Эритромицин

- Активность не уступает современным макролидам in vitro
- Проблемы биодоступности (лекформа!) и переносимости

#### Рокситромицин (рулид)

- Хорошая переносимость

#### Кларитромицин (клацид, фромилид)

- Самая высокая активность против Г(+) кокков и *H.pylori*
- Проблемы переносимости

#### Азитромицин (сумамед)

- Пролонгированная ФК
- Наибольшая активность in vitro против *Chlamydia trachomatis*

#### Спирамицин (ровамицин)

- Безопасность у беременных

#### Джозамицин (вильпрафен)

- Отсутствие ККИ при респираторных инфекциях

### Заключение: макролидные антибиотики

#### Место макролидных АМП в амбулаторной практике:

- Не тяжелая внебольничная пневмония (особенно при подозрении на атипичную – микоплазменную, хламидийную).
- ВОМТ.
- Урогенитальный хламидиоз.
- Неосложненные инфекции КиМТ (угревая сыпь, рожа, фолликулит).
- Обострение ХОБЛ и синусит – уступают бета-лактамам и фторхинолонам.
  - ✓ Низкая активность против *H.influenzae*
- Острый тонзиллофарингит – не препараты выбора
  - ✓ Устойчивость *S.pyogenes* 10-15%

### Макролидные антибиотики

- Ограничительная политика использования макролидов в амбулаторной практике оправдана.
- Применение макролидов при респираторных инфекциях целесообразно ограничить внебольничной пневмонией.
- Увеличение использования макролидов закономерно приводит к росту частоты резистентных пневмококков и стрептококков.
  - Возможен рост устойчивости *H.pylori*
- При урогенитальных инфекциях хламидийной этиологии значение макролидов не подвергается сомнению.

### Заключение: макролидные антибиотики

- Узкий спектр действия
- По уровню антимикробной активности существенных различий между отдельными препаратами нет.
- С осторожностью применять у пациентов с удлинением интервала QT.
- В сочетании с отдельными препаратами возможно угнетение функции печени, фатальные нарушения ритма сердца.
- Место в формуляре  
Спирамицин ↔ Азитромицин,  
Кларитромицин, Мидекамицин.

## КЕТОЛИДЫ

- **КЕТОЛИДЫ** – новый подкласс полусинтетических 14-членных макролидных антибиотиков, в лактоном кольце которых присутствует кетонная группа.
- Единственным кетолидом, применяемым у взрослых и детей с 12 лет является телитромицин.
- Он используется как альтернативный препарат при аллергии на пенициллины и устойчивости микроорганизмов к макролидам.

## Телитромицин

### *Механизм действия.*

- Телитромицин связывается с 50S субъединицей рибосомальной РНК микробной клетки и ингибирует синтез белка на этапе трансляции.
- Различия в участках связывания с 50S субъединицей рибосомы у кетолидов и макролидов обуславливает отсутствие перекрестной резистентности микроорганизмов.

## Телитромицин

### *Спектр активности:*

- *Streptococcus* spp. (включая полирезистентные штаммы).
- *S. aureus* (за исключением MRSA).
- *Bordetella pertussis*
- *Haemophilus influenzae*
- *M. catarrhalis*
- *C. diphtheriae*
  
- *Chlamydia* spp.
- *Mycoplasma* spp.
- *Ureaplasma* spp.

## Телитромицин

- Всасывается в ЖКТ не полностью.
- Биодоступность 57%, не зависит от приема пищи.
- Связь с белками плазмы крови составляет 60-70%.
- Хорошо проникает в ткани, где создает высокие концентрации.
- Плохо проходит через ГЭБ, ГОБ.
- Проникает в грудное молоко.
- На 70% метаболизируется в печени.
- Выводится преимущественно через ЖКТ.
- $T_{1/2}$  - 10ч.

## Телитромицин

### *Показания к применению:*

- Как альтернативный препарат (при аллергии к пенициллинам и устойчивости к макролидам).
- Инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
  
- Назначается в дозе 0,8г.х1раз в сутки.

## Телитромицин

### *Нежелательные реакции*

- **ЖКТ:** боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- **Печень:** транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит, которые могут проявляться желтухой, лихорадкой, общим недомоганием, слабостью, болью в животе, тошнотой, рвотой; гепатит (описаны смертельные исходы).
- **ЦНС:** головная боль, головокружение, парестезии, нарушение зрения, слуха.
- **Сердце:** удлинение интервала QT на электрокардиограмме (редко).
- **Аллергические реакции** (сыпь, крапивница и др.) отмечаются очень редко.

## **Телитромицин**

### **Противопоказания**

- Аллергическая реакция на макролиды.
- Удлинением интервала Q-T.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 12 лет.

## **Телитромицин**

- Большинство лекарственных взаимодействий основывается на угнетении ими цитохрома Р-450 в печени.
- Препарат ингибирует метаболизм и повышает концентрацию в крови не прямых антикоагулянтов, теофиллина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, дизопирамида, препаратов спорыньи, циклоспорина, что повышает риск развития НПР, свойственных этим препаратам, и может потребовать коррекции режима их дозирования.
- Биодоступность дигоксина на фоне приема телитромицина может возрасти в связи с уменьшением инактивации дигоксина кишечной микрофлорой.

## Аминогликозидные антибактериальные препараты

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## Антибактериальные препараты группы аминогликозидов

- С момента открытия и внедрения в 1944 г. первого представителя данной группы, стрептомицина, и до настоящего времени аминогликозиды сохраняют свое значение как наиболее эффективные средства лечения инфекций, вызываемых преимущественно грамотрицательными микроорганизмами.

## Антибактериальные препараты группы аминогликозидов

- Популярность аминогликозидов и их практическая значимость в медицине обусловлены широким спектром антимикробного действия на большинство грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, активностью против микобактерий и некоторых простейших; новых аминогликозидов - против синегнойной палочки и других неферментирующих грамотрицательных бактерий.
- К важным особенностям действия аминогликозидов относится их активность в отношении большинства возбудителей опасных инфекционных заболеваний.

## Антибактериальные препараты группы аминогликозидов

- Общее название "аминогликозиды" принято для данной группы соединений в связи с тем, что в составе их молекулы присутствуют аминсахара, связанные с агликоновой частью молекулы (как правило, производные циклогексана) гликозидной связью.

## Классификация аминогликозидных антибиотиков

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Стрептомицин	Гентамицин (гарамин)	Амикацин (амикин, биклин)	Изапамицин (исепацин)
Неомицин		Тобрамицин (небцин, бруломицин)	
Канамицин		Нетилмицин (нитилин, нетромицин)	
Мономицин		Сизомицин	

## Механизм действия аминогликозидных антибиотиков

### Механизм действия

- Аминогликозиды повышают сродство аминоацил-тРНК к А-сайту, что ведет к связыванию ошибочных, не соответствующих кодону матрицы аминоацил-тРНК и обуславливает ошибки при считывании генетической информации.
- В результате в пептидную цепь включаются необычные аминокислоты и синтезируются неактивные молекулы белка





#### Механизм действия аминогликозидных антибиотиков

- Аминогликозиды действуют на микробную клетку бактерицидно, являются ингибиторами синтеза белка на уровне 30-S рибосомы.
- Так же данные препараты обладают способностью нарушать структуру и функцию цитоплазматической мембраны.

#### Спектр активности аминогликозидных антибиотиков

Грам(+) кокки:	➤ Стафилококки, включая PRSA; ➤ Стрептококки и энтерококки умеренно чувствительны к стрептомицину и гентамицину.
Грам(-) кокки:	➤ Гонококки, менингококки - умеренно чувствительны.
Грам(-) палочки:	➤ <i>E. coli</i> , протей (аминогликозиды I-IV поколений), клебсиеллы, энтеробактеры, серрации (аминогликозиды III-IV поколений); ➤ <i>P. aeruginosa</i> (аминогликозиды III-IV поколений).
Микобактерии:	➤ <i>M. tuberculosis</i> (стрептомицин, канамицин и амикацин).
Анаэробы устойчивы.	

#### Механизмы резистентности к аминогликозидам множественные и проявляются следующим образом:

- Нарушением связывания рибосомальных белков вследствие снижения аффинитета аминогликозидов или изменением характера их взаимодействия с аминоацил-транспортной РНК на рибосоме.
- Снижением проникновения в клетку вследствие нарушения систем транспорта антибиотика (изменения в системе цитохрома, дыхательных хинонов, электроннотранспортных систем и др.).

#### Механизмы резистентности к аминогликозидам множественные и проявляются следующим образом:

- Энзиматической инактивацией антибиотиков. Этот тип устойчивости имеет наибольшее клиническое значение; кодируется плазмидными генами. Быстрый перенос R-плазмид от клетки к клетке (путем конъюгации, трансдукции, интеграции в хромосому и др.) обеспечивает широкое распространение гентамицинрезистентных штаммов, особенно среди *Ps. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*.
- Присутствие в клетке R-плазмид детерминирует продукцию энзимов, модифицирующих аминогликозиды путем ацетилирования, аденилирования или фосфорилирования.

#### Механизмы резистентности к аминогликозидам множественные и проявляются следующим образом:

##### Причем препараты

- 1 генерации подвергаются воздействию 15 энзимов;
- 2 генерации 10 энзимов;
- 3 и 4 генерации только лишь 3.

#### Спектр активности аминогликозидных антибиотиков

##### Резистентность Грам(-) бактерий к аминогликозидам

- Гентамицин – очень высокий (>50%)
- Нетилмицин – промежуточный (20-40%)
- Амикацин – умеренный (5-25%)

**Резистентность к аминогликозидным антибиотикам.**

- В нашей стране доступность гентамицина отечественного производства способствовала неоправданно широкому использованию этого антибиотика не только в стационарах, но и в широкой амбулаторной практике.
- В течение последних двадцати лет гентамицин необоснованно широко назначается гинекологами, урологами, нефрологами, терапевтами и другими специалистами при самых различных заболеваниях.
- Уровень гентамицинрезистентности в России достиг рекордных цифр и варьирует от 46% до 74%, а среди грамотрицательных бактерий - от 13% у *Escherichia coli* до 91% у рода *Acinetobacter*.

**Резистентность к аминогликозидным антибиотикам.**

- Это привело к селекции и накоплению среди населения грамотрицательных бактерий, резистентных к гентамицину, штаммы бактерий, резистентных к гентамицину, обладают перекрестной устойчивостью к тобра- и сизомицину.
- Это означает, что у пациента, носителя гентамицинрезистентных штаммов, бесполезно рассчитывать на эффективность и тобра-, и сизомицина.

**Резистентность к аминогликозидным антибиотикам.**

- Неуверенность в эффективности гентамицина заставляет клиницистов чаще прибегать к назначению амикацина, причем у тяжелых больных - сразу при поступлении в качестве "стартового" аминогликозида.
- Подобная практика имеет свои издержки.
- Известно, что расширение показаний к амикацину выше определенного предела влечет за собой формирование амикацинрезистентности (в России этот показатель варьирует от 1% до 29%).

**Предупреждения к использованию аминогликозидных антибиотиков**

- Пневмококки устойчивы к аминогликозидам, поэтому ошибкой является их применение при внебольничной пневмонии.
- Стрептококки, включая группу зеленящих стрептококков, в целом малочувствительны к аминогликозидам.
- Но при применении совместно с пенициллином отмечается выраженный синергизм.
- Поэтому при лечении, например, бактериального эндокардита, используют сочетание бензилпенициллина (или ампициллина) с гентамицином (или стрептомицином).

**Предупреждения к использованию аминогликозидных антибиотиков**

- Несмотря на то, что сальмонеллы и шигеллы *in vitro* чувствительны к аминогликозидам, для лечения шигеллеза и сальмонеллеза эти антибиотики нельзя применять в связи с низкой эффективностью.
- Это обусловлено плохим проникновением аминогликозидов внутрь клеток человека, где локализуются шигеллы и сальмонеллы.
- Чтобы избежать ненужных исследований и не вводить клиницистов в заблуждение при интерпретации результатов определения чувствительности, не рекомендуется определять чувствительность к аминогликозидам шигелл и сальмонелл.

**Некоторые правила выбора аминогликозидов при грамотрицательных инфекциях (в зависимости от микробиологических данных о чувствительности):**

- значительная часть штаммов, устойчивых к гентамицину и тобрамицину, сохраняет чувствительность к нетилмицину;
- при широком использовании нетилмицина, амикацин сохраняет свою активность и может применяться как аминогликозид резерва при синегнойной инфекции;
- при частом применении амикацина происходит селекция штаммов, устойчивых ко всем без исключения аминогликозидам;
- для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями, препаратами выбора являются гентамицин и нетилмицин;

Некоторые правила выбора аминогликозидов при грамотрицательных инфекциях (в зависимости от микробиологических данных о чувствительности):

- для инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, выбор осуществляется между нетилмицином и амикацином.
- Что касается стафилококков, то выявление устойчивости стафилококков к гентамицину является маркером устойчивости к другим аминогликозидам независимо от результата, полученного *in vitro*. В этих случаях рассчитывать на положительный эффект лечения стафилококковой инфекции аминогликозидами нецелесообразно, необходимо использовать антибиотики стафилококкового спектра.

### Фармакокинетика аминогликозидов

- Современные аминогликозиды практически аналогичны по фармакокинетическим свойствам: они плохо всасываются при приеме внутрь и местном применении (не более 2% от принятой дозы).

Главные пути введения:

- Внутримышечно – если у больного нет серьезных гемодинамических нарушений;
- Внутривенно болюсно (в течении 5-7 мин.)
- Капельно (в течении 30-60 мин.), но не струйно, так как у препаратов узкий терапевтический коридор;
- Эндолимфатически;
- Местно в виде мазей, линиментов;
- Эндотрахеально;
- Внутрь.

### Фармакокинетика аминогликозидов

- Практически не всасываются в ЖКТ (перорально назначаются для селективной деконтаминации ЖКТ перед операциями на толстом кишечнике или у пациентов, находящихся в ОРИТ). Но всасывание может достигать до 10-20% при инфекционных заболеваниях ЖКТ.
- Хорошо всасываются при введении интраперитонеально и интраплеврально.
- Применяются при системных инфекциях только парентерально, внутримышечно или внутривенно.
- Гентамицин практически не связывается белками сыворотки крови (0 - 25%). Связывание гентамицина, как и других аминогликозидов, с белками возрастает при снижении концентрации двухвалентных ионов (кальция и магния).

### Фармакокинетика аминогликозидов

- По сравнению с В-лактамами и фторхинолонами хуже проходят через различные тканевые барьеры (ГЭБ, ГОБ), создают более низкие концентрации в бронхиальном секрете, желчи.
- Высокие уровни отмечаются в ткани почек.
- Концентрации антибиотика в легких, сердце, скелетной мускулатуре достигают терапевтических.
- Хорошо распределяются в тканях и жидкостях организма больного.
- Внутрь клеток аминогликозиды не проникают, это ограничивает их возможность влиять на внутриклеточные микроорганизмы.
- Выводятся почками, выводятся с мочой в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации, в печени не метаболизируются.

### Фармакокинетика аминогликозидов

- При нарушении выделительной функции почек накапливаются в организме больного с удлинением периода полувыведения.
- $T_{1/2}$  всех препаратов – 2 - 3,5 ч. У новорожденных в связи с незрелостью почек  $T_{1/2}$  возрастает до 5-8 ч.
- Проникает через плаценту, в пупочном канатике содержится 25 - 30% уровня в материнской крови.
- Обнаруживается в тканях плода при его применении с лечебной целью у матери.

### Фармакокинетика аминогликозидов

Препарат	$T_{1/2}$ , ч.	Объем распределения, % от массы тела	Связывание с белком, %	Время достижения макс. концентрации, ч.	Выведение почками, %	Кумуляция
Стрептомицин	2-3	26	25-35	1-2	60	+
Канамицин	2-2,5	21-27	-	1	50-80	-
Гентамицин	1,7-2,3	14-22	25-30	1	59-100	+
Тобрамицин	2-2,5	12-17	-	0,5-1	90	-
Сизомицин	2,5-3,5	14-20	25	0,5	80-87	-
Амикацин	2-3	18-30	4-11	1	65-94	-
Нетилмицин	1,5-2,7	15-20	Незначительно	0,5-1	45-90	-

### Побочные реакции

- Аминогликозиды относятся к препаратам с низким уровнем общей токсичности.
- Однако для них характерны специфические нежелательные реакции, которые осложняют применение.
- Этой группе препаратов свойствен узкий коридор безопасности, т. е. незначительный разрыв между эффективным и токсическим уровнем концентраций в крови.

### Нежелательные реакции

- Ототоксичность и вестибулотоксичность.
- Нефротоксичность.
- Нервно-мышечная блокада.

### Сравнительная нефро- и ото- токсичность

По степени снижения общей токсичности	Нефротоксичность	Ототоксичность
Гентамицин	11	7
Тобрамицин	8	3
Амикацин	5,5	7
Нетилмицин	1	3

### Ототоксичность и вестибулотоксичность

- Ототоксическое действие (10-25%) (вестибулярные и слуховые расстройства, головокружение, спонтанный и спровоцированный нистагм, синдром Меньера, нарушение слуха до полной глухоты);
- Данное осложнение возникает из-за способности накапливаться аминогликозидов в наружных и внутренних волосковых клетках кортиевого органа, приводя к их дегенеративным изменениям.
- Одновременно возникают дегенеративные изменения в афферентных нервных окончаниях во внутреннем ухе.

### Ототоксичность и вестибулотоксичность

- Стрептомицин и гентамицин в первую очередь вызывают вестибулярные расстройства (изменяется походка), а другие антибиотики кохлеарные расстройства (глухоту).
- Глухота носит необратимый характер.
- Наибольшая опасность возникновения данного осложнения существует при парентеральном использовании (неомицина, канамицина, мономицина, и амикацина).

### Ототоксичность и вестибулотоксичность

- Частота слуховых расстройств при лечении гентамицином в стандартных дозах обычно невысока и колеблется в пределах 3 - 8%;
- Она возрастает у больных с нарушениями выделительной функции почек.
- Вестибулярные и слуховые расстройства при гентамицинотерапии практически не наблюдаются у новорожденных и грудных детей, даже при лечении высокими дозами антибиотика (5 - 6 мг/кг в сутки).

### Сравнительная нефро- и ото- токсичность

По степени снижения общей токсичности	Нефротоксичность	Ототоксичность
Гентамицин	11	7
Тобрамицин	8	3
Амикацин	5,5	7
Нетилмицин	1	3

### Нефротоксичность

- Нефротоксичность (протеинурия, энзимурия, фосфолипидурия, повышение уровня креатинина и мочевины в крови; в редких случаях олигурия).
- Аминогликозиды накапливаются в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, вызывая разрушение лизосом, нарушение функции многих ферментов (Na, K – АТФ-азы, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов)
- Возникает клиника интерстициального нефрита (нарушается концентрационная функция почек, в моче появляется белок и лейкоциты).
- Осложнение носит обратимый характер, если не произошло наслоения на имеющуюся патологию почек.
- Наиболее опасны (гентамицин, амикацин, канамицин, тобрамицин).

### Нефротоксичность

- Частота возникновения этих реакций возрастает при длительной терапии аминогликозидами в высоких дозах, совместном применении с другими препаратами (фуросемид, этакриновая кислота, антибиотики гликопептиды, полимиксины и др.);
- Имеются четкие наблюдения о меньшей нефро- и ототоксичности нетилмицина по сравнению с гентамицином и тобрамицином, меньшей частоте слуховых и вестибулярных расстройств, вызываемых нетилмицином, по сравнению с гентамицином, тобрамицином, амикацином.

### Нервно-мышечная блокада

- Условия способствующие возникновению нервно-мышечного блока:
  - ✓ Создание токсической концентрации
  - ✓ Наличие наследственной и приобретенной предрасположенности к нарушению нервно-мышечной передачи (миастения)
  - ✓ Назначение аминогликозидов недоношенным новорожденным и новорожденным. В силу онтогенетических особенностей у них не велики запасы ацетилхолина в пресинаптических окончаниях и, при поступлении возбуждения, в синаптическую щель выделяется меньшее количество ацетилхолина.
  - ✓ Кроме этого у детей раннего возраста выше активность ацетил- и бутирилхолинэстераз.
  - ✓ Аминогликозиды вмешиваются в синтез белков, понижают синтез и чувствительность Н-холинорецепторов к ацетилхолину пре- и постсинаптической мембраны.

### Нервно-мышечная блокада

- В случае возникновения паралича дыхания проводят гемодиализ или перитонеальный диализ, назначают внутривенно капельно кальция хлорид и неостигмин (прозерин).
- Последний вводят на фоне внутривенной инъекции атропина, через 1-2 мин. После учащения пульса.

### Нежелательные реакции

- Опасность развития этого осложнения увеличивается при их одновременном применении с анестетиками, миорелаксантами; препаратами магния, антидепрессантов, линкомицина и клиндамицина; при переливании больших объемов цитратной крови и др.
- Аллергические реакции (кожные сыпи, уртикарии, ларингоспазм) возникают редко. Перекрестная аллергия наблюдается со всеми представителями группы аминогликозидов.

### Побочные реакции

- К таким же редким осложнениям терапии аминогликозидами, как и нейромышечная блокада, относятся парестезии, мышечная слабость (вследствие гипокальциемии, гипокалиемии и др.).
- Флебиты
- Нарушения всасывания из ЖКТ. За счет угнетения транспортных систем в слизистой оболочке кишечника, в результате происходит снижение усвоения аминокислот, сахаров, жирных кислот, и может приводить к синдрому мальабсорбции.

### Побочные реакции

#### Факторы риска развития нежелательных реакций

- Пожилой возраст.
- Высокие дозы.
- Длительное применение (более 7-10 дней).
- Гипокалиемия.
- Дегидратация.
- Поражения вестибулярного и слухового аппарата.
- Почечная недостаточность.
- Одновременный прием других нефротоксичных и ототоксичных препаратов (амфотерицин В, полимиксин В, фуросемид и др.).
- Одновременное введение с миорелаксантами.
- Миастения.
- Быстрое внутривенное введение аминогликозидов или их больших доз в брюшную и плевральную полость.

### Побочные реакции

#### Меры профилактики нежелательных реакций

- Не превышать максимальные суточные дозы, если нет возможности определять концентрацию аминогликозидов в крови.
- Контролировать функцию почек до назначения аминогликозидов и затем каждые 2-3 дня путем определения креатинина сыворотки крови с расчетом клиренса креатинина.
- Соблюдать максимальную продолжительность терапии - 7-10 дней, исключение составляют бактериальный эндокардит - до 14 дней, туберкулез - до 2 мес.
- Нельзя назначать одновременно два аминогликозида или заменять один препарат другим, если первый аминогликозид применялся в течение 7-10 дней. Повторный курс можно проводить не ранее чем через 4-6 недель.
- Контролировать слух и вестибулярный аппарат (опрос пациентов, при необходимости аудиометрия).

### Взаимодействие аминогликозидных антибиотиков

- Во время приема аминогликозидов и в течение 2 (лучше 4) недель после их отмены нельзя вводить:
- ✓ Ототоксичные препараты – фуросемид, полимиксин, ристомицин, гликопептиды, этакриновую кислоту.
- ✓ Нефротоксичные препараты – цефалоспорины 1 поколения, метициллин, уреидо- и карбоксициллины, ристомицин, полимиксин, ванкомицин, ацикловир, ганцикловир, амфотерицин В, фуросемид, этакриновую кислоту, препараты платины и золота, декстраны (полиглюкин, реополиглюкин), индометацин)
- ✓ Миорелаксанты, препараты магния, антидепрессанты, линкомицин, клиндамицин, - так как они способствуют возникновению нервно-мышечного блока и нарушения дыхания.
- ✓ Дигоксин и феноксиметилпенициллин – так как нарушается их всасывание.
- ✓ Антагонизм с В-лактамами антибиотиками и гепарином при смешивании в одном шприце вследствие физико-химической несовместимости.

### Взаимодействие аминогликозидных антибиотиков

Препараты	Результаты взаимодействия
Амилорид	Снижение проникновения аминогликозидов в проксимальные каналы, уменьшение нефротоксичности
Амфотерицин В	Повышение нефротоксичности
Цефалотин	Возрастание частоты ото-, нефротоксических реакций
Цислатин	Возрастание нефротоксичности
Фуросемид, этакриновая кислота	Возрастание ототоксичности
Миорелаксанты	Увеличение опасности развития нейромышечной блокады
Пенициллины, особенно карбенициллин	Физико-химическое взаимодействие со снижением эффективности аминогликозидов
Ванкомицин	Увеличение нефротоксичности
Индометацин	Уменьшение почечного клиренса аминогликозидов

### Дозирование аминогликозидов

Антибиотик	Разовая доза	
	взрослые, дети старше 14 лет	дети до 14 лет
<i>Амикацин</i> Внутримышечно, Внутривенно	0,5 г каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 1,5 г). При введении 1 раз в сутки по 1 - 1,5 г через 24 ч	По 5 - 7,5 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 15 мг/кг); 7,5 - 10 мг/кг по показаниям через 24 ч
<i>Гентамицин</i> Внутримышечно, Внутривенно	0,5 - 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 5 мг/кг). При введении 1 раз в сутки 3 - 4 мг/кг через 24 ч	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 4 мг/кг)
<i>Сизимицин</i> Внутримышечно, Внутривенно	0,5 - 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (макс. суточная доза - 4 мг/кг)	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 4 мг/кг)
<i>Нетилмицин</i> Внутримышечно, Внутривенно	По 0,5 - 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 5 мг/кг). При введении 1 раз в сутки 3 - 4 мг/кг через 24 ч	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза 5 мг/кг) через 24 ч

### Факторы, определяющие дозу аминогликозидов

1.	<b>Ожирение/истощение</b> Так как аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости и не накапливаются в жировой ткани, их дозы при ожирении следует уменьшать. В случае превышения идеальной массы тела на 25% и более дозу, рассчитанную на фактическую массу тела, следует снизить на 25%. У истощенных пациентов дозу, наоборот, следует увеличить на 25%.
2.	<b>Возраст</b> Необходимо уменьшать дозу аминогликозидов у пожилых, так как у них отмечается возрастное снижение клубочковой фильтрации. Новорожденные дети должны получать относительно большую на кг массы тела дозу, поскольку у них увеличен объем распределения. Так, доза гентамицина составляет у них до 7,5 мг/кг/сут. В целом, у новорожденных доза аминогликозидов и кратность введения зависят от двух факторов: степени недоношенности и постнатального возраста. Это связано с незрелостью функции почек, становление которой происходит после рождения.

### Факторы, определяющие дозу аминогликозидов

3.	<b>Функция почек</b> Поскольку аминогликозиды выделяются из организма в неизмененном виде с мочой, при нарушении функции почек необходимо снижать суточную дозу. Наиболее информативный показатель функции почек - клиренс эндогенного креатинина (клубочковая фильтрация), который рассчитывается у взрослых по формуле Кокрофта и Голта (Cockcroft, Gault, 1976), а у детей по формуле Шварца (Schwarz, 1987). Снижение клиренса креатинина более чем на 25% от исходного уровня свидетельствует о возможном нефротоксическом действии аминогликозидов, уменьшение более чем на 50% - является показанием для отмены аминогликозидов.
4.	<b>Тяжесть и локализация инфекции</b> При менингите, пневмонии, сепсисе назначают максимальные дозы; при пиелонефрите, бактериальном эндокардите - средние дозы. Особенно высокие дозы вводят пациентам с муковисцидозом и при ожогах, так как у них значительно нарушено распределение аминогликозидов, но при этом желательно определять концентрацию аминогликозидов в крови.

формула Кокрофта и Голта, 1976

**Для мужчин:**

$$KK = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (ммоль/л)} \times 0,8}$$

**Для женщин:**

$$KK = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (ммоль/л)} \times 0,85}$$

у детей по формуле Шварца (Schwarz, 1987).

**Длина тела**

$$KK = \frac{\text{Длина тела}}{\text{Креатинин сыворотки (ммоль/л)} \times 0,8}$$

где k – возрастной коэффициент перерасчета:

- 0,33 – недоношенные новорожденные в возрасте до 2 лет;
- 0,45 – доношенные новорожденные в возрасте до 2 лет;
- 0,55 – дети в возрасте от 2 до 14 лет;
- 0,55 – девочки старше 14 лет;
- 0,70 – мальчики старше 14 лет.

### Ситуации, при которых фармакокинетический мониторинг аминогликозидов обязателен

Общие	Специальные
Длительность применения больше 5 дней	Хроническая почечная недостаточность
Неопределенность клинических результатов	Транзиторное изменение выделительной функции почек
Высокая лихорадка	Хронический амбулаторный перитонеальный диализ
Конституционные или патологические отклонения (ожирение, истощение, увеличенные объемы внеклеточной жидкости и др.)	Недоношенность, ожоги, муковисцидоз, отсутствие эффекта лечения, ранние признаки нефро-, ототоксичности и др.

### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ АМИНОГЛИКОЗИДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Препарат	Концентрация, мкг/мл	
	пиковая, не менее	остаточная, не более
Гентамицин	6-10	2
Тобрамицин	6-10	2
Нетилмицин	6-10	2
Амикацин	20-30	10

1)	пиковую концентрацию аминогликозидов в сыворотке крови - через 60 мин после внутримышечного введения препарата или через 15 мин после окончания внутривенного введения;
2)	остаточную концентрацию - перед введением очередной дозы.

- Рекомендовать к запрещению использование аминогликозидов для лечения инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей в амбулаторных условиях, как это сделано в г. Москве (Приказ КЗ г. Москвы №211 от 05.05.1999 г.).

### Аминогликозиды: недостатки

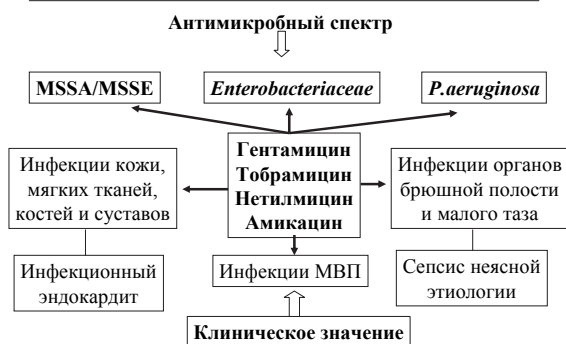
#### Не действуют на:

- Пневмококки
- Анаэробы

#### Побочные эффекты:

- Ототоксичность
- Нефротоксичность

### Аминогликозиды III - IV поколения



### Показания

#### к назначению аминогликозидов

- Инфекции различной локализации, вызванные грамотрицательными бактериями из семейства *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, клебсиеллы, энтеробактеры и др.) и неферментирующими бактериями (ацинетобактеры, *S.maltophilia* и др.) - аминогликозиды III-IV поколений.
- Синегнойная инфекция - аминогликозиды III-IV поколений.
- Энтерококковые инфекции - гентамицин или стрептомицин обязательно в сочетании с пенициллином или ампициллином.
- Туберкулез - стрептомицин, канамицин, амикацин - обязательно в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.
- Зоонозные инфекции: чума, бруцеллез (стрептомицин); туляремия (стрептомицин, гентамицин).



## АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ЛИНКОЗАМИДОВ

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

- Линкомицин был выделен в 1962 г. из актиномицета *Streptomyces lincolnensis*.
- В 1966 г. в результате химической модификации получен клиндамицин, являющийся 7-дезоксидевокси, 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:*

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

## ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

*Механизм действия*

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

## ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

*Спектр активности*

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

## ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

### Фармакокинетика

- Устойчивы к действию соляной кислоты желудочного сока.
- После приема внутрь быстро всасываются из ЖКТ, клиндамицин всасывается значительно лучше, и его биодоступность (90%) не зависит от приема пищи.
- 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)	Нитрофураны	П/синтетические пенициллины
Цефалоспорины	Хинолоны	Цефалоспорины 3-й генерации
Аминогликозиды	Фторхинолоны	Линкомицин
Ванкомицин	Метронидазол	Фторхинолоны
Ко-тримоксазол	Амфотерицин В	Доксициклин
		Макролиды
В печени		В органах гениталий
Пенициллины		Цефалоспорины 2-3-й генерации
Цефалоспорины		Фторхинолоны
Макролиды		Метронидазол
Тетрациклины		Макролиды
Хлорамфеникол		
Метронидазол		
В костях		В предстательной железе
Линкомицин		Ампициллин (амоксиклав)
Тетрациклины		Цефалоспорины 2-3-й генерации
Фторированные пенициллины		Тетрациклины
Цефалоспорины 2-3-й генерации		Фторхинолоны
Фторхинолоны		Макролиды

## ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

### Показания к применению

- Стрептококковый тонзиллофарингит.
- 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

- Хлорохинорезистентная тропическая малярия (клиндамицин в сочетании с хинином).
- Токсоплазмоз (только клиндамицин в сочетании с пириметамином).

## ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

### Нежелательные реакции

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

### ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

#### Противопоказания

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

### ГРУППА ЛИНКОЗАМИДОВ

#### Особые указания

- Внутрь 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 препараты	Уменьшение всасывания линкозамидов, поэтому между приемами этих препаратов необходимы интервалы 3-4 ч.
Антимиастенические препараты	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.

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

#### Клиндамицин.

- Капсулы 0,075 г; 0,15 г и 0,3 г
- Гранулы для сиропа 0,075 г/5 мл
- Раствор для инъекций 0,15 г/мл в ампулах по 2 мл, 4 мл и 6 мл
- Крем вагинальный 2 %
- 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 "клостридиального" 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 микроорганизмом Clostridium difficile*

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

- Тяжесть поражения толстой кишки при псевдомембранозном колите объясняется особенностями возбудителя - *C. difficile*.
- Микроб продуцирует токсин, состоящий из двух компонентов:
  - ✓ энтеротоксин А
  - ✓ цитотоксин В

### Псевдомембранозный колит

*Энтеротоксин А:*

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

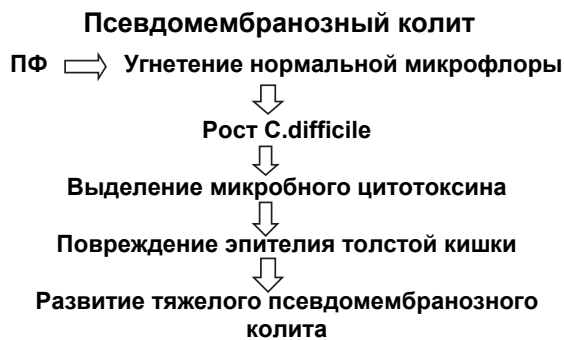
## Псевдомембранозный колит

### Цитотоксин В:

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

## Псевдомембранозный колит

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

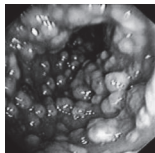
*Диагностика псевдомембранозного колита базируется на 4 основных признаках:*

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

## Псевдомембранозный колит

### Морфологические изменения кишечника.

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



## 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 А 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 А или токсинов А и В, 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, гиповолемия, дегидратация	Крайне редко
Эпидемиология	Внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство	Спорадические случаи
Лечение	Ванкомицин или метронидазол, лечебные диеты	Отмена препарата, антидиарейные препараты, пробиотики

## Псевдомембранозный колит

### Особенности клиники

- Клинически выделяют три формы псевдомембранозного колита по тяжести (легкая, средней тяжести и тяжелая) и по течению (острое, подострое и рецидивирующее).
- 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.
- При среднетяжелых и тяжелых формах даже отмена антибиотика не приводит к исчезновению диареи, стул частый, водянистый, со слизью и кровью.
- Повышается температура, появляются признаки интоксикации – слабость, разбитость, тошнота, рвота. Боли в животе, которые усиливаются перед дефекацией, могут быть ложные позывы, тенезмы.
- Наблюдаются сердечно-сосудистые нарушения – тахикардия, гипотония; явления дегидратации и электролитные расстройства.
- Часто бывают признаки нарушения белкового обмена, по-видимому, вследствие экссудативной энтеропатии.
- Утяжеляет состояние больного развитие осложнений – перфорации кишки и токсического мегаколона.

## Псевдомембранозный колит

### Схема лечения:

- Отмена антибиотиков (если возможно) или замена их на относительно безопасные (аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны).
- Отмена всех антиперистальтических агентов и опиоидных анальгетиков.
- Метронидазол 250 мг 4 раза в день (при системных проявлениях, частоте стула более 4 в сутки или необходимости продолжать антибиотикотерапию).
- Ванкомицин 250 мг 4 раза в сутки (при непереносимости, неэффективности метронидазола или при тяжелой инфекции).
- 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.
- 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).
- Смекта (стандартная дозировка).
- 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 коλεκтомия, но уровень летальности при ее выполнении достигает 57 %.

## Клинический случай

- 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:

- «Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника, осложненный грыжей L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> межпозвоночного диска с S<sub>1</sub> корешковым синдромом».

### Клинический случай

#### Через 5 дней

- Больной было выполнено оперативное вмешательство в объеме транслигаментозной L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> дискэктомии справа.
- 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 38,5С, 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

- **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 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.



**Антибактериальные препараты группы  
гликопептидов, липогликопептидов, липопептидов  
оксазолидинонов.**

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

**Активность антимикробных препаратов в  
отношении различных видов *S. aureus***

<i>S. aureus</i>	PRSA	MRSA	VRSA
<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Пенициллин,</li> <li>➢ Ампициллин,</li> <li>➢ Амоксициллин,</li> <li>➢ Азлоциллин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Оксациллин</li> <li>➢ Цефалоспорины I-II (цефазолин, цефуроксим)</li> <li>➢ Защищенные пенициллины: (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Ванкомицин</li> <li>➢ Телаванцин</li> <li>➢ Тигециклин</li> <li>➢ Цефтобипрол</li> <li>➢ Даптомицин</li> <li>➢ Линезолид (только при непереносимости ванкомицина)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Линезолид</li> <li>➢ Даптомицин?</li> </ul>



**АМП активные в отношении MRSA**

- *Ванкомицин* – природный антибиотик (в медицинской практике с 1958 г.), относящийся к классу гликопептидов (другой представитель класса – тейкоплагин – в РФ не применяется).
- *Линезолид* – первый представитель нового класса синтетических антибактериальных препаратов – оксазолидинонов, в РФ применяется с 2001 г.
- *Даптомицин* – первый представитель класса липопептидов.
- *Телаванцин* – первый представитель класса липогликопептидов.
- *Тигециклин* – первый в новом классе противомикробных препаратов глицилциклинов – является аналогом миноциклина.

**ГЛИКОПЕПТИДЫ**

- В данную группу антибиотиков входят *ванкомицин* и *тейкоплагин*, обладающие преимущественно бактерицидным действием и узким спектром активности.
- Ранее применявшийся препарат ристомицин в настоящее время не используется в связи с высокой токсичностью.
- Главное клиническое значение гликопептидов заключается в их активности против MRSA и энтерококков.

**ВАНКОМИЦИН (*Ванкоцин*, *Эдицин*)**

- Препарат выбора для лечения стафилококковых инфекций, вызванных MRSA и *S. epidermidis*, а также энтерококками (*E. faecalis*, *E. faecium*), устойчивыми к ампициллину и аминогликозидам.

**ВАНКОМИЦИН (*Ванкоцин*, *Эдицин*)**

**Механизм действия**

- Способен нарушать синтез микробной стенки, за счет образования комплекса с ацил-Д-аланил-Д-аланином мукопептида;
- Нарушать структуру и функцию цитоплазматической мембраны;
- Нарушать синтез РНК на уровне рибосом.
- Эффект – бактерицидный.

## ВАНКОМИЦИН (Ванкоцин, Эдицин)

### Спектр активности

Грам(+) кокки:	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Стафилококки, в том числе PRSA, MRSA и <i>S. epidermidis</i>;</li><li>➤ Стрептококки, включая пневмококки, резистентные к пенициллину и другим антибиотикам;</li><li>➤ Энтерококки (<i>E. faecalis</i>, <i>E. faecium</i>).</li></ul>
Анаэробы:	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Клостридии, включая <i>C. difficile</i>.</li></ul>

## ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

### Модификация мишени действия

- Механизм устойчивости к гликопептидам наиболее детально изучен у энтерококков, он связан с синтезом бактериями модифицированной боковой полипептидной цепи.
- Известны три фенотипа устойчивости: VanA, VanB и VanC.
- Детерминанты устойчивости фенотипа VanA локализуются на плазмиде, а фенотипа VanB - в основном на хромосомах.
- Для фенотипа VanA характерен высокий уровень устойчивости к ванкомицину и тейкопланину, для VanB - переменная резистентность

## ВАНКОМИЦИН (Ванкоцин, Эдицин)

### Фармакокинетика

- Практически не всасывается при приеме внутрь.
- Внутримышечное введение не рекомендуется в связи с крайней болезненностью и риском развития некроза тканей.
- Основной путь введения - внутривенный.
- Основные концентрации в системном кровотоке, низкая пенетрация легкие, клапаны сердца, ЦНС, инкапсулированные очаги.
- Через ГЭБ способен проходить только при воспалении оболочек мозга.
- В организме не метаболизируется, выделяется в неизмененном виде через почки.
- $T_{1/2}$  - 6-8 ч при нормальной функции почек.

## ВАНКОМИЦИН (Ванкоцин, Эдицин)

### Нежелательные реакции

- **Флебиты** (наиболее часто).
- При быстром внутривенном введении происходит высвобождение гистамина из тучных клеток с развитием тошноты, гипотензии, гиперемии груди и шеи (синдром "красной шеи", "красного человека").
- **Ототоксичность**: шум в ушах, нарушение слуха (как правило, у лиц пожилого возраста и при нарушении функции почек).
- **Нефротоксичность**: снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит (особенно при сочетании с аминогликозидами и у пациентов с исходными нарушениями функции почек).

## ВАНКОМИЦИН (Ванкоцин, Эдицин)

### Нежелательные реакции

- Со стороны сердечно-сосудистой системы: остановка сердца, приливы, снижение АД, шок (эти симптомы в основном связаны с быстрой инфузией препарата).
- Со стороны пищеварительной системы: тошнота.
- Со стороны системы кроветворения: агранулоцитоз, эозинофилия, нейтропения, тромбоцитопения.
- Дерматологические реакции: эксфолиативный дерматит, доброкачественный пузырчатый дерматоз, зудящий дерматоз, сыпь.
- Аллергические реакции: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, крапивница, васкулит.
- Прочие: озноб, лекарственная лихорадка, анафилактические реакции.

## ВАНКОМИЦИН (Ванкоцин, Эдицин)

### Показания

- Тяжелые системные инфекции, вызванные MRSA, *S. epidermidis*, энтерококками, пенициллинорезистентными пневмококками.
- *C. difficile* - ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит (внутрь).
- Периоперационная антибиотико-профилактика в стационарах, где возбудителями раневой инфекции являются MRSA или *S. epidermidis*.

## ВАНКОМИЦИН (*Ванкоцин, Эдицин*)

### Дозировка

#### Взрослые

- Внутривенно (только капельно!) - 2 г/сут: по 1,0 г каждые 12 ч или по 0,5 г каждые 6 ч на 100-200 мл 5% глюкозы или физиологического раствора NaCl. Каждое введение должно продолжаться не менее 1 ч (!).
- Внутрь - по 0,5 г каждые 6-8 ч.

#### Дети

- Внутривенно капельно - 40-60 мг/кг/сут в 2-4 введения (не более 2,0 г/сут); внутрь 40 мг/кг/сут в 3-4 приема.
- Новорожденные
- Внутривенно капельно - 1-я доза - 15 мг/кг, далее по 10 мг/кг каждые 12 ч (возраст до 7 дней) или каждые 8 ч (возраст > 7 дней).

## Сравнительная характеристика тейкопланина и ванкомицина

	Тейкопланин	Ванкомицин
Антимикробная активность in vitro	Более высокая активность в отношении <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	Более высокая активность в отношении коагулазонегативных стафилококков
Резистентность энтерококков	Некоторые штаммы ВРЭ сохраняют чувствительность к тейкопланину	Частота ВРЭ в США увеличилась в последние годы в несколько раз
Фармакокинетика: Связь с белками, % $T_{1/2}$ - ч	90-97 40-120	Около 50 6-8
Способ применения	Внутримышечно или внутривенно в виде болюса	Медленная внутривенная инфузия

## Сравнительная характеристика тейкопланина и ванкомицина

	Тейкопланин	Ванкомицин
Нагрузочная доза	Требуется	Не требуется
Суточная доза	6 мг/кг или 400 мг	30 мг/кг или 2 г
Кратность введения	1	2-4
Клиническая эффективность	Одинаковая в сравнительных клинических исследованиях	
Переносимость	Частота побочных эффектов не превышает 10%	Частота побочных эффектов составляет 10-20%
Нефротоксичность	0,6% в контролируемых клинических исследованиях при дозе 6 мг/кг	Риск возрастает при сочетании применения с аминогликозидами или петлевыми диуретиками
Синдром «Красного человека»	Крайне редко	Возможна, особенно при быстром в/в введении
Стоимость курса лечения	Одинаковая по данным европейских фармакоэкономических исследований	

## ТЕЙКОПЛАНИН (*Таргоцид*)

### Дозировка

#### Взрослые

- Внутривенно (капельно или струйно) - в 1-е сутки 0,4 г, в последующие по 0,2 г в одно введение;
- при тяжелых инфекциях - три первых введения по 0,4 г каждые 12 ч, далее по 0,4 г каждые 24 ч.
- Начиная со вторых суток можно вводить внутримышечно.

#### Дети

- Внутривенно - до 1 мес.: в 1-е сутки 16 мг/кг, далее по 8 мг/кг/сут в одно введение;
- старше 1 мес.: три первых введения по 10 мг/кг каждые 12 ч, далее по 6-10 мг/кг/сут.

## «ПРОБЛЕМЫ» ВАНКОМИЦИНА

- Недостаточная тканевая пенетрация
  - ✓ легкие, клапаны сердца, ЦНС
- Стафилококки со сниженной чувствительностью к ванкомицину
- Резистентность
  - ✓ Энтерококки – VRE:
    - В ОРИТ США 20-30%.
    - В Европе 2-5%.
    - В России – данные отсутствуют.

## ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫЕ ГРАМ(+) ИНФЕКЦИИ: ПОЧЕМУ ОДНОГО ВАНКОМИЦИНА МАЛО ?

- Возможные проблемы с резистентностью.
- Пациенты с непереносимостью ванкомицина.
- Низкая концентрация в легких.
- Отсутствие пероральной формы.
- Сложность введения.

1. Гучев И.А., Качественная клиническая практика, №2, 2005.  
2. Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К., Качественная клиническая практика, №2, 2004  
3. Georges H. et al Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis, 1997 vol. 16:385-388

## Новые исследуемые АМП

«Целевые» микроорганизмы

Резистентные Грам(+)	Грам(-) и Грам(+), в т.ч. MRSA	Резистентные Грам(-)
Даптомицин	Тигециклин	Дорипенем
Телаванцин	Цефтобипрол	
Далбаванцин	Цефтаролин	
Оритаванцин		
Ориеномицин		

## Липогликопептиды (Телаванцин)

- Инъекционный липогликопептидный антибиотик телаванцин является полусинтетическим дериватом ванкомицина и связывается с концевым дипептидом D-Ala-D-Ala.

## Липогликопептиды (Телаванцин)

### Механизм действия

- Связывается с концевым дипептидом D-Ala-D-Ala, входящим в состав дисахарид-пентапептида - предшественника пептидогликана - основного компонента клеточной стенки микроорганизмов. В результате такого связывания происходит блокада последних стадий синтеза пептидогликана - включения предшественника в растущую цепь этого полимера и образования поперечных сшивок.
- Второй механизм действия, предполагает деполяризацию бактериальной мембраны, которая приводит к нарушению ее целостности. Возможно этот механизм действия обуславливается взаимодействием липофильной (desylaminoethyl) боковой цепи телаванцина с биослоем липидной мембраны бактериальной клетки.
- Двойной механизм действия объясняет более высокую активность телаванцина по сравнению с ванкомицином в отношении Грам-положительных бактерий.

## Липогликопептиды (Телаванцин)

### Спектр активности

- Телаванцин обладает высокой активностью *in vitro* в отношении MSSA и MRSA, испытание демонстрирует быструю концентрационно-зависимую бактерицидную активность в отношении стафилококков.

## Липогликопептиды (Телаванцин)

### Побочные эффекты

- Возможны побочные эффекты со стороны почек. С большой осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью. Во время приема препарата у все пациентов необходимо контролировать состояние функции почек.
- В лабораторных тестах он влиял на протромбиновое время, на международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время, поэтому пробы крови для этих тестов должны быть взяты непосредственно перед введением следующей дозы телаванцина.
- Из-за возможного продления интервала Q-T рекомендуется проявлять осторожность при лечении пациентов, принимавших или принимающих другие препараты с подобным эффектом.
- Нарушения вкуса, тошнота, рвота и пенистая моча.

## Телаванцин (Vibativ)

### Показания к применению

- FDA одобрила инъекционный телаванцин (Vibativ, Theravance, Inc, and Astellas Pharma US, Inc) для применения его у взрослых с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, вызванными восприимчивыми грамположительными бактериями, включая метициллин-резистентные и метициллин-чувствительные штаммы *Staphylococcus aureus*, с режимом терапии один раз в день.
- Решение FDA основано на результатах двух крупных международных двойных слепых рандомизированных исследований ATLAS I and ATLAS II, в которых сравнивалась эффективность применения Vibativ (10 мг на кг массы тела внутривенно один раз в сутки) и ванкомицина (1 г. внутривенно раз в 12 часов).

Источник: FDA Approvals, September 14, 2009

### Липогликопептиды (Телаванцин)

- Рекомендуемая доза телаванцина составляет 10 мг/кг и препарат вводится внутривенно 1 раз в день (в течение 60 мин для уменьшения риска "синдрома красного человека") на протяжении 7-14 дней.
- Перед терапией телаванцином женщины детородного возраста должны пройти серологический тест на наличие беременности; использование телаванцина следует избегать в том случае, если потенциальная выгода для матери не превышает потенциальный риск для плода.

### Новые гликопептиды/гликолипопептиды

- Телаванцин (Theravance Inc. & Astellas)
- Далбаванцин (Pfizer)
- Оритаванцин (Targanta, ожид. FDA 2010)
- ✓ Активны в отношении MRSA + VISA.
- ✓ Более выраженный бактерицидный эффект по сравнению с ванкомицином / тейкопланином.
- ✓ – тканевая пенетрация.
- ✓ – эффективность в отношении MSSA.
- ✓ ? – активность в отношении VRSA.
- ✓ ? – активность в отношении VRE.

### Липопептиды (Даптомицин)

- Даптомицин первоначально был получен из *Streptomyces roseosporus* в рамках программы скринингирования микроорганизмов почвы. Разработка препарата проводилась в Eli Lilly с 1985 г.
- Начальная программа разработки была прекращена после выявления у добровольцев в первой фазе клинических испытаний случаев миопатии, возможно, вызванной применением даптомицина.
- В 1997 г. Cubist Pharmaceuticals Inc. выкупила патент на даптомицин у Lilly и заново начала клинические испытания, используя новый режим дозирования - 1 раз в день — с целью сохранения антимикробного эффекта и уменьшения потенциальной токсичности.
- Chiron BioPharmaceuticals по лицензии Cubist проводит испытание препарата в Европе и некоторых других регионах, кроме США.
- В дальнейшем Даптомицин разрешён в США с 2003 г. для применения при осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных грам(+) возбудителями, а с 2006 г. разрешен при грам(+) осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей в Европе.

### Липопептиды (Даптомицин)

#### Механизм действия

- Механизм действия даптомицина отличается от такового у всех известных на сегодняшний день антибиотиков.
- Молекула представляет собой циклический липопептид, состоящий из 13 аминокислотных остатков, имеющий гидрофильное ядро и гидрофобный хвост.
- Гидрофобный хвост посредством кальций-зависимого механизма необратимо связывается с клеточной мембраной грам(+) бактерий. Формируется канал, приводящий к быстрой деполяризации клеточной мембраны из-за выхода калия и, возможно, других ионов, содержащихся в цитоплазме.
- В результате грубого нарушения процессов синтеза макромолекул наступает гибель бактериальной клетки.
- В отличие от бета-лактамов антибиотиков, бактерицидное действие даптомицина не связано с разрушением клетки.

### Липопептиды (Даптомицин)

#### Спектр активности

- Даптомицин высокоактивен в отношении подавляющего большинства грамположительных аэробных и анаэробных бактерий (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*)
- Высокая активность в отношении грам (+) возбудителей, включая MRSA, штаммы со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA) и устойчивые к ванкомицину.
- Сохраняет активность *in vitro* против энтерококков, устойчивых к ванкомицину.

### Липопептиды (Даптомицин)

#### Приобретенная резистентность

- Устойчивость стафилококков к даптомицину описана, но не распространена.
- По данным Европейского мониторинга антибиотикорезистентности, более 99% MRSA и энтерококков сохраняют чувствительность к даптомицину.
- Проявляет активность в отношении бактерий в биопленках.

### Липопептиды (Даптомицин)

#### Фармакокинетика

- Фармакокинетика даптомицина, как правило, линейная и дозозависимая в диапазоне доз 4–10 мг/кг массы тела 1 раз в сутки на протяжении 14 сут. Равновесная терапевтическая концентрация препарата достигается к 3-му дню лечения.
- Даптомицин имеет относительно длительный период полужизни, составляющий 8-9 ч, что делает возможным его однократное введение в течение дня.
- Связывание даптомицина с белками плазмы, преимущественно альбуминами, составляет приблизительно 92%. Однако его связь с белками плазмы слабее, чем необратимая связь с бактериальной мембраной, а поэтому биодоступность даптомицина значительно выше, чем можно было бы ожидать, судя по уровню связывания с белками.

### Липопептиды (Даптомицин)

#### Фармакокинетика

- Фармакокинетика препарата при дозах 4, 6 и 8 мг/кг в день стабильна и предсказуема (максимальная концентрация (С<sub>max</sub>) составляет 58, 99 и 133 мг/л, 24-часовая площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) составляет 494, 747 и 1130 мг/ч на литр, соответственно).
- Низкий объём распределения (0,1 л/кг) указывает на то, что препарат в основном остаётся в плазме и межклеточной жидкости.
- Даптомицин преимущественно распределяется в высокоvascularизированных тканях и в незначительной степени проникает через ГЭБ и плацентарный барьер при одно- и многократном применении.
- Низкие концентрации в легких.

### Липопептиды (Даптомицин)

#### Фармакокинетика

- Даптомицин в основном выделяется с мочой (78%), при этом около 50% действующего вещества в неизменном виде выделяется с мочой в течение 24 ч. Небольшая часть препарата (6%) выводится с калом.
- Учитывая, что даптомицин не ингибирует и не индуцирует ферменты цитохрома P450, и в настоящее время не известно лекарственных взаимодействий с другими препаратами, даптомицин может использоваться в комбинации с различными другими лекарственными препаратами.

### Липопептиды (Даптомицин)

Торговое название	Кубицин
Класс	Циклический липопептид
T <sub>1/2</sub>	8-9 ч
Связывание с белками	92%
Фармакодинамика	Зависимая от концентрации бактерицидная активность со стойким постантибиотическим эффектом
Спектр	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>S.aureus</i> - MRSA, MSSA, VISA/VRSA;</li> <li>➤ <i>Enterococcus</i>, включая VRE;</li> <li>➤ <i>S.pneumoniae</i>, включая пенициллино-резистентные;</li> <li>➤ <i>S.epidermidis</i></li> </ul>
Доза	4 мг/кг в/в каждые 24 ч (изучается 6 мг/кг)
Изменение дозы при почечной недостаточности	CL <sub>CR</sub> <30 мл/мин - 4 мг/кг каждые 48 ч
Взаимодействие	Нет
Нежелательные явления	Миопатия - мониторинг креатинфосфокиназы (КФК) перед лечением и ежедневно; прекращение лечения, если КФК >5 x ВГН или >1000 Ед/л
Стоимость	\$135 / 500 мг флакон

### Липопептиды (Даптомицин «Кубицин»)

- Даптомицин разрешён в США с 2003 г. для внедрения при осложнённых инфекциях кожи и также мягких тканей, вызванных грам(+) возбудителями.

### Липопептиды (Даптомицин)

#### Основные показания

В качестве средства эмпирической терапии:

- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- Ангиогенные инфекции, включая катетер-ассоциированные.
- Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана.

В качестве средства этиотропной терапии:

- Инфекции любой локализации (кроме бронхолегочных), вызванные MRSA.
- Стафилококковые инфекции при аллергии к б-лактамам антибиотикам.
- Стафилококковая бактериемия.

При лечении заболеваний, вызванных смешанными инфекциями, Кубицин назначают в составе комбинированной терапии.

## Липопептиды (Даптомицин)

- 5 октября и 16 ноября 2007 г. Управление по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) одобрило внесение изменений в аннотацию к препаратам даптомицин для инъекций (Кубицин/Cubicin, компания Cubist Pharmaceuticals) и эртапенем натрия для инъекций (Инванз/Invanz, компания Merck & Co, Inc), затрагивающих безопасность антибиотиков. Новые сведения касаются возможности развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи на фоне терапии данными антибактериальными препаратами.
- FDA рекомендует принимать во внимание тот факт, что у всех пациентов с симптомами диареи после приема антибиотиков может иметь место антибиотик-ассоциированная диарея. Требуется тщательное изучение данных медицинского анамнеза в связи с риском возникновения случаев ААД с поздним началом заболевания. Так, имеются сообщения о случаях *C. difficile*-ассоциированной диареи, возникших через более чем 2 месяца после завершения курса антимикробной терапии.

• О внесении изменений в инструкции по применению  
• марта 27, 2008 от Доктор

## Липопептиды (Даптомицин)

- Препарат применяется внутривенно (30-минутная инфузия) в дозе 4 мг/кг 1 раз в сутки при инфекциях кожи и мягких тканей, в дозе 6 мг/кг при стафилококковой бактериемии и эндокардите.
- Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин). Пациентам с клиренсом креатинина  $\geq 30$  мл/мин не требуется коррекция дозы препарата Кубицин. Необходимо тщательно контролировать реакцию в ответ на лечение и функцию почек у пациентов с почечной недостаточностью.
- Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин). Интервалы между отдельными дозами должны быть увеличены до 48 ч у пациентов с клиренсом креатинина  $\leq 30$  мл/мин. Клинический ответ на лечение и состояние функции почек у таких пациентов нужно тщательно контролировать. Такая же коррекция дозировки рекомендована для пациентов, находящихся на гемодиализе или непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе.

## Липопептиды (Даптомицин)

### Особые указания.

- Период беременности и кормления грудью. В период беременности Кубицин применяют только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода/ребенка. Нет данных о проникновении даптомицина в грудное молоко. На время применения препарата прекращают кормление грудью.
- Дети. Исследования у детей в возрасте младше 18 лет не проводились, поэтому Кубицин не рекомендуется применять для лечения этой возрастной категории.
- Во время лечения, особенно в большой дозе, возможно развитие обратимой миопатии (мышечная боль, слабость) и/или повышение в крови креатинфосфокиназы (КФК), которые проходят после отмены препарата в течение 3 и 7–10 дней соответственно. Во время лечения следует каждые 5–7 дней контролировать концентрацию в крови КФК.

## Липопептиды (Даптомицин)

### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- Инфекции и инвазии: грибковые инфекции, инфекции мочеполовой системы.
- Со стороны крови и лимфатической системы: анемия, эозинофилия, тромбоцитоз.
- Со стороны метаболизма: снижение аппетита, гипергликемия.
- Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, парестезии, ощущение тревоги, диссомния.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: суправентрикулярная аритмия, ощущение приливов, АГ, гипотензия.
- Со стороны ЖКТ: боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота.
- Со стороны гепатобилиарной системы: желтуха.
- Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, мышечная слабость, рабдомиолиз.
- Со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность.
- Со стороны репродуктивной системы: вагинит.
- Общие нарушения и местные реакции: повышенная утомляемость, гипертермия, озноб, общая слабость, реакции в месте введения.
- Со стороны лабораторных показателей: нарушение электролитного баланса, повышение КФК, креатинина, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ЛДГ в плазме крови.
- Со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, анафилаксия, легочная эозинофилия.

## Липопептиды (Даптомицин)

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Повышенная чувствительность к даптомицину или другим компонентам препарата.
- Дети в возрасте младше 18 лет.
- Кубицин не применяют для лечения пневмонии.

## Липопептиды (Даптомицин)

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

- Даптомицин не влияет на метаболизм, опосредованный цитохромом P450.
- Данные в отношении совместного применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и Кубицина ограничены, поэтому при применении Кубицина необходимо временно прекратить использование ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.
- Изучалось лекарственное взаимодействие Кубицина с азтреонамом, тобрамицином, варфарином, симвастатином и пробенецидом. Кубицин не влияет на биодоступность азтреонама, варфарина и пробенецида.
- Клинически значимое взаимодействие между Кубицином и тобрамицином неизвестно, поэтому совместно данные препараты применяют с осторожностью.
- Кубицин несовместим с растворителями, содержащими глюкозу.

### Липопептиды – даптомицин

**Бактерицидная активность в отношении MRSA и VRE**

- Не уступает по эффективности ванкомицину
  - 4 мг/кг в сутки: инфекции кожи и мягких тканей
  - 6 мг/кг в сутки: бактериемия
- [Drugs 2007;67:1483]
- Мало эффективен при пневмонии из-за низких легочных концентраций (связывается сурфактантом)
  - Начаты РКИ при НП в дозе 8 мг/кг
- Эффективен при эндокардите трикуспидального клапана [Falagas et al. J Antimicrob Chemother, 2007;60:7–19]

### Липопептиды (Даптомицин)

- Он относится к категории антибиотиков, активных против резистентных грамположительных кокков вследствие своей предсказуемой активности в отношении почти всех штаммов MRSA, *S. epidermidis* и ванкомицинорезистентных энтерококков.
- Его недостаточная эффективность при пневмонии привлекла внимание к роли некоторых из современных работ, подчеркивающих значение пенетрации препарата в эпителиальную внутриклеточную среду, изучению которых до сих пор уделялось недостаточное внимание.

### Группа оксазолидинонов

- Из оксазолидинонов, являющихся одной из новых групп синтетических АМП, в клинической практике применяется антибиотик линезолид.
- Зарегистрирован FDA в 2000 году.
- Зарегистрирован в России - конец 2000 года

### Оксазолидиноны

- Первый представитель класса – линезолид
- Антимикробная активность - Грам(+), вкл. MRSA
- Сохраняет активность в отношении ванкомицино-резистентных энтерококков (VRE) и стафилококков со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA)
- Резистентных к линезолиду штаммов в РФ не выявлено
- Возможность парентерального и перорального применения

### Линезолид

#### Механизм действия

- Линезолид оказывает преимущественно бактериостатическое действие за счет нарушения синтеза белка на 70S рибосом.
- В отношении пневмококка, *B. fragilis* и *C. perfringens* действует бактерицидно.
- Перекрестной резистентности с другими классами АМП не отмечено.

### Линезолид– механизм действия в бактериальной клетке



Norby R. Expert Opin Pharmacother. 2001; 2:293-302



## Линезолид

### Спектр активности

- Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus* spp. (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus* spp. (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S. pneumoniae* (в том числе АРП), *Streptococcus* spp., *Nocardia* spp., *Corynebacterium* spp., *L. monocytogenes*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp.

## Линезолид

### Спектр активности

- Линезолид не действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов, однако проявляет умеренную *in vitro* активность в отношении *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Legionella* spp., *N. gonorrhoeae*, *B. pertussis*, *F. meningosepticum*, *P. multocida*, а также некоторых грамотрицательных анаэробов (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *F. nucleatum*).
- Но практического значения это не имеет.

## Линезолид

### Приобретенная резистентность

- Устойчивость стафилококков к линезолиду описана, но не распространена.
- В настоящее время все стрептококки и пневмококки сохраняют чувствительность к линезолиду.

## Линезолид - активность *in vitro*

Микроорганизмы	МПК <sub>90</sub> (мг/л)	Диапазон МПК (мг/л)	Чувств. (% штаммов)
MSSA	2	1-2	100
MRSA	2	1-2	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	4	100
<i>Enterococcus faecium</i>	4	4	100
<i>S. pneumoniae</i> (Pen-S)	1	1-2	100
<i>S. pneumoniae</i> (Pen-I)	2	0.5-2	100
<i>S. pneumoniae</i> (Pen-R)	2	1-2	100

Pen-S – пенициллин – чувствительные штаммы  
Pen-I – штаммы с промежуточной чувствительностью к пенициллину  
Pen-R – штаммы, резистентные к пенициллину

Adapted from Johnson AP, et al. J Antimicrob Chemother. 2000;45:225 - 230.

## ЛИНЕЗОЛИД - ФАРМАКОКИНЕТИКА

Параметры	600 мг в/в	600 мг внутрь
C <sub>max</sub> , мкг/мл	12,9	12,7
Биодоступность, %	100	
Связь с белками плазмы, %	31	
T <sub>1/2</sub> , ч	5	
Экскреция	с мочой* – 85%, с фекалиями** – 9%	
Выведение при гемодиализе	Да	

\* - выводится в виде метаболитов (50%) и неизмененного препарата (35%)  
\*\* - выводится в виде метаболитов (9%)

Инструкция по медицинскому применению препарата Зивокс-таблетки, одобрена Росздравнадзором 13.01.2006, инфузионный раствор и суспензия – одобрена ФТК МЗ РФ 29.04.04, пр. № 2 П

## Линезолид

### Фармакокинетика

- При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается.
- Биодоступность составляет около 100 %, не зависит от пищи.
- Максимальные концентрации в крови достигаются через 1-2 ч.
- Связывание с белками достигает 31 %.
- Распределяется во многих тканях и средах организма.
- Метаболизируется в печени.
- Экскретируется преимущественно с мочой в основном в неактивном состоянии.
- Период полувыведения - 4,5-5,5 ч, не зависит от возраста пациента и функции почек и печени.

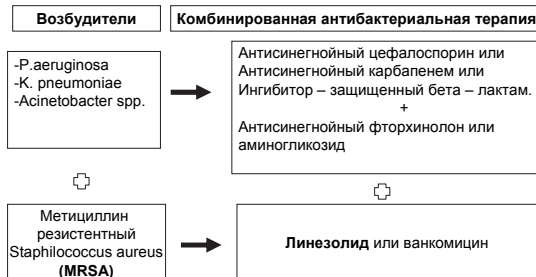
### Проникновение в ткани ткань/плазма, %

Ткань	Ванкомицин	Линезолид
Кости	7 – 13 %	60 %
Жидкость, омывающая эпителий	11 -17 %	450 %
Ликвор	0-18 %	70 %
Жидкость кожного волдыря	-	104 %
Мышцы	30 %	94 %
Перитонеальный диализат	20 %	61 %

Graziani 1988; 2. Matzke 1986; 3. Albanese 2000; 4. Georges 1997; 5. Lanier 1993; 6. Daschner 1987; Blevins 1984; 8. Wilson 2000; 9. Stahl 1987; 10. Wrase 1986; 11. Frank 1997; 12. Lovering 2002; Conte 2002; 14. Gee 2001; 15. Gendjar 2001

### Руководство ATS – IDSA по лечению пневмонии 2005

Стартовая эмпирическая терапия НП и ВАП у пациентов с факторами риска в отношении мультирезистентных штаммов возбудителей при тяжести состояния A II:



ATS – IDSA Guidelines Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:388

### Линезолид

#### Нежелательные реакции

- **Печень:** повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, увеличение уровня билирубина в крови.
- **Кровь:** обратимая анемия и тромбоцитопения.

### Процент пациентов с гематологическими показателями ниже 75 % от нормального уровня\*

Показатель	Любая продолжительность лечения		Продолжительность лечения > 2 нед.	
	Линезолид	Препараты сравнения	Линезолид	Препараты сравнения
Гемоглобин (г/дл)	6,6 (118/1875)	6,4 (110/1762)	9,0 (64/708)	6,5 (43/662)
Тромбоциты (x 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	2,9 (36/1243)	1,6 (19/1174)	4,1 (19/461)	1,0 (4/403)
Нейтрофилы (x 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	3,3 (55/1612)	3,4 (54/1612)	4,7 (31/664)	3,7 (23/622)

\* Для нейтрофилов < 50 % от нижней границы нормы

Препараты сравнения: ванкомицин, цефтриаксон, цефподоксим, кларитромицин, оксациллин-диклоксациллин)

Stanton L. Gerson et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Aug. 2002, p.2723-2726

### Линезолид

#### Предупреждения

- **Беременность.** Исследований безопасности у беременных не проводилось, поэтому не следует назначать линезолид при возможности проведения альтернативной терапии.
- **Кормление грудью.** Нет данных по проникновению линезолида в грудное молоко, в связи с чем кормящим женщинам можно применять только в случае крайней необходимости.
- **Кровь.** Может развиваться обратимая анемия и/или тромбоцитопения (риск выше при длительной терапии), поэтому у пациентов с повышенным риском кровотечения, анемией и/или тромбоцитопенией в анамнезе, а также у пациентов, получающих антикоагулянты, или при терапии линезолидом более 2 нед необходимо контролировать число тромбоцитов и уровень гемоглобина.

### Линезолид в педиатрии

- В апреле 2004 г Зивокс был разрешен к применению у новорожденных.

Показания	Разовая доза и способ применения*	Рекомендуемая продолжительность лечения
Внебольничная пневмония Госпитальная пневмония Инфекции кожи и мягких тканей	10 мг/кг массы ВВ или внутрь каждые 8 часов.	10-14 дней
Инфекции, вызванные Enterococcus spp.	10 мг/кг массы ВВ или внутрь каждые 8 часов.	14-28 дней

\* Для детей с рождения до 12 лет.

Для детей старше 12 лет дозы Зивокса соответствуют взрослым.

Инструкция по медицинскому применению препарата Зивокс, одобрена ФЛК МЗ РФ 29.04.2004, лр. № 271

## Линезолид

### Основные показания.

- Инфекции любой локализации, вызванные MRSA (средство выбора).
- Стафилококковые инфекции (*S. aureus*, *S. epidermidis*) при аллергии к пенициллинам и цефалоспорином.
- Инфекции, вызванные *E. faecium* (средство выбора).
- Инфекции, вызванные ванкомицинорезистентными энтерококками (средство выбора).
- Тяжелые инфекции, вызванные устойчивыми к ампициллину штаммами *E. faecalis*.

### В качестве средства эмпирической терапии.

- Госпитальная пневмония при риске MRSA (средство выбора).
- Госпитальные инфекции кожи и мягких тканей.
- Катетерассоциированный ангиогенный сепсис.
- Перитонит при перитонеальном диализе.
- Фебрильная нейтропения – на втором этапе при неэффективности стартовой терапии.

### Дополнительные показания

- Вентиляторассоциированная пневмония у пациентов высокого риска (APACHE> 20) – в комбинации с антипсевдомонадными цефалоспорином III–IV поколения или карбапенемами.
- Внебольничная пневмония стафилококковой этиологии.

## Лечение инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ). Руководство IDSA – Американского общества по инфекционным заболеваниям, 2005

- Эмпирическая терапия должна включать антибиотики, активные против резистентных микроорганизмов.
- Для пациентов с тяжелыми инфекциями, а также в случае неэффективности эмпирической терапии:
  - В случае *S. aureus* врач должен учесть возможную резистентность и использовать препараты, эффективные в отношении MRSA (напр., ванкомицин, линезолид или даптомицин).

*Adapted from Stevens DL, et al. Clin Infect Dis. 2005; 41:1373-1406.*

## Линезолид

- Препарат выбора при MRSA инфекциях кожи и мягких тканей
  - Клиническая эффективность выше ванкомицина на 10%
  - Эрадикация MRSA на 22% выше ванкомицина ( $P<0.001$ )  
[Weigelt e.a., 2003]
- Препарат выбора при НПивл, вызванной MRSA
  - Концентрации линезолида в легких в 6-8 раз выше концентраций ванкомицина
  - Превосходит ванкомицин по клинической эффективности в 3 раза
  - Летальность на фоне линезолида в 2,2 раза ниже по сравнению с ванкомицином  
[M.Kollef e.a. ICM 2004;30:388-94]
- При ангиогенных инфекциях/бактериемии не имеет преимуществ по сравнению с ванкомицином.

## Линезолид (Зивокс)

- Пакеты п/э для ВВ инфузии, 2 мг/мл, 300 мл.
- Пакеты п/э для ВВ инфузии, 2 мг/мл, 100 мл.
- Таблетки, 0,4 г. и 0,6 г. № 10.
- Гран. д/сусп. д/приема внутрь 100 мг/5 мл – 150 мл.

## Линезолид

### В/в

- Взрослые: 0,6 г каждые 12 ч.
  - Дети от 5 лет: 10 мг/кг (но не более 0,6 г) каждые 12 ч.
  - Вводят путем медленной инфузии в течение 20-30 мин
- Внутрь (независимо от приема пищи)**
- Взрослые: 0,6 г каждые 12 ч.
  - Дети от 5 лет: 10 мг/кг (но не более 0,6 г) каждые 12 ч.
- Длительность фармакотерапии:
- ✓ Внебольничная и госпитальная пневмония в/в или внутрь, 10-14 дней.
  - ✓ Инфекции кожи и мягких тканей в/в или внутрь, 10-14 дней.
  - ✓ Энтерококковые инфекции - в/в или внутрь, 14-28 дней.

## Линезолид

### Лекарственные взаимодействия

- Линезолид в растворе для инфузий несовместим с цефтриаксоном, амфотерицином В, диазепамом, пентамидином, фенитоином, эритромицином и ко-тримоксазолом.
- Линезолид является слабым обратимым ингибитором МАО, в связи с чем у некоторых пациентов может приводить к умеренному усилению прессорного эффекта дофамина, псевдоэфедрина и фенилпропаноламина.

## Руководство ATS – IDSA, 2005

### MRSA:

- Линезолид является альтернативой ванкомицину для лечения ВАП, вызванной MRSA, и может быть предпочтителен на основании данных анализа 2-х проспективных рандомизированных исследований. Линезолид также предпочтителен у пациентов с почечной недостаточностью и/или получающих нефротоксичные препараты...
- ...хотя ванкомицин является стандартом терапии заболеваний, обусловленных MRSA, данные клинических исследований свидетельствуют о риске клинической неудачи 40 % и более в отношении ВАП, обусловленной MRSA (при использовании в стандартной дозе 1 г каждые 12 часов)...Данные исследования позволяют предположить, что случаи неудачи терапии ванкомицином могут быть связаны с неадекватным дозированием.

ATS – IDSA Guidelines Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:388

## АМП активные в отношении MRSA

### Антимикробная активность

- Антибиотики этих классов проявляют преимущественную активность против грамположительных микроорганизмов, в том числе полирезистентных.
- Основные представители этих классов – ванкомицин, линезолид и даптомицин – имеют сходный спектр антимикробной активности, за исключением грамотрицательных анаэробных бактерий, против которых активен только линезолид.
- Основные различия между этими препаратами заключаются в том, что линезолид и даптомицин сохраняют активность против резистентных к ванкомицину энтерококков и стафилококков, клиническое значение которых в последние годы возросло.

## АМП активные в отношении MRSA

### Особенности фармакокинетики

- Ванкомицин и даптомицин применяются исключительно парентерально, линезолид имеет две лекарственных формы – для в/в инфузий и приема внутрь (абсолютная биодоступность около 100%).
- Основные фармакокинетические различия между этими препаратами заключаются в способности проникать в ткани микроорганизма.
- Для ванкомицина характерны более высокие концентрации в крови. Тканевые концентрации ванкомицина низкие, и в некоторых тканях (респираторный тракт, клапаны сердца, жир, кости, ЦНС) терапевтические концентрации обычно не достигаются.
- Линезолид проникает в ткани в гораздо большей степени, и терапевтические концентрации в тканях дыхательных путей, костях, ЦНС обычно достигаются (по клапанам сердца данных нет).
- Даптомицин создает терапевтические концентрации в большинстве тканей, за исключением легких.
- Ванкомицин и даптомицин выводятся почками, линезолид метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся с мочой.

## АМП активные в отношении MRSA

### Основные показания

- Инфекции любой локализации, вызванные метициллин-резистентными стафилококками – MRSA (средство выбора).
- Стафилококковые инфекции (*S. aureus*, *S. epidermidis*) при аллергии к пенициллинам и цефалоспорином.
- Инфекции, вызванные *E. faecium* (средство выбора).
- Тяжелые инфекции, вызванные устойчивыми к ампициллину штаммами *E. faecalis* (средство выбора).
- Инфекционный эндокардит, вызванный *S. viridans*, *S. bovis* (при аллергии к б-лактамам), *E. faecalis* (в комбинации с гентамицином).
- Менингит, вызванный пенициллин-резистентными пневмококками.
- Антибиотикассоциированная диарея, вызванная *C. difficile* – псевдомембранозный колит (средство выбора).

## АМП активные в отношении MRSA

### В качестве средства эмпирической терапии

- Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана.
- Инфекционный эндокардит протезированного клапана (средство выбора).
- Катетерассоциированный ангиогенный сепсис (средство выбора).
- Посттравматический или послеоперационный гнойный менингит – в комбинации с цефалоспорином III–IV поколения или карбапенемами (средство выбора).
- Перитонит при перитонеальном диализе.
- Фебрильная нейтропения – на втором этапе при неэффективности стартовой терапии (средство выбора).

### Дополнительные показания

- Вентиляторассоциированная пневмония у пациентов высокого риска (APACHE-20) – в комбинации с антипсевдомонадными цефалоспорином III–IV поколения или карбапенемами.
- Госпитальные инфекционные осложнения у больных, находящихся на гемодиализе.

## Перспективные препараты активные в отношении MRSA и VRE

### Производные ацилдепептидов

- Объединенная группа исследователей из Брауновского университета и Массачусетского технологического института усовершенствовала структуру ацилдепептидов (acyldepsipeptides, или ADEP) – веществ, обладающих антибактериальными свойствами.
- Они связываются с белком бактериальной клетки, который работает как "чистильщик клеточного мусора". Этот белок, называемый ClpP, разрушает те белки, которые свернуты неправильно или повреждены, и могут быть вредны для клетки".
- Однако при связывании бактериального белка ClpP с молекулой ацилдепептида протеин уже не может действовать избирательно. По сути, связавшись с молекулой ADEP, белок-чистильщик начинает "буйствовать" и уничтожать нормальные белки бактериальной клетки, что в итоге приводит к ее гибели.
- Поставленные в пробирке опыты показали большую эффективность данного антибиотика в отношении золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), фекального энтерококка (*Enterococcus faecalis*), пневмококка (*Streptococcus pneumoniae*).

### АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ТЕТРАЦИКЛИНОВ И ГЛИЦИКЛИНОВ

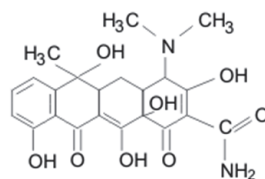
составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

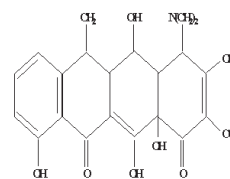
д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

### ТЕТРАЦИКЛИНЫ



### ДОКСИЦИКЛИНА МОНОГИДРАТ



### Общие свойства тетрациклинов

- ✓ широкий спектр антимикробного действия;
- ✓ полная перекрестная устойчивость микроорганизмов;
- ✓ близкие фармакологические свойства;
- ✓ сходные побочные явления.

### Классификация тетрациклинов:

- Биосинтетические (*тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин*);
- Полусинтетические (*метациклин, доксициклин* и ряд других, имеющих меньшее практическое значение).
- В настоящее время применяют в медицинской практике *тетрациклин, хлортетрациклин* используют лишь в ветеринарии,
- Окситетрациклин служит исходным сырьем для синтеза метациклина и доксициклина.

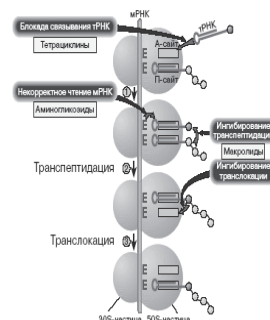
### Тетрациклиновые антибиотики

- Наибольшее клиническое значение тетрациклины (природный тетрациклин и полусинтетический доксициклин) сохраняют при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, некоторых зоонозах, тяжелой угревой сыпи.

### Тетрациклиновые антибиотики

#### Механизм действия

- Тетрациклины соединяются с 30S-частицей и ингибируют мРНК-зависимое связывание аминоацил-тРНК с А-сайтом, угнетая начальную стадию белкового синтеза.
- В механизме действия тетрациклинов важное место отводят их способности хелатировать ионы магния.
- Связывая  $Mg^{2+}$ , тетрациклины могут понижать концентрацию  $Mg^{2+}$  ниже оптимальной для работы рибосомы.



### Тетрациклиновые антибиотики

#### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- Оказывают бактериостатическое действие, связанное с подавлением белкового синтеза в результате взаимодействия с 30s-субъединицами рибосом бактерий.
- Они специфически подавляют ферменты, участвующие в процессе связывания транспортной РНК с акцепторами рибосом.

### Тетрациклиновые антибиотики

#### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- Являясь ингибиторами биосинтеза белка, тетрациклины воздействуют на рибосомы клеток млекопитающих.
- Этот антианаболический эффект наблюдается главным образом при использовании препаратов в высоких концентрациях.

### Тетрациклиновые антибиотики

#### СПЕКТР АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ:

- Тетрациклины считаются АМП с широким спектром антимикробной активности, однако в процессе их многолетнего использования многие бактерии приобрели к ним резистентность.

### Тетрациклиновые антибиотики

#### СПЕКТР АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ:

- Среди грамположительных кокков наиболее чувствителен пневмококк 40-60%.
- В то же время устойчивы более 50% штаммов *S. pyogenes*, более 70% нозокомиальных штаммов стафилококков и подавляющее большинство энтерококков.
- Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *M. catarrhalis*, а многие гонококки резистентны.

### Тетрациклиновые антибиотики

#### СПЕКТР АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ:

- Тетрациклины действуют на некоторые грамположительные и грамотрицательные палочки - листерии, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, иерсинии, кампилобактеры (включая *H. pylori*), бруцеллы, бартонеллы, вибрионы (включая холерный), возбудителей паховой гранулемы, сибирской язвы, чумы, туляремии.
- Большинство штаммов кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, энтеробактера устойчивы.

### Тетрациклиновые антибиотики

#### СПЕКТР АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ:

- Тетрациклины активны в отношении спирохет, лептоспир, боррелий, риккетсий, хламидий, микоплазм, актиномицетов, некоторых простейших.
- Среди анаэробной флоры к тетрациклинам чувствительны клостридии (кроме *C. difficile*), фузобактерии, *P. acnes*.
- Большинство штаммов бактероидов устойчивы.

## Тетрациклиновые антибиотики

### Фармакокинетика

- При приеме внутрь хорошо всасываются (до 66% от принятой дозы), причем доксициклин лучше, чем тетрациклин.
- Биодоступность доксициклина не изменяется, а тетрациклина - в 2 раза уменьшается под влиянием пищи.
- Распределяются во многих органах и средах организма, причем доксициклин создает более высокие тканевые концентрации, чем тетрациклин.
- Через неповрежденный гематоэнцефалический барьер проникают плохо, но при воспалительных процессах в оболочках мозга поступление в спинномозговую жидкость значительно повышается.

## Тетрациклиновые антибиотики

### Фармакокинетика

- Избирательно накапливается в костях, зубах, печени, селезенке, в значительном количестве накапливается в тканях опухолей.
- Тетрациклины обладают высокой способностью проходить через плаценту и проникать в грудное молоко.

## Распределение антибактериальных препаратов в тканях

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

## Тетрациклиновые антибиотики

### Фармакокинетика

- $T_{1/2}$  тетрациклина составляет 8 часов.
- Доксициклин имеет в 2-3 раза более длительный период полувыведения по сравнению с тетрациклином, который равен 16-24 часа.
- Экскреция гидрофильного тетрациклина осуществляется преимущественно почками, более липофильный доксициклин выводится не только почками, но и ЖКТ.
- При гемодиализе тетрациклин удаляется медленно, а доксициклин не удаляется вообще.

## ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ДОКСИЦИКЛИНА

ВОЗБУДИТЕЛЬ	ЗАБОЛЕВАНИЕ
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Бессимптомная инфекция половых органов, воспалительные заболевания органов малого таза, трахома
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Пневмония
<i>Chlamydia psittaci</i>	Орнитоз
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Пневмония
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Негонококковый уретрит
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Негонококковый уретрит

## ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ДОКСИЦИКЛИНА

ВОЗБУДИТЕЛЬ	ЗАБОЛЕВАНИЕ	МЕСТО ДОКСИЦИКЛИНА
Риккетсии	Лихорадка скалистых гор, Q-лихорадка, сыпной тиф	1 – го ряда
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Паховая гранулема	1 – го ряда
<i>Yersinia pestis</i>	Чума	1 – го ряда
<i>Francisella tularensis</i>	Туляремия	1 – го ряда
<i>Borellia burgdorferi</i>	Болезнь Лайма	1 – го ряда
<i>Vibrio cholerae</i>	Холера	1 – го ряда
<i>Brucella spp.</i>	Бруцеллез	1 – го ряда

### ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ДОКСИЦИКЛИНА

ВОЗБУДИТЕЛЬ	ЗАБОЛЕВАНИЕ	МЕСТО ДОКСИЦИК- ЛИНА
<i>Treponema pallidum</i>	Сифилис	2 – го ряда
<i>Listeria monocytogenes</i>	Листерия	2 – го ряда
<i>Bacillus anthracis</i>	Сибирская язва	2 – го ряда
<i>Actinomyces israelii</i>	Актиномикоз	2 – го ряда
<i>Clostridium spp.</i>	Столбняк и другие инфекции	2 – го ряда

### Тетрациклиновые антибиотики

- Тетрациклины можно применять для лечения инфекций, вызванных многими другими возбудителями, если определялась чувствительность к препаратам этой группы.
- Доксциклин назначают для эрадикации *H. pylori*.
- В связи с широким распространением устойчивых к тетрациклину штаммов, бактериостатическим механизмом действия, относительно высокой частотой возникновения побочных реакций, а также в результате внедрения в медицинскую практику новых эффективных и малотоксичных антибиотиков значение тетрациклинов и объем их применения значительно уменьшаются.

### Тетрациклиновые антибиотики

#### Нежелательные реакции

- **ЖКТ:** боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- **ЦНС:** головокружение, неустойчивость; повышение внутричерепного давления при длительном приеме (синдром псевдоопухоли мозга).
- **Печень:** гепатотоксичность, вплоть до развития жировой дистрофии или некроза печени.
- **Кости:** нарушение образования костной ткани, замедление линейного роста костей (у детей).

### Тетрациклиновые антибиотики

#### Нежелательные реакции

- **Метаболические нарушения:** нарушение белкового обмена с преобладанием катаболизма, нарастание азотемии у пациентов с почечной недостаточностью.
- **Фотосенсибилизация:** сыпь и дерматит под влиянием солнечного света, причем поражение кожи нередко сочетается с поражением ногтей.
- **Местные реакции:** тромбофлебит (при в/в введении).

### Тетрациклиновые антибиотики

#### Нежелательные реакции

- **Другие:** глоссит, эзофагит, эрозии пищевода (чаще при приеме капсул); панкреатит; угнетение нормальной микрофлоры ЖКТ и влагалища, суперинфекция, включая орофарингеальный, кишечный и вагинальный кандидоз, кандидозный стоматит, гиповитаминоз В, режес *C. difficile*-ассоциированный колит.

### Тетрациклиновые антибиотики

#### Нежелательные реакции

- Возможно отложение тетрациклинов в костях скелета плода при приеме этих антибиотиков в период беременности.
- Применение у детей дошкольного возраста приводит нередко к отложению препаратов в зубной ткани и дентине, что способствует гипоминерализации зубов, их потемнению, гипоплазии эмали, кариесу.
- Тяжелые побочные реакции могут развиваться под воздействием продуктов распада тетрациклинов, что определяет необходимость строго избегать назначения препаратов с истекшим сроком годности.



## Тетрациклиновые антибиотики

### Противопоказания

- Возраст до 8 лет.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Тяжелая патология печени.
- Почечная недостаточность (тетрациклин).

## Тетрациклиновые антибиотики

### Особые указания

- Тетрациклин нельзя принимать одновременно с молоком или другими молочными продуктами, так как при этом нарушается абсорбция антибиотика.
- Пероральные препараты тетрациклинов необходимо принимать стоя и запивать полным стаканом воды в целях профилактики повреждения пищевода (эзофагит, изъязвление) и раздражения слизистой оболочки ЖКТ.
- Тетрациклин следует обязательно принимать натощак - за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи.

## Взаимодействие с другими ЛП

Препараты	Результат взаимодействия
Средствами, содержащими ионы металлов	Образование неактивных хелатов. Поэтому между приемами перечисленных препаратов и тетрациклинов необходимо соблюдать интервалы 1-3 ч.
Барбитураты, фенитоин, карбамазепин	Снижается противомикробная активность, вследствие усиления метаболизма антибиотика за счет индукции микросомальных ферментов печени
Пенициллины, цефалоспорины	Снижение антимикробного действия (антагонизм бактерицидных и бактериостатических антибиотиков)
Литий, дигоксин	Повышается концентрация лития, дигоксина в плазме.
Оральные антикоагулянты	Усиливается эффект антикоагулянтов, вследствие ингибирования их метаболизма в печени

## Взаимодействие с другими ЛП

Препараты	Результат взаимодействия
Колестирамин, колестипол	Нарушение всасывания тетрациклинов
Ретинол (витамин А)	Развитие внутричерепной гипертензии
Метоксифлуран	Повышение риска нефротоксичности
Метотрексат, теofilлин	Повышение риска токсичности
Бигуаниды (метформин)	Повышение риска развития лактацидоза
Тимеросал	У пациентов, пользующихся для хранения контактных линз раствором, содержащим тимеросал, возможно развитие воспалительной реакции со стороны глаз

### Тетрациклин, способ применения и дозы:

- Тетрациклин назначают внутрь взрослым - по 250-500 мг каждые 6 ч.
- Детям старше 8 лет назначают по 25-50 мг/кг каждые 6 ч.
- Наружно применяют несколько раз в сутки, при необходимости накладывают слабую повязку.
- Местно - 3-5 раз/сут.
- Курс лечения составляет в среднем 5—7 дней.

## Тетрациклиновые антибиотики

### ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ:

- **Метациклин** (синоним рондомицин) — полусинтетическое производное окситетрациклина.
- По антимикробному спектру сходен с природными ТЕТРАЦИКЛИНАМИ.
- Метациклин отличается по фармакокинетическим показателям.
- При заболеваниях средней тяжести суточная доза для взрослых составляет 0,6 г; при тяжелом течении она может быть удвоена; препарат принимают 2—3 раза в день.

**Доксициклин** (синоним **вибрамицин**) — полусинтетическое производное окситетрациклина.

- Спектр антимикробного действия доксициклина в основном соответствует другим тетрациклинам.
- Основное преимущество — пролонгированное действие, превосходящее метациклин.
- Доксициклин всасывается значительно полнее при приеме внутрь, чем другие тетрациклины, что обуславливает его высокие концентрации в организме и длительность бактериостатического эффекта.
- Суточная доза доксициклина для взрослых 100 мг (при тяжелом течении она может быть удвоена).
- Детям старше 8 лет назначают 2 мг/кг в сутки.
- Побочные явления: значительно чаще наблюдаются фототоксические реакции.

- высокая степень всасывания при приеме внутрь (более 90% против 58 - 77%);
- отсутствие влияния пищи и молока на всасывание препарата;
- возможность внутривенного введения
- длительный период полувыведения (18 часов), позволяющий назначать *доксциклин* 1 – 2 раза в сутки, против 3 – 4 раз для тетрациклина;
- высокое накопление в тканях за счет большей липофильности;
- возможность применения у больных почечной недостаточностью (выводится главным образом через ЖКТ) и печеночной недостаточностью.

Доксициклин	кислая реакция HCl (гидрохлорид)
Юнидокс солютаб	pH 5,0 - 6,5 H <sub>2</sub> O (моногидрат)

- Более высокая, чем у капсул, *биодоступность* доксициклина в форме Солютаб (95%)
- Уменьшение риска возникновения раздражения и язв пищевода благодаря *нейтральному уровню pH*:  

*Доксициклина моногидрат* – pH 5,0 – 6,5  
*Доксициклина гидрохлорид* – pH 2,5
- Различные *способы приема* диспергируемой таблетки

	% от уровня в плазме
придаточные пазухи носа	около 100 %
ткань легких	100 - 200%
мокрота	40 - 50%
бронхиальный секрет	около 20%
лимфа грудного протока	75%
перитонеальная жидкость	75%
предстательная железа	около 60%
спинномозговая жидкость	10 - 20%

- Тигециклин (торговое название – Tugasil) – первый в новом классе противомикробных препаратов глицилциклинов – является *аналогом миноциклина* с дополнительными свойствами, которые нивелируют большинство механизмов, обуславливающих устойчивость к тетрациклинам.

### Тигециклин

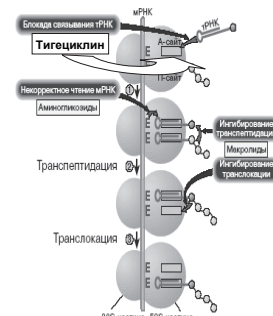
- Тигециклин (TYGACIL) – первый антибиотик из класса глицилциклинов, внедренный в клиническую практику.
- Препарат был разработан фирмой Wyeth Pharmaceuticals, и в 2005 г. был разрешен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA) для медицинского применения при осложненных инфекциях кожи и подкожной клетчатки и осложненных абдоминальных инфекциях.
- По данным FDA, завершено или проводится более 30 клинических исследований тигециклина.

«Антибиотики и химиотерапия», 2009, № 1 - 2, с. 63 - 66.

### Глицилциклины

#### Механизм действия

- Тигециклин, в отличие от миноциклина и тетрациклина, связывается с 2 дополнительными нуклеотидами в А-сайте рибосом, что обеспечивает усиленное торможение взаимодействия аминоацил-т-РНК с рибосомами, что подавляет синтез белка в 3 и 20 раз эффективнее, чем миноциклин и тетрациклин соответственно.
- Это позволяет преодолеть дополнительные механизмы резистентности у микроорганизмов.



### Тигециклин

- Препарат проявляет, в основном, бактериостатическое действие,
- Установлено бактерицидное действие тигециклина *in vitro* на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*.

### Тигециклин

#### Особенности антимикробной активности

- Обладает высокой природной активностью против пневмококков, энтерококков и стафилококков, включая MRSA.
- По уровню природной активности против MRSA сопоставим с даптомицином и превосходит ванкомицин и тейкопланин.

«Антибиотики и химиотерапия», 2009, № 1 - 2, с. 63 - 66.

### Тигециклин

#### Особенности антимикробной активности

- Проявляет высокую природную активность против энтеробактерий – *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., в том числе штаммов, устойчивых к цефалоспорином за счет продукции β-лактамаз расширенного спектра;
- Высокоактивен против *Acinetobacter* spp.
- Высокоактивен против всех протестированных представителей группы *B. fragilis*.
- Клинически не значимая активность в отношении *Proteus* spp.
- Не действует на *P. aeruginosa*.

«Антибиотики и химиотерапия», 2009, № 1 - 2, с. 63 - 66.

### Тигециклин

#### Побочные реакции

- Побочные реакции слабой или умеренной тяжести при лечении тигециклином характерные для группы тетрациклинов и развиваются на 1 - 2 дни лечения.
- В рандомизированных контролируемых исследованиях только три нежелательные реакции (тошнота, рвота, диарея) при применении тигециклина наблюдались чаще, чем на фоне препаратов сравнения.
- В то же время в отдельных случаях возможны реакции в месте инфузии, головная боль и боли в животе.
- Голубые ногти, результат отложения препарата.

### Тигециклин

#### Побочные реакции

- Тигециклин может повышать активированное частичное протромбиновое время, в связи с чем рекомендуется проводить мониторинг состояния свертывающей системы крови при лечении антибиотиком.
- Также рекомендуется контроль данных показателей при лечении тигециклином больных, принимающих антикоагулянты (варфарин).

### Тигециклин

#### Лекарственная форма

- Порошок для инъекции 50 мг

#### Дозирование

- Внутривенно (30–60-минутная инфузия), первая доза 100 мг, затем по 50 мг с интервалом 12 ч.

#### Предостережения

- С осторожностью применять при нарушенной функции почек – требуется коррекция режима дозирования

### Тигециклин

#### Противопоказания

- Беременность и кормление грудью.
- Дети до 8 лет.
- Гиперчувствительность к тигециклину и миноциклину.

### Перспективы лечения Грам(+) инфекций

Глицилциклины – тигециклин характеризуется широким антимикробным спектром, включающим грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также анаэробы.

- По природной активности против MRSA сходен с даптомицином и превосходит ванкомицин + VISA, VRE.
- Широкий спектр – Грам(-) бактерии (+ ESBL)
  - ✓ Кроме *P.aeruginosa*, *Proteus* spp.

### Тигециклин

#### Показания к применению

- В качестве средства эмпирической терапии.
  - Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.
  - Внебольничные и нозокомиальные интраабдоминальные инфекции.
- В качестве средства этиотропной терапии
  - Полимикробные инфекции, вызванные MRSA (или энтерококками) и грамотрицательными бактериями.
  - Инфекции, вызванные *Acinetobacter* spp., в том числе полирезистентными штаммами.
  - Инфекции, вызванные *S. maltophilia*.

«Антибиотики и химиотерапия», 2009, № 1 - 2, с. 63 - 66.

### Клинические исследования

#### Осложненные инфекции КиМТ

- Тигециклин = ванкомицин + азтреонам

#### Осложненные интраабдоминальные инфекции

- Тигециклин = имипенем

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ  
ХЛОРАМФЕНИКОЛА, ПОЛИМИКСИНОВ,  
ТРИТЕРПЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ.**

**составители:**

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

**ХЛОРАМФЕНИКОЛ (*Chloramphenicol*)**

➤ Латинское название: Chloramphenicol

➤ Фармакологическая группа:  
**Амфениколы**

**ХЛОРАМФЕНИКОЛ**

**Общие свойства:**

- Клиническое применение препарата в настоящее время ограничено, поскольку он вызывает серьезные нежелательные реакции и, в первую очередь, оказывает токсическое влияние на костный мозг.
- Наибольшее значение хлорамфеникол сохраняет при лечении менингита, риккетсиозов, сальмонеллезов и анаэробных инфекций.
- Используется как препарат II ряда.

**ХЛОРАМФЕНИКОЛ**

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:**

- Оказывает бактериостатическое действие, связанное с подавлением белкового синтеза в результате взаимодействия с 50s-субъединицами рибосом бактерий.
- В высоких концентрациях обладает бактерицидным эффектом в отношении пневмококка, менингококка и *H. influenzae*.

**ХЛОРАМФЕНИКОЛ**

**Спектр активности**

- Хлорамфеникол обладает широким спектром антимикробной активности, но в процессе многолетнего использования ряд бактерий приобрел устойчивость.
- Среди грамположительных кокков наиболее чувствителен к препарату пневмококк, однако многие пенициллинорезистентные штаммы устойчивы.
- Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки.

**ХЛОРАМФЕНИКОЛ**

**Спектр активности**

- Действует на грамположительные и грамотрицательные палочки: *H. influenzae* (включая ампициллинорезистентные штаммы), *E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, возбудители дифтерии, коклюша, сибирской язвы, бруцеллеза, чумы.
- К хлорамфениколу чувствительны спирохеты (лептоспиры, *T. pallidum*), риккетсии.
- Препарат обладает высокой активностью в отношении спорообразующих и неспорообразующих анаэробов, включая *B. fragilis*.
- Среди энтеробактерий часто отмечается резистентность.
- В России 50-90% шигелл и 10% сальмонелл устойчивы к хлорамфениколу.

## ХЛОРАМФЕНИКОЛ

### Фармакокинетика

- При пероральном приеме хорошо всасывается, причем пища не влияет на биодоступность.
- Максимальная концентрация в сыворотке крови после приема внутрь достигается через 1-3 ч, при в/в введении - через 1-1,5 ч.
- Хорошо проходит через ГЭБ и плаценту, проникает в грудное молоко.
- Высокие концентрации создаются в ткани мозга, бронхиальном секрете, плевральной и синовиальной жидкостях, низкие - в желчи.
- Концентрации в сыворотке крови плода могут составлять 30-80% уровня в сыворотке крови матери.

## ХЛОРАМФЕНИКОЛ

### Фармакокинетика

- Метаболизируется в печени.
- У новорожденных и пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью биотрансформация проходит медленно и возможна его кумуляция.
- Экскреция осуществляется почками преимущественно в неактивном состоянии, поэтому при почечной недостаточности коррекции дозы не требуется.
- $T_{1/2}$  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 гемодиализе не удаляется.

## ХЛОРАМФЕНИКОЛ

### Показания к применению:

#### Системно

- Бактериальный менингит.
- Абсцесс мозга.
- Генерализованные формы сальмонеллез.
- Брюшной тиф.
- Риккетсиозы: Ку-лихорадка, пятнистая лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф.
- Интраабдоминальные инфекции.
- Газовая гангрена.
- Чума.
- При всех перечисленных инфекциях хлорамфеникол рассматривается как препарат II ряда.

#### Местно

- Бактериальные инфекции глаз.

### ХЛОРАМФЕНИКОЛ: нежелательные реакции

#### ➤ Гематологические реакции:

##### Обратимые (дозозависимые):

ретикулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения;

**Необратимые** (не зависят от дозы, отмечаются у людей с генетической предрасположенностью): апластическая анемия, прогностически неблагоприятная.

- Встречается редко (один случай на 25-40 тыс. пациентов), может развиваться после отмены препарата, однократного и местного применения.
- У детей может сочетаться с развитием миелобластного лейкоза.

### ХЛОРАМФЕНИКОЛ: нежелательные реакции

- **«Серый синдром» новорожденных:** рвота, вздутие живота, дыхательные расстройства, цианоз. В дальнейшем присоединяется вазомоторный коллапс, гипотермия, ацидоз.
- Причиной развития «серого синдрома» является накопление хлорамфеникола, обусловленное незрелостью ферментов печени, и его прямое токсическое действие на миокард.
- Летальность достигает 40%.
- Меры помощи: обменное переливание крови или гемосорбция.

### ХЛОРАМФЕНИКОЛ: нежелательные реакции

- **ЖКТ:** глоссит, стоматит, боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- **Нервная система:** спутанность сознания, головная боль, периферические полинейропатии, нарушения психики; при длительном применении может развиваться неврит зрительного нерва с угрозой потери зрения.
- **Местные:** жжение, зуд, отечность при использовании глазных ЛФ
- Иммунологический механизм лежит в основе редких проявлений IgE-зависимых (**крапивница, анафилаксия**), а также клеточно-опосредованных реакций.

#### ХЛОРАМФЕНИКОЛ

##### **Противопоказания**

- гиперчувствительность,
- заболевания органов кроветворения,
- острая интермиттирующая порфирия,
- выраженные нарушения функции почек и печени,
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы,
- псориаз, экзема, грибковые заболевания кожи,
- беременность,
- кормление грудью (обязателен отказ от грудного вскармливания),
- ранний детский возраст.

#### ХЛОРАМФЕНИКОЛ

##### **Особые указания:**

- Таблетки и капсулы следует принимать натощак (за 1 ч до или через 2 ч после еды) и запивать полным стаканом воды;
- Избегать, по возможности, повторных курсов лечения; регулярно контролировать картину крови.

#### ХЛОРАМФЕНИКОЛ: лекарственные взаимодействия

Пероральные противодиабетические препараты	Усиление гипогликемического эффекта
Макролиды, линкозамиды	Ослабление эффекта данных препаратов
Пенициллины	Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов (кроме ампициллина)
Эстрогеносодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции
Противосудорожные препараты (фенитоин)	Увеличение концентрации фенитоина в сыворотке крови и повышение риска его токсичности

#### ХЛОРАМФЕНИКОЛ: лекарственные взаимодействия

Барбитураты (фенобарбитал), рифампицин, рифабутин, парацетамол	Уменьшение концентрации хлорамфеникола в сыворотке крови и снижение его эффективности
Непрямые антикоагулянты	Усиление эффекта данных препаратов
Циметидин	Повышение риска развития апластической анемии
Цефалоспорины, азтреонам	Антагонизм
Препараты железа, фолиевая кислота, цианокобаламин	Ослабление эффектов данных препаратов

#### ХЛОРАМФЕНИКОЛ: способ применения и дозы:

- **Внутрь:** за 30 мин до еды (в случае тошноты и рвоты — через 1 ч после еды). Суточную дозу делят на 3–4 приема.
- **Парентерально:** Взрослые: 50-100 мг/кг/сут в 4 введения
- **Местно, на кожу:** 5–10% линимент; наносят на поврежденные участки кожи непосредственно или, пропитав линиментом, стерильные марлевые салфетки. Возможно применение с окклюзионной повязкой. Перевязки проводят через 1–3 дня (реже — через 4–5 дней) до полного очищения раны.
- **Конъюнктивально:** при лечении гнойно-воспалительных заболеваний глаз применяют 1% линимент или 0,25% водный раствор.

#### ХЛОРАМФЕНИКОЛ: форма выпуска

- Капсулы 0,1 г; 0,25 г; 0,5 г.
- Таблетки 0,25; 0,5 г;
- Порошок д/инъекций 0,5 г; 1,0 г во флаконах;
- Глазные капли 0,25 % во флаконах по 10 мл;
- Глазные линименты синтомицина 1 % в тубах по 25 г и 30 г или в банках по 25 г и 60 г.

### ТРИТЕРПЕНОВЫЙ АНТИБИОТИК

- Фузидиевая кислота (ФУЗИДИН) - природный антибиотик с узким спектром активности.
- Основное значение имеет как резервный антистафилококковый препарат, используемый при устойчивости к  $\beta$ -лактамам или при аллергии к ним.

### ТРИТЕРПЕНОВЫЙ АНТИБИОТИК

#### Общие свойства

- Фузидиевая кислота –  $C_{31}H_{48}O_6 \times 1/2 H_2O$  (молекулярная масса – 525,7) по химической структуре является тетрациклическим тритерпеноидом.
- Она продуцируется грибами *Fusidium coccineum* и является единственным, используемым в клинической практике, представителем класса фузиданов.
- Впервые была выделена в 1960 г. специалистами компании "Leo Laboratories" (Дания).

### Фузидиевая кислота

#### Общие свойства

- С 1962 г. она применяется в лечении как системных, так и поверхностных стафилококковых инфекций.
- Основным производным, используемым в клинической практике, является натриевая соль –  $C_{31}H_{47}NaO_6$  (молекулярная масса – 538,7), которая отличается хорошей растворимостью в воде, что позволяет использовать ее для внутривенного введения

### Фузидиевая кислота

#### Механизм действия

- Фузидиевая кислота действует бактериостатически, подавляя синтез бактериальных белков посредством взаимодействия с фактором элонгации G (ФЭ-G) – жизненно важным для бактериальной клетки белком, участвующим в процессе транслокации на рибосоме при образовании пептидной связи.

### Фузидиевая кислота

#### Спектр активности

- Обладает преимущественной активностью в отношении стафилококков: чувствительно большинство штаммов *S. aureus* (в том числе MRSA) и *S. epidermidis* (включая метициллинорезистентные);

### Фузидиевая кислота

#### Спектр активности

- В отношении других стафилококков и стрептококков *in vitro* активность низкая.
- Достаточно высокой чувствительностью характеризуются коринебактерии, анаэробные кокки (*P. niger*, *Peptostreptococcus* spp.), клостридии (в том числе *C. difficile*).
- Фузидиевая кислота не действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов, за исключением нейссерий.



### Фузидиевая кислота

#### *"Неантибактериальные" эффекты*

- Обладает слабым иммуномодулирующим действием, которое связывают с подавлением продукции и секреции цитокинов, особенно *интерлейкинов* (ИЛ), и фактора некроза опухолей (ФНО).

### Фузидиевая кислота

#### *Фармакокинетика*

- При приеме внутрь хорошо всасывается, биодоступность составляет около 90%.
- Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 2-4 ч.
- Распределяется во многих тканях и жидкостях организма.
- Очень высокая концентрация препарата (в 1,7–6,4 раза превышающая концентрацию в сыворотке крови) создается на ожоговых поверхностях, что объясняют большим содержанием там белков.

### Фузидиевая кислота

#### *Фармакокинетика*

- Хорошо проникает в гнойное отделяемое, достигая концентрации, близкой к таковой в сыворотке,
- в синовиальную жидкость (28–78% от сывороточной концентрации),
- костную ткань (16–24%),
- подкожно-жировую клетчатку (17%),
- миокард (33%).

### Фузидиевая кислота

#### *Фармакокинетика*

- Плохо проходит через ГЭБ, однако обнаруживается в терапевтической концентрации в гное при абсцессе мозга. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко.
- Метаболизируется в печени. Метаболиты также обладают антибактериальной активностью.
- Экскретируется с желчью преимущественно в неактивном состоянии. Лишь небольшое количество введенной дозы выделяется в неизмененном виде: около 2% – с фекалиями.
- Период полувыведения- 9-14 ч, при нарушениях функции печени может увеличиваться.

### Фузидиевая кислота

*Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при системном применении препаратов наблюдаются в 11–21% случаев.*

- *ЖКТ*: тяжесть в эпигастральной области, боль в животе, тошнота, диарея.
- *Аллергические реакции*: сыпь, эозинофилия.
- *Печень*: повышение активности трансаминаз, повышение уровня билирубина в крови, желтуха. Факторы риска: длительная терапия (особенно в/в введение), предшествующие заболевания печени.
- *Местные реакции*: спазм вен, тромбофлебит при в/в введении.

### Фузидиевая кислота

#### *Показания*

- Альтернативный препарат для терапии инфекций, вызванных *S.aureus* (в том числе MRSA):
- Инфекции кожи и мягких тканей (карбункул, абсцесс, раневая инфекция, инфицированные ожоги и т.д.);
- Инфекции костей и суставов (острый и хронический остеомиелит, гнойный артрит);
- Эндокардит;
- Сепсис;
- Инфекции глаз (конъюнктивит, кератит, блефарит, эндофтальмит);

### Фузидиевая кислота

#### Показания

- Стафилококковая пневмония, в том числе у пациентов с муковисцидозом;
- *S. difficile*-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит (альтернативный препарат).
- При тяжелых системных стафилококковых инфекциях фузидиевую кислоту желателно сочетать с другими антистафилококковыми препаратами.

### Фузидиевая кислота

#### Противопоказания

- Абсолютное противопоказание – наличие у пациента гиперчувствительности к данной группе препаратов.
- Нежелательно использование фузидиевой кислоты у пациентов с патологией гепатобилиарной системы, у новорожденных с желтухой, а также у недоношенных детей.
- Внутривенное введение противопоказано при наличии у пациента облитерирующих заболеваний сосудов.

### Фузидиевая кислота

#### Предупреждения

- **Беременность.** Фузидиевая кислота проходит через плаценту. Данные, подтверждающие ее безопасность для плода, отсутствуют. Учитывая стероидоподобную структуру антибиотика и риск развития билирубиновой энцефалопатии, применять только в случае крайней необходимости.
- **Кормление грудью.** Фузидиевая кислота проникает в грудное молоко. Кормящим женщинам назначать только в случае крайней необходимости.

### Лекарственные взаимодействия

#### ФУЗИДИЕВАЯ КИСЛОТА

Гидрокортизон	Снижение эффективности фузидиевой кислоты
Пенициллины, цефалоспорины	Ослабление бактерицидного действия этих групп антибиотиков
Фторхинолоны, гликопептиды	Антагонизм
Аминогликозиды, эритромицин	Синергизм
Антациды, колестирамин	Снижение биодоступности

### Лекарственные формы и дозирование препаратов фузидиевой кислоты

Путь введения	Форма выпуска	Препарат	Доза	Кратность приема в сутки
Внутривенно	Порошок для инъекций - <b>500</b> мг во флаконе <b>10</b> мл прилагается флакон с растворителем	Натриевая соль ФК	При массе тела <b>&gt;50</b> кг - <b>500</b> мг При массе тела <b>&lt;50</b> кг - <b>7</b> мг/кг	<b>3</b> раза
Внутрь	Таблетки, покрытые оболочкой <b>250</b> мг	Натриевая соль ФК	<b>500</b> мг	<b>3</b> раза
	Суспензия - <b>50</b> мг/мл во флаконе - <b>90</b> мл	Гемигидрат ФК	Детям: от <b>0</b> до <b>1</b> года - <b>0,3</b> мл/кг <b>1-5</b> лет - <b>5</b> мл <b>6-12</b> лет - <b>10</b> мл Взрослым - <b>15</b> мл	<b>3</b> раза

### Лекарственные формы и дозирование препаратов фузидиевой кислоты

МЕСТНО	Крем <b>2%</b> - тубы <b>15</b> г	ФК	<b>2</b> раза
	Мазь <b>2%</b> - тубы <b>15</b> г	Натриевая соль ФК	<b>2</b> раза
	Гель <b>2%</b> - тубы <b>15</b> г	Натриевая соль ФК	<b>2</b> раза
	Глазные капли - <b>1%</b> раствор, флакон - <b>5</b> г	ФК	<b>2</b> раза
	Фуцидин Г - крем в тубах <b>15</b> г	ФК + гидрокортизона ацетат	-
	Фуцикорт - крем в тубах <b>15</b> г	ФК + бетаметазон - <b>17</b> валерат	-

### Полимиксины – группа полипептидных антибиотиков

- одни из первых классов природных антибиотиков, были получены в начале 40-х годов.
- В клинической практике используются полимиксин В сульфат и полимиксин М сульфат, которые в современных условиях могут применяться лишь как препараты "глубокого" резерва при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами с множественной устойчивостью к другим классам антибиотиков.

### Общие свойства

- **Полимиксины** составляют группу полипептидных антибиотиков с молекулярной массой около 1000, синтезируемых аэробной спорообразующей палочкой *Bacillus polymyxa*
- **Полимиксин В**, предназначенный для парентерального введения, в течение многих лет рассматривался как резервный препарат, применяемый при лечении синегнойной инфекции.
- **Полимиксин М** использовался внутрь при кишечных инфекциях.
- В настоящее время применяются ограниченно, чаще в виде «местных» лекарственных форм.

### Механизм действия

- Все полимиксины оказывают бактерицидное действие воздействуя на цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки, взаимодействуя с фосфолипидами.
- Они связываются с анионными участками мембраны и по характеру действия напоминают катионные детергенты.
- Повреждение структуры мембраны приводит к изменению ее проницаемости как для внутри -, так и внеклеточных компонентов.

### Антибактериальная активность полимиксинов

- Антибактериальная активность полимиксинов распространяется только на грамотрицательную микрофлору: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Brucella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.
- Природной устойчивостью обладают протей, серрация, грамотрицательные кокки и вся грамположительная флора.

### Фармакокинетика полимиксинов

- ✓ Полимиксины не всасываются в ЖКТ, а также при местном применении. Однако при длительном использовании в виде ушных или глазных капель частичная абсорбция возможна.
- ✓ При парентеральном введении полимиксин В не создает высоких концентраций в крови.
- ✓ Накапливается в почках, печени, сердце, мышцах и легких.
- ✓ Плохо проникает в желчь, плевральную и синовиальную жидкости, воспалительные экссудаты.
- ✓ Не проходит через ГЭБ, но способен в небольших количествах проникать через плаценту и в грудное молоко.

### Фармакокинетика полимиксинов

- Не метаболизируется, экскретируется почками в неизмененном виде.
- T<sub>1/2</sub> - 3-4 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 2-3 сут.
- Полимиксин М при приеме внутрь не всасывается и полностью выводится ЖКТ.

### Нежелательные реакции

- **Почки:** нефротоксическое действие, которое первоначально может проявляться повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови. Возможно развитие острого тубулярного некроза с выраженной протеинурией и гематурией.
- **Нервная система:** парестезии, головокружение, слабость, периферические полинейропатии, нарушения сознания, нарушения слуха, психические расстройства.
- **Возможна нервно-мышечная блокада** с угрозой развития паралича дыхательных мышц. Меры помощи: кальция хлорид в/в, антихолинэстеразные препараты.
- **Гематологические реакции:** чаще тромбоцитопения.

### Нежелательные реакции

- **Метаболические нарушения:** гипокалиемия, гипокальциемия.
- **Местные реакции:** болезненность и повреждение тканей при в/м введении, флебит и тромбоз флебит - при в/в.
- **Аллергические реакции** (обусловленные высвобождением гистамина и серотонина): крапивница, сыпь, бронхоспазм, гипотония, коллапс.

### Клиническое использование полимиксинов

- В современных условиях полимиксин В может быть использован лишь как препарат "глубокого" резерва при лечении инфекций, вызванных некоторыми грамотрицательными микроорганизмами (синегнойная инфекция) с множественной устойчивостью к другим классам препаратов.
- Во многом это связано с меньшей эффективностью и большей токсичностью полимиксинов по сравнению с новыми, появившимися уже после них антибиотиками, такими, как цефалоспорины, аминогликозиды и фторхинолоны.

### Клиническое использование полимиксинов

- Полимиксины могут применяться местно, чаще в комбинации с другими препаратами при лечении болезней кожи и глаз (инфицированные раны, ожоги).
- Полимиксин входит в схемы селективной деконтаминации кишечника у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, хирургических стационарах и онкологических центрах.
- С этой целью полимиксин назначают внутрь самостоятельно или в комбинации с одним из таких препаратов, как гентамицин, неомицин, цефотаксим или ципрофлоксацин.

### Противопоказания

- Почечная недостаточность.
- Миастения.
- Ботулизм.

### Предупреждения

- ✓ **Беременность.** Полимиксин В проходит через плаценту и может оказать токсическое действие на плод. Следует избегать применения, за исключением тех случаев, когда нет более безопасной альтернативы. При длительном использовании ушных или глазных капель возможен риск ототоксичности для плода.
- ✓ **Кормление грудью.** Данные о проникновении полимиксина В в грудное молоко отсутствуют. Следует применять с осторожностью.
- ✓ **Педиатрия.** У детей полимиксин В следует применять с осторожностью, учитывая его высокую токсичность.

### Лекарственные взаимодействия

#### ПОЛИМИКСИНЫ

Гликопептиды	Повышение риска ототоксичности и нефротоксичности
Капреомицин	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
Аминогликозиды, амфотерицин В	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
Петлевые диуретики, цисплатин	Повышение риска ототоксичности
Недеполяризующие миорелаксанты, местные анестетики	Угроза развития паралича дыхательных мышц

**Антибиотики для местного применения**  
**Фузафунжин (биопарокс)**

- Выделен из культуры гриба *Fusarium lateritium* (штамм 437). Практически нерастворим в воде, растворим в глицеролах и жирах.

**Активен в отношении:**

- грамположительных бактерий (*Streptococcus spp.* (группы A), *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*),
- грамотрицательных микроорганизмов (некоторых штаммов *Neisseria spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*),
- некоторых анаэробов, *Mycoplasma pneumoniae*,
- грибов (*Candida albicans* и др.).

**Фузафунжин (биопарокс)**

**Фармакокинетика**

- При местном применении в виде ингаляций остается на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей, не выявляется в плазме крови.
- Аэрозольная форма (в виде микрочастиц) обеспечивает полное покрытие дыхательных путей, проникновение в синусы и бронхиолы.
- После 4-кратной ингаляции через рот и/или через каждый носовой ход концентрация в легких достигает 80 мкг/мл, в трахее и бронхах — 40 мкг/мл, в носовой полости — 60 мкг/мл.

**Применение.**

- Местное лечение инфекционных и воспалительных заболеваний дыхательных путей (гайморит, ринит, ринофарингит, фарингит, трахеит, ларингит, тонзиллит, синусит, бронхит), состояние после тонзиллэктомии.

**Противопоказания.**

- Гиперчувствительность, детский возраст до 2,5 лет (опасность развития ларингоспазма).

**Фузафунжин (биопарокс)**

**Побочные действия.**

- Раздражение носоглотки, приступы чиханья, местные реакции в области кожи и слизистых оболочек (отек и сыпь), бронхоспазм, аллергические реакции, суперинфекция.

**Способ применения и дозы.**

- *Ингаляционно*, по 4 ингаляции через рот и/или в каждый носовой ход каждые 4 ч (взрослым) или каждые 6 ч (детям).
- Длительность обычного курса лечения не должна превышать 10 дней.

### Антибактериальные препараты, производные сульфаниламидов, нитрофуранов и хиноксалина.

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Сульфаниламидные препараты (синоним сульфаниамиды) — синтетические химиотерапевтические средства широкого спектра действия из группы производных амида сульфаниловой кислоты (сульфаниламида).

### История открытия

- Химиотерапевтическая активность сульфаниламидных препаратов была обнаружена в начале 30-х годов XX в.
- Сульфаниламидные препараты были открыты немецкой корпорацией «И.Г.Фарбениндустри» в ходе исследований азокрасителей – синтетических красителей, в структуру которых входит сульфаниламид.
- Первым препаратом этой группы, получившим практическое применение в медицине, был прontosил, или *красный стрептоцид*.
- Вскоре было установлено, что действующим началом "*красного стрептоцида*" является образующийся при метаболизме сульфаниламид (*стрептоцид, белый стрептоцид*).

### История открытия

- В 1935 ученые Пастеровского института (Франция) установили, что антибактериальным действием обладает именно сульфаниламидная часть молекулы прontosила, а не структура, придающая ему окраску.
- За открытие прontosила (известного также как *красный стрептоцид*) и его лекарственных свойств Домагк в 1939 был награжден Нобелевской премией в области физиологии и медицины.

### Классификация сульфаниламидных препаратов



### Препараты, применяемые для резорбтивного действия (хорошо всасывающиеся из ЖКТ)

- короткого действия ( $T_{1/2}$  - 8 ч.)
  - стрептоцид
  - норсульфазол
  - сульфадимезин
  - этазол
  - уросульфам
  - сульфазоксазол
- средней длительности ( $T_{1/2}$  - 8 - 20 ч.)
  - сульфамоксал
  - сульфаметоксазол
- длительного действия ( $T_{1/2}$  - 24-48 ч.)
  - сульфацилнатрий
  - сульфамониметоксин
  - сульфадиметоксин
  - сульфацилнатрий
- сверхдлительного действия ( $T_{1/2}$  - >65 ч.)
  - сульфален (келфизин, меглюмин)
  - сульфадоксин.

### Препараты, действующие в просвете кишечника (плохо всасывающиеся из ЖКТ)

- Сульгин, фталилсульфатиазол (фталазол), фтазин, сульфагуанидин.
- Препараты комбинированные с 5-аминосалициловой кислотой (салазосульфапиридин, салазопиридазин, салазодиметоксин).

### Препараты для местного применения

- Сульфацил натрия
- Сульфазина серебряная соль
- Сульфатиазол серебра.
- Препараты серебра, медленно высвобождаясь, оказывают бактерицидное действие (за счет связывания с ДНК), не зависящее от концентрации ПАБК в области применения. Они активны против многих возбудителей раневых инфекций – *Staphylococcus* spp., *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus* spp., грибов *Candida*.

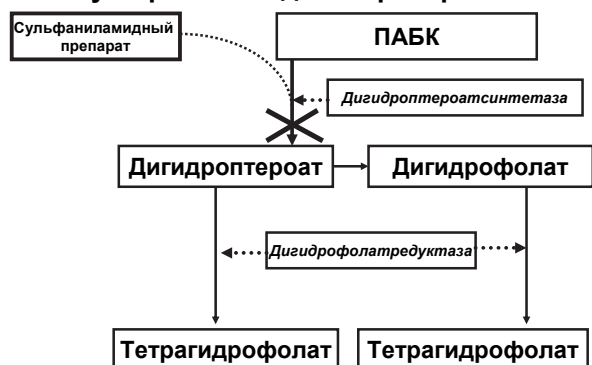
### Препараты, разной продолжительности действия комбинированные с триметопримом

- Потесептил (сульфадимезин + триметоприм)
- Гросептол (сульфамеразин + триметоприм)
- Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)
- Сульфатон (сульфамонетоксин + триметоприм)
- Лидаприм (сульфаметрол + триметоприм).

### Механизм действия сульфаниламидных препаратов

- Обусловлен тем, что они блокируют процесс синтеза дигидрофолиевой кислоты на стадии образования из дигидроптеридина и парааминобензойной кислоты (ПАБК) с участием фермента дигидроптероатсинтетазы (дигидрофолатсинтетазы).
- Нарушение синтеза дигидрофолиевой кислоты происходит, прежде всего, в результате включения СА вместо ПАБК, т.к. по химической структуре СА обладают сходством с ПАБК.
- В результате этого происходит образование аналогов дигидрофолиевой кислоты, не обладающих свойственной ей биологической активностью.
- В конечном итоге нарушение образования дигидрофолиевой кислоты под влиянием СА приводит к снижению образования тетрагидрофолиевой кислоты и обусловленному этим угнетению биосинтеза нуклеотидов и задержке развития и размножения микроорганизмов.
- Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом.

### Механизм действия сульфаниламидных препаратов

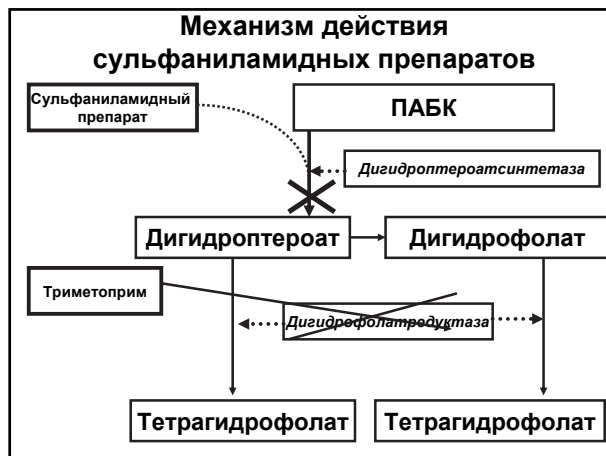


### Механизм действия сульфаниламидных препаратов

- Этими особенностями механизма действия объясняется тот факт, что к СА проявляют чувствительность только те микроорганизмы, в которых происходит процесс синтеза дигидрофолиевой кислоты. Микроорганизмы и клетки макроорганизма, утилизирующие готовую дигидрофолиевую кислоту из внешней среды, к действию СА не чувствительны.
- При избытке в среде ПАБК и ее производных, например, прокаина, бензокаина и др., а также метионина, фолиевой кислоты, пуриновых и пиримидиновых оснований антимикробная активность СА снижается. Уменьшение активности в присутствии гноя и раневого отделяемого связано с высоким содержанием в этих субстратах ПАБК и других антагонистов сульфаниламидных препаратов.

### Механизм действия сульфаниламидных препаратов комбинированных с триметопримом

- Антимикробный эффект СА усиливают препараты (например, триметоприм), угнетающие превращение дигидрофолиевой кислоты в фолиевую (тетрагидрофолиевую) кислоту за счет ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы.
- При одновременном применении СА с триметопримом синтез тетрагидрофолиевой кислоты нарушается на двух последовательных стадиях — на стадии образования дигидрофолиевой кислоты (под влиянием СА) и на стадии превращения последней в тетрагидрофолиевую (под влиянием триметоприма), в результате чего развивается бактерицидный эффект.



### "СУЛЬФАНИЛАМИД" (*Стрептоцид*)

- Один из первых антимикробных препаратов сульфаниламидной структуры, от которого произошло название всего данного класса.
- Сейчас не используется для резорбтивного применения ввиду низкой эффективности и токсичности.
- Выпускается в виде порошка для наружного применения.

### Спектр активности

- Изначально сульфаниамиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных (*S.aureus*, *S.pneumoniae* и др.) и грамотрицательных (гонококки, менингококки, *H.influenzae*, *E.coli*, *Proteus* spp., сальмонеллы, шигеллы и др.) бактерий.
- В настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий характеризуются высоким уровнем приобретенной резистентности.
- Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов.

### СУЛЬФАЛЕН

- Сульфаниламид сверхдлительного действия (T<sub>1/2</sub> - 80 ч).
- Так же, как и препараты длительного действия, часто вызывает синдромы Стивенса-Джонсона или Лайелла. У детей не применяется.

#### Дозировка

- Внутрь - в 1-й день 1,0 г, в последующие по 0,2 г в один прием, либо 2,0 г один раз в неделю за 1 ч до еды.

#### Форма выпуска

- Таблетки по 0,2 г.
- В настоящее время не рекомендуется к использованию.

### ФТАЛИЛСУЛЬФАТИАЗОЛ (*Фталазол*)

- Практически не всасывается в ЖКТ.
- Создает высокие концентрации в просвете кишечника.
- Раньше широко использовался при кишечных инфекциях, в том числе при шигеллезе.
- В настоящее время большинство штаммов шигелл и других возбудителей кишечных инфекций устойчивы.



### СУЛЬФАКАРБАМИД (Уросульфан)

- По активности близок к сульфадимизину.
- Наиболее высокие концентрации препарата создаются в моче.
- Ранее применялся при инфекциях МВП, сейчас не используется.

### СА, содержащие серебро.

- При местном применении СА, содержащих серебро, создаются высокие локальные концентрации активных компонентов.
- Системная абсорбция через поврежденную (раневую, ожоговую) поверхность кожи СА может достигать 10%, серебра – 1%.
- Применяются при ожогах, трофических язвах, пролежнях.

### КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ С ТРИМЕТОПРИМОМ

- На фоне сокращения использования сульфаниламидов широкое распространение получили комбинированные препараты, содержащие сульфаниламид в сочетании с триметопримом.
- Последний является антиметаболитом фолиевой кислоты и обладает медленным бактерицидным действием.
- По антимикробному спектру близок к сульфаниламидам, но активность в 20-100 раз выше.

### КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ С ТРИМЕТОПРИМОМ

#### Выбор сочетаний предусматривает:

- потенцирование активности по сравнению с действием одного препарата в монотерапии;
- расширение спектра действия, включая активность и в отношении резистентных штаммов к тому или другому компоненту в сочетании;
- возможность снижения частоты развития лекарственной устойчивости к определенной группе антимикробных препаратов;
- улучшение переносимости лекарств, уменьшение частоты и тяжести побочных реакций, в первую очередь за счет снижения лечебных доз препаратов.

### КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ С ТРИМЕТОПРИМОМ

- В 2013 г. исполнилось 46 лет с тех пор, как в клинической практике начал применяться препарат ко-тримоксазол, который представляет собой сочетание сульфаниламида - сульфаметоксазола с производным диаминопиримидина – триметопримом.

### Ко-тримоксазол спектр активности

Грам(+) кокки:	➤ Стрептококки, кроме БГСА; ➤ Стафилококки, включая PRSA.
Грам(-) кокки:	➤ Менингококки, <i>M. catarrhalis</i> .
Грам(-) палочки:	➤ Энтеробактерии - <i>E. coli</i> , сальмонеллы, клебсиеллы и др.; ➤ шигеллы, как правило, устойчивы; ➤ бруцеллы; ➤ <i>H. influenzae</i> , <i>H. ducreyi</i> ; ➤ Неферментирующие бактерии - <i>B. cepacia</i> , <i>S. maltophilia</i> .
Нокардии. Токсоплазмы. Пневмоцисты.	
Не действует на энтерококки, синегнойную палочку, гонококки и анаэробы.	

### Ко-тримоксазол

#### Фармакокинетика

- Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ,
- Создает высокие концентрации в бронхиальном секрете, желчи, внутреннем ухе, моче, предстательной железе.
- Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении оболочек мозга.
- Выводится преимущественно с мочой.
- $T_{1/2}$  сульфаметоксазола - 10-12 ч, триметоприма - 8-10 ч.

### Ко-тримоксазол

#### Нежелательные реакции

- Одним из наиболее частых проявлений аллергии на сульфаниламиды, является генерализованная макулопапулезная сыпь (1-4% пациентов).
- В ряде случаев сыпь может служить начальным проявлением синдрома Стивенса-Джонсона.
- Наиболее серьезные – многоформная эритема, синдромы Стивенса-Джонсона, Лайелла.

### Токсический эпидермальный некролизис (ТЭН) или синдром Лайелла

- ТЭН – острое заболевание, характеризующееся лихорадкой, образованием пузырей с отторжением эпидермиса более чем на 30% поверхности тела и поражением внутренних органов.
- При ТЭН отмечается наиболее высокая летальность – 30-40%.

### Синдром Стивенса-Джонсона (ССД)

- Характерно поражение слизистых оболочек (до 90%), конъюнктивы (85%), развитие полостных элементов (пузырьков, реже пузырей).
- Однако для ССД, в отличие от ТЭН, характерно отторжение эпидермиса не более чем на 10% поверхности тела.
- Лихорадка и гриппоподобные симптомы часто на 1-3 суток предшествуют поражению кожи и слизистых.
- Вовлечение внутренних органов прогностически неблагоприятно, летальность составляет 5-6%.

Относительный риск развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, при использовании антибактериальных препаратов

Препарат	Относительный риск
Сульфаниламиды	172
Ко-тримоксазол	160
Цефалоспорины	14
Фторхинолоны	10
Тетрациклины	8,1
Аминопенициллины	6,7
Макролиды	1,6

### Ко-тримоксазол

#### Нежелательные реакции

- **Гематологические реакции:** лейкопения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения.
- **ЦНС:** головная боль, головокружение, вялость, спутанность сознания, дезориентация, эйфория, галлюцинации, депрессия.

## Ко-тримоксазол

### Нежелательные реакции

- **Почки:** кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз канальцев.
- **Гиперкалиемия.**
- **Асептический менингит** (чаще у пациентов с коллагенозами).
- **Диспептические явления** (тошнота, рвота), диарея.

## Ко-тримоксазол

### Показания

- Пневмоцистная пневмония (лечение и профилактика при СПИДе).
- Внебольничные инфекции МВП (при уровне резистентности *E. coli* в регионе менее 15%).?
- Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез) в регионах с низким уровнем резистентности.?
- Стафилококковые инфекции (препарат второго ряда).
- Инфекции, вызванные *S. maltophilia*, *B. cepacia*.
- Нокардиоз.
- Бруцеллез.
- Токсоплазмоз.

## Ко-тримоксазол

### Дозировка

#### Взрослые

- Внутрь - при инфекциях легкой/средней степени тяжести по 0,96 г каждые 12 ч; для профилактики пневмоцистной пневмонии - 0,96 г один раз в день.
- Внутривенно капельно - при тяжелых инфекциях (включая вызванных *S. aureus*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*) 10 мг/кг/сут (по триметоприму) в 2-3 введения; при пневмоцистной пневмонии - 20 мг/кг/сут в течение 3 недель.

#### Дети старше 2 месяцев

- Внутрь - при инфекциях легкой/средней степени тяжести 6-8 мг/кг/сут (по триметоприму) в 2 приема; для профилактики пневмоцистной пневмонии - 10 мг/кг/сут в 2 приема в течение 3 дней каждую неделю.
- Внутривенно капельно - при тяжелых инфекциях (включая пневмоцистную пневмонию) - 15-20 мг/кг/сут в 3-4 введения.

## Ко-тримоксазол

### Формы выпуска

- Таблетки по 0,12 г (0,1 г сульфаметоксазола, 0,02 г триметоприма), 0,48 г (0,4 г сульфаметоксазола, 0,08 г триметоприма) и 0,96 г (0,8 г сульфаметоксазола, 0,16 г триметоприма).
- Сироп 0,2 г сульфаметоксазола и 0,04 г триметоприма/5 мл.
- Раствор в ампулах: 0,4 г сульфаметоксазола и 0,08 г триметоприма/5 мл.

## Ко-тримоксазол

### Противопоказания

- Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфонилмочевины.
- Не следует применять у детей до 2 мес. Исключение составляет врожденный токсоплазмоз, при котором сульфаниламиды применяются по жизненным показаниям.
- Почечная недостаточность.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Кроме этого - мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

## Предупреждения

- **Аллергия.** Является перекрестной ко всем сульфаниламидным препаратам. Учитывая сходство химической структуры, сульфаниламиды нельзя применять у пациентов с аллергией на фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфонилмочевины.
- **Беременность.** Поскольку сульфаниламиды проходят через плаценту, а в исследованиях на животных выявлено их тератогенное действие на плод, применение при беременности не рекомендуется.
- **Кормление грудью.** Сульфаниламиды проникают в грудное молоко и могут вызвать ядерную желтуху у детей, находящихся на грудном вскармливании, а также гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

#### Лекарственные взаимодействия

- Сульфаниламиды могут усиливать эффект и/или токсическое действие непрямых антикоагулянтов (производных кумарина или индандиола), противосудорожных средств (производных гидантоина), пероральных противодиабетических средств и метотрексата вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма.
- При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими угнетение костного мозга, гемолиз, гепатотоксическое действие, может возрастать риск развития токсических эффектов.
- При сочетании с сульфаниламидами возможно ослабление эффекта эстрогенсодержащих контрацептивных средств и возрастание частоты маточных кровотечений.

#### Лекарственные взаимодействия

- При одновременном применении циклоспорина возможно усиление его метаболизма, сопровождающееся уменьшением сывороточных концентраций и эффективности. В то же время повышается риск нефротоксического действия.
- Фенилбутазон (бутадион), салицилаты и индометацин могут вытеснять сульфаниламиды из связи с белками плазмы, увеличивая их концентрацию в крови.

#### Информация для пациентов

- Сульфаниламидные препараты необходимо принимать натощак, запивая полным стаканом воды; количество потребляемой жидкости (предпочтительно щелочное питье) должно быть достаточным для поддержания диуреза на уровне не менее 1,2 л в сутки у взрослого.
- При местном применении также необходимо обильное питье.
- Не подвергаться воздействию прямых солнечных лучей и избегать ультрафиолетового облучения.

#### Группа нитрофуранов

- Входят вещества, полученные из 2-замещенного фурана присоединением к нему нитрогруппы в пятое положение.
- По химическому строению нитрофураны — это 5-нитро-2-фурулиденгидразоны или 5-нитро-2-фурил(бета-акрилен)гидразоны (производные 5-нитрофурана)
- Являются вторым после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов, предложенным для широкого медицинского применения.
- Первые нитрофураны были синтезированы в конце XIX века, но их антибактериальные свойства впервые обнаружены и описаны M. Dodd в 1944 г.

#### Нитрофураны

##### Классификация

- К применяемым в медицинской практике нитрофуранам относятся:
  - ✓ Нитрофурацил (фурацилин),
  - ✓ Нитрофурантоин (фурадонин),
  - ✓ Фуразолидон,
  - ✓ Нифуроксазид (энтерофурил),
  - ✓ Фуразидин (фурамаг),
  - ✓ Нифурантел.

#### Нитрофураны

##### Спектр активности

- К антибактериальному действию нитрофуранов чувствительны грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Aerobacter faecalis*, *Aerobacter aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus* spp.); грамположительные бактерии (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp.); некоторые простейшие (*Trichomonas vaginalis*, *Lamblia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*).
- Нитрофурановые лекарственные препараты неактивны или слабо активны в отношении псевдомонад, анаэробных бактерий.
- Лекарственная устойчивость микроорганизмов развивается значительно медленнее, чем к антибиотикам. В отношении вирусов не активны.

## Нитрофураны

### Спектр активности

- По спектру противомикробного действия и активности в отношении ряда возбудителей препараты несколько отличаются друг от друга.
- Нитрофурал (фурацилин) действует в основном на грамположительные и грамотрицательные бактерии, фуразолидон наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий, трихомонад и лямблий.

## Нитрофураны

### Механизм действия

- Нитрогруппа, расположенная в 5-м положении фуранового кольца, является ключевым структурным элементом, обеспечивающим антибактериальное действие нитрофуранов. Антибактериальная активность нитрофурановых препаратов проявляется после их взаимодействия с нитроредуктазами бактериальных агентов, которое сопровождается продукцией радикальных нитроанионов.
- Нитрофурановые лекарственные препараты конкурентно акцептируют ионы водорода при переносе электронов с флавиновых ферментов на цитохром, блокируя энергообразование в клетке бактериальных агентов.
- Они также ингибируют активность альдозаз, дегидрогеназ, транскетолаз и синтез определенных макробелковых комплексов. В результате их действия нарушаются процессы роста и деления клетки, репарации клеточной мембраны бактерий.
- Лекарственные препараты нитрофурановой группы ингибируют биосинтез как ДНК, так и РНК микроорганизмов.
- Большинство производных нитрофуранов, является мощным мутагеном бактерий, его мутагенная активность в 10 раз превосходит эффект бензопирена. Однако показано, что на клетки макроорганизма нитрофураны не оказывают существенного мутагенного действия.
- Препараты в терапевтических дозах оказывают бактериостатическое, а в высоких дозах — бактерицидное действие.
- Устойчивость микроорганизмов к нитрофуранам развивается медленно и зависит от вида возбудителя и свойств препарата.

## Нитрофураны

### Фармакокинетика

- При приеме внутрь нитрофураны хорошо и быстро всасываются (кроме нифуроксазида).
- Не создают высоких концентраций в крови и тканях (включая почки), так как быстро выводятся из организма (период полувыведения в пределах 1 ч).
- Нитрофурантоин и фуразидин накапливаются в моче в высоких концентрациях, фуразолидон – 5% от дозы, так как в значительной степени метаболизируется.
- В организме в процессе биотрансформации нитрогруппа у фуранового кольца молекулы может восстанавливаться до аминогруппы, вследствие чего препараты теряют антимикробную активность.
- Дальнейший метаболизм происходит путем ацетилирования.
- Фуразидин незначительно биотрансформируется (около 10%).

## Нитрофураны

### Фармакокинетика

- По способности выделяться через почки в неизмененном виде отличаются друг от друга.
- Так, у человека с мочой в неизмененном виде выделяется:
  - 19,1-32,6% принятой внутрь дозы нитрофурантоина (фурадонина),
  - 9,6-20,9% — фурагина,
  - 6,2-9,9% — фуразолидона,
  - 1-3,1% — нитрофурала (фурацилина).
- Частично экскретируются с желчью и создают высокие концентрации в просвете кишечника.
- При почечной недостаточности выведение нитрофуранов значительно замедляется.
- Нифуроксазид не всасывается в пищеварительном тракте и полностью выводится с калом.

## Нитрофураны

### Показания

- Назначают в основном наружно и внутрь.
- Наружно нитрофурал (фурацилин) применяют как антисептик для лечения гнойно-воспалительных поражений кожи и слизистых оболочек, промывание ран и полостей.
- Внутрь препараты данной группы назначают в качестве химиотерапевтических средств для лечения главным образом инфекций желудочно-кишечного тракта, лямблиоз, трихомонадоз (фуразолидон, нифурантел), кишечных инфекций (острая инфекционная диарея, энтероколит) – нифуроксазид и инфекций нижних отделов мочевых путей (острые циститы, уретриты), для профилактики инфекционных осложнений при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря - нитрофурантоин (фурадонин), фуразидин (фурамаг).

## Нитрофураны

### Нежелательные реакции

- **ЖКТ:** тошнота, рвота, диарея.
- **Печень:** транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаза, гепатит.
- **Аллергические реакции:** сыпь, эозинофилия, лихорадка, артралгия, миалгия, волчаночноподобный синдром, редко - анафилактический шок.
- **Нервная система:** головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полинейропатии (невралгии и невриты).
- **Гематологические реакции:** лейкопения, мегалобластная или гемолитическая анемия.
- Нитрофурантоин вызывает легочные реакции: пневмонит, бронхоспазм, кашель, боль за грудиной.
- В случае возникновения побочных эффектов используют противогистаминные препараты и витамины группы В. При выраженных побочных явлениях уменьшают дозу или прекращают прием препарата.

## Нитрофураны

### Противопоказания

- Аллергические реакции на нитрофураны.
- Почечная недостаточность.
- Тяжелая патология печени (фуразолидон).
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Беременность - III триместр.
- Новорожденным.

### Предупреждения

- **Аллергия.** Перекрестная ко всем производным нитрофурана.

## Нитрофураны

### Лекарственные взаимодействия

- Активность нитрофурантоина и фуразидина уменьшается под влиянием хинолонов.
- При сочетании с хлорамфениколом увеличивается риск угнетения кроветворения.
- При совместном применении с алкоголем фуразолидон может вызывать дисульфирамоподобную реакцию.
- При одновременном применении фуразолидона, являющегося ингибитором MAO, с другими ингибиторами MAO, симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами или пищевыми продуктами, содержащими тирамин, возникает риск развития гипертонического криза.

## Нитрофураны

### Информация для пациентов

- Не употреблять алкогольные напитки во время терапии фуразолидоном и в течение 4 дней после ее отмены.
- Во время терапии фуразолидоном не следует употреблять в большом количестве продукты и напитки, содержащие тирамин (сыр, пиво, вино, фасоль, копчености).
- Во время лечения фуразолидоном не следует без назначения врача принимать препараты для лечения кашля и простуды.

## Фуразолидон (Furazolidonum)

- Используют как химиотерапевтическое средство при кишечных инфекциях (бактериальной дизентерии, паратифе, пищевых токсикоинфекциях), а также при трихомонозе и лямблиозе.
- При кишечных инфекциях препарат назначают внутрь (после еды) взрослым по 0,1—0,15 г 4 раза в день в течение 5—10 дней. Детям дозы уменьшают в соответствии с возрастом.
- При трихомонадном кольпите фуразолидон назначают внутрь по 0,1 г 3—4 раза в день в течение 3 дней и одновременно вводят во влагалище 5—6 г порошка, содержащего фуразолидон с молочным сахаром в отношении 1:400 или 1:500, а в прямую кишку — свечи, содержащие по 0,004—0,005 г фуразолидона. Интравагинально и ректально препарат вводят ежедневно в течение 1—2 недель. При трихомонадном уретрите у мужчин фуразолидон назначают внутрь по 0,1 г 4 раза в день в течение 3 дней.

## Фуразолидон (Furazolidonum)

- При лямблиозе препарат применяют внутрь взрослым по 0,1 г 4 раза в день, детям в суточной дозе из расчета 10 мг/кг (в 3—4 приема). Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,2 г, суточная 0,8 г.
- Форма выпуска: таблетки по 0,05 г. Хранение: список Б; в защищенном от света месте.

## Нитрофурантоин (Фурадонин) (Furadoninum)

- Применяют при инфекциях мочевых путей (пиелитах, циститах, уретритах) и для предупреждения инфекционных осложнений при урологических операциях и манипуляциях.
- Назначают внутрь взрослым по 0,1—0,15 г 3—4 раза в день. Продолжительность курса лечения 5—8 дней. Детям препарат назначают из расчета 5—8 мг/кг в сутки (в 3—4 приема).
- Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,3 г, суточная 0,6 г.
- Форма выпуска: таблетки по 0,05 г и таблетки, растворимые в кишечнике, по 0,03 (для детей) и 0,1 г.

#### Нитрофурал (Фурацилин) (Furacilinum)

- Применяют в основном наружно в виде 0,02% (1:50 000) водного раствора для лечения гнойных ран, пролежней, язв, ожогов II и III степени, для промывания плевральной полости после отсасывания гноя при эмпиеме плевры, а также для промывания придаточных полостей носа.
- Для лечения конъюнктивитов фурацилин используют в виде глазных капель. При блефаритах края век смазывают 0,2% фурацилиновой мазью. Спиртовой раствор фурацилина 0,066% (1:1500) применяют при хронических гнойных отитах.
- Внутрь фурацилин назначают взрослым по 0,1 г 4—5 раз в день в течение 5—6 дней для лечения бактериальной дизентерии. При необходимости через 3—4 дня лечение повторяют, назначая по 0,1 г препарата 4 раза в сутки в течение 3—4 дней.

#### Нитрофурал (Фурацилин) (Furacilinum)

- Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,1 г, суточная 0,5 г.
- Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,02 для приготовления растворов для наружного употребления, таблетки по 0,1 г для внутреннего применения, мазь 0,2%.
- Хранение: список Б; в хорошо укупоренных банках темного стекла, в защищенном от света месте; таблетки — в защищенном от света месте.

#### Фуразидина калиевая соль и карбонат магния (Фурамаг)

- Применяют при инфекциях, вызванных чувствительными к фуразидину микроорганизмами: урогенитальные инфекции (острые циститы, уретриты), инфекции кожи и мягких тканей, тяжелые инфицированные ожоги, гинекологические инфекции.
- Профилактически можно применять при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации.
- Форма выпуска: капсулы по 25 и 50 мг.

#### Дозировочная карта Фурамага

Спектр назначения	Схема применения	Длительность курса
Монотерапия (острый, хронический цистит)	1-2 капсулы (50-100 мг) 3 раза в день	5-7 дней. При необходимости после 10-15 дневного перерыва курс повторяют
Комплексная терапия (острый и хронический пиелонефрит)	1 капсула (50 мг) 3 раза в день	7-10 дней. При необходимости после 10-15 дневного перерыва курс повторяют
Противорецидивная терапия (хронический цистит, хронический пиелонефрит)	1 капсула (50 мг) на ночь	Включается в стандартные схемы противорецидивной терапии.
Профилактика инфекций при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации и др.	1 капсула (50 мг)	Однократно за 30 мин до процедуры
Применение у детей от 3 лет (для данной лекарственной формы).		
Терапия (острый и хронический цистит и пиелонефрит)	1-2 капсулы (25-50 мг) 3 раза в день, но не более 5 мг/кг массы тела в сутки	7-10 дней.
Профилактика инфекций при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации и др.	1 капсула (25 мг)	Однократно за 30 мин до процедуры
Профилактика (хронический цистит, пиелонефрит)	1,5 мг/кг веса на ночь	Включается в стандартные схемы противорецидивной терапии.

#### Нифуроксазид (Энтерофурил)

- Нифуроксазид — 4-гидроксибензойной кислоты [(5-нитро-2-фурантил)метилэн] гидразид (C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) — является кишечным антисептиком местного действия, который не всасывается из кишечника и не оказывает системного действия.

#### Нифуроксазид (Энтерофурил)

- Нифуроксазид оказывает прямое антибактериальное действие на возбудителей кишечных инфекций и активные условно-патогенные микроорганизмы: *Camliylobacter jejuni*; *Citrobacter spp.*; *Clostridium difficile*; *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholera*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*.

## Нифуроксазид (Энтерофурил)

### Фармакокинетика

- После приема внутрь практически не абсорбируется из ЖКТ в систему кровообращения и не оказывает общего действия на организм. Выводится с калом.

### Показания

- Диарея (острая и хроническая), вызванная грамположительными (стафилококками и стрептококками), а также некоторыми грамотрицательными (*Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*) бактериями,
- Диарея при пищевых интоксикациях, хроническом аутоиммунном гастрите;
- Диарея, обусловленная антибиотикотерапией, изменениями естественной бактериальной флоры толстого кишечника различной этиологии, заболевания, сопровождающиеся диареей.
- Токсическая диарея, вызванная грамотрицательными бактериями (*Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*) у детей старше 2 мес.

## Нифуроксазид (Энтерофурил)

### Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к производным 5-нитрофурана); у детей — недоношенность и возраст младше 2 месяцев.

### Применение при беременности и кормлении грудью

- С осторожностью.

## Нифуроксазид (Энтерофурил)

### Состав и форма выпуска

- Таблетки, покрытые оболочкой 1 таб. - 100 мг или 200 мг. в блистере 24 шт.
- Суспензия для приема внутрь 4 % - 5 мл - 220 мл.

### Способ применения и дозы

#### Внутрь.

- Таблетки: взрослым и детям старше 6 лет — по 2 табл. (200 мг) - 4 раза в сутки каждые 6 ч. Курс — 6 дней.
- Суспензия: взрослым и детям старше 6 лет — по 5 мл (1 мерной ложке) 4 раза в сутки; детям 2–6 мес. — по 2,5 мл 2 раза в сутки или 5 мл 2 раза в сутки, от 6 мес. до 6 лет — по 5 мл 3 раза в день каждые 8 ч.

## Нифуроксазид (Энтерофурил)

- Нифуроксазид, антибактериальный препарат с недоказанной эффективностью, продается во Франции с 1964 г. (под названием «Энтерофурил», и позднее в виде генериков). В РФ препарат зарегистрирован под торговым названием «Энтерофурил» и продается в виде капсул и суспензии для приема внутрь.
- Изначально нифуроксазид был одобрен во Франции для лечения детей (старше 1 месяца) с острой диареей предположительно бактериальной природы, при отсутствии признаков инвазивной инфекции.
- Со временем область применения препарата постепенно изменялась. В 1995 г. капсулы по 100 мг были оставлены для детей старше 6 лет, тогда как капсулы по 200 мг - только для взрослых. Оральная суспензия рекомендуется к применению у детей старше 1 месяца.
- В 2003 г. после переоценки соотношения польза/риск от применения нифуроксазида и длительных дискуссий между производителями и Французским медицинским агентством (FMA), использование оральной суспензии было ограничено и запрещено у детей младше двух лет. Это явилось долгожданной мерой, однако наилучшим подходом представляется прекращение назначения нифуроксазида вообще.

Nifuroxazide. New restrictions in children.  
Rev Prescrire 2003; 23(243): 663.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА

- **Хиноксидин** (таблетки),
- **Диоксидин** (внутривенно, внутрь полостей).
- Препараты обладают бактерицидным действием и применяются при тяжелых формах гнойно-некротических процессов.
- **Спектр действия - широкий:** протей, синегнойная палочка, палочка Фридлендера, кишечная палочка, стафилококк, стрептококки, стафилококки, возбудители газовой гангрены и дизентерии. Действует на штаммы, устойчивые к антибиотикам и сульфаниламидам.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА

### Применяются:

- Инфекций мочевыводящих путей
- Желчевыводящих путей
- Легких и плевры
- Сепсис
- Местное применение при ожогах и язвах.
- В детской практике не показаны.

### Побочное действие:

- Диспептические расстройства
- Аллергии
- Судороги икроножных мышц



**ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ И  
ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ  
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

**ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

- По меньшей мере 7000 лет тому назад человек уже болел туберкулезом. Об инфекционной природе заражения туберкулезом догадывались еще врачи древних веков, предполагая, что в воздухе вокруг больного находятся какие-то болезненные вещества.
- В 1865 г. французский врач военно-морского флота Вильмен уже доказывал, что заражение туберкулезом происходит благодаря инфекционному агенту.

**Старая проблема нового тысячелетия.  
История.**

- В 1882 году немецкий бактериолог Роберт Кох обнаружил и обличил «нарушителя человеческого спокойствия»-микобактерию туберкулёза.
- Кох писал: «Готовность к болезни особенно велика в ослабленных, находящихся в плохих условиях организмах.
- Пока имеются на Земле трущобы, куда не проникает луч солнца, чахотка и дальше будет существовать».

**ТУБЕРКУЛЁЗ**

- Возбудитель туберкулеза - *Mycobacterium tuberculosis* (палочка Коха) относится к роду аэробных неподвижных грамположительных палочковидных бактерий семейства *Mycobacteriaceae*.
- Наиболее часто встречается туберкулёз органов дыхания; среди внелегочных поражений преобладает туберкулёз органов мочеполовой системы, глаз, периферических лимф, узлов, костей и суставов.

**ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

- По данным главного фтизиатра Министерства здравоохранения и социального развития России, в последние годы заболевание туберкулезом в стране остается тяжелой проблемой общества.
- Ежегодно от различных форм туберкулеза умирают около 30 тысяч граждан России, при этом каждый год регистрируется 18 тысяч новых больных.

**Не последнюю роль в развитии  
туберкулеза играют:**

- Алкоголизм
- Курение
- Наркомания
- Сахарный диабет
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- Хронические заболевания легких
- Длительный прием кортикостероидных препаратов

### **ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

- Наиболее важный источник инфекции – мокрота больного.
- При кашле и сплевывании мокроты образуются небольшие капельки, содержащие инфекцию, которые взвешены в воздухе. Они попадают в легкие здорового человека и происходит инфицирование.
- Для здорового человека, получившего палочку Коха, заболевание туберкулезом возможно с вероятностью около 5%.
- Больной туберкулезом способен *заразить 12-15 человек в год*.
- По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на *планете каждую секунду туберкулезную инфекцию получает один человек*.
- Каждый день на планете туберкулез *уносит 5 тысяч жизней*, и это число постоянно растет.

### **Основные методы выявления туберкулеза**

- Бактериологическое обследование (микроскопия мазка, посев материала на питательные среды)
- Рентгенологическое обследование

### **Основной метод лечения туберкулеза – химиотерапия**

- Химиотерапия туберкулеза предусматривает использование группы препаратов, воздействующих на возбудителей туберкулеза (туберкулезные палочки нечувствительны по отношению к обычным антибиотикам).
- В настоящее время в лечении туберкулеза используются следующие препараты. Изониазид (H), Рифампицин (R), Пиразинамид (Z), Этамбутол (E), Стрептомицин (S).
- Рядом с названием препарата в скобках дано его сокращенное символическое обозначение, используемое во всем мире при составлении схем лечения туберкулеза.

### **Противотуберкулёзные препараты**

- При изолированном применении какого-либо одного препарата (монотерапия) лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза обычно развивается уже через 2—3 мес. и препарат утрачивает лечебное действие.
- Одновременное назначение нескольких препаратов (трех, реже двух или четырех) позволяет завершить курс лечения до появления лекарственной устойчивости у возбудителей туберкулеза.
- Следует отметить, что она быстрее развивается к рифампицину, препаратам группы стрептомицина, канамицина сульфату и флоримицина сульфату, чем к этамбутолу, циклосерину и другим препаратам.

### **Основной метод лечения туберкулеза – химиотерапия**

- Лечение туберкулеза должно быть комбинированным и тщательно спланированным.
- Неправильное лечение может привести к формированию лекарственно-устойчивой формы туберкулеза, прогноз которой гораздо менее благоприятнее прогноза туберкулеза, поддающегося лечению традиционными препаратами.
- Весь курс лечения туберкулеза можно разделить на два основных этапа (фазы) начальный этап (фаза интенсивного лечения) и второй этап (фаза поддерживающего лечения).

### **Противотуберкулёзные препараты**

- Для достижения стойкого лечебного эффекта и уменьшения остаточных изменений в участках поражения основной курс химиотерапии должен быть длительным - 6-12 месяцев и более.
- Профилактические курсы лечения обычно проводят 2 раза в год по 2—3 мес., назначая один или комбинацию двух препаратов.

## Противотуберкулёзные препараты

### Классификация

- **антибиотики (стрептомицина сульфат, канамицина сульфат, рифампицин, циклосерин)**
- **синтетические препараты разного химического строения (изониазид, этамбутол, натрия парааминосалицилат, этионамид, протионамид, пиразинамид).**

## Противотуберкулёзные препараты

Классификация противотуберкулёзных препаратов  
Международного союза борьбы с туберкулезом

- **I группа (препараты высокой эффективности):**  
*Изониазид и его производные, рифампицин.*
- **II группа (препараты средней эффективности):**  
*Этамбутол, стрептомицин, канамицин, виомицин, циклосерин, этионамид, протионамид, пиразинамид, флоримицина сульфат.*
- **III группа (препараты низкой эффективности):**  
*ПАСК, тиаоацетазон.*

## Противотуберкулёзные препараты (Приказ МЗ РФ № 109 от 2003г.)

### Основные препараты (I ряда):

- изониазид (феназид, фтивазид, метазид)
- рифампицин
- пиразинамид
- этамбутол
- стрептомицин

### Резервные препараты (II ряда):

- канамицин (амикацин)
- этионамид (протионамид)
- капреомицин
- рифабутин
- циклосерин
- ПАСК
- Фторхинолоны???

## ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ I РЯДА

Препараты гидразида  
изоникотиновой кислоты (ГИНК)

- Препараты ГИНК применяются в клинической практике с 1952 г. Известны следующие производные ГИНК: изониазид (Isoniazidum (синоним; ГИНК — гидразид изоникотиновой кислоты, тубазид) , фтивазид (Phthivazidum), метазид, опиниазид, салюзид растворимый.

## Препараты ГИНК

**Изониазид (Н)**

**Механизм действия**

- Механизм действия связан с угнетением синтеза миколоевой кислоты в клеточной стенке *M. tuberculosis*.
- Изониазид оказывает бактерицидное действие на микобактерии в стадии размножения и бактериостатическое - в стадии покоя.
- При монотерапии изониазидом к нему быстро (в 70% случаев) развивается устойчивость.

## Препараты ГИНК

**Изониазид**

**Спектр активности**

- Изониазид - самый эффективный из препаратов ГИНК при любой форме и локализации активного туберкулеза как у взрослых, так и у детей.
- Активность препарата в отношении атипичных микобактерий (в частности микобактерий лепры) - ниже.

## Препараты ГИНК

### Изониазид

#### Фармакокинетика

- Является кислотоустойчивым препаратом и хорошо всасывается в ЖКТ, пиковые концентрации в крови достигаются через 1-3 ч после приема внутрь.
- Проходит через тканевые барьеры, ГЭБ, проникая в клетки и все физиологические жидкости организма, в том числе в плевральную, СМЖ, асцитическую.
- Метаболизируется в печени, причем скорость инактивации генетически детерминирована системой цитохрома Р-450. Среди людей различаются «быстрые инактиваторы», у которых период полувыведения препарата около 1 ч, и «медленные инактиваторы», с  $T_{1/2}$  около 3 ч.
- Выводится преимущественно почками.

## Препараты ГИНК

### Нежелательные реакции

- **Печень:** гепатотоксичность, вплоть до изониазид-ассоциированного гепатита. Факторы риска: «медленные инактиваторы», прием алкоголя во время лечения, сочетание с рифампицином. Меры профилактики: контроль активности трансаминаз (2 раза в течение первого месяца, а затем ежемесячно).
- **Нервная система:** периферические полинейропатии, неврит или атрофия зрительного нерва, мышечные подергивания и генерализованные судороги, нарушения чувствительности, энцефалопатия, бессонница, интоксикационный психоз. Блокирует образование ГАМК, неизбирательно ингибирует МАО. Меры профилактики: обязательный прием пиридоксина в суточной дозе 60-100 мг.

## Препараты ГИНК

### Нежелательные реакции

- **Эндокринная система:** дисменорея, меноррагия (от греч. *men* - месяц, *rhagōs* - прорванный - обильные маточные кровотечения) у женщин; у мужчин - гинекомастия (от греч. *gynē* - женщина, *mastos* - грудь - увеличение молочных желез у мужчин), «КУШИНГОИД», гипергликемия.
- **Аллергические реакции:** сыпь, лихорадка.
- **ЖКТ:** дискомфорт в животе.
- **Сердечно-сосудистая система:** артериальная гипертензия, усиление ишемии миокарда у людей пожилого возраста.
- **Местные реакции:** флебит при в/в введении.
- **Другие:** острая передозировка - тошнота, рвота, нарушение зрения и слуха, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, кома, судороги. Меры помощи: промывание желудка, ИВЛ, в/в барбитураты короткого действия, пиридоксин, осмотические диуретики, бикарбонат натрия при развитии метаболического ацидоза.

## Препараты ГИНК

### Показания

- Профилактика и лечение активного туберкулеза любой локализации (основной препарат) - только в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.

## Препараты ГИНК

### Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость препарата.
- Эпилепсия.
- Тяжелые психозы.
- Склонность к судорожным припадкам.
- Полиомиелит в анамнезе.
- Токсический гепатит в анамнезе вследствие приема препаратов ГИНК.
- Острая печеночная и почечная недостаточность.

## Препараты ГИНК

### Предупреждения

- **Беременность.** Изониазид проходит через плаценту. Применять с осторожностью.
- **Кормление грудью.** Изониазид проникает в грудное молоко, достигая концентраций, сопоставимых с таковыми в плазме крови. Применять с осторожностью.
- **Педиатрия.** У новорожденных вследствие незрелости ферментов печени возможно увеличение периода полувыведения изониазида.

### Препараты ГИНК

#### Лекарственные взаимодействия

- При одновременном применении изониазида и стрептомицин замедляется их выведение с мочой. Следует соблюдать максимально возможные интервалы между введениями препаратов.
- При сочетании с рифампицином увеличивается риск гепатотоксичности.
- Изониазид не назначается в сочетании с фтивазидом, метазидом, салюзидом.

### Препараты ГИНК

#### Изониазид

#### Способы применения и дозы

- Внутрь по 0,3—0,6 г в сутки в 1, 2 или 3 приема. Внутривенно (медленно!), внутримышечно, путем интратрахеальных вливаний или ингаляционно по 3—6 мл 10% раствора.

#### Формы выпуска

- Порошок; таблетки по 0,1 и 0,3 г; ампулы по 5 мл 10% раствора.

### Препараты ГИНК

- Все другие препараты ГИНК по основным параметрам сходны с изониазидом, *но обладают меньшей клинической эффективностью и изучены гораздо меньше, чем изониазид*, поэтому используются крайне редко.

### Феназид (F)

- Феназид – хелатный комплекс двухвалентного железа и изониазида, синтезирован в 1990 г. С.П.Гладких и др.
- Феназид по действию на МБТ аналогичен изониазиду.
- Благодаря блокаде хелатного центра молекулой железа окисляется в крови и не метаболизируется в печени, при этом не вызывает нежелательных эффектов, свойственных изониазиду.
- Феназид назначается однократно в суточной дозе внутрь ежедневно 6 (5-6) мг/кг массы тела больного, но не более 500 мг в сутки.
- Длительность лечения: не ограничена.

Приказом Минздравсоцразвития РФ № 572 от 21 июля 2006 г. **ФЕНАЗИД** включен в список обязательных препаратов для стандартов лечения впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания.

### Рифамицины

- К рифамицинам относятся рифампицин (R) (Rifampicinum (синоним: бенемидин, римаптан, рифадин, тубоцин) и рифабутин, обладающие широким спектром антибактериальной активности.
- Рифампицин (R) относится к ПТП I ряда.
- Рифампицин (R) - полусинтетическое производное природного рифамицина SV.
- Применяется с начала 70-х годов. Обладает широким спектром активности и хорошими фармакокинетическими свойствами.

### РИФАМПИЦИН

#### Механизм действия

- Обладает бактерицидным эффектом, блокируя ДНК-зависимую РНК-полимеразу, является специфическим ингибитором синтеза РНК.

## РИФАМПИЦИН

### Спектр активности

- Антибиотик широкого спектра действия с наиболее выраженной активностью в отношении
- Микобактерий туберкулеза, атипичных микобактерий (в частности, лепры),
  - Грамположительных кокков: *Staphylococcus spp.* (в том числе метициллинрезистентных), *Streptococcus pneumoniae*, грамотрицательных кокков - *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, грамотрицательных палочек - *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*, и некоторых других,
  - А также внутриклеточных паразитов семейства *Rickettsiaceae*,
  - Активен в отношении грамположительных анаэробов.
  - Устойчивость развивается быстро.

## РИФАМПИЦИН

### Фармакокинетика

- Хорошо всасывается при приеме внутрь. Пища снижает биодоступность. Пик концентрации в плазме крови отмечается через 2 ч.
- Создает эффективные концентрации в мокроте, слюне, назальном секрете, легких, плевральном и перитонеальном экссудатах, почках, печени. Хорошо проникает внутрь клеток.
- При туберкулезном менингите обнаруживается в СМЖ в эффективных концентрациях.
- Проходит через ГЭБ, плаценту и проникает в грудное молоко.
- Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита.
- Выводится из организма с желчью и с мочой, причем с увеличением дозы доля почечной экскреции возрастает. T<sub>1/2</sub> - 1-4 ч.

## РИФАМПИЦИН

### Нежелательные реакции

- **ЖКТ:** понижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (как правило, временные). Дисбактериоз.
- **Печень:** повышение активности трансаминаз и уровня билирубина в крови; редко – лекарственный гепатит. Факторы риска: алкоголизм, заболевания печени, сочетание с другими гепатотоксичными препаратами.
- **Аллергические реакции:** сыпь, эозинофилия, отек Квинке; кожный синдром (в начале лечения), проявляющийся покраснением, зудом кожи лица и головы, слезотечением.

## РИФАМПИЦИН

### Нежелательные реакции

- **Гриппоподобный синдром:** головная боль, лихорадка, боль в костях (чаще развиваются при нерегулярном приеме).
- **Гематологические реакции:** тромбоцитопеническая пурпура (иногда с кровотечением при интермиттирующей терапии); нейтропения (чаще у пациентов, получающих рифампицин в комбинации с пиразинамидом и изониазидом).
- **Почки:** обратимая почечная недостаточность.

## РИФАМПИЦИН

### Показания

- ✓ Лечение туберкулеза (основной препарат, применять только в сочетании с другими ПТП в связи с быстрым развитием устойчивости).
- ✓ Профилактика и лечение атипичных микобактериозов у ВИЧ-инфицированных пациентов (в сочетании с азитромицином, ципрофлоксацином и др.).
- ✓ Лепра (в сочетании с клофазимином, дапсоном, этионамидом и др.).
- ✓ Тяжелые формы стафилококковой инфекции, вызванные MRSA (в сочетании с фузидиевой к-той, ванкомицином и др.).

## РИФАМПИЦИН

### Показания

- Легионеллез (в сочетании с макролидами).
- Профилактика менингита у носителей менингококка, а также профилактика инфекций, вызванных *H. influenzae* типа B.
- Несмотря на широкие терапевтические возможности рифампицина, в каждом случае следует оценивать потенциальную пользу его назначения конкретному пациенту и риск распространения устойчивости и потери значения рифампицина в качестве основного ПТП, которому в настоящее время нет альтернативы.

## РИФАМПИЦИН

### Противопоказания

- ✓ Индивидуальная непереносимость препарата.
- ✓ Тяжелые заболевания печени.

### Предупреждения

- **Аллергия.** Перекрестная с рифабутином.
- **Беременность.** С осторожностью применять при беременности в связи с установленными на животных тератогенными свойствами препарата.
- **Кормление грудью.** Проникает в грудное молоко в небольших количествах. Применять с большой осторожностью, только при отсутствии более безопасных альтернатив.
- **Педиатрия.** У новорожденных и недоношенных детей используется только по жизненным показаниям в связи с возрастной незрелостью ферментных систем печени.

## РИФАМПИЦИН

### Лекарственные взаимодействия

Является индуктором микросомальных ферментов системы цитохрома Р-450; ускоряет метаболизм многих ЛС:

- непрямым антикоагулянтов;
- пероральных контрацептивов;
- глюкокортикоидов;
- пероральных противодиабетических средств, дигитоксина, хинидина, циклопорина, хлорамфеникола, доксициклина, кетоконазола, итраконазола.

## РИФАМПИЦИН

### Информация для пациентов

- Внутрь рифампицин следует принимать за 1 ч до еды (или через 2 ч после еды).
- Окрашивание мочи (иногда слезной жидкости и мокроты) в красноватый цвет при приеме препарата не является препятствием к продолжению лечения.

## РИФАМПИЦИН

### Способы применения и дозы

- Внутрь по 0,45—0,6 г 1 раз в день за 30—60 мин до завтрака. Внутривенно капельно по 0,45—0,6 г.

### Формы выпуска

- В капсулах по 0,05 (для детей) и 0,15 г, во флаконах по 0,15 г для внутривенного введения.

## Пиразинамид (Z)

(Pirazinamidum (синоним: пиральдин, тизамид)

- Синтетический противотуберкулезный препарат. Амид пиразинкарбоновой кислоты, синтетический аналог никотинамида синтезирован в 1950 г. (*Mac Kaness, Smith*).

### Механизм действия

- Является про-лекарством, которое в МБТ активируется пиразинамидазой, после чего превращается в пиразиновую кислоту, обладающую бактерицидным действием.
- Оказывает бактерицидное действие в отношении вне- и внутриклеточно расположенных МБТ.
- Активен только в кислой среде.

### Спектр активности

- Активен в отношении *M. tuberculosis*.

## Пиразинамид

### Фармакокинетика

- Хорошо всасывается в ЖКТ. Максимальный уровень в плазме крови достигается через 2-3 ч.
- Быстро проникает во все ткани и биологические жидкости организма.
- Метаболизируется преимущественно в печени. Большая часть продуктов метаболизма (70 %) выводится с мочой.
- T<sub>1/2</sub> - 9-12 ч, при почечной недостаточности увеличивается. Удаляется при гемодиализе.

### Пиразинамид

#### Нежелательные реакции

- **ЖКТ:** наиболее часто - тошнота и рвота.
- **Нарушения обмена веществ:** гиперурикемия, проявляющаяся артралгией и миалгией (в отличие от подагры поражаются как крупные, так и мелкие суставы); порфирия.
- **Печень:** повышение активности трансаминаз, дозозависимая гепатотоксичность.
- **Гематологические реакции:** тромбоцитопения, сидеробластная анемия с эритроидной гиперплазией.
- **Другие:** лекарственная лихорадка, дизурия.

### Пиразинамид

#### Показания

- ✓ комбинированная терапия туберкулеза.

#### Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость препарата.
- Тяжелые заболевания почек и печени.
- Подагра.
- Тяжелые нарушения функции ЖКТ.
- Гипотиреоз.
- Эпилепсия.
- Психозы.

### Пиразинамид

#### Предупреждения

- **Беременность.** Использовать с осторожностью.
- **Кормление грудью.** В небольших количествах проникает в грудное молоко. Использовать с осторожностью.

#### Лекарственные взаимодействия

- ✓ При сочетании пиразинамида с изониазидом и рифампицином противотуберкулезное действие усиливается.
- ✓ Пиразинамид усиливает бактерицидное действие фторхинолонов (офлоксацин, ломефлоксацин), применяемых при туберкулезе.
- ✓ Снижает эффекты противоподагрических препаратов.

### Пиразинамид

#### Способы применения и дозы

- Внутрь по 0,5 г 3—4 раза в день после еды.

#### Формы выпуска

- Таблетки по 500 мг, в упаковке 100 штук.

### Этамбутол (Е)

(Ethambutolum (синоним: миамбутол, микобутол)

- ❖ Синтетический противотуберкулезный препарат. Препарат был получен в 1961 г. (*Thomas u Wilkinson*) при изучении случайно выбранных химических соединений на противотуберкулезную активность.

#### Механизм действия

- Механизм действия связан с быстрым проникновением внутрь клетки, где нарушается липидный обмен, синтез РНК; связываются ионы магния и меди, и нарушается структура рибосом и синтез белка.
- Активен в отношении размножающихся МБТ, расположенных вне- и внутриклеточно, оказывает бактериостатическое действие, тормозит развитие устойчивости к другим препаратам.

### Этамбутол

#### Спектр активности

- активен в отношении *M. tuberculosis*, а также ряда атипичных микобактерий (*M. kansasii*, *M. avium*, *M. xenopi*).
- Подавляет рост и размножение микобактерий туберкулеза, устойчивых к стрептомицину, изониазиду, ПАСК, этионамиду, канамицину.
- Устойчивость развивается медленно



### Этамбутол

#### Фармакокинетика

- ✓ Хорошо всасывается в ЖКТ, максимальные концентрации в плазме крови создаются через 2-4 дня.
- ✓ Проникает в большинство тканей и биологических жидкостей организма, включая СМЖ, ГЭБ. Внутриклеточная концентрация в 2 раза превышает внеклеточную. Долго циркулирует в крови за счет депонирования в эритроцитах.
- ✓ Выводится в основном почками как в неизменном виде (около 50%), так и в виде метаболитов (8-15%). Часть этамбутола выводится ЖКТ в неизменном виде.
- ✓  $T_{1/2}$  - 3-4 ч, может увеличиваться при почечной недостаточности.

### Этамбутол

#### Нежелательные реакции

- **Нервная система:** головокружение, ретробульбарный неврит, периферические полинейропатии, парестезии, депрессия, снижение остроты зрения и сужение полей зрения, особенно на зеленый и красный цвета.
- **ЖКТ:** тошнота, рвота.
- **Аллергические реакции:** сыпь и др.
- **Другие:** усиление кашля с увеличением количества мокроты, может провоцировать приступы эпилепсии.

### Этамбутол

#### Показания

- ❖ Комплексная химиотерапия туберкулеза. Препарат особенно показан при предполагаемой первичной резистентности к другим ПТП.

#### Противопоказания

- ✓ Индивидуальная непереносимость препарата.
- ✓ Неврит зрительного нерва любой этиологии.
- ✓ Катаракта, глаукома.
- ✓ Диабетическая ретинопатия.
- ✓ Воспалительные заболевания глаз.
- ✓ Возраст до 2 лет.
- ✓ Эпилепсия.
- ✓ При беременности и кормлении использовать с осторожностью

### Этамбутол

#### Лекарственные взаимодействия

- При одновременном сочетании с препаратами ГИНК этамбутол замедляет развитие устойчивости микобактерий туберкулеза к ним.
  - Усиливает эффекты противотуберкулезных средств и нейротоксичность аминогликозидов, аспарагиназы, карбамазепина, ципрофлоксацина, имипенема, солей лития, метотрексата, хинина.
  - Не рекомендуется одновременное применение этамбутола с этионамидом ввиду их фармакологического антагонизма.
- Информация для пациентов
- ✓ В период лечения необходимо контролировать остроту зрения. При нарушениях зрения немедленно сообщить врачу.

### Этамбутол

#### Способы применения и дозы

- Внутрь из расчета 20—25 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки (после завтрака). Курс лечения 2 месяца. Затем препарат назначают в поддерживающих дозах.

#### Формы выпуска

- Таблетки по 0,1; 0,2 и 0,4 г, в упаковке 100 штук.

### Циклосерин (Cs)

(Cycloserinum (синоним: ориентомицин, цикломицин))

- Один из первых природных антимикробных препаратов.
- Антибиотик широкого спектра действия, образующийся в процессе жизнедеятельности *Streptomyces orchidaceus*, выделен в 1955 г. (Hernd u Kropp) и в том же году получен синтетическим путем (Stammtr et al.)
- В настоящее время его получают синтетическим путем.

### Циклосерин

#### Механизм действия

- Угнетает синтез компонентов клеточной стенки МБТ и ингибирует активность двух ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки: *L*-аланинрацемазы и *D*-аланин-*D*-аланинсинтетазы, слабо действует на неделящиеся МБТ.
- В зависимости от концентрации может проявлять как бактериостатический, так и бактерицидный эффект.
- Устойчивость развивается медленно и редко, после шести месяцев химиотерапии выделяется до 20-30% устойчивых штаммов.

### Циклосерин

#### Спектр активности - широкий

- Активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, спирохет, риккетсий.
- Однако практическое значение имеет лишь чувствительность к циклосерину *M. tuberculosis* и некоторых атипичных микобактерий.
- Устойчивость *M. tuberculosis* к циклосерину развивается относительно редко, даже при длительном лечении.

### Циклосерин

#### Фармакокинетика

- Практически полностью всасывается при приеме внутрь, создавая достаточно высокие дозозависимые концентрации в крови. При повторных приемах возможна кумуляция.
- Хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Терапевтические уровни отмечаются в мокроте, слизистой оболочке бронхального дерева, легочной ткани, плевральной и брюшной полостях, лимфатических узлах. Проходит через ГЭБ, плаценту и проникает в грудное молоко.
- Частично метаболизируется в печени.
- Выводится из организма почками путем клубочковой фильтрации, преимущественно в активной форме.

### Циклосерин

#### Нежелательные реакции

- **ЦНС** (нейротоксические реакции составляют до 75% всех нежелательных реакций при лечении циклосерином и могут отмечаться у 30% пациентов): головная боль, головокружение, дезориентация, сонливость, раздражительность; в тяжелых случаях - нарушение зрения, депрессия, психоз, эпилептические судороги. Меры профилактики: применение в суточной дозе не более 1,0 г, контроль концентрации препарата в крови (не более 25-30 мг/л), применение пиридоксина. Меры помощи: назначение седативных и противосудорожных препаратов.
- **ЖКТ**: тошнота, потеря аппетита, диарея, запор. Дисбактериоз.
- **Реакция бактериолиза**: гипертермия, увеличение количества мокроты, повышение СОЭ, лейкоцитоз.
- **Аллергические реакции**: редко - сыпь и др.

### Циклосерин

#### Показания

- Туберкулез (легочный и внелегочный) - на всех стадиях и при всех формах заболевания.
- Хронические формы туберкулеза, вызываемые микобактериями, устойчивыми к другим противотуберкулезным препаратам.

### Циклосерин

#### Противопоказания

- ✓ Беременность.
- ✓ Кормление грудью.
- ✓ Почечная недостаточность.
- ✓ Индивидуальная непереносимость препарата.
- ✓ Психозы.
- ✓ Эпилепсия.
- ✓ Алкоголизм, наркомания.
- ✓ Тяжелая гипертоническая болезнь.

### Циклосерин

#### Лекарственные взаимодействия

- При сочетании циклосерина с изониазидом и/или этионамидом возрастает риск нейротоксичности.
- Риск тяжелых нейротоксических реакций повышается при одновременном приеме других ЛП с нейротоксическим действием, алкоголя и кофеина.

#### Информация для пациентов

- Препарат можно принимать натощак или во время еды (особенно при появлении дискомфорта в животе).
- Во время лечения не следует употреблять алкогольные напитки.

### Циклосерин

#### Способы применения и дозы

- Внутрь по 0,25 г 2—3 раза в день.

#### Формы выпуска

- Таблетки по 0,25 г, в упаковке 50 штук.

### Стрептомицин (S)

- Антибиотик широкого спектра действия, продуцируемый *Actinomyces globisporus streptomycini (griseus)*, открытый Waksman, Schatz, Bugie в 1944 г.
- Угнетает синтез белков посредством нарушения синтеза РНК МБТ.
- Активен только в отношении быстро размножающихся МБТ, расположенных внеклеточно, быстро проникает во внеклеточные компоненты тканей и достигает бактерицидной концентрации в участках туберкулезного воспаления.
- В настоящее не является ПТП, из-за высокого уровня первичной ЛУ (80-90%).

### Канамидин (амикацин-синтетический аналог канамицина)

- Аминогликозид широкого спектра действия, продуцируемый *Actinomyces kanamyceticus*, впервые был выделен в 1957 г. (Umezawa).
- Связывается с 30S-субъединицей рибосомальной мембраны и нарушает синтез белка в МБТ.
- Оказывает бактерицидное действие на МБТ, устойчивые к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, ПАСК и другим ПТП (кроме виомицина и капреомицина).
- При длительном применении канамицина необходим постоянный контроль за содержанием препарата в сыворотке крови (пиковая концентрация препарата в крови 15-30 мкг/мл, средняя постоянная концентрация <5-10 мкг/мл).

### Капреомицин (Cap)

- Полипептид, продуцируемый *Streptomyces capreolus*, оказывает сильное бактериостатическое действие на МБТ, и в тоже время на *M. bovis*, *M. kansasii* и *M. avium*, открыт в 1969 г. (Herr et al).
- Подавляет синтез белков посредством нарушения рибосомальной функции бактериальной клетки, эффект распространяется на вне- и внутриклеточно расположенные МБТ, устойчивые к основным препаратам.
- При лечении следует регулярно контролировать функцию почек, печени, органов слуха и равновесия, а также электролитный состав крови.

### Этионамид (Ethionamidum (синоним ригеницид, трекатор, *миобит*) и протионамид (Pt) (Protionamidum (синоним тревентикс)

- Близкие по структуре синтетические препараты, являются производными изоникотиновой кислоты. Применяются с 1962 г. (Noufflard-Guy-loue, Berteaux).
- Протионамид несколько лучше переносится.
- Устойчивость развивается быстро.

#### Механизм действия

- Блокируют синтез миколовых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза, обладает свойствами антагониста никотиновой кислоты.
- В высокой концентрации нарушают синтез белка микробной клетки.
- Оказывает бактериостатическое действие в основном на размножающиеся микобактерии туберкулеза (включая атипичные), на вне- и внутриклеточно расположенные микроорганизмы.

#### Этионамид и протионамид

##### Спектр активности

- Действуют на *M. tuberculosis*, в более высоких концентрациях - на *M. leprae* и некоторые атипичные микобактерии.
- Между протионамидом и этионамидом существует полная перекрестная резистентность.

#### Этионамид

- Эффективен в отношении как *внеклеточных*, так и *внутриклеточных* популяций *размножающихся* микобактерий.
- Помимо этого этионамид способен проникать в полости и инкапсулированные образования, поэтому его относят к так называемым «*проникающим*» лекарством.
- Этионамид является кислотоустойчивым лекарственным средством и хорошо всасывается в ЖКТ.
- Препарат более активен в кислой среде. Применяют его в виде таблеток, покрытых оболочкой.

#### Этионамид и протионамид

##### Фармакокинетика

- Распределяются во все ткани и жидкости организма, включая СМЖ и ГЭБ.
- Метаболизируются в печени, выводятся из организма почками.
- Т  $\frac{1}{2}$  - 2-3 ч.

#### Этионамид и протионамид

##### Нежелательные реакции

- **ЖКТ:** анорексия, тошнота, неприятный вкус во рту, отрыжка с тухлым запахом, саливация, рвота.
- **ЦНС:** сонливость, галлюцинации, депрессия.
- **Печень:** гепатотоксические реакции вплоть до развития гепатита.
- **Другие:** гинекомастия, меноррагия,

##### Показания

- ❑ Лечение туберкулеза (только при неэффективности других препаратов или их непереносимости больным).

#### Этионамид и протионамид

##### Противопоказания

- ✓ Острый гастрит.
- ✓ Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- ✓ Язвенный колит.
- ✓ Цирроз печени и другие заболевания печени в фазе обострения.
- ✓ Беременность.
- ✓ Индивидуальная непереносимость препарата.
- ✓ Возраст до 14 лет.

### Этионамид и протионамид

#### Лекарственные взаимодействия

- При назначении в сочетании с изониазидом и рифампицином увеличивается вероятность токсических поражений печени, а в сочетании с циклосерином - учащение судорог. Изониазид повышает концентрацию протионамида в плазме.
- Не назначают одновременно оба препарата.

#### Информация для пациентов

- Этионамид лучше переносится, если его принимать с апельсиновым соком или молоком, желательно перед сном.
- В период лечения нельзя употреблять алкогольные напитки.

### Этионамид и протионамид

#### Способы применения и дозы

- **Протионамид** - Внутрь по 0,25 г 2—3 раза в день или по 0,5 г 2 раза в день после еды.
- **Этионамид** - Внутрь по 0,25 г 2—3 раза в день после еды.

#### Формы выпуска

- **Протионамид** - Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,25 г.
- **Этионамид** - Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,25 г.

### Парааминосалициловая кислота (ПАСК)

#### Natrii para-aminosalicylas (синоним ПАСК-натрий)

- Применяется в клинике с 40-х годов в виде натриевой или кальциевой соли.
- Предложена в качестве противотуберкулезного препарата в 1941 г. (Bernheim) и в 1946 г. (Lehmann).

### Парааминосалициловая кислота

#### Механизм действия

- Механизм действия до сих пор остается мало изученным.
- Предполагается, что ПАСК может ингибировать синтез фолиевой кислоты или же блокировать захват и утилизацию салициловой кислоты и перенос железа, а также блокировать синтез микобактина.
- ПАСК действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно.
- Устойчивость развивается медленно.
- Тормозит развитие устойчивости к изониазиду, рифампицину и стрептомицину, а также к другим ПТП.

### Парааминосалициловая кислота

#### Спектр активности

- ПАСК активна только в отношении *M. tuberculosis*. Не действует на другие микобактерии.

#### Фармакокинетика

- Хорошо всасывается при приеме внутрь, но раздражает слизистую оболочку ЖКТ. Незначительно проникает через ГЭБ.
- Метаболизируется в печени и частично в желудке.
- Экскретируется с мочой. T<sub>1/2</sub> - 30 мин.

### Парааминосалициловая кислота

#### Нежелательные реакции

- **ЖКТ:** тошнота, рвота, диарея, боль в животе.
- **Аллергические реакции:** сыпь и др.
- **Печень:** повышение активности трансаминаз, нарушение синтеза протромбина.
- **Другие:** гипокалиемия, агранулоцитоз, гипотиреоз, кристаллурия.

### Парааминосалициловая кислота

#### Показания

- ПАСК используют в случае непереносимости других ПТП или множественной устойчивости микобактерий. Для лечения туберкулеза используют как энтеральные, так и парентеральные пути введения препарата.

#### Противопоказания

- ✓ Тяжелые заболевания почек и печени.
- ✓ Амилоидоз.
- ✓ Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- ✓ Неконтролируемая сердечная недостаточность.
- ✓ Индивидуальная непереносимость препарата.
- ✓ Беременность.
- ✓ Кормление грудью.

### Парааминосалициловая кислота

#### Лекарственные взаимодействия

- ПАСК повышает концентрацию изониазида в крови вследствие конкуренции за общие пути метаболизма.
- Нарушает всасывание рифампицина, эритромицина, линкомицина.
- Нарушает усвоение витамина В<sub>12</sub>, вследствие чего возможно развитие анемии при тяжелом туберкулезе.

#### Информация для пациентов

- ❖ Таблетки следует принимать с молоком, щелочной минеральной водой или 0,5% раствором пищевой соды.

### Парааминосалициловая кислота

#### Способы применения и дозы

- Внутрь по 2-3 г 3-4 раза в день после еды.
- Внутривенно капельно по 300-400 мл 3% раствора препарата 5-6 раз в неделю.

#### Формы выпуска

- Таблетки по 0,5 г и гранулы (1 чайная ложка гранул содержит 2 г натрия парааминосалицилата); порошок для приготовления раствора.

### БЕПАСК

- Действующее вещество - пара-бензоиламиносалицилат кальция.

#### Фармакологическое действие

- Бепаск обладает бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза.
- В организме создается постоянная концентрация ПАСК в крови за счет медленного отщепления ПАСК, которая и обуславливает лечебный эффект.

### БЕПАСК

#### Показания к применению

- Различные формы туберкулеза.

#### Способ применения и дозы

- Суточная доза бепаска внутрь для взрослого 9—12 г (по 3 г 3—4 раза в день); детям назначают по 0,2 г на 1 кг массы тела в сутки, но не более 10 г.

### БЕПАСК

#### Побочное действие

- Иногда диспептические явления, головокружение, аллергические реакции.

#### Противопоказания

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, микседема, сердечная недостаточность, выраженные нарушения печени.

#### Форма выпуска

- Порошок, таблетки по 0,5 г.

- Единственная новая группа действительно полезных противотуберкулезных препаратов - это производные фторхинолонов и рифампицинов.
- Ципрофлоксацин был первым предложенным и широко примененным для противотуберкулезного лечения хинолоном, вскоре его стали применять за препаратами первого ряда, перед применением более токсичных традиционных препаратов второго ряда.
- За ципрофлоксацином последовал офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин, имеющие следующие важные преимущества: большая длительность действия, большая активность, менее выраженные побочные явления и сравнимая стоимость по сравнению с другими хинолонами.

### Фторхинолоны (Fq)

- Ингибируют ДНК-гиразу (топоизомеразу II и IV), нарушают процесс суперспирализации и сшивки разрывов ДНК, угнетают деление клетки, вызывают изменения цитоплазмы и гибель микроорганизмов.
- Офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин обладают бактерицидным действием *in vitro* на МБТ, у них нет перекрестной устойчивости с другими ПТП, но между фторхинолонами отмечается полная перекрестная устойчивость.
- Они эквивалентны по терапевтической эффективности изониазиду и рифампицину.

- В конце 20 века появились два производных рифампицина: рифабутин и рифапентин.
- Рифабутин столь же активен против МБТ, как и РИФ, хотя и менее изучен, но имеет следующие важные свойства: он в меньшей степени индуцирует микросомальную систему печени, чем рифампицин; снижает лекарственные взаимодействия (особенно с ингибиторами протеазы): он более активен, чем РИФ, в отношении *Mycobacterium avium* intracellulare и сохраняет свою активность против ТБ примерно в 30% случаев, несмотря на резистентность к РИФ.

- Рифапентин недавно был одобрен Управлением по лекарственным веществам и пищевым продуктам США (FDA - Food and Drug Administration) благодаря своим уникальным свойствам, таким, как: наибольшая длительность действия из всех рифампицинов и потому особое удобство при лечении в прерывистом режиме, активность против МБТ, не меньшая, чем у РИФ и рифабутина, но большая - против *M. avium* intracellulare.

### Комбинированные препараты II и I ряда, выпускаемые только в РФ (Акрихин ХФХ ОАО)

- **Ломекомб** – (лемефлоксацин-200 мг + Н-135 мг + Z-370 мг + E-325 мг + 10 мг + пиридоксина гидрохлорид-10 мг)
- **Протиокомб** – (лемефлоксацин-200мг + Pt-150 + Z-370 мг + E-325 мг + пиридоксина гидрохлорид-10 мг)

Препараты дозируются по лемефлоксацину: суточная доза которого составляет 13,2 мг/кг массы тела (3-5 таб. в сутки)

### При неадекватной химиотерапии (монокимиотерапии) лекарственная устойчивость МБТ развивается:

- к стрептомицину (S) – на 1-2 месяце
- к пипразинамиду (Z) – на 2-3 месяце;
- к фторхинолонам (Fq) – на 2-3 месяце;
- к изониазиду (H) – на 3-4 месяце;
- к этамбутолу (E) – на 3-4 месяце;
- к протионамиду (Pt) – на 3-4 месяце;
- к канамицину (K) – на 3-4 месяце;
- к рифампицину (R) – на 6-8 месяце;
- к ПАСК (Pas) – на 8-10 месяце;
- к циклосерину (Cs) – на 8-12 месяце.

### Перекрестная устойчивость МБТ

- между канамицином и амикацином
- между изониазидом и протионамидом
- между рифампицином и рифабутином
- между всеми фторхинолонами

### Стандартные режимы химиотерапии (Приказ МЗ РФ № 109 от 23 марта 2003 г.)

Группа больных	Режим химиотерапии	
	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
I	2 HRZE/S	4 HR / 4 H3R3 6 HE
IIa	2 HRZES+1 HRZE	5 HRE / 5 H3R3E3
IIб	3 HRZE+K[A/Cap]+Fq [Pt]	По данным ЛЧ
III	2 HRZE / 2 H3R3Z3E3	4 HR / 4 H3R3 6 HE
IV	6 ZEPtCap/KFq 6 PtCapCsPasFq	12-18 E[Z]PtFq 12-18 CsPasFq

### Проблемы устойчивости МБТ

- «– ... более чем у 50% впервые выявленных и ранее не леченных больных туберкулезом легких в мокроте выявляются лекарственно-устойчивые МБТ;
- – ... практически все 100% больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких имеют МЛУ МБТ, при этом у более чем 1/3 пациентов МЛУ выявляется к сочетанию основных и резервных ПТП»

(В.Ю.Мишин, 2000)

### Классификация лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ (ВОЗ, 1998)

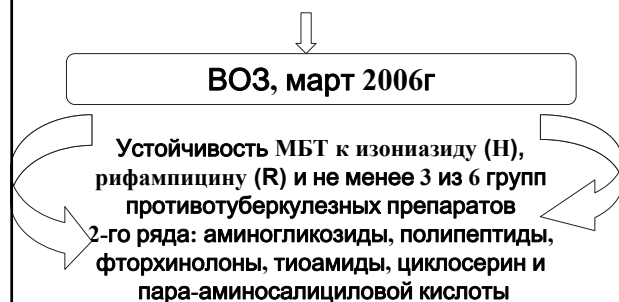
- Монорезистентные МБТ к 1 ПТП.
- Полирезистентные МБТ к 2 и более ПТП, но не к сочетанию: H+R.
- Множественно лекарственно устойчивые (МЛУ) МБТ, по крайней мере, к сочетанию: H+R.

### Классификация больных, выделяющих ЛУ МБТ

(В.Ю.Мишин, 2002)

- монорезистентные МБТ;
- полирезистентные МБТ;
- МЛУ МБТ к сочетанию основных ПТП;
- МЛУ МБТ к сочетанию основным и резервным ПТП.

### Обширная лекарственная устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам («extensively drug-resistance - XDR»)





**Обширная лекарственная устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам («extensively drug-resistance - XDR»)**

ВОЗ, ноябрь 2006г

Устойчивость МБТ к изониазиду (H), рифампицину (R), фторхинолону и одному из 3-х инъекционных противотуберкулезных препаратов: канамицину, амикацину и капреомидину.

**Тотальная лекарственная устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам (extremely drug-resistant - XXDR)**

ВОЗ, ноябрь 2006г

Устойчивость МБТ ко всем (основного и резервного ряда) противотуберкулезным препаратам

**Клиническая классификация больных с МЛУ МБТ**  
(В.Ю.Мишин, В.И.Чуканов, 2000)

- 1-я группа – больные, выделяющие МЛУ МБТ к основным ПТП
- 2-я группа – больные, выделяющие МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных ПТП

**Тактика лечения больных 1-й группы**

- Гигиено- диетический режим
- Химиотерапия резервными ПТП
- Коллапсотерапия, хирургическое лечение, (резекционные вмешательства) и последующая ХТ, т.к. еще резерв имеется ПТП
- Патогенетическое лечение

**Режимы химиотерапии при МЛУ МБТ к основным ПТП**

Лекарственная устойчивость	Режим химиотерапии
➤ <u>HRS</u>	➤ Z+E+Cap(K)+Pt+Fq
➤ <u>HRSE</u>	➤ Z+Cap(K)+Pt+Fq+Cs
➤ <u>HRSEZ</u>	➤ Cap(K)+Pt+Fq+Cs+Pas

**Тактика лечения больных 2-й группы**

- Гигиено- диетический режим
- По возможности химиотерапия
- Коллапсотерапия
- Хирургическое лечение (коллапсохирургические вмешательства – торакопластика, экстраплевральный пневмолиз, местное лечение каверн), т.к. резерва ПТП нет
- Патогенетическое лечение

### Режимы химиотерапии больных при МЛУ МБТ к основным и резервным ПТП

#### Лекарственная устойчивость

- HRZESK
- HRZESKPt
- HRZESKCapPt
- HRZESKCapPtFq
- HRZESKCapPtFqCs
- HRZESKCapPtFqCsPas

#### Режим химиотерапии

- Cap+Pt+Fq+Cs+Pas
- Cap+Fq+Cs+Pas+?
- Fq+Cs+Pas+?+?
- Cs+Pas+?+?+?
- Pas+?+?+?+?
- ?+?+?+?+?

### ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

#### Противосифилитические препараты -

химиотерапевтические препараты,  
применяемые для специфической  
терапии сифилиса.

- В качестве противосифилитических препаратов используются некоторые антибиотики и препараты висмута, обладающие угнетающим действием на возбудителя сифилиса — бледную трепонему.

#### Противосифилитические препараты

- Из числа антибиотиков включают препараты бензилпенициллина (натриевую, калиевую и прокаиновую соли бензилпенициллина, бициллин-1 и бициллин-5), эритромицин, тетрациклин, доксициклин, азитромицин, цефтриаксон.
- Из препаратов висмута — бийохинол и бисмоверол.

#### Противосифилитические препараты

Основные антибиотики для лечения  
сифилиса:

- препараты бензилпенициллина (бензилпенициллина натриевая соль, бензилпенициллина прокаин, бициллин 1, 3, 5)
- они используются в качестве основных противосифилитических средств при всех стадиях сифилиса.

#### Противосифилитические препараты

Резервные антибиотики для лечения  
сифилиса:

- Тетрациклины (доксициклин)
- Цефалоспорины (цефтриаксон)
- Макролиды (азитромицин, эритромицин)

Они обладают трепонемоцидной активностью, в качестве противосифилитических препаратов обычно назначают в случае непереносимости препаратов бензилпенициллина.

### Противосифилитические препараты

- Основным критерием противосифилитической активности являются сроки исчезновения бледных трепонем с поверхности сифилидов после начала лечения.
- В соответствии с этим критерием наиболее высокой противосифилитической активностью обладают препараты бензилпенициллина, т.к. при применении бициллинов бледные трепонемы исчезают с поверхности сифилидов через 5-8 ч, а при использовании солей бензилпенициллина бледные трепонемы исчезают через 10 ч от начала лечения.
- Менее активными являются препараты висмута (при применении бийохинола бледные трепонемы исчезают с поверхности сифилидов через 90 ч).

### Противосифилитические препараты

- **Препараты висмута — бийохинол** (8% взвесь йодовисмутата хинина в нейтрализованном персиковом масле) и **бисмоверол** (7,5% взвесь основной висмутовой соли моновисмутвинной кислоты в нейтрализованном персиковом масле) — применяют в сочетании с антибиотиками при поздних стадиях сифилиса.

### Препараты висмута

**Спектр активности – узкий.**

- Влияют, в основном, на трепонемы, обладают трепонемостатическим действием.

**Механизм действия**

- связан с ингибированием ферментов, содержащих сульфгидрильные группы.
- Уступают по активности препаратам бензилпенициллина.

### Препараты висмута

#### Побочное действие

- болезненность в месте введения;
- сероватая (висмутовая) кайма по краю десен при недостаточном уходе за полостью рта.
- отмечаются гингивиты и стоматиты, колиты, диарея, дерматит;
- висмутовые нефропатии и полиневриты, поражения печени требующие перерыва в лечении.

### Препараты висмута

#### Показания

- **Лечение всех стадий сифилиса**

### Препараты висмута

#### Противопоказания

- при пародонтозе, стоматите,
- нефрозах и нефритах,
- гепатитах,
- геморрагических диатезах,
- сахарном диабете,
- декомпенсации сердечной деятельности,
- туберкулезе,
- беременности.

## Бийохинол (Biiochinolum)

### Способы применения и дозы

- вводят глубоко внутримышечно двухмоментным способом через толстую длинную иглу взрослым по 2 мл через день (из расчета 1 мл в день). Курсовая доза 40—50 мл.

## Бисмоверол (Bismoverolum)

### Способы применения и дозы

- вводят внутримышечно тем же способом, что и бийохинол, взрослым по 1,5 мл 2 раза в неделю. (16—20 мл на курс).

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ И ВТОРИЧНЫМ СВЕЖИМ СИФИЛИСОМ

### а) Методики для стационарного лечения:

- 1. МЕТОДИКА №1. Лечение проводится водорастворимым пенициллином, вводимым внутримышечно по 400 000 ЕД через 3 часа в течение 14 дней, суммарная доза антибиотика - 44,8 млн. ЕД. Методика показана больным первичным серонегативным сифилисом.
- При первичном серонегативном и вторичном свежем сифилисе лечение 16 дней, на 16-ый день через 3 часа после окончания пенициллинотерапии однократно вводят бициллин-3 в дозе 4 600 000 ЕД (по 2 400 000 ЕД внутримышечно двухмоментно в каждую ягодицу) или бициллин-5 в дозе 3 000 000 ЕД с назначением за 30 минут до инъекции 1 таблетки антигистаминного препарата.
- 2. МЕТОДИКА №2. Новокаиновая соль бензилпенициллина вводится внутримышечно по 600 000 ЕД 2 раза в сутки на протяжении 16 дней. Курсовая доза антибиотика составляет 19 200 000 ЕД.
- 6) Методика для стационарно-амбулаторного лечения.
- Первые 7 дней лечения больных первичным и вторичным свежим сифилисом проводится в стационаре водорастворимым пенициллином по 500 000 ЕД 8 раз в сутки, а затем продолжается амбулаторно бициллином-3 по 2 400 000 ЕД или бициллином-5 по 1 500 000 два раза в неделю (первая инъекция бициллинов производится в стационаре через 3 часа после последней инъекции пенициллина). Всего больные первичным сифилисом получают 4 инъекции бициллина, первичным серопозитивным - 6, вторичным свежим - 8 инъекций.
- в) Методика амбулаторного лечения. Лечение проводится одним из дюрантных препаратов пенициллина - 1, -3, -5. Разовая доза бициллина-1 составляет 1 200 000 ЕД, бициллина-3 - 2 400 000 ЕД, бициллина-5 - 1 500 000 ЕД. Первая инъекция производится в неполной дозе - 300 000 ЕД, вторая инъекция производится на вторые сутки лечения в полной разовой дозе, последующие инъекции производятся внутримышечно 2 раза в неделю. Число инъекций в полной дозе: сифилис первичный серонегативный - 7, первичный серопозитивный - 8, вторичный вторичный свежий сифилис - 10. Предпочтительнее лечение начать в дневном стационаре водорастворимым пенициллином в дозе 100 000 ЕД, через 3 часа внутримышечно вводится 600 000 ЕД бициллина-3, например, а со второго дня лечения проводится бициллином в полной дозе с указанным выше числом инъекций.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ВТОРИЧНЫМ РЕЦЕДИВНЫМ И СКРЫТЫМ РАННИМ СИФИЛИСОМ

### а) Методики для стационарного лечения.

- 1. МЕТОДИКА №1. Лечение начинают с водорастворимого пенициллина, вводимого внутримышечно по 400 000 ЕД 8 раз в сутки в течение 28 дней. Начиная с третьего дня пенициллинотерапии назначают по 2 мл через день до суммарной дозы 45-50 мл или по 1,5 мл 1 раз в 3 дня до суммарной дозы 16-20 мл (препараты висмута вводятся в подогретом виде внутримышечно, двухмоментно, курс лечения ими заканчивается амбулаторно).
- 2. МЕТОДИКА №2. Лечение проводится новокаиновой солью пенициллина, по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 28 дней.
- 3. МЕТОДИКА №3. Водорастворимый пенициллин (натриевую соль) применяют в разовой дозе 1000 000 ЕД (пенициллин разводят в 2 мл физиологического раствора или дистиллированной воды) 6 раз в течение 28 дней (курсовая доза 168 000 ЕД).
- 6) Методика для стационарно-амбулаторного лечения.
- Лечение начинают в стационаре водорастворимым пенициллином (натриевой солью) внутримышечно в разовой дозе 1 000 000 ЕД (пенициллин разводят в 2 мл физиологического раствора или дистиллированной воды) 6 раз в сутки в течение 14 дней. В дальнейшем лечение продолжают амбулаторно бициллином-3 по 2 400 000 ЕД или бициллином-5 по 1 500 000 ЕД 2 раза в неделю, всего 10 инъекций (первая инъекция бициллина производится в стационаре через 3 часа после последней инъекции пенициллина).
- в) Методика амбулаторного лечения. Лечение проводится одним из дюрантных препаратов пенициллина - бициллином-1, -3, -5. Разовая доза бициллина-1 составляет 1 200 000 ЕД, бициллина-3 - 2 400 000 ЕД, бициллина-5 - 1 500 000 ЕД. Первая инъекция производится в неполной дозе - 300 000 ЕД, вторая инъекция производится на вторые сутки лечения в полной разовой дозе, последующие инъекции производятся внутримышечно 2 раза в неделю, всего 16 инъекций. Предпочтительнее лечение начать в дневном стационаре водорастворимым пенициллином в дозе 100 000 ЕД, через 3 часа - 300 000 ЕД на фоне антигистаминных средств, после чего через 3 часа внутримышечно вводится 600 000 ЕД бициллина-3, например, а со второго дня лечение проводится бициллином в полной дозе с указанным выше числом инъекций.

## СПЕЦИФИЧЕСКОЕ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ И ПРЕВЕНТАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ

- При выявлении у беременных первичного или вторичного свежего сифилиса специфическое лечение проводится пенициллином по 400 000 ЕД через 3 часа в течение 14 дней, при выявлении вторичного рецидивного или раннего скрытого сифилиса - в тех разовых или суточных дозах в течение 28 дней. При установлении скрытого позднего сифилиса проводится лечение тремя курсами пенициллина по 67 200 000 ЕД на курс, в разовых дозах по 400 000 ЕД через 3 часа, с интервалом между курсами 7-10 дней.
- Профилактическое лечение беременных проводится по одной из следующих методик:
- МЕТОДИКА №1. Водорастворимый пенициллин вводится по 400 000 ЕД 8 раз в сутки в течение 14 дней. Курсовая доза 44800000 ЕД.
- МЕТОДИКА №2. Лечение проводится одним из дюрантных препаратов пенициллина - бициллином-1, -3, или -5 в дозе 1200000 ЕД (2400000 ЕД и 1 500 000 ЕД соответственно) 2 раза в неделю, всего 8 инъекций.
- Предпочтение должно быть отдано лечению по методике №1, проводимому в условиях стационара. Растворимый пенициллин обеспечивает более высокую концентрацию антибиотика в организме матери и в тканях плода.
- При невозможности госпитализировать беременную следует воспользоваться методикой №2, более длительной по времени.
- При лечении беременных с непереносимостью препаратов пенициллинового ряда нецелесообразно применять эритромицин, так как, оказывая хороший клинический эффект у матери, он недостаточно проникает через плаценту и не предупреждает возникновения врожденного сифилиса у ребенка. Препараты тетрациклинового ряда предупреждают врожденный сифилис, но откладываются в костной ткани и зубах плода.
- Поэтому целесообразно использовать у беременных ЦЕФТРИАКСОН, на протяжении 14 или 28 дней в зависимости от стадии заболевания.

## Лепра

- Лепра – одно из древнейших заболеваний, известных человечеству. Не только упоминания о нем, но даже совершенно конкретные медицинские и правовые предписания, относящиеся к больному лепрой (клинические проявления, диагностика, профилактика – изгнание из общин, строгая изоляция, лишение прав на наследство, расторжение браков и т.п.), встречаются в письменных памятниках человечества, относящихся к XV – X вв. до н.э. (индийские Веды, законы Ману, древнекитайские медицинские трактаты, древнеегипетские папирусы, Ветхий Завет Библии).

## Лепра

- Лепра (Lepra), син: Болезнь Хансена, хансеноз, хансениаз, устаревшие названия – проказа, elephantiasis graecorum, lepra arabum, lepra orientalis, финикийская болезнь, satyriasis, скорбная болезнь, крымка, ленивая смерть, болезнь Святого Лазаря и др. – хроническое инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями лепры, характеризующееся гранулематозными поражениями кожи, слизистых верхних дыхательных путей и периферической нервной системы, а при несвоевременной диагностике – вовлечением в процесс костно-мышечного аппарата, органа зрения и внутренних органов.

## Лепра

- Возбудитель лепры – *Mycobacterium leprae*, открытый норвежским врачом А. Хансеном в 1873 г. (описан в 1874 г.), представляет собой грамположительные, кислото- и спиртоустойчивые палочки длиной 2-7 мкм, диаметром 0,2-0,5 мкм, окрашивающиеся по методу Циль-Нильсена в красный цвет.
- По форме, размерам, тинкториальным свойствам и способу размножения (поперечным делением) *M. leprae* близки к возбудителю туберкулеза.
- Однако в отличие от последнего их до сих пор не удалось культивировать *in vitro* на лабораторных питательных средах, включая и культуры клеток.
- *M. leprae* – облигатные внутриклеточные паразиты клеток системы мононуклеарных фагоцитов, отличаются необычно длительным для бактерий циклом размножения – время их генерации, т. е. одного деления в тканях экспериментально зараженных животных составляет 12-13 суток.
- Известно также, что при определенных условиях *M. leprae* способны длительно (годами) сохранять жизнеспособность вне организма-хозяина.
- Антигены *M. leprae* отличаются низкой иммуногенностью.

## Лепра

- В настоящее время пересматривается вопрос об источнике инфекции.
- Если ранее единственным резервуаром *M. leprae* считался больной человек, то уже в решениях XV Международного конгресса по лепре (Пекин, 1998) было констатировано, что "неправильно утверждать, что только человек является источником *M. leprae*".
- Идентичные или близкие к *M. leprae* микроорганизмы обнаружены в дикой природе – в организме броненосцев, некоторых видов обезьян, а также в почве, водоемах, мхах, известна "рыбная" теория распространения лепры, в литературе описывались "лепра буйолов", "лепра кошек", "лепра крыс". Внимание исследователей привлекает возможная роль в распространении лепры различных насекомых, особенно кровососущих.
- Основным путем передачи лепрозной инфекции считается воздушно-капельный, но признается возможность заражения и через кожу (при нарушении ее целостности). Обычно для заражения требуется длительное семейное сожительство ("болезнь семейного обихода") при наличии повышенной иммуногенетической восприимчивости.
- Случаев профессионального заболевания среди персонала противолепрозных учреждений за последние 40 лет в России не было.

## Лепра

- Для лепры характерны чрезвычайно длительный, лишенный четко определенных сроков (в среднем от 3 до 7 лет, а иногда – до 20 лет и более) инкубационный период.
- Ранние клинические проявления лепры чрезвычайно многообразны: изменения окраски кожного покрова, одиночные или множественные пятнистые высыпания, варьирующие по локализации, форме, размерам и окраске (эритематозные, гипопигментные, гиперпигментные), ограниченные или разлитые инфильтраты кожи, бугорки, узлы, папулы, ринит и высыпания на слизистых, реже – лепрозный пемфигус, выпадение бровей и ресниц (мадароз), амиотрофии, парезы периферических нервов, нарушения поверхностных видов чувствительности, трофические расстройства кожи, вплоть до образования трофических язв.
- Нередко на ранних стадиях отмечаются также признаки периферической вегетативной недостаточности и симптомы рефлекторно-сосудистых расстройств (мраморность кожи, цианоз, пастозность кистей и стоп, нарушения пото- и салоотделения).

## Лепра

По современной классификации (классификация Ридли-Джоплинга, 1966) выделяют следующие клинические формы лепры:

- ТТп – полярный туберкулоидный тип лепры;
- ТТс – субполярная туберкулоидная форма;
- ПТ – погранично-туберкулоидная форма;
- ПП – пограничная форма;
- ПЛ – погранично-лепроматозная форма;
- ЛЛс – субполярная лепроматозная форма;
- ЛЛп – полярный лепроматозный тип лепры;
- Н – недифференцированная форма лепры.

## Лепра

- Первое сообщение об успешном лечении лепры препаратом "Промин" из группы сульфонов появилось в 1943 г. (G.H.Faget с соавт.).
- В Советском Союзе сульфоны начали внедряться с 1952 г. С этого времени началась новая сульфоновая "эра" в деле борьбы с лепрой, и лепра перестала быть неизлечимым заболеванием.
- В настоящее время основным противолепрозным препаратом является дапсон (Dapsone, син: 4,4-диаминодифенилсульфон или ДДС), который назначается в комбинации с рифампицином и лампреном.
- Даже при поздней диагностике заболевания такое лечение позволяет достичь поразительных результатов. Эта терапия позволила широко применять амбулаторные методы лечения больных лепрой.

## Диаминодифенилсульфон (дапсон)

### Фармакологическое действие

- Является антагонистом ПАБК и нарушает синтез фолатов в микробных клетках.
- Оказывает антибактериальное (бактериостатическое) действие в отношении микобактерий лепры (противолепрозное действие) и туберкулеза.
- Подавляет развитие герпетиформного дерматита предположительно вследствие способности ингибировать ферменты или проявлять окисляющие свойства, либо в результате иммуностропного (иммуносупрессивного) эффекта.

## Диаминодифенилсульфон (дапсон)

- Медленно всасывается из ЖКТ (период полувсасывания — 1,1 ч), оптимальной для всасывания является кислая среда.
- Биодоступность составляет 70–80 % (у больных с тяжелой формой лепры может быть ниже).
- Связывание с белками — 70–90%, основного метаболита моноацетилдапсона — 99%.
- Хорошо распределяется во всех жидкостях организма, обнаруживается также в печени, мышцах, почках и коже. Концентрация в слюне соответствует концентрации в плазме крови.
- Под действием N-ацетилтрансферазы метаболизируется в печени до моноацетилдапсона, который деацетилируется до дапсона (равновесие достигается через несколько часов).
- Выводится с мочой (70–85%) в неизмененном виде путем активной канальцевой секреции (5–15%) и в виде водорастворимых метаболитов и с желчью (подвергается enteroгепатической циркуляции и может сохраняться в плазме в течение нескольких недель после отмены).
- Экскретируется медленно, поэтому постоянный уровень в крови достигается при приеме обычной дозы.

## Диаминодифенилсульфон (дапсон)

### Применение.

- Лепра (болезнь Гансена), герпетиформный дерматит Дюринга, туберкулез.

### Противопоказания.

- Гиперчувствительность, в т.ч. к сульфаниламидам, нарушение функции печени, тяжелая анемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы или метгемоглобинредуктазы (возможно развитие гемолитической анемии).

### Способ применения и дозы.

- **Внутрь.** При лепре (в комбинации с одним или несколькими другими противолепрозными препаратами для снижения вторичной резистентности к дапсону) назначают циклами по 4–5 нед. с однодневным перерывом каждые 6 дней. В течение цикла первые 2 нед. — по 50 мг 2 раза в сутки, в следующие 3 нед. — по 100 мг 2 раза в сутки. Затем следует перерыв 2 нед., после чего проводят второй цикл по той же схеме. Курс лечения — 4 цикла.
- Детям — 1,4 мг/кг 1 раз в сутки.

## Диаминодифенилсульфон (дапсон)

### Побочные действия.

- **Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):** дозозависимый гемолиз с понижением уровня гемоглобина и повышением числа ретикулоцитов (у всех больных), гемолитическая анемия (боль в спине, ногах, области желудка, потеря аппетита, бледность кожных покровов, необычная усталость или слабость, повышение температуры тела), метгемоглобинемия (цианоз ногтей пальцев рук, губ или кожи, затрудненное дыхание и др.), патологические изменения крови (повышенная температура тела, боль в горле, необычные кровотечения и кровоизлияния и др.), в т.ч. агранулоцитоз и гипопластическая анемия с летальным исходом, сердцебиение, кардиалгия.
- **Со стороны кожных покровов:** эксфолиативный дерматит (зуд, сухость, покраснение или шелушение кожи, выпадение волос), токсическая эритема, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, узелковая эритема, коре- и скарлатиноподобная реакции.
- **Со стороны нервной системы и органов чувств:** нарушения психики, в т.ч. изменение настроения, периферический неврит (ощущение онемения, покалывания, жжения, боль или слабость в руках и ногах), нейротоксичность (головная боль, бессонница, нервозность).
- **Аллергические реакции:** кожная сыпь, «сульфоновый синдром» (повышение температуры тела, недомогание, эксфолиативный дерматит, желтуха, лимфаденопатия, метгемоглобинемия, анемия), обычно развивается после 6–8 нед. терапии.
- **Со стороны органов ЖКТ:** поражение печени (желтушность склер или кожи), анорексия, тошнота, рвота.

## Антибактериальные препараты группы хинолонов

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

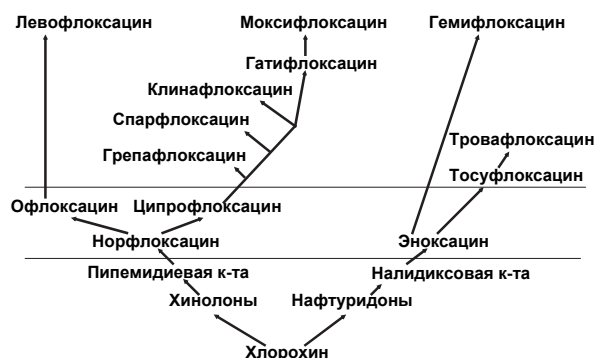
д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## Требования к современному антибактериальному препарату

- Эффективен в отношении основных потенциальных возбудителей.
- Эффективное воздействие на резистентные штаммы.
- Быстрое бактерицидное действие.
- Высокая способность проникновения в ткани.
- Максимальная эрадикация.
- Быстрое наступление клинического улучшения.
- Высокая безопасность а/б-препарата.

## «Родословное дерево» хинолонов



## КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

- Хинолоны 1 поколения.  
К этой группе относят: хинозол, энтеросептол (виоформ), хлорхинальдол, хиниофон (ятрен), интестопан, нитроксолин (5-НОК). В настоящее время не применяются.
- Хинолоны 2 поколения.  
Кислота налидиксовая (невиграмон, неграм), кислота оксолиниевая, кислота пипемидовая (палин, пипрам), кислота пиromидиевая, циноксацин (цинобак).
- Хинолоны 3 поколения, так называемые фторированные хинолоны.  
Которые подразделяются по количеству атомов фтора на:
  - Монофторхинолоны**  
Норфлоксацин (флоксацин, баразан); Эноксацин (гирамид); Пефлоксацин (пеклацин, абактал); Офлоксацин (таривид); Ципрофлоксацин (ципробай); Руфлоксацин
  - Дифторхинолоны**  
Ломефлоксацин (максаквин); Спарфлоксацин (загам).
  - Трифторхинолоны**  
Тосуфлоксацин; Флероксацин

## НИТРОКСОЛИН

- Нитроксолин относится к группе производных 8-оксихинолина.
- В связи с описанными случаями развития тяжелых НР их применение в большинстве стран запрещено.
- Нитроксолин используется в качестве препарата II ряда при инфекциях МВП, однако контролируемых клинических исследований его эффективности не проводилось.
- В большинстве стран мира не используется.

## НИТРОКСОЛИН

### Фармакодинамика.

- Оказывает бактериостатическое действие за счет селективного ингибирования синтеза бактериальной ДНК.

### Спектр активности.

- Основное значение имеет активность в отношении грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp.).

**НИТРОКСОЛИН**  
**Фармакокинетика**

- Нитроксолин хорошо и быстро (15-30 мин) всасывается в ЖКТ.
- Высокие концентрации создаются только в моче, причем наиболее высокий уровень препарата сохраняется лишь в течение 1-2 ч.
- В неизмененном виде выводится менее 1% препарата, оставшаяся часть - в виде метаболитов, антибактериальная активность которых не изучена.

**НИТРОКСОЛИН**

**Нежелательные эффекты.**

- **Нервная система:** головная боль, головокружение, парестезии, полинейропатия. Иногда сочетается с церебральными расстройствами: заторможенностью, ретроградной амнезией.
- **ЖКТ:** тошнота, рвота, потеря аппетита.
- **Печень:** повышение активности трансаминаз.
- **Аллергические реакции:** сыпь, крапивница и др.
- **Сердце:** тахикардия.

**НИТРОКСОЛИН**

**Показания к назначению.**

- В настоящее время используются только при остром неосложненном цистите - лечение, профилактика (как препарат II ряда)?

**НИТРОКСОЛИН**

**Противопоказания**

- Заболевания периферической нервной системы.
- Заболевания зрительного нерва.
- Тяжелые заболевания печени.
- Почечная недостаточность.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Недоношенным и новорожденным детям.

**Информация для пациентов**

- Нитроксолин следует принимать за 1 ч до еды и запивать полным стаканом воды.

**Форма выпуска и режим дозирования**

- Нитроксолин – таблетки по 0,05 г;
- **Внутрь**  
Взрослые: 0,1-0,2 г каждые 6 ч за 1 ч до еды.

**ХИНОЛОНЫ II ПОКОЛЕНИЯ**

- ✓ Кислота налидиксовая (невиграмон, неграм),
- ✓ Кислота оксолиниевая (грамурин),
- ✓ Кислота пипемидиевая (палин, пипрам),
- ✓ Кислота пиромидиевая,
- ✓ Циноксацин (цинобак).



## ХИНОЛОНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

### Фармакодинамика.

- Хинолоны 2 поколения, как и препараты 1 поколения, ингибируют металлозависимые ферментные системы микроорганизмов.
- Фармакологический эффект *бактериостатический или бактерицидный*, в зависимости от концентрации.

## ХИНОЛОНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

### Спектр активности.

- Грамотрицательные энтеробактерии (эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, протей индолпродуцирующий).
- Препараты эффективны в отношении штаммов, устойчивых к антибиотикам, сульфаниламидам, нитроксолину.
- Синегнойная палочка, грамположительные кокки и анаэробы устойчивы.

## ХИНОЛОНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

### Фармакокинетика.

- Все препараты назначают только внутрь, они хорошо всасываются.
- Хинолоны 2 поколения являются пролекарствами, то есть после гидроксилирования в печени образуется их активная форма (гидроксиналидиксовая кислота).
- Активные метаболиты плохо проникают в различные ткани и жидкости.
- Они экскретируются в основном почками, только 5% - печенью. Время сохранения терапевтической концентрации в моче составляет 4-6 часов, из-за этого кратность назначения данных препаратов составляет 4 раза в сутки.
- Период полуэлиминации хинолонов 2 поколения из крови составляет около 8 часов, однако при почечной недостаточности этот показатель может увеличиваться до 20 часов. В этом случае необходимо изменить режим дозирования.

## ХИНОЛОНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

### Нежелательные эффекты.

- При применении хинолонов второго поколения, вероятность возникновения побочных эффектов меньше, чем от хинолонов 1 поколения:
- аллергические реакции (сыпи уртикарные),
- диспептические расстройства,
- фотодерматоз,
- головная боль, головокружение и бессонница, возбуждение ЦНС до судорожного синдрома.
- Самое опасное осложнение, которое может сопровождать прием данных препаратов - это гепатотоксичность.
- Цитопении.

## ХИНОЛОНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

### Показания к использованию.

- Уретриты;
- Профилактика инфекций МВП.

**P.S.** при этом мочу надо подкислять.

## Новый антибиотик немонксацин для лечения инфекций, вызванных резистентными штаммами бактерий, скоро появится в России

- Компания TaiGen Biotechnology, Ltd. (TaiGen) и российская высокотехнологичная фармацевтическая компания "Р-Фарм" объявили о заключении эксклюзивного соглашения в области разработки и коммерческого продвижения препарата немонксацин (Taigexun®) на территории Российской Федерации, Турции и стран Содружества Независимых Государств (СНГ).
- Немонксацин представляет собой инновационный нефторированный хинолон для приема внутрь и внутривенного введения, предназначенный для лечения бактериальных инфекций.
- По результатам клинических исследований, немонксацин продемонстрировал высокую активность в отношении резистентных штаммов микроорганизмов, в том числе против метициллинорезистентных штаммов золотистого стафилококка (MRSA), устойчивых к фторхинолонам штаммам золотистого стафилококка и *S. pneumoniae*.
- В 2013 г. компания TaiGen завершила II и III фазы клинических исследований эффективности препарата при лечении внебольничной пневмонии на территории Тайваня и материковой части Китая.
- В декабре 2013 г. Администрация по продуктам питания и лекарственным средствам США (FDA) одобрила процедуру ускоренной регистрации для немонксацина при лечении внебольничной пневмонии, а также инфекций кожи и мягких тканей.
- Важно, что инновационный антибактериальный препарат немонксацин в ближайшем будущем станет доступен жителям России, стран бывшего СССР и Турции.

## Логика создания фторхинолонов в начале 80-х годов

- Поиск новых мишеней в микробной клетке.
  - ✓ ДНК-гираза, топоизомераза IV.
- Бактерицидный эффект.
- Усиление активности против Грам(-).
  - ✓ Превалирующие возбудители.
- Улучшение фармакокинетики.
  - ✓ Ткани/клетки.
- Относительно медленное развитие резистентности.

D. N. Fish, A. T. Crow. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet., 1997 Feb; 32 (2): 101-119  
Anthony J. Schaeffer. The Expanding Role of Fluoroquinolones. July 8, 2002, The American Journal of Medicine, vol. 113 (1A), 45S-54S

## ФТОРХИНОЛОНЫ

имеют ряд значительных преимуществ перед хинолонами I и II поколения по фармакодинамике.

**более широкий спектр активности, включающий:**

- стафилококки (в том числе PRSA);
- грамотрицательные кокки (гонококк, менингококк, M.catarrhalis);
- грамположительные палочки (листерии, коринебактерии, возбудители сибирской язвы);
- грамотрицательные палочки семейства Enterobacteriaceae, включая полирезистентные (E.coli, сальмонеллы, шигеллы, протей, энтеробактеры, клебсиеллы, серрации, провиденции, цитробактеры, морганеллы), P.aeruginosa, а также кампилобактеры.
- отдельные препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин и др.) активны против M.tuberculosis.

## ФТОРХИНОЛОНЫ

имеют ряд значительных преимуществ перед хинолонами I и II поколения по фармакокинетике.

- создают высокие концентрации в крови и тканях при приеме внутрь, причем биодоступность не зависит от времени приема пищи;
- хорошо проникают в различные органы и ткани: легкие, почки, простату;
- имеют длительный  $T_{1/2}$ , назначаются 1-2 раза в день.

## ФТОРХИНОЛОНЫ

имеют ряд значительных преимуществ перед хинолонами I и II поколения по переносимости.

- Нежелательные реакции со стороны ЖКТ и ЦНС встречаются реже;
- Могут быть использованы при почечной недостаточности.

## Классификация хинолонов

Ball P., 2000 1a	Andriole V.T., 2005 1	Van Bambeke F., 2005 1	Paul Ehrlich Society for Chemotherapy 1
Налидиксовая кислота	Налидиксовая кислота	Налидиксовая кислота	Норфлоксацин
2a	Циноксалин	1a	Пефлоксацин
Эноксацин	2	Норфлоксацин	2
Ципрофлоксацин	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин	Эноксацин
Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Ломефлоксацин	Флероксацин
Левифлоксацин	Ломефлоксацин	Офлоксацин	Ломефлоксацин
2b	Офлоксацин	Левифлоксацин	Офлоксацин
Спарфлоксацин	Левифлоксацин	2	Цинофлоксацин
Грепафлоксацин	3	Спарфлоксацин	3
Тосуфлоксацин	Спарфлоксацин	Грепафлоксацин	Левифлоксацин
3a	Гатифлоксацин	3a	4
Моксифлоксацин	Грепафлоксацин	Гатифлоксацин	Гатифлоксацин
Гатифлоксацин	4	Тровафлоксацин	Моксифлоксацин
Спарфлоксацин	Тровафлоксацин	Моксифлоксацин	
Кливафлоксацин	Моксифлоксацин	3b	
Тровафлоксацин	Гемифлоксацин	Гемифлоксацин	
3b		4	
Гемифлоксацин		Гареноксацин	

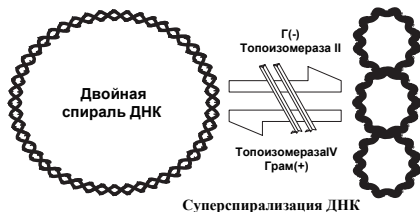
## КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «граммотрицательные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлоксацин
Оксалиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	Гемифлоксацин
Пипемидиевая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

## Механизм действия хинолонов

- Топоизомеразы – ферменты контролирующие репликацию, транскрипцию, репарацию и рекомбинацию бактериальной ДНК, а также являются необходимыми для функционирования хромосом.



- Для изменения суперспирализации необходимо внести разрыв в одну нить ДНК и провести через разрыв другую. После чего восстановить целостность.

## ФТОРХИНОЛОНЫ

### Механизм действия.

- Механизм антимикробного действия фторхинолонов заключается в ингибировании ими ДНК-гиразы грамотрицательных микроорганизмов (топоизомеразы II) и топоизомеразы II и IV грамположительных микроорганизмов.
- ДНК – гиразы, топоизомеразы 2 и 4 типа, ферменты обеспечивающие**
- Разрыв связей в молекуле ДНК с образованием свободных концов;
- Раскручивание нитей ДНК для считывания информации;
- Сшивку разрезанных концов ДНК и окончательную её «укладку» (топологию) в хромосоме.
- Топоизомераза 4 типа обеспечивает:**
- Синтез белков SOS-системы, защищающих микробную клетку от воздействия на нее неблагоприятных факторов внешней среды;
- Образования филаментных форм палочковидных бактерий, что является обязательным условием деления клеток.

## Механизмы устойчивости к хинолонам Heddle.J. AAC, 2002

- Механизмы резистентности связаны с мутациями в генах *gyrA* или *parC*, кодирующих *GyrA* или *ParC* – субъединицы ферментов («quinolone-resistance-determining region» ДНК-гиразы и топоизомеразы IV).

Двойной механизм действия



Низкая вероятность мутации одновременно по двум генам, кодирующим топоизомеразы II и IV

## Антимикробный спектр фторхинолонов

Чувствительные (в том числе высокочувствительные, чувствительные и умеренно чувствительные): МПК 4 мкг и ниже		Устойчивые: МПК > 4-32 мкг	Высокоустойчивые: МПК > 32 мкг
Acinetobacter spp.	Mycobacterium	Bacteroides spp.	Большинство
Bacteroides spp.	(tuberculosis, быстрорастущие,	Clostridium difficile	простейших
Bordetella spp.	Leprae)	Clostridium spp.	Вирусы
Branhamella spp.	Mycoplasma spp.	Mycobacterium spp.	Грибы
Brucella spp.	Neisseria gonorrhoeae		Трипаномы
Campylobacter spp.	Neisseria meningitidis		
Chlamydia spp.	Proteus spp.		
Citrobacter spp.	Providencia spp.		
Clostridium spp.	Pseudomonas aeruginosa		
Escherichia coli	Pseudomonas spp.		
Enterobacter aerogenes	Salmonella spp.		
Enterococcus spp.	Shigella spp.		
Fusobacterium spp.	Staphylococcus spp.		
Gardnerella spp.	Streptococcus pneumoniae		
Haemophilus	Streptococcus spp.		
Klebsiella spp.	Yersinia spp.		
Listeria spp.			

## Классификация хинолонов

### I поколение – нефторированные хинолоны

- Представители: налидиксовая кислота, оксолиниевая кислота
- Особенности:
- Узкий спектр (в основном Enterobacteriaceae), накапливаются только в тканях МВП.

### II поколение – «граммотрицательные» фторхинолоны

- Представители: норфлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин.
- Особенности:
- Высокая активность против грам(-) бактерий
- Малочувствительны большинство стрептококков (в том числе пневмококк), энтерококки, хламидии, микоплазмы;
- Не действуют на спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

Quintiliani R., Owens R. Jr., Grant E. Infect Dis Clin Pract 1999; 8 (Suppl 1):S28-41

## Классификация хинолонов

### III поколение – респираторные фторхинолоны

- Представители: левофлоксацин, спарфлоксацин
- Особенности:
- Сохраняется высокая активность против Гр(-) бактерий;
- Обладают более высокой активностью в отношении пневмококков (включая пенициллинорезистентные) и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы).

### VI поколение – респираторные фторхинолоны + антианаэробные

- Представители: моксифлоксацин, гемифлоксацин
- Особенности:
- Высокая активность против грам(+) и внутриклеточных возбудителей, но некоторое снижение активности против грам(-) бактерий, низкая активность против Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.
- Обладают высокой активностью против неспорообразующих анаэробов (B.fragilis и др.), что дает потенциальную возможность применять их при интраабдоминальных и тазовых инфекциях в виде монотерапии.

Quintiliani R., Owens R. Jr., Grant E. Infect Dis Clin Pract 1999; 8 (Suppl 1):S28-41

## ФТОРХИНОЛОНЫ

### Фармакокинетика

- Фторхинолоны вводят внутривенно (кроме руфлоксацина, спарфлоксацина, флероксацина), но возможна фотодеструкция препаратов в растворе, поэтому их надо готовить ex tempore и при их введении обеспечить защиту от света. Все препараты можно назначать внутрь.

### Всасывание.

- Для фторхинолонов характерна высокая биодоступность при приеме внутрь, которая для большинства препаратов достигает от 60 % (ципрофлоксацин, руфлоксацин, спарфлоксацин) до 100 % офлоксацин. Исключением является норфлоксацин, биодоступность которого после приема внутрь составляет 35 - 45%).

## ФТОРХИНОЛОНЫ

### Фармакокинетика

- Но таблетки нельзя разламывать, разжевывать, запивать молоком или йогуртом и принимать одновременно с антацидами, сукральфатом и препаратами железа, так как все они уменьшают всасывание препарата.
- Прием пищи несколько замедляет всасывание препаратов, не влияя на объем всасывания.

## ФТОРХИНОЛОНЫ

Отмечается хорошее проникновение фторхинолонов:

- В слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, мочеполовых и дыхательных путей, легкие, почки, синовиальную жидкость, где концентрации составляют более 150% по отношению к сывороточным;
- Показатель проникновения фторхинолонов в мокроту, кожу, мышцы, матку, воспалительную жидкость и слюну составляет 50-150%,
- В спинномозговую жидкость, жир и ткани глаза - менее 50%.
- В ликвор лучше всего проникает пефлоксацин.

## Проникновение фторхинолонов в ткани.

Препарат	Альвеолярная макрофаги	Слизистая бронхов	Бронхиальная жидкость	Кожка	Ткань простаты	Воспалительный экссудат	Желчь
Левифлоксацин	18,5	1,55	2,0	1,44	1,28	0,96	1,28
Ципрофлоксацин	10,6	1,7	1,9	1,9	1,86	1,17	5,08
Спарфлоксацин	65,5	3,3	63	1,2	1,44	1,17	9,6
Моксифлоксацин	24,5	2,07	6,95	1	-	0,84	12,27

## ФТОРХИНОЛОНЫ

### Метаболизм.

- Фторхинолоны метаболизируются в организме, при этом биотрансформации в большей степени подвержен пефлоксацин и спарфлоксацин (50 - 85%), в наименьшей - офлоксацин и ломефлоксацин (менее 10%);
- остальные препараты по степени метаболизма занимают промежуточное положение.

## Фармакокинетические параметры

	Биодоступность, %	Связь с белками, %	Объем распределения, л/кг	Биотрансформация в печени, %	Высечение ЖКТ, %	Почечное выделение, %	Кол-во приема в сутки	Инфекции ЦНС	Путь введения
Ципрофлоксацин	60 - 80	20-40	2,5 - 3,5	15-30	40-50	40 - 60	250-750 мг. * 2 раза (пища замедляет всасывание но не уменьшает)	-	Внутрь, в/в
Офлоксацин	95 - 100	25	1,2 - 1,4	5	5-10	80 - 90	200-400 мг. * 2 раза (запивать небольшим кол-вом воды)	-	Внутрь, в/в
Пефлоксацин	90 - 100	20 - 30	1,1 - 1,7	-	30-40	60	400 мг*2 (во время еды)	+	Внутрь, в/в
Норфлоксацин	35 - 40	14	-	небольшая	30-40 (неизмененном)	30 - 40 (неизмененном)	400 мг. * 2 раза (за 1 час до или через 2 час. после еды.	-	Внутрь
Ломефлоксацин	95-100	21	1,5-2,1	10-15	10-15	70-80 (неизмененном)	400 мг. * 1 раз	-	Внутрь
Левифлоксацин	99	30-40	1,2 - 1,8	5	10	80-90 (неизмененном)	250-500 мг. * 1-2 раза	-	Внутрь, в/в
Спарфлоксацин	60	44	1,6-1,9	40	60	5-10 и 40 метаб.	400мг.*1; 200мг.*1 (независимо от пищи)	-	Внутрь

#### Лекарственное взаимодействие

- Всасывание фторхинолонов в ЖКТ резко ухудшается при одновременном приеме антацидов, сукральфата, препаратов, содержащих катионы Ca, Mg, Al, Fe, Zn.
- Антацидные препараты, содержащие алюминий и магний, существенно снижают всасывание фторхинолонов из желудочно-кишечного тракта.
- Биодоступность ципрофлоксацина в присутствии антацидных препаратов составила 9,5%, офлоксацина - 30%, эноксацина - 27%, флероксацина - 69%, ломефлоксацина - 80%.
- Если антациды применяют не одновременно с фторхинолонами, а с разрывом 4 ч, их влияние на всасывание незначительно.

#### Лекарственное взаимодействие

- Аналогичное действие на всасывание фторхинолонов оказывал противоязвенный препарат сукральфат, состоящий из комплекса гидроокиси алюминия и сульфатированной сукрозы. Взаимодействие объясняют образованием нерастворимых и плохо всасывающихся хелатных комплексов между фторхинолонами и катионами алюминия и магния.
- Всасывание фторхинолонов снижается при одновременном приеме других катионов: железа, кальция и цинка.

#### Лекарственное взаимодействие

- Фторхинолоны (особенно ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин) могут ингибировать метаболизм теофиллина и непрямых антикоагулянтов в печени и повышать их концентрацию в крови.
- Фторхинолоны могут оказывать влияние на метаболизм метилксантинов (теофиллина и кофеина). Наиболее выраженное действие оказывает эноксацин, угнетающий клиренс теофиллина на 45-75%; менее выраженное - ципрофлоксацин и пефлоксацин (снижение клиренса теофиллина на 18 - 32 и 18 - 31% соответственно).
- Фторхинолоны воздействуют на метаболизм другого метилксантина - кофеина, при этом препараты, снижающие метаболизм теофиллина, тормозят и биотрансформацию кофеина.
- При сочетании с НПВП возрастает риск нейротоксичности, вплоть до развития судорог.

#### Ингибирование ЦХ Р450

- Ципрофлоксацин
- Ломефлоксацин, офлоксацин
- Левофлоксацин, спарфлоксацин,
- Моксифлоксацин



Van Bambeke F. et al., Clin Microbiol Infect., 11(4), 2005

#### Лекарственное взаимодействие

- Комбинация фторхинолонов с другими антимикробными препаратами обычно оказывает аддитивный и индифферентный, реже - синергидный, но не антагонистический эффект.
- Фторхинолоны (кроме ципрофлоксацина, офлоксацина, ломефлоксацина) нельзя комбинировать с бактериостатическими антибиотиками, возникает антагонизм.
  - Возможно комбинированное применение фторхинолонов с клиндамицином, эритромицином, метронидазолом, ванкомицином, пенициллинами, цефалоспоридами или аминогликозидами.
  - Для усиления действия на грамположительные кокки их сочетают с ванкомицином, на анаэробы с метронидазолом, клиндамицином.

#### Нежелательные побочные реакции

- ✓ Побочные реакции при применении фторхинолонов встречаются в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (до 10%) и центральной нервной системы (0,5 - 6%).

### Нежелательные побочные реакции

- Диспептические явления: тошнота рвота, анорексия, диарея;
- Аллергические реакции, вызванные фторхинолонами, встречаются не более чем у 2% больных (сыпь, кожный зуд);
- Транзиторные артралгии (методом ядерно-магнитного резонанса доказано, что нарушение развития хрящевой ткани не возникает после постоянного приема ФХ на протяжении более 3 мес. - это осложнение, носит видоспецифичный характер и проявляется только на щенятах собак породы Бигль в возрасте от 2,5 до 8 мес.;

### Нежелательные побочные реакции

- Возможно развитие тендинитов (воспаление сухожилий, особенно ахилловых), что при физической нагрузке может вести к их разрывам. По данным Бельгии с 2001г. за 1,5 года зарегистрирован 161 случай поражений сухожилий и 68 случаев их разрывов, средний возраст 70,8 лет. Воспалительные изменения в сухожилиях в первую очередь связывают с изменением структуры пептидогликана;
- Поражение ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, изменение настроения, дезориентация; очень редко галлюцинации, судороги, последние обычно у лиц с повышенной возбудимостью ЦНС (больные эпилепсией, ЧМТ);

### Нежелательные побочные реакции

- Все фторхинолоны в условиях избыточной инсоляции вызывают фоточувствительность.
- Изменение печеночных тестов встречается не чаще чем в 3% случаев.
- Редко анемии, тромбоцитопении;
- Псевдомембранозный колит
- Эпифора (слезающий глаз)
- Интерстициальный нефрит.
- Повышение активности трансаминаз.

### Частота побочных реакций (%) при применении ФХ

Побочные реакции	ЦФЛ	ОФЛ	ПФЛ	НОР	ЭНО	ЛФЛ	СПФЛ	ФЦИ
Всего, средние данные (число больных у которых проведено лечение)	9,3 9473	4,5 15641	9,7 1437	9,1 2206	6,2 2407	10,1 3238	4,8 2754	21 4234
<i>В том числе</i>								
Со стороны ЖКТ	2,1 – 5,0	3,0 – 3,2	4,2	1,8 – 2,8	3,8	3,9 – 5,1	2,0	11,0
Со стороны ЦНС	0,4 – 1,6	0,9 – 1,0	1,1 – 1,2	0,8 – 4,4	1,2	2,3 – 5,5	0,6	9,0
Кожные реакции (сыпь, зуд)	0,1 – 1,4	0,4 – 0,7	1,3 – 2,4	0,4 – 0,6	0,6 – 0,7	3,5	1,6	3,0
Фоточувствительность	0,04		0,8			2,1 – 2,4		0,6
<i>Отклонения в лабораторных показателях</i>								
Гематологические	1,0	0,5	2,5	5,3	0,2 – 0,7	0,7	0,4 – 1,2	0,3
Повышение трансаминаз	1,4	2,4	1,8	0,8	0,5		0,1	
Протенинурия	0,6			0,5			0,1	0,7

Примечание. ЦФЛ – ципрофлоксацин; ОФЛ – офлоксацин; ПФЛ – пефлоксацин; НОР – норфлоксацин; ЭНО – энноксацин; ЛФЛ – ломефлоксацин; СПФЛ – спарфлоксацин; ФЦИ – флерифлоксацин

### Основные противопоказания к назначению фторхинолонов

Основные противопоказания к назначению фторхинолонов связаны:

- с гиперчувствительностью больных к хинолоновым препаратам;
- опасностью повреждения хрящевой ткани у детей (не показано применение у детей);
- возможным тератогенным эффектом у беременных женщин.

### Показания для применения большинства фторхинолонов

- Инфекции ВДП и НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония, обострение хронического бронхита)
- Кишечные инфекции
- Сибирская язва
- Интраабдоминальные инфекции
- Инфекции органов малого таза
- Инфекции МВП, простатит
- ИППП
- Кожи, мягких тканей, костей, суставов
- Менингит
- Сепсис
- Нейтропеническая лихорадка.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «грамотрицатель- ные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлок- сацин
Оксолиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	
Пипемидиевая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

## ЦИПРОФЛОКСАЦИН (Ципробай, Ципринол)

- Является "золотым стандартом" среди фторхинолонов.
- Наиболее активный в отношении грамотрицательных бактерий.
- Превосходит другие фторхинолоны по активности в отношении *P. aeruginosa*.
- Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность – 70-80%. T<sub>1/2</sub> - 4-6 ч.
- Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза.

## Современное значение ципрофлоксацина

- Инфекции мочевыводящих путей
  - ✓ Пиелонефрит
  - ✓ Простатит
- Инфекции, вызванные синегнойной палочкой
  - ✓ Муковисцидоз
  - ✓ Бронхоэктатическая болезнь
- Госпитальные инфекции вне ОРИТ
- Инфекции костей
  - ✓ Остеомиелит

## ЦИПРОФЛОКСАЦИН (Ципробай, Ципринол)

### Дозировка

#### Взрослые

- Внутрь - по 0,5-0,75 г каждые 12 ч независимо от еды; при инфекциях МВП - 0,25-0,5 г каждые 12 ч; при острой гонорее - 0,5 г однократно. Внутривенно капельно по 0,4-0,6 г каждые 12 ч (нельзя вводить струйно). Для лечения сибирской язвы - по 0,4 г каждые 12 ч, внутривенно; для профилактики - по 0,5 г каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

#### Дети

- Внутрь - 10-15 мг/кг/сут в 2 приема (не более 1,5 г/сут) независимо от еды; внутривенно капельно - 7,5-10 мг/кг/сут в 2 введения (не более 800 мг/сут). Для профилактики сибирской язвы - 10-15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 1-2 мес.

#### Формы выпуска

- Таблетки по 0,25 г, 0,5 г и 0,75 г; флаконы (ампулы) с раствором для инфузий по 0,2 г и 0,4 г; глазные капли 0,3%.

## НОРФЛОКСАЦИН (Нолицин)

- В отличие от других фторхинолонов создает высокие концентрации только в ЖКТ и мочеполовых путях.
- Биодоступность низкая – 30-70%.
- Короткая длительность действия, период полувыведения составляет 3-4 часа.
- Системно применяется только при инфекции МВП, простатите, гонорее и кишечных инфекциях (шигеллез).
- Местно – при инфекциях глаз и наружного уха.

## НОРФЛОКСАЦИН (Нолицин)

### Дозировка

#### Взрослые

- Внутрь - по 0,4 г каждые 12 ч, при острой гонорее - 0,8 г однократно.

#### Дети

- Внутрь - 10 мг/кг/сут в 2 приема.
- Назначается за 1 ч до еды или через 2 ч после еды.

#### Формы выпуска

- Таблетки по 0,4 г и 0,8 г; глазные капли ("Нормакс") 0,3%.

## ОФЛОКСАЦИН (Таривид, Офлоксин)

- Самый активный среди хинолонов II поколения против пневмококков и хламидий.
- В отличие от цiproфлоксацина, практически не действует на *P.aeruginosa*.

## ОФЛОКСАЦИН (Таривид, Офлоксин)

### Дозировка

#### Взрослые

- По 0,4 г каждые 12 ч внутрь независимо от еды или внутривенно капельно. При инфекциях МВП - 0,2 г каждые 12 ч. При острой гонорее - 0,4 г однократно. Для лечения сибирской язвы - по 0,4 г каждые 12 ч внутривенно, для профилактики - по 0,4 г каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

#### Дети

- Внутрь - 7,5 мг/кг/сут в 2 приема независимо от еды, внутривенно капельно - 5 мг/кг/сут в 2 введения.

### Формы выпуска

- Таблетки по 0,2 г; флаконы с раствором для инфузий по 0,2 г.

## ПЕФЛОКСАЦИН (Абактал)

- По активности уступает цiproфлоксацину и офлоксацину.
- Лучше других фторхинолонов проникает через ГЭБ. T<sub>1/2</sub> - 9-13 ч.
- Чаще, чем другие фторхинолоны, может вызывать тендиниты.

### Дозировка

#### Взрослые

- Первая доза - 0,8 г, далее по 0,4 г каждые 12 ч внутрь независимо от еды или внутривенно капельно (только на 5% глюкозе); при инфекциях МВП - 0,4 г каждые 24 ч; при острой гонорее - 0,8 г однократно.

### Формы выпуска

- Таблетки по 0,4 г; ампулы с раствором, содержащим 0,4 г пефлоксацина.

## ЛОМЕФЛОКСАЦИН (Максаквин)

- Обладает меньшей антимикробной активностью, чем другие фторхинолоны, особенно в отношении пневмококков.
- Не действует на *P.aeruginosa*.
- Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза.
- Переносится несколько хуже, чем другие фторхинолоны. В частности, часто вызывает фотосенсибилизацию, гепатотоксичность.
- Биодоступность препарата находится около 95-100%. T<sub>1/2</sub> – 7-8 часов.
- Не взаимодействует с метилксантинами и непрямыми антикоагулянтами.

## ЛОМЕФЛОКСАЦИН (Максаквин)

### Дозировка

#### Взрослые

- Внутрь - 0,4-0,8 г/сут в один прием независимо от еды.

### Формы выпуска

- Таблетки по 0,4 г; глазные капли.

## Ранние фторхинолоны (с 1981 г. )

- Цiproфлоксацин
- Офлоксацин
- Пефлоксацин

- ✓ Антимикробная активность: преимущественно Грам(-)

### Основное применение

- Госпитальные инфекции
- Внебольничные инфекции
  - МВП
  - Кишечные
  - Респираторные – низкая антиГрамм(+)



### Отличительные особенности ранних фторхинолонов

Препарат	Особенности	Клиника
Ципрофлоксацин	Наиболее активен	Базовый ФХ госпитальные инф. <i>P.aeruginosa</i>
Офлоксацин	Биодоступность Безопасность	Инфекции МВП Хламидиоз
Пефлоксацин	Особая ФК	Менингит

### Логика создания новых «респираторных» фторхинолонов в 1990-х годах

#### Для амбулаторной практики

- Потребность в антибиотиках, преодолевающих устойчивость *S.pneumoniae*.

#### Для стационаров

- Усиление антиГрам(+) активности при сохранении стабильной активности против *Enterobacteriaceae*.

### Различия между ранними и новыми фторхинолонами

- Более высокая природная активность новых фторхинолонов против грамположительных бактерий.
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Enterococcus faecalis*
- Более высокая природная активность против.
  - *Микоплазмы и хламидий*.
- Активность против Грам(-) бактерий сходная.
  - *Перекрестная устойчивость*

### Новые фторхинолоны

1994 -1997

Спарфлоксацин  
Грепафлоксацин  
Тровафлоксацин



Исключены или  
ограничены

1997-2007

Левифлоксацин  
Моксифлоксацин  
Гемифлоксацин



Широко  
применяются

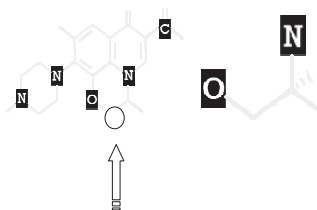
### КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

(По Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение – нефторированные	II поколение – «грамотрицатель- ные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «анаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлок- сацин
Оксалиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	Гемифлокса- цин
Пипемидиевая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

### От офлоксацина к левифлоксацину

Офлоксацин представляет собой смесь, состоящую из право- и левовращающих изомеров. Активностью обладает только левовращающий изомер



Левифлоксацин является очищенным левовращающим изомером

D. N. Fish, A. T. Crow. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin.Pharmacokinet., 1997 Feb, 32 (2): 101-119

## ЛЕВОФЛОКСАЦИН (Таваник)

- Является основным представителем хинолонов III поколения - так называемых "респираторных" хинолонов, отличительным свойством которых является более высокая, чем у хинолонов II поколения, активность против пневмококков (включая пенициллинорезистентные штаммы), микоплазм и хламидий.

## Активность in vitro фторхинолонов в отношении респираторных патогенов (МПК<sub>90</sub>, мг/л; R > 2)

Микроорганизмы	МПК		
	Мокси	Лево	Ципро
<i>S.pneumoniae</i>	0,12	1	4
<i>H.influenzae</i>	0,05	0,05	0,01
<i>C.pneumoniae</i>	0,12	0,25	2
<i>M.pneumoniae</i>	0,12	0,5	2

Dalhoff A, 1999

## Спектр активности левофлоксацина

### Грамположительные микроорганизмы

- *Staphylococcus aureus* (MS\*)
- *Streptococcus pneumoniae*, в т.ч. полирезистентные\*\* штаммы
- *Streptococcus pyogenes*

### Внутриклеточные (атипичные) микроорганизмы

- *Chlamydia pneumoniae*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Legionella* spp.

\* метициллинчувствительные штаммы

\*\* устойчивые к 3 и более классам антибактериальных препаратов (например, бета-лактамы, макролиды и тетрациклины)

G. G. Zhanel et al. A Review of New Fluoroquinolones. Treat Respir Med 2006; 5 (6): 437-465  
D. N. Fish, A. T. Crow. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet., 1997 Feb; 32 (2): 101-119

## Спектр активности левофлоксацина

### Грамотрицательные микроорганизмы

- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Enterobacter* spp.
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp.
- *Proteus* spp.
- *Serratia* spp.
- *Acinetobacter* spp.
- Микобактерии

Enterobacteriaceae

- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Уступает ципрофлоксацину

G. G. Zhanel et al. A Review of New Fluoroquinolones. Treat Respir Med 2006; 5 (6): 437-465  
D. N. Fish, A. T. Crow. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet., 1997 Feb; 32 (2): 101-119

## Фармакокинетика левофлоксацина (после однократного приема 500 мг)

- Биодоступность >99%
- Максимальная концентрация в плазме C<sub>max</sub> = 4,5-6,2 мг/л
- Время достижения максимальной концентрации T<sub>max</sub> = 0,8-1,6 ч
- Объем распределения V<sub>d</sub> = 90 л
- Период полувыведения T<sub>1/2</sub> = 6,8-7,4 ч
- Выведение через почки в неизменном виде (метаболиты <5%)

Croon K., Gou L. Drugs. 2003; 63: 2769-802

## Показания к применению Левофлоксацина

- ✓ Первый фторхинолон с повышенной активностью против пневмококков
  - ✓ Рекомендован FDA 2000 г. для лечения ВП, вызванной PRSP
  - ✓ Различия между левофлоксацином и офлоксацином минимальные

Инфекции, вызванные чувствительными штаммами микроорганизмов:

- Инфекции ЛОР-органов (острый синусит);
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит, хронический бронхит, внебольничная пневмония);
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей и почек;
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей и почек (включая пиелонефрит);
- Простатит;
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Инструкция по применению Флеоксид

### Рекомендуемые курсы лечения левофлоксацином

Показание к применению	Суточная доза	Кратность	Длительность терапии
Острый синусит	500 мг	1 раз в сутки внутрь	10-14 дней
Внебольничная пневмония	500 мг	1 раз в сутки внутрь (при тяжелом течении - в/в, затем внутрь)	7-14 дней
Бактериальное обострение ХОБЛ	500 мг	1 раз в сутки внутрь (при тяжелом течении - в/в, затем внутрь)	7-14 дней
Хронический простатит	500 мг	1 раз в сутки внутрь	28 дней

#### Формы выпуска

Таблетки по 0,25 г и 0,5 г; флаконы с раствором для инфузий по 0,5 г.

Янов Ю. с соавт. Клин Микробиол Антимикроб Химистер 2003; 5:167-174  
Каманин Е. с соавт. Клин Микробиол Антимикроб Химистер, 2008. 10(1):43-54  
Пособие для врачей "Внебольничная пневмония у взрослых", 2006  
А.Г. Чукалин с соавт. Инфекционное обострение ХОБЛ: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2005.  
Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов. Клинические рекомендации Европейской урологической ассоциации (EUA), 2008.

### СПАРФЛОКСАЦИН (Спарфло)

- По спектру активности близок к левофлоксацину.
- В 2-3 раза более активен, чем левофлоксацин в отношении стафилококков;
- Высокоактивен в отношении микобактерий.
- Биодоступность – 60%.
- Превосходит другие фторхинолоны по длительности действия. T<sub>1/2</sub> составляет 18-20 часов.
- Чаще, чем другие фторхинолоны вызывает фотодерматиты.
- Чаще вызывает гепатотоксичность.
- Не взаимодействует с метилксантинами.

### СПАРФЛОКСАЦИН (Спарфло)

#### Дозировка

Взрослые.

- Внутрь: в первый день 0,4-0,2 г в один прием, в последующие дни 0,1-0,2 г 1 раз в сутки.

#### Формы выпуска

- Таблетки по 0,2 г.

### МОКСИФЛОКСАЦИН (Авелокс)

- Превосходит хинолоны III поколения по активности против пневмококков (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам) и атипичных патогенов (хламидии, микоплазмы).
- В отличие от всех других фторхинолонов хорошо действует на неспорообразующие анаэробы, в том числе на *B.fragilis*.
- Несколько уступает ципрофлоксацину по активности в отношении грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и синегнойной палочки.

### Моксифлоксацин (Авелокс)

- 1999 год – регистрация FDA (США), ЕС.
  - Внебольничная пневмония.
  - Обострение хронического бронхита.
  - Острый синусит.
- 2003 год – одобрен FDA для лечения ВП, вызванной PRSP.
- 2000 – 2006 годы.
  - Зарегистрирован в >90 странах.
  - Пероральная и внутривенная лекформы.
  - >3400 научных публикаций.

#### Особенности структуры моксифлоксацина

- Циклопропильный радикал в положении N<sub>1</sub> повысил активность против грам- м/о;
- Удаление галогена в положении C<sub>8</sub> лишило фототоксичности, а вставка метоксигруппы повысила активность против анаэробов и снизило риск развития устойчивости;
- Наличие бициклоамина в положении C<sub>7</sub> усиливают активность против грамположительных возбудителей (пневмококков) и препятствует активному выведению препарат из бактериальной клетки.

### Моксифлоксацин (Авелокс) - активность *in vitro*

Грамположительные возбудители	МПК <sub>90</sub> (мг/л)
➤ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin-sensitive)	0.12
➤ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin-resistant)	0.12
➤ <i>Staphylococcus aureus</i> (PRSA)	0.12
➤ <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	0.12-8 ?
➤ <i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.13
➤ <i>Enterococcus sp.</i>	1-4 ?

### Бронхолегочная фармакокинетика новых фторхинолонов

[Capitano B, Chest 2004]

Концентрации антибиотиков в жидкости, выстилающей эпителий (ELF), мкг/мл

Антибиотик	Время после приема, ч		
	4	12	24
Моксифлоксацин	11.7	10.5	5.7
Левифлоксацин	15.2	6.9	2.9
Азитромицин	0.6	0.9	0.9

МПК<sub>50</sub> *S.pneumoniae*: Мокси 0.125-0.25; Лево 2; Азитро 0.25 - >64

### Антимикробная активность новых ФХ и других антибиотиков в отношении респираторных патогенов (МПК<sub>90</sub>, мг/л)

Микроорганизмы	Моксифлоксацин	Левифлоксацин	Азитромицин	Амо/КК
<i>S.pneumoniae</i> PS	0.06-0.25	1	0.06-0.12	0.03
<i>S.pneumoniae</i> PR	0.12-0.25	1	>64	4
<i>S.aureus</i>	0.12	0.25	1 - >8	0.05-1
<i>H.Influenzae</i> BL -	0.03-0.06	0.03-0.32	1-2	1-2
<i>H.Influenzae</i> BL+	0.03-0.06	0.03-0.47	1-2	1-2
<i>Klebsiella pn.</i>	0.12-0.25	0.12-0.25	НЧ	8

### Моксифлоксацин (Авелокс) - активность *in vitro*

Грамотрицательные возбудители	МПК <sub>90</sub> (мг/л)
➤ <i>Haemophilus influenzae</i> (beta-lactamase-negative)	0.06
➤ <i>Haemophilus influenzae</i> (beta-lactamase-positive)	0.06
➤ <i>Moraxella catarrhalis</i> (beta-lactamase-negative)	0.12
➤ <i>Moraxella catarrhalis</i> (beta-lactamase-positive)	0.12
➤ <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.016-0.03
➤ <i>Klebsiella spp.</i>	0.13
➤ <i>E. coli</i>	0.008
➤ <i>Proteus spp</i>	0.25-0.5

### Моксифлоксацин (Авелокс) - активность *in vitro*

Атипичные патогены	МПК <sub>90</sub> (мг/л)
➤ <i>Chlamydia pneumoniae</i>	0.06
➤ <i>Chlamydia trachomatis</i>	0.06
➤ <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0.12
➤ <i>Mycoplasma hominis</i>	0.06
➤ <i>Ureaplasma urealyticum</i>	0.25
➤ <i>Legionella pneumophila</i>	0.06

### Моксифлоксацин (Авелокс) - активность *in vitro*

Анаэробные возбудители	МПК <sub>90</sub> (мг/л)
➤ <i>Bacteroides fragilis</i>	0.25-0.5
➤ <i>Fusobacterium spp.</i>	0.25-1
➤ <i>Clostridium spp.</i>	0.25-1
➤ <i>Peptostreptococcus spp.</i>	0.25-2

Атипичные возбудители	МПК <sub>90</sub> (мг/л)
➤ <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0.25
➤ <i>Mycobacterium kansasii</i>	0.06-0.125
➤ <i>Mycobacterium tuberculosis M-Res</i>	0.5

## Моксифлоксацин (Авелокс)

### Активность *in vitro* в сравнении с другими а/б

	Мокси- флоксацин	Левो- флоксацин	Амокси/ клав	Кларитро	Азитро
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0.06-0.12	1	R	0.03	0.06-0.12
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0.06-0.12	0,5	R	0.03	0.06-0.12
<i>Legionella pneumophila</i>	0.015	0,015	R	0.05	0.05
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,5	2-8	2-4	R	R
<i>Fusobacterium spp.</i>	0,5	8	0,5	R	R
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0,25	4	0,25	R	R

## Фармакокинетические свойства моксифлоксацина

- Абсолютная биодоступность – около 91%.
- Пиковая концентрация в плазме крови достигается в течение 0.5-4 часов при пероральном приеме.
- Низкое связывание с протенинами (40–42%).
- Длительный период полувыведения (~12 часов).
- Одно из самых высоких значений «площади под кривой» среди всех хинолонов (35 мг.час/л).
- Высокий уровень  $C_{max}$  (3.1 мг/л) при разовом пероральном приеме 400 мг.

## Лекарственное взаимодействие моксифлоксацина

- Не взаимодействует с теофиллином, варфарином, ранитидином, пробенецидом и оральными контрацептивами, т.к. не влияет на систему цитохромов P450.
- Повышает концентрацию дигоксина в плазме при сочетанной терапии – не имеет клинически значимого эффекта.
- Снижает концентрацию в плазме глибенкламида, не влияя на уровень глюкозы крови.
- Магний и алюминий содержащие антациды, а также соединения, содержащие ионы металлов снижают абсорбцию моксифлоксацина.
- Прием пищи не влияет на фармакокинетику моксифлоксацина.

## Моксифлоксацин (Авелокс)

### Показания к применению

- Острый синусит.
- Внебольничная пневмония\*.
- Обострение хронического бронхита.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- Осложненные инфекции кожи и подкожных структур (включая инфицированную диабетическую стопу).

\* - включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам.

## МОКСИФЛОКСАЦИН (Авелокс)

### Дозировка

#### Взрослые

- Внутрь - 0,4 г один раз в день независимо от приема пищи.

#### Форма выпуска

- Таблетки по 0,4 г.

## Место фторхинолонов

#### Ципрофлоксацин

- ✓ Отделения общего профиля.
- ✓ Реанимация ?

#### Норфлоксацин

- ✓ Только инфекции МВП, кишечные инфекции.

#### Офлоксацин

- ✓ Отделения общего профиля.

#### Пефлоксацин

- ✓ Отделения оказывающие помощь больным с нейроинфекциями.

#### Левифлоксацин

- ✓ Тяжелая внебольничная инфекции НДП.

#### Моксифлоксацин

- ✓ Хирургические отделения, акушерско-гинекологические отделения.

## АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## ВВЕДЕНИЕ. ТЕРМИНЫ.

- Перед здравоохранением стоят серьезные задачи в профилактике и борьбе с инфекционной заболеваемостью.
- Дезинсекция - уничтожение насекомых, передающих инфекцию.
- Дератизация — истребление грызунов.
- Под понятием дезинфекция понимают совокупность способов полного или частичного уничтожения потенциально патогенных для человека микроорганизмов на объектах внешней среды с целью разрыва пути передачи возбудителей.
- Под понятием стерилизация понимается полное устранение или уничтожение всех форм живых микроорганизмов.

## Группы ВБИ

- **Гнойно-септические инфекции (ГСИ):** родильниц; новорожденных; послеоперационные; постинъекционные.
- **Внутрибольничные кишечные инфекции** (сальмонеллез, шигеллез и др.).
- **Инфекции с преимущественно искусственным механизмом передачи возбудителя** (вирусные гепатиты В, С, D, F, G, ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция и др.).
- **«Классические» инфекции:** воздушно-капельные (грипп, ОРВИ, корь, краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа, дифтерия, туберкулез и др.); кишечные инфекции (сальмонеллез, шигеллез, вирусный гепатит А, ротавирусная инфекция, норфолквирусная инфекция и др.).
- **Особо опасные инфекции (ООИ)** (геморрагические лихорадки, холера, чума, и др.).
- **Редкие инфекции** (паразитарные инфекции, микозы, легионеллез, пневмоцистоз и др.).

## Дезинфекция

Механические средства дезинфекции

- Удаление микроорганизмов с объектов или их обеззараживание путем: встряхивания, протирания, проветривания, вентиляции, стирки, мытья, очистки.

Физические средства дезинфекции

- Обеззараживание путем воздействия физических агентов:
- ультрафиолетового облучения, сухого горячего воздуха, водяной пара, кипячения.

Химические средства дезинфекции

- Галогеносодержащие, кислородосодержащие, поверхностно-активные вещества, гуанидины, альдегидосодержащие, спирты, фенолосодержащие, кислоты.

## Дезинфекция

- Использование современных антисептических и дезинфицирующих средств является важным фактором в системе профилактики инфекций.
- Основное назначение эффективной асептики и антисептики - предупреждение экзогенного инфицирования пациентов или колонизации их госпитальными микроорганизмами - возбудителями инфекционных осложнений.

## Антисептики

- препараты, обладающие антимикробной активностью и предназначенные для использования на коже или других поверхностных тканях.

Рекомендуемые активные компоненты антисептических препаратов:

- спирты;
- йод и препараты йода;
- хлоргексидин;
- триклозан;
- хлорксилен.

## Игнац Земмельвейс

1847 г.

- После введения адекватной обработки рук медицинского персонала, уровень смертности от послеродовых стрептококковых инфекций удалось снизить в 10 раз.

## Краткая историческая справка 18-19 век

- 18 век – Открытие хлора в Швеции и гипохлоридов во Франции.
- 1834 г. – Открытие фенола. Использовался для обработки ран Листером и другими хирургами в Германии и Франции.
- 2-я половина 19 века – крупные открытия в области микробиологии, связанные с именами Роберта Коха и Луис Пастера. Обнаружение антимикробной активности у различных химических соединений.
- 90-е гг. 19 века – Создание первого дезинфектанта на основе формальдегида, получившего название «Лизоформ».
- 1891 г. – Доказаны дезинфицирующие свойства перекиси водорода.

## Основные требования к современному дезинфектанту

- Эффективность
- Безопасность для применения как для персонала так и для пациентов
- Совместимость с обрабатываемыми материалами
- Экономичность
- Степень устойчивости к органической нагрузке (напр. кровь)
- Скорость действия (требуемая экспозиция)
- Запах
- Воспламеняемость и взрывоопасность
- Простота в приготовлении и применении

## Требования к антисептикам

- Отсутствие местного отрицательного (например, раздражающего) действия на ткани
- Минимальная всасываемость с места их нанесения
- Отсутствие аллергизирующего влияния
- Низкая токсичность
- Не должны повреждать обрабатываемые предметы

## Активно действующие вещества

- Галогены
- Спирты
- Перекиси
- Фенолы
- Четвертичные аммониевые соединения
- Гуанидины
- Альдегиды (глутаровый, ортофталевый)
- Третичные амины
- Кислоты

## Классификация

➤ Детергенты	Церигель, роккал, дегмицид
➤ Производные нитрофурана	Нитрофурал (фурацилин)
➤ Группа фенола	Фенол чистый, резорцин, деготь березовый
➤ Красители	Бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, этакридина лактат
➤ Галогеносодержащие соединения	Хлорамины В, раствор йода спиртовой, йодиол
➤ Гуанидины	Хлоргексидин
➤ ЧАС	Мирамистин
➤ Соединения металлов	Серебра нитрат, цинка окись, меди сульфат, цинка сульфат,
➤ Окислители	Раствор перекиси водорода, калия перманганат
➤ Альдегиды и спирты	Раствор формальдегида, спирт этиловый
➤ Кислоты и щелочи	Кислота борная, раствор аммиака

### СПЕКТР АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ДЕЗИНФЕКТАНТОВ

	ГРАМ(+) БАКТЕРИИ	ГРАМ(-) БАКТЕРИИ	ГРИБЫ	МИКОБАКТЕРИИ	ОБОЛОЧНЫЕ ВИРУСЫ	БЕЗОБОЛОЧНЫЕ ВИРУСЫ
ГЛУТАРОВЫЙ АЛЬДЕГИД						
СПИРТЫ						
ФЕНОЛЫ						
ЧАС						
ГУАНИДИНЫ						
ПЕРЕКИСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ						
ЙОД						
ХЛОР						



ПОЛНАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ



ОГРАНИЧЕННАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ

### Галогены

#### Хлор

- широкий антимикробный спектр, включая споры;
- высокая токсичность;
- резкий запах;
- повреждающее воздействие на оборудование;
- высокие сенсibiliзирующие свойства;
- в окружающей среде образует опасные галогенорганические соединения.

#### Йод

- широкий спектр активности, но не воздействует на споры бактерий;
- вызывают коррозию металлов, ухудшает качество резины и некоторых пластмасс; может вызывать ожоги тканей;
- инактивируются органическими материалами;
- оставляет пятна.

### Галогеносодержащие антисептики

- Представлены препаратами содержащими йод и хлор. Наиболее активны препараты, содержащие элементарные галогены или освобождающие их.

#### Хлорамин Б.

- Имеет антисептические и дезодорирующие свойства
- Применяют его для обеззараживания выделений больных (например, при брюшном тифе, холере, туберкулезе и др.), предметов обихода, неметаллического инструментария, а также для обработки рук и инфицированных раневых поверхностей.

Пантоцид. Обеззараживание воды.

### Йодинол

- Состав: йод кристаллический, йодистый калий, поливиниловый спирт, вода.

#### Фармакологическое действие.

- Основным действующим веществом йодинола является молекулярный йод, обладающий антисептическим (обеззараживающим) свойством.
- Поливиниловый спирт - высокомолекулярное соединение, содержание которого в йодиноле замедляет выделение йода и удлиняет его взаимодействие с тканями организма; уменьшает раздражающее действие йода на ткани.

### Йодинол

#### Показания к применению.

- Применяют наружно при хроническом тонзиллите, гнойном отите (воспалении полости уха), озе (зловонном насморке), хроническом периодонтите (воспалении пространств около корня зуба), гнойных хирургических заболеваниях, трофических и варикозных язвах (медленно заживающих дефектах кожи и изъязвлении на месте расширенных вен конечностей), термических (тепловых, холодных) и химических ожогах.

### Йодинол

#### Противопоказания.

- Индивидуальная непереносимость, гипертиреоз, дети до 6 лет.

#### Побочное действие.

- При применении йодинола могут наблюдаться явления йодизма (неинфекционное воспаление слизистых оболочек в местах выделения йода при передозировке или индивидуальной непереносимости препаратов йода).

#### Передозировка.

- Симптомы: явления йодизма (ринит, крапивница, отёк Квинке, повышенное слюноотделение). Лечение: следует вызвать рвоту, провести промывание желудка, симптоматическая терапия.



### **Йодофоры**

- К ним относятся йодонат, йодопирон и повидон-йод.
- Йодонат – водный раствор комплекса поверхностно-активного вещества с йодом.
- Жидкость коричневого цвета с легким запахом йода, смешивается с водой в любых соотношениях и содержит 4,5% йода.
- Бактерицидную активность в отношении кишечной палочки, золотистого стафилококка, протей, синегнойной палочки обеспечивает не только содержание йода, но и ПАВ.

### **Йодонат**

- Применяется с целью дезинфекции операционного поля.
- Перед применением разводят исходный раствор в 4,5 раза дистиллированной водой и полученным 1% раствором 2 раза смазывают операционное поле перед началом операции.

### **Йодопирон**

- Смесь комплекса поливинилпирролидонйода с калия йодидом.
- Для обработки рук применяют 0,1% раствор, а для обработки операционного поля 0,5% раствор.
- Обладает быстрым и сильным бактерицидным и спороцидным действием.
- Обработка рук проводится методом протирания.

### **Повидон-йод**

- Йод в комплексе с ПВП-йодоформом, связывающим йод.
- Концентрация активного йода – 0,75-1%.
- Обладает широким спектром антимикробного действия, активен в отношении бактерий, грибов, вирусов, простейших.
- При контакте с кожей и слизистыми оболочками элементарный йод постепенно и равномерно высвобождается.
- Системное действие йода практически не проявляется.

### **Повидон-йод**

- Применяется для обработки операционного поля 7,5% (неразбавленным) раствором.
- Обработки рук хирурга и медперсонала – 5 мл 10% неразбавленного раствора.

### **Спирты**

- наиболее распространенный компонент антисептиков;
- отсутствие остаточного химического эффекта;
- в медицине используются этиловый и изопропиловый спирты;
- широкий антимикробный спектр (кроме спор);
- изопропиловый спирт не действует на мелкие липофильные вирусы;
- могут сушить и вызывать раздражение кожи
- не оставляет пятен;
- инактивируются органическими веществами;
- приводят к разбуханию и повышению твердости резины и пластика.

### **Спирты**

#### **Спирт этиловый**

- Обладает выраженными противомикробными свойствами.
- Применяют для дезинфекции инструментов, обработки рук хирурга, операционного поля.
- Противомикробная активность повышается с увеличением его концентрации.

### **Фенолы**

- один из первых дезинфектантов;
- оставляют остаточную пленку на дезинфицируемых поверхностях;
- в чистом виде не используется из-за токсичности;
- производные широко используются в косметике и технических сферах в качестве консервантов.

### **Группа фенола**

- Включает антисептики ароматического ряда. К ним относятся оксибензолы (фенол чистый) и диоксибензолы (резорцин и др.)

#### **Фенол**

- Действует в основном на вегетативные формы бактерий и грибы
- Растворы фенола используют для дезинфекции инструментов, предметов обихода.
- Токсичный фенол, обладающий высокой липофильностью, легко всасывается с кожи и слизистых оболочек.

### **Резорцин**

- По антисептическому действию уступает фенолу.
- В малых концентрациях обладает кератопластическим свойством, в больших- раздражающим и кератолитическим.
- Используют его при некоторых кожных заболеваниях (экземе, себорее и др.), при конъюнктивитах.

### **Деготь березовый**

- Получают препарат при сухой перегонке березовой коры.
- Обладает антимикробным, кератопластическим, кератолитическим и раздражающим действием.
- Применяют его при лечении ряда кожных заболеваний и чесотки.
- Является одной из составных частей мази Вишневского, а также мази Вилькинсона.

### **Альдегиды**

#### **Раствор формальдегида (формалин)**

- Обладает сильным противомикробным и дезодорирующим свойством.
- Применяют в качестве дезинфицирующего средства, для обработки кожи при потливости.
- Обладает выраженным раздражающим действием.

**Альдегиды:**  
**глутаровый альдегид, формальдегид,**  
**ортофталевый альдегид**

- глутаровый альдегид – «золотой стандарт в дезинфекции»;
- имеют широкий спектр активности против микроорганизмов, включая споры;
- не повреждают обрабатываемые изделия;
- эффективны в присутствии органических материалов;
- применимы на оптических инструментах;
- обладают фиксирующими свойствами;
- имеют специфический запах;
- токсичность.

**ГИГАСЕПТ**

- Альдегидосодержащие препараты, в частности, **гигасепт** рекомендованы для стерилизации и дезинфекции эндоскопического оборудования. Препарат 100% эффективен в отношении: ***Bacillus spp.***, ***S.epidermidis***, ***Klebsiella spp.***, ***Acinetobacter spp.***

**ГИГАСЕПТ**

- К положительным свойствам относятся также стабильность при хранении, возможность многократного использования в течение 2 недель и хорошая растворимость.
- Однако эти средства достаточно токсичны, не обладают моющим действием, возможна фиксация органических загрязнений.
- Они имеют довольно резкий запах.

**"Неодишер Септо 2000 новый"**

- Препарат "Неодишер Септо 2000 новый" в качестве активнорасщепляющих веществ содержит 2 альдегида: глутаровый альдегид и глуксаль.
- Этим объясняется его широкий спектр антимикробной активности, включающий бактерии (в том числе микобактерии туберкулеза), грибы, вирусы (в частности, возбудители гепатита и СПИДа).
- "Неодишер Септо 2000 новый" предназначен для дезинфекции инструментов, катетеров, аппаратуры (включая эндоскопы) и т.д.

**Окислители**

- Обладают антисептическим и дезодорирующим действием. Принцип действия заключается в освобождении кислорода.
- Перекись водорода**
- При нанесении на ткани в присутствии белков под влиянием каталаз расщепляется с выделением молекулярного кислорода
  - Большое значение имеет механическое очищение ран, язв, полостей, что связано с выделением пузырьков кислорода и образованием пены
  - Обладает дезодорирующими свойствами
  - Действует кратковременно
  - Способствует остановке кровотечений

**Перекись водорода**

- широкий спектр активности против микроорганизмов, включая споры;
- может способствовать снятию органического загрязнения, не фиксирует кровь;
- не требует активации;
- безопасность для окружающей среды;
- легко удаляется;
- при попадании в глаза может вызывать ожог.

### **Перекись водорода**

#### **Фармакологические свойства**

- **Антисептическое, гемостатическое, дезинфицирующее, дезодорирующее.**
- Антисептическое действие обусловлено оксидантным эффектом — при контакте с поврежденной кожей и слизистыми водорода пероксид под влиянием каталазы (главным образом) и пероксидазы распадается с выделением кислорода (в т.ч. и активных форм), что создает неблагоприятные условия для развития микроорганизмов, особенно анаэробной и гнилостной флоры.
- Оно характеризуется малой продолжительностью и слабой выраженностью эффекта.

### **Фармакологические свойства**

- При попадании раствора в рану происходит разрушение (окисление) протеинов, крови, гноя, и механическое ее очищение вследствие обильного пенообразования (за счет пузырьков газа, поднимающихся со стенок) от загрязняющих частиц, мелких инородных тел, сгустков крови.
- Это вспенивание способствует тромбообразованию и остановке кровотечений из мелких сосудов.

### **Показания к применению**

- **Первичная обработка поверхностных загрязненных ран, очищение раны от гноя и сгустков крови, остановка капиллярных кровотечений из поверхностных ран, лунки зуба и носовых кровотечений.**
- **Препарат используют наружно для промываний и полосканий при стоматите, ангине, гинекологических заболеваниях.**

### **Перекись водорода**

#### **Противопоказания:**

- **Гиперчувствительность.**

#### **Способ применения и дозы**

Поверхность кожи, раны или язвы обрабатывают тампонами, смоченными в растворе, загрязненные раны, язвы обрабатываются струей. Для обработки слизистых оболочек - в виде промываний и полосканий, при полоскании рта и горла разбавляют водой до концентрации 0,2-0,3% (1 ст.ложка на 1 стакан воды).

#### **Побочные действия**

- **Аллергические реакции (редко), ощущение жжения в области раны.**

### **Первомур (С-4)**

- **Смесь муравьиной кислоты и перекиси водорода.**
- **Обладает быстрым и сильным бактерицидным действием.**
- **Применяется для обработки рук хирурга и медицинского персонала.**

### **Калия перманганат**

- **В присутствии органических веществ отщепляет атомарный кислород, обеспечивающий антимикробное и дезодорирующее действие, а образующаяся марганца окись - вяжущий эффект.**
- **В больших концентрациях оказывает раздражающее и прижигающее действие.**
- **Применяют в растворах для полосканий, спринцеваний, орошения ран, обработки ожоговых поверхностей, промывания желудка в случаях отравления морфином, фосфором и др.**

### **ЧАС (МИРАМИСТИН) и ГУАНИДИНЫ (ХЛОРГЕКСИДИН)**

- эффективность против вегетативных микроорганизмов;
- высокая в отношении грамположительных и менее эффективная в отношении грамотрицательных микроорганизмов
- детергентная активность;
- отсутствие спороцидного и туберкулоцидного эффектов, отсутствие эффективности против гидрофильных вирусов;
- легко абсорбируются и нейтрализуются многими материалами (хлопком, шерстью);
- несовместимы с мылами из-за щелочности.

### **Краткая историческая справка 20 век**

- 1916 г. - Появляются первые данные об антимикробной активности ЧАС
- середина 30-х гг. 20 века – «Бум» ЧАС. Большинство экспериментальных работ показало широкий спектр антимикробной активности ЧАС, включая спороцидную и туберкулоцидную активность при низких концентрациях (Domagk (1935)
- 40-е гг. 20 века
- доказано, что данные по высокой антимикробной активности ЧАС были результатом неадекватной нейтрализации при проведении экспериментов in vitro;
- найдены химические вещества для использования в качестве специфических нейтрализаторов для ЧАС и принято проведение тестирования только с применением данных нейтрализаторов (Quisno, 1946).

### **Некоторые данные о свойствах ЧАС**

Результатом экспериментальной оценки препаратов на основе ЧАС с использованием нейтрализаторов явилось:

- Коммерческие препараты, заявляемые как обладающие бактерицидным, туберкулоцидным, спороцидным и фунгицидным эффектом (Heuke 1966, Freeland 1940, Schneider 1935) обнаружили:
- Наличие бактерицидных, фунгицидных и вирулицидных (в отношении липофильных вирусов) свойств при среднем уровне концентраций (от 10 до 50 мкг/мл), - Lawrence, 1950, Petrocci, 1974, Klein and Deforest 1963.
- Отсутствие туберкулоцидных, спороцидных или вирулицидных в отношении гидрофильных вирусов свойств даже при высоком уровне концентраций, - Klein and Deforest, 1963, Smith 1950, Davies 1949.

### **Хлоргексидин**

- Обладает антибактериальным и фунгицидным действием.
- Применяют его для обработки рук хирурга, операционного поля, ран, мочевого пузыря, а также для стерилизации инструментов.
- При обработке рук хирурга возможны сухость кожи, дерматиты.

### **Хлоргексидин биглюконат**

- Оказывает быстрое и сильное бактерицидное влияние на грамположительные и грамотрицательные бактерии, но не оказывает разрушающего действия на вирусы и споры.
- Сохраняется на коже рук и операционного поля и продолжает оказывать бактерицидный эффект.
- Для дезинфекции рук применяют метод протирания марлевым шариками, пропитанным 0,5 % спиртовым раствором хлоргексидина в течение 3 минут.

### **Хлоргексидин биглюконат**

- Для обработки операционного поля разводят 20% раствор препарата 70% спиртом в соотношении 1:40.
- Полученным 0,5% водно-спиртовым раствором обрабатывают операционное поле 2 раза с интервалом 2 минуты.
- При постоянном применении препарата возможны сухость и зуд кожи, дерматиты.

### "ПЛИВАСЕПТ"

- Бактериологический контроль эффективности препарата "пливасепт", содержащего 0,5% хлоргексидина в 80 ° этиловом спирте, продемонстрировал его активность в отношении достаточно широкого спектра микроорганизмов (*Acinetobacter spp.*, *E. Coli*, *S.epidermidis*, *Bacillus spp.*) как непосредственно после обработки, так и спустя 1,5 ч (после лапароскопических операций).
- Действие препарата сохраняется в течение нескольких часов.

### ХЛОРГЕКСИДИН

- Положительную роль играет использование для гигиенического обеззараживания рук кожных антисептиков с моющим действием, наносимых на руки с помощью дозирующих устройств.
- В частности, эффективными являются средства, содержащие 4,5% раствор хлоргексидина (пенообразующий пливасепт), которые одновременно обеспечивают и механическую очистку кожи, а также содержат добавки, смягчающие кожу. Воздействуют губительно на *S.epidermidis*, *S. aureus*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, *Bacillus spp.*.

### ЧАС (МИРАМИСТИН) и ГУАНИДИНЫ (ХЛОРГЕКСИДИН)

- Используя четвертичные аммониевые соединения и водные растворы бигуанидов, для дезинфекции поверхностей различного рода оборудования, предметов и помещений, следует помнить, что имея идентичные положительные свойства, они не активны, в отношении возбудителей туберкулеза и вирусов, что делает нецелесообразным их использование в случае загрязнения поверхностей кровью.

### Мирамистин

- Механизм действия связан с гидрофобным взаимодействием препарата с цитоплазматическими мембранами микроорганизмов, что приводит к их разрушению. Действует бактерицидно.
- Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, спорообразующих и аспорогенных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам.

### Мирамистин

- Наиболее высокой чувствительностью к препарату обладают: грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*); грамотрицательные - *Neisseria spp.*, *Escherichia spp.*, *Shigella spp.* (в т.ч. Зонне, Флекснера), *Salmonella spp.* (брюшного тифа, паратифа А и В, возбудители пищевых токсикоинфекций), *Vibrio spp.* (в т.ч. холерный, НАГ, парохолерный, паразитический), *Treponema pallidum* (сифилис), *Corynebacterium diphtheriae*; атипичные - (*Chlamidium trachomatis*, *Chlamidium pneumoniae* - хламидии).
- Действует на вирусы и грибы (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum lanosum*, *Aspergillus niger*).

### Мирамистин

#### Показания. Раствор для местного применения:

- профилактика нагноений и лечение гнойных ран в хирургической и акушерской практике;
- поверхностные и глубокие ожоги;
- воспалительные заболевания женской половой сферы;
- индивидуальная профилактика заболеваний, передающихся половым путем (сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, генитальный герпес, генитальный кандидоз);
- острый и хронический уретрит и уретропростатит специфической и неспецифической природы;
- периодонтит, стоматит, гигиеническая обработка съемных зубных протезов;
- острый и хронический отит, гайморит, тонзиллит, ларингит (в составе комплексной терапии).

### Мирамистин

#### Показания. Мазь:

- лечение инфицированных ран и профилактика инфекционных осложнений в хирургической практике;
- поверхностные и глубокие ожоги, отморожения;
- стрепто- и стафилодермия;
- кандидоз кожи и слизистых;
- микозы стоп и крупных кожных складок (в т.ч. дисгидротические и осложненные пиодермией), онихомикоз, кератомикоз, отрубевидный лишай.

### Мирамистин

#### Побочное действие

- Местные реакции: редко - чувство жжения в месте применения (проходит самостоятельно в течение 10-15 сек и не требует отмены препарата).

#### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату.

#### Беременность и лактация

- Возможно назначение Мирамистина в периоды беременности и лактации по показаниям, т.к. при наружном и местном применении системная абсорбция активного вещества маловероятна.
- В экспериментальных исследованиях тератогенное и эмбриотоксическое действие препарата не выявлено.

### Мирамистин

#### Особые указания

- В экспериментальных исследованиях мутагенное действие препарата не выявлено.

#### Передозировка

- В настоящее время о случаях передозировки препарата Мирамистин не сообщалось.

#### Лекарственное взаимодействие

- При одновременном применении препарата Мирамистин с антибиотиками отмечено снижение резистентности микроорганизмов к последним.

### Детергенты

- Обладают моющими и антисептическими свойствами.
- Влияют на многие грибы и бактерии.

### Церигель

- Содержит катионный детергент- моно-четвертичную аммониевую соль цетилпиридиний-хлорид, а также поливинилбутираль и спирт этиловый.

### Роккал

- Обладает выраженной поверхностной активностью.
- Является моно-четвертичной аммониевой солью.

### Бензалкония хлорид

- Моночетвертичное аммониевое соединение, обладающее поверхностной активностью.
- Прозрачная жидкость желтого цвета, хорошо растворимая в воде.
- Проявляет бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, в том числе на стрептококки и стафилококки, устойчивые к антибиотикам, но не эффективен в отношении спор и микобактерий туберкулеза.

### **Бензалкония хлорид**

- Применяют для обработки рук хирурга, погружают в 0,1% раствор на 2 минуты.
- Операционное поле обрабатывают тампоном, смоченным 1% раствором препарата в течение 2 минут.

### **Дегмицид**

- Препарат содержит 30% дегмина, являющегося ЧАС.
- Прозрачная жидкость желто-коричневого цвета со специфическим запахом.
- Обладает выраженной антибактериальной активностью и хорошими моющими свойствами.
- Для обработки рук хирурга и операционного поля протирают 1% раствором препарата с использованием ватных тампонов или поролоновой губки.

### **Применение детергентов**

- Для обработки рук хирурга.
- Стерилизация инструментов и аппаратуры.
- В обычных концентрациях раздражения тканей они не вызывают.
- Детергенты нельзя сочетать с анионными мылами, так как при этом антимикробная активность детергентов падает.
- Действие снижается также в присутствии органических веществ.

### **Производные нитрофурана**

- Обладают широким спектром действия, губительно влияют на грамположительные и грамотрицательные бактерии, простейшие.

### **Механизм действия нитрофуранов на микробную клетку**

- Препараты являются акцепторами кислорода и нарушают процесс клеточного дыхания; нитрофураны ингибируют активность ряда дыхательных ферментов клетки (пируват оксидазы, глутатион редуктазы, альдегид дегидрогеназы).
- Препараты подвергаются внутриклеточной трансформации: происходит процесс восстановления нитрогруппы под действием бактериальных флавопротеинов. В результате образуются метаболиты нитрофуранов, которые оказывают цитотоксическое действие.
- Препараты ингибируют биосинтез ДНК микроорганизмов и в меньшей степени РНК.

### **Механизм действия нитрофуранов на микробную клетку**

- Цитотоксическое действие нитрофуранов в сочетании с нарушением клеточного дыхания обуславливает активность некоторых препаратов (фуразолидон, нифурантел) в высоких концентрациях не только в отношении бактерий и простейших (трихомонады, лямблии, дизентерийная амеба), но и в отношении грибов, в том числе рода кандиды.



### **Нитрофурал (фурацилин)**

- Применяют главным образом наружно для обработки ран, кожи, слизистых оболочек, для промывания серозных и суставных полостей.
- Переносится фурацилин хорошо.
- Иногда вызывает сенсibilизацию, дерматит.
- Нецелесообразно применение внутрь для лечения шигеллеза.

### **Нитрофурал (фурацилин)**

- таблетки по 0,1 и 0,02 г для приготовления растворов;
- мазь 0,2%,
- раствор 0,02%, раствор спиртовой 1:1500.

### **Хинифурил**

- Форма выпуска: 0,5% мазь.
- Местно при гнойно- воспалительных процессах.
- Не применять при беременности, кормлении грудью.

### **Красители**

- К этой группе относится ряд соединений, имеющих различное химическое строение.
- Особенно чувствительны к красителям грамположительные кокки.

### **Бриллиантовый зеленый**

- Высокоактивный и относительно быстродействующий антисептик.
- В присутствии белков эффективность его снижается.
- Применяют наружно в основном при гнойных поражениях кожи (пиодермиях).

### **Метиленовый синий (метилтиония хлорид)**

- Уступает по активности бриллиантовому зеленому.
- Применяют наружно в качестве антисептика, внутрь - при инфекциях мочевыводящих путей, а также внутривенно - при отравлении цианидами (переводит гемоглобин в метгемоглобин), который вступает в связь с цианидами, образуя нетоксичный цианметгемоглобин.

### Этакридина лактат (риванол)

- Окрашен в желтый цвет.
- Активность у него достаточно высокая, но действие развивается медленно.
- Применяют его наружно и для промывания инфицированных полостей (плевры, брюшины), мочевого пузыря, матки.

### Соединения металлов

- Механизм антимикробного действия солей металлов в низких концентрациях связывают с блокированием сульфгидрильных групп ферментов микроорганизмов.
- В больших концентрациях в зависимости от характера металла и кислотного остатка, от концентрации соли, степени ее диссоциации и растворимости на месте ее приложения могут возникать различные эффекты: вяжущий, раздражающий, прижигающий (некротизирующий).
- Местное действие солей металлов связано с денатурацией белков.

### Серебра нитрат

- Обладает антимикробным, вяжущим и противовоспалительным действием.
- Применяют в офтальмологии (при конъюнктивитах), для орошения ран, промывание мочеиспускательного канала и мочевого пузыря.
- Также применяют наружно как прижигающее средство при эрозиях, язвах, избыточных грануляциях, а также при трахоме.

### Кислоты и щелочи

#### Кислота борная

- Для промывания слизистых оболочек, полоскания полости рта.
- Также можно применять наружно в мазях и присыпках.
- Низкая противомикробная активность.

#### Раствор аммиака (нашатырный спирт)

- Применяют для обработки рук хирурга.
- Может быть использован ингаляционно для рефлекторной стимуляции центра дыхания.

### АНТИСЕПТИКИ

- Накоплен многолетний эмпирический опыт применения антисептических препаратов при некоторых разновидностях поверхностных микозов, главным образом при кандидозах и дерматофитозах.
- В качестве местных противогрибковых средств используются антисептики самых различных групп, таких как красители, кислоты, фенолы, окислители и другие. Они применяются в виде растворов, мазей, паст, пластырей и т. д.
- При этом следует отметить, что контролируемых клинических исследований эффективности антисептиков при грибковых поражениях не проводилось.

### КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИСЕПТИКОВ, ПРИМЕНЯЮЩИХСЯ ПРИ ПОВЕРХНОСТНЫХ МИКОЗАХ

Химическая группа	Вещества	Препараты
Красители	Гениан-виолет	Растворы (спиртовые, водные)
	Бриллиантовый зеленый	Растворы (спиртовые, водные)
	Метиленовый синий	Растворы (спиртовые, водные)
	Фукусин	В составе жидкости Кастеллани
Кислоты	Салициловая	В составе мазей Уайтфилда, Ариевича
	Бензойная	В составе мазей Уайтфилда
	Борная	В составе пасты Теймурова, жидкости Кастеллани
Фенолы	Фенол (карболовая кислота)	В составе жидкости Кастеллани, раствора "Фукоцина"
	Резорцин	В составе мазей, водных и спиртовых растворов.
Хинолы	Хинол	В составе мазей, пластырей
	Клиохинол	В составе сложных мазей
Окислители	Калия перманганат	Растворы
Препараты шипка	Цинка окись	В составе мазей, паст, присыпок
Препараты йода	Йод	Спиртовые растворы, 1-3%; повидон-йод

## Антиретровирусные химиопрепараты

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## Определение иммунодефицитов

- Иммунодефициты – это снижение функциональной активности основных компонентов системы иммунитета, ведущее к нарушению защиты организма от инфекционных возбудителей и проявляющееся в повышенной инфекционной заболеваемости.
- Принято различать первичные и вторичные иммунодефициты

## Классификация иммунодефицитов

снижение функциональной активности основных компонентов иммунитета, ведущие к нарушению защиты организма от инфекционных агентов и проявляющиеся в повышенной инфекционной заболеваемости

### ПЕРВИЧНЫЕ

(врожденные нарушения системы иммунитета, связанные с генетическими дефектами - клеточного, гуморального иммунитета, фагоцитоза, комплемента)  
>40 видов, встречается 1:25000 – 100000 человек

### ВТОРИЧНЫЕ

(нарушения системы в позднем постнатальном периоде)

### ПРИБОРЕТЕННЫЕ (СПИД)

Спонтанные (при отсутствии явной причины)  
Клинически проявляется в виде хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессах легких, ЖКТ, урогенитального тракта и т.д.

### Индукцированные

1. При наличии конкретной причины: рентгеновское облучение, действие кортикостероидов, цитостатиков, травм, хирургических вмешательств.
  2. Развиваются вторично по отношению к основному заболеванию (диабет, заб-ния почек, печени, злокачественные новообразования и др.)
- Транзиторные – устраняются при ликвидации причины

## Жизнь с ВИЧ инфекцией. Во всем мире на 2008 год:

UNAIDS сообщает...

- 33 миллионов людей, живущих с ВИЧ инфекцией
- 2.7 миллионов новых инфекций
- 2 миллиона людей умирает от СПИД ежегодно

<http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008>

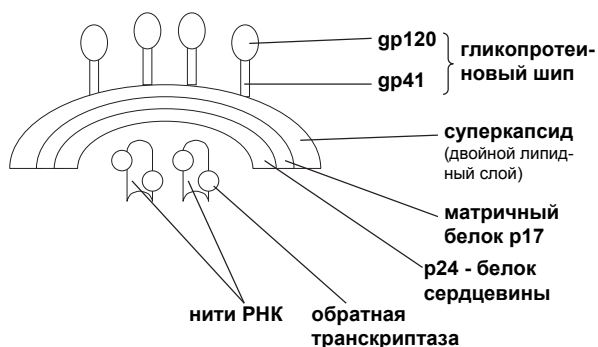
## ВИЧ инфекция

- Основу составляет селективное поражение иммунокомплектных клеток с развитием прогрессирующего иммунодефицита.
- ВИЧ способен проникать в любые клетки организма человека, несущие поверхностные CD4 рецепторы.
- Основной мишенью вируса становятся лимфоциты, макрофаги и клетки микроглии.
- При взаимодействии вируса с рецепторной системой макрофагов нарушается его «распознавание» как чужеродного антигена. Репродукция дочерней популяции ВИЧ вызывает гибель зараженной клетки. Вирусы входят в кровь и внедряются в новые функционально активные лимфоциты. Непораженные вирусом лимфоциты «прилипают» к пораженным, образуя симпласты и синцитии, их функциональная активность снижается под воздействием токсичных веществ, образующихся при гибели клеток.
- Развитие иммунодефицита идет медленно и волнообразно, в течение месяцев и лет, поскольку уменьшение количества лимфоцитов сначала компенсируется продукцией новых иммунных клеток.
- По мере накопления вируса в организме, поражение им все более ранних популяций клеток вплоть до первичных стволовых и истощение лимфоидной ткани прогрессирует разрушение иммунной системы, нарастает иммунодефицит с поражением всех звеньев иммунитета.

## ВИЧ инфекция

- Противовирусные АТ, синтезируемые неинфицированными лимфоцитами, проявляют сравнительно низкий аффинитет, что обусловлено свойствами АГ вируса, а также появлением АГ с измененными свойствами вследствие высокой частоты мутаций.
- Кроме того, АТ не способны связывать вирус внутри инфицированных клеток, что делает формирующиеся гуморальные иммунные реакции заведомо малоэффективными.
- Вместе с тем в крови определяют высокие уровни иммуноглобулинов всех классов (полииммуноглобулинопатия) и циркулирующих иммунных комплексов.
- Вследствие развивающегося иммунодефицита иммунная система теряет способность противодействовать не только патогенным микроорганизмам, но и условно-патогенной и даже сапрофитной флоре, ранее латентно персистировавшей в различных органах и тканях.
- Активизация условно-патогенных микроорганизмов и сапрофитов обуславливает возникновение так называемых «оппортунистических» инфекций.

## Морфология ВИЧ



## Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции (В.И. Покровский, 2001 г.)

- 1. Стадия инкубации.
  - 2. Стадия первичных проявлений  
Варианты течения:  
- А. Бессимптомная;  
- Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний;  
- В. Острая инфекция с вторичными заболеваниями.
  - 3. Латентная стадия.
  - 4. Стадия вторичных заболеваний
  - 4А. Потеря веса менее 10 %; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы.
- Фазы:
- ✓ Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
  - ✓ Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
  - 4Б. Потеря веса более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца; волосистая лейкоплакия, туберкулез легких; вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши.
- Фазы:
- ✓ Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
  - ✓ Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
  - 4В. Кахексия; генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, легких; внеочередной туберкулез; атипичные микобактериозы; диссеминированная саркома Капоши; поражения центральной нервной системы различной этиологии.
- Фазы:
- ✓ Прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
  - ✓ Ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).
  - 5. Терминальная стадия.

## Стадии ВИЧ-инфекции

**1 стадия – инфицирование (инкубационный период).** 2-3 недели.

**2 стадия – острый ретровирусный синдром (стадия первичных проявлений).** от нескольких дней до 1-2 месяцев.  
➤ резкое уменьшение количества CD4-лимфоцитов;  
➤ высокий уровень РНК ВИЧ в плазме с последующим уменьшением до некоторого стабильного уровня;  
➤ активирование цитотоксических Т-лимфоцитов.

**3 стадия – бессимптомная стадия (латентный период).** 8-10 лет.  
➤ РНК ВИЧ – на некотором стабильном уровне;  
➤ постепенное снижение количества CD4 Т-лимфоцитов;  
➤ возможны поражения ЦНС.

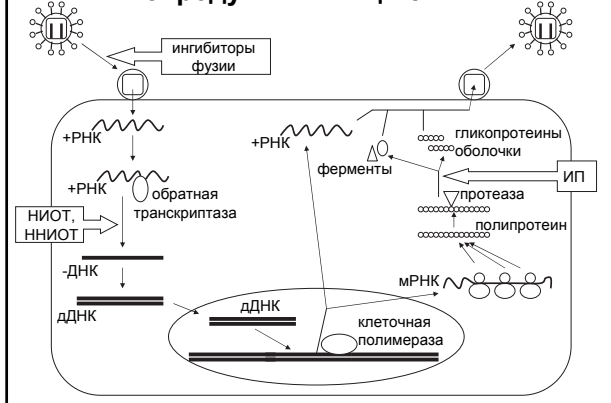
**4 стадия – поздняя стадия ВИЧ-инфекции.** около 2,5 лет.  
➤ появление оппортунистических заболеваний;  
➤ прогрессирующее снижение количества CD4 Т-лимфоцитов;  
➤ резкое увеличение количества РНК ВИЧ в плазме.

**5 стадия – СПИД.** около 1,5 лет.  
➤ ещё меньше количество CD4 Т-лимфоцитов в крови;  
➤ ещё больше количество РНК ВИЧ в плазме;  
➤ резкое усиление проявлений оппортунистических заболеваний.

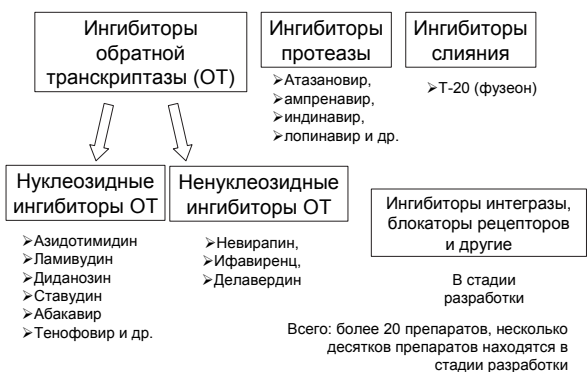
## Антиретровирусная терапия

- История антиретровирусной терапии (АРТ) насчитывает уже около 18 лет - первые упоминания о возможности терапии ВИЧ-инфекции зидовудином относятся к 1985 г.
- За эти годы разработаны десятки антиретровирусных препаратов (АРП), многие из которых применяются в клинике.
- С 1995 по 1998 произошел качественный скачок - появились два новых класса препаратов - ингибиторы протеазы ВИЧ и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.
- В марте 2003 года вышел на международный рынок, препарат энфувиртид, являющийся первым представителем нового класса антиретровирусных препаратов - ингибиторов слияния.
- Энфувиртид блокирует один из этапов проникновения ВИЧ в лимфоцит - слияние вирусной частицы с мембраной клетки.

## Репродуктивный цикл ВИЧ



## Классификация антиретровирусных препаратов



## Антиретровирусная терапия

- АРП являются основой этиотропной терапии ВИЧ-инфекции.
- В настоящее время для терапии ВИЧ-инфекции в России применяют 4 класса АРП:
- ✓ Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (**НИОТ**): зидовудин (ZDV), ставудин (D4T), диданозин (DDL), абакавир (ABC), ламивудин (3TC), фосфазид (ФАЗТ), тенофовир.
- ✓ Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (**ННИОТ**): невирапин (NVP), эфавиренц (EFP), делавердин.
- ✓ Ингибиторы протеазы ВИЧ (**ИП**): саквинавир (INV, FTV), индинавир (IDV), ритонавир (RTV), нелфинавир (NFV), ампренавир (APV), лопинавир (LPV).
- ✓ Ингибиторы слияния (**ИС**): энфувиртид (ENF, T-20).

## Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (**НИОТ**)

### Аналоги тимидина

- зидовудин (ZDV), ставудин (D4T), фосфазид (ФАЗТ)

### Аналог аденина

- диданозин (DDL)

### Аналог цитидина

- ламивудин (3TC)

### Аналог гуанина

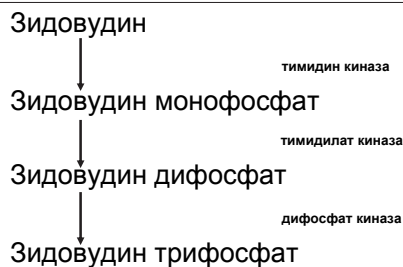
- абакавир (ABC)

## Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (**НИОТ**)

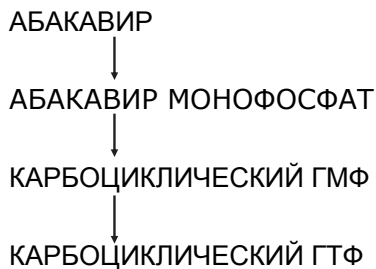
### Механизм действия

- В основе структуры всех НИОТ лежит один из аналогов природного нуклеозида (тимидин, аденин, цитидин или гуанин).
- Под действием соответствующих ферментов препараты метаболизируются с образованием трифосфатов, которые и проявляют фармакологическую активность.
- Зидовудин превращаясь в зидовудина трифосфат имеет сходную структуру с тимидином, в результате происходит ошибочное соединение зидовудина трифосфата с обратной транскриптазой ВИЧ, происходит ингибирование последней. Нарушается в лимфоцитах репликация вирусной ДНК на матрице вирусной РНК.
- НИОТ активны в инфицированных ВИЧ Т-клетках и макрофагах, ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса.

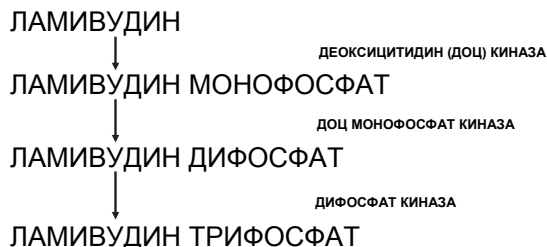
## ЗИДОВУДИН (механизм действия)



## АБАКАВИР (МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ)



## ЛАМИВУДИН (механизм действия)



## ФАРМАКОКИНЕТИКА

	АБАКАВИР	ЛАМИВУДИН	ЗИДОВУДИН
БД (%)	83	80-85	60-70
T <sub>1/2</sub> (ч)	1.5	5-7	1.1
T <sub>МАКС</sub> (ч)	1.5	0.75	0.5

ПРИЕМ ПИЩИ И/ИЛИ ЖИДКОСТИ (ВКЛЮЧАЯ АЛКОГОЛЬ) НЕ ИЗМЕНЯЕТ ФК

## Аналоги нуклеозидов

Зидовудин  
Диданозин  
Зальцитабин и др.

- **Высокотоксичные противовирусные препараты для лечения СПИДа**
- **Быстро развивается резистентность вирусов иммунодефицита (в среднем через 12-18 месяцев от начала применения)**

## Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ):

### Механизм действия

- ННИОТ подавляет активность ферментов вируса, препятствуют транскрипции вирусной РНК на комплементарной цепочке ДНК и встраиванию последней в геном человека.
- ННИОТ в терапевтических концентрациях не ингибируют клеточные ДНК-полимеразы человека.
- ННИОТ могут ингибировать ранние стадии жизненного цикла вируса, поэтому активны в отношении остро инфицированных клеток.

## Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП)

### Механизм действия

- ИП блокируют активный центр протеазы ВИЧ и нарушают образование белков вирусного капсида.
- Препараты этой группы подавляют репликацию ВИЧ, в том числе при резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы.
- В результате угнетения активности ВИЧ-протеазы формируются незрелые вирусные частицы, неспособные к инфицированию других клеток.

## Калетра (лопинавир + ритановир)

➤ Способ применения и дозы: Капсулы или раствор для приёма внутрь.

➤ Взрослым и подросткам  
- по 3 капс. 2 раза в сутки во время еды.

➤ Детям  
- с поверхностью тела 1,3 м<sup>2</sup> и более: — по 3 капс. 2 раза в сутки во время еды  
- с поверхностью тела менее 1,3 м<sup>2</sup>: назначают раствор для приема внутрь:  
✓ до 0,25 м<sup>2</sup> — 0,7 мл (57,5/14,4 мг),  
✓ до 0,5 м<sup>2</sup> — 1,4 мл (115/28,8 мг),  
✓ до 0,75 м<sup>2</sup> — 2,2 мл (172,5/43,1 мг),  
✓ до 1 м<sup>2</sup> — 2,9 мл (230/57,5 мг),  
✓ до 1,25 м<sup>2</sup> — 3,6 мл (287,5/71,9 мг),  
✓ до 1,5 м<sup>2</sup> — 4,3 мл (345/86,3 мг),  
✓ до 1,75 м<sup>2</sup> — 5 мл (402/100,6 мг).

## Ингибиторы слияния (ИС) энфувиртид

### Механизм действия

- Специфически связываясь гликопротеидом gp41 ВИЧ -1 вне клетки и ингибируя его структурную реаранжировку, блокирует проникновение вируса внутрь CD<sup>4+</sup> клеток.
- Активен в отношении ВИЧ -1.

## Антиретровирусные препараты

### Нежелательные реакции АРП

- Отличительная черта всех АРП - относительно высокая частота и разнообразие нежелательных реакций и лекарственных взаимодействий АРП с препаратами, применяемыми для терапии оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний.

### Гепатотоксичность

- Развитие стеатоза печени описано практически для всех классов АРП: НИОТ (ставудин, диданозин, зидовудин), ИП (ритонавир), ННИОТ (невирапин). Гепатотоксичность при назначении АРП возникает в 3-4 раза чаще у пациентов с HCV или HBV инфекцией. Среди всех АРП, наибольшей гепатотоксичностью обладает невирапин и ритонавир в высоких дозах.

### Реакции гиперчувствительности

- Реакции гиперчувствительности у ВИЧ-инфицированных встречаются в 100 раз чаще, чем в популяции и могут развиваться на любой класс АРП, но более типичны для ННИОТ, абакавира и ампренавира. Обычно, проявляются в виде эритематозных, макулопапулезных зудящих высыпаний, в половине случаев разрешающихся самостоятельно, даже при продолжении приема препарата.
- Терапия АРП должна быть прекращена в случае, если поражение распространяется на слизистые, появляются полостные элементы сыпи (пузыри, пузырьки), эксфолиации, наблюдается повышение уровня трансаминаз печени в 5 и более раз, лихорадка  $>39^{\circ}\text{C}$ , выраженный зуд.

## Антиретровирусные препараты

### Нежелательные реакции, типичные для НИОТ

#### Лактоацидоз, стеатоз печени

- Наиболее часто данная реакция отмечается при применении ставудина и диданозина. Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом печени сопровождается высоким уровнем летальности. В типичных случаях пациенты беспокоят повышенная усталость, тошнота, рвота, боли в животе, снижение веса, одышка, повышение уровня лактата, КФК, АЛТ и/или ЛДГ, снижение уровня бикарбонатов.

#### Периферическая нейропатия

- Наиболее часто возникает при приеме зальцитабина, реже диданозина и ставудина. Возникает через 2-6 мес. от начала терапии и проявляется как дистальная, симметричная, преимущественно сенсорная нейропатия: парестезии, онемение, чувство жжения. Необходимо уменьшение суточной дозы или отмена терапии НИОТ.

#### Гематотоксичность

- Более характерна для зидовудина, проявляется в дозозависимом угнетении функции костного мозга. Анемия, как правило, возникает на 2-4 нед., а нейтропения на 6-8 нед. от начала терапии. При развитии выраженной анемии или нейтропении зидовудин отменяют. При невозможности отмены зидовудина, возможно назначение гемопоэтических факторов роста (эритропоэтина, ГМ-КСФ).

#### Панкреатит

- Развивается у 1-7% пациентов спустя 3-5 мес. от начала терапии диданозином. Риск развития коррелирует с дозой препарата и стадией заболевания, а также увеличивается при наличии в анамнезе панкреатита. При развитии панкреатита диданозин отменяют.

## Антиретровирусные препараты

### Нежелательные реакции, типичные для ННИОТ

#### Нейротоксичность

- Нарушения со стороны ЦНС наиболее типичны для ифавиренца, проявляются сонливостью, головокружением, нарушением концентрации, оглушенностью, возбуждением, деперсонализацией.
- Для купирования нарушений со стороны ЦНС используют седативные препараты.

## Антиретровирусные препараты

### Нежелательные реакции, типичные для ИП

#### Липодистрофия

- Возникает у 13-84% пациентов, проявляется в отложении жира преимущественно на туловище, особенно верхней части спины, шеи, увеличении объема грудной клетки («центральное ожирение») и уменьшении отложения на ягодицах, конечностях, заострении черт лица, проявлении венозного рисунка на конечностях, развитии липоматоза.

#### Гиперлипидемия

- Способность вызывать гиперлипидемию выявлена для всех препаратов группы ИП. При развитии гиперлипидемии рекомендуется придерживаться тактики, рекомендуемой для пациентов с дислипидемией: коррекция диеты и (или) назначение соответствующей лекарственной терапии.

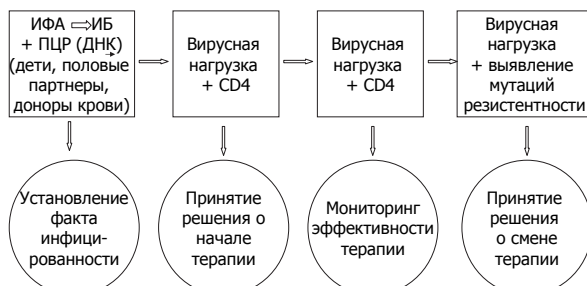
### Нежелательные реакции со стороны мочевыводящей системы

- Нефролитиаз, обусловленный плохой растворимостью, является типичной НР при применении индинавира и практически не встречается при использовании других АРП.
- Обычно развивается через 5-7 мес. от начала терапии. Клиника сходна с симптомами мочекаменной болезни (боли по ходу мочеточника, гематурия).
- Терапия в остром периоде заключается в приостановке приема индинавира, внутривенном введении жидкости, назначении анальгетиков.
- В большинстве случаев возможно продолжение терапии индинавиrom.
- Фактором, предотвращающим развитие камней, является употребление достаточного количества жидкости ( $>1,5$  л в день), не содержащей кофеина и алкоголя.

## Наиболее значимые побочные эффекты препаратов класса НИОТ

Ставудин	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Периферическая полинейропатия</li> <li>➤ Лактоацидоз и стеатоз печени (описаны случаи фатального исхода)*1</li> <li>➤ Липодистрофия (<math>&gt;30\%</math> случаев)</li> <li>➤ Панкреатит</li> </ul>
Диданозин	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Панкреатит (описаны случаи фатального исхода)*2</li> <li>➤ Периферическая полинейропатия (особенно в комбинации с d4T)</li> <li>➤ Лактоацидоз (особенно в комбинации с d4T)</li> <li>➤ Поражение сетчатки и зрительного нерва с серьезным нарушением зрения (редко)</li> </ul>
Зидовудин	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Анемия</li> <li>➤ Миопатия</li> <li>➤ Липодистрофия</li> </ul>
Абакавир	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ РГЧ</li> <li>➤ Повышение риска развития ССЗ?</li> </ul>
Тенофовир*	➤ Тубулопатия – интерстициальный нефрит, остеопения - остеопороз
Ламивудин	➤ Токсичность минимальна

## Современная тактика использования молекулярно-генетических методов в структуре лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции



## ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

- Основным принципом подхода к лечению больных ВИЧ-инфекцией - пожизненное применение антиретровирусных препаратов.
- Применение в течение последних 6 лет высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) позволило в значительной степени уменьшить частоту развития наиболее тяжелых вторичных заболеваний (цитомегаловирусная инфекция, атипичный микобактериоз, пневмоцистная пневмония и др.), что привело к снижению смертности от СПИДа в 7-8 раз.

## Показания для назначения АРТ

### Взрослые и подростки

- Наличие симптомов иммунодефицита (СПИД), содержание CD4-лимфоцитов < 200/мкл при наличии или отсутствии клиники СПИДа.
- АРТ также показана пациентам с острой ВИЧ-инфекцией при наличии выраженной клинической симптоматики (мононуклеозоподобный синдром, лихорадочный период >14 дней, развитие вторичных заболеваний).
- При отсутствии клинических проявлений необходимость назначения АРТ зависит как от количества CD4-лимфоцитов и концентрации РНК ВИЧ.

## Показания для назначения АРТ

### Дети

- АРТ у детей лечение проводится в следующих случаях:
- Наличие клинических симптомов, связанных с ВИЧ-инфекцией;
- Умеренная или выраженная иммуносупрессия (категория II,III) - снижение абсолютного или относительного содержания CD4+ Т-лимфоцитов.
- Детям старше 1 года с бессимптомной ВИЧ-инфекцией и нормальным содержанием CD4-клеток, АРТ может быть отложена, если риск прогрессирования заболевания низкий. Необходим регулярный контроль уровня РНК ВИЧ, содержания CD4-клеток и клинического состояния. АРТ начинают в следующих случаях:
  - ✓ Высокая концентрация РНК ВИЧ или ее нарастание;
  - ✓ Быстрое снижение абсолютного или относительного содержания CD4+ Т-лимфоцитов до уровня умеренного иммунодефицита (категория 2);
  - ✓ Развитие симптомов иммунодефицита.

## Показания для начала АРТ у взрослых и подростков с хронической ВИЧ-инфекцией

Клиника СПИДа	Количество CD4+ клеток	Уровень РНК ВИЧ (ПЦР), копий/мл	Рекомендации
Есть	Любое	Любой	Лечение
Нет	< 200/мм <sup>3</sup>	Любой	Лечение
Нет	> 200/мм <sup>3</sup>	> 20 000 < 20 000	Лечение Наблюдение
Нет	> 350/мм <sup>3</sup>	> 55 000 < 55 000	Лечение Наблюдение

У пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии II-III (классификация ВОЗ) при невозможности оценить количество CD4 клеток, ВОЗ рекомендует исходить из общего количества лимфоцитов и начинать терапию при концентрации клеток менее 1200 на 1 мм<sup>3</sup>.

## Рекомендации EACS - Европейского клинического общества по СПИДу (пересмотрены в ноябре 2008 г.) Первая линия терапии

Схемы	A	B	Примечание
Предпочтительные	<b>НИИОТ:</b> EFV <sup>1</sup> NVP <sup>4</sup>  <b>или усиленные ритонавиром</b> <b>ИП:</b> FVP/r LPV/r** SQV/r ATV/r	ABC/3TC <sup>2-3</sup> (*) TDF/FTC	ABC/3TC = Кивекса TDF/FTC = Трувада <sup>8</sup> FVP/r: 700/100 мг 2 p/сут или 1400/200 мг 1 p/сут LPV/r: 400/100 мг 2 p/сут или 800/200 мг 1 p/сут SQV/r: 1000/100 мг 2 p/сут или 1500/100 мг 1 p/сут или 2000/100 мг 1 p/сут
Альтернативные	DRV/r <sup>5</sup>	ZDV/3TC <sup>6</sup> ddI+3TC или FTC <sup>5</sup>	ZDV/3TC = Комбивир

<sup>1</sup>Препарат в РФ не зарегистрирован

<sup>4</sup>С осторожностью применять у пациентов с исходно высоким кардио-васкулярным риском и/или у пациентов с исходно высокой ВН (> 100 000 коп/мл)

Объяснения др. цифровых обозначений представлены в комментариях к слайду

European AIDS Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Revised Nov, 2008

## Рекомендации IAS-USA – Международного общества по СПИДу для США (пересмотрены в июле 2008 г.)

Рекомендуемые режимы для ВИЧ-1 инфицированных пациентов, ранее не получавших АРТ		
НИИОТ	НИИОТ	ИП/р
TDF/FTC* или ABC <sup>†</sup> /3TC**	EFV	FPV/r 1-2 p/d с rlv 200 или 100 мг LPV/r табл. 1-2 p/d ATV/r 1 p/d DRV/r 1 p/d*** SQV/r 2 p/d

\*Препарат не зарегистрирован в РФ

\*\*3TC или FTC

\*\*\*Показание в процессе регистрации в РФ

<sup>†</sup>С осторожностью применять у пациентов с высоким риском развития ССЗ и у пациентов с исходно высокой ВН (> 100 000 коп/мл)

Hammer S, et al. JAMA. 2008;300:555-570.



Рекомендации DHHS – Департамента по здравоохранению и социальному развитию США (пересмотрены в ноябре 2008 г.)

Первая линия терапии

Схемы	Основа из НИОТ	ИП	ННИОТ
Предпочтительные	TDF/FTC (Трувада*)	ATV/r 1 p/d DRV/r 1 p/d*** FPV/r 2 p/d LPV/r 1 или 2 p/d	EFV
Альтернативные	ABC/3TC (Кивекса**) ddl + 3TC (или FTC*) ZDV/3TC (Комбивир)	ATV 1 p/d FPV/r 1 p/d или FPV 2 p/d SQV/r 2 p/d	NVP

\*Препарат в РФ не зарегистрирован

\*\*Рекомендован у пациентов с негативным результатом теста на HLA-B\*5701

С осторожностью применять у пациентов с высоким риском развития ССЗ и у пациентов с исходно высокой ВН (> 100 000 коп/мл)

\*\*\*Показание в процессе регистрации в РФ

U.S. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Revised 03 Nov. 2008

Изменение режима терапии

Основными причинами, приводящими к изменению АРТ, являются:

- Вирусологическая неэффективность,
- Токсичность,
- Непереносимость,
- Низкая комплаентность,
- Беременность.

Показания к назначению тестов на резистентность ВИЧ

Перед началом АРВ-терапии

- В период острой инфекции, если заражение ВИЧ произошло от партнера с неэффективной АРВ-терапией.
- В остальных случаях острой инфекции проведение исследования до начала АРВ-терапии не рекомендуется до тех пор, пока уровень первичной резистентности в регионе не достигнет 5%.

В процессе АРВ-терапии

- В случае неэффективности АРВ-терапии, если нет других явных причин неэффективности терапии (нарушение приема АРВ-препаратов, нарушение всасывания препаратов).

Вирусологические критерии мало- или неэффективной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов

- Субоптимальное снижение вирусной нагрузки после начала лечения:
  - ✓ снижение вирусной нагрузки через 4 недели лечения менее чем на 0,5-0,75 lg;
  - ✓ снижение вирусной нагрузки через 8 недель лечения менее чем на 1 lg;
  - ✓ вирусная нагрузка не снизилась до недетектируемого уровня к 4-6 месяцу лечения.
- Выявление РНК ВИЧ после исходной супрессии до недетектируемого уровня.
- Достоверное увеличение вирусной нагрузки (>0,5 lg).

ВЫСОКОАКТИВНАЯ АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

- Внедрение в клиническую практику трехкомпонентной АРТ (2 НИОТ и 1 ИП или ННИОТ), позволило добиться снижения вирусной нагрузки ниже уровня определения, а также повышения количества CD4-лимфоцитов у большинства пациентов.
- При этом снижается частота развития ЦМВ-ретинитов, пневмоцистной пневмонии, микобактериальной инфекции, а также обратное развитие элементов саркомы Капоши.
- Схема ВААРТ может включать: три препарата из группы НИОТ, два НИОТ + один или два препарата из группы ИП, два НИОТ + один ННИОТ, НИОТ + ННИОТ + ИП. В качестве схем стартового режима ВААРТ рекомендуется применение 3 НИОТ, 2 НИОТ + ИП или ННИОТ.

Рекомендуемые схемы ВААРТ (выбирается одна строчка из колонки А и одна строчка из колонки В)

	Колонка А	Колонка В
<b>ВААРТ выбора</b>	Индинавир Ифавиренц Нелфинавир Ритонавир + Индинавир Ритонавир + Саквинавир	Зидовудин + Диданозин Зидовудин + Ламивудин Диданозин + Ламивудин Ставудин + Диданозин Ставудин + Ламивудин
<b>Альтернативные режимы</b>	Абакавир Ампренавир Невирапин Нелфинавир + Саквинавир Ритонавир Саквинавир	Зидовудин + Зальцитабин

### Оценка эффективности ВААРТ

- Эффективность ВААРТ оценивается по изменению клинического состояния пациента, количества CD4+ лимфоцитов и уровня вирусной нагрузки.
- О неэффективности ВААРТ свидетельствует появление РНК ВИЧ после его отсутствия у ранее не леченых пациентов или повышение уровня вирусной нагрузки по сравнению с наименьшим уровнем, если пациенты ранее получали АРТ.
- При наличии клинических или лабораторных признаков неэффективности ВААРТ показано изменение лечебной схемы.

### Тактика изменения режима АРТ в разных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Подходы к выбору АРП
Вирусологическая неэффективность	Исследование на резистентность ВИЧ, выбор АРП исходя из данных исследования
Токсичность, серьезные нежелательные реакции	Выявить препарат, ответственный за развитие нежелательных реакций. Заменить на другой подходящий АРП с соответствующей активностью или уменьшить дозу препарата или временно отменить препарат <sup>1</sup> .
Низкая комплаентность	Подобрать новый режим с меньшей кратностью приема препарата, лучшей переносимостью
Беременность	Избегать назначения ифавиренца и комбинации ставудин + диданозин. Предпочтительнее терапия зидовудином.

### Беременность и ВИЧ

#### Вертикальная передача ВИЧ инфекции

- Средняя частота вертикальной передачи ВИЧ инфекции в отсутствии профилактической терапии 25%.
- Передача может произойти во время беременности, родов или в послеродовой период через материнское молоко.
- Однако, от 2/3 до 3/4 передач, судя по всему, случается во время родов или близко к интранатальному периоду.

### Факторы, потенциально влияющие на частоту ВИЧ передачи

- Грудное вскармливание - увеличивает риск передачи на 5 - 20%.

### Режимы профилактики ZDV

До родов	Назначьте на 14-34 неделе гестации и продолжайте терапию в течение всей беременности : <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ZDV 100 мг 5 раз в день</li> <li>➤ ZDV 200 мг 3 раза в день</li> <li>➤ ZDV 300 мг 2 раза в день</li> </ul>
Во время родов	Во время родов, ZDV 2 мг /кг в/в в течение 1 часа, затем постоянное вливание 1 мг/кг/час в/в до рождения ребенка
После родов	Пероральное назначение ZDV новорожденному (ZDV сироп 2 мг/кг каждые 6 часов) в течение первых 6 недель жизни, начиная с 8-12 часов жизни.

**Использование антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных женщин**

- Efavirenz - в силу тератогенности должен избегаться во время беременности (особенно раннего срока) и у женщин с большой вероятностью беременности.
- Amprenavir - пероральный раствор содержит большое количество пропиленгликоля, который плохо метаболизируется беременными женщинами и детьми в возрасте до 4 лет; пероральный раствор противопоказан беременным женщинам и детям до 4 лет.

**Использование антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных женщин**

- Nevirapine - у женщин, особенно с количеством CD4<sup>+</sup> > 250 клеток/мкл, повышен риск симптоматической гепатотоксичности;
- если кол-во CD4<sup>+</sup> > 250 у матери, nevirapine должен использоваться только в том случае, когда преимущества назначения значительно превышают риск.

**Общие принципы АРТ во время беременности**

- Если женщина на момент зачатия уже принимает режим АРТ без ZDV, ZDV должен быть добавлен после 14 недель гестации, если это возможно.
- ZDV рекомендуется во время родов и для новорожденных вне зависимости от дородового АРТ режима.

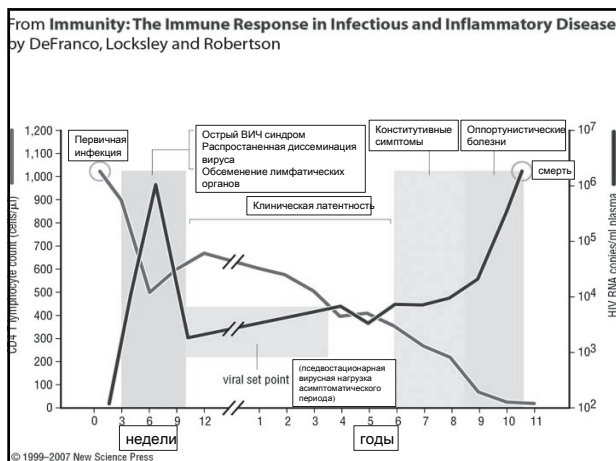
**Способ родоразрешения**

- Кесарево сечение, проведенное до начала родовой деятельности и/или разрыва мембран, снижает риск перинатальной передачи на 55% - 80% в отсутствие АРТ профилактики и с использованием только ZDV.
- Кесарево сечение сопряжено с незначительным увеличением риска осложнений среди ВИЧ+ пациентов по сравнению с ВИЧ - женщинами.

**Способ родоразрешения**

- Запланированное Кесарево сечение в 38 недель рекомендуется в следующих случаях:
  - ✓ ВИЧ РНК > 1000/мл вне зависимости от АРТ терапии.
  - ✓ Женщины с неизвестной вирусной нагрузкой, не принимающие ни АРТ, ни отдельно ZDV.
- Кесарево сечение вряд ли дополнительно снизит риск перинатальной передачи, если ВИЧ РНК < 1000/мл у матерей, получающих АРТ.

**Оппортунистические инфекции у пациентов с ВИЧ**



### Опportunистические инфекции

- Риск часто коррелирует с количеством CD4 лимфоцитов
- Некоторые больше ассоциированы с эпидемиологическими факторами

### *Pneumocystis jirovecii* Пневмония (PCP)

- Ранее известная как *Pneumocystis carinii*
  - Симптомы: подострое начало одышки, сухой кашель, лихорадка, потеря веса, CD4<200, отсутствие профилактической АМТ
- Диагностика:
- снижение насыщения кислородом при физической нагрузке,
  - повышение ЛДГ (достаточно чувствительно),
  - R-ОГК варьирует (диффузные интерстициальные инфильтраты, нормальный, фокальные инфильтраты, выпоты, кавитации, пневмоторакс),
  - образцы мокроты / бронхо-альвеолярного лаважа / биопсии для иммунофлуоресцентной окраски

### *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia (PCP)

- Лечение: Trimethoprim-sulfamethoxazole (15мг/кг/день TMP, разделенный на три дозы, в течение 21 дня) - предпочтительный препарат.
- В легких и средней тяжести случаях может использоваться пероральный TPM/SMX (2DS табл 3 раза в день). В/в введение предпочтительно в тяжелых случаях.
- Стероиды рекомендованы при PaO<sub>2</sub><70 (Prednisone 40мг 2 раза в день x 5дней, 40мг 1 раз в день x 5дней, затем 20мг 1 раз в день x 11дней).
- Альтернативы для пациентов с аллергией на СА ЛП.
  - Dapsone + TMP, clinda + primaquine, atovaquone, в/в pentamidine (Побочные эффекты: гипогликемия, гипотензия, гипокальцемия, подавление костного мозга).
- Назначение терапии может изначально привести к ухудшению клинической картины за счет разрушения организма возбудителя и повышенной воспалительной реакции.

### Токсоплазмоз

- Симптомы: обычно энцефалит с лихорадкой, головной болью, помутнением сознания. Часто фокальные неврологические нарушения, эпилептические припадки у трети пациентов, CD4<100.
- Диагностика:
- специфические IgG антитела против *T. gondii* присутствуют всегда, т.к. это реактивация латентной инфекции, а не новое заражение.
- Визуализация (МРТ лучше, чем КТ) показывает множественные, билатеральные очагово-усиливающиеся поражения.
- Большинство получают терапию эмпирически в течение 2 недель – ответ на терапию (клинический или МРТ) подтверждает диагноз, отсутствие ответа должно сопровождаться биопсией или исследованием ЦСЖ (церебро-спинальной жидкости) на наличие ВЭБ (вирус Эпштейна-Барра) методом ПЦР.

### Токсоплазмоз

- Лечение: pyramethamine + sulfadiazine + leucovorin (можно назначить clindamycin, atovaquone, azithromycin) вместо sulfadiazine у пациентов с аллергией на сульфаниламидные препараты).
- Первичная профилактика (CD4<100): TMP-SMX или dapsone + pyrimethamine + leucovorin
- Вторичная профилактика: pyrimethamine + sulfadiazine + leucovorin.

### Первичная лимфома ЦНС

- Вызывается вирусом Эпштейн-Барра (ВЭБ), CD4 <100
- Симптомы: головная боль, помутнение сознания, эпилептические припадки, фокальные неврологические нарушения.
- МРТ/КТ: контрастно-усиливающееся сплошное поражение/я часто с нерегулярными краями и значительным массовым эффектом.
- Анализ ЦСЖ нормальный в 20-30% случаев, но может наблюдаться незначительное увеличение уровня белка и/или незначительный мононуклеарный плеоцитоз.
- ДД: Токсоплазмоз, цитомегаловирус (ЦМВ), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).
- Диагностика: SPECT scan, анализ ЦСЖ на ВЭБ методом ПЦР, биопсия мозга.
- Лечение: XRT +/- внутриболочковая или системная химиотерапия. Плохой прогноз.

### Криптококковая инфекция

- Симптомы: ЦНС – наиболее частое место поражения (90%). Лихорадка, головная боль (часто подострая), тошнота, рвота, недомогание, поражения нервной системы, ригидность затылочных мышц, CD4 обычно <100.

#### Диагностика:

- КТ/МРТ может выявить увеличение ВЧД (внутричерепное давление) и/или усиление сигнала в области менингий.
- Анализ ЦСЖ нормальный в 20% случаев, в других случаях – увеличение белка, незначительный мононуклеарный плеоцитоз (низкое кол-во лимфоцитов – плохой прогностический признак), низкое содержание глюкозы.
- Окраска Китайской тушью (India ink) положительна в 60-80%, посев на культуру положительный в 95-100%.
- Анализ ЦСЖ на криптококковый антиген ~100% чувствительный, антиген в сыворотке ~95%.

### Криптококковая инфекция

#### Лечение:

- Amphotericin + Flucytosine предпочтительный начальный режим в течение > 2 недель. Можно завершить лечение назначением fluconazole (от 400 до 800 мг/день) на протяжении 8 недель с последующей терапией fluconazole в низких дозах (200 мг/день) для хронического подавления.

#### Профилактика:

- первичная не рекомендована, вторичная – с использованием fluconazole.

### Mycobacterium avium Комплекс

- Проявления: неспецифическая лихорадка с потерей веса, ЛАД, усталость, потение по ночам, анемия (инфильтрация костного мозга) у пациентов с CD4<50-75
  - ✓ Локализованная лимфаденопатия (ЛАД) (особенно внутрибрюшных лимф. узлов, что должно быть дифференцировано с лимфомой)
  - ✓ Синдром иммунного восстановления (Immune reconstitution syndrome) может наблюдаться после начала АРТ, появляющийся ухудшением ЛАД и др. ...
  - ✓ Редко проявляется как легочная болезнь у ВИЧ пациентов (в отличие от других групп больных, где поражение легких является наиболее частым проявлением)
- Диагностика: посев крови на микобактериальную культуру обычно положительный. Окраска и культура образцов лимф. узлов, костного мозга, других вовлеченных областей могут быть полезными в некоторых случаях. Эмпирическое лечение часто назначается до результатов посева на культуру.

### Mycobacterium avium Комплекс

#### Лечение:

- Требуется комбинированный режим с использованием нескольких препаратов Clarithromycin (или azithromycin) + ethambutol
- Побочные эффекты: Ethambutol- оптический неврит с потерей красно-зеленого цветовосприятия (более часто при дозах >15мг/кг/день).

#### Профилактика:

- ✓ Первичная- azithromycin 1200 мг в неделю или clarithromycin 500 мг 2 раза в день.
- ✓ Вторичная- clarithro/azithro + ethambutol (можно отменить при адекватном росте кол-ва CD4 в ответ на АРТ).

### **Цитомегаловирус (ЦМВ)**

- Может проявляться по-разному:

#### **Ретинит:**

- наиболее частая серьезная ЦМВ инфекция у пациентов со СПИДом.
- Осмотр глазного дна выявляет рыхлые белые инфильтраты с областями кровоподтеков (“кетчуп и майонез”).
- Часто одностороннее поражение при поступлении.
- Отсутствие лечение приводит к полному разрушению сетчатки.

### **Цитомегаловирус (ЦМВ)**

- Поражения ЖКТ (желудочно-кишечный тракт): может вовлекать любой отдел ЖКТ, наиболее часто поражает пищевод и толстую кишку с язвами пищевода (болезненные), геморрагиями, диареей, колитом, прободением.
- Энцефалит: внезапная спутанность сознания, летаргия, развитие притупленной болевой чувствительности, недостаточность функции ЦНС.
- Полирадикулопатии: боль в ногах/парестезии, которые могут прогрессировать до слабости и вялых параличей.

### **Цитомегаловирус (ЦМВ)**

#### **Лечение:**

- Ретинит - имплантант, содержащий ganciclovir, с в/в ganciclovir, пероральным valganciclovir, в/в foscarnet, в/в cidofovir— даются 21 - 28 дней, затем вторичная профилактика пероральным valganciclovir.
- Колит или эзофагит - в/в ganciclovir предпочтителен, но также может использоваться пероральный valganciclovir, если всасывание из ЖКТ не нарушено.
- Энцефалит - обдумайте назначение комбинированной терапии с в/в ganciclovir и в/в foscarnet.

### **Прогрессирующая Мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)**

- Вызывается вирусом JC, человеческий полиомавирус.
- Необычно при CD4>100.
- Поражает олигодендроциты, что приводит к снижению продукции миелина.
- Проявления: афазия, атаксия, нарушение функций черепных нервов, двигательные/чувствительные расстройства, нарушения зрительных полей.
- Может приводить к смерти в течение 2-6 месяцев.

### **Прогрессирующая Мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)**

- МРТ - более чувствительный метод, чем КТ: неусиливающиеся поражения с нарушениями повышенной интенсивностью T2 в области белого вещества мозга.
- Определяющий метод диагностики: детектирование вируса JC методом ПЦР в образце ЦСЖ или биопсия мозга.

#### **Лечение:**

- антиретровирусная терапия для восстановления иммунитета.

### **Саркома Капоши (СК)**

- У ВИЧ пациентов идет под названием “эпидемическая СК” или “СПИД-ассоциированная СК” (в сравнении с “классической” СК, наблюдаемой у пожилых мужчин в Восточной Европе и Средиземноморье и “эндемической СК”, наблюдаемой в Африке независимо от ВИЧ).
- Вызывается вирусом герпеса человека 8 (ВГЧ-8).

### Саркома Капоши (СК)

#### Места вовлечения:

- Наиболее часто поражаются кожа и лимфатические узлы. Типичные поражения – темнофиолетовые или коричневые/черные макулы, папулы и/или узелки +/- обструкция лимфатических путей.
- Может наблюдаться вовлечение висцеральных органов, включая ЖКТ (кровотечение / обструкция) и поражения легких (одышка>кашель>боль в груди>кровохарканье>пихорадка), но это редко в отсутствии кожных поражений.

### Саркома Капоши (СК)

- Диагностика с помощью биопсии, которая классически выявляет веретеноподобные опухолевые клетки, окруженные гиперемическими васкулярными щелями.
- Лечение зависит от места вовлечения и тяжести болезни:
  - ✓ Критично восстановление функции иммунитета с помощью антиретровирусной терапии.
  - ✓ Для незначительных асимптоматических поражений лечение не показано.
  - ✓ Локальное вырезание.
  - ✓ Химиотерапия +/- радиотерапия.

### Первичная профилактика

Инфекция	Кол-во CD4	Режим
PCP	200	SMX-TMP (DS 3 раза в неделю или SS раз в день), dapsone (проверить Г6ФД)
Токсоплазмоз	100	SMX-TMP, dapsone плюс pyrimethamine плюс leukovorin
МАК	50	Azithromycin 1200 мг раз в неделю, Clarithromycin 500 мг 2 раза в день
ТБ (Манту $\geq 5$ мм)	Не используется	INH 300мг раз в день, 9 мес

### Отмена первичной & вторичной профилактики

Condition	Первичная профилактика	Вторичная профилактика
PCP	CD4>200 х 3 мес	CD4>200 х 3 мес
Токсоплазмоз	CD4>100 х 6 мес	CD4>200 х 6 мес, s/p начальная терапия
МАК	CD4>100 х 6 мес	CD4>100 х 6 мес, s/p $\geq 12$ мес терапия
ЦМВ	Не используется	Обдумайте, если CD4>200 х 6 мес (консультация офтальмолога)
Cryptococcus	Не используется	CD4>200 х 6 мес, s/p начальная терапия

## Противовирусные лекарственные препараты

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## К концу XX столетия

➤ открыто и изучено около 1500  
вирусов, из которых более 500  
вызывают различные заболевания  
человека (от местных поражений до  
генерализованных инфекций).

## Вирусы

➤ Вирусы – это внутриклеточные паразиты,  
которые не имеют независимого  
метаболизма и могут размножаться  
только в живых клетках хозяина.

## Классификация вирусов

➤ ДНК-содержащие

➤ РНК-содержащие

вирусы герпеса,  
папиллом,  
аденовирусы,  
оспы,  
цитомегаловирус,  
вирус гепатита В,  
Эпштейна-Барра

DNA viruses

RNA viruses

вирусы гриппа,  
кори, краснухи,  
вирусного  
гепатита (А),  
полиомиелита,  
бешенства,  
респираторно-  
синциальный  
вирус

Enveloped viruses

РНК - ретровирусы – вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ)

## РНК-ретровирусы – вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ)

➤ Обратная транскриптаза ВИЧ на основе  
РНК образует ДНК, которая может годами  
храниться в геноме человека, а затем  
стать источником синтеза РНК вируса, что  
и проявляется синдромом приобретенного  
иммунодефицита (СПИД).

## Развитие вирусов

1. адсорбция (фиксация) вируса на  
мембране клетки хозяина
2. проникновение (пенетрация) вируса в  
клетку
3. депротеинизация (утрата белковой  
оболочки вируса)
4. репликация (размножение)
5. сборка вирионов
6. выход вирионов из клетки



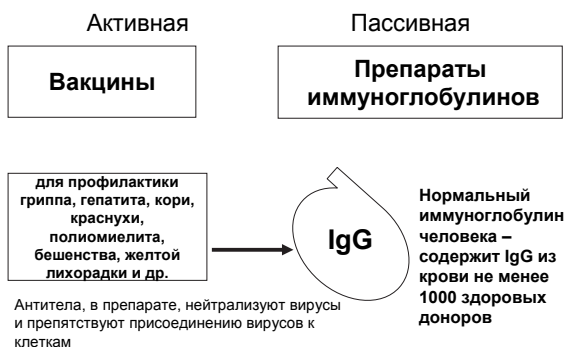
## Иммунный ответ

- ПЕРВАЯ СТАДИЯ (неспецифическая)
  - АКТИВАЦИЯ
    - сывороточных ингибиторов
    - интерферона
    - естественных киллеров
    - макрофагов
- ВТОРАЯ СТАДИЯ (специфическая)
  - КОМПЛЕКСНАЯ
    - выработка антител
    - активация Т-лимфоцитов (Т-хелперы, Т-супрессоры)
    - активация моноцитов

## Этиотропная терапия

- **Специфическая** (вакцины)
- **Неспецифическая** (достигается с помощью интерферонов или иммуномодуляторов)
- **Химическая** (химиопрепараты, подавляющие репродукцию вирусов)

## Иммунизация



## ВАКЦИНЫ

- **МАКСИМАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**
- **ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ**
- **ПРИМЕНЕНИЕ В ОСНОВНОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ**

## Вакцинация (ограниченные возможности)

- **Аллергизация**
- **Невозможность вакцинации при полиэтиологичности заболевания.**

## ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ИЛП) \*

- это лекарственные препараты
- биологического происхождения, предназначенные для иммунологических диагностики, профилактики и лечения заболеваний.
- *Федеральный закон N 61-ФЗ от 12 апреля 2010 года «Об обращении лекарственных средств» Глава 1. Статья 4. «Основные понятия». Пункт 7. (в ред. Федеральных законов от 27.07.2010 N 192-ФЗ, от 11.10.2010 N 271-ФЗ, от 29.11.2010 N 313-ФЗ).*
- \* до 1 сентября 2010 г. было принято использовать термин «Медицинские иммунобиологические препараты» (МИБП).

## КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- **Вакцины**
- **Иммуноглобулины человека**
- **Сыворотки и Иммуноглобулины гетерологичные**
- **Моноклональные антитела**
- **Пробиотики**
- **Бактериофаги**
- **Аллергены**
- **Цитокины (вводимые людям)**
- **(8.1.) Интерфероны**

## Вакцины

Вакцины – ИЛП с инактивированным возбудителем, или его фрагментом, токсином, или антигеном к нему.

- 1. Живые вакцины (для профилактики краснухи, кори, полиомиелита, туберкулеза, паротита) – создаются на основе ослабленных штаммов микроорганизма со стойко закрепленной авирулентностью (безвредностью).  
Вакцинный штамм после введения размножается в организме привитого человека и вызывает вакцинальный инфекционный процесс.  
У большинства привитых людей вакцинальная инфекция протекает без выраженных клинических симптомов и приводит к формированию, как правило, стойкого иммунитета.
- 2. Корпускулярные вакцины - содержат ослабленные или убитые компоненты вириона.
- 3. Химические вакцины - создаются из антигенных компонентов, извлеченных из микробной клетки. Выделяют те антигены, которые определяют иммуногенные характеристики микроорганизма.
- 4. Рекомбинантные вакцины (против гепатита В, против вируса папилломы человека) – создаются методами генной инженерии, встраиванием генетического материала микроорганизма в дрожжевые клетки, продуцирующие антиген. После культивирования дрожжей из них выделяют нужный антиген, очищают и готовят вакцину.

## Бешенство

- 1. **Бешенство** (гидрофобия) – абсолютно летальная острая инфекция с поражением ЦНС (РНК-содержащие рабдовирусы рода *Lyssavirus*).
- Антирабические вакцины - аттенуированный штамм вируса бешенства «Внуково-32» инактивированный ультрафиолетом и формалином:
- Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая;
- Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная («КОКАВ»);
- Вакцина антирабическая культуральная инактивированная для иммунизации человека («Рабивак-Внуково-32»).
- Разовая доза – по 1 мл в дельтовидную мышцу плеча.
- Первичная иммунизация: 3 инъекции (после укуса, в 7 и 30 день). Первая ревакцинация: через 1 год; повторные: каждые 3 года.

## Ботулизм

- **Ботулизм** – острая инфекция, вызываемая экзотоксином анаэробных спорообразующих *Clostridium botulinum* (7 антигенных типов – А, В, Е, и др.), который блокирует высвобождение ацетилхолина в синапсах дыхательных, глазодвигательных, лицевых и др. мышц.
- Используют комбинированные препараты с обезвреженными формальдегидом и теплом анатоксинами типа А, В и Е (трианатоксин), и столбняка (тетраанатоксин):
- Тетра- (три-) анатоксин очищенный адсорбированный жидкий.
- Разовая доза – по 1 мл в подлопаточную область.
- Первичная иммунизация (3 прививки) – двухкратная вакцинация с интервалом 25-30 сут. и ревакцинация через 6-9 мес.
- По показаниям – ревакцинации каждые 5 лет; получавшим прививку от столбняка (документально) – трианатоксином.

## Бруцеллез

- 3. **Бруцеллез** (мальтийская, средиземноморская лихорадка, болезнь Брюса, болезнь Банга) – длительная лихорадка с поражением опорно-двигательной, нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой, и др. систем.
- Возбудитель - *Brucella melitensis* (7 видов).
- Вакцина бруцеллезная живая сухая (*B.abortus* 19 BA):
- **Профилактически** - животноводам, ветеринарам и др. в местах, где регистрируются заболевания скота бруцеллезом (козы, овцы).
- Разовая доза - 2 капли на кожу или 0,5 мл подкожно (наружная поверхность плеча на границе между верхней и средней третью).
- Ревакцинация: через 10-12 мес. - 1 каплю на кожу.
- - Вакцина бруцеллезная лечебная жидкая (*B.melitensis* №21 и 145 + *B.abortus* № 544 в соотношении 1:1):
- **Лечение** – внутривенно в различные точки, отстоящие друг от друга на 4-6 см. в области суставов рук и ног. Обычно - 7 введений по 2-12 инъекций с интервалом в 2-3 дня по особым схемам (с разведением в 100 раз, затем в 10 раз, затем – неразведенная вакцина). Дозы: 0,1 – 2,0 мл. Повторные курсы – через 2-3 мес.

## Брюшной тиф

- 4. **Брюшной тиф** – острая кишечная инфекция, с 1980-х устойчивая к хлорамфениколу (левомицетину), а сейчас – и к ципрофлоксацину.
- Возбудитель – *Salmonella typhi*. Ранее использовали цельноклеточные вакцины (эффективность до 65%). Полисахаридные вакцины эффективны у 70% привитых – невосприимчивость к тифу через 1-2 недели, продолжительность иммунитета - 3 года.
- «ВИАНВАК» (по эпидпоказаниям с возраста 3 года и старше) – вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная:
- Раствор капсульного полисахарида *Salmonella typhi* T-2 №4446 для подкожного однократного введения в наружную поверхность верхней трети плеча в дозе 0,5 мл (25 мкг Ви-антигена). Ревакцинация - по показаниям, каждые 3 года.
- Тифивак» (с 18 лет) - вакцина брюшнотифозная спиртовая:
- Вакцинация – двукратно подкожно в подлопаточную область с интервалом 25-35 сут. в дозе: 0,5 мл (1-я вакцинация) и 1,0 мл (2-я вакцинация). Ревакцинация – 1,0 мл подкожно через 2 года.

## Ветряная оспа

- **5. Ветряная оспа**, опоясывающий лишай (герпес зостер) – лихорадка, интоксикация, папулезная зудящая сыпь.
- Возбудитель – ДНК-содержащий вирус *Varicella zoster*.
- Живые вакцины с вирусом *V. zoster* (штамм ОКА):
  - - «ВАРИПРИКС»
  - - «ОКАВАКС»
- Для профилактики - с 12 месячного возраста до 13 лет: 1 доза вакцины (0,5 мл) подкожно однократно. Лица старше 13 лет: по 1 дозе (0,5 мл) 2-кратно с интервалом 6-10 нед.
- Для экстренной профилактики - 1 доза вакцины (0,5 мл) подкожно однократно в течение первых 96 часов после контакта (предпочтительно в течение первых 72 часов).

## Гемофильная инфекция тип b

- **6. Гемофильная инфекция тип b** (Хиб) – острая гнойная инфекция, чаще у детей до 6 лет. У грудных детей чаще проявляется менингитом, у детей старше 2 лет – эпиглоттит, отит.
- Возбудитель – *H. influenzae* тип b.
- - «АКТ-ХИБ» (10 мкг лиофилизата полисахарида *H. influenzae* тип b);
- - «ХИБЕРИКС» (10 мкг лиофилизата полисахарида *H. influenzae* тип b 20752 + 30 мкг столбнячного анатоксина).
- Для профилактики гнойно-септических заболеваний: при начале вакцинации в возрасте до 6 мес. (в России – с 3-х месяцев): 3 инъекции с интервалом 1-2-3 мес. (ревакцинация однократно через 1 год после 3-й инъекции). При начале вакцинации в возрасте 6-12 мес.: 2 инъекции с интервалом в 1 мес. Ревакцинация – однократно, в возрасте 18 мес. При начале вакцинации в возрасте 1-5 лет – однократная инъекция. Вводится в/мышечно или подкожно по 0,5 мл.: детям с 3-х мес. возраста до 2-х лет – в среднюю треть переднелатеральной области бедра, детям старше 2 лет – в область дельтовидной мышцы.

## Гепатит А

- **7. Гепатит А** (ГА, болезнь Боткина) – острая инфекция с синдромом цитолиза гепатоцитов.
- Возбудитель: РНК-овый вирус сем. *Picornaviridae* род *Hepatovirus*.
- Вакцины с вирусом, инактивированным формальдегидом: АВАКСИМ (160 ЕД/доза - штамм GBM):
- Для профилактики гепатита А с 2-х летнего возраста на территориях с высоким уровнем заболеваемости. Внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча однократно в дозе 0,5 мл. Ревакцинация – через 6-18 мес., последующие ревакцинации – через каждые 10 лет.
- ВАКТА – с 12 мес. возраста: 2 прививки – вакцинация 1,0 мл, затем через 6-12 мес. для ревакцинации вводится «бустерная» доза 1,0 мл. Иммунитет через 14 дней у 95-97% привитых.
- ГЕП-А-ин-ВАК (штамм ЛБА-86), ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ (штамм ЛБА-86 + полиоксидоний, МНН:Азоксимера бромид)
- ТВИНРИКС (штамм NM175 Гепатита А + антиген к гепатиту В)
- ХАВРИКС (720 или 1440 ЕД/доза - штамм NM175) – с 12-мес.

## Гепатит В

- **8. Гепатит В** (ВГВ, сывороточный гепатит) – хроническая инфекция с синдромом цитолиза гепатоцитов.
- Возбудитель: ДНК-овый вирус гепатита В (8 генотипов – А, В, ..., Н).
- В России – чаще встречается генотип D (90%), реже А и С.
- Вакцины – антигены к вирусу HBsAg субтипа «ау» (отечественные вакцины) или «ад» (зарубежные вакцины). Все вакцины - в дозе 10 мкг/0,5 мл для детей < 19 лет, и в дозе 20 мкг/мл для взрослых:
- Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая («ау»),
- Регевак В («ау»),
- Вакцина гепатита В рекомбинантная (рДНК) («ад»),
- Вакцина против гепатита В рекомбинантная («ад»),
- Эбербиовак HB («ад»), Энджерикс В («ад»), Эувакс В («ад»)
- В/мышечно в переднебоковую часть бедра (взрослым в дельтов. мышцу).
- Новорожденным из группы риска и пациентам на гемодиализе: 1 доза в момент начала вакцинации (МНВ, или в первые 24 часа жизни новорожденного), 2 доза – через 1 мес., 3-я доза - еще через 2 мес., 4-я доза – через 12 мес. (или через 6 мес. при гемодиализе). Непривитым перед хирург. операцией: 1 доза в МНВ, 2 доза – через 7 дней, 3-я доза - еще через 21 день. Остальным: 1 доза в МНВ, 2 доза – через 3 мес., 3-я доза - еще через 3 мес.

## Герпес простой

- **9. Герпес простой** – хроническая инфекция с поражением слизистых и кожи на лице (ВПГ-1) или гениталиях (ВПГ-2).
- Возбудитель: ДНК-овый вирус *Herpes simplex* сем. *Herpesviridae*.
- Вакцины – из ВПГ-1 и ВПГ-2, инактивированных формальдегидом:
  - ВИТАГЕРПАВАК
  - ГЕРПОВАКС
- Это лиофилизаты для внутрикожного введения в область внутренней поверхности предплечья в разовой дозе 0,2 мл.
- Для профилактики рецидивов герпетической инфекции в стадии ремиссии, не ранее чем через 2 недели после полного исчезновения клинических проявлений герпеса, а при офтальмогерпесе – не ранее чем через 1 месяц. Курс вакцинации – 5 инъекций с интервалом в 7 дней.
- При осложненной герпетической инфекции 2-ю и последующие инъекции делают с интервалом в 10 дней.
- Курс ревакцинации – 5 инъекций через 6 мес.

## Грипп

- **10. Грипп** – острая респираторная инфекция, поражающая токсинами капилляры и нервную систему.
- Возбудитель: РНК-овый вирус *Influenzavirus* сем. *Orthomyxoviridae*.
- 3 рода (серотипа) - А, В, С (эпидемическое значение – только у А).
- 2 поверхностных антигена вируса гриппа А («оружие вируса») – гемагглютинин (15 подтипов), и нейраминидаза (9 подтипов).
- Изменчивость антигенов вируса гриппа А обеспечивают:
  - ✓ «антигенный дрейф» (постоянные точечные мутации, не выходящие за пределы подтипа вируса), и
  - ✓ «антигенный шифт» (образование новых подтипов вируса).
- Антигенный состав вакцин ежегодно обновляется по рекомендации ВОЗ:
- Агриппал S1 (антигены вируса гриппа типа А и В, инактивированные формальдегидом), Бегривак (А и В), Ваксигрипп (сплит-вакцина: А – H1N1, H3N2, и В), Гриппол (А – H1N1, H5N1, В + полиоксидоний), Гриппол Нео (А – H1N1, H3N2, В + полиоксидоний), Гриппол Плюс (А – H1N1, H3N2, В + полиоксидоний), Инфлексал V (А – H1N1, H3N2, и В), Инфлювак (А – H1N1, H3N2, и В), Ультравак (А – H1N1, H3N2, и В – для интраназального введения), Флюарикс (А – H1N1, H3N2, и В), Флюваксин (А – H1N1, H3N2, и В).
- Для ежегодной профилактики гриппа – по инструкции по применению, в/мышечно, п/кожно, интраназально.

### Грипп

- Инактивированная *цельновирионная вакцина* состоит из цельного вириона, как он есть, как он рождается из клетки, но, конечно, очень хорошо очищенного.
- *Цельновирионная вакцина* требует очень сильной очистки препарата от яичных белков, которые могут вызывать аллергизацию.
- В таком препарате ГЕМАГГЛЮТИНИН находится в своей естественной конформации, то есть все ДОМЕНЫ его нормально работают.
- Но, к сожалению, из-за того, что такая вакцина содержит липидный листок, она достаточно реактогенна.
- Поэтому эту вакцину не рекомендуют в детском возрасте.

### Грипп

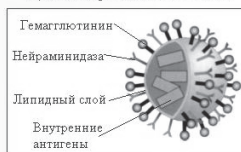
- Затем стали делать *расщепленную инактивированную вакцину (СПЛИТ-вакцина)*.
- Цельновирионную вакцину очищали и затем разрушали каким-нибудь химическим веществом. Она содержит все белки.
- Предполагалось, что некоторые белки внутренней оболочки принимают некое участие в иммунитете.
- Поэтому эта вакцина будет более иммуногенной, но это пока только теоретические предпосылки.
- Эта вакцина лучше очищенная, чем цельновирионная, но в ней тоже есть некоторые участки липидов, тем не менее она менее реактогенна, и ее рекомендовали применять детям от 6 месяцев и далее.

### Грипп

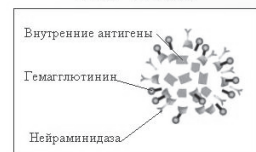
- Следующим этапом было приготовление еще более очищенной вакцины, то есть совсем убрали липиды. И эта та вакцина, которая называется *субъединичной*.
- Она содержит только ГЕМАГГЛЮТИНИН и только НЕЙРАМИНИДАЗУ.
- Это наименее реактогенный препарат, который разрешается и рекомендуется применять для детей 6 месяцев и старше.
- По серологии, то есть иммуногенности они схожи со СПЛИТ-вакцинами.

### Гриппозные вакцины

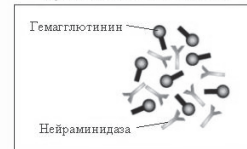
Цельновирионные вакцины



Сплит вакцины



Субъединичные вакцины



### ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА ИНАКТИВИРОВАННАЯ (Инфлювак)

- Инфлювак представляет собой трехвалентную инактивированную гриппозную вакцину, состоящую из поверхностных антигенов вирусов гриппа типа А и В, выращенных на куриных эмбрионах.
- Антигенный состав гриппозной вакцины ежегодно обновляется согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения.

### ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА ИНАКТИВИРОВАННАЯ (Инфлювак)

#### Иммунологические свойства

- Вакцина формирует развитие специфического иммунитета к вирусам гриппа типов А и В, который наступает, как правило, через 14 суток после прививки и длится до 1 года.

#### Показания к применению

- Профилактика гриппа у взрослых и детей с 6 мес. возраста.

#### ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА ИНАКТИВИРОВАННАЯ (Инфлювак)

- Во избежание путаницы с вакцинами старого и нового состава сроком истечения годности считается 30 июня года, следующего за годом выпуска.

#### ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА ИНАКТИВИРОВАННАЯ (Ваксигрип)

- Трехвалентная инактивированная расщепленная (сплит) вакцина для профилактики гриппа, состоящая из поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типов А и В, выращенных на куриных эмбрионах.
- Антигенный состав ежегодно обновляется согласно рекомендациям ВОЗ.

#### ГРИППОЛ

- Реактивированная вакцина - ГРИППОЛ, которая представляет собой *субъединичную вакцину, соединенную с довольно слабым иммуностимулятором.*
- При этом отличие ГРИППОЛА в том, что в других вакцинах содержание ГЕМАГГЛЮТИНИНА составляет 15 микрограмм. Это очень важно, потому что только в данной концентрации будет вырабатываться хороший иммунитет у лиц любого возраста и любого состояния иммунной системы. А в ГРИППОЛЕ всего только 5 мкг.
- Но считается, что из-за того, что этот препарат имеет иммуностимулятор, у него будет достаточное, образование антител и достаточная серология?
- Однако практика показывает, что однократная вакцинация маленьких детей не позволяет создать хорошего иммунитета.

#### Эффективность вакцинации

- Если здоровых людей вакцинировать однократно этими препаратами, то обычно эффективность примерно 70-90%.
- То есть 70-90% вакцинированных людей не заболеют гриппом.
- Но они могут заболеть другими ОРЗ.

#### Противовирусные препараты являются препаратами второй линии для профилактики гриппа после вакцинации по следующим причинам:

- Биологические причины: вакцины индуцируют образование антител как наиболее эффективные и натуральные противовирусные субстанции;
- Медицинские причины: для гарантированной профилактики гриппа в течение эпидемии противовирусные препараты должны даваться каждый день на протяжении как минимум 6 недель с риском развития побочных эффектов и непереносимости;
- Экономические: стоимость одной дозы вакцины и шестинедельного приема дорогого препарата.

#### Дизентерия Зонне

- **11. Дизентерия Зонне** (шигеллез) - острая кишечная инфекция, самая частая форма дизентерии в России.
- Возбудитель: *Shigella sonnei*.
- Шигеллвак (липополисахарид из культуры *Sh. sonnei* штамм №5063).
- Для профилактики – начиная с возраста 3 года. Невосприимчивость через 2-3 недели на 1 год. Вводят однократно 0,5 мл. п/кожно или в/мышечно в наружную поверхность верхней трети плеча. Повторные вакцинации при необходимости – через 1 год.

### Желтая лихорадка

- **12. Желтая лихорадка** - острая лихорадка, через 3-4 дня развивается поражение печени, почек, и геморрагии.
- Возбудитель: *РНК-овый арбовирус Флавивирус антигенной группы В*.
- Вакцина желтой лихорадки живая сухая - штамм «17Д» (Дакар).
- Для профилактики не позднее 10 дней до выезда в эндемичный район, начиная с возраста 9 месяцев.
- Вводят однократно 0,5 мл. п/кожно под наружный угол лопатки.
- Ревакцинация (при необходимости) – через 10 лет, той же дозой.

### Клещевой энцефалит

- **13. Клещевой энцефалит (КЭ)** - вирусное поражение серого вещества головного и спинного мозга с развитием парезов и вялых параличей.
- Возбудитель: *РНК-овый арбовирус Тогавириде рода Флавивирус*.
- 3 генотипа: Европейский, Урало-Сибирский, Дальневосточный.
- Переносчики – иксодовые клещи.
- Вакцины – из вируса штамма «17Д» (Дакар), инактивированного формалином:
- Вакцина клещевой энцефалитная культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая
- Для профилактики начиная с возраста 3 года:
  - Вводят 2 раза по 0,5 мл. в/мышечно с интервалом 1-7 мес. (лучше 5-7 мес.).
  - Ревакцинация – той же дозой, через 1 год, затем каждые 3 года.
- Для вакцинации доноров: вводят 2 раза по 0,5 мл. в/мышечно с интервалом 5-7 мес., или 3 раза в дозе 0,5 мл 0,5 мл для первой и по 1,0 мл для 2-й и 3-й инъекции с интервалом 3-5 нед. Ревакцинация – 1 раз той же дозой, через 6-12 мес. Первый забор крови у доноров – через 14-30 сут после курса вакцинации.
- Энцевир (0,5 мл/доза, с 3 лет),
- ФСМЕ-ИММУН (штамм «Нейдорфл», с 16 лет),
- ФСМЕ-ИММУН-Джуниор (штамм «Нейдорфл», 0,25 мл/доза, с 18 мес.),
- Энцепур детский (штамм К23, 0,25 мл/доза, с 1 года),
- Энцепур взрослый (штамм К23, 0,5 мл/доза, с 12 лет).

### Коклюш, дифтерия, столбняк

- **14. Коклюш, дифтерия, столбняк**
- **Коклюш** – острая инфекция с приступами кашля.
- Возбудитель - *B.pertussis*. Иммуитет после вакцинации – 3-5 лет.
- Поствакцинальные осложнения (ПВО) – обычно на 1-2 сутки после прививки: лихорадка, боль, отек. Редко (1:100) – эпизоды пронзительного крика (на несколько часов после прививки – реакция на боль), шок, судороги (4-6:10000), энцефалопатия (1:100000).
- **Дифтерия** – острая инфекция с отеком, крупозным или дифтеритическим воспалением дыхательных путей, поражением миокарда, почек и нервов (действие экзотоксина). Возбудитель – *Corynebacterium diphtheriae* (палочка Леффлера).
- **Столбняк** – острая инфекция с судорожными сокращениями мышц.
- Летальность – 30-50% (у новорожденных – 95%).
- Возбудитель – *Clostridium tetani*.

### Коклюш, дифтерия, столбняк

- Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин)
- Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АДС-М-анатоксин)
- Анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигена жидкий (АД-М-анатоксин)
- Анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АС-анатоксин)
- Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая (АКДС-вакцина)
- Вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В адсорбированная жидкая (Вакцина АКДС – Геп В)
- Бубо-Кок (коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина)
- Бубо-М
- Инфанрикс
- Тетраксим (+ от полиомиелита)
- Пентаксим (+ от полиомиелита)

### Вакцины

- 15. Корь, паротит эпидемический, краснуха
  - Вакцина коревая культуральная живая
  - Вакцина против кори живая аттенуированная
  - Вакцина паротитная культуральная живая
  - Вакцина паротитно-коревая культуральная живая
  - Вакцина против краснухи культуральная живая аттенуированная
  - Вакцина против краснухи живая аттенуированная
  - Вакцина против кори, паротита и краснухи живая аттенуированная
  - Приорикс
- 16. Ку-лихорадка
  - Вакцина Ку-лихорадки М-44 живая сухая
- 17. Лептоспироз
  - Вакцина лептоспирозная концентрированная инактивированная жидкая
- 18. Менингококковая инфекция
  - Вакцина менингококковая группа А полисахаридная жидкая
  - Менцевакс АСWУ
  - Полисахаридная менингококковая вакцина А + С
- 19. Натуральная оспа
  - Вакцина оспенная живая
  - «ОспаВир» (Вакцина оспенная инактивированная)

### Вакцины

- 20. Папилломавирусная инфекция
  - Гардасил
  - Церварикс
- 21. Пневмококковая инфекция
  - Пневмо 23
  - Превенар
- 22. Полиомиелит
  - Вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2, 3 типов
  - ИМОВАКС ПОЛИО
  - ПОЛИОРИКС
- 23. Сеп
  - Вакцина сапная
- 24. Сибирская язва
  - Вакцина сибиреязвенная живая
  - Вакцина сибиреязвенная комбинированная
- 25. Сыпной тиф
  - Вакцина Е сыпнотифозная комбинированная живая (ЖКСВ-Е)

## Вакцины

- 26. Туберкулез
  - Вакцина туберкулезная (БЦЖ)
  - Вакцина туберкулезная для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М)
- 27. Туляремия
  - Вакцина туляремиальная живая сухая
- 28. Холера
  - Вакцина холерная бивалентная химическая
- 29. Чума
  - Вакцина чумная живая (таблетки)
  - Вакцина чумная живая (лиофилизат)
- 30. Лечебные вакцины и иммуностимуляторы микробного происхождения
  - Бронхо-Ваксом взрослый, Бронхо-Ваксом детский, Бронхо-Мунал, Бронхо-Мунал П, Вакцина гонококковая инактивированная (гоновакцина), Вакцина стафилококковая лечебная, Имудон, Имурон-Вак, ИРС-19, Пирогенал, Постеризан, Рибомунил, Солкотриховак, Томицид, Уро-Ваксом.

## Иммуноглобулины человека

### 2. Иммуноглобулины человека

#### 2.1. Иммуноглобулины человека для внутримышечного введения

- Иммуноглобулин человека нормальный
- Иммуноглобулин человека противоаллергический
- Иммуноглобулин человека противоспленный
- Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови человека
- Антигеп - Иммуноглобулин человека против гепатита В
- Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита
- Иммуноглобулин человека антистафилококковый
- Иммуноглобулин человека противостолбнячный
- Иммуноглобулин противостолбнячный из сыворотки крови человека

#### 2.2. ... для внутривенного и энтерального введения

- Иммуноглобулин человека нормальный
- Иммуновенин, иммуноглобулин человека нормальный
- Гамунакс, иммуноглобулин человека нормальный, очищенный хроматографически
- Иммуноглобулиновый комплексный препарат для энтерального применения (КИП)
- Интраглобин, иммуноглобулин человека нормальный
- Интрафект, иммуноглобулин человека нормальный
- Неогепатект
- НеоЦитотект
- Пентаглобин
- Цитотект

## Этиотропная терапия

- **Специфическая** (вакцины)
- **Неспецифическая** (достигается с помощью интерферонов или иммуномодуляторов)
- **Химическая** (химиопрепараты, подавляющие репродукцию вирусов)

## ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Интерфероны
- Индукторы интерферонов
- Иммуномодуляторы

## ИНТЕРФЕРОНЫ

(природные)

инф-α    инф-β    инф-γ

(лейкоцитарный)    (фибробластный)    (иммунный)

### Свойства инф:

- **Антивирусное**
- **Антимикробное**
- **Антипролиферативное** (противоопухолевое)
- **Иммуномодулирующее**
- Полипептид, который образуется в организме человека и животных при заражении различными вирусами.
- Интерферон в естественных условиях участвует в процессах выздоровления при инфекционных болезнях, обусловленных как РНК-, так и ДНК-содержащими вирусами.

## Препараты на основе интерферонов

- Виферон (Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2), Гиаферон, Интераль-П, Кипферон, Интерферон человеческий лейкоцитарный (Интерферон альфа), Авонекс, Альтевир (Интерферон альфа-2b), Генферон, Генферон лайт, Герпиферон, Гриппферон (Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2), Инфагель (Интерферон альфа), Инферон (Интерферон человеческий лейкоцитарный сухой), Лайфферон (Интерферон альфа), Лайфферон (Интерферон альфа-2b), Реаферон-ЕС (Интерферон альфа-2b), Реаферон-ЕС-Липинт (Интерферон альфа), Локферон (Интерферон лейкоцитарный человеческий очищенный концентрированный сухой), Офтальмоферон, Пегасис, Интрон, Ребиф, Роферон-А, Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий, Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой, Эберон Альфа Р, Интерферон альфа 2b человеческий рекомбинантный, Интерферон человеческий лейкоцитарный (Интерферон альфа), Пегинтрон.

### ИНТЕРФЕРОНЫ (механизм действия)

- Усиление экспрессии поверхностных антигенов (увеличение активности фагоцитов)
- Индукция лимфоцитов и макрофагов (повышение активности)
- Активация гуморального иммунитета
- Индукция синтеза ИЛ-1, ИЛ-2 (иммуномодуляторов)

### Препараты интерферона

- Сывороточный интерферон
- Гриппферон
- Лейкинферон
- Реаферон
- Виферон
- Реколин
- Раннее лечение тяжелых и осложненных форм гриппа и ОРВИ  
– Эффективная доза 200-500 тыс. ед.

Применение больших доз интерферона может служить развитию НПР: гриппоподобный синдром, тромбоцитопения, лейкопения, аутоиммунные реакции

### Препараты интерферона

- **Интерферон гамма** – применяется в составе комплексной терапии при первых признаках заболевания детям от 0 до 18 лет по 2 капли в каждый носовой ход, 5 раз в день в течение 5-7 дней;

### Препараты интерферона

- **Интерферон альфа 2b** - применяется в составе комплексной терапии при первых признаках заболевания:
- новорожденным и детям до 1 года - по 1 капле 5 раз в день (разовая доза 1000 МЕ, суточная доза 5000 МЕ) в течение 5 дней;
- детям от 1 года до 3-х лет - по 2 капли 3-4 раза в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 6000 – 8000 МЕ) в течение 5 дней;
- детям от 3-х до 14 лет - по 2 капли 4-5 раз в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 8000 – 10000 МЕ) в течение 5 дней

### Препараты интерферона

- **Интерферон альфа-2b** (ректальные суппозитории) (применяется в составе комплексной терапии);
- новорожденным детям - недоношенным с гестационным возрастом менее 34 недель - суточная доза 450000 МЕ (по 150000 МЕ 3 раза в сутки через 8 часов) в течение 5 дней, после перерыва в 5 дней повторяется та же схема (по показаниям);
- новорожденным детям, в том числе недоношенным с гестационным возрастом более 34 недель - суточная доза 300000 МЕ (по 150000 МЕ 2 раза в сутки через 12 часов) в течение 5 дней, после перерыва в 5 дней повторяется та же схема (по показаниям);
- детям в возрасте с 1 месяца до 3 лет - суточная доза 300000 (по 150000 МЕ 2 раза в сутки через 12 часов) в течение 7 дней, после перерыва в 5 дней повторяется та же схема (по показаниям количество курсов может быть увеличено до трех);
- детям в возрасте от 3-х лет до 7 лет - суточная доза 1000000 МЕ (по 500000 МЕ 2 раза в сутки через 12 часов) в течение 7 дней, после перерыва в 5 дней повторяется та же схема (по показаниям количество курсов может быть увеличено до трех);
- детям в возрасте от 7 лет до 18 лет - суточная доза 1000000 (по 500000 МЕ 2 раза в сутки через 12 часов) в течение – 10 дней, после перерыва в 5 дней повторяется та же схема (по показаниям количество курсов может быть увеличено до трех).

### Иммуномодуляторы

- Диуцифон - стимуляция ИЛ-2
- Левамизол - норм. ф-ции Т-лимф.
- Тактивин - норм. ф-ции Т-лимф.
- Тимозин - норм. ф-ции Т-лимф.



## Индукторы интерферона при ОРВИ

- Амиксин
  - Неовир (циклоферон)
  - Арбидол
- Стимулируют выработку эндогенного интерферона, который уничтожает вирус
    - Курс профилактики – 2-4 нед.
    - Лечение – 5-7 дней (по схеме)

Все препараты хорошо переносятся, но лицам, страдающим заболеваниями печени и почек, следует воздержаться от их применения

## Цитовир-3

- Биорегулирующая терапия
  - Иммуномодуляторы:
    - тимоген
    - дибазол
  - Антиоксидант
    - аскорбиновая кислота
- ↑ выработку эндогенного интерферона, который уничтожает вирус
- активируют систему неспецифической защиты от вирусных и бактериальных инфекций
  - Курс профилактики и лечения – по 1 капсуле 3 раза в день 4 дня
  - Повторный курс через 3-4 недели

Применение Цитовира-3 во время эпидемии ОРВИ позволяет снизить заболеваемость до спорадической и в большинстве случаев предупреждать постинфекционные осложнения

## Этиотропная терапия

- Специфическая (вакцины)
- Неспецифическая (достигается с помощью интерферонов или иммуномодуляторов)
- Химическая (химиопрепараты, подавляющие репродукцию вирусов)

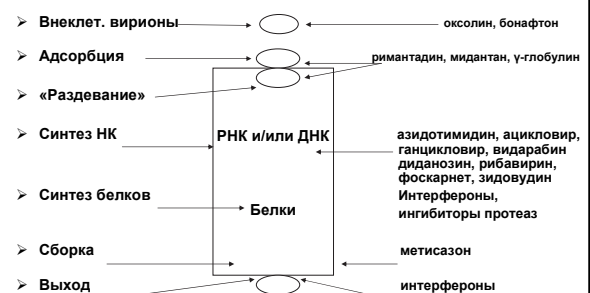
## Механизм действия противовирусных препаратов

- Избирательное подавление отдельных звеньев репродукции вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма.

## Противовирусные препараты

- Воздействие на внеклеточные вирионы.
- Препятствуют инфицированию клеток.
- Селективно ингибируют отдельные этапы вирусной репродукции:
  - транскрипцию (синтез вирусных геномов)
  - синтез ДНК, РНК
  - синтез белков (трансляция)
- Препятствуют выходу вирусов из инфицированных клеток.

## Действие противовирусных препаратов в зависимости от стадии репродукции вирусов



## Классификация противовирусных препаратов

### Противогриппозные препараты:

- Арбидол, римантадин, озельтамивир

### Противогерпетические препараты:

- Ацикловир, валцикловир, фамцикловир, идоксуридин

### Противоцитомегаловирусные препараты:

- Ганцикловир

### Антиретровирусные препараты:

- Зидовудин, саквинавир

### Препараты расширенного спектра действия:

- Рибавирин

**ОРЗ** - простудные заболевания с воспалительным поражением преимущественно органов дыхания.

\* простуда = переохлаждение + инфекция

### Признаки ОРЗ (симптомы):

- общее недомогание (интоксикация),
- повышение температуры,
- кашель,
- катаральные явления

Особенно тяжело болеют дети и пожилые люди

## КАКИЕ ВИРУСЫ ВЫЗЫВАЮТ ОРВИ

- Известно более 2000(!) серотипов вируса гриппа и более 200 видов других респираторных вирусов (каждый из них также может иметь сотни разновидностей). И любой из этих вирусов может стать причиной ОРВИ.
- Во время «эпидемии гриппа» собственно гриппом болеет от 10 до 25% инфицированных. Остальные 90-75% больных страдают от других респираторных заболеваний, против которых вакцинация и средства от гриппа не защищают. А последствия этих недугов, особенно для ослабленного организма, могут быть не менее губительными, чем при гриппе.

**ОРВИ** - это острое респираторное заболевание, вызываемые вирусами респираторной группы (6 классов).

ОРВИ	Клиника
<b>ГРИПП:</b> птичий, свиной...	Патогенез – капилляротоксикоз (гематглютинин + нейраминидаза)
<b>Парагрипп</b>	Аналогично (легче), ларингит (круп)
<b>Аденовирусы</b>	Конъюнктивит, ринит, тонзиллит, аденоиды, лимфаденопатия, энтерит
<b>Риновирусы</b>	Ринит, у детей - фарингит, бронхит
<b>Респират.-синтиц.</b>	Эпителий нижних отделов - бронхолит, пневмония
<b>Микоплазма</b>	Ринит, отит, фарингит, бронхит, бронхолит, пневмония

ОРВИ	Клиника
<b>Энтеровирусы:</b> ЕЧНО («ЭХО»)	«Летний грипп» - температура + поражение нервной системы
<b>Энтеровирусы:</b> группа Коксаки	Конъюнктивит, фарингит, поражение нервной системы, сердца (миокардит)
<b>РЕО-вирусы</b> (птицы, растения)	Ринит (без конъюнктивита), фарингит, энтерит
<b>Коронавирусы</b>	Ринит, фарингит, редко бронхит, бронхолит, пневмония
<b>Герпес:</b> I и II тип, цитомегаловирус, Эпштейн-Барр	Хронические инфекции - стоматит, простуда на губах, фарингит, инфекционный мононуклеоз

У детей до 3 лет **ЛЮБОЙ** вирус может вызвать **СТЕНОЗ ГОРТАНИ** (круп) или **БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ**, что может привести к смерти.

## Бактерии респираторной группы

Бактериальн. ОРЗ	Клиника
<b>Стрептококк</b>	Тонзиллит, синусит, отит, нефрит, скарлатина, рожа, ревматизм
<b>Пневмококк</b>	Самая частая «типичная пневмония»
<b>Гемофильная палочка (Hib)</b>	Ранее считалась возбудителем гриппа (инфлюэнца), также - пневмония, отит
<b>Патогенный стафилококк</b>	«Госпитальные инфекции» - пневмония, сепсис

Бактериальн. ОРЗ	Клиника
Микоплазма (без клеточ.стенки)	Врожденная патология плода, у детей - фарингит, синусит, альвеолит
Хламидия	Фарингит, бронхит, пневмония
Легионелла	Бронхит, атипичная пневмония
Моракселла	Фарингит, отит, синусит
Условно-патогенная флора:	
Клебсиелла, протей, энтерококки	У курильщиков и ослабленных - фарингит, пневмония, сепсис
Атипичная пневмония - это пневмония с преимущественным поражением не альвеол (как при типичной бактериальной), а соединительнотканной, сосудистой и нервной тканей легких.	
Возбудители - микоплазма, легионелла, моракселла, хламидии.	

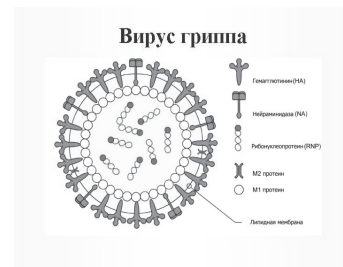
Как определить причину заболевания ?		
Вопрос	Вирусное ОРЗ	Бактериальн. ОРЗ
Как началось ОРЗ	Остро	Постепенно
Какая температура	38-39°	37,5-38°
Как самочувствие	Очень плохое	Терпимое
Есть ли аппетит	Нет	Да
Что болит	Голова, глаза, мышцы спины, рук и ног.	Боль при глотании
Когда стало лучше	Через 4-5 дней	Спустя неделю и >
Человек не может иметь защиту от всех возбудителей ОРЗ (> 200) из-за огромного числа вирусов и микробов, способных стать причиной болезни. <b>Тем более – защиту специфическую!</b>		

Немного истории. Грипп
<ul style="list-style-type: none"> <li>Первое упоминание о гриппе было сделано много веков назад еще Гиппократом. Первая документально зафиксированная пандемия (глобальная эпидемия) гриппа, унесшая много жизней, случилась в 1580г.</li> <li>Печально известная «Испанка» произошла в 1918 — 1920 гг. Эта самая сильная из известных пандемий унесла более 20 млн. жизней, от нее пострадало 20 - 40% населения земного шара. Смерть наступала быстро.</li> <li>Человек мог быть еще абсолютно здоров утром, к полудню он заболел и умирал к ночи. Те же, кто не умер в первые дни, нередко умирали от осложнений, вызванных гриппом.</li> <li>В феврале 1957 года на Дальнем Востоке началась и быстро распространилась по всему миру пандемия, которая получила название «азиатский грипп». Только в США во время этой пандемии скончались более 70000 человек.</li> <li>В 1968 — 1969 гг. произошел средний по тяжести «Гонконгский грипп». Больше всего от вируса пострадали пожилые люди старше 65 лет. Всего число погибших от этой пандемии составило 33800 человек.</li> <li>В 1977 — 1978 гг. произошла относительно легкая по степени тяжести пандемия, названная «русским» гриппом. Вирус гриппа, спровоцировавший эту пандемию, уже вызывал эпидемию в 50-х гг. Поэтому в первую очередь пострадали лица, родившиеся после 1950 г.</li> </ul>

Грипп
<ul style="list-style-type: none"> <li>Первый штамм вируса гриппа A/WS/33/HONI/ был изолирован в 1933 г. W. Smith, C. Andrewes и P. Leidlow от больного человека, положив тем самым начало изучению гриппа – одной из самых распространенных в мире инфекций.</li> <li>В 1940 г. в США T. Francis изолировал штамм вируса гриппа, значительно отличающийся от ранее выделенных, который получил название B/lee/40, в 1947 г. R. Taylor выделил прототипный штамм вируса C/1233/47.</li> </ul>

Вирус гриппа
<ul style="list-style-type: none"> <li>Вирусы гриппа относятся к семейству Orthomyxoviridae, содержат РНК, белки, углеводы и липиды.</li> <li>Вирион состоит из внутренней части и внешней оболочки.</li> <li>Внутренняя часть – нуклеокапсид – представляет собой одностичную, фрагментарную РНК, завернутую в виде двойной спирали, содержит белки полимеразного комплекса (Р1, Р3) и транспортный белок Р2.</li> </ul>

Вирус гриппа
<ul style="list-style-type: none"> <li>В трехслойную оболочку, включающую белковую мембрану и двойной слой липидов, погружены гликопротеидные субъединицы – гемагглютинин (НА) и нейраминидаза (НА), которые являются основными специфическими антигенами вируса, определяющими его подтип.</li> <li>Вирус гриппа А имеет 15 различных подтипов гемагглютинина (НА) и 10 подтипов нейраминидазы (НА), циркулирующих среди позвоночных.</li> </ul>



### Вирус гриппа

- **ГЕМАГГЛЮТИНИН** - главный белок наружной оболочки.
- Это основной белок, который отвечает за проникновение вируса в клетку и за образование антител. То есть за иммунитет к вирусу.
- Второй белок, - это **НЕЙРАМИНИДАЗА**. Она тоже является наружным белком и тоже определенную роль играет в иммунитете против гриппа.

### Вирус гриппа

Два момента проблемы гриппозной инфекции.

- Прежде всего - это уникальная способность вирусов гриппа А к изменению антигенной структуры поверхностных белков гемагглютинаина (Н) и нейраминидазы (N).
- Эти изменения могут быть точечными (дрейфовыми) либо кардинально меняющими антигенную структуру гемагглютинаина или нейраминидазы (шифтовыми).
- В результате первого варианта изменений человечество практически каждые 2-3 года сталкивается с измененным вариантом вируса гриппа А, в результате второго - появляется новый антигенный вариант вируса с интервалом в полтора-два десятилетия, и тогда на планете возникает пандемия гриппа.

### Вирус гриппа

- Вирусы гриппа А широко распространены в природе и поражают как людей, так и некоторых млекопитающих и птиц.
- Вирусы гриппа В выделяются только у человека, типа С - у людей и свиней (в Китае).
- Возбудители гриппа А и В ответственны за ежегодные эпидемии.
- Вирус гриппа С, несмотря на сведения о достаточно широкой циркуляции среди населения, не вызывает крупных эпидемий, хотя может быть причиной локальных вспышек и спорадических случаев заболевания в основном только у детей.

### Вирус гриппа

- Резервуаром вирусов гриппа в природе являются птицы водного и околородного комплекса.
- От них изолированы все гены вирусов, вызвавшие пандемии и эпизоотии.
- В процессе циркуляции в природных биоценозах (независимо друг от друга) в организме животного или человека происходит реассортация вновь возникших генов и возникает вариант с новым гемагглютинином.

### Вирус гриппа

- Основной источник инфекции – больной гриппом человек.
- Быстрое распространение заболевания в короткие сроки обусловлено небольшим инкубационным периодом, воздушно-капельным механизмом передачи, высокой восприимчивостью людей к гриппу, отсутствием иммунитета у населения к новым антигенным вариантам вируса.
- Наиболее значимыми, с эпидемиологической точки зрения, являются многочисленные больные гриппом с легкими и стертыми клиническими формами.

### Вирус гриппа

#### Иммунитет

- После перенесенного гриппа человек приобретает прочный иммунитет, который высокоспецифичен и может быть преодолен только вирусом с новыми антигенными свойствами.
- Продолжительность противогриппозного иммунитета к определенному антигенному варианту составляет около 20 лет.

## СИМПТОМЫ ГРИППА

➤ Вирус гриппа, попадая на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, внедряется в их эпителиальные клетки. Оттуда он проходит в кровь и вызывает явления интоксикации. В слизистой оболочке вирус вызывает гибель клеток. Это создает условия для активизации различных болезнетворных бактерий, локализующиеся в верхних дыхательных путях, а также для проникновения других микроорганизмов, вызывающих вторичную инфекцию - пневмонию, бронхит. Вирус гриппа активирует хронические заболевания, например, туберкулез.

➤ **Легкая форма:** температура тела остается нормальной или повышается не выше 38°C, симптомы инфекционного токсикоза слабо выражены или отсутствуют.

➤ **Среднетяжелая форма:** температура повышается до 38,5 — 39,5° С, к которой присоединяются обильное потоотделение, слабость, суставные и мышечные боли, головная боль, поражение гортани и трахеи, болезненный кашель, боли за грудной, насморк, гиперемия, сухость слизистой оболочки полости носа и глотки.

➤ **Тяжелая форма:** температура тела поднимается до 40 — 40,5°C. В дополнение к симптомам, характерным для среднетяжелой формы гриппа, появляются судорожные припадки, галлюцинации, носовые кровотечения, рвота.

➤ Если грипп протекает без осложнений, лихорадочный период продолжается 2-4 дня и болезнь заканчивается в течение 5-10 дней. После перенесенного гриппа в течение 2 - 3 недель сохраняются: слабость, головная боль, раздражительность, бессонница.

Температура 65° С губит вирус гриппа через 5-10 мин. В кислотной и щелочной средах, под влиянием эфира и дезинфицирующих растворов он погибает быстро. Вирус очень чувствителен к действию ультрафиолетовых лучей и ультразвуку, в глицерине может сохраняться несколько месяцев.

## 7 ОПАСНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГРИППА

*Не так страшен сам грипп, как его осложнения. Они могут быть смертельно опасными. Наступают неприятности в течение 1-2 недель после нормализации температуры, и их возникновение связано с тем, что человек начинает подвергать свой ослабленный организм прежним нагрузкам. К примеру, выходит на работу и сразу входит в режим "штурма". Но после гриппа его силы очень истощены. Имунная система восстанавливается 2-3 недели. И поэтому в этот период она легко может пропустить еще одну заразу.*

Гайморит - это воспаление воздухоносных пазух верхней челюсти. Симптомы - затруднённое носовое дыхание, гнойные выделения из носа, боль между скулами и носом. Температура может повышаться, может и нет.

Отит - в ухе начинает "стрелять". В легких случаях Т не выше 37,7°C, в тяжелых - выше.

Ангина - боли в горле и при глотании, покраснение миндалин, нередко - гнойный налет или желтые точки.

Пневмония - появление одышки, стеснения и боли в грудной клетке, кашель с выделением обильной мокроты, ощущения хрипов в легких. Т до 38° и выше (у ослабленных больных может быть пониже).

Миокардит - воспаление мышечной оболочки сердца начинается на 10 день после начала гриппа. Признаки - вялость, слабость, одышка, учащенное сердцебиение, аритмия и боль в сердце и возвращение повышенной температуры.

Менингоэнцефалит - признаки - сильная головная боль, головокружение, рвота и выраженная слабость.

## Вакцинация против гриппа

Рекомендуется вакцинировать следующим лицам:

- Лицам старше 65 лет
- Лицам любого возраста из групп риска (сердечные, легочные заболевания, диабет, дисфункция почек, заболевания крови, иммунодефицит)
- Лицам, живущие совместно с лицами из групп риска
- Взрослым в семьях, где имеются дети первого года жизни
- Медицинским и социальным работникам
- Беременным женщинам во 2 и 3 триместрах беременности, а с повышенным риском осложнений при гриппе должны быть вакцинированы независимо от срока беременности до начала гриппозного сезона
- Любый человек, который не хочет болеть гриппом
- Путешественники

**ВАКЦИНАЦИЯ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ВСЕМ, КТО ХОЧЕТ ЗАЩИТИТЬ СЕБЯ ОТ ГРИППА**

## Профилактика лекарственными препаратами показана в следующих случаях:

- Как дополнение к поздней вакцинации лиц из групп риска в первые 2 недели после вакцинации (на период выработки антител);
- Для лиц с иммунодефицитом, которые на вакцинацию могут дать недостаточный иммунный ответ. В этом случае больным показана вакцинация, плюс дополнительный прием таких препаратов, как римантадин (амантадин) или ингибиторы нейраминидазы;
- Для лиц, которым вакцинация против гриппа противопоказана (наиболее часто вакцинация противопоказана лицам с аллергией на куриные яйца). Однако, необходимо иметь ввиду, что такие противопоказания случаются крайне редко (менее, чем 1 на 10000 человек);
- Для пожилых лиц, для которых эффективность вакцинации снижается и достигает 50-70%, как дополнение к вакцинации;
- Для не вакцинированных лиц, находящихся в контакте с заболевшими родственниками и соседями;
- Когда имеется угроза пандемии (в этом случае показан прием ингибиторов нейраминидазы);
- В случае, если вакцинный штамм не совпал с эпидемическим;
- Для тех, кто по каким-либо причинам не был провакцинирован вовремя.

## Противогриппозные препараты

При респираторных инфекциях в настоящее время используются две группы противогриппозных препаратов:

- блокаторы М2-каналов (амантадин, римантадин);
- ингибиторы нейраминидазы (занамивир, озельтамивир).

## Блокаторы М2-каналов

- Первый препарат этой группы - амантадин - в нашей стране не используется.
- Более 20 лет назад в СССР на основе амантадина был создан римантадин, который обладает большей активностью и менее токсичен по сравнению со своим предшественником.
- Он нашел широкое применение во всем мире для профилактики и лечения гриппа, вызванного вирусом типа А.
- При профилактическом использовании эффективность римантадина составляет 70-90%.

### Блокаторы M2-каналов

#### Спектр активности

- Амантадин и римантадин активны только в отношении вируса гриппа А.
- В процессе применения возможно развитие резистентности, частота которой к 5-му дню лечения может достигать 30%.

### Блокаторы M2-каналов

- Противовирусный эффект реализуется путем блокирования особых ионных каналов (M2) вируса, что сопровождается нарушением его способности проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важная стадия репликации вирусов.
- Амантадин оказывает дофаминергическое действие, благодаря которому может применяться при паркинсонизме.

### Блокаторы M2-каналов

- Оба препарата практически полностью, но относительно медленно, всасываются в ЖКТ. Пища не влияет на биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 2–4 ч. Связывание с белками плазмы крови амантадина - 67%, римантадина - 40%.
- Концентрации римантадина в носовой слизи на 50% выше, чем в плазме. Проходят через ГЭБ, плаценту. Амантадин проникает в грудное молоко.
- Римантадин примерно на 75 % метаболизируется в печени, выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов. Амантадин почти не метаболизируется, выводится почками в активной форме.
- Период полувыведения амантадина - 11–15 ч, у пожилых людей может увеличиваться до 24–29 ч.
- Период полувыведения римантадина - 1–1,5 сут, при тяжелой почечной недостаточности может увеличиваться до 2–2,5 сут.

### Блокаторы M2-каналов

#### Нежелательные реакции

- **ЖКТ:** боль в животе, нарушение аппетита, тошнота.
- **ЦНС:** при применении амантадина - у 14% пациентов, римантадина - у 3–6%: сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, раздражительность, парестезии, тремор, судороги.
- При передозировке или повышенной чувствительности к препарату возможны тремор, судороги, кома, нарушения ритма сердца.
- Следует с осторожностью применять римантадин у пожилых, при тяжелых нарушениях функции печени, а также у лиц с повышенной судорожной готовностью (например, при эпилепсии).

### Блокаторы M2-каналов

- Профилактическое применение римантадина показано членам семьи заболевшего гриппом (если эпидемия вызвана вирусом типа А) и всем тем, кто с ним тесно контактирует.
- Кроме того, профилактика должна проводиться во время пика эпидемий у лиц, относящихся к группам высокого риска по тяжелой форме гриппа:
  - ✓ пожилым старше 65 лет;
  - ✓ взрослым и детям с хронической бронхолегочной, сердечно-сосудистой или почечной патологией,
  - ✓ сахарным диабетом,
  - ✓ иммуносупрессией,
  - ✓ гемоглобинопатиями;
  - ✓ детям от 6 месяцев до 18 лет, длительно получающим ацетилсалициловую кислоту (высокий риск развития синдрома Рея)
  - ✓ медицинского персонала.

### Блокаторы M2-каналов

- Профилактический прием римантадина необходим только тем лицам, которым не проводилась противогриппозная вакцинация или если с момента вакцинации прошло менее 2 недель.
- Профилактически римантадин необходимо принимать не менее 2 недель, причем прием должен продолжаться в течение 1 недели после окончания эпидемии.
- С лечебной целью препарат назначается не позднее 2 суток от появления первых симптомов заболевания. Длительность курса при этом не должна превышать 5 дней во избежание появления резистентных форм вируса.

### Блокаторы M2-каналов

- Амантадин и римантадин проходят через плаценту.
- Адекватных исследований безопасности у беременных не проводилось.
- Описаны аномалии развития сердечно-сосудистой системы (тетрада Фалло и др.) у новорожденных, матери которых использовали амантадин во время беременности, а также эмбриотоксические эффекты у экспериментальных животных, получавших римантадин.
- Назначение препаратов беременным допускается только в случаях крайней необходимости. ???

### Римантадин

#### Лечение гриппа:

- взрослым – в 1-й день – 300 мг/сут за 1–3 приема; во 2-й и 3-й день – 100 мг 2 раза в сутки; в 4-й и 5-й день – 100 мг 1 раз в сутки;
- детям 7–10 лет. – 50 мг 2 раза в сутки,
- 11– 14 лет – 50 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней.
- **Профилактика гриппа** (эффективность – у 23% отсутствие симптомов<sup>А</sup>, 85%<sup>В</sup>):  
взрослым – 50 мг 1 раз в сутки, в течение 6 недель.

### Римантадин

«Альгирем», содержит римантадин.	Сахарный сироп 0,2% во флаконах по 100 мл.	<p><i>С целью профилактики</i> У детей 1 года до 3-х лет по 10мл-1 раз в день, с 3-7 лет по 15 мл-1 раз в день, ежедневно 10-15 дней.</p> <p><i>С целью лечения</i> С 1-3 лет в 1 день по 10мл-3 раза в день, во 2,3 день по 10мл-2 раза в день, в 4 день по 10мл-1 раза в день. С 3-7 лет в 1 день по 15мл-3 раза в день, во 2,3 день по 15мл-2 раза в день, в 4 день по 1мл-1 раза в день.</p>
----------------------------------	--	--

### Блокаторы M2-каналов

- Амантадин и римантадин можно принимать независимо от приема пищи (до, во время или после еды), таблетки следует запивать достаточным количеством воды.
- Не употреблять алкогольные напитки в период приема амантадина или римантадина.

### Блокаторы M2-каналов

- Ремантадин эффективен для профилактики и лечения гриппа А, равноэффективен с амантадином, вызывает меньше побочных эффектов<sup>А</sup>.
- 47 КИ с 1969 г.

### Ингибиторы нейраминидазы

#### Механизм действия

- Нейраминидаза (сиалидаза) - один из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа А и В.
- При ее ингибировании нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, тормозится выход вирионов из инфицированной клетки и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, вследствие чего тормозится дальнейшее распространение вируса в организме.
- Кроме того, ингибиторы нейраминидазы уменьшают продукцию некоторых цитокинов, препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя системные проявления вирусной инфекции (лихорадка и др.).

### Ингибиторы нейраминидазы

#### Спектр активности

- Вирусы гриппа А и В.
- Частота резистентности клинических штаммов составляет 2%.

### Ингибиторы нейраминидазы

- Озельтамивир хорошо всасывается в ЖКТ. В процессе всасывания и при первом прохождении через печень превращается в активный метаболит (озельтамивира карбоксилат). Пища не влияет на биодоступность. Метаболит озельтамивира создает высокие концентрации в основных очагах гриппозной инфекции - в слизистой оболочке носа, среднем ухе, трахее, бронхах, легких.
- Занамивир обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь, поэтому используется *ингаляционно*. При этом 10–20% препарата проникает в трахеобронхиальное дерево и легкие. Связывание препаратов с белками плазмы низкое - 3–5%.

### Ингибиторы нейраминидазы

#### Нежелательные реакции

- Занамивир
  - Бронхоспазм (у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивным бронхитом).
  - ЦНС: головная боль, головокружение.
  - Другие: синусит.
- Озельтамивир
  - ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
  - ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость.
  - Другие: заложенность носа, боль в горле, кашель.

### Ингибиторы нейраминидазы

#### Клиническое применение.

- Озельтамивир.
- Лечение гриппа типа А и В у взрослых и детей в возрасте старше 1 года.
- Профилактика гриппа у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях и больших производственных коллективах, у ослабленных больных).
- Проведенные клинические исследования свидетельствуют, что препарат достоверно уменьшает продолжительность объективных и субъективных симптомов заболевания, тяжесть его течения, частоту осложнений.
- При профилактическом назначении эффективность составляет около 75%.
- Занамивир рекомендуется для лечения неосложненного гриппа у лиц старше 12 лет при сроке появления клинических симптомов не более 36 часов, причем начинать лечение следует как можно раньше.
- В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях показано, что при гриппе, вызванном как вирусом типа А, так и вирусом типа В, занамивир сокращает продолжительность заболевания, улучшает состояние больных, предупреждает развитие осложнений.
- При профилактическом использовании занамивира его эффективность составляет 70-80%.

### Ингибиторы нейраминидазы

- *Озельтамивир* производится компанией F. Hoffmann-LaRoche (Швейцария) под торговой маркой Тамифлю (Tamiflu) в капсулах по 75 мг.
- Для лечения гриппа назначается по 75-150 мг два раза в день в течение 5 дней.
- Для профилактики - по 75 мг один или два раза в день в течение 4-6 недель.

### Арбидол

- Рандомизированных исследований препарата не проводилось, есть только опыт клинического применения, который свидетельствует о его эффективности и хорошей переносимости.



### Арбидол

#### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- Интерферониндуцирующий, иммуномодулирующий: стимуляция гуморальных и клеточных реакций иммунитета, фагоцитоза, повышение устойчивости организма к вирусным инфекциям.
  - Противовирусный: подавление слияния липидной оболочки вируса с клеточными мембранами при контакте вируса с клеткой.
- СПЕКТР ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ**
- Вирусы гриппа А и В.

### Арбидол

#### Фармакокинетика

- Арбидол довольно быстро всасывается в ЖКТ.
- Максимальная концентрация в крови отмечается через 1–1,5 ч.
- Частично метаболизируется в печени.
- Около 40% препарата выводится из организма в неизменном виде, преимущественно с калом.
- Период полувыведения - 17 ч.

### Арбидол

#### Показания

- Лечение и профилактика гриппа, вызванного вирусами А и В.

#### Нежелательные реакции

- Аллергические реакции: сыпь, крапивница и др.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность, детский возраст (до 2 лет).

### Арбидол

#### Беременность.

- Адекватных исследований безопасности у беременных не проводилось.
- Применение допускается только в случае крайней необходимости.

### Арбидол

#### Лечение:

- Грипп, ОРВИ без осложнений: детям 2–6 лет – 50 мг, 6–12 лет – 100 мг, старше 12 лет и взрослым – 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 ч) – 5 суток;
  - Грипп, ОРВИ с развитием осложнений (бронхит, пневмония и другие): детям 2–6 лет – 50 мг, 6–12 лет – 100 мг, старше 12 лет и взрослым – 200 мг 3 раза в сутки – 5 суток, затем разовую дозу 1 раз в неделю – 3–4 нед.
  - Комплексное лечение хронического бронхита, герпетической инфекции: детям 2–6 лет – 50 мг, 6–12 лет – 100 мг 1 раз в сутки или 1 раз в 3 дня, детям старше 12 лет и взрослым – 100 мг 3 раза в сутки – 3–4 нед;
- Профилактика послеоперационных осложнений:**  
взрослым – 200 мг за 2-е суток до операции, затем по 200 мг на 2-е и 5-е сутки после операции.

### Арбидол

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Профилактика и лечение у взрослых и детей: грипп<sup>С</sup> А и В, острые респираторные вирусные заболевания<sup>С</sup> (в т.ч. осложненные бронхитом, пневмонией); вторичные иммунодефицитные состояния.
- Комплексная терапия хронического бронхита, пневмонии и рецидивирующей герпетической инфекции.
- Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений и нормализация иммунного статуса у взрослых.

## Арбидол

- Клиническая эффективность препарата недостаточно изучена (в Кокрановской базе данных – *1 нерандомизированное исследование*).
- Не представлен в Фармакопее США.
- Применение у детей от 2 до 6 лет должно проводиться с осторожностью, данные о безопасности отсутствуют.
- 1 КИ с 1998 г.

- В настоящее время появилось огромное количество неспецифических препаратов: иммуностимуляторов, гомеопатических средств, витаминов, которые заставляют принимать чуть ли не 3 месяца, но для большинства из которых отсутствует доказанная клиническая эффективность.

## Противогриппозные препараты

«Виферон-1» «Виферон-2» «Виферон-3» «Виферон-4»	суппозитории	У детей до 7 лет «Виферон-1», старше 7 лет – остальные препараты, по 1 суп.-2 раза в день ежедневно 5 дней.
«Гриппферон»	Флакон-капельница-10 мл раствора.	<i>С целью профилактики</i> По 2 капли в каждый носовой ход-2 раза в день, на протяжении всего контакта. <i>С целью лечения</i> У детей до 3-х лет по 2 кап.-3 раза в день, ежедневно 5 дней. Старше 3-х лет по 2 кап.-4 раза в день, ежедневно 5 дней.
«Кипферон»	суппозитории	<i>С целью лечения</i> У детей 1-го года по 1 суп.-1 раза в день, с 1-3-х лет, по 1 суп. -2 раза в день, старше 3-х лет, по 1 суп. -3 раза в день, ежедневно 5 - 7 дней.

## Краткая клинико-фармакологическая характеристика основных препаратов, применяемых для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа

Препараты	Характеристики
<i>Противовирусные средства</i>	
Римантадин (ремантадин)	Средство профилактики гриппа А. Нестойкость формирующейся защиты. Отсутствие эффекта в разгар заболевания и при ОРВИ. Потенциальная гепатотоксичность. Невозможность адекватного дозирования у детей.
<i>Бактериальные лизаты</i>	
ИРС19	Местная иммунотерапия. Лекарственная форма, (аэрозоль) позволяет осуществлять массовую иммунизацию.
Бронхо-мунал	Системная иммунотерапия. Профилактика ОРВИ. Могут возникать трудности при массовой иммунизации детей.
<i>Препараты тимического происхождения</i>	
Тималин, Т-активин, вилозен	Повышают функциональную активность Т-лимфоцитов. Оказывают действие в основном у больных ОРВИ со сниженным иммунным статусом, что требует предварительного тестирования. Профилактическое действие - недостаточное.
<i>Препараты различных групп</i>	
Афлубин, дибазол, пентоксил, диуцифон	Нет убедительных клинико-фармакологических доказательств наличия профилактического и лечебного эффектов.

## Афлубин представляет собой гомеопатический препарат.

- Несмотря на развернутую рекламу и официально определенные профилактические показания при ОРВИ и гриппе, не имеет доказательств лечебного эффекта.
- Более того, на съезде педиатров РФ (Москва, 2000 г.) были приведены результаты некоторых исследований афлубина, подчеркивающие отсутствие у него клинически значимого профилактического эффекта.
- Афлубин имеет в своем составе этанол, что не позволяет считать его безопасным для детей и лиц с нарушенной функцией печени и повышенной чувствительностью к алкоголю, а также для лиц, работа которых связана с повышенной концентрацией внимания.

## Дибазол, пентоксил, метилурацил, диуцифон.

- Профилактическое действие этих препаратов продемонстрировано только *in vitro*.
- В доступной нам литературе, а также при осуществлении расширенного поиска в Интернете мы не нашли ни одного доказательного клинического исследования, свидетельствующего о клинической эффективности указанных средств.

## Инфекции, вызванные герпесвирусами

Установлено, что среди обширного семейства герпесов только 6 типов вызывают различные заболевания человека:

- вирус герпеса человека (вирус простого герпеса) 1 типа (ВПГ-1) – наиболее часто вызывает поражения слизистой полости рта, глаз и кожи (орофациальный герпес, его рецидивирующую форму – *herpes labialis*) и значительно реже поражение гениталий;
- вирус герпеса человека (вирус простого герпеса) 2 типа (ВПГ-2) – вызывает поражение гениталий;
- вирус герпеса человека 3 типа (ВГЧ-3) или вирус *varicella-zoster* (VZV) – вызывает ветряную оспу и опоясывающий лишай;
- вирус герпеса человека 4 типа (ВГЧ-4) или вирус Эпштейна-Барр – вызывает инфекционный мононуклеоз, лимфому Беркитта, ворсистую (волосатую) лейкоплакию языка;
- вирус герпеса человека 5 типа (ВГЧ-5) – вызывает цитомегаловирусную инфекцию;
- вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) – вызывает острые поражения кожи у детей раннего возраста (ложную краснуху) и синдром хронической усталости у взрослых.
- Этиологическая роль еще двух типов – ВГЧ-7 и ВГЧ-8 точно не установлена, хотя полагают, что ВГЧ-7 ассоциирован с лимфопролиферативными заболеваниями, а ВГЧ-8 – с саркомой Капоши.

## Герпетическая инфекция

- Передача ВПГ-1,2 происходит контактным путем. Возможен и трансплацентарный путь передачи инфекции, причем в этом случае развивается генерализованная форма инфекции с тяжелыми поражениями не только кожных покровов, но и внутренних органов: печени, селезенки, надпочечников, головного мозга. В большинстве случаев для инфицирования ВПГ необходимы тесные личные контакты.
- Уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов человека является способность к персистенции в организме инфицированного человека в нервных клетках регионарных ганглиев. После инфицирования герпесвирусы в латентном состоянии находятся в организме хозяина в течение всей его жизни и при реактивации вызывают рецидивы заболевания.

## ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

- Существует 2 типа ВПГ, основное отличие между которыми состоит в тропизме к нервным клеткам определенных ганглиев, в которых вирус размножается.
- Так для ВПГ 1 типа наиболее характерно поражение ганглиев тройничного нерва, однако распространение в другие области (например верхние и нижние шейные ганглии) также возможно.
- При ВПГ-2 чаще поражаются ганглии sacralного нерва S2-S5.

## ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

- Во время начальной фазы инфекции вирус реплицируется в ганглиях, а затем распространяется по нервным волокнам, вызывая появление на гиперемизованном фоне везикулёзных элементов на поверхности слизистых и/или кожи в зоне иннервации соответствующего нерва.
- Сero-эпидемиологические исследования показывают, что в настоящее время около 80% населения переносят первичную острую герпесвирусную инфекцию в возрасте до 13 лет, а к 50-летнему возрасту 90% населения имеет в анамнезе перенесенную герпесвирусную инфекцию.
- Рецидивирующим герпесом губ (лабиальный герпес) страдает до 30% населения, рецидивирующим генитальным герпесом - около 0,01% населения, рецидивирующим офтальмогерпесом – около 5% всех лиц, перенесших острую форму.

## Стадии герпеса

1. Стадия предвестников  
Обычно начинается с ощущения покалывания, зуда и жжения на губах. Продолжительность от нескольких часов до 1 дня.
2. Стадия гиперемии  
Буквально в тот же день, что и покалывание возникает отек и покраснение губы.  
Состояние обычно сопровождается зудом и длится в среднем 1-2 дня.
3. Стадия пузырьков  
Образуется группа из нескольких пузырьков, которые сливаются между собой в один болезненный наполненный лимфой пузырь.  
Обычно это происходит на второй день и сопровождается очень болезненными ощущениями.

## Стадии герпеса

### 4. Стадия образования эрозии

На 3 день пузырьки преобразуются в язвочки и гнойнички, которые затем формируют зону поражения. Обычно она серого цвета с ярко-красным кольцом вокруг. Жидкость, выделяющаяся из зоны поражения, содержит частички вируса в концентрации 1 млн. на 1 мл и является особо заразной.

### 5. Стадия образования корочки

С 4 по 9 день зона поражения подсыхает и образуется корочка.

При этом боль становится меньше, но появляется сильный зуд. Корочки отторгаются или механическое их удаление может сопровождаться кровоточивостью.

### 6. Стадия заживления

На 9-11 день происходит затягивание раны и заживление. Тем не менее покраснение может сохраняться еще два. В этот период вирус возвращается в дремлющее состояние, в котором может находиться, пока не будет снова активизирован под воздействием факторов риска.

## Генитальный герпес

- Вызывается в основном ВПГ-2 (90% случаев), однако в последние годы увеличилась частота случаев ГГ, вызываемого ВПГ-1, что отражает возросшую популярность орально-генитального секса в различных группах населения.
- Около 30% первичных эпизодов заболевания ассоциированы с ВПГ-1, однако число рецидивов значительно больше при инфицировании ВПГ-2.
- Поэтому идентификация типов ВПГ имеет определенное значение для прогнозирования течения заболевания.
- Проявления ГГ описаны еще в 1736 году французским врачом John Astruc.
- В клиническом течении заболевания выделяют *первичную герпетическую инфекцию*, которая может протекать либо бессимптомно, либо с клиническими проявлениями в месте внедрения ВПГ.
- В последнем случае говорят о *первичном эпизоде генитального герпеса*.

## Генитальный герпес

- В дальнейшем вирус персистирует в вегетативных ганглиях и периодически по нейронам выходит на поверхность кожи, что может протекать как бессимптомно – *бессимптомное вирусовыделение*; так и с клиническими проявлениями – *обострение (рецидив) генитального герпеса*.
- Развитию рецидивов способствуют стресс, менструация, травмы, переохлаждения, инсоляция. К генитальной области в случае герпетической инфекции относят кожные покровы и слизистые оболочки от уровня пупка до подколенной ямки.

## Генитальный герпес

К наиболее типичным клиническим проявлениям относятся:

- Продромальные симптомы (субфебрилитет или лихорадка, общее недомогание, дискомфорт в месте последующего появления герпетических элементов, артралгия)
- После продромы появляются макуло-папулезные высыпания, быстро прогрессирующие до везикул и эрозий
- В области высыпаний также отмечается зуд и болезненные ощущения разной степени выраженности

## ВИРУС ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

- *Вирус опоясывающего герпеса (VZV)* является причиной двух заболеваний: ветряной оспы (ВО), которую большинство людей переносят в детском возрасте, и опоясывающего герпеса (ОГ), клинические проявления которого наблюдаются у людей зрелого возраста.
- Если при ВО макуло-папулезные элементы и везикулы не имеют какой-либо определенной локализации, то преимущественная локализация везикулярных элементов при ОГ наблюдается в зоне иннервации шейных, грудных и поясничных сегментов спинного мозга, а также в области, иннервируемой тройничным нервом.

## ВИРУС ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

- Возникает в результате реактивации вируса *Varicella zoster* в черепно-спинномозговых ганглиях. Обычно развивается одностороннее поражение нерва и иннервируемого им участка кожи – дерматома.
- Наиболее частой локализацией являются грудные и поясничные дерматомы.
- Обычно начало заболевания характеризуется болью по ходу дерматома, которая появляется за 48-72 часа до высыпаний.
- Далее эритематозные и макуло-папулярные элементы быстро прогрессируют в везикулы, которые имеют склонность к слиянию в многокамерные пузыри.

### ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

- К основным противогерпетическим ЛП с эффективностью, доказанной в рандомизированных клинических исследованиях, относятся четыре близких по структуре препарата из группы аналогов нуклеозидов - *ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир*.

### ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

- При чем валацикловир и фамцикловир представляют собой исходно неактивные соединения, которые в организме человека превращаются в ацикловир и пенцикловир, соответственно.
- Для местного применения используются ацикловир, пенцикловир, идоксуридин, фоскарнет и тромантадин.

#### Механизм действия

- Ацикловир является родоначальником противогерпетических препаратов – блокаторов синтеза вирусной ДНК.
- Ацикловир под действием тимидинкиназ вирусов герпеса метаболизируется до ациклогуанозинмонофосфата, который затем последовательно фосфорилируется ферментами клеток хозяина, пораженных вирусом герпеса - в ацикловира трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, в результате блокирует синтез вирусной ДНК.
- Препарат обладает очень низкой токсичностью, так как не действует на ДНК-полимеразу клеток человека и неактивен в здоровых клетках.

#### Механизм действия

- Пенцикловир в пораженных вирусом клетках человека активируется, превращаясь в пенцикловира трифосфат, который нарушает синтез вирусной ДНК.
- Пенцикловир имеет длительный внутриклеточный период полувыведения (7–20 ч), что значительно выше, чем у ацикловира (менее 1 ч).
- Но он обладает меньшим сродством к вирусной ДНК-полимеразе, чем фосфорилированный ацикловир.
- В целом, все три препарата (ацикловир, валацикловир и фамцикловир) при приеме внутрь имеют сравнимую клиническую эффективность.

#### Спектр активности

- Наиболее чувствительны к ацикловиру ВПГ 1 и 2 типа.
- Вирус varicella-zoster более чем в 20 раз, а ЦМВ в 470 раз менее чувствителен к ацикловиру, чем ВПГ 1 типа.
- Пенцикловир очень близок к ацикловиру по активности в отношении к ВПГ 1 и 2 типа и вируса varicella-zoster.

#### Спектр активности

- Резистентность к противогерпетическим препаратам является редким явлением, особенно у пациентов с нормальным иммунитетом.
- Ацикловирорезистентные штаммы при умеренном иммунодефиците могут встречаться у 6–8% пациентов, а у пациентов, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, и при СПИДе резистентность возрастает до 17%.
- Ацикловирорезистентные штаммы также устойчивы к валацикловиру и фамцикловиру.

### Фармакокинетика

- Для перорального применения используются три препарата: ацикловир, валацикловир и фамцикловир, а в/в вводится только ацикловир.
- Пенцикловир применяют только наружно, так как при приеме внутрь он имеет очень низкую биодоступность (5%).

### Фармакокинетика

- Наиболее низкую биодоступность при приеме внутрь имеет ацикловир (15–20%), но даже суточная доза 0,8–1,0 г достаточна для подавления ВПГ.
- Валацикловир является валиновым эфиром ацикловира, предназначенным для приема внутрь, и имеет значительно более высокую биодоступность (54%).
- В процессе всасывания в ЖКТ и в печени он превращается в ацикловир.
- Биодоступность фамцикловира при приеме внутрь натошак - 70–80%. В ЖКТ превращается в пенцикловир, который затем фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом.

### Фармакокинетика

#### *Распределение в организме*

- Ацикловир хорошо распределяется в организме. Проникает в слюну, внутриглазную жидкость, вагинальный секрет, жидкость герпетических пузырьков.
- Проходит через ГЭБ.
- При местном применении незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки.
- Ацикловир экскретируются преимущественно почками, на 60–90% в неизменном виде.
- Ацикловир выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.
- Ацикловир имеет период полувыведения – 2–3 ч, у детей младшего возраста - до 4 ч.

### Нежелательные реакции

*Ацикловир*, как правило, хорошо переносится пациентами, НПР развиваются редко.

#### *Местные*

- Жжение при нанесении на слизистые оболочки, особенно при вагинальном применении;
- флебит при в/в введении.

#### *Системные*

- ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ЦНС: у 1–4% пациентов при в/в введении ацикловира отмечаются заторможенность, тремор, судороги, галлюцинации, бред, экстрапиримидные расстройства. Симптомы обычно появляются в первые 3 сут лечения, связаны с высоким уровнем ацикловира в сыворотке крови (более 25 мкг/мл) и постепенно исчезают по мере его понижения.

### Нежелательные реакции

#### *Системные*

- Почки: вследствие кристаллизации препарата в почечных канальцах у 5% пациентов при в/в введении развивается обструктивная нефропатия, проявляющаяся тошнотой, рвотой, болью в пояснице, азотемией.

### Нежелательные реакции

- Валацикловир по переносимости близок к ацикловиру для перорального приема.
- Особенностью являются редкие случаи развития тромботической микроангиопатии у пациентов с иммуносупрессией (больные СПИДом, онкологические пациенты), получающих множественную фармакотерапию.
- По профилю безопасности у взрослых фамцикловир близок к ацикловиру. Наиболее частыми НР являются головная боль и тошнота.

### Показания

*Инфекции, вызванные ВПГ 1 и 2 типа:*

- инфекции кожи и слизистых оболочек;
- офтальмогерпес (только ацикловир);
- генитальный герпес;
- герпетический энцефалит;
- неонатальный герпес.

*Инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster:*

- опоясывающий лишай;
- ветряная оспа;
- пневмония;
- энцефалит.
- Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации почек (ацикловир, валацикловир).

*Местная терапия*

- Инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные ВПГ.

### Противопоказания

- Аллергические реакции.

### Предупреждения

- *Беременность.* Безопасность системной терапии у беременных полностью не доказана. Ацикловир может с осторожностью применяться у беременных.
- *Кормление грудью.* Ацикловир проникает в грудное молоко, поэтому ацикловир и валацикловир следует применять с осторожностью женщинам, кормящим грудью.
- *Педиатрия.* Основным препаратом является ацикловир.

### Ацикловир

#### Форма выпуска:

- Таблетки 0,2; 0,4 и 0,8. Капсулы 0,2.
- Суспензия 0,2г/5мл.
- Порошок для инъекций 0,25г; 0,5г и 1,0 в ампулах.
- Крем 5%; мазь 5%; глазная мазь 3%.

#### Взрослые:

- 0,2г 5 раз в сутки или 0,4г каждые 8 часов в течение 5 дней.

### Опоясывающий лишай и ветряная оспа

- У детей 2-16 лет применяют ацикловир внутрь 20 мг/кг (но не более 800 мг) каждые 6 часов в течение 5 дней.

У взрослых используют следующие режимы лечения:

- Ацикловир – по 0,8 г внутрь 5 раз в сутки в течение 7-10 дней; *или*
- Валацикловир – по 1 г внутрь каждые 8 часов в течение 7-10 дней; *или*
- Фамцикловир – по 0,25-0,5 г внутрь каждые 8 часов в течение 7-10 дней.
- При тяжелых формах заболевания ацикловир вводят в/в в дозе 5-10 мг/кг у пациентов старше 12 лет, 500 мг/м<sup>2</sup> – у детей от 3 мес до 12 лет и 10 мг/кг – у новорожденных, каждые 8 часов.

### Лечение герпетической инфекции

Попытки одновременного назначения с противовирусными препаратами - иммуномодуляторов, индукторов интерферона, гормонов тимуса, адаптогенов и т.п. с целью активизации факторов иммунной защиты и повышения эффективности лечения, лишены серьезных оснований.

*Нет ни одного исследования, выполненного в рамках доказательной медицины, свидетельствующего о положительном влиянии подобного рода «сопутствующей» терапии.*

*European Guideline for management of chlamydial infection, 2001  
Рекомендации ВОЗ*

### Идоксуридин

#### Применение.

- В офтальмологии для лечения инфекций вызванных ВПГ: герпетический кератит; профилактика рецидивов герпетического кератита. Длительность терапии не более 3 недель.

#### Нежелательные реакции.

- Раздражение, боль, зуд, краснота, отек, помутнение роговицы, появление пятен или точечных дефектов на эпителии роговицы. Аллергические реакции – редко.

## ПРОТИВОЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

### Ганцикловир

#### Механизм действия

- В клетках, пораженных ЦМВ, ганцикловир превращается в активную форму - ганцикловира трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.

#### Спектр активности

- Главное клиническое значение заключается в действии на ЦМВ.

### Ганцикловир

#### Фармакокинетика

- Ганцикловир как правило вводится только в/в, реже применяется внутрь.
- Ганцикловир для перорального приема имеет более длительный период полувыведения (5 ч), низкую биодоступность (8–9%), поэтому применяется исключительно для поддерживающей (супрессивной) терапии.
- Ганцикловир практически не метаболизируется и выводится почками.

### Ганцикловир

#### Нежелательные реакции

- **Гематологические реакции** (до 40%): нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Отмечены случаи тяжелой персистирующей нейтропении, осложненной фатальной инфекцией. Меры профилактики: регулярный контроль картины крови, коррекция дозы в случае необходимости. Меры помощи: отмена препарата, применение гранулоцитарно-макрофагаль-ного колониестимулирующего фактора.
- **ЖКТ**: диарея (44%), анорексия, рвота.
- **Нервная система**: нейропатия (9%).
- **Местные реакции**: флебит, катетер-ассоциированные инфекции. Меры профилактики: вводить медленно, не менее чем за 1 ч.
- **Общие реакции**: лихорадка (у 48% пациентов), озноб, потливость, зуд, вторичная бактериальная инфекция
- У животных описана **мутагенность, тератогенность, нарушения сперматогенеза** при приеме больших доз, вплоть до бесплодия.

### Ганцикловир

#### Показания

- ЦМВ ретинит у пациентов с иммунодефицитом, включая СПИД.
- Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации внутренних органов (в/в и внутрь).

### Ганцикловир

#### Предупреждения

- **Общие.** Эффективность и безопасность ганцикловира не установлена при лечении других форм ЦМВ инфекции (кроме ретинита). Ганцикловир также не применяется у пациентов без нарушения иммунитета.
- **Беременность.** Ганцикловир может применяться при беременности только в том случае, если польза от его применения превышает потенциальный риск.
- **Кормление грудью.** При применении ганцикловира следует прекратить кормление грудью.
- **Педиатрия.** Использование ганцикловира у детей возможно только в том случае, если польза от его применения превышает потенциальный риск.

### Ганцикловир

#### Лекарственные взаимодействия

- Повышение концентрации ганцикловира в сыворотке крови вызывают циклоспорин и амфотерицин В.
- Ганцикловир, в свою очередь, ведет к росту концентрации циклоспорина в крови.
- Не следует сочетать ганцикловир с имипенемом, ввиду повышения риска развития судорог.



### Валганцикловир

- Валганцикловир представляет собой пролекарство для перорального приема, которое в организме превращается в ганцикловир.
- В отличие от последнего имеет значительно более высокую биодоступность (60%).

### Цидофовир

- Цидофовир является производным цитозина, ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.
- Вводится в/в, обладает высокой нефротоксичностью.
- Применяется при ЦМВ ретините у пациентов со СПИДом.

## ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА

### Рибавирин

- Синтетический препарат, близкий по структуре к нуклеотиду гуанозину.
  - Обладает широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов и высокой токсичностью.
- Механизм действия*
- Механизм противовирусного действия до конца не выяснен.
  - Предполагается, что рибавирин вызывает уменьшение внутриклеточного пула гуанозина трифосфата и, таким образом, опосредовано понижает синтез нуклеиновых кислот вирусов.

### Рибавирин

#### *Спектр активности*

- Клиническое значение имеет активность против РСВ, а также вирусов, вызывающих лихорадку Ласса, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и гепатит С (в комбинации с альфа-ИФН).

### Рибавирин

#### *Фармакокинетика*

- Биодоступность при приеме внутрь - 45%.
- При ингаляционном применении высокие концентрации отмечаются в секретах ДП и значительно более низкие - в плазме.
- Не связывается с белками плазмы крови.
- Проникает через ГЭБ.
- *Метаболизируется путем фосфорилирования* в печени, экскретируется преимущественно с мочой.
- *Период полувыведения* при приеме внутрь однократной дозы - 27–36 ч, при достижении стабильной концентрации - 6 сут.
- После ингаляционного введения 30–55% выводится с мочой в виде метаболита в течение 72–80 ч.

### Рибавирин

#### Нежелательные реакции

- **Гематологические реакции:** анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения. Методы контроля: клинический анализ крови каждые 2 нед.
- **ЦНС:** астенический синдром, головная боль, бессонница, ощущение усталости, раздражительность.
- **Местные реакции:** сыпь, раздражение кожи, конъюнктивит (при ингаляционном применении вследствие длительного контакта с препаратом, как у пациентов, так и у медперсонала).
- **Легкие:** пневмоторакс, диспноэ, бронхо-спазм, отек легких, синдром гиповентиляции, апноэ (при ингаляционном введении), ателектаз легкого.
- **Сердце:** понижение АД, брадикардия, асистолия. Требуется соответствующий клинический и инструментальный контроль.
- **ЖКТ:** анорексия, тошнота, металлический привкус во рту, боль в животе, метеоризм.
- **Печень:** гипербилирубинемия.

### Рибавирин

#### Показания

- Инфекции, вызванные РСВ (только серологически подтвержденные): тяжелый бронхолит и пневмония у новорожденных и детей раннего возраста, относящихся к группе риска по летальному исходу (врожденный порок сердца, иммунодефицит, бронхолегочная дисплазия), на фоне тяжелого муковисцидоза или легочной гипертензии.
- Гепатит С (в сочетании с альфа-ИФН).
- Лихорадка Ласса.
- Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

### Рибавирин

#### Противопоказания

##### Абсолютные

- Гиперчувствительность к рибавирину.
- Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность.
- Анемия.
- Гемоглобинопатия.
- Тяжелая сердечная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

### Рибавирин

#### Противопоказания

##### Относительные

- Неконтролируемая гипертензия.
- Пожилой возраст.
- Декомпенсированный сахарный диабет (с приступами кетоацидоза).
- Тромбоэмболия легочной артерии.
- Сердечная недостаточность.
- Заболевания щитовидной железы.
- Депрессия, склонность к суициду.
- Цирроз печени.
- Аутоиммунный гепатит.

### Рибавирин

#### Предупреждения

- Рибавирин для ингаляционного применения используется только в специализированных ОРИТ. Медицинскому персоналу, работающему с препаратом, следует учитывать его тератогенность.
- В целях защиты медперсонала ингаляционное введение рибавирина допускается только с использованием специального ингалятора (небулайзера).
- **Беременность.** Рибавирин оказывает тератогенное действие, поэтому противопоказан при беременности и представляет опасность в случае беременности у медперсонала.

### Рибавирин

#### Информация для пациентов

- Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения рибавирином и в течение 7 мес. после его окончания должны использовать эффективные контрацептивные средства.
- Женщины должны каждые 4 мес. проводить тест на беременность.

## Рибавирин

### *Лекарственные взаимодействия*

- Препараты, содержащие соединения магния и алюминия, а также симетикон, уменьшают биодоступность рибавирина при приеме внутрь.
- Не следует сочетать рибавирин с зидовудином вследствие антагонизма: рибавирин подавляет фосфорилирование зидовудина до его активной формы - трифосфата.

## Рибавирин

### *Форма выпуска и дозировка.*

- Рибавирин производится компанией ICN Pharmaceuticals (США) под торговой маркой Виразол (Virazol) во флаконах по 6,0 г.
- Применяется ингаляционно с помощью небулайзера, только в условиях стационара.
- Перед процедурой содержимое флакона растворяется в 300 мл стерильной воды для инъекций (концентрация применяемого раствора - 20 мг/мл).
- Ингаляции осуществляются в течение 12-18 часов ежедневно, курс лечения - 3-7 дней.

## Ламивудин

- Ламивудин является синтетическим аналогом нуклеозида дезоксицитидина.
- Был создан как антиретровирусный препарат.
- Впоследствии оказалось, что он обладает активностью и в отношении некоторых других вирусов.

## Ламивудин

### *Механизм действия*

- В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращаясь в ламивудина трифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В и обратную транскриптазу ВИЧ.

### *Спектр активности*

- Клиническое значение имеет активность против ретровирусов (ВИЧ) и вируса гепатита В.
- При монотерапии может довольно быстро развиваться резистентность к ламивудину как вируса гепатита В, так и ВИЧ.

## Ламивудин

### *Фармакокинетика*

- Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ.
- Пища существенно не влияет на биодоступность.
- Распределяется во многие ткани и секреты, проходит через ГЭБ, плаценту.
- Связывание с белками плазмы низкое - 36%.
- Частично метаболизируется, выводится преимущественно почками (около 70%) в неизменном виде.
- Период полувыведения у взрослых - 2-11 ч, у детей - около 2 ч, при почечной недостаточности возрастает.

## Ламивудин

### *Нежелательные реакции*

- **ЖКТ:** боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- **Печень:** повышение активности АЛТ, гепатомегалия со стеатозом (возможно, связана с нарушением функции митохондрий - так называемая митохондриальная цитотоксичность).
- **Нервная система:** утомляемость, головная боль, головокружение, слабость, бессонница, периферическая нейропатия, парестезии (чаще у детей).
- **Кровь:** нейтропения, анемия.
- **Легкие:** кашель, инфекции ДП.
- **Аллергические реакции:** сыпь и др.
- **Другие:** панкреатит, алопеция.

## Ламивудин

### Показания

- Хронический гепатит В.
- Лечение и профилактика ВИЧ-инфекции.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к ламивудину.
- Беременность.
- Кормление грудью

## Ламивудин

### Предостережения

- **Беременность.** Ламивудин проходит через плаценту. Адекватных исследований безопасности не проводилось. Применение у беременных не рекомендуется.
- **Кормление грудью.** Данных о проникновении ламивудина в грудное молоко нет. Информация о безопасности для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, отсутствует. Рекомендуется прекратить кормление грудью во время приема ламивудина.
- **Педиатрия.** В одном из исследований показана высокая частота развития панкреатита (13%) и парестезий (14%) у ВИЧ-инфицированных детей, получавших монотерапию ламивудином.

## Ламивудин

### Лекарственные взаимодействия

- Ламивудин увеличивает длительность действия зидовудина и повышает его концентрацию в крови.
- Ко-тримоксазол повышает концентрацию ламивудина в плазме крови на 44% за счет ингибирования его почечной экскреции.
- Применение ламивудина в сочетании с зидовудином замедляет появление зидовудиноустойчивых штаммов ВИЧ у пациентов, которые ранее не получали антиретровирусную терапию.
- При одновременном применении ламивудина с диданозином, зальцитабином, пентамидином, сульфаниламидами, этанолом повышается риск развития панкреатита.
- Дапсон, диданозин, изониазид, ставудин и зальцитабин повышают риск развития периферической нейропатии при сочетании с ламивудином.

## Интерфероны

- Группа биологически активных белков, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции.
- Интерферон секретируется во внеклеточную жидкость и через рецепторы действует на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь - вирусам.
- Интерфероны не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов.
- Основной механизм противовирусного действия интерферона заключается в подавлении синтеза вирусных белков.

## Эффекты интерферона-α

- **Противовирусный эффект:**
  - ✓ подавление репликации вирусов
  - ✓ предотвращение инфицирования гепатоцитов
  - ✓ передача противовирусной активности клеткам
  - ✓ повышение чувствительности клеток-мишеней к ИФ-α
- **Иммуномодулирующий эффект:**
  - ✓ повышение экспрессии HLA I класса
  - ✓ повышение активности NK-клеток
  - ✓ стимуляция продукции ИФ-α Т-лимфоцитами
  - ✓ снижение продукции антител
  - ✓ ингибция цитохрома P<sub>450</sub>
- **Противоопухолевый эффект:**
  - ✓ ингибирование роста опухолевых клеток
  - ✓ ингибирование онкогенов
  - ✓ ингибирование ангиогенеза
- Антипролиферативная активность.

## Интерфероны

### Нежелательные реакции

**Ранние** (чаще на первой неделе лечения).

- Гриппоподобный синдром, проявляющийся лихорадкой, миалгией, болезненностью глазных яблок, как правило, исчезает после 4-5 инъекций и не требует снижения дозы или отмены препарата.

**Меры профилактики:** назначение парацетамола перед введением интерферона.

**Поздние** (на 2-6 неделе терапии, нередко бывают причиной отмены интерферона).

- Гематотоксичность - анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз.
- Нейротоксичность - сонливость, заторможенность, депрессия, реже судороги.
- Кардиотоксичность - аритмии, транзиторная кардиомиопатия, артериальная гипотензия.
- Аутоиммунный тиреоидит.
- Гиперлипидемия.
- Алоpecia, кожные высыпания.

**Меры контроля:** контроль кроветворения, уровня печеночных ферментов, электролитов, ЭКГ.

## Интерфероны

### Показания

- >Хронический гепатит В (при наличии репликации вируса: HBV, ДНК, HBeAg, в сыворотке крови) и повышенного уровня трансаминаз.
- >Острый гепатит С.
- >Хронический гепатит С (HCV РНК в сыворотке крови), повышенный уровень трансаминаз.

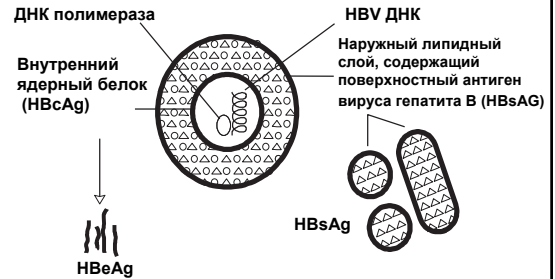
### Противопоказания

- Абсолютные**
- >Психоз (на момент лечения или в анамнезе).
  - >Тяжелая депрессия.
  - >Нейтропения или тромбоцитопения.
  - >Тяжелая патология сердца.
  - >Декомпенсированный цирроз печени.
  - >Неконтролируемые судороги.
  - >Трансплантация органов (кроме печени).

### Относительные

- >Аутоиммунные заболевания.
- >Неконтролируемый диабет.

## Вирус гепатита В (HBV)



## Рекомендации по лечению ХГВ

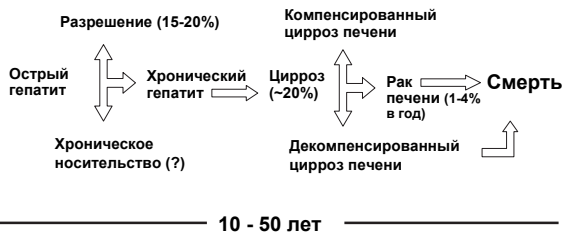
HBeAg	HBV ДНК*	АЛТ	Тактика лечения
+	+	< 2 верхних границ нормы	Динамическое наблюдение, учет данных гистологического исследования, при повышении АЛТ - проведение противовирусной терапии
+	+	> 2 верхних границ нормы	Альфа-ИФН, пег-ИФН-альфа2а. При отсутствии ответа и при наличии противопоказаний - ламивудин, энтекавир
-	+	> 2 верхних границ нормы	Ламивудин, энтекавир, пег-ИФН-альфа2а
-	-	-	Назначение противовирусных препаратов не показано
+/-	+	Цирроз печени	Ламивудин. Оптимальная длительность не определена.
+/-	"	Цирроз печени	Назначение противовирусных препаратов не показано, трансплантация печени при наличии показаний.

\* Концентрация HBV ДНК >10<sup>5</sup> копий/мл при использовании ПЦР или положительный результат при использовании неамплификационных методов.

## Режимы дозирования препаратов, применяемых для терапии хронического вирусного гепатита В

Препарат	Хронический гепатит В	Хронический гепатит В + D
Рекombинантный альфа-ИФН	10 млн. МЕ 3 раза в нед или 5 млн. МЕ/сут. Суммарная доза ИФН - 30-35 млн. МЕ/нед. Длительность терапии при HBeAg(+) ХГВ - 16-24 нед, HBeAg(-) ХГВ - 48 нед.	5 млн. МЕ/сут или 10 млн. МЕ 3 раза в нед. в течение 12 нед;
Пег-ИФН альфа-2а	Пег-ИФН альфа-2а, 180 мкг п/к 1 раз в нед. в течение 48 нед.	
Ламивудин	0,1 г/сут в течение не менее 48 нед, оптимальный курс не определен	Нет данных
Энтекавир	0,0005 г/сут (пациенты ранее не получавшие терапию нуклеозидами) 0,001 г/сут (ХГВ, вызванный ламивудинорезистентными штаммами HBV) не менее 48 нед., оптимальный курс не определен	

## Естественное течение гепатита С



## Показания к противовирусной терапии пациентов с ХГС

Обязательным условием является определение HCV РНК в сыворотке крови	
Противовирусная терапия безусловно показана	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Лица старше 18 лет</li> <li>- Повышенный уровень АЛТ</li> <li>- Хронический гепатит с явлениями фиброза по данным гистологического исследования (Knodel &gt; 2, Metavir &gt; 2, Ishak &gt; 3)</li> <li>- Отсутствие печеночной недостаточности (билирубин &lt; 25 мкмоль/л, МНО &lt; 1,5, альбумин &gt; 34 г/л, тромбоциты &gt; 75000 в 1 мм<sup>3</sup>), асцит, печеночной энцефалопатии</li> <li>- Приемлемый профиль лабораторных показателей (гемоглобин &gt; 130 г/л для мужчин и &gt; 12 г/л для женщин, нейтрофилы &gt; 1500 в мм<sup>3</sup>, креатинин &lt; 132 ммоль)</li> <li>- Пациенты, которые могут соблюдать режим терапии</li> </ul>
Решение о необходимости противовирусной терапии принимается индивидуально	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Лица моложе 18 лет</li> <li>- Нормальный уровень АЛТ</li> <li>- Хронический гепатит с отсутствием или минимальными явлениями фиброза по данным гистологического исследования (Knodel &lt; 2, Metavir &lt; 2, Ishak &lt; 3)</li> <li>- Неэффективность предшествующей противовирусной терапии</li> <li>- Острый гепатит С</li> <li>- Ко-инфекция ВИЧ</li> <li>- Декомпенсированный цирроз печени, печеночная недостаточность, асцит</li> <li>- Почечная недостаточность, гемодиализ</li> <li>- Пациенты, принимающие наркотики, злоупотребляющие алкоголем</li> </ul>

## Хронический гепатит С

### Этапы пути к излечению хронического гепатита С при инфицировании 1 генотипом HCV



## Режимы дозирования препаратов, применяемых для терапии ХГС

Препарат	Режим дозирования
Рекомбинантный альфа-ИФН	3 млн. МЕ п/к 3 раза в нед. в течение 48 нед.
Комбинированная терапия альфа-ИФН + рибавирин	Альфа-ИФН - 3 млн. МЕ п/к 3 раза в нед. в течение 48 нед. + рибавирин 1,0 г/сут (масса тела < 75 кг) и 1,2 г/сут (масса тела > 75 кг)
Пег-ИФН альфа-2a	180 мкг п/к 1 раз в нед. в течение 48 нед.
Пег-ИФН альфа-2β	1,0 мкг/кг п/к 1 раз в нед. в течение 48 нед.
Комбинированная терапия пег-ИФН альфа-2a + рибавирин	Генотип 1, 4, 5, 6, нетипируемый: 180 мкг п/к 1 раз в нед. в течение 48 нед. + рибавирин 1000 мг (масса < 75 кг) или 1200 мг (масса > 75 кг) в течение 48 нед. Генотип 2, 3: 180 мкг п/к 1 раз в нед. в течение 24 нед. + рибавирин 800 мг в течение 24 нед.
Комбинированная терапия пег-ИФН альфа- 2β + рибавирин	Генотип 1, 4, 5, 6, нетипируемый: 1,5 мкг/кг п/к 1 раз в нед. в течение 48 нед. + рибавирин 1000 мг (масса < 75 кг) или 1200 мг (масса > 75 кг) в течение 48 нед. Генотип 2, 3: 1,5 мкг/кг п/к 1 раз в нед. в течение 24 нед. + рибавирин 1000 мг (масса < 75 кг) или 1200 мг (масса > 75 кг) в течение 24 нед.

## Лечение хронического гепатита С Правило дозирования рибавирина

- Не менее 15 мг/кг/сут при генотипе 1 и 4
- Не менее 13 мг/кг/сут при других генотипах

Manns M. 2005

## Особенности противовирусной терапии отдельных категорий пациентов с ХГС

Категория пациентов	Рекомендуемая терапия
Дети младше 3 лет	Противовирусная терапия противопоказана
Дети 3-17 лет	Альфа-ИФН 3 млн. ЕД/м <sup>2</sup> 3 раза в неделю + рибавирин 15 мг/кг/сутки. Безопасность и эффективность пег-ИФН не изучена
Пациенты не ответившие на монотерапию альфа-ИФН	Комбинированная терапия пег-ИФН + рибавирин позволяет достичь СВО в 25-40% случаев
Пациенты не ответившие на комбинированную терапию альфа-ИФН + рибавирин	Эффективность комбинированной терапии пег-ИФН + рибавирин низкая - частота СВО < 10%
Рецидив после монотерапии альфа-ИФН или комбинированной альфа-ИФН + рибавирин	Комбинированная терапия пег-ИФН + рибавирин позволяет достичь СВО в 50% случаев. СВО более вероятен при 2 и 3 генотипе и низкой вирусологической нагрузке
Рецидив после комбинированной терапии пег-ИФН + рибавирин	Оптимальные режимы не установлены. Решение о проведении повторного курса решается индивидуально.
Ко-инфекция HCV + ВИЧ	Комбинированная терапия пег-ИФН + рибавирин в течение 48 нед.

## Лечение хронического гепатита С Виды ответа на ПВТ

- Биохимический
- Гистологический
- Вирусологический: снижение концентрации HCV РНК ниже определяемого уровня
  - быстрый (4 нед после начала ПВТ)
  - ранний (12 нед после начала ПВТ)
  - медленный (24 нед ПВТ)
  - первичный (на момент окончания терапии)
  - устойчивый (через 6 мес. после окончания ПВТ)
  - долгосрочный (более 6 мес. после окончания ПВТ)

## Нежелательные эффекты терапии интерфероном - α (классификация по Dusheiko G, 1997)

- Частые (>20%) нетяжелые побочные эффекты, не требующие изменения терапии
- Относительно нечастые (<10%) побочные эффекты, которые могут потребовать снижения дозы и/или отмены лечения
- Редкие тяжелые (<1%) или опасные для жизни (<0,1%) побочные эффекты, требующие отмены лечения
- Необратимые побочные эффекты

### Наиболее частые нежелательные явления ПВТ ХГС ИФН-α и РБВ и ПегИФН-α и РБВ

Нежелательные явления	Частота, %	
	ПегИФН-α + рибавирин	ИФН-α + рибавирин
Общая слабость	50-64	60
Головная боль	50-62	58
Гипертермия (лихорадка)	43-56	33
Миалгии	42-56	50
Ознобы	24-48	41
Алоpecia	28-36	32
Артралгии	27-35	28
Депрессия	21-34	34
Анорексия	14-32	27
Снижение массы тела	29	20
Дерматит	16-21	23
Анемия	12-22	13
Нейтропения	17-20	8
Тромбоцитопения	3-6	1

### Коррекция нежелательных эффектов ПВТ ХГС

- Гриппоподобный синдром
  - ✓ парацетамол
  - ✓ НПВП
- Миалгии, артралгии
  - ✓ НПВП
- Головная боль
  - ✓ увеличение приема жидкости
  - ✓ лечение анемии
- Кожный зуд и сыпь, раздражение в местах инъекций
  - ✓ кортикостероидные мази
  - ✓ местные НПВП-препараты (Дипросалик®)
  - ✓ цинк-содержащие мази (Тридерм®)
  - ✓ смена места введения препарата

### Коррекция нежелательных эффектов ПВТ ХГС

- Кашель
  - ✓ гидратация организма (прием не менее 2 л жидкости в сутки)
  - ✓ амброксол
- Выпадение волос, алоpecia
  - ✓ цинк- или миноксидил-содержащие средства для укрепления волос (Фридерм®)
- Общая слабость (астенический синдром)
  - ✓ физическая активность
  - ✓ увеличение объема принимаемой жидкости
- Бессонница
  - ✓ трициклические антидепрессанты (флуоксетин)

### Нежелательные эффекты рибавирина

- Гемолитическая анемия
- Тошнота
- Кожная сыпь
- Зуд
- Диарея
- Бессонница
- Одышка
- Кашель
- Тератогенные и эмбриотоксические эффекты

Lai M.Y. et al., 1996

### Анемия при противовирусной терапии ХГС

#### ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ:

- Рибавирин-индуцированная анемия (дозозависимый гемолиз)
- Миелосупрессивное влияние Пег ИФН - α

Снижение уровня Hb ниже 100 г/л наблюдается в 10-30% случаев

#### КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

- Усиление астении
- Появление или усугубление депрессии
- Появление или усиление дыхательной недостаточности
- Риск обострения сердечно-сосудистых заболеваний
- Ишемия головного мозга

#### УХУЖДЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

### Анемия при противовирусной терапии ХГС

Снижение уровня Hb < 100 г/л или на 20 г/л и более в течение 4 недель – уменьшение дозы рибавирина на 50%

При снижении уровня Hb ниже 85 г/л – прекращение лечения

#### СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

- РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЭРИТРОПОЭТИН 10-20-40 тыс. МЕ / НЕДЕЛЮ профилактика – лечение – режим «по требованию»
- ГЕМОТРАНСФУЗИИ при наличии органной ишемии

### Миелосупрессия при противовирусной терапии

Гематологические показатели	Уменьшение дозы ПегИФН – α на 50%	Прекращение лечения
Лейкоциты	< 1500/мкл	< 1000/мкл
Нейтрофилы	< 750/мкл	< 500/мкл
Тромбоциты	< 50.000/мкл	< 25.000/мкл

### Нейтропения при противовирусной терапии интерфероном и пегинтерфероном-альфа

➤ Отсутствует связь между нейтропенией и развитием бактериальных или грибковых инфекций

#### Лечение

- Гранулоцитарный (G-CSF) колониестимулирующий фактор
- ✓ ленограстим (Граноцит) 300 мкг за 2 дня до ПегИФН
- ✓ филграстим (Нейпоген) 300 мкг за 2 дня до ПегИФН

Gopal et al. Liver Transpl., 2001  
Pardo et al. J Med Virol., 1995

### Депрессия

- 24% пациентов с хроническим гепатитом С имеют признаки депрессии до начала терапии

Lee DH, Jamal H, et al. 1997

- У 37% больных развивается депрессия в ответ на терапию интерфероном-α

Otsubo T, Miyaoka H, et al. 1997

- 31% больных имеют депрессию на фоне применения пегилированного интерферона-α

Manns MP et al. 2001

- Присоединение рибавирина не увеличивает частоту депрессии на противовирусной терапии

McHutchison JG et al. 1998

### ИНТЕРФЕРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОИДИТ



#### Частота развития при ПВТ

- 15% - < суб > клинический тиреоидит (ауто-АТ +/-)
- 40% - появление тиреоидных аутоантител (ауто-АТ +)

\* антитела к рецепторам ТТГ

### Редкие нежелательные эффекты ПВТ

- Саркоидоз
- Ретинопатия
- Сахарный диабет 1 типа
- Волчаночноподобный синдром
- Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Иммунная тромбоцитопения
- Аутоиммунный гепатит
- Периферическая нейропатия
- Нейросенсорная тугоухость
- Язвенный колит
- Энцефалопатия Хашимото
- Обострение псориаза

### Интерферониндуцированная ретинопатия при ХГС

- Факторы риска
  - ✓ Сахарный диабет
  - ✓ Гипоальбуминемия
  - ✓ Тромбоцитопения
- Клиника
  - ✓ Потеря зрения
  - ✓ Изменения глазного дна (отек, геморрагии, ишемия)
- Профилактика – мониторинг ПВТ
  - ✓ Офтальмоскопия
  - ✓ Электроретинограмма



## Препараты для лечения малярии

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## Малярия

- Малярия (итал. *mala aria* — «плохой воздух», ранее известная как «болотная лихорадка») — группа трансмиссивных инфекционных заболеваний, передаваемых человеку при укусах комаров рода *Anopheles* («малярийных комаров») и сопровождающихся лихорадкой, ознобами, спленомегалией (увеличением размеров селезёнки), гепатомегалией (увеличением размеров печени), анемией.
- Характеризуется хроническим рецидивирующим течением.

## Современные данные о малярии

- В районах распространения малярии проживает 2,4 миллиарда человек, или 34 % населения мира.
- Ежегодно 300-500 миллионов человек заражается малярией, и, согласно ВОЗ, это число ежегодно возрастает на 16 %.
- 90 % случаев регистрируется в Африке, из остальных — 70 % случаев приходится на Индию, Бразилию, Шри-Ланку, Вьетнам, Колумбию и Соломоновы Острова.
- Ежегодно 1,5-3 миллиона человек умирает от малярии (в 15 раз больше, чем от СПИДа).
- За последнее десятилетие с третьего места по числу смертельных случаев за год (после пневмонии и туберкулёза) малярия вышла на первое среди инфекционных заболеваний.
- Каждый год около 30 000 людей, посещающих опасные районы, заболевают малярией, 1 % из них умирает.
- На одну смерть от малярии приходится 65 \$ на лечение и исследования в мире.
- Для сравнения, на одну смерть от СПИДа приходится 3400 \$.

## Хронология изучения малярии

- Возбудитель малярии (*Oscillaria malariae*, в последствии — *P. falciparum*) впервые был в 1880 г описан в г.Константине (Алжир) в 1880 г. в ходе исследований «малярийного пигмента» французским военным врачом, Нобелевским лауреатом за 1909 г., Charles Louis Alphonse Laveran
- Передача плазмодиев комарами *Anopheles* была установлена Ronald Ross (1897) в Индии
- Открытие лечебных свойств коры хинного дерева восходит к XVII веку и связывается с успешным излечением врачом Juan del Vego жены вице-консула Перу графини Chinchon от лихорадки в 1640 г. с помощью «перуанской коры» («peruvian bark» или «lesuit bark»), предоставленной Don Francisco Lopez de Cannizares (Loxa, Ecuador), который применял кору для лечения лихорадки с 1630 г.

## Малярия

Эпидемиология.

- В прошлом заражения малярией регистрировались на территории в полосе между 60° северной и 30° южной широты.
- Возможность распространения малярии определяется длительностью сезона передачи инфекции.
- При числе дней в году с температурой воздуха выше 15°C менее 30 распространение малярии невозможно, если таких дней от 30 до 90, возможность оценивается как низкая, а если их более 150, то возможность распространения очень высокая (при наличии комаров-переносчиков и источника инфекции).
- Переносят плазмодий различные виды (свыше 50) комаров из рода *Anopheles*.
- Заражение человека происходит при укусе его инфицированным комаром, а также при переливании крови больного малярией.
- Возможно внутриутробное инфицирование плода.
- Комар заражается от больного человека с периода, когда в крови появляются зрелые гамонты.
- При трех- и четырехдневной малярии это возможно после второго или третьего приступа, при тропической малярии - после 7-10-го дня болезни.

## Малярия

- Возбудителями малярии являются одноклеточные микроорганизмы, относящиеся к типу Protozoa, классу Sporozoa, отряду Haemosporidea, семейству Plasmodi, роду Plasmodium.
- Известно более 60 видов плазмодиев;
- Виды малярийных плазмодиев состоят из отдельных географических разновидностей или штаммов, отличающихся биологическими и иммунологическими свойствами, чувствительностью к лекарственным препаратам.

## Малярия

### Виды малярии

- **Возбудитель тропической малярии — *P. falciparum*.** Вызывает наиболее опасную форму, часто протекающую с осложнениями и имеющую высокую смертность. Эта же форма наиболее широко распространена (91 % всех случаев малярии в 2006 г.).
- **Возбудитель четырехдневной малярии — *Plasmodium malariae*.** Приступы происходят обычно через 72 часа.
- **Возбудители трехдневной малярии и похожей на неё овале-малярии — соответственно, *Plasmodium vivax* и *Plasmodium ovale*.** Приступы происходят через каждые 40—48 часов.

## Малярия (malaria)

Малярийный плазмодий имеет два цикла развития:

- бесполой (шизогония) проходит в организме человека
- половой (спорогония) — в теле комара.
- При укусе комаром в организм человека попадают спорозоиты. Продолжительность их пребывания в кровяном русле не превышает 30-40 мин.
- Спорозоиты внедряются в клетки ретикулоэндотелиальной ткани (печени). В клетках печени спорозоиты превращаются в шизонты.
- В результате множественного деления из шизонтов образуются тканевые мерозоиты (или презеритроцитарные формы) (до 10 000 у *Pl. vivax* и до 40 000 у *Pl. falciparum*). Этот период болезни протекает бессимптомно.
- Продолжительность тканевой (экзоэритроцитарной) шизогонии составляет у *Pl. falciparum* 6 сут, у *Pl. malariae* - 15 сут, у *Pl. ovale* - 9 сут и у *Pl. vivax* - 8 сут.
- При трех- и, возможно, четырехдневной малярии после окончания презеритроцитарного цикла часть тканевых мерозоитов вновь внедряется в клетки печени, где в течение длительного времени (до нескольких месяцев и даже лет) они повторяют циклы развития, не вызывая каких-либо клинических проявлений.
- Эти формы плазмодия получили название паразитроцитарных.

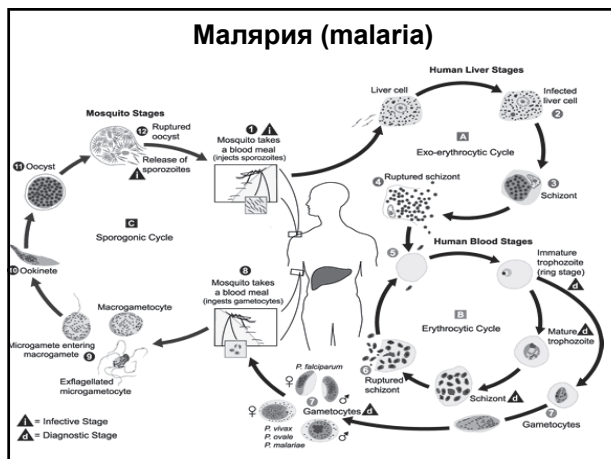
## Малярия (malaria)

- Мерозоиты, попадая в кровь, проникают в эритроциты, где осуществляется развитие бесполой эритроцитарной формы паразита - юного и зрелого трофозоида, шизонта.
- При созревании в них шизонта наступает множественное деление его (меруляция). Образующиеся при этом эритроцитарные мерозоиты (морулы) выходят в кровь и вновь внедряются в эритроциты, повторяя цикл шизогонии.
- Момент разрушения эритроцитов и выхода мерозоитов в кровь проявляется приступом лихорадки.
- Продолжительность одного цикла эритроцитарной шизогонии составляет у *Pl. vivax*, *Pl. falciparum*, *Pl. ovale* - 48 ч, у *Pl. malariae* - 72 ч.
- В процессе эритроцитарной шизогонии часть мерозоитов дифференцируется в мужские и женские половые клетки. Продолжительность развития гаметоцитов всех видов возбудителей малярии, кроме *Pl. falciparum*, лишь на несколько часов превышает время развития бесполой форм. Спустя несколько часов после созревания такие гаметоциты погибают. У *Pl. falciparum* зрелые гаметоциты появляются в периферической крови примерно через 12 сут с момента проникновения мерозоитов в эритроциты. Некоторые из гаметоцитов могут сохранять жизнеспособность и оставаться заразными для комаров в течение нескольких недель.

## Малярия (malaria)

- В желудке комара, насосавшегося крови больного малярией, бесполой формы паразитов перевариваются, а половые проходят сложный цикл развития.
- В результате слияния образующихся из мужских половых клеток микрогамет с женскими половыми клетками формируется зигота. Последняя удлинняется, приобретает червеобразную форму и проникает сквозь стенку желудка. Здесь под его наружной оболочкой она превращается в ооцисту. Ядро и цитоплазма ооцисты многократно делятся с образованием нескольких тысяч веретеновидных спорозоитов.
- Спорозоиты при созревании ооцисты и разрыве ее оболочки выходят в полость тела комара и с током гемолимфы разносятся по всему организму насекомого, концентрируясь в слюнных железах.
- С этого времени комар становится заразным.
- Через 40-50 дней пребывания в комаре спорозоиты утрачивают способность вызывать заражение человека.

## Малярия (malaria)



## Тропическая малярия - *P. falciparum*.

**Клиническая картина.**

- Инкубационный период около 10 дней с колебаниями от 8 до 16 дней.
- Тропическая малярия у неиммунных лиц характеризуется наибольшей тяжестью и нередко приобретает злокачественное течение. Без дачи противомалярийных препаратов летальный исход может наступить в первые дни болезни.
- У части лиц, впервые заболевших малярией, отмечаются продромальные явления - общее недомогание, повышенная потливость, снижение аппетита, подташнивание, послабление стула, двух- трехдневное повышение температуры тела до 38°C.
- У большинства неиммунных лиц начало болезни внезапное и характеризуется умеренно выраженным ознобом, высокой лихорадкой, возбуждением больных, выраженной головной болью, ломотой в мышцах, суставах.
- В первые 3-8 дней лихорадка постоянного типа, затем принимает устойчивый перемежающийся характер.
- В разгаре заболевания приступы лихорадки имеют некоторые особенности. Строгой периодичности начала приступов лихорадки нет. Они могут начинаться в любое время суток, но чаще возникают в первой половине дня. Снижение температуры тела не сопровождается резким потоотделением. Лихорадочные приступы длятся более суток (около 30 ч), периоды апирексии короткие (менее суток).

## Тропическая малярия - *P. falciparum*.

### Клиническая картина.

- Характерны тахикардия и значительное снижение артериального давления до 90/50-80/40 мм рт. ст. Частота дыханий нарастает, появляются сухой кашель, сухие и влажные хрипы, указывающие на развитие бронхита или бронхопневмонии.
- Часто развиваются диспепсические явления: анорексия, тошнота, рвота, разлитые боли в эпигастрии, энтерит, энтероколит.
- Селезенка увеличивается с первых дней заболевания, что проявляется болезненностью в левом подреберье, усиливающейся при глубоком вдохе. К 8-10-му дню болезни она легко пальпируется, край ее плотный, гладкий, болезненный.
- Часто развивается токсический гепатит, однако функции печени нарушаются незначительно.
- Нарушение функции почек в виде легкого токсического нефрозонофрита наблюдается у 1/4 больных.
- С первых дней болезни выявляется нормоцитарная анемия.
- На 10-14-й день болезни содержание гемоглобина обычно снижается до 70-90 г/л, а количество эритроцитов - до  $2,5-3,5 \times 10^{12}/л$ .
- В периферической крови с первых дней обнаруживаются плазмодии в стадии кольца.

## Четырехдневная малярия - *Plasmodium malariae*.

### Клиническая картина.

- Инкубационный период в случаях естественного заражения составляет 21-40 дней, при внутривенном заражении шизонтами - от нескольких дней до нескольких месяцев. Тканевая шизогония наблюдается только в инкубационном периоде.
- Отличительной чертой возбудителя четырехдневной малярии является способность в течение длительного времени (десятилетия) сохраняться в организме человека после перенесенной болезни.
- Продромальные симптомы наблюдаются относительно редко и напоминают продрому при трехдневной малярии.
- Характерны типичные пароксизмы лихорадки, продолжительностью около 13 ч, с последующим правильным их чередованием на каждый четвертый день.
- Длительность клинических проявлений не леченной четырехдневной малярии несколько месяцев, пока не наступает спонтанное выздоровление.

## Трехдневная малярия - *Plasmodium vivax*

### Клиническая картина.

- Возбудитель обладает способностью вызывать заболевание после короткой (10-21-й день) и длительной (6-13 мес.) инкубации в зависимости от типа спороzoита.
- Трехдневная малярия характеризуется длительным доброкачественным течением.
- Повторные приступы (отдаленные рецидивы) наступают после латентного периода в несколько месяцев (3-6-14) и даже 3-4 года.
- В отдельных случаях у неиммунных лиц малярия может протекать тяжело и давать летальные исходы.
- У впервые заболевших неиммунных лиц болезнь начинается с продромы - недомогания, слабости, головной боли, ломоты в спине, конечностях. В большинстве случаев типичным приступам малярии предшествует 2-3-дневное повышение температуры тела до 38-39°C неправильного типа.
- В дальнейшем приступы малярии клинически четко очерчены, наступают через равные интервалы и чаще в одно и то же время дня (между 11 и 15 ч).

## Трехдневная малярия - *Plasmodium vivax*

### Клиническая картина.

- Продолжительность озноба составляет от 20 до 60 мин, жара - от 2 до 4 ч.
- Затем температура тела снижается и достигает нормальных цифр через 3-4 ч. В этот период повышено потоотделение.
- Лихорадочные приступы продолжаются от 5 до 8 ч.
- Межприступный период длится около 40-43 ч.
- Почти у всех больных отмечаются умеренное вздутие живота, жидкий стул.
- При естественном течении болезни в не леченных случаях лихорадочные приступы продолжаются 4-5 нед.
- Ранние рецидивы возникают обычно через 6-8 нед. после окончания начальной лихорадки и начинаются с правильно чередующихся пароксизмов, продромальные явления для них не характерны.
- Осложнения при трехдневной малярии редки. У лиц с дефицитом массы тела при перегревании и обезвоживании тяжелое течение малярии может осложниться эндотоксическим шоком. Сочетания малярии с тяжелыми формами других инфекций или заболеваний могут закончиться летально.

## Овале-малярия - *Plasmodium ovale*.

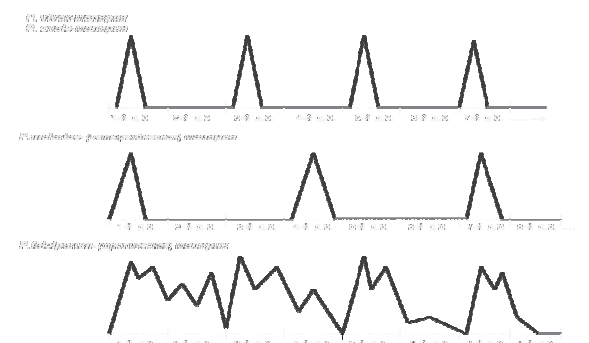
### Клиническая картина.

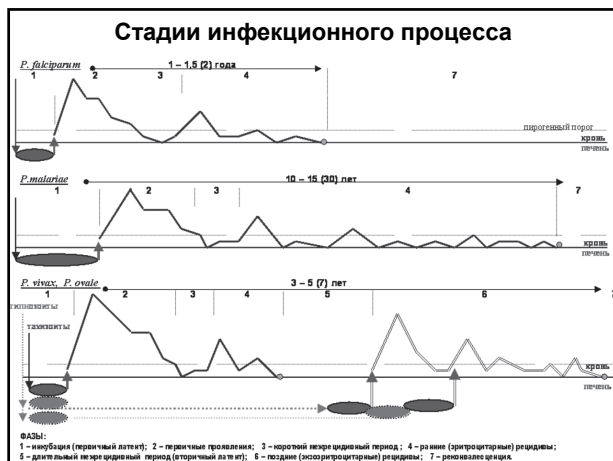
- Эндемична для стран Западной Африки.
- Инкубационный период от 11 до 16 дней.
- Эта форма малярии характеризуется доброкачественным течением и частым спонтанным выздоровлением после серии приступов первичной малярии.
- По клиническим проявлениям овале-малярия сходна с трехдневной малярией.
- Отличительная особенность - начало приступов в вечерние и ночные часы.
- Длительность болезни около 2 лет, однако, описаны рецидивы болезни, возникавшие через 3-4 года.

### Осложнения.

- Большую опасность представляют злокачественные формы малярии: церебральная (малярийная кома), инфекционно-токсический шок (алгидная форма), тяжелая форма гемоглобинуричной лихорадки.

## Типы температурных кривых





## ОСНОВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ МАЛЯРИИ

### Специфические:

- Малярийная кома
- ИТШ
- Анемия
- Острая почечная и печёночная недостаточность
- ДВС-синдром
- Острая дыхательная недостаточность (РДСВ)
- Психозы
- Гемоглобинурия

### Неспецифические:

- Пневмония
- Трофические расстройства
- Абсцессы
- Пиелонефрит
- Стomatит

**Специфические осложнения развиваются на 1-2 нед. болезни при злокачественной *P. falciparum*-малярии у иммунонеспособных пациентов**

## Диагностика малярии

- Диагноз ставится на основе выявления паразитов в мазках крови.
- Традиционно используют два типа мазков с окраской их по методу Романовского — Гимзы - тонкий и толстый (или так называемую «толстую каплю»)
- ✓ Тонкий мазок позволяет с большей надёжностью определить разновидность малярийного плазмодия, поскольку внешний вид паразита (форма его клеток) при данном типе исследования лучше сохраняется.
- ✓ Толстый мазок позволяет микроскописту просмотреть больший объём крови, поэтому этот метод чувствительнее, но внешний вид плазмодия при этом изменяется, что не позволяет легко различить разновидности плазмодия.
- Поставить диагноз на основе микроскопического исследования зачастую бывает затруднительно, так как незрелые трофозоиты разных видов малярийного плазмодия плохо различимы, и обычно необходимо несколько плазмодиев, находящихся на разных стадиях созревания, для надёжной дифференциальной диагностики.
- В настоящее время используются также быстрые диагностические тесты (RDT, Rapid Diagnostic Tests) с использованием иммунохимических наборов (более дорогие, но дающие результат через 5—15 минут и не требующие использования микроскопа) и тесты с помощью ПЦР (наиболее дорогие, но наиболее надёжные)

## Лечение малярии

- Первым известным лекарством стало растение Кингва (*Artemisia annua* L.), которое содержит артемизинин, первое упоминание о котором найдено в работе Ге Конга 340 г. до н. э.
- Выдающийся испанский историк-натуралист Бернабе Кобо, иезуитский миссионер и писатель, сыграл значительную роль в истории хинина — иезуитской коры, как её поначалу называли — дав её первое описание; в 1632 году он же первым привёз её в Европу.
- Первым европейцем которым вылечили являлась графиня Чинчон, жена вице-короля Перу. Она получила заражение в долине Ланавара на побережье Тихого Океана. Излечилась она принятием коры хинного дерева, растёртой в порошок.
- Саму кору вице-королю доставил Диего де Торрес Васкес, корехидор долины Лоха (Loja) возле провинции Кито (Эквадор), которому её добыли подчинённые ему индейцы — потомки инков из Уритусинга, знавшие о свойствах коры, как лекарства (сама болезнь «перебегающая лихорадка» у индейцев кечуа называлась *Chuchunni chuchshuani* *chuchshun harishuan chuchshuanchayani*).
- Сам граф широко раструбил об излечении своей жены, а графиня, вернувшись в Испанию, раздавала порошок из коры своим подругам и знакомым, и лекарство стало известным, как «порошок графини». Спустя несколько лет иезуиты, действовавшие в Перу, переправили кору в Рим, где её применяли в качестве лекарства от малярии, и благодаря им она стала известна по всей Италии.
- Так, Кардинал Хуан де Луго получил поручение от папы Иннокентия X собрать информацию о целебной коре *quinquina* (хинин — иезуитская кора). Затем её изучил папский придворный лекарь Габриэль Фонсека, которого весьма заинтересовали свойства порошка. В результате лекарство прозвали «иезуитским», или «кардинальским» порошком, люди в Риме какое-то время называли его «порошком де Луго».
- Однако активный ингредиент, хинин, был выделен из коры лишь в 1820 году французскими химиками Пьером Пеллетье и Жозефом Каванту.

## В соответствии с рекомендациями ВОЗ различают:

- Препараты для купирования клинических признаков малярии (лихорадки).
- Препараты для радикального лечения малярии.
- Препараты для личной химиопрофилактики - радикальные (каузальные) и клинические (паллиативные).
- Препараты для общественной профилактики.
- Препараты для межсезонной профилактики.

## Классификация противомалярийных препаратов

Химическая группа	Препарат	Чувствительные формы плазмодия
Хинолыны	Хлорохин	Шизонты - быстрое действие. Гаметотциты - умеренная активность.
	Гидроксихлорохин	
	Хинин	
	Хинидин	
	Мефлохин	Шизонты
Бигуаниды	Примахин	Преимущественно тканевые формы и гаметотциты
	Прогуанил	Тканевые формы. Шизонты - медленное действие. Умеренная спорогонная активность
	Хлорпрогуанил	
Диаминопиримидины	Пириметамин	Тканевые формы. Шизонты - медленное действие. Умеренная спорогонная активность.
Фенантрениматанаты	Галофантрин	Шизонты
Терпенлактоны	Артемизинин и его производные	Шизонты
Гидроксинафтахиноны	Атовахон	Шизонты (в сочетании с прогуанилом или доксициклином).
Сульфаниламиды	Сульфадоксин	Шизонты (в сочетании с пириметамином)
Тетрациклины	Тетрациклин	Шизонты. Тканевые формы - умеренная активность.
	Доксициклин	
Сульфоны	Дапсон	Шизонты (в сочетании с пириметамином)

### Противомалярийные препараты :

1. **Шизотропные (шизонтоцидные) ЛП** - на бесполое формы:
  - А. **Гематошизотропные** (кровяные шизонтоциды, **протозоацидные**) активны в отношении бесполой эритроцитарных форм - прекращают их развитие в эритроцитах или препятствуют ему (купируют клинику). хинин, хлорохин (хингамин), бигумаль (прогуанил), пириметамин (хлоридин), мефлохин, дапсон.
  - Б. **Гистошизотропные** (тканевые, или внеэритроцитарные шизонтоциды)
    - а) *влияющие на презэритроцитарные* (первичные тканевые) формы в печени – примахин, пириметамин (хлоридин);
    - б) *влияющие на паразитроцитарные* (вторичные тканевые) формы, которые сохраняются в организме вне эритроцитов в латентном состоянии на протяжении периода, предшествующего отделенным проявлениям малярии, вызываемой *Pl. vivax* и *Pl. Ovale* (болезнь Брилла) - примахин, пириметамин (хлоридин), хиноцид.*Их используют для причинной химиопрофилактики малярии, предупреждения появления кровяных форм плазмодиев и рецидивов заболевания.*
2. **Гамонтотропные ЛП** - на половые формы в период их развития в крови зараженного человека - хиноцид, примахин, бигумаль, пириметамин (хлоридин).

### Классификация (по хим.строению – из Регистра):

- А. Гематошизотропные** (все - купируют клинику малярии):
- Препараты хинина – Хинин (нарушает функции лизосом и блокирует синтез ДНК в клетках плазмодиев)
  - 4-амино-хинолины (тормозят синтез ДНК и нарушают внутриклеточный обмен у эритроцитарных форм плазмодиев, вызывая дефицит аминокислот и образование цитоллизосом) – Хлорохин (Делагил, Хингамин) - клиническая личная профилактика, Гидроксихлорохин (Плаквенил)
  - 9-амино-акридины - Акрихин
  - Сульфаниламиды (нарушают биосинтез фолиевой кислоты) - Сульфазин, Сульфадиметоксин, Сульфапиридазин,
  - Сульфоны – Диафенилсульфон (Дапсон)
  - Диамино-пиримидины (нарушают биосинтез фолиевой кислоты) – Пириметамин (Дараприм, Хлоридин) - личная и общественная профилактика

### Классификация (по хим.строению – из Регистра):

#### Б. Гистошизотропные:

- 8-амино-хинолины (угнетают функции митохондрий внеэритроцитарных форм плазмодиев) – **Примахин** (Примаквин) - для радикального лечения, общественной и межсезонной профилактики.
- Диамино-пиримидины (нарушают биосинтез фолиевой кислоты) – **Пириметамин\*** (Дараприм, Хлоридин) - клиническая и радикальная личная и общественная профилактика.

### Хинин — алкалоид коры хинного дерева.

- В медицинской практике для лечения малярии используют соли хинина (хинин гидрохлорид, хинин сульфат, хинин дигидрохлорид).
- Механизм действия хинина не совсем ясен. Считают, что он влияет на мембраны плазмодиев, угнетает тканевое дыхание и уменьшает синтез нуклеиновых кислот.
- Хинин гидрохлорид и хинин сульфат назначают внутрь (в 2-3 приема). Соли хорошо и быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта.
- Хинин дигидрохлорид вводят глубоко в подкожную клетчатку (но не в мышцы). При крайне тяжелом течении болезни делают первую инъекцию внутривенно, для чего препарат разводят в 20 мл 40% раствора глюкозы или в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Раствор предварительно подогревают до +35°C и вводят внутривенно очень медленно.
- Большая часть введенной дозы хинина быстро биотрансформируется в печени и выводится с мочой из организма.

### Хинин — алкалоид коры хинного дерева.

#### Нежелательные побочные эффекты

- Препарат токсичен. Возможно развитие синдрома, получившего название цинхонизм. К его симптомам относят: звон в ушах, головную боль, тошноту, нарушения зрения.
- Опасным осложнением, возникающим при лечении хинином, является идиосинкразия, которая проявляется эритемой, крапивницей, гипертермией, спазмом бронхов.
- Хинин может вызывать аритмии по типу желудочковой тахикардии, резкое снижение артериального давления.
- У лиц с повышенной чувствительностью хинин вызывает нарушения периферической крови: тромбоцитопению, гемолитическую анемию.
- Препарат противопоказан при заболеваниях среднего и внутреннего уха, беременности.
- В детской практике его используют редко.

### Хинин — алкалоид коры хинного дерева.

#### Показания

- Он обладает сравнительно низкой противомалярийной активностью.
- Большим преимуществом хинина является быстрое развитие эффекта.
- Наибольший интерес хинин представляет для купирования и для лечения тропической малярии, устойчивой к хлорохину, а также при множественной устойчивости.

### Хлорохин (хингамин, делагил)

#### Фармакодинамика

- Механизм действия связан с его способностью уплотнять оболочки лизосом плазмодиев, что нарушает переваривание гемоглобина, захватываемого эритроцитарными формами малярийных паразитов.
- Он способен также нарушать редупликацию нуклеиновых кислот.

#### Эффекты:

- Противомаларийный
- Медленный иммунодепрессивный, противовоспалительный

### Хлорохин (хингамин, делагил)

#### Фармакокинетика

- Из желудочно-кишечного тракта хингамин всасывается быстро и почти полностью.
- При этом пути введения препарат накапливается в плазме в максимальных концентрациях через 1-2 ч.
- Около половины вещества вступает в связь с белками плазмы.
- В больших концентрациях хингамин обнаруживается и в тканях.
- Выделяется хингамин из организма медленно.
- Для снижения его концентрации в плазме на 50% требуется около 3 дней.
- Основной путь выведения хингамина и его метаболитов - почки.
- Около 70% препарата выделяется в неизмененном виде.
- Скорость элиминации препарата возрастает в кислой среде и снижается при щелочной реакции мочи.

### Хлорохин (хингамин, делагил)

#### Показания

- Главным в его противомаларийном эффекте является гематошизотропное действие, направленное на эритроцитарные формы плазмодиев.
- В этом отношении он превосходит все другие противомаларийные препараты.
- Применяют для лечения острых проявлений всех видов малярии и для химиопрофилактики.
- Лихорадка проходит через 24—48 часов, плазмодии исчезают из крови через 48—72 часа. Более быстрое купирующее действие препарат проявляет при малярии, вызванной *Pl. vivax* и *Pl. ovale*, несколько замедленное — при тропической малярии.
- Используют для лечения тканевых форм дизентерийной амебы.
- Кроме того, он эффективен (очевидно, вследствие иммунодепрессивных свойств) при коллагенозах (например, при ревматоидном артрите).

### Хлорохин (хингамин, делагил)

#### Противопоказания

- Хингамин противопоказан больным с псориазом, так как может спровоцировать обострение заболевания.
- *P. vivax* в Новой Гвинее, Индонезии, Мьянме (Бирме), Вануату. *P. falciparum* — в Африке.
- Психозы
- Беременные женщины
- Гиперчувствительность
- Нарушения функции печени и почек
- Выраженные поражения сердечной мышцы (с нарушением ритма)
- Болезни крови
- Порфирия
- Заболевания сетчатки и роговицы глаза

### Хлорохин(хингамин, делагил)

Побочные эффекты возникают главным образом при длительном применении хингамина в больших дозах (при лечении коллагенозов).

- Дерматит
- Диспепсических явлений
- Головокружений.
- Тяжелым осложнением являются нарушения зрения (включая ретинопатию).
- Редко отмечается лейкопения, угнетение функции печени, поэтому при длительном применении хингамина требуется контроль за состоянием зрения, функцией печени и кроветворением.

### Гидроксихлорохин (плаквенил)

#### Фармакодинамика:

- Нарушает редупликацию ДНК, синтез РНК и утилизацию гемоглобина эритроцитарными формами плазмодия.

#### Фармакокинетика:

- После приема внутрь быстро и полностью всасывается.
- Стах достигается через 1-2 часа.
- Накапливается в тканях с высоким уровнем анаболизма: печень, почки, легкие, селезенка (в этих органах концентрация превышает плазменную в 200-700 раз), ЦНС, эритроцитах, лейкоцитах и тканях, богатых меланином.
- Проходит через плацентарный барьер.
- Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов.
- T<sub>1/2</sub> - 120 ч.
- Экскретируется преимущественно почками (до 25% в неизмененном виде) и с фекалиями (менее 10%).

### Гидроксихлорохин (плаквенил)

#### Показания:

- малярия, РА, СКВ, синдром Шегрена.

#### Противопоказания:

- гиперчувствительность, поражение печени, почек, костного мозга, ЦНС и сердца, патология сетчатки, психоз, порфирия, беременность, кормление грудью (на время лечения прекращают), детский возраст (исключается длительная терапия).

#### Побочное действие:

- эмоциональная лабильность, головная боль, нистагм, судороги, отек роговицы, диспигментация сетчатки, атрофия зрительного нерва, уменьшение проводимости и сократимости миокарда, нарушение нейромышечной проводимости, понижение массы тела, алопеция, диспепсия, апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия (у пациентов с дефицитом глюкозо-6-ФДГ), дерматиты.

### Гидроксихлорохин (плаквенил)

#### Передозировка

- Симптомы: головная боль, головокружение, изменение зрения, сердечно-сосудистая недостаточность, различные нарушения проводимости, желудочковые аритмии, расстройства сознания.
- Лечение: многократное промывание желудка (до чистых промывных вод), назначение активированного угля, поддержание жизненно важных функций.

#### Меры предосторожности

- На протяжении всего курса необходим постоянный контроль за функцией зрения и клеточным составом крови.

#### Способ применения и дозы: внутрь.

- Малярия: в первый день 0,8 г и через 6-8 ч - 0,4 г; на вторые и третьи сутки - по 0,4 г однократно.
- Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, коллагенозы: по 0,2 г 2 раза в сутки.

### БИГУМАЛЬ (прогуанил)

#### Фармакодинамика

- Механизм действия объясняют блокированием фермента дигидрофолатредуктазы, что нарушает восстановление, и следовательно, активацию фолиевой кислоты.

#### Нежелательные эффекты.

- Развиваются редко. Иногда отмечают в периферической крови лейкоцитоз со сдвигом в сторону молодых форм лейкоцитов. У некоторых больных (чаще при приеме препарата натошак) могут наблюдаться диспепсические явления.

#### Показания

- Препарат действует преимущественно на бесполое плазмодиев всех видов малярии. По своей шизонтоцидной активности бигумаль уступает 4-аминохиолинам, эффект развивается медленно. Препарат оказывает также слабое спорозонтоцидное действие.
- Бигумаль назначают внутрь после еды; при бессознательном состоянии или рвоте препарат вводят внутривенно на 0,5-0,6% растворе натрия хлорида. В вену его надо вводить в подогретом состоянии; при охлаждении могут образоваться кристаллы.

### Пириметамин (дараприм, хлоридин)

#### Фармакодинамика

- Ингибирует дигидрофолатредуктазу, нарушает образование тетрагидрофолиевой кислоты и останавливает катализируемые процессы (перенос одноуглеродистых фрагментов).

#### Фармакокинетика:

- Прием внутрь, Стмах - через 2-7 ч.
- Длительно циркулирует в крови (в течение 1 нед после однократного применения).
- Накапливается в почках, печени, селезенке. T1/2 - 92 ч.
- Выводится почками, частично в виде метаболитов.
- Небольшое количество экскретируется с грудным молоком

### Пириметамин (дараприм, хлоридин)

#### Нежелательные эффекты.

- Диспепсические явления,
- Головная боль, головокружение,
- Нарушения функции печени,
- Боли в области сердца,
- Мегалобластная анемия, лейкопения,
- Тератогенное действие. Из-за последнего эффекта хлоридин противопоказан при беременности.

### Пириметамин (дараприм, хлоридин)

#### Противопоказания:

- гиперчувствительность,
- заболевания кроветворных органов и почек,
- I триместр беременности,
- кормление грудью (на время лечения исключено),
- грудной возраст (до 2 мес.).

### Показания

- В связи с медленно развивающимся действием хлоридина его применяют в основном с целью личной профилактики малярии.
- Влияет на бесполое эритроцитарные, тканевые презероцитарные формы и повреждает гамонты всех видов плазмодия, блокирует спорогонию в организме комара и препятствует циклическому распространению малярии; устойчивость плазмодий к пириметамину развивается быстро.
- Комбинация хлоридина с сульфаниламидами (сульфадиметоксином, сульфациклином и др.) используют для лечения острых форм малярии, в частности вызванных штаммами *Pl. falciparum*, резистентных к хлорохину.
- Хлоридин применяют также для профилактики и лечения токсоплазмоза и лейшманиоза.

**Способ применения и дозы:**

- Химиопрофилактика малярии: внутрь (после еды) 1 раз в неделю: взрослым и детям старше 10 лет - 25 мг, детям от 4 до 10 лет - 12,5 мг, новорожденным и детям до 4 лет - 6,25 мг (по возвращении в район, где отсутствует опасность заражения малярией, прием препарата продолжают 4 нед).
- Лечение малярии (совместно с сульфаниламидами): в течение 2-4 дней взрослым - 50 - 75 мг; детям от 10 до 14 лет - 50 мг; от 4 до 10 лет - 25 мг.

## Фармакодинамика

- Механизм действия препарата связан с его способностью нарушать синтез нуклеиновых кислот и функцию митохондрий плазмодия.

### Фармакокинетика

- Примахин назначают внутрь, он легко абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, в небольших количествах накапливается в тканях и быстро биотрансформируется.
- Максимальная концентрация в плазме достигается через 2 ч.
- Продолжительность периода его полужизни колеблется от 3 до 6 часов.
- В организме быстро подвергается химическим превращениям.
- Выделяется почками преимущественно в виде метаболитов (в течение первых суток).

**Нежелательные эффекты.**

- Боли в животе, диспепсические явления,
- боли в области сердца,
- цианоз (метгемоглобинемия),
- лейкопения, иногда агранулоцитоз.
- У лиц с недостаточностью в эритроцитах фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы может возникнуть острый внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией.

### Показания

- Примахин влияет на внеэритроцитарные тканевые формы, а также оказывает гамонтогипное действие в отношении гамонтов всех видов плазмодия.
- Препарат применяют для профилактики отдаленных рецидивов при трех- четырехдневной и тропической малярии.
- Кроме того, его назначают для личной химиопрофилактики в комбинации с хингамином, а также для общественной химиопрофилактики.

- В настоящее время наиболее эффективными лекарственными средствами для лечения являются комбинированные с артемезинином лекарственные препараты.
- Экстракты растения *Artemisia annua* (Полынь однолетняя), которые содержат вещество артемизинин и его синтетические аналоги, имеют высокую эффективность, но их производство дорого.
- В настоящее время (2006) изучаются клинические эффекты и возможность производства новых препаратов на основе артемизинина.
- Резолюция ВОЗ WHA60.18 (май 2007) настаивает на использовании этих препаратов, однако в РФ они до сих пор не зарегистрированы и не применяются.

Вид возбудителя	Дни лечения, препарат, дозы																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
<i>P. vivax</i>	Хлорохин (г/сут) 1,0     1,0     0,5			Примахин 15 мг основания/сут														
<i>P. ovale</i>	Хлорохин (г/сут) 1,0     1,0     0,5			Примахин 15 мг основания/сут														
<i>P. malariae</i>	Хлорохин (г/сут) 1,0     1,0     0,5     0,5			Примахин 15 мг осн./сут														
<i>P. falciparum</i>	<u>Хинин (по сх. при тяжелой форме энцефалита)</u> 20 мг/кг затем 10 мг/кг каждые 8 ч (не более 2 г/сут) + доксицилин 0,1 г дважды в сутки												Примахин 15 мг осн./сут					
Альтернативные схемы лечения																		
Мефлохин 3 × 2 таб.		Примахин 15 мг осн./сут																
Маларин 4 таб. /сут		Примахин 15 мг осн./сут																
Фавосилер 3 таб.		Примахин 15 мг осн./сут																



**РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ (2005)  
ПО ЛЕЧЕНИЮ *P. falciparum* - МАЛЯРИИ**

***Artemisinin-based combination therapies (ACTs)*  
для *P. falciparum* - малярии:**

- Artesunate + amodiaquine  
(для территорий, где частота монотерапии амодиахином > 80%)
- Artesunate + mefloquine  
(относительно безопасные данные по использованию в Африке)
- Artesunate + sulfadoxine/pyrimethamine (Fansidar)  
(для территорий, где частота применения фансидара > 80%)
- Dihydroartemisinin + piperaquine (Duo-Cotecxin)
- Artemether + lumefantrine (Coartem)

World Health Organization, 2005

**Artemisinin-based combination therapies (ACTs)  
для *P. falciparum* - малярии**

**Coartem, Riamet**  
(Artemether 20 мг +  
lumefantrine 120 мг)

По 4 табл. 2 раза в день  
в течение 3 дней

**Artesunate +  
mefloquine**

Артезунат по 4 мг/кг 1 раз в день 3 дня  
Мефлохин 25 мг/кг во 2-й день и  
15 мг/кг в 3-й день лечения

**Duo-Cotecxin**  
(Dihydroartemisinin 40 мг  
+ piperaquine 320 мг)

Дни лечения	Взрослые	Дети	
		6-11 лет	11-16 лет
1-й	3 таб.	2 таб.	1,5 таб.
2-й	3 таб.	2 таб.	1,5 таб.
3-й	2 таб.	2 таб.	1 таб.
Всего:	8 таб.	6 таб.	4 таб.

**Комбинированные препараты для  
лечения *P.falciparum*-малярии**

**Malarone**

(atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg)

Взрослые: 4 таб.  
Дети: 11-20 кг – 1 таб.  
21-30 кг – 2 таб.  
31-40 кг – 3 таб. } 1 приём  
в сутки

Курс лечения 3 дня

**Основные антималярийные препараты**

Препарат	Профилактика	Лечение	Примечания
Артемизин-люмефантрин	-	+	коммерческое название Коартем
Артезунат-амодиахин	+	-	
Атовакуон-прогуанил	+	+	коммерческое название Маларон
Хинин	-	+	
Хлорохин	+	+	после появления резистентности использование ограничено
Котрифазид	+	+	
Доксициклин	+	+	
Мефлохин	+	+	коммерческое название Ларнам
Прогуанил	-	+	
Примахин	+	-	
Сульфадоксин- пириметамин	+	+	коммерческое название Фансидар

**ХИМИОПРОФИЛАКТИКА МАЛЯРИИ В  
РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ (зонах ВОЗ)**

Регионы мира	Зоны ВОЗ, страны, рекомендуемые препараты				
	Зона А – ХЛОРО- ХИН	Зона В – ХЛОРОХИН+ ПРОГУАНИЛ		Зона С – МЕФЛОХИН	
Азия Океания	Ирак Иран Китай Сирия	Афганистан Бангладеш Бутан Индия Индонезия Иран (ю-в) Йемен Малайзия	Непал ОАЭ Оман Пакистан Саудовская Аравия Филиппины Шри-Ланка	Бангладеш, юг Вуануту Вьетнам Индонезия, юг Камбоджа (+ доксидиклин) Китай, юг	Лаос Малайзия Мьянма Папуа Новая Гвинея Таиланд (юг + доксидиклин)

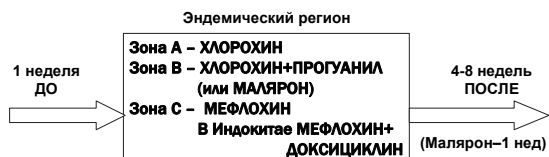
**ХИМИОПРОФИЛАКТИКА МАЛЯРИИ В  
РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ (зонах ВОЗ)**

Регионы мира	Зоны ВОЗ, страны, рекомендуемые препараты			
	Зона А – ХЛОРОХИН	Зона В – ХЛОРОХИН+ ПРОГУАНИЛ	Зона С – МЕФЛОХИН	
Африка	Алжир (Ариб, Ихрин) Египет Капо-Верде Маврикий Марокко (сельские очаги)	Ботсвана Мавритания Намибия Сомали ЮАР	Ангола Бенин Буркина Фасо Бурунди Габон Гамбия Гвинея Гвинея-Бисау Джибути Заир Замбия Зимбабве Камерун Кения ДР Конго Кот д'Ивуар Коморские о-ва Либерия	Мадагаскар Малави Мозамбик Нигер Нигерия Сан-Томе и Принсипи Свазиленд Судан Сьерра-Леоне Танзания Уганда ЦАР Чад Экваториальная Гвинея Эритрея Эфиопия

## ХИМИОПРОФИЛАКТИКА МАЛЯРИИ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ (зонах ВОЗ)

Регионы мира	Зоны ВОЗ, страны, рекомендуемые препараты		
	Зона А - ХЛОРОХИН	Зона В – ХЛОРОХИН+ПРОГУАНИЛ	Зона С – МЕФЛОХИН
Центр. и Южная Америка	Аргентина Белиз Боливия Гаити Гватемала Гондурас Доминиканская Республика Коста-Рика Мексика Никарагуа Панама Парагвай Перу Эль Сальвадор		Боливия (департ. Бени, Пондо) Бразилия Венесуэла Гайяна Гвиана Французская Колумбия Суринам Эквадор

## ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКА МАЛЯРИИ



РЕЖИМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ						
Доза для взрослых	Доза для детей (возраст в годах)					Режим приема
	1-2	3-4	5-7	8-10	11-13	
ХЛОРОХИН 2 табл. (0,5 г.)	½ таб	¾ таб	1 таб	1 таб	1½-2 таб	в неделю
ПРОГУАНИЛ 2 табл. (0,2 г.)	½ таб	½ таб	¾ таб	1 таб	1 ½ таб	ежедневно
МАЛЯРОН 1 табл. (0,35 г.)	о	о	о	о	1 таб	ежедневно
МЕФЛОХИН 1 табл. (0,25 г.)	¼ таб	½ таб	½ таб	¾ таб	1 таб	в неделю
ДОКСИЦИКЛИН 0,1г.	о	о	о	½ таб	¾ таб	ежедневно

## Антипротозойные препараты

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## Антипротозойные препараты

- **Препараты для лечения трипаносомоза:**  
меларсопрол
- **Препараты для лечения лейшманиоза:** натрия  
стибоглюконат (соллюсурьмин), метронидазол.
- **Препараты для лечения трихомоноза:**  
метронидазол, орнидазол, тинидазол,  
фуразолидон.
- **Препараты для лечения лямблиоза (жардиаза):**  
метронидазол, орнидазол, тинидазол,  
фуразолидон.
- **Противоамебные препараты** - метронидазол,  
орнидазол, тинидазол, эметин, диоксанида  
фураат, тетрациклин, хлорохин (хингамин),
- **Препараты для лечения токсоплазмоза:**  
спирамицин, пириметамин, сульфадимезин.

## Трипаносомозы

- Трипаносомозы - это заболевания,  
вызываемые жгутиковыми  
простейшими семейства Trypanosomidae.
- Различают африканский и американский  
трипаносомоз (*Trypanosoma gambiense*,  
*Trypanosoma rhodesiense* (сонная  
болезнь), *Trypanosoma cruzi* (болезнь  
Чагаса).

## Трипаносомозы

- **Американский трипаносомоз  
(болезнь Чагаса) распространяется  
от человека к человеку с помощью  
«поцелуйного клопа», так как,  
нападая на спящих людей, он кусает  
их преимущественно в губы.**
- **В настоящее время наиболее  
эффективным средством лечения  
данного заболевания является  
нифуртимокс.**

## Трипаносомозы

- **Африканский трипаносомоз  
распространяется от человека к человеку  
с помощью мухи цеце.**
- **В клинике трипаносомоза различают две  
стадии заболевания:  
гематолимфатическую и  
гематознцефалическую.**
- **Последняя характеризуется тяжелыми  
нарушениями ЦНС, в частности  
характерна нарастающая сонливость.**
- **Для лечения гематолимфатической и  
гематознцефалической стадии  
заболевания используется меларсопрол.**

## Арсениты (меларсопрол)

- Арсениты – органические соединения трехвалентного мышьяка  
и и арсенаты - органические соединения пятивалентного  
мышьяка.

### Фармакодинамика

- Механизм действия арсенитов состоит в том, что они  
блокируют ферменты, имеющие тиоловые (сульфгидрильные)  
группы. Это приводит к нарушению метаболизма клеток,  
задерживается их рост и размножение, а при более высоких  
концентрациях препаратов — наступает гибель  
микроорганизмов.
- Пятивалентные соединения мышьяка как таковые  
химиотерапевтическим действием не обладают. Арсенаты  
имеют довольно высокую проникающую способность, они  
быстро усваиваются разными тканями организма, где  
происходит их частичное восстановление в арсениты.  
Последние выводятся из организма в основном кишечником,  
где и осуществляют свое противопаразитарное действие.  
Поэтому арсенаты несколько менее активны и действуют  
медленнее.
- Арсениты плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта.

### Арсениты (меларсопрол)

#### Нежелательные побочные реакции

- Органические соединения мышьяка являются довольно токсичными препаратами.
- При их назначении могут возникнуть осложнения местного характера (болезненность, тошнота, рвота, анорексия) и токсические реакции системного характера, последние представляют наибольшую опасность.
- К ним относят: реакцию Яриша-Герксгеймера, ангионевротический (нитритоидный) криз, полиневриты, энцефалопатию, эритродермию, гепатит, подавление функции органов кроветворения и др.

### Арсениты (меларсопрол)

#### Показание к применению

- Южноафриканский трипаносомоз (сонная болезнь).

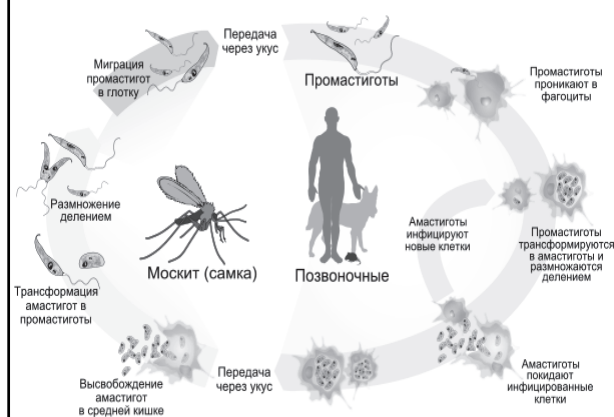
### Лейшманиоз

- **Кожный лейшманиоз** (пендинская язва, болезнь Боровского) вызывается *Leishmania tropica*;
- **Висцеральный лейшманиоз** — трансмиссивная инфекция, вызываемая *Leishmania donovani*.
- Источником заражения являются животные (собаки, гербиллы и бурундуки, полосатые хомяки, белки, лисы, шакалы), переносчиком — москиты (*Phlebotomus*).
- Инкубационный период – 2-3 мес., редко 2-5 лет и больше.

### Лейшманиоз (leishmaniosis).

- Входными воротами служит кожа в месте укуса насекомого.
- Распространение возбудителя в организме происходит лимфо- и гематогенным путями.
- Болеют преимущественно дети в возрасте от 1 года до 5 лет.
- В средиземноморских странах лейшманиозом часто заболевают дети до года, что совпадает с аналогичным заболеванием собаки.
- Лейшманиоз встречается в республиках Средней Азии и в Закавказье.

### Цикл развития лейшманий



### Лейшманиоз (leishmaniosis).

#### Клиническая картина.

- Различают две формы заболевания: сухую (городскую) и мокнущую (сельскую).
- Сначала на месте укуса москита появляется увеличивающаяся в размере зудящая папула, которая через 3-6 мес. переходит в язву с гранулезным основанием, безболезненную, до 10 мм в диаметре и более, покрытую корочкой.
- Спустя еще несколько месяцев спонтанно наступает излечение, на месте язвы остается тонкий, вдавленный депигментированный рубчик.
- Отмечаются узелковые утолщения по ходу лимфатических сосудов, регионарный лимфаденит.
- Мокнущая форма характеризуется большей динамичностью патологического процесса.
- Заболевание характеризуется длительной лихорадкой с периодами ремиссии, нарастающей кахексией.
- Всегда имеют место гипохромная анемия, лейкопения, увеличенная СОЭ, нередко агранулоцитоз.

### Лейшманиоз

#### Диагноз.

- Лейшманиоз может быть диагностирован на основании соответствующей клинической картины, характерных лабораторных данных (лейкопения, гипергаммаглобулинемия) с учетом эпидемической обстановки и подтверждения диагноза путем выявления лейшманий в пунктате костного мозга, лимфатического узла, печени, селезенки, реже - в мазках крови.
- Диагностическое значение имеют реакция связывания комплемента и формоловый тест.

### Лейшманиоз (leishmaniosis).

#### Лечение.

- Терапия при небольшом количестве язв только местная (очистка и обработка их антибиотиками).
- Местное лечение при кожном лейшманиозе заключается в пропитывании инфильтратов раствором акрихина.
- При множественных кожных очагах поражения лечение такое же, как при висцеральной форме;
- Проводят внутримышечное или внутривенное введение раствора пентавалентной сурьмы (солюсурьмин) с глюконовой кислотой. Назначают неостибозан, мономицин.
- Прогноз.
- В целом благоприятный. Без лечения язвы существуют около года.

### Натрия стибоглюконат (солюсурьмин)

- Препарат пентавалентной сурьмы.
- В организме превращается в соответствующее трехвалентное соединение, которое оказывает антипаразитарное действие за счет блокады тиоловых групп ферментов.
- Препарат назначается в/в, подкожные инъекции болезненны, образуются инфильтраты.
- Из побочных эффектов: возможны тошнота, головные боли, кожные высыпания, редко — агранулоцитоз.
- При передозировке солюсурьмина в качестве его антидота может быть использован унитиол.

### Лямблиоз

- Лямблиоз (lambliosis) - заболевание, вызываемое простейшими (*Lambliа intestinalis*) из класса жгутиковых.
- Лямблии открыл Д.Ф. Лямблием в 1859 г. - *L. intestinalis*.
- У человека встречается в виде вегетативных форм и цист.
- Наиболее распространен лямблиоз в возрасте 1-5 лет, что связано с недостаточным владением детьми санитарно-гигиеническими навыками и значительным количеством углеводистой пищи (сладости), способствующей усиленному размножению лямблий.

### Лямблиоз

#### Этиология, патогенез.

- Человек заражается, употребляя воду и продукты питания, зараженные цистами паразита.

#### Формы существования лямблий.

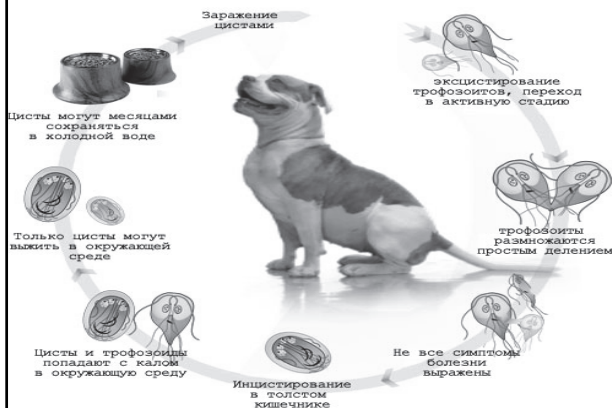
- В организме человека лямблии существуют в двух формах: вегетативная и цисты.
- В *виде вегетативной формы* они находятся преимущественно в верхних отделах тонкой кишки, где питаются продуктами расщепления пищи, особенно углеводной и вызывают дискинезию желчевыводящих путей.
- Заселению желчных путей лямблиями препятствует состав желчи.
- Повреждая слизистую оболочку кишки и вызывая в ней аллергические изменения, лямблии способствуют проникновению бактериальной и вирусной инфекции в желчные пути и формированию в них воспалительного процесса.
- При попадании в толстую кишку лямблии превращаются в цисты (споровая форма), которые с испражнениями выделяются во внешнюю среду.
- Во влажных условиях, цисты сохраняют свою жизнедеятельность до 70 дней, почве - 9-12 дней, а при недостатке влаги - 4 - 5 дней.

### Лямблиоз

#### Эпидемиология.

- Лямблии паразитируют в организме человека, собаки, бобра.
- Заражение происходит с водой, так как обычно используемые для очистки воды концентрации хлора не оказывают губительного воздействия на цисты лямблий. Помимо этого, предполагают возможность прямого заражения человека от человека и животных.

### Цикл развития лямблий.



### Лямблиоз

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов выделяют следующие клинические формы заболевания:

- При кишечной форме отмечаются: неустойчивый стул, чередование запоров и поносов, мальабсорбция, боли, вздутие живота, тошнота, снижение массы, отставания физического развития.
- Для гепатобилиарной формы лямблиоза характерна дискинезия желчевыводящих путей со спазмом или атонией сфинктеров, холестаза. Нередко сочетается с гастритом, гастродуоденитом, панкреатитом.
- При астеноневротической форме лямблиоза симптомы ЖКТ выражены умеренно или слабо. На первый план выступают головные боли, раздражительность, утомляемость, нарушения сна.
- Токсико-аллергическая форма болезни характеризуется болями частыми острыми аллергическими состояниями (крапивница, отек Квинке). Нередко имеет место развитие атопического дерматита, возможно поражение суставов.

### Лямблиоз

- При массивной инвазии заболевание протекает с выраженным клинической симптоматикой, имеют острое и хроническое течение.
- Острый лямблиоз встречается чаще у детей младшего возраста и характеризуется диарейным синдромом в виде типичной острой кишечной инфекции с преимущественным поражением тонкой кишки.
- Заболевание протекает на фоне нормальной и субфебрильной температуры тела. Длительность процесса не более 5-7 дней.
- Хронический лямблиоз - преимущественно у детей дошкольного и младшего школьного возраста и имеют рецидивирующий характер.
- Для него характерны следующие симптомы: общая слабость, утомляемость, раздражительность, снижение аппетита, головные боли, головокружение, плохой сон.

### Лямблиоз

#### Диагноз.

- В связи с неспецифичностью клинической картины диагноз устанавливается при обнаружении лямблий в порциях дуоденального содержимого и кале.
- Необходимо помнить, что исследование дуоденального содержимого и кала нужно производить сразу же после их получения (в теплом виде).

### Лямблиоз

В детском возрасте показано лечение всех форм лямблиоза, а также лямблионосительства. Во взрослом не лечат.

Лечение в три этапа :

I этап - ликвидация проявлений эндотоксикоза.

➤ В комплексе мероприятий входит :

- диета и режим питания, ограничить употребление углеводов, особенно сладкого;
- прием желчегонных препаратов;
- очищение желчевыводящих путей с использованием тюбажа по Г. С. Демьянову;
- назначение энтеросорбентов, полифепана, смекты и др.;
- ферменты (по результатам копрограммы).

II этап - противопаразитарное лечение 5-7 дней и через 7-10 дней повторить.

- Фуразолидон,
- Метронидазол
- Тинидазол
- Орнидазол
- Хлорохин

III этап - создание условий, препятствующих размножению лямблий.

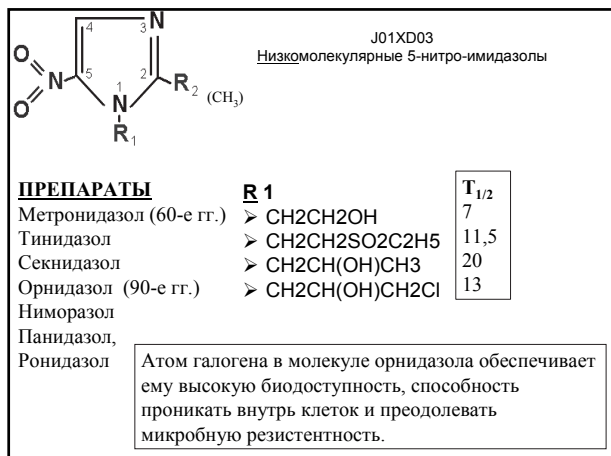
- Отвар березовых почек 2-3 недели, 2 недели перерыв, отвар семян толокнянки 2 недели.
- Диета-3-4мес., ограничить простых углеводов, сахар, исключением хлебобулочные продукты, макаронные изделия, все крупы, кроме рисовой, гречневой, кукурузной.
- Вместо хлеба использовать оладьи на кефире из рисовой, гречневой муки, хлеб на основе отрубей. Кислое питье в виде брусничных морсов, нежирный кефир, компоты сухофруктов. Овощные салаты, винегрет с подсолнечным маслом.

### Препараты группы 5-нитроимидазола

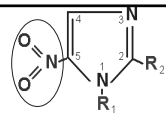
- Производные 5-нитроимидазола (НИМЗ) составляют важную группу химиотерапевтических средств с активностью в отношении *простейших и анаэробных бактерий*.
- На аэробные бактерии НИМЗ не действуют, они также не активны в отношении микобактерий, патогенных грибов, спирохет, вирусов.

## Препараты группы 5-нитроимидазола

- Первым высокоактивным препаратом, примененным в клинике в 1960 г., был метронидазол.
- Затем был синтезирован ряд не менее активных его аналогов, которые также нашли широкое клиническое применение.
- Метронидазол сначала рассматривался только как антипротозойный препарат; в 1962г. была доказана его активность и в отношении большинства анаэробных бактерий.



## МЕХАНИЗМ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИМИДАЗОЛОВ



- Восстановление нитрогруппы микробными нитроредуктазами в анаэробных условиях
- Синтез свободных радикалов, повреждающих ДНК
- Нарушение репликации и транскрипции ДНК →
- Угнетение синтеза белка и деградация микробной ДНК
- Нарушение клеточного дыхания

## Препараты группы 5-нитроимидазола

### Механизм действия

- Другими словами нитроимидазолы попав внутрь микроорганизма, под влиянием их редуктаз превращаются в высокотоксичные метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты.
- НИМЗ характеризуется мутагенной активностью.

## Препараты группы 5-нитроимидазола

### Спектр активности

Простейшие:	➤ Трихомонады, лямблии, лейшмании, амёбы, балантидии.
Анаэробы:	➤ Спорообразующие (клостридии, включая <i>C. difficile</i> ); ➤ Неспорообразующие (пептококки; пептострептококки; фузобактерии; бактероиды, включая <i>B. fragilis</i> ), в том числе устойчивые к другим антианаэробным препаратам.
<i>G. vaginalis</i> , <i>H. pylori</i> , Кампилобактеры, Грамотрицательные энтеробактерии (Эшерихии).	

## Препараты группы 5-нитроимидазола

- Препараты практически равноценны по большинству основных характеристик и отличаются по периоду полувыведения, поэтому применяются в различных дозах.

### Препараты группы 5-нитроимидазола

#### Фармакокинетика.

- Нитроимидазолы можно назначать внутрь, через прямую кишку, в вагину и внутривенно.

#### Биодоступность.

- НИМЗ характеризуются высокой степенью биодоступности при пероральном применении, что исключает необходимость широко использовать внутривенное введение.
- Биоусвоение препаратов при приеме внутрь составляет 90 % и не зависит от приема пищи. Время возникновения максимальной концентрации в крови через 1-2 часа.
- Биоусвоение из прямой кишки колеблется от 60 до 70 %. При этом максимальная концентрация препарата в крови ниже, чем при приеме через рот, и возникает позже через 4 часа. Поэтому при ректальном введении дозу необходимо увеличивать на 30 %.

### Препараты группы 5-нитроимидазола

#### Фармакокинетика.

#### Связь с белками плазмы крови.

- Связывание с белками плазмы крови составляет менее 20 %.

#### Объем распределения.

- Они хорошо проникают в ткани и жидкости организма, включая спинномозговую жидкость и грудное молоко, кости, желчь, очаги воспаления, абсцессы. Лучше всего в спинномозговую жидкость проникает тинидазол (до 80% от концентрации в крови).
- Время сохранения терапевтической концентрации в крови 8-12 часов (для тинидазола 12-24 часа), поэтому кратность назначения препаратов в зависимости от вида возбудителя и тяжести клинического течения может быть 2-4 раза в сутки.

### Препараты группы 5-нитроимидазола

#### Фармакокинетика.

#### Биотрансформация.

- Нитроимидазолы подвергаются биотрансформации в печени с образованием гидроксилированных метаболитов, которые обладают такой же противомикробной активностью как сами препараты.
- Кроме этого метаболизм данных препаратов происходит за счет формирования комплексов с глюкуроновой кислотой.
- Эти метаболиты подвергаются энтерогепатогенной циркуляции и тоже поступают в различные ткани, хотя уже в меньшей степени.

### Препараты группы 5-нитроимидазола

#### Фармакокинетика.

#### Экскреция.

- Экскреция препаратов осуществляется почками в измененном виде около 60-80 % и неизменном. Кишечником 6-15 %.
- Период полувыведения из крови составляет у взрослых 7-11 часов, у новорожденных около 23 часов, у недоношенных около 100 часов.
- При почечной недостаточности у взрослых и детей старшего возраста, как правило, коррекции режима дозирования не требуется.
- Препараты медленно выводятся из организма и могут обеспечить, после однократной, дозы терапевтический уровень в крови и органах в отношении *B. fragilis* в течение 2 дней.

### Производны 5-нитроимидазола

Препарат	МПК, диапазон		Т 1/2	% проникновения в ликвор
	анаэробы	<i>T. vaginalis</i> <i>E. histolytica</i>		
Метронидазол	0,1 - 3,1	0,16 - 6,25	9,5 ± 1,5	до 40
Тинидазол	0,1 - 6,3	0,2 - 2	11,7 ± 2,6	до 80
Орнидазол	0,1 - 6,3	0,2 - 2	10,9 ± 3,9	до 40

### Препараты группы 5-нитроимидазола

#### Показания к назначению.

- **Анаэробные инфекции различной локализации: интраабдоминальные, тазовые, ЦНС и др.**
- **При смешанной аэробно-анаэробной инфекции необходима комбинированная терапия препаратами, активными в отношении аэробной флоры.**
- **Эрадикация *H. pylori* (обязательно в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами).**



### Препараты группы 5-нитроимидазола

- **Протозойные инфекции:**  
*трихомониаз, лямблиоз, амебиаз.*
- Все три препарата показаны при лечении различных форм амебиаза. Нужно отметить их преимущество при лечении внекишечных форм, особенно при амебных гепатитах.
- *C. difficile - ассоциированная диарея (псевдомембранозный колит).*

### Препараты группы 5-нитроимидазола

#### *Побочные эффекты.*

- Нитроимидазолы – малотоксичные препараты. Однако их применение может сопровождаться:
- Диспептическими расстройствами (тошнота, рвота, анорексией, появление металлического и горького вкуса во рту).
- Аллергическими реакциями (кожными сыпями, зудом).
- Полиурией (так как эти препараты могут частично блокировать АТ- рецепторы (ангиотензиновые)).
- Тетурамподобный эффект. Метронидазол и тинидазол ингибируют активность фермента алкогольдегидрогеназы и нарушают метаболизм алкоголя в организме, что приводит к тетурамподобным реакциям. Орнидазол не обладает этой активностью.
- Окрашивание мочи в красно-коричневый цвет.

### Препараты группы 5-нитроимидазола

*Побочные эффекты.* Более серьезные поражения возникают при длительном использовании данных препаратов более 1 мес.

- Поражение ЦНС (атаксия, дизартрия, тремор, иногда даже судороги).
- Поражение периферической нервной системы (чувство жжения, онемения, явления парестезий).
- Угнетение лейкопозза.
- Нарушение нормальной микрофлоры в кишечнике с развитием кандидоза.
- НИМЗ характеризуются радиосенсибилизирующими свойствами, и за последние годы их начали применять в онкологической практике при лучевой терапии, что повышает ее эффективность.

### Препараты группы 5-нитроимидазола

#### *Противопоказаны:*

- Беременность, лактация.
- Данные о неблагоприятном действии НИМЗ на плод отсутствуют, вместе с тем, учитывая хорошее проникновение препаратов через плацентарный барьер, высокое содержание в амниотической жидкости, данные по канцерогенной активности в эксперименте и мутагенное действие, препараты не назначают во время беременности.
- НИМЗ обнаруживаются в высоких концентрациях в грудном молоке и, при показаниях к их применению у кормящих женщин, (послеродовые эндометриты, вызванные анаэробной инфекцией, трихомониаз) противопоказано кормление грудью.

### Препараты группы 5-нитроимидазола

#### *Метронидазол*

#### *Взрослые*

- Внутрь - 0,25-0,5 г каждые 8 ч; внутривенно капельно (при невозможности перорального приема) - по 0,5 г каждые 8 ч.
- При трихомониазе - 2,0 г однократно, либо по 0,25 г каждые 8 ч, или по 0,375 г каждые 12 ч в течение 7 дней.
- Для эрадикации *H. pylori* - по 0,5 г каждые 8-12 ч в течение 7 или 14 дней (в зависимости от режима).
- При периперитонеальной профилактике 0,5 г внутривенно за 1 ч до операции в комбинации с антибиотиками, активными против аэробной флоры (цефалоспорины, фторхинолоны).

#### *Дети*

- Внутрь и внутривенно капельно по 7,5 мг/кг каждые 8 ч.
- Внутрь назначается независимо от еды.

### Препараты группы 5-нитроимидазола

#### *Метронидазол*

#### **Формы выпуска**

- Таблетки по 0,2 г, 0,25 г, 0,4 г и 0,5 г;
- Ампулы, флаконы и пластиковые пакеты с раствором, 5 мг/мл;
- Флаконы по 0,5 г и 3,0 г порошка для приготовления раствора для инфузий;
- Гель, 0,75%.

Препараты группы 5-нитроимидазола  
**Тинидазол (Фазижин)**

Отличия от метронидазола:

- более длительный T<sub>1/2</sub> (11-12 ч);
- применяется только внутрь.

Формы выпуска

- Таблетки по 0,3 г и 0,5 г.

Препараты группы 5-нитроимидазола  
**Тинидазол (Фазижин)**

**Взрослые**

- Внутрь - в 1-й день 2,0 г в один прием, далее по 1,0 г/сут в 1-2 приема;
- для профилактики - 2,0 г за 12 ч до операции.

**Дети**

- Внутрь - 50-60 мг/кг/сут в один прием.
- Назначается независимо от еды.

Препараты группы 5-нитроимидазола  
**ОРНИДАЗОЛ (Тиберал)**

Отличия от метронидазола:

- более длительный T<sub>1/2</sub> (12-14 ч);
- не обладает дисульфирамоподобным эффектом;
- применяется только внутрь.

Форма выпуска

- Таблетки по 0,5 г.

Препараты группы 5-нитроимидазола  
**ОРНИДАЗОЛ (Тиберал)**

**Взрослые**

- Внутрь - по 0,5 г каждые 12 ч независимо от еды.

**Дети**

- Внутрь - 25-40 мг/кг/сут в 1-2 приема независимо от еды.

**Амебиаз (Amoebiasis).**

- Хроническое безлихорадочное заболевание протозойной этиологии с преимущественным поражением толстого кишечника, но возможным вовлечением в патологический процесс и других органов.
- Наблюдается преимущественно у детей старшего возраста и взрослых, может быть и у грудных детей.
- Возбудитель — *Entamoeba histolytica*.
- Источником заражения является больной и цистоноситель.
- Болезнь передается контактным, водным, пищевым путями; переносчиками могут служить мухи и тараканы.
- Инкубационный период длится от нескольких недель до нескольких месяцев и даже лет.

**Амебиаз (Amoebiasis).**

- Возбудитель амебной дизентерии *Entamoeba histolytica* существует в двух формах: вегетативной и цистной.
- Затем происходит эксцистация цист и появляются кишечные вегетативные формы (*forma minuta*), которые обычно пребывают в просвете кишечника человека как безвредный комменсал. Такое состояние можно считать бессимптомным амебиазом. Паразит питается остатками органических веществ бактериального происхождения, а не тканями хозяина.
- Переходу вегетативной формы в цистную способствует анаэробная бактериальная флора (*Colistridium*).
- Под влиянием аэробных бактерий (*Escherichia coli*) амеба становится патогенной. При этом вегетативная форма растет, выделяет протеолитический фермент, растворяющий ткань, и превращается в тканевую или инвазионную форму (*forma magna*). Данная форма становится гематофагом, в ее эндоплазме появляется большое количество эритроцитов. Это состояние организма характеризуют как инвазионный амебиаз (амебная дизентерия). При этом амебы находятся как в просвете кишечника, так и в его стенке. Однако возможен и системный амебиаз с внекишечными очагами поражения. Распространяясь из кишечника по системе воротной вены, амебы могут вызывать гепатит и абсцессы печени. Иногда отмечаются абсцессы легких и других органов.
- Эти вегетативные формы быстро погибают в окружающей среде. Стойкими являются цисты, содержащиеся в испражнениях больного. Они сохраняются вне человеческого организма 2—4 нед.

### Амебиаз (Amoebiasis).

- **Клиническая картина.**
- У детей наблюдается преимущественно кишечная форма амебиаза (амебная дизентерия). Начало болезни постепенное: появляются урчание и схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота, жидкий стул 2—3 раза в сутки, иногда чередующийся с запорами. В разгар заболевания стул становится более частым (5—6 раз в сутки), приобретает характерный вид «малинового желе» (содержит слизь и кровь). Отмечаются тенезмы, болезненность по ходу толстого кишечника, развивается нейтрофильный лейкоцитоз; симптомы интоксикации отсутствуют. При хроническом течении появляются дистрофия, анемия. Выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания.
- **Осложнения.**
- При амебной дизентерии осложнения делятся на кишечные и внекишечные. К первым относятся прободение кишечника с развитием перитонита, рубцовые сужения и непроходимость кишечника, инвагинация и выпадение слизистой оболочки прямой кишки. Самым серьезным внекишечным осложнением является амебный абсцесс печени, проявляющийся высокой лихорадкой с ознобом, напряжением мышц в верхней половине живота справа и болями, отдающими в правое плечо, увеличением размеров печени, иногда желтухой. Реже имеют место абсцессы легких или других органов.

### Амебиаз (Amoebiasis).

- **Диагноз.**
- Диагноз подтверждается обнаружением в свежих испражнениях вегетативных форм дизентерийных амеб.
- **Лечение.**
- Лечение проводится циклами.

### В зависимости от локализации возбудителя амебиаза, ЛП могут быть представлены следующими основными группами.

- Амебициды, эффективные при любой локализации патологического процесса: Метронидазол.
- Амебициды прямого действия, эффективные преимущественно при локализации амеб в просвете кишечника: Хиниофон.
- Амебициды непрямого действия, эффективные при локализации амеб в просвете и в стенке кишечника: Тетрациклины.
- Тканевые амебициды, действующие на амеб в стенке кишечника и в печени: Эметина гидрохлорид.
- Тканевые амебициды, эффективные преимущественно при локализации амеб в печени: Хлорохин (хингамин). При абсцессах печени, амебиазе легких назначается хлорохин дифосфат.

### Существует и вторая классификация, в зависимости от стадии течения процесса:

- При бессимптомном амебиазе, подтвержденном лабораторно (бациллоносительство или хроническая дизентерия), применяют:
  - ✓ хинолоны первого поколения (хиниофон, интестопан).
  - ✓ арсениты и арсенаты (амебал, бемарсал, амеликон);
  - ✓ антибиотики (тетрациклины);
  - ✓ препараты разной химической структуры (дилоксанид, хлорбетамид, хлорофеноксамид).
- При инвазионном (кишечном) амебиазе назначают:
  - ✓ препараты эметина (эметин, дигидроэметин, эметин висмут-йодид);
  - ✓ тетрациклины.
  - ✓ препараты разного химического строения (хлорбетамид, хлорофеноксамид);
  - ✓ производные нитроимидазола (метронидазол, тинидазол, орнидазол).
- При внекишечном амебиазе используют:
  - ✓ производное 4-аминохинолина — хингамин (хлорохин).
  - ✓ производные нитроимидазола (метронидазол, тинидазол, орнидазол).
  - ✓ препараты эметина (эметин, дигидроэметин).

### ЭМЕТИН

- ЭМЕТИН — алкалоид, содержащийся в корне ипекакуаны.
- Действует эметин на амеб, локализованных как внекишечно (например, в печени, где вещество накапливается в высоких концентрациях), так и в стенке кишечника. На амеб, находящихся в просвете кишечника, препарат не влияет.
- Механизм действия связан с прямым действием на паразита. Эметин вызывает дегенерацию ядер и ретикуляцию цитоплазмы амеб за счет нарушения переноса аминокислот от транспортной РНК к рибосомному белку.
- Фармакокинетика
- Эметин можно назначать внутрь. Однако он обладает горьким вкусом и сильным раздражающим действием на слизистую оболочку кишечника. Поэтому при его приеме внутрь часто развивается тошнота и рвота, из-за чего препарат из желудочно-кишечного тракта всасывается не полностью.
- Эметин чаще вводят подкожно или глубоко в мышцу. При этом он хорошо абсорбируется и поступает в кровь, откуда проникает в различные органы и ткани. Более всего он накапливается в печени, с чем связывают его наивысшую активность при амебном гепатите. Эметин в активной форме и в достаточно большом проценте секретируется в просвет кишечника. Часть препарата удаляется из организма через почки. При длительном использовании эметин способен накапливаться, его существенное количество регистрируют в крови даже через 40—60 дней после прекращения лечения им.

### ЭМЕТИН

#### Нежелательные побочные эффекты

- Прием препарата сопровождается сильным раздражающим действием. Этот эффект наблюдают чаще при подкожном введении и реже при внутримышечном. На месте введения появляются болезненность, ригидность и атония мышц, возможно образование абсцессов. Иногда развиваются экзематозные поражения и даже генерализованная крапивница, сопровождающаяся зудом.
- Нарушения функции желудочно-кишечного тракта развиваются как при оральном, так и парентеральном введении эметина. Наиболее яркими проявлениями этого вида осложнений являются тошнота, рвота, понос. Раздражающее действие эметина на кишечник является следствием не только прямого, но и центрального действия, связанного со стимуляцией триггерной зоны продолговатого мозга.
- Эметин может вызывать тахикардию, боли в сердце, артериальную гипотензию, миокардит и перикардит. На ЭКГ регистрируют изменения типичные для кардиотоксического влияния на сердце. Эти расстройства развиваются у 25—50% пациентов.
- Кроме того, отмечается общая слабость, напряженность и болезненность мышц. Очевидно, эти эффекты являются следствием нервно-мышечной блокады, вызываемой препаратом.

## Противогрибковые препараты

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## Противогрибковые препараты

- ✓ Микология, как раздел медицины возникла еще в первой половине XIX в. в Германии, когда в 1839 г. Шенлейн открыл возбудителя фавуса.

## Факторы риска развития микозов

- ✓ Антибиотикотерапия (часто необоснованная);
- ✓ Длительное пребывание в палатах интенсивной терапии;
- ✓ Проведение реанимационных мероприятий (ИВЛ) и инфузионной терапии (включая катетеризацию);
- ✓ Использование глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов;
- ✓ Иммунологические дефекты;
- ✓ Ухудшение экологии.

## Противогрибковые препараты

- ✓ *Дерматологи* чаще сталкиваются с проблемой онихомикозов, которыми страдают 2% населения земного шара. Эти заболевания обычно бывают вызваны дерматофитами.
- ✓ *Невропатологи* отмечают участвовавшие случаи грибкового или смешанного бактериально-грибкового поражения ЦНС.
- ✓ *Неонатологи* встречаются с различными формами кандидоза (от поверхностного до генерализованного), который развивается в основном при внутриутробном инфицировании от беременной с вагинальным кандидозом.

## Противогрибковые препараты

- ✓ В урологии в этиологической структуре воспалительных заболеваний 11 - 12% составляют грибы (преимущественно рода *Candida*).
- ✓ Гастроэнтерологи сообщают не только о грибковых дисбактериозах кишечника, но и о синергизме *Helicobacter pylori* и грибов *Candida* в этиологии заболеваний органов пищеварения.
- ✓ В онкогематологии актуален вопрос развития аспергиллеза и кандидоза на фоне проведения химиотерапии и иммуносупрессивной терапии.
- ✓ Пульмонологи встречаются в основном с такими возбудителями пневмомикозов, как *Candida*, *Cryptococcus* и *Aspergillus*. Кроме того, известна роль грибов при респираторных аллергиях и бронхиальной астме.

## Противогрибковые препараты

- ✓ Хирурги говорят о кандидозе как о нозокомиальной инфекции.
- ✓ По данным Национальной системы эпидемиологического надзора за нозокомиальными инфекциями за 1992 г., грибы рода *Candida* заняли четвертое место среди возбудителей, выделенных из крови.
- ✓ В настоящее время грибковые заболевания характеризуются не только высокой частотой, но и разнообразным этиологическим спектром, поэтому врач должен обладать достаточными знаниями о противогрибковых препаратах, применяемых с целью как лечения, так и профилактики.

### Грибы – Морфологическая классификация

#### ➤ Дрожжеподобные грибы

- Дрожжевые грибы: *C. albicans* и др.

#### ➤ Плесневые грибы

- *Aspergillus* spp., *Fusarium solani*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*.

### Дрожжеподобные грибы

- Дрожжи, это активно делящиеся, растущие и имеющие метаболизм грибов.
- Дрожжеподобные грибы состоят из одной клетки
- Размножаются почкованием или делением

### Плесневые грибы

- Плесневые грибы – многоклеточные
- Объединяют свои клетки в длинные нитевидные выросты - гифы
- Гифы образуют мицелий (вегетативное тело гриба). Иногда мицелий называют плесенью.
- Мицелий может быть от микроскопического до огромных размеров, выполняя функции питания и роста грибов.
- Гифы растут, удлиняясь на конце.
- На конце гиф находятся округлые образования, называемые конидиями или спорами.
- Споры метаболически неактивны (как семена).
- Попадают в благоприятные условия и начинается рост.

### Дерматофиты

- Группа грибов, инфицирующих кожу, волосы и ногти людей и животных
  - Заболевания, вызываемые ими, называют дерматомикозы.
  - Диагноз основывается на наличии тонких гиф, часто образующих артроконидии, в препарате с КОН чешуек кожи или соскобе ногтя.
1. Дерматофиты включают: *Epidermophyton*, *Trichophyton* и *Microsporum*.
  2. Характерные черты дерматофитов:
    - А. принадлежат к одному из трех указанных выше родов.
    - Б. Кератинофилы (могут расти на кератине)
    - В. Могут расти на кератине в организме живого хозяина.

### Дерматомикозы

- Инфекция кожи, волос или ногтей, вызванная группой грибов, называемых дерматофитами
- *Microsporum* - Волосы, кожа
- *Epidermophyton* - Кожа, ногти
- *Trichophyton* - Волосы, кожа, ногти

### Отрубевидный (разноцветный) лишай

- Отрубевидный (разноцветный) лишай – это поверхностная инфекция рогового слоя кожи, вызванная дрожжеподобными грибами *Malassezia furfur*.
- *M. furfur* – это часть нормальной флоры кожи.
- Характеризуется участками гиперпигментации и гипопигментации с образованием чешуек, в основном на туловище и конечностях.

## ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

### Первичные патогены

- *Histoplasma capsulatum*
- *Coccidioides immitis*
- *Paracoccidioides brasiliensis*
- *Blastomyces dermatitidis*
- Дерматомицеты

### Опportunистические патогены

- *Candida spp.*
- *Aspergillus spp.*
- *Fusarium solani*
- *Penicillium marnefei*
- *Rhizopus oryzae*
- *Pneumocystis carinii*

## Лекарственные препараты, применяемые для лечения микозов, должны отвечать следующим требованиям:

- иметь широкий спектр действия;
- обладать избирательным противогрибковым (фунгицидным или фунгистатическим) действием;
- иметь минимальную частоту формирования резистентности у возбудителей;
- иметь хорошую совместимость с препаратами других фармакологических групп;
- быть нетоксичными даже в случае длительного применения;
- обладать устойчивостью и хорошо всасываться из желудочно-кишечного тракта;
- длительно действовать;
- быть экономически доступными.

## При назначении любого антимикотического препарата необходимо иметь информацию

- ✓ О его спектре действия;
- ✓ Биодоступности;
- ✓ Распределении в организме;
- ✓ Эффективности;
- ✓ Возможных побочных действиях;
- ✓ Способах применения.

## Классификация противогрибковых препаратов

### Полиены:

- ✓ Нистатин;
- ✓ Нистатин липосомальный;
- ✓ Леворин;
- ✓ Натамицин;
- ✓ Амфотерицин В;
- ✓ Амфотерицин В липосомальный.

## Классификация противогрибковых препаратов

### Азолы (для системного применения):

#### Имидазолы

- ✓ Кетоконазол;

#### Триазолы

- 1 поколение (Флуконазол, Итраконазол);
- 2 поколение (Вориконазол, Равуконазол, Позаконазол).

## Классификация противогрибковых препаратов

### Азолы (для местного применения):

#### Имидазолы:

- ✓ Клотримазол;
- ✓ Миконазол;
- ✓ Оксиконазол;
- ✓ Изоконазол;
- ✓ Бифоназол;
- ✓ Эконазол.

## Классификация противогрибковых препаратов

### Аллиламины:

*Для системного применения*  
✓ Тербинафин.

*Для местного применения*  
✓ Нафтифин.

### Эхинокандины:

Каспофунгин;  
Анидулафунгин;  
Микафунгин.

## Классификация противогрибковых препаратов

### Пиримидины:

✓ Флуцитозин.

### Препараты разных групп:

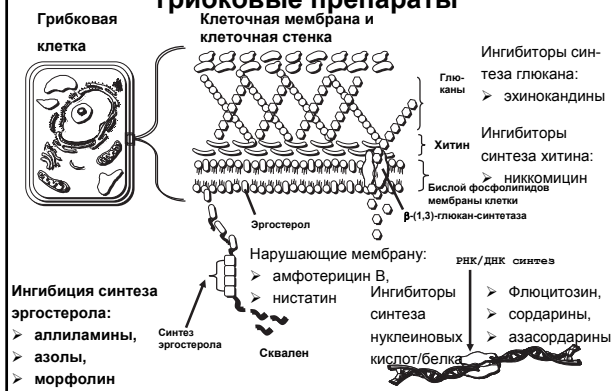
*Для системного применения*

✓ Гризеофульвин;  
✓ Калия йодид.

*Для местного применения*

✓ Аморолфин;  
✓ Циклопирокс.

## Строение грибковой клетки и противогрибковые препараты



### Клеточная мембрана

➤ Структура: Двухслойная

**А. Фосфолипиды**

**Б. Стеролы (эргостерол, зимостерол)**

➤ Функции:

**А. Защищает цитоплазму;**

**Б. Регулирует захват и выделение растворимых веществ.**

**С. Укрепляет капсулу и участвует в синтезе клеточной стенки.**

## ПОЛИЕНОВЫЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- ✓ Нистатин;
- ✓ Нистатин липосомальный;
- ✓ Леворин;
- ✓ Натамицин;
- ✓ Амфотерицин В;
- ✓ Амфотерицин В липосомальный.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПОЛИЕНОВЫХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Полиены, в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие.

Механизм действия обусловлен связыванием препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.

### Мишени антимикотиков

Стадии биосинтеза эргостерина и ферменты-мишени, на которые действуют антимикотики.



### Амфотерицин В.

- ✓ Амфотерицин В был получен в 1953г. из *Streptomyces nodosus*, выделенных W. Gold с сотр. из образца почвы на реке Ориноко в Венесуэле

### Спектр активности Амфотерицина В.

Он высокоактивен в отношении:

- ✓ *Blastomyces dermatitidis*,
- ✓ *Coccidioides immitis*,
- ✓ *Cryptococcus neoformans*,
- ✓ *Histoplasma capsulatum*,
- ✓ *Paracoccidioides brasiliensis*,
- ✓ *Sporotrix* spp.
- ✓ *Candida glabrata*.
- ✓ *C. albicans* и других видов *Candida*.

Вариабельно активен против:

- ✓ *Aspergillus* spp.;
- ✓ Зигомицетов (*Mucor* spp.).

### Первичная резистентность in vitro к Амфотерицину В

- *Scedosporium* spp.;
- *Fusarium* spp.;
- *Aspergillus terreus*;
- *Aspergillus flavus*;
- *Trichosporon beigelli*;
- *Candida lusitanae*
- Грибы-дерматомицеты .

### Амфотерицин В.

Внутривенное введение Амфотерицина В остается основной терапией при инвазивных микозах:

- ✓ Бластомикозе;
- ✓ Кокцидиомикозе;
- ✓ Паракокцидиомикозе;
- ✓ Гистоплазмозе;
- ✓ Фузариозе;
- ✓ Криптококковых менингитах (тяжелой и средней тяжести);
- ✓ Кандидозе;
- ✓ Всех формах инвазивного аспергиллеза и мукормикоза.

### Фармакокинетика Амфотерицина В.

- ✓ Препарат практически не всасывается в ЖКТ и при местном применении.
- ✓ При в/в введении распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкость.



### Фармакокинетика Амфотерицина В.

- ✓ Практически не проходит через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в спинномозговой жидкости в минимальной концентрации, недостаточной для противогрибкового действия.
- ✓ Внутривенное введение препарата с целью терапии грибковых поражений ЦНС практически неэффективно.

### Фармакокинетика Амфотерицина В.

- ✓ При внутривенном введении средних доз достаточная терапевтическая концентрация препарата в плазме сохраняется 6-8 ч, а затем в течение последующих 20 ч плавно снижается наполовину.
- ✓ Амфотерицин В метаболизируется в печени и очень медленно экскретируется почками, 40% введенной дозы выводится в течение 7 дней.

### Амфотерицин В Нежелательные побочные реакции.

*Реакции на в/в инфузию* возникают у 50-80% пациентов:

- ✓ Лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, гипотензия.
- ✓ Возможны также мышечные боли, судороги, кишечные кровотечения, загридинные боли.

### Амфотерицин В Нежелательные побочные реакции.

**Меры профилактики:**

- Использование НПВП - per os ацетаминофен (парацетамол) по 650 мг или ацетилсалициловую кислоту;
- Н1-блокаторов (антигистаминных препаратов) дифенгидрамин (димедрол) 100 мг;
- Данные препараты назначают до, через 4 ч после начала и в конце введения.
- Если такая терапия неэффективна, то в начале каждого введения в инфузионную систему вводят преднизолон или гидрокортизон (25-50мг.).

### Амфотерицин В Нежелательные побочные реакции.

**Местные реакции:**

- боль в месте инфузии, флебит, тромбофлебит.

**Меры профилактики:** введение гепарина.

### Амфотерицин В Нежелательные побочные реакции.

**Нефротоксичность** - возможны развитие:

- ✓ интерстициального нефрита;
- ✓ тубулярного ацидоза;
- ✓ повышение уровня мочевины;
- ✓ остаточного азота;
- ✓ креатинина в сыворотке крови.

**Меры контроля:**

- ✓ мониторинг клинического анализа мочи,
- ✓ определение уровня креатинина в сыворотке крови через день во время увеличения дозы, а затем не реже двух раз в неделю.

### Амфотерицин В Нежелательные побочные реакции.

*Печень:* возможен гепатотоксический эффект.

- ✓ Меры контроля: клинический и лабораторный (активность трансаминаз) мониторинг.

*Нарушения электролитного баланса:* гипокалиемия, гипомagneмизм.

- ✓ Меры контроля: определение концентрации электролитов сыворотки крови 2 раза в неделю.

### Амфотерицин В Нежелательные побочные реакции.

*Гематологические реакции:* чаще всего анемия, реже лейкопения, тромбоцитопения.

- ✓ Меры контроля: клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов 1 раз в неделю.

*ЖКТ:* боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея.

### Амфотерицин В Нежелательные побочные реакции.

*Нервная система:* головная боль, головокружение, парезы, нарушение чувствительности, тремор, судороги.

*Аллергические реакции:* сыпь, зуд, бронхоспазм.

### Липид-ассоциированные формы Амфотерицина В

- ✓ В 80-е годы проводились исследования амфотерицина В, заключенного в липидную оболочку, и было выявлено уменьшение на 30-50% частоты токсических проявлений без снижения его эффективности.

- Амфотерицин В в липидных комплексах или в липосомах имеет антифунгальную активность, сравнимую с традиционным Амфотерицином В, но отличается фармакологическими и токсикологическими свойствами.

### Липид-ассоциированные формы Амфотерицина В

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

### Характеристика липид-ассоциированных форм амфотерицина В

Истинный липосомальный Амф-В (Амбизом, Ambisome) - соединения в виде микросфер

	Формат	Форма	Содержание Амф-В (%)	Дозировка (мг/кг)
Липидный комплекс Амф-В	Ленточная	Ленточная	33	До 5
Коллоидная дисперсия Амф-В	Диски	Диски	50	До 7
Липосомальная форма Амф-В	Шарики	Шарики	10	До 5

## Амбизом

### липосомальный амфотерицин В

- ✓ Липосомы - это цельные сферические везикулы, формирующиеся при диспергировании в воде некоторых полярных липидов, таких как фосфолипиды и холестерин.
- ✓ При гомогенизации в водном растворе фосфолипиды образуют единичные или множественные концентрические бислойные мембраны.

## Амбизом

### липосомальный амфотерицин В

#### Побочные эффекты

- По сравнению со стандартным препаратом реже вызывает анемию, лихорадку, озноб, гипотензию, менее нефротоксичен.
- Из побочных реакций отмечаются тошнота, рвота, умеренные головные боли, а также нарушение функции почек, повышение активности печеночных ферментов и гипокалиемия. Ни в одном случае применения амбизома не зарегистрировано развитие флебитов.

## Характеристика липид-ассоциированных амфотерицина В

Амфотек, Amphotec, Амфоцил, Amphocil представляет собой комплексы холестерина сульфата с Амф-В в виде дисков

	Форма	Содержание Амф-В (%)	Дозировка (мг/кг)
Липидный комплекс Амф-В	Ленточная	33	До 5
Коллоидная дисперсия Амф-В	Диски	50	До 7
Липосомальная форма Амф-В	Шарики	10	До 5

## Амфоцил

### липосомальный амфотерицин В

- Препарат представляет собой коллоидную взвесь амфотерицина В, состоящую из эквимольных количеств препарата и сульфата холестерина.
- В настоящее время в мире не накоплено достаточно клинических данных для оценки эффективности этого препарата, хотя есть сообщения о положительных результатах его использования при аспергиллезе легких у взрослых.

Липидные комплексы Амф-В (Абелсет, Abelect) построены по типу двухсторонней мембраны в виде лент

	Форма	Содержание Амф-В (%)	Дозировка (мг/кг)
Липидный комплекс Амф-В	Ленточная	33	До 5
Коллоидная дисперсия Амф-В	Диски	50	До 7
Липосомальная форма Амф-В	Шарики	10	До 5

## Абельцет

### липосомальный амфотерицин В

- ✓ Представляет собой сочетание амфотерицина В с двумя липидами (димиристоилфосфатидилхолином и димиристоилфосфатидилглицеролом) с соотношением лекарственного вещества и липидов 1:1.
- Объем клинических испытаний этого препарата на настоящий момент невелик, но его используют у взрослых при тяжелых кандидозах, аспергиллезе, криптококкозе и других тяжелых грибковых заболеваниях.
- Окончательные выводы об эффективности препарата делать еще рано.

### **Амфоглюкамин**

- Представляет собой водорастворимый препарат амфотерицина В, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и предназначен для применения внутрь.

#### **Побочные реакции**

- Побочные реакции при использовании амфоглюкамина аналогичны таковым при применении амфотерицина В, но выражены в меньшей степени (чаще отмечается нефротоксичность).

### **Амфоглюкамин**

Препарат назначают 2 раза в сутки после еды.

Разовые дозы для детей составляют:

- ✓ до 2 лет - 25 000 ЕД (1/4 таблетки),
- ✓ от 2 до 6 лет - 100 000 ЕД (1 таблетка),
- ✓ от 6 до 9 лет - 150 000 ЕД,
- ✓ от 9 до 14 лет - 200 000 ЕД,
- ✓ старше 14 лет - от 200 000 до 500 000 ЕД.

- *Продолжительность курса* от 10 - 14 дней до 3 - 4 нед в зависимости от тяжести заболевания.

### **Нистатин, леворин, натамицин.**

**Нистатин.**

- *Спектр действия:* кандиды, амёбы, лейшмании;

**Леворин.**

- *Спектр действия:* кандиды, трихомонады;

**Натамицин.**

- *Спектр действия:* кандиды, дерматофиты, трихомонады.

### **Нистатин.**

- Нистатин был открыт Brown и Hazen в 1949 г. в образцах почвы, содержащих актиномицеты *Streptomyces noursei*.
- В медицине используют с 1951 г. Название Nystatin обозначает аббревиатуру N-Y-State (штат Нью-Йорк).
- Это препарат, который *in vitro* оказывает фунгистатическое, а в высоких концентрациях - и фунгицидное действие.

### **Нистатин.**

#### **Фармакокинетика**

- Препарат нерастворим в воде и плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта.
- Его биодоступность составляет всего 3-5%.
- Фунгистатических концентраций в сыворотке крови препарат достигает лишь при оральном применении в очень больших дозах.
- Выводится из организма почти целиком с фекалиями в неизменном виде.

### **Леворин**

- Препарат практически нерастворим в воде и так же, как нистатин, обладает низкой биодоступностью при энтеральном применении.

### Натамицин

- Таблетки для приема внутрь покрыты оболочкой, которая защищает препарат от воздействия желудочного сока и позволяет растворяться только в кишечнике.

### Нистатин, леворин, натамицин.

- Вследствие этого спектр их применения достаточно узок: местная терапия при орофарингеальном кандидозе, поверхностном кандидозе пищевода, неинвазивном кандидозе кишечника.

### Нежелательные реакции *Нистатин, леворин, натамицин*

#### При системном применении

- ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Аллергические реакции: сыпь, зуд, синдром Стивенса–Джонсона (редко).

#### При местном применении

- Раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения.

### Нистатин.

#### Формы выпуска

- Нистатин выпускается в лекарственной форме - в виде таблеток, покрытых оболочкой и содержащих 250 000 и 500 000 ЕД препарата.

### Нистатин.

#### *Разовая доза для детей в возрасте*

- до 1 года составляет 100 000 - 125 000 ЕД (75 000-100 000 ЕД/кг),
- от 1 года до 3 лет - 250 000 ЕД,
- старше 3 лет - 1 000 000 - 1 500 000 ЕД.

#### **Взрослые**

- Внутрь - 0,5-1 млн. ЕД каждые 6 ч независимо от еды.
- При кандидозном вульвовагините - по 1-2 вагинальных таблетки на ночь.

Средняя продолжительность лечения составляет 10 - 14 дней.

### Натамицин

#### Формы выпуска

- Таблетки по 0,1 г; вагинальные свечи по 0,1 г; крем, 2%; суспензия, 2,5%; глазная мазь, 1%; глазная суспензия, 5%.
- Входит в состав комбинированного препарата "Пимафукорт".

Мазь и крем содержат: натамицин 10 мг, неомицин 3,5 мг, гидрокортизон-17-бутират 10 мг;

Лосьон - натамицин 10 мг, неомицин 1,75 мг, гидрокортизон-17-бутират 5 мг.

Применяются при дерматозах бактериально-грибковой этиологии.

## Натамицин

### Режимы дозирования

#### Взрослые

- ✓ Внутрь - по 0,1 г каждые 6 ч. При оральном кандидозе - обрабатывать пораженные участки 1-2 мл суспензии 4-6 раз в день. При вульвовагините - по 1 вагинальной свече на ночь.

#### Дети

- Внутрь - по 0,1 г каждые 12 ч. При оральном кандидозе - 0,5 мл суспензии для обработки слизистой.

## Леворин

### Режимы дозирования

#### Взрослые

- Внутрь - по 500 тыс. ЕД каждые 8 ч. При кандидозе полости рта и пищевода - рассасывать таблетки каждые 8-12 ч после еды.

#### Дети

- Внутрь - до 6 лет: по 20-25 тыс. ЕД/кг каждые 8-12 ч, старше 6 лет: 250 тыс. ЕД каждые 8-12 ч.
- Зажечно - 3-10 лет: 1/4 таблетки каждые 8 ч, 10-15 лет: 1/2 таблетки каждые 8 ч.

## Липосомальная форма нистатина (Ниотран, Nyotran - производство Aronex),

- ✓ Главное достоинство ниотрана - активность против всех дрожжей, которые резистентны in vitro к флуконазолу, итраконазолу и липид-ассоциированным комплексам Амфотерицина В.

## Липосомальная форма нистатина (Ниотран, Nyotran - производство Aronex),

- ✓ Выпускают во флаконах по 50 мг (в 50 мл) и 100 мг (в 100 мл), скорость вливания - 2 мл/мин.
- ✓ Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) in vitro составляет 1 мкг/мл.
- ✓ Терапевтические концентрации в крови были получены уже после однократного вливания липосомального нистатина в дозе 2мг/кг.

Gonzalez C.E., Giri N., Shetty D. et al. Efficacy of lipid formulation of nistatin against invasive pulmonary aspergillosis. In: Proceedings and Abstracts of the 36th Interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1996. - Abstr. B54-P.31.

## Азолы

### Азолы (для системного применения):

#### Имидазолы

- ✓ Кетоконазол;

#### Триазолы

- 1 поколение (Флуконазол, Итраконазол);
- 2 поколение (Вориконазол, Равуконазол, Позаконазол).

## Азолы

### Азолы (для местного применения):

#### Имидазолы:

- ✓ Клотримазол;
- ✓ Миконазол;
- ✓ Оксиконазол;
- ✓ Изоконазол;
- ✓ Бифоназол;
- ✓ Эконазол.

### Механизм действия азолов

- Азолы ингибируют у грибов фермент C14- $\alpha$  - деметилазу системы цитохрома P450, которая отвечает за конверсию ланостерола в эргостерол.
- Это ведет к истощению эргостерола в мембране грибной клетки и ее гибели.
- Активность *in vitro* у азолов варьирует и не всегда может совпадать с клинической активностью.

### Мишени антимикотиков

Стадии биосинтеза эргостерина и ферменты-мишени, на которые действуют антимикотики.



### Наиболее старые (ранние) азолы (клотримазол и миконазол)

- Клотримазол и миконазол, открытые в 1969 г., плохо абсорбируются при приеме *per os*, при этом клотримазол не может быть введен парентерально и используется почти исключительно для местного лечения орального и вагинального кандидоза.

### МИКОНАЗОЛ (Дактарин)

- Миконазол как для энтерального, так и для внутривенного введения не нашел широкого применения в клинической практике, а в литературе имеются лишь отдельные работы, посвященные его использованию.

Использование препарата ограничено его:

- ✓ Побочными эффектами;
- ✓ Особенности фармакокинетики –
  - Препарат плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта;
  - Проникает через гематоэнцефалический барьер плохо и концентрация в ликворе составляет от 10 до 40% от уровня в плазме.

Применение его с целью профилактики микозов, нецелесообразно.

### МИКОНАЗОЛ (Дактарин)

Препарат дает многочисленные нежелательные эффекты:

- Поражение печени;
- Поражение ЦНС;
- Поражение системы кроветворения;
- Аллергические реакции;
- Желудочно-кишечные расстройства проявляются тошнотой, срыгиваниями, рвотой и диареей;
- После внутривенного введения возможны транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз, озноб, лихорадка, головокружение, кожная сыпь;
- В месте инъекций при многократном введении может развиваться тромбоз.

### МИКОНАЗОЛ (Дактарин)

#### Формы выпуска

- "Микозолон" (мазь: в 1 г - 20 мг миконазола и 2,5 мг преднизолона) - применяется при поражениях кожи смешанной грибково-бактериальной этиологии, сопровождающихся выраженным воспалением и зудом.
- "Клион-Д" (вагинальные таблетки: миконазол 0,1 г, метронидазол 0,1 г) - используется для лечения кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза. Применяется по 1 таблетке во влагалище перед сном.

### КЛОТРИМАЗОЛ (Канестен)

#### Спектр активности

- ✓ Активен в отношении большинства штаммов *Candida* spp.,
- ✓ дерматофитов (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.);
- ✓ *Scopulariopsis brevicaulis*;
- ✓ Аспергилл.

Обладает широким спектром противогрибковой активности, но основное значение имеет активность против кандид.

#### Показания

- ✓ Дерматофитозы (трихофития, микроспория, эпидермофития).
- ✓ Онихомикозы.
- ✓ Кандидоз кожи и слизистых оболочек.
- ✓ Кандидозный вульвовагинит.

### КЛОТРИМАЗОЛ (Канестен)

#### Формы выпуска

- ✓ Крем, 1%; раствор, 1%; вагинальные таблетки по 0,1 г.
- ✓ *Входит в состав комбинированного препарата "Тридерм"* (мазь и крем, содержащие клотримазол 1%, гентамицин 0,1% и бетаметазон 0,05%), который применяется при дерматитах, осложненных вторичной инфекцией, и эпидермофитии стоп.

### Препараты для местного применения

#### Имидазолы:

- ✓ Миконазол;
- ✓ Клотримазол;
- ✓ Оксиконазол;
- ✓ Изоконазол;
- ✓ Бифоназол;
- ✓ Эконазол.

- ☐ Препараты имеют практически сходный спектр активности;
- ☐ Не отмечается достоверных отличий по клинической эффективности.

### Комбинированные противогрибковые препараты

- *Полижинакс*: нистатин, сульфат полимиксина, сульфат неомицина.
- *Пимафукорт*: натамицин, неомицин, гидрокортизон.
- *Нео-Пенотран*: метронидазол, миконазол.
- *Клион – Д*: метронидазол, миконазол.
- *Тержинан*: нистатин, тернидазол, неомицин, преднизолон.

### Азолы для системного применения

- Кетоконазол, выделен в 1978 г.
- Флуконазол, синтезирован в 1981 г.
- Итраконазол, был открыт в 1986 г.

### Кетоконазол (низорал)

#### Спектр активности

- По широте спектра противогрибковой активности близок к амфотерицину В.
- В отличие от последнего действует на дерматофиты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.) и *Pseudoallescheria boydii*, но не действует на аспергиллы и мукор.



#### Спектр активности антифунгальных азолов

Возбудитель	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
<i>Candida albicans</i>	++	+++	++++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++
<i>C. krusei</i>	+	++	0
<i>C. glabrata</i>	+	++	0
<i>C. parapsilosis</i>	++	+++	++++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	++	+++
<i>Aspergillus spp.</i>	0	+++	0
<i>Fusarium spp.</i>	0	<	<
<i>Pseudallescheria boydii</i>	+	+++	++
Класс <i>Zygomycetes</i>	0	0	0
Возб. феогифомикозов	+	+++	0
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	++++	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+++	+
<i>Coccidioides immitis</i>	++	+++	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	++++	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	+++	++++	++

#### Итраконазол (Орунгал)

##### Спектр активности

- ✓ Препарат подобен кетоконазолу, но характеризуется более широким спектром действия.
- ✓ Принципиальное значение имеет активность итраконазола в отношении к аспергилл.
- ✓ Итраконазол эффективен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*) и дрожжевых грибов, в частности *Candida spp.* (включая *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.krusei*).
- ✓ К препарату чувствительны также плесневые грибы: *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*.

#### Спектр активности антифунгальных азолов

Возбудитель	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
<i>Candida albicans</i>	++	+++	++++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++
<i>C. krusei</i>	+	++	0
<i>C. glabrata</i>	+	++	0
<i>C. parapsilosis</i>	++	+++	++++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	++	+++
<i>Aspergillus spp.</i>	0	+++	0
<i>Fusarium spp.</i>	0	<	<
<i>Pseudallescheria boydii</i>	+	+++	++
Класс <i>Zygomycetes</i>	0	0	0
Возб. феогифомикозов	+	+++	+
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	++++	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+++	+
<i>Coccidioides immitis</i>	++	+++	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	++++	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	+++	++++	++

#### Флуконазол (дифлюкан)

##### Спектр активности

- Препарат имеет меньший спектр активности по сравнению с амфотерицином В, итраконазолом и кетоконазолом.
- Наиболее активен против трех разновидностей кандид (*C.albicans*, *C.purapsilosis*, *C.tropicalis*).
- Препарат активен в отношении криптококка и кокцидиоиды, в меньшей степени - против дерматофитов, паракокцидиоиды, бластомицетов, гистоплазм, споротрикса.

#### Спектр активности антифунгальных азолов

Возбудитель	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
<i>Candida albicans</i>	++	+++	++++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++
<i>C. krusei</i>	+	++	0
<i>C. glabrata</i>	+	++	0
<i>C. parapsilosis</i>	++	+++	++++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	++	+++
<i>Aspergillus spp.</i>	0	+++	0
<i>Fusarium spp.</i>	0	<	<
<i>Pseudallescheria boydii</i>	+	+++	++
Класс <i>Zygomycetes</i>	0	0	0
Возб. феогифомикозов	+	+++	+
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	++++	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+++	+
<i>Coccidioides immitis</i>	++	+++	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	++++	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	+++	++++	++

#### Сравнительная фармакокинетика азолов

Параметры	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол	Вориконазол
Введение	Per os	Per os	Per os/вв	Per os/вв
Влияния на абсорбцию при приеме:				Принимают натощак
-кислотность	+++	++	0	
-жирная пища	+	+++	0	
Биодоступность, %	75	>70	>80	
Связь с белками, %	99	99	11	
Макс. конц. после приема 200 мг (мкг/мл)	3-5	1,0	10	1-2,5
Метаболизм и экскреция	печень	печень	почки	печень
Период полувыведения	1-4	21-37	27-37	6-24
Активное вещество в моче	2-4	<1	80	5
Проникновение в СМЖ, %	<10	<1	50-90	50

### Нежелательные реакции Общие для всех системных азолов

- ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор.
- ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.
- Аллергические реакции: сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона (чаще при использовании флуконазола).
- Гематологические реакции: тромбоцитопения, агранулоцитоз.
- Печень: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха.

### Нежелательные реакции Дополнительно для кетоконазола

- Печень: повышение активности печеночных трансаминаз, что наблюдается практически у каждого десятого пациента, тяжелые гепатотоксические реакции, вплоть до развития гепатита.
- Фотобоязнь, кожный зуд, артралгии, алопеция и тромбоцитопения.
- Эндокринная система: нарушение выработки тестостерона и кортикостероидов, сопровождающееся у мужчин гинекомастией, олигоспермией, импотенцией, у женщин — нарушением менструального цикла.

### Кетоконазол (низорал)

- Учитывая возможность эндокринных нарушений, терапию кетоконазолом следует начинать не ранее, чем через 2 нед после отмены глюкокортикоидов.

### Нежелательные реакции Дополнительно для итраконазола

При применении в высоких дозах (более 0,4-0,6 г/сут) возможны:

- Сердечно-сосудистая система: застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.
- Печень: гепатотоксические реакции (редко)
- Метаболические нарушения: гипокалиемия, отеки.
- Эндокринная система: надпочечниковая недостаточность.

### Нежелательные реакции Дополнительно для флуконазола

- Флуконазол хорошо переносится, при его использовании даже у недоношенных и доношенных новорожденных и детей раннего возраста не отмечено каких-либо серьезных нежелательных явлений.
- По данным литературы, наиболее распространенный побочный эффект - тошнота - встречается не более чем в 3 - 3,5% случаев.
- Еще реже отмечаются головная боль, сыпь, рвота, боль в животе и диарея.
- При длительной терапии флуконазолом следует контролировать функцию печени и почек по крайней мере 1 раз в 2 - 4 нед.

### Лекарственные взаимодействия антифунгальных азолов

Препарат	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
Увеличивают клиренс азолов			
Рифампицин	++++	++++	++
Рифабутин	+++	+++	+
Фенитоин	+++	+++	0
Изониазид	+++	0	0
Повышается уровень лекарственных препаратов при совместном приеме с азолами.			
Фенитоин	++	++	+
Карбамазепин	++	++	+
Варфарин	++	++	+
Циклоспорин	+++	+++	+
Терфенадин	+++	++	+
Астемизол	++	++	?
Сульфонилмочевина	+	+	+
Дигоксин	+	+	+
Снижают уровень азолов			
Кларитромицин			+

### Лекарственные взаимодействия антифунгальных азолов

- ✓ Антациды, холиноблокаторы, H<sub>2</sub>-блокаторы и ингибиторы протонного насоса, снижая кислотность в желудке, ухудшают всасывание итраконазола и кетоконазола, что приводит к снижению их концентрации в плазме на 50%.
- ✓ Поэтому антифунгинальные препараты необходимо принимать за 2 ч до приема этих препаратов.
- ✓ Для флуконазола данное взаимодействие отсутствует.

### Кетоконазол (низорал)

#### Дозировка Взрослые

- ✓ Внутрь - 0,4 г один раз в сутки во время еды в течение 6-12 месяцев;
- ✓ При кандидозном вульвовагините - по 0,4 г/сут. в течение 5 дней.

#### Дети

- ✓ Внутрь - 3 мг/кг/сут. в 1 прием.
- ✓ Новорожденным и детям раннего возраста препарат назначают из расчета 2,5 - 5 мг/кг, далее при массе до 20 кг - 50 мг/сут., от 20 до 40 кг - 100 мг/сут., и более 40 кг - 200 мг/сут.
- ✓ Длительность курса в зависимости от заболевания составляет от 2 - 4 нед (например, при кандидозе желудочно-кишечного тракта) до нескольких месяцев (при онхомикозах).

### Итраконазол (Орунгал)

#### Взрослые

- При кандидозе слизистой рта и глотки - 0,1-0,2 г/сут. в 1-2 приема в течение 15 дней.
- При кандидозном вульвовагините - по 0,2 г каждые 12 ч (1 день) или по 0,2 г ежедневно в течение 3 дней.
- При дерматофитозах - по 0,1 г/сут. в течение 30 дней или по 0,2 г каждые 12 ч в течение 7 дней.

Старшим детям его назначают по 100 - 200 мг 1 - 2 раза в сутки в зависимости от формы и тяжести заболевания.

Длительность курса варьирует от 1 - 3 дней при генитальном кандидозе до 6 - 8 мес. при системных микозах

### Флуконазол (дифлюкан)

#### Взрослые

- При кандидозе кожи и слизистых - внутрь или внутривенно капельно 0,1 г/сут. в одно введение (в первые сутки можно вводить 0,2 г) в течение 7-14 дней (иногда до 1 месяца).
- При кандидозном цистите - внутрь в 1-й день 0,2 г, далее по 0,1 г/сут. в течение 4 дней.
- При криптококкозе и системном кандидозе - внутривенно капельно в 1-й день - 0,4 г, в последующие дни по 0,2 г, при стабилизации состояния - внутрь по 0,1-0,2 г/сут., курс 6-12 месяцев.
- При дерматофитозах - внутрь 0,05 г/сут. в течение 4-6 недель.
- При кандидозном вульвовагините - внутрь 0,15 г однократно.

### Флуконазол (дифлюкан)

Дети – препарат можно назначать детям любого возраста, начиная с периода новорожденности.

- При системном кандидозе и криптококкозе - внутрь или внутривенно капельно 3-6 мг/кг/сут. в одно введение, при тяжелом течении системных микозов препарат назначают внутривенно в максимальных дозировках: новорожденным и детям раннего возраста - из расчета 12 - 15 мг на 1 кг массы тела в сутки, у старших - 200 - 400 мг/сут.
- Длительность курса терапии зависит от клинической эффективности и может составлять от 2 - 4 до 6 - 8 нед.
- При вагинальном кандидозе рекомендуется однократное применение флуконазола 3 мг/кг/сут, однако для снижения частоты рецидивов возможно повторное назначение.

### Препараты выбора при различных грибковых инфекциях.

Заболевание	Лечение
Кандидоз: -кандидемия -острый диссеминированный -хронический диссеминированный (гепатоспленический)	Амфотерицин В или флуконазол Амфотерицин В или флуконазол Флуконазол
Криптококкоз: -легочный -диссеминированный -с поражением ЦНС -превентивная при ВИЧ-инфекции	Амфотерицин В или флуконазол Амфотерицин В или флуконазол Амфотерицин В или флуконазол Флуконазол
Аспергиллез	Стандартный амфотерицин В или липосомальные формы. Итраконазол как препарат второй линии.
Кокцидиомикоз - легкой и средней тяжести (легочный, диссеминированный) -тяжелый	Флуконазол Амфотерицин В или флуконазол
Трихоспироз	Флуконазол или амфотерицин В
Фузариоз	Амфотерицин В обычный или липосомальный
Зигомикоз ( <i>Mucor spp.</i> )	Амфотерицин В
Паракокцидиомикоз - легкой и средней степени тяжести - тяжелый	Итраконазол Амфотерицин В
Псевдоаллергический	Кетоконазол или итраконазол

### Вориконазол (Voriconazole)

- ✓ Препарат создан в 1995 г., является производным флуконазола.
- ✓ Вориконазол зарегистрирован для применения в России в 2004 г. под названием Вифенд.

Hitchcock C.A., Pye G.W., Oliver G.P. et al. UK-109, 496, a novel, wide-spectrum triazole derivate for treatment of fungal infections: antifungal activity and selectivity in vitro In: Proceedings and Abstracts of the 35th Intersciences conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.-Absstr. F72.-P.125.

### Вориконазол (Voriconazole)

- ✓ Он в десятки раз более активен, чем флуконазол, при воздействии против *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.* и *Candida spp.*, включая *C. krusei* и *C. glabrata*, резистентных к флуконазолу.

Hitchcock C.A., Pye G.W., Oliver G.P. et al. UK-109, 496, a novel, wide-spectrum triazole derivate for treatment of fungal infections: antifungal activity and selectivity in vitro In: Proceedings and Abstracts of the 35th Intersciences conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.-Absstr. F72.-P.125.

### Вориконазол (Voriconazole)

- ✓ Препарат высокоактивен против *Aspergillus spp.*, в том числе - резистентных к амфотерицину В *A. terreus* и *A. nidulans*.
- ✓ Препарат активен против штаммов *A. fumigatus*, резистентных к итраконазолу.
- ✓ В отличие от амфотерицина В и итраконазола, вориконазол обладает фунгицидной активностью против *Scedosporium spp.* и *Fusarium spp.*

Sutton D.A., Fothergill A.W., Barchiesi F.J. et al. In vitro activity of voriconazole against dimorphic fungi In: Proceedings and Abstracts of the 36th Intersciences conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1996.-Abstr. F85-P.114.

### Вориконазол (Voriconazole)

- ✓ Активность in vitro установлена для эндемичных патогенов (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* и *Histoplasma capsulatum*).

Sutton D.A., Fothergill A.W., Barchiesi F.J. et al. In vitro activity of voriconazole against dimorphic fungi In: Proceedings and Abstracts of the 36th Intersciences conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1996.-Abstr. F85-P.114.

### Вориконазол (Voriconazole)

- ✓ Препарат выпускают в лекарственных формах для орального и внутривенного применения,
- ✓ Биологическая доступность ЛС - более 80%, однако, следует учитывать, что прием препарата в течение часа после приема пищи уменьшает ее.
- ✓ При поступлении в организм 60% активного вещества связывается с протеинами сыворотки крови.
- ✓ Хорошо проникает в ткани организма, включая мозг и цереброспинальную жидкость, низкий уровень побочных эффектов.
- ✓ Метаболизм происходит через систему цитохрома P450: изоферменты CYP2C9, CYP3A4 и CYP 2C19.
- ✓ Вориконазол может ингибировать активность CYP 2C9, CYP2C19 и в меньшей степени - CYP 3A4

### Вориконазол (Voriconazole)

#### Лекарственные взаимодействия.

- ✓ Концентрация вориконазола в плазме может существенно снижаться при совместном использовании рифампицина, карбамазепина и длительно действующих барбитуратов.
- ✓ Циметидин, ранитидин, эритромицин, азитромицин и индинавир незначительно снижают концентрацию вориконазола в плазме.
- ✓ Сам вориконазол может замедлять метаболизм цизаприда и хинидина, возрастание концентраций которых может сопровождаться удлинением интервала QT в ЭКГ и развитием желудочковых аритмий.

### Вориконазол (Voriconazole)

#### Нежелательные побочные реакции

- ✓ Наиболее частым нежелательным явлением, не отмеченным при использовании других азолов, является обратимое изменение зрения.
- ✓ Кроме того, возможно развитие кожной сыпи, повышение уровня трансаминаз и билирубина, а также фотосенсибилизация.
- ✓ Все эти явления обычно преходящи и не ведут к отмене или снижению дозы препарата.
- ✓ Безопасность применения вориконазола у детей до 2 лет не изучена.

*Jeu L., Piacenti F.J., Lyakhovetskiy A.G., et al. Voriconazole  
// Clin Ther. -2003.- Vol. 25, №5.- P. 1321-81.*

### Вориконазол (Voriconazole)

#### Отличительные особенности вориконазола:

- ✓ широкий спектр антифунгальной активности;
- ✓ возможность индивидуальной вариабельности фармакокинетики;
- ✓ является препаратом выбора при лечении инвазивного аспергиллеза, фузариоза, сцедоспориоза, а также микозов ЦНС;
- ✓ высокий профиль безопасности у пациентов старше 2 лет;
- ✓ безопасность для детей до 2 лет не установлена;
- ✓ рекомендуемые дозы для пациентов старше 2 лет – по 6 мг/кг каждые 12 часов (в течение первых 24 ч), затем – по 4 мг/кг каждые 12 часа.

### Равуконазол (Ravuconazole, BMS-207147)

- ✓ Является производным флуконазола.
- ✓ Показал высокую активность *in vitro* и высокую эффективность на экспериментальных моделях инвазивного аспергиллеза, которые были сравнимы с Амф-В, а также более высокую активность, чем итраконазол и флуконазол, против *Candida spp.* (включая *C. krusei*), *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Fusarium* и *Blastomyces*.

*Saxon M. Interscience conference on antimicrobial agent and chemotherapy -40th meeting (Part IX)- Toronto, Canada.-17-20 September, 2000.*

### Равуконазол (Ravuconazole, BMS-207147)

- ✓ Период полувыведения был очень длинным и составлял от 5 до 8 дней, при этом отмечалась хорошая биодоступность и переносимость.
- ✓ Именно длительный период полувыведения требует изучения в плане побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

### Позаконазол (Posaconazole, SCH -56592)

- ✓ Является триазолом второго поколения и структурным аналогом итраконазола.
- ✓ Препарат обладает низкой растворимостью в воде (менее 2 мг/мл), выпускают его только для орального применения (в таблетках по 100 мг и оральная суспензия).
- ✓ Уровень ингибции C14a - деметилазы у *A. flavus* и *A. fumigatus* для позаконазола в 10 раз выше, чем у итраконазола.

### Позаконазол (Posaconazole, SCH -56592)

- ✓ Период полувыведения составил от 15 до 25 часов и зависел от дозировки.
- ✓ Препарат плохо проникает в спинномозговую жидкость, однако некоторый положительный эффект при поражениях ЦНС отмечен.
- ✓ Исследованиями на животных показано, что достижение концентрации позаконазола в плазме 1-2 мкг/мл было эффективным в эрадикации большинства летальных системных грибковых инфекций.

### ЭХИНОКАНДИНЫ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

- ✓ Эхинокандины - циклические липопротеиновые фунгицидные агенты, которые препятствуют синтезу клеточной стенки вследствие неконкурентной ингибиции синтеза 1,3-β-D-глюкана - фермента, отсутствующего у млекопитающих.
- ✓ Такая ингибиция высоко специфична и даже короткая экспозиция препарата ведет к гибели клетки гриба.

### Механизм действия

- Эхинокандины ингибируют синтез 1,3-β-D-глюкана
  - 1,3-β-D-глюкан образует спиралевидные цепи, которые необходимы для обеспечения прочности клеточной стенки.
  - Ингибирование синтеза 1,3-β-D-глюкана приводит к дестабилизации клеточной стенки, приводя в конечном счете к лизису клетки.

### ЭХИНОКАНДИНЫ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

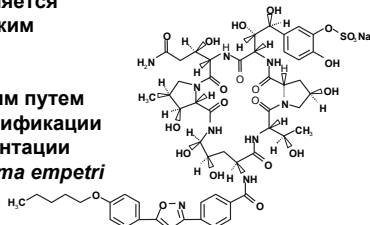
- Первым препаратом этого класса, разрешенным к применению, является **каспофунгин** (**Кансидас, Cancidas®**, **МК-0991**) фирмы Merck, выпускаемый в лекарственной форме для внутривенного введения (флакон содержит 50 мг препарата, который разводят в 0,9% растворе натрия хлорида).
- Вторым препаратом данной группы является **микафунгин**.

### Микафунгин

- Микафунгин относится к противогрибковым препаратам класса эхинокандинов.
- Микафунгин является стерильным лиофилизированным продуктом для внутривенной инфузии.

### Химическая структура микафунгина (микафунгин натрия)

- Микафунгин является полусинтетическим липопептидом (эхинокандин), синтезированным путем химической модификации продукта ферментации гриба *Coleophoma empetri* F-11899



Химическое наименование: натрия 5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(R)-2-карбамоил-1-гидроксиэтил]-11,20,21,25-тетрагидрокси-15-[(R)-1-гидроксиэтил]-26-метил-2,5,8,14,17,23-гексаоксо-18-[4-[5-(4-пентилоксибензил)оксосазол-3-ил]бензоламин]-1,4,7,13,16,22-гексааза-трицикло-[22.3.0.0<sup>9,13</sup>] гептакос-6-ил]-1,2-дигидроксиэтил]-2-гидроксибензилсульфат

Химическая формула:  $C_{58}H_{70}N_6NaO_{23}S$

Молекулярный вес: 1292,26 дальтон

### Данные доклинических исследований микафунгина: резюме

- Является фунгицидным препаратом с широким спектром активности в отношении всех основных видов грибов рода *Candida*.
- Показывает более высокую *in vitro* активность, чем другие эхинокандины, в отношении *C. glabrata*
- Остается эффективным в отношении штаммов *Candida* spp., которые резистентны к азоловым антимикотикам.
- Пограничный показатель чувствительности, предложенный для микафунгина, составляет  $\leq 1$  мкг/мл.

### Спектр активности микафунгина (микафунгин натрия)

- В двух отдельных исследованиях микафунгин показал высокую *in vitro* активность в отношении грибов рода *Candida*, включая как *C. albicans*, так и не-*albicans* виды.<sup>1,2</sup>
- Все виды *Candida* spp. имели МПК в пределах показателей чувствительности ( $\leq 2$  мкг/мл).

Pfaller MA, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008; 46:150–156.  
Dannaoui E, et al. Comparative in vitro activity of caspofungin and micafungin, using the method of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), against yeasts isolates from France (2005–2006). *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:778–781.

### Спектр активности микафунгина (микафунгин натрия)

- Микафунгин более активен *in vitro*, чем каспофунгин и анидулафунгин, в отношении *C. glabrata* и сохраняет активность в отношении штаммов *C. glabrata*, нечувствительных как к анидулафунгину, так и каспофунгину.
- Микафунгин также продемонстрировал активность в отношении штаммов, имеющих приобретенную или природную резистентность к флуконазолу, итраконазолу и амфотерицину В.

Pfaller MA, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008; 46:150–156.

### Спектр активности микафунгина (микафунгин натрия)

- Микафунгин показал выраженную *in vitro* активность в отношении различных видов грибов рода *Aspergillus*, с показателями МПК  $\leq 0.01$  мкг/мл в отношении большинства протестированных видов.<sup>1</sup>

Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20:121–136.

### Резистентность к микафунгину

- Низкий риск спонтанного развития резистентности
  - Экспериментальные исследования с серийными пассажами приводили к незначительному двукратному увеличению МПК<sup>1</sup>
- Отсутствие перекрестной резистентности с азолами<sup>2</sup>
  - Различные клеточные мишени действия
- Отдельные случаи перекрестной резистентности штаммов *Candida* к эхинокандинам<sup>3,4</sup>
  - Обычно были связаны с терапией каспофунгином
- Фенотипы резистентности могут различаться между эхинокандинами
  - Некоторые штаммы *C. Parapsilosis*, резистентные к каспофунгину и анидулафунгину, остаются чувствительными к микафунгину<sup>5</sup>

1. Maki K, et al. 38th ICAAC. San Diego, CA, USA; 24–27 Sep 1998; Abstract F-141;  
2. Takakura S, et al. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:283–9;  
3. Hernandez S, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1382–3;  
4. Miller CD, et al. *Pharmacotherapy* 2006; 26:877–80; 5. Vescan I, et al. 47th ICAAC. Chicago, IL, USA, 17–20 Sep 2007; Abstract M-532

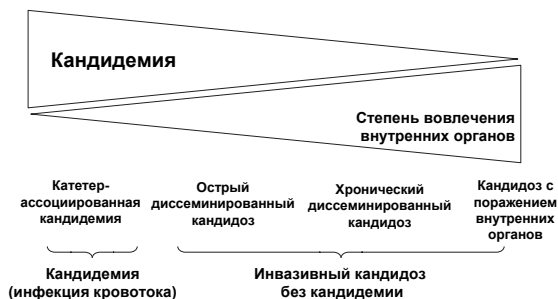
### Фармакокинетика микафунгина: резюме

- Микафунгин обладает линейной фармакокинетикой как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с инвазивными грибковыми инфекциями.
  - Линейная ФК позволяет получить предсказуемое увеличение плазменной концентрации при увеличении дозы препарата.
- Микафунгин также обладает линейной фармакокинетикой у пациентов детского возраста.
- При назначении микафунгина клинически значимые лекарственные взаимодействия встречаются редко.

### Показания к назначению к микафунгина

- Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов с трансплантацией костного мозга;
- Инфекции *Candida* spp., включая инвазивный кандидоз, кандидемию и кандидоз пищевода;
- Инвазивный аспергиллез;
- Кандидоз пищевода.

## Классификация системного кандидоза



Courtesy of [www.doctorfungus.org](http://www.doctorfungus.org) © 2007

## Рекомендации по терапии пациентов с системным кандидозом: США

Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
<b>Пациенты без нейтропении</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Флуконазол или</li> <li>➢ <u>Эхинокандины</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Амфотерицин В (Л) или</li> <li>➢ Амфотерицин В (Д) или</li> <li>➢ Вориконазол</li> </ul>	Эхинокандины предпочтительны при среднетяжелом / тяжелом состоянии и предшествующем приеме азолов
<b>Пациенты с нейтропенией</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Амфотерицин В (Л) или</li> <li>➢ Каспофунгин или</li> <li>➢ Вориконазол</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Амфотерицин В (Л) или</li> <li>➢ Итраконазол</li> </ul>	

## Рекомендации по дозированию микафунгина: взрослые, подростки старше 16 лет и пожилые пациенты

Показание	Дозы	
	Масса тела > 40 кг	Масса тела ≤ 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/сут*	2 мг/кг/сут*
Лечение кандидоза пищевода	150 мг/сут	3 мг/кг/сут
Профилактика кандидоза	50 мг/сут	1 мг/кг/сут

\* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/сут у пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг/сут у пациентов ≤ 40 кг.

Инструкция по медицинскому применению препарата Микамин от 10.11.2009

## Рекомендации по дозированию микафунгина: дети (включая новорожденных) и подростки в возрасте до 16 лет

- Микафунгин является единственным эхинокандином, разрешенным для применения у детей до 3-х месячного возраста, включая новорожденных.
- Эффективность микафунгина у детей с системным кандидозом подтверждена в клинических исследованиях.
  - Микафунгин был сравним по эффективности с ЛАМВ как у пациентов с нейтропенией, так и без нее.
  - Микафунгин эффективен в отношении как *C. albicans*, так и не-*albicans* видов грибов рода *Candida*.
- Микафунгин также эффективен в качестве средства профилактики инвазивных грибковых инфекций у детей с ТКСК.

## Рекомендации по дозированию микафунгина: дети (включая новорожденных) и подростки в возрасте до 16 лет

Показание	Доза	
	Масса тела > 40 кг	Масса тела ≤ 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/сут*	2 мг/кг/сут*
Профилактика кандидоза	50 мг/сут	1 мг/кг/сут

\* \* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/сут у пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг/сут у пациентов ≤ 40 кг.

Инструкция по медицинскому применению препарата Микамин от 10.11.2009

## Продолжительность терапии

- **Инвазивный кандидоз:**
  - Микафунгин должен применяться минимум в течение 14 дней;
  - лечение следует продолжать в течение как минимум 1 недели после разрешения клинических признаков и симптомов и получения двух последовательных отрицательных результатов исследования гемокультуры.
- **Кандидоз пищевода:**
  - Микафунгин должен применяться как минимум в течение 1 недели после разрешения клинических признаков и симптомов.
- **Профилактика кандидоза:**
  - Микафунгин должен применяться как минимум в течение 1 недели после восстановления уровня нейтрофилов.

Инструкция по медицинскому применению препарата Микамин от 10.11.2009



### Применение у отдельных групп

- Нет необходимости в коррекции доз микафунгина у пациентов с учетом
  - ✓ Возраста
  - ✓ Пола
  - ✓ Почечной недостаточности
  - ✓ Наличия легкой/среднетяжелой печеночной недостаточности<sup>1-3</sup>
- Микафунгин не исследовался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому у данной категории больных его применение не рекомендовано<sup>3</sup>.

1. Groll AH, et al. Expert Opin Investig Drugs 2005; 14:489-509;

2. Hebert MF, et al. J Clin Pharmacol 2005; 45:1018-24;

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Микафин от 10.11.2009

### Клиническая эффективность микафунгина: резюме

- При лечении системного кандидоза микафунгин как минимум так же эффективен, как ЛАМВ и каспофунгин.
  - Хороший ответ на терапию у пациентов с нейтропенией или без нее
  - Сравнимая эффективность при лечении инфекций, вызванных как *Candida albicans*, так и не-*albicans* видами грибов рода *Candida*
  - В сравнении с каспофунгином показал в количественном отношении более высокую эффективность при инфицировании *C. glabrata*
  - Сравним по эффективности с ЛАМВ при лечении кандидемии и инвазивного кандидоза
- Микафунгин является единственным эхинокандином, разрешенным для терапии инвазивного кандидоза у детей до 3-х месяцев (включая новорожденных)
- При профилактике инвазивных грибковых инфекций по эффективности превосходит флуконазол
- Эффективность при кандидозе пищевода сравнима с флуконазолом

### Каспофунгин

- Каспофунгин проявляет фунгицидную активность против *Candida* spp., включая резистентные к азолам *C. krusei* и *C. glabrata* или резистентные к АМВ штаммы *C. lusitanae*.
- Каспофунгин фунгистатически действует на *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus*, в том числе на резистентные к амфотерицину В изоляты.
- Активен против *Acremonium*, *Curvularia*, *Bipolaris*, *Trichoderma* и *Alternaria* spp.

### Каспофунгин

- Каспофунгин не активен в отношении *Cryptococcus neoformans*, что связано с низким содержанием 1,3-b-D-глюкана в клеточной стенке этого микромицета, а также малой проницаемостью препарата через полисахаридную капсулу.
- Не активен в отношении *Fusarium* spp. и *Trichosporon beigelii*, *Paecilomyces lilacinus* и *Scedosporium prolificans*.

### Каспофунгин

- Препарат, прежде всего, предназначен для антифунгальной терапии больных инвазивными формами аспергиллеза, резистентным к стандартной терапии или с непереносимостью других антифунгальных препаратов.

### Каспофунгин

- Каспофунгин применяют только внутривенно, биодоступность при пероральном приеме низкая.
- Отличается высокой (97%) связью с белками.
- Создает высокие концентрации в почках, печени, селезенке и легких, не столь высокие – в головном мозге.
- Каспофунгин метаболизируется в печени, метаболизм неокислительный, несвязанный с изоферментами цитохрома P450.
- Почечный клиренс минимальный, модификации дозы при почечной недостаточности не требуется.
- Время полувыведения - 9-11 часов.

### Каспофунгин

Нежелательные побочные эффекты:  
лихорадка:

- ✓ Флебиты;
- ✓ Тромбофлебиты в месте вливаний;
- ✓ Головную боль;
- ✓ Тошноту;
- ✓ Сыпь;
- ✓ Покраснение кожи;
- ✓ Умеренное повышение уровня ферментов печени;
- ✓ Случаи анафилаксии.

### Каспофунгин

Для каспофунгина характерны:

- ✓ Широкий спектр антифунгальной активности;
- ✓ Высокая эффективность при инвазивном кандидозе, рефрактерном инвазивном аспергиллезе и фебрильной нейтропении;
- ✓ Высокий профиль безопасности;
- ✓ Окончательная эффективность и безопасность для детей до 14 лет не установлены, поэтому препарат в данной популяции используют только по жизненным показаниям;
- ✓ Рекомендуемые дозы - 70 мг/м<sup>2</sup> как нагрузочная доза и далее 50 мг/м<sup>2</sup> один раз в день.

### Аллиламины

К аллиламинам, являющимся синтетическими антимикотиками, относятся:

- ✓ Тербинафин (Ламизил, тербизил, экзифин), применяемый внутрь и местно;
- ✓ Нафтифин предназначенный для местного использования.

Обладают как фунгистатическим, так и фунгицидным эффектом.

### Аллиламины

Механизм действия

- ✓ Аллиламины синтетические фунгицидные агенты, являющиеся ингибиторами фермента скваленэпоксидазы, который вместе со скваленциклазой переводит сквален в ланостерол.
- ✓ В стенке гриба, если сквален не переходит в ланостерол, конверсия ланостерола в эргостерол блокируется.
- ✓ В результате истощения эргостерола повреждается клеточная мембрана гриба.

### Мишени антимикотиков

Стадии биосинтеза эргостерина и ферменты-мишени, на которые действуют антимикотики.



### Чувствительность грибов к антимикотическим препаратам системного действия

Грибы	Амф - В	Кетоконазол	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Каспофунгин	Тербинафин
<i>C.albicans</i>	++	++	++	++	++	++	+
<i>C.tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	+
<i>C.parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	+	+
<i>C.glabrata</i>	+	+	0	+	++	++	+
<i>C.krusei</i>	+	+	0	+	++	+	+
<i>C.lusitanae</i>	0	+	++	+	++	+	+

### Чувствительность грибов к антимикотическим препаратам системного действия

Грибы	Амф - В	Кетоконазол	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Каспофунгин	Тербинафин
<i>Aspergillus</i> spp.	++	0	0	+	++	++	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	++	+	++	+	+	0	+
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	+	+	+	+	+	+
<i>M. furfur</i>	+	+	+	+	+	+	++?!
Возбудители мукормикоза	+	+	+	+	0	+	+
Возбудители бластомикоза	++	+	+	+	+	+	+
Дерматомицеты	0	+	+	+	+	0	++

### Аллиламины

#### Спектр активности

- ✓ К ним чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), *M.furfur*, кандиды, аспергиллы, гистоплазмы, бластомицеты, криптококк, споротрикс, возбудители хромомикоза.
- ✓ Тербинафин неэффективен при лечении отрубевидного лишая (*M.furfur*), поскольку создаваемые им концентрации в роговом слое не высоки для достаточного лечебного эффекта.

### Аллиламины

#### Показания

- ✓ Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория (при ограниченном поражении - местно, при распространенном - внутрь).
- ✓ Микоз волосистой части головы (внутрь).
- ✓ Онихомикоз (внутрь).
- ✓ Хромомикоз (внутрь).
- ✓ Кандидоз кожи (местно).
- ✓ Отрубевидный лишай (местно).

### Тербинафин (ламизил)

#### Фармакокинетика

- ✓ Тербинафин хорошо всасывается в ЖКТ, причем биодоступность практически не зависит от приема пищи.
- ✓ Практически полностью (на 99%) связывается с белками плазмы. Обладая высокой липофильностью, тербинафин распределяется во многие ткани.
- ✓ Диффундируя через кожу, а также выделяясь с секретами сальных и потовых желез, создает высокие концентрации в роговом слое эпидермиса в 75 раз, а в эпидермисе и дерме - в 25 раз превышающие плазменные.
- ✓ Метаболизируется в печени, выводится почками.
- ✓ Период полувыведения — 11–17 ч, возрастает при почечной и печеночной недостаточности.

### Тербинафин (ламизил)

#### Фармакокинетика

- ✓ При местном применении системная абсорбция тербинафина менее 5%, нафтифина — 4–6%.
- ✓ Препараты создают высокие концентрации в различных слоях кожи, превышающие МПК для основных возбудителей дерматомикозов.
- ✓ Всосавшаяся порция нафтифина частично метаболизируется в печени, выводится с мочой и с калом.

### Аллиламины

#### Нежелательные реакции

##### Тербинафин внутрь

- ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, изменения и потеря вкуса.
- ЦНС: головная боль, головокружение.
- Аллергические реакции: сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона.
- Гематологические реакции: нейтропения, панцитопения.
- Печень: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность.
- Другие: артралгия, миалгия.

### Аллиламины

#### Нежелательные реакции

*Тербинафин, нафтифин - местно*

- Кожа: зуд, жжение, гиперемия, сухость.

### Тербинафин (ламизил)

#### Дозировка

##### Взрослые

- ✓ Внутрь - по 0,25 г/сут. в один прием в течение 2-6 недель, при онихомикозах - 1,5-3 месяца. При клиренсе креатинина меньше 50 мл/мин и при тяжелых нарушениях функции печени доза снижается в 2 раза.
- ✓ Местно - 2 раза в сутки в течение 1-4 недель.

##### Дети старше 2 лет

- ✓ Внутрь:
- ✓ при массе тела меньше 20 кг - 0,0625 г/сут,
- ✓ 20 - 40 кг - 0,125 г/сут.,
- ✓ более 40 кг - 0,25 г/сут. в один прием.

### Тербинафин (ламизил)

#### Формы выпуска

- ✓ Таблетки по 0,125 г и 0,25 г;
- ✓ Крем, 1%;
- ✓ Спрей, 1%;
- ✓ Раствор, 1%.

### Флуцитозин

- 5-фторцитозин (флуцитозин, анкотил) синтетический аналог цитозина был направлен синтезирован в 1957 году для лечения лейкемии, однако в связи с отсутствием цитотоксичности его не использовали для этих целей.
- Антифунгальная активность 5-фторцитозина была открыта позднее и впервые доказана в 1963 г. на экспериментальных моделях кандидоза.
- 5-фторцитозин подавляет пиримидиновый метаболизм, необходимый для синтеза РНК и белка грибных клеток.

### Флуцитозин

#### Спектр действия

- ✓ Спектр действия препарата неширок и ограничивается дрожжеподобными грибами (рода *Candida*), *Cryptococcus neoformans*, а также возбудителями хромобластомикоза.
- Однако при хромомикозе флуцитозин является единственно эффективным препаратом.

### Флуцитозин

#### Фармакокинетика

- ✓ Препарат выпускается в двух лекарственных формах - для внутривенного и энтерального применения.
- ✓ Флуцитозин в отличие от полиеновых антибиотиков довольно легко проникает через гематоэнцефалический барьер, и его концентрации в спинномозговой жидкости составляют около 75% от концентраций в плазме, что свидетельствует о возможности использования препарата при грибковом поражении ЦНС.
- ✓ Препарат выводится с мочой исключительно в неизменном виде.
- ✓ Период полувыведения составляет приблизительно 6 ч.

### Флуцитозин

Побочные эффекты.

- ✓ Желудочно-кишечные дисфункции в виде тошноты, срыгиваний, однократной рвоты, реже - диареи.
- ✓ Гепатотоксичность может проявиться повышением активности трансаминаз в сыворотке крови.
- ✓ Со стороны почек отмечается главным образом нарушение азотовыделительной функции с нарастанием уровня мочевины и креатинина, но может иметь место и протеинурия, что, видимо, обусловлено интерстициальным поражением почек.
- ✓ Одним из серьезных побочных эффектов, возникающих при лечении флуцитозином, является миелотоксичность. При этом развивается угнетение костного мозга с лейкопенией и тромбоцитопенией.

### Гризеофульвин

- Один из ранних природных антимикотиков, обладающий узким спектром активности. Продуцируется грибом рода *Penicillium*. Применяется только при дерматомикозах, вызванных грибами-дерматомицетами.

### Гризеофульвин

Механизм действия

- Обладает фунгистатическим эффектом, который обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК.
- Избирательно накапливаясь в «прокератиновых» клетках кожи, волос, ногтей, гризеофульвин придает вновь образуемому кератину устойчивость к грибковому поражению.
- Излечение наступает после полной замены инфицированного кератина, поэтому клинический эффект развивается медленно.

### Гризеофульвин

Спектр активности

- ✓ К гризеофульвину чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.). Другие грибы устойчивы.

### Гризеофульвин

Фармакокинетика

- Препарат хорошо всасывается в ЖКТ.
- Биодоступность увеличивается при приеме с жирной пищей.
- Максимальная концентрация в крови отмечается через 4 ч.
- Высокие концентрации создаются в кератиновых слоях кожи, волос, ногтей. Только незначительная часть гризеофульвина распределяется в другие ткани и секреты.
- Метаболизируется в печени.
- Выводится с калом (36% в активной форме) и с мочой (менее 1%).
- Период полувыведения — 15–20 ч, при почечной недостаточности не изменяется.

### Гризеофульвин

Нежелательные реакции

- ✓ ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ✓ Нервная система: головная боль, головокружение, бессонница, периферические невриты.
- ✓ Кожа: сыпь, зуд, фотодерматит.
- ✓ Гематологические реакции: гранулоцитопения, лейкопения.
- ✓ Печень: повышение активности трансаминаз, желтуха, гепатит.
- ✓ Другие: кандидоз полости рта, волчаночноподобный синдром.

### Гризеофульвин

#### Показания

- Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория.
- Микоз волосистой части головы.
- Онихомикоз.

### Гризеофульвин

Табл. 0,125 г и 0,5 г Сусп. д/приема внутрь 125 мг/ 5 мл во флак.	<i>Внутрь</i> Взрослые: 0,25–0,5 г каждые 12 ч Дети: 10 мг/кг/сут в 1–2 приема	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Один из старейших антимикотиков для системного применения.</li> <li>✓ Препарат резерва при дерматомикозах.</li> <li>✓ При тяжелых поражениях уступает по эффективности системным азолам и тербинафину.</li> </ul>
---	--	--

### Калия йодид

- ✓ В качестве противогрибкового препарата калия йодид используется внутрь в виде концентрированного раствора (1,0 г/мл).
  - ✓ Механизм действия точно неизвестен.
- Спектр активности**
- ✓ Активен в отношении многих грибов, но основное клиническое значение имеет действие на *S.schenckii* (*Споротрихоз*).

### Калия йодид

#### Фармакокинетика

- Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ.
- Распределяется преимущественно в щитовидную железу.
- Накапливается также в слюнных железах, слизистой оболочке желудка, молочных железах.
- Концентрации в слюне, желудочном соке и грудном молоке в 30 раз выше, чем в плазме крови.
- Экскретируется в основном почками.

### Калия йодид

#### Нежелательные реакции

- ✓ ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ✓ Эндокринная система: изменения функции щитовидной железы (необходим соответствующий клинический и лабораторный контроль).
- ✓ Реакции йодизма: сыпь, ринит, конъюнктивит, стоматит, ларингит, бронхит.
- ✓ Другие: лимфаденопатия, набухание подчелюстных слюнных желез.

При развитии выраженных НР следует уменьшить дозу или временно прекратить прием. Через 1–2 нед лечение можно возобновить в более низких дозах.

### Калия йодид

#### Показания

- Споротрихоз: кожный, кожно-лимфатический.

#### Лекарственные взаимодействия

- ✓ При сочетании с препаратами калия или калийсберегающими диуретиками возможно развитие гиперкалиемии.

### Калия йодид

Порошок (используется в виде р-ра 1 г/мл)

#### Внутрь

Взрослые и дети: начальная доза — 5 кап. каждые 8–12 ч, затем разовую дозу повышают на 5 кап. в неделю и доводят до 25–40 кап. каждые 8–12 ч

Длительность курса — 2–4 мес.

### Аморолфин

- ✓ Синтетический антимикотик для местного применения (в виде лака для ногтей), являющийся производным морфолина.

#### Механизм действия

- В зависимости от концентрации может оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное нарушением структуры клеточной мембраны грибов.

#### Спектр активности

- Характеризуется широким спектром противогрибковой активности. К нему чувствительны *Candida* spp., дерматомицеты, *Pityrosporum* spp., *Cryptococcus* spp. и ряд других грибов.

### Аморолфин

#### Фармакокинетика

- При местном применении хорошо проникает в ногтевую пластинку и ногтевое ложе. Системная абсорбция незначительна и не имеет клинического значения.

#### Нежелательные реакции

- Местные: жжение, зуд или раздражение кожи около ногтя, дисколорация ногтей (редко).

### Аморолфин

#### Показания

- Онихомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки).
- Профилактика онихомикоза.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность к аморолфину.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Возраст до 6 лет.

### Аморолфин

Лак д/ногтей 5% во флак. по 2,5 мл (в комплекте тампоны, лопатки и пилки для ногтей)

**Местно**  
Лак наносят на пораженные ногти 1–2 раза в неделю. Периодически удаляют пораженную ногтевую ткань

Показания: онихомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки); профилактика онихомикоза

### Циклопирокс

- ✓ Синтетический противогрибковый препарат для местного применения, имеющий широкий спектр активности. Механизм действия не установлен.

#### Спектр активности

- К циклопироксу чувствительны *Candida* spp., дерматомицеты, *M.furfur*, *Cladosporium* spp. и многие другие грибы.
- Действует также на некоторые грамположительные и грамотрицательные бактерии, микоплазмы и трихомонады, однако это не имеет практического значения.

### Циклопирокс

#### Фармакокинетика

- При местном применении быстро проникает в различные слои кожи и ее придатки, создавая высокие локальные концентрации, в 20–30 раз превышающие МПК для основных возбудителей поверхностных микозов.
- При нанесении на обширные участки может незначительно всасываться (в крови обнаруживается 1,3% дозы), на 94–97% связывается с белками плазмы, выводится почками.
- Период полувыведения – 1,7 ч.

### Циклопирокс

#### Нежелательные реакции

- *Местные:* жжение, зуд, раздражение, шелушение или гиперемия кожи.

#### Показания

- Дерматомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами.
- Онихомикоз (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки).
- Грибковый вагинит и вульвовагинит.
- Профилактика грибковых инфекций стоп (пудра в носки и/или обувь).

### Циклопирокс

Крем 1% в тубах по 20 г и 50 г	<i>Местно</i> Крем или р-р наносят на пораженные участки кожи и слегка втирают 2 раза в сутки в течение 1–2 нед	Показания: дерматомикоз, онихомикоз (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки), грибковые вагинит и вульвовагинит; профилактика грибковых инфекций стоп.
Р-р 1% во флак. по 20 мл и 50 мл	Пудру периодически засыпают в обувь, носки или чулки	Не рекомендуется применять у детей до 6 лет
Крем вагин. 1% в тубах по 40 г	<i>Интравагинально</i> Крем вводят с помощью прилагаемого аппликатора на ночь в течение 1–2 нед	
Пудра 1% во флак. по 30 г		



## Антигельминтные препараты

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

## Антигельминтные препараты

- Частота заражения людей паразитическими червями — глистами (гельминтами) очень велика.
- Возникающие при этом заболевания (гельминтозы) в зависимости от биологических особенностей и локализации возбудителя в одних случаях протекают без выраженной симптоматики, в других являются причиной анемии, поражения печени, легких, глаз, кровеносных сосудов.

## Потребность в антигельминтных препаратах

**25 % населения Земного шара страдает хронической глистной инвазией**

- 1000 миллионов случаев аскаридоза
- 1000 миллионов случаев энтеробиоза
- 900 миллионов случаев трихоцефалеза
- 100 миллионов случаев стронгилоидоза

## Антигельминтные препараты

- Для Российской Федерации наиболее неблагоприятными являются эндемичные по гельминтозам регионы Сибири и Дальнего Востока, где среди коренных народностей отмечается высокий уровень пораженности гельминтозами органов пищеварения (описторхоз, дифиллоботриоз, клонорхоз, метагонимоз, нанофиетоз, эхинококкозы) и туберкулезом на фоне широкого распространения алкоголизма и алкогольной патологии.
- Под действием комплекса экстремальных климато-метеорологических условий этих регионов патогенное влияние вышеуказанных факторов существенно усиливается.

## Антигельминтные препараты

- Гельминты – паразитические черви различных систематических групп, которые на той или иной стадии своего развития способны паразитировать в организме человека, домашних и диких животных, также растений.

## УПРОЩЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕЛЬМИНТОЗОВ ЧЕЛОВЕКА

Тип	Царство Animalia (животные)		
	Plathelminthes (плоские черви)		Nemathelminthes (круглые черви)
Класс	Cestoidea (ленточные черви)	Trematoda (сосальщики)	Nematoda (круглые черви)
	Taenia saginata Taenia solium Echinococcus multilocularis и Ech. granulosus Hymenolepis nana Diphyllobothrium latum	Shistosoma mansoni Shistosoma haematobium Shistosoma japonicum Opisthorchis felinus O. viverrini Metagonimus jocosawa Paragonium westerma	Ascaris lumbricoides Ancylostoma duodenale Enterobius vermicularis Onchocerca volvulus Dracunculus mesinensis Necator americanus Trichostrongylois columbriformis Tocsocara canis Trichuris trichiura Strongyloides stercoralis Trichinella spiralis

## Нематоды

- Имеют удлинённое тело веретенообразной или нитевидной формы.
- Раздельнополюе.
- Оплодотворённые самки выделяют большое количество яиц (аскарида, власоглав, острица).
- Большинство геогельминты.
- Заражение происходит при заглатывании хозяином зрелых яиц (аскариды, власоглавы) или личинок (трихинеллы) или при активном проникновении личинок через кожу (анкилостомиды, угрица кишечная).
- Некоторые нематоды не достигают половозрелого состояния, но их личинки совершают миграцию и вызывают серьёзные заболевания (токсокароз).

## Трематоды

- Имеют листовидную форму.
- Имеют две присоски (ротовую и брюшную).
- Большинство гермафродиты.
- Половозрелая особь (перекрёстное оплодотворение) яйца попадают в матку.
- Развившаяся личинка (мирацидий) вылупляется во внешней среде (воде) или в промежуточном хозяине (пресноводные моллюски).
- Личинки проникают во внутренние органы промежуточного хозяина и превращаются в спороцисту - церкарий.
- Церкарии покидают тело промежуточного хозяина и при помощи хвоста активно плавают, попадая в тело второго промежуточного хозяина превращаются в метацеркарию (рыбы и ракообразные) половозрелые трематоды.

## Цестоды

- Имеют лентовидную форму.
- Тело состоит из головки (сколекса), шейки и отходящих от нее члеников – проглотид, образующих стробиллу.
- Членики растут и увеличиваются в размерах по мере удаления от шейки.
- Пищеварительная система отсутствует; питаются всей поверхностью тела.
- Гермафродиты.
- Делятся на лентецы и цепни.
- Лентецы – из зрелых члеников постоянно выделяют яйца в просвет кишечника; развитие происходит со сменой трех хозяев (дифиллоботрииды).
- Цепни – яйца попадают во внешнюю среду при разрушении члеников; развитие происходит со сменой двух хозяев (тенииды).

## Примеры негативного воздействия паразитов на организм человека

Воздействие	Простейшие	Гельминты
Аллергия к клеткам слизистых (контакт и проникновение)	дисентерийная амеба	власоглав, свиной и бычий цепни
Экскреция метаболитов (ферментов и антиферментов, антигенов, белков) и сенсибилизация организма	дисентерийная амеба, балантидий, криптоспориций, лейшмани	токсокара, аскарида, стронгилоид, шистосомы
Гибель паразита (сенсибилизация, аллергия, воспаление)	лейшмани	цистиеры, эхинококк, трихинелла, филария, дипиллелий
Механическое воздействие (давление, нарушение целостности кровеносных сосудов, раздражение нервных окончаний)	лямблия, трихомонада	мигрирующие личинки, эхинококк, паразитам, фасциолы, цепни бычий и свиной, анкилостомы
Открытие каналов для микрофлоры	дисентерийная амеба, трихомонада	мигрирующие личинки, паразитам, власоглав
Дисбактериоз	дисентерийная амеба, лямблия	цепень карликовый, острица, дифиллоботрий
Подавление иммунитета хозяина	плазмодий, лейшмани, трипаносома	трихинелла, стронгилоид, токсокара, шистосомы, онхоцерк, аскарида
Белковая и витаминная недостаточность, задержка роста	дисентерийная амеба, трипаносома, у детей - лямблия	аскарида, власоглав, острица (у детей), анкилостомы, дифиллоботрий, шистосомы
Онкогенез	малария - лимфома Беркетта	холангиокарцинома (онхистор, клонорх), карцинома мочевого пузыря (шистосома)
Влияние на беременность и плод	плазмодий, токсоплазма	онхистор, клонорх
Влияние на репродукцию - мужское и женское бесплодие	трихомонада, токсоплазма	

## Локализация гельминтов в кишечнике

Гельминтозы	Тонкий кишечник Гельминтоз; Возбудитель	Толстый кишечник Гельминтоз; Возбудитель
Нематодозы	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Аскаридоз <i>Ascaris lumbricoides</i></li> <li>➤ Анкилостомоз <i>Ancylostoma duodenale</i></li> <li>➤ Некатороз <i>Necator americanus</i></li> <li>➤ Ангистронгилез <i>A. costaricensis</i></li> <li>➤ Трихостронгилез <i>T. orientalis</i></li> <li>➤ Стронгилоидоз <i>Strongyloides stercoralis</i></li> <li>➤ Капилляриоз <i>Capillaria philippinensis</i></li> <li>➤ Анизактиоз <i>Anisakis spp.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Трихоцефалез <i>Trichuris trichiura</i></li> <li>➤ Энтеробиоз <i>Enterobius vermicularis</i></li> </ul>

## Локализация гельминтов в кишечнике

Гельминтозы	Тонкий кишечник Гельминтоз; Возбудитель	Толстый кишечник Гельминтоз; Возбудитель
Трематодозы	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Метатонимоз <i>Metagonimus yokogawai</i></li> <li>➤ Нанофистоз <i>Nanophyetus spp.</i></li> <li>➤ Гетерофиз <i>Heterophyes heterophyes</i></li> <li>➤ Фасциолюпидоз <i>Fasciolopsis buski</i></li> <li>➤ Эхиносомоз <i>Echinostoma spp.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Шистосомоз кишечный <i>S. mansoni</i></li> <li>➤ Шистосомоз японский <i>S. japonicum</i></li> <li>➤ Шистосомоз меконга <i>S. mekongi</i></li> <li>➤ Шистосомоз интеркалальный <i>S. intercalatum</i></li> </ul>

Локализация гельминтов в кишечнике		
Гельминтозы	Тонкий кишечник Гельминтоз; Возбудитель	Толстый кишечник Гельминтоз; Возбудитель
Цестодозы	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤Тениаринхоз <i>Taenia saginata</i></li> <li>➤Тениоз <i>Taenia solium</i></li> <li>➤Дифиллоботриоз <i>Diphyllobotrium latum</i></li> <li>➤Гименолепидоз (цепень карликовый) <i>Hymenolepis nana</i></li> <li>➤Гименолепидоз (цепень крысиный) <i>Hymenolepis diminuta</i></li> <li>➤Дипилидиоз <i>Dipylidium caninum</i></li> </ul>	

Локализация гельминтов в органах гепатобилиарной системы			
Гельминтозы	Печень	Желчный пузырь, желчные протоки	Поджелудочная железа
Трематодозы	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤Фасциолез: <i>Fasciola hepatica</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤Описторхозы: <i>Opisthorchis felineus</i>, <i>O. viverrini</i></li> <li>➤Клонорхоз: <i>Clonorchis sinensis</i></li> <li>➤Фасциолез: <i>Fasciola hepatica</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤Описторхозы: <i>Opisthorchis felineus</i>, <i>O. viverrini</i></li> <li>➤Клонорхоз: <i>Clonorchis sinensis</i></li> </ul>
Ларвальные цестодозы	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤Эхинококкозы <i>Echinococcus granulosus</i>, <i>E. multilocularis</i></li> </ul>	-	-

<p><b>Классификация противоглистных препаратов по механизму действия :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Препараты, нарушающие функцию нервно-мышечной системы у круглых червей</b> — пирантела памоат, пиперазин и его соли, дитразин, левамизол, нафтамон, дифезил;</li> <li>➤ <b>Препараты, парализующие нервно-мышечную систему преимущественно у плоских червей и разрушающие их покровные ткани</b> — фенасал, празиквантел, битионол;</li> <li>➤ <b>Препараты, действующие преимущественно на энергетические процессы гельминтов</b> — аминоакрихин, пирвиния памоат, левамизол, мебендазол, альбендазол.</li> </ul>
---

<p><b>Кишечные нематодозы</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Наиболее распространенными и имеющими наибольшую медико-социальную значимость для населения Российской Федерации из всех гельминтозов являются кишечные нематодозы:</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ аскаридоз,</li> <li>✓ трихоцефалез,</li> <li>✓ анкилостомидозы,</li> <li>✓ стронгилоидоз,</li> <li>✓ энтеробиоз.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Неблагоприятное воздействие нематодозов связано не только с патологическими изменениями тех органов, где локализуются нематоды, но и с общим негативным влиянием на организм человека.</li> </ul>
---

<p><b>Кишечные нематодозы</b></p> <p><b><u>Аскаридоз (ascaridosis).</u></b></p> <p><b>Надсемейство Ascaridoidea</b></p> <p><b>Семейство Ascarididae</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Возбудитель: <i>Ascaris lumbricoides</i> — раздельнополые крупные гельминты длиной до 15–45 см, шириной до 2–6 мм.</b></li> <li>➤ <b>Аскаридоз является одним из наиболее распространенных гельминтозов среди населения Земли.</b></li> <li>➤ <b>Им поражено ориентировочно около 1 млрд. человек.</b></li> </ul>
---

<p><b>Аскаридоз (ascaridosis)</b></p> <p>Этиология и патогенез.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Самка аскариды откладывает в сутки до 240 000 яиц, которые выделяются с фекалиями во внешнюю среду.</li> <li>➤ В почве при оптимальной температуре, влажности и наличии кислорода в яйцах аскарид в течение 2–3 нед. развивается личинка.</li> <li>➤ После проглатывания человеком инвазионных яиц аскарид с водой или пищей (обычно сырые овощи) в тонкой кишке из яиц вылупляются личинки, которые проникают через стенку кишки и далее мигрируют по портальной системе в печень, легкие, где в течение 1–2 нед. продолжают развиваться.</li> <li>➤ Из легких личинки передвигаются в трахею и глотку.</li> <li>➤ С заглатываемой слюной и пищей личинки повторно попадают в тонкую кишку, где достигают половой зрелости и превращаются в половозрелых самок и самцов.</li> <li>➤ Продолжительность жизни аскарид — 11–13 мес.</li> <li>➤ Яйца могут оставаться жизнеспособными до 10 лет во внешней среде.</li> <li>➤ Очень устойчивы и могут выживать в 10% растворе формальдегида, в 50% HCl, азотной и серной кислотах.</li> <li>➤ Эта устойчивость объясняется строением яйцевой оболочки, которая содержит уникальные липиды, белки и хитин.</li> </ul>
---

### Аскаридоз (ascaridosis) Клиническая картина

- |                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>Миграционная стадия</b>       | <b>Кишечная стадия</b>                   |
| ➤ Легкое недомогание             | ➤ Повышенная утомляемость                |
| ➤ Сухой или влажный кашель       | ➤ Отсутствие аппетита                    |
| ➤ Субфебрилитет                  | ➤ Тошнота                                |
| ➤ Сухие и экссудативные плевриты | ➤ Рвота                                  |
| ➤ Возможны аллергические реакции | ➤ У детей приступообразные боли в животе |

### Аскаридоз (ascaridosis)

#### Осложнения

- Обтурационная и спастическая кишечная непроходимость.
- Проникновение аскарид в желчный пузырь и поджелудочную железу.
- Перфорация кишечной стенки с развитием перитонита.
- Прободение пищевода.
- Метастатический аскаридоз правого сердца и легочного ствола.
- Лабораторная диагностика аскаридоза проводится путем выявления яиц гельминтов в фекалиях.
- Копрологическое исследование иногда требуется проводить многократно.

### Аскаридоз (ascaridosis)

#### Лечение.

Используют следующие лекарственные препараты:

- **левамизол (декарис)** — 2,5 мг/кг однократно (доза для взрослых — 150 мг);
- **мебендазол (вермокс)** (для детей 2 лет и старше) — по 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней (на курс 600 мг);
- **пирантел (комбантрин)** — 10 мг/кг однократно;
- **пиперазин** - 1,0-2,0 г каждые 12 ч за 1 ч до еды;
- **альбендазол** (для детей 2 лет и старше) — 400 мг однократно;
- **карбендацим** — 0,01 г/кг/сут в один прием в течение 3–5 дней.

### Аскаридоз (ascaridosis)

- При приеме левамизола и мебендазола возможна ретроградная миграция аскарид с выходением их через рот и проникновением гельминтов в органы брюшной полости.
- Эти случаи более часты при интенсивной инвазии аскаридозами.
- При лечении альбендазолом и пирантелом ретроградная миграция аскарид отмечается реже.

### Кишечные нематодозы Энтеробиоз (enterobiosis).

#### Возбудитель:

- **Enterobius vermicularis** (острица) — гельминт длиной 2–13 мм, толщиной 0,1–0,5 мм.
- Задний конец тела самки заострен, этим обусловлено название гельминта.
- Энтеробиоз имеет повсеместное распространение, но более широко встречается в развитых странах умеренного климата.
- Наибольшая пораженность энтеробиозом отмечается среди детей.
- В настоящее время энтеробиоз на территории России является самым распространенным гельминтозом.

### Энтеробиоз (enterobiosis)

#### Биологический цикл

- Взрослые особи обитают в толстой кишке, преимущественно в области слепой кишки.
- Перемещаясь вместе с фекальными массами, они попадают в прямую кишку, выползают через задний проход наружу и ползают по его окружности, где (преимущественно в перианальной области и на ягодицах) самки откладывают яйца.
- Острицы могут также заползать на бедра, нижнюю часть спины, во влагалище.
- Яйца гельминтов, отложенные на коже или на внутренней поверхности белья, созревают в течение 4–6 ч., сохраняя жизнеспособность в течение 20 дней.
- При заглатывании яиц гельминтов цикл развития повторяется.
- Во время расчесов зудящих мест больной загрязняет яйцами остриц пальцы, затем заносит ими яйца паразита в рот и на предметы окружающей среды.

### Энтеробиоз (enterobiosis)

- После оплодотворения самки локализуются в слепой кишке и аппендиксе, а самцы погибают.
- Жизненный цикл острицы в организме человека равняется 14—43 дням.
- Острицы оказывают на организм токсико-аллергическое воздействие, а также могут способствовать появлению воспалительного процесса в кишечнике, области заднего прохода, половых органах, мочевыводящей системе.

### Энтеробиоз (enterobiosis)

Клиника и патогенез.

- Наиболее частым симптомом энтеробиоза является анальный зуд.
- Он возникает во время ползания остриц вследствие механического раздражения и выделения гельминтами токсических веществ.
- Нарушается сон, вплоть до возникновения бессонницы, снижается работоспособность больного, возникает невротическое состояние.
- Дети становятся капризными, снижается аппетит, возможна повышенная мастурбация.
- Острицы часто проникают в женские половые органы и могут заносить кишечные бактерии, вызывающие вульвит, вульвовагинит, бактериальный вагиноз, а также провоцирующие развитие урогенитального кандидоза.

### Энтеробиоз (enterobiosis)

Лабораторная диагностика.

- Во многих случаях взрослые гельминты могут быть обнаружены на поверхности кала.
- Выявление яиц гельминтов в фекалиях, как правило, является случайным.
- Методом выбора для диагностики энтеробиоза является исследование перианального соскоба методом липкой ленты.
- Рекомендуется не менее пяти повторных исследований соскобов, чтобы исключить вероятность инвазии.

### Энтеробиоз (enterobiosis)

Лечение.

- мебендазол (для детей 2 лет и старше) — 100 мг однократно;
- пирантел — 10 мг/кг однократно;
- пиперазин — 200-500 мг однократно;
- альбендазол (для детей 2 лет и старше) — 400 мг однократно;
- карбендацим — 0,01 г/кг однократно;
- Через 2 нед. рекомендуется повторить стандартный курс антигельминтных препаратов.
- Вследствие частых ре- и суперинвазий нередко требуются повторные курсы химиотерапии.
- Учитывая высокую контагиозность энтеробиоза, необходимо профилактическое лечение всех окружающих, и, прежде всего, членов семьи больного.

### Энтеробиоз (enterobiosis)

Профилактика.

- С целью профилактики реинфекции особое внимание уделяют соблюдению правил личной гигиены не только ребенком, но и членами семьи.
- В профилактике инвазии и реинвазии остриц, помимо тщательного соблюдения правил личной гигиены, большое значение имеет массовое обследование групп риска и лечения инвазированных детских коллективов и семей.

### Анкилостомидозы

- (шифр по МКБ10 – B76.0-9) – антропонозные геогельминтозы.
- В начальной стадии которых возникают токсико-аллергические явления (дерматиты, эозинофильные инфильтраты в легких, бронхопневмонии и др.), а хроническая (кишечная) стадия характеризуется симптомами диспепсии и развитием железодефицитной анемии.

### Анкилостомидозы (анкилостомоз и некатороз)

#### Возбудители:

- *Ankylostoma duodenale* и *Necator americanus* — круглые гельминты длиной 5–12 мм, шириной 0,5 мм.
- Ориентировочно около 900 млн. человек в мире поражено анкилостомидозами.
- Оба вида гельминтов широко распространены в районах тропиков и субтропиков, и провести четкую границу их ареалов нередко сложно. *N. americanus* (некатороз) встречается преимущественно в странах Азии, Центральной Америки и юга Африки, на островах Тихого океана, *A. duodenale* (анкилостомоз) — в России и странах ближнего зарубежья (на Кавказе, в Средней Азии).
- Имеются и смешанные очаги анкилостомоза и некатороза.

### Анкилостомидозы

#### Биологический цикл

- Основные этапы жизненного цикла *A. duodenale* и *N. americanus* совпадают.
- Самки гельминтов продуцируют яйца, которые выделяются с фекалиями.
- При благоприятных условиях окружающей среды (теплая и влажная почва) в яйце происходит развитие личинки, которая вылупляется и ведет свободный образ жизни в почве.
- Через 7–10 дней свободноживущие рабдитовидные личинки превращаются в инвазионные для человека филяриевидные личинки.
- Человек заражается *A. duodenale* и *N. americanus* вследствие проникновения личинок через кожу, например при ходьбе босиком.
- Заражение *N. americanus* возможно только таким путем, тогда как заражение *A. duodenale* происходит и при употреблении воды и пищи (обычно термически необработанные фрукты и овощи, загрязненные личинками анкилостом).

### Анкилостомидозы

#### Клиника и патогенез.

- При проникновении личинок через кожу они мигрируют по венозной системе в альвеолы, откуда перемещаются к трахее и гортани, а затем по пищеводу попадают в желудок и тонкую кишку (через 3–5 дней после проникновения через кожу).
- В течение последующих 4–5 нед. гельминты достигают половой зрелости и начинают откладывать яйца (30 000–90 000 яиц в сутки).
- Длительность жизни анкилостомид ориентировочно колеблется от 1 до 15 лет.
- Важнейшими патологическими изменениями, связанными с паразитированием анкилостомид, являются железодефицитная анемия и гипохромная микроцитоз, обусловленные хронической микрокровопотерей из тонкой кишки.

### Анкилостомидозы

#### Лабораторная диагностика

- анкилостомидозов базируется на исследовании фекалий с целью выявления яиц гельминтов.
- В связи с тем, что яйца анкилостом и некаторов имеют сходную структуру, дифференциация видов при копроовоскопии невозможна.
- При необходимости видовой диагностики анкилостомид проводится культивирование личинок различными методами.

### Анкилостомидозы (анкилостомоз и некатороз)

#### Лечение.

- левамизол — 2,5 мг/кг однократно (доза для взрослых — 150 мг); при интенсивной инвазии прием левамизола повторяют через 7 дней;
- мебендазол (для детей 2 лет и старше) — по 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней (на курс 600 мг);
- пирантел — 10 мг/кг однократно; при интенсивной инвазии лечение проводят в течение 3–5 дней;
- альбендазол (для детей 2 лет и старше) — 400 мг однократно;
- При развитии анемии назначают препараты железа и при необходимости — фолиевой кислоты.

### Стронгилоидоз

- Возбудитель: *Strongyloides stercoralis* (кишечная угрица) — раздельнополые круглые гельминты длиной до 2 мм, толщиной 0,3–0,07 мм.
- Стронгилоидоз широко распространен в странах с тропическим и субтропическим климатом, но встречается и в районах с умеренным климатом, где низок уровень санитарной культуры.
- В частности, эндемические очаги стронгилоидоза имеются в южных районах России, западных областях Украины, в Белоруссии, Молдове, на Кавказе и в Средней Азии.
- Цикл развития гельминта происходит со сменой паразитических и свободноживущих генераций.
- Это единственный гельминт, полный цикл развития которого в ряде случаев возможен в одном хозяине.

### Стронгилоидоз

#### Биологический цикл

- Гельминты обитают преимущественно в верхних отделах тонкой и толстой кишки.
- Самки проникают глубоко в слизистую оболочку кишечника и выделяют яйца, из которых еще в просвете кишки выводятся личинки.
- Последние попадают с фекалиями во внешнюю среду, где превращаются в свободноживущих самцов и самок и в инвазионные филариевидные личинки.
- Последние способны проникать через кожные покровы.
- Заражение человека происходит при контакте с загрязненной почвой или при попадании в кишечник прямым путем через рот.

### Стронгилоидоз

#### Биологический цикл

- При проникновении через кожу личинки гельминтов совершают миграцию через легкие, подобно миграции личинок аскарид и анкилостом.
- Иногда личинки становятся инвазионными до того, как они выделяются из кишечника во внешнюю среду, что ведет к аутоинвазии.
- Возможно, именно этим объясняется длительное паразитирование *S. stercoralis* (более 30 лет) у людей, выехавших из эндемичных районов.

### Стронгилоидоз

#### Клиника и патогенез.

- Стронгилоидоз представляет особую проблему среди кишечных гельминтозов.
- В организме человека паразиты локализуются в основном в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тощей кишки.
- В связи со способностью возбудителя стронгилоидоза к аутоинвазии при состояниях, связанных со снижением иммунитета, и прежде всего при ВИЧ-инфекции, может развиваться диссеминированный стронгилоидоз с гиперинвазионным синдромом, сопровождающийся высокой летальностью.
- Поэтому в настоящее время стронгилоидоз считают ВИЧ-ассоциированным гельминтозом

### Стронгилоидоз

#### Лабораторная диагностика

- стронгилоидоза проводится с использованием специальных методов исследования фекалий и дуоденального содержимого для выявления личинок гельминтов.

#### Лечение.

- Больным назначают альбендазол (для детей 2 лет и старше) — 400 мг в один прием в течение 3 дней, а также ивермектин.

### Кишечные нематодозы

#### Трихоцефалез (trichocephalosis).

##### Возбудитель:

- *Trichuris trichiura*, или *Trichocephalus trichiurus* (власоглав), — гельминт длиной 30–55 мм.
- Передний отдел тела власоглава, составляющий более половины его длины, тонкий волосовидный.
- Трихоцефалез широко распространен в мире, особенно в регионах с теплым влажным климатом.
- Ориентировочно около 800 млн. человек поражено трихоцефалезом.
- В некоторых тропических странах уровень пораженности местного населения достигает 90%.
- Однако нередко эта инвазия отмечается и в странах с умеренным климатом, в частности в России.
- Чаще всего инвазия встречается у людей в возрасте от 5 до 15 лет.

### Трихоцефалез (trichocephalosis)

#### Биологический цикл

- Выделяемые самками гельминтов яйца попадают с фекалиями человека во внешнюю среду, где при оптимальной температуре и влажности почвы созревают и становятся инвазионными через 25 дней.
- После проглатывания с водой или пищей (обычно сырые овощи) в кишечнике человека из яиц выводятся личинки, которые перемещаются в слепую кишку, где узким передним концом внедряются в ее слизистую оболочку и находятся в таком состоянии до конца своей жизни (5–6 лет).
- В ряде случаев паразиты могут обитать также в подвздошной и прямой кишке.
- Выделение яиц самками власоглава начинается через 1–1,5 мес. после заражения человека.

### Трихоцефалез (trichocephalosis)

#### Клиника и патогенез.

- Клинические проявления трихоцефалеза связаны с интенсивностью инвазии.
- При низкой ее интенсивности клинические проявления могут отсутствовать. Для трихоцефалеза характерны неспецифические клинические проявления — боль в животе, чаще в правой подвздошной области, запор или понос, повышенная утомляемость, снижение аппетита.
- При высокой интенсивности инвазии (более 1000 гельминтов) возможны изъязвление слизистой оболочки толстой кишки с последующим развитием железодефицитной анемии, диарея, дизентерийный синдром, выпадение прямой кишки, гипохромная микроцитоз.
- Трихоцефалез может способствовать развитию аппендицита.
- В ряде случаев приходится дифференцировать трихоцефалез с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.

### Трихоцефалез (trichocephalosis)

- **Власоглавы питаются кровью** (взрослая особь за сутки высасывает около 0,005 мл крови), что может приводить к развитию анемии.
- Если взрослый организм может вырабатывать частичный иммунитет в отношении аскаридоза, то этого никогда не происходит при трихоцефалезе.

### Трихоцефалез (trichocephalosis)

#### Лабораторная диагностика

- трихоцефалеза основана на выявлении яиц гельминтов в фекалиях. Взрослые гельминты могут быть обнаружены при колоноскопии.

#### Лечение.

- До недавнего времени лечение трихоцефалеза представляло трудную задачу.
- Использовали препараты с малой эффективностью: **нафтамон, осарсол, дифезил.**

### Трихоцефалез (trichocephalosis)

#### Лечение.

- Применяют следующие лекарственные препараты:
- **мебендазол** (для детей 2 лет и старше) — по 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней (на курс **600 мг**);
- **альбендазол** (для детей 2 лет и старше) — 400 мг однократно; при интенсивной инвазии лечение проводят в течение 3 дней;
- **карбендазим** — 0,01 г/кг/сут. в один прием в течение 3–5 дней.

### Левамизол (Декарис)

#### Фармакологическое действие

- ✓ Антигельминтное,
- ✓ Иммуномодулирующее.
- Антигельминтное действие обусловлено блокадой фумаратредуктазы, подавлением процесса восстановления фумарата и, как следствие, нарушением энергетического обмена у гельминтов.
- Вызывает деполяризацию мембран мышечных клеток гельминтов.
- Парализованные нематоды удаляются из организма нормальной перистальтикой кишечника в течение 24 ч после приема.
- Оказывает комплексное влияние на иммунную систему: увеличивает выработку антител на различные антигены, усиливает Т-клеточный ответ, активируя Т-лимфоциты и стимулируя их пролиферацию, повышает функции моноцитов, макрофагов и нейтрофилов (их способность к хемотаксису, адгезии и фагоцитозу).

### Левамизол (Декарис)

- При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ.
- После приема однократной дозы 50 мг **С<sub>max</sub>** (0,13 мкг/мл) достигается через 1,5–2 ч. **T<sub>1/2</sub>** — 3–4 ч.
- Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, которые экскретируются преимущественно почками (70% в течение 3 дней).



### Левамизол (Декарис)

#### Побочные действия.

- *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, боль в животе, панкреатит, изъязвление слизистой оболочки полости рта.
- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, парестезия, периферическая полинейропатия, обонятельные галлюцинации (изменение запахов), генерализованные судороги, энцефалитоподобный синдром (связан с демиелинизацией нервных волокон), нарушение речи, летаргия, утомляемость, тремор, нарушение сна, спутанность сознания, атаксия, изменение вкусовых ощущений.
- *Со стороны крови:* пейкопения, агранулоцитоз.  
Использование левамизола иногда приводило к развитию агранулоцитоза (в некоторых случаях с летальным исходом), который часто сопровождался гриппоподобным синдромом, в т.ч. повышением температуры тела, ознобом, болью в костях. В связи с этим необходимо не реже 1 раза в 3 нед проводить развернутый клинический анализ крови. Однако у небольшого числа пациентов агранулоцитоз проходит бессимптомно. Гриппоподобный синдром может встречаться и в отсутствие агранулоцитоза.
- *Аллергические реакции:* кожная сыпь, эксфолиативный дерматит.
- *Прочие:* поражение почек, гиперкреатинемия, повышение активности ЩФ, маточные кровотечения, периорбитальный отек.

### Левамизол (Декарис)

#### Применение.

- аскаридоз,
- анкилостомоз,
- некатороз,
- стронгилоидоз,
- трихостронгилоидоз,
- энтеробиоз,
- токсоплазмоз.

### Левамизол (Декарис)

#### Способ применения и дозы.

- *Внутрь.*
- Гельминтозы: однократно, взрослым — 150 мг, детям 1–6 лет — 25–50 мг, 7–14 лет — 50–125 мг (как правило из расчета 2,5 мг/кг массы тела), при необходимости повторный курс через 1–2 нед.
- Токсоплазмоз: 150 мг 1 раз в сутки в течение 3-х дней (2–3 курса с перерывами 1 нед).
- Меры предосторожности. Перед началом лечения необходимо провести клинический и биохимический анализ периферической крови.
- Передозировка. Сообщалось о летальных исходах: у 3-летнего ребенка — при дозе 15 мг/кг и взрослого — при дозе 32 мг/кг.  
*Лечение:* промывание желудка (если после приема прошло немного времени), симптоматическая и поддерживающая терапия.
- Во время и после приема ЛС в течение 24 ч нельзя употреблять спиртные напитки.

#### Формы выпуска

Таблетки по 0,05 г (детские) и 0,15 г (взрослые).

### Пирантел (пирантела эмбонат)

#### Фармакологическое действие - антигельминтное.

- Угнетает ХЭ - блокирует нейромышечную передачу по типу деполяризующих миорелаксантов, вызывает стойкую деполяризацию и спастический паралич мускулатуры, обеспечивает изгнание глистов из организма без возбуждения и стимуляции миграции пораженных глистов.

### Пирантел

- Плохо абсорбируется из ЖКТ.
- После приема разовой дозы 10 (12,5) мг/кг концентрация в плазме составляет 0,05–0,13 мкг/мл в течение 1–3 ч.
- Абсорбированный пирантел частично метаболизируется в печени до N-метил-1,3-пропанедиамина.
- Выводится через кишечник (около 93% — в неизмененном виде), 7% — почками в неизмененном виде или в виде метаболита.

### Пирантел

#### Применение.

- аскаридоз,
- энтеробиоз,
- анкилостомоз,
- некатороз.

### Пирантел

#### Побочные действия.

- **Со стороны нервной системы и органов чувств:** головная боль, головокружение, сонливость/бессонница, слабость; в отдельных случаях — нарушение слуха, галлюцинации, спутанность сознания, парестезии.
- **Со стороны органов ЖКТ:** тошнота, рвота, диарея, боль в желудке, анорексия, повышение активности печеночных трансаминаз.
- **Аллергические реакции:** зуд, крапивница, экзантема.

### Пирантел (гельминтокс)

#### Способ применения и дозы.

- **Внутрь.** Дозу и кратность приема устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, возраста и массы тела пациента.
- При аскаридозе и энтеробиозе назначают однократно из расчета 12,5 мг/кг: взрослым и детям старше 12 лет — 750 мг (при массе тела более 75 кг — 1 г); детям до 12 лет — в зависимости от возраста.
- Во избежание самоинвазии рекомендовано повторение курса через 3 недели после первого приема.
- При анкилостомидозе — 12,5 мг/кг в 1 прием в течение 3 дней.
- При некаторозе (тяжелые формы) — 25 мг/кг/сут. в течение 2-3 дней.

#### Формы выпуска

Таблетки по 0,125 г и 0,25 г; пастилки по 0,25 г; суспензия, 0,25 г / 5 мл.

Таблетки предназначены для взрослых и детей старше 6 лет.

Суспензия — для детей с 6 месяцев и весом более 12 кг.

### Пирантел

- **Противопоказания.** Гиперчувствительность, миастения, печеночная недостаточность, период грудного вскармливания.
- **Ограничения к применению.** Печеночная недостаточность, детский возраст (до 6 мес.).
- **Применение при беременности и кормлении грудью.** При беременности применять в случае крайней необходимости (только под строгим наблюдением врача). На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (пирантел проникает в грудное молоко).
- Не рекомендуется одновременное применение левамизола, пиперазина.

### ПИПЕРАЗИНА АДИПИНАТ

- Одно из первых противогельминтных средств.
- Более токсичен, чем другие препараты, применяющиеся при нематодных инвазиях, однако серьезные нежелательные реакции развиваются довольно редко, как правило, при передозировке или нарушении экскреции препарата.
- Достоинство пиперазина - низкая стоимость.

### Пиперазина адипинат

- Вызывает паралич мускулатуры нематод.
- Выраженность дегельминтизации составляет 90–95% при однократном применении, почти 100% при повторном.
- Хорошо всасывается в ЖКТ. Практически полностью выводится с мочой в течение 24 ч, преимущественно в виде метаболитов. Точные количественные данные о биодоступности и T<sub>1/2</sub> пиперазина отсутствуют.

### Пиперазина адипинат

#### Применение.

- ✓ аскаридоз,
- ✓ энтеробиоз.

#### Противопоказания.

Гиперчувствительность, органические заболевания ЦНС.

- **Ограничения к применению.** Нарушение функции почек, болезни печени, неврологические заболевания, беременность.

### Пиперазина адипинат

#### Побочные действия.

- Тошнота,
- рвота,
- боль в животе,
- колики,
- диарея,
- преходящая головная боль,
- аллергические реакции; редко — головокружение, мышечная дискоординация;
- у пациентов с неврологическими расстройствами или нарушением функции почек — спутанность сознания, судороги.

### Пиперазина адипинат

#### Способ применения и дозы.

##### *Внутрь.*

- При аскаридозе назначают в течение 2 дней подряд по 2 раза в сутки за 1 ч до или через 0,5–1 ч после еды в следующих разовых дозах:
  - ✓ взрослым — по 1,5–2 г;
  - ✓ детям до 1 года — по 0,2 г;
  - ✓ 1–3 лет — по 0,3 г;
  - ✓ 4–5 лет — по 0,5 г;
  - ✓ 6–8 лет — по 0,75 г;
  - ✓ 9–12 лет — по 1 г;
  - ✓ 13–15 лет — по 1,5 г.
- Возможно применение 1 раз в течение одного дня — от 0,4 до 4 г (в зависимости от возраста) или 2 раза — от 0,2 до 2 г.

### Пиперазина адипинат

- При энтеробиозе назначают в тех же дозах в течение 5 дней подряд, проводят 1–3 цикла лечения с 7-дневными перерывами.
- В перерывах между циклами рекомендуется делать на ночь клизму для удаления остриц из прямой кишки — взрослым 4–5 стаканов воды, детям — 1–3 стакана воды с добавлением 0,5 ч.ложки натрия гидрокарбоната на стакан воды.
- Детям можно назначать готовый 5% раствор.

### ПИПЕРАЗИН

#### *Предупреждения*

- Пиперазин противопоказан при эпилепсии и почечной недостаточности.
- С осторожностью использовать у пациентов с неврологическими заболеваниями, при беременности и кормлении грудью.
- Не сочетать с пирантелом вследствие антагонизма.

#### *Формы выпуска*

- Таблетки по 0,2 г и 0,5 г.

### МЕБЕНДАЗОЛ

- Имеет структурное сходство с левамизолом, но характеризуется более широким спектром активности в отношении различных нематод.

#### *Фармакодинамика*

- Препятствует синтезу клеточного тубулина, нарушает утилизацию глюкозы и тормозит образование АТФ у гельминтов и парализует их.

#### *Спектр активности*

- Аскариды, острицы, анкилостомы, власоглав, ангиостронгилоиды, капиллярии.

### Мебендазол

- Медленно и неполно (5–10% дозы) всасывается из ЖКТ.  $T_{1/2}$  — 2,5–5,5 ч.
- В крови на 90% связывается с белками.
- Неравномерно распределяется по органам.
- Накапливается в жировой ткани, печени, личинках гельминтов.
- Биотрансформируется в печени
- Более 90% дозы выводится в неизменном виде с калом.

### Мебендазол

#### Применение.

- энтеробиоз,
  - аскаридоз,
  - анкилостомидозы,
  - стронгилоидоз,
  - трихоцефалез,
  - множественные нематодозы,
  - эхинококкоз,
  - тениоз,
  - альвеококкоз,
  - капилляриоз,
  - гнатостомоз,
  - трихинеллез,
  - смешанные гельминтозы.
- Противопоказания. Гиперчувствительность, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, печеночная недостаточность, беременность, кормление грудью, детский возраст до 2 лет.

### Мебендазол

#### Побочные действия.

- Головокружение, тошнота, боль в животе.
- При применении в высоких дозах в течение длительного времени:
- рвота,
- диарея,
- головная боль,
- повышение активности печеночных трансаминаз,
- гиперкреатинемия,
- лейкопения, анемия, эозинофилия,
- выпадение волос,
- гематурия,
- цилиндрuria,
- аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек).

### МЕБЕНДАЗОЛ

#### Формы выпуска

- Таблетки по 0,1 г;
- Суспензия, 0,1 г/5 мл.

### Мебендазол

#### Способ применения и дозы.

##### Внутрь.

- При энтеробиозе: взрослым и детям старше 10 лет — 100 мг однократно, детям 2–10 лет — 25–50 мг однократно. В случае высокой вероятности повторной инвазии — повторно через 2–4 нед. в тех же дозах.
- При аскаридозе, трихоцефалезе, анкилостомидозе, тениозе, стронгилоидозе и смешанных гельминтозах: по 100 мг утром и вечером в течение 3 дней.
- При трихинеллезе: 200–400 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней, а с 4-го по 10-й — по 400–500 мг 3 раза в сутки.
- При эхинококкозе: по 500 мг 2 раза в сутки первые 3 дня и 3 раза в сутки в последующие 3 дня. В дальнейшем дозу повышают до максимальной (из расчета 25–30 мг/кг/сут.) в 3–4 приема.

### Албендазол (Немозол)

- По структуре сходен с мебендазолом.
- Обладает широким спектром противонематодной активности, причем по сравнению с мебендазолом имеет преимущество при стронгилоидозах, поскольку лучше действует на мигрирующие формы этих гельминтов.
- Активен также в отношении некоторых цестод (эхинококк и др.).

### Албендазол (Немозол)

- Избирательно ингибирует полимеризацию бета-тубулина, нарушает активность цитоплазматической микротубулярной системы клеток кишечного канала гельминтов;
- изменяет течение биохимических процессов (подавляет утилизацию глюкозы),
- блокирует передвижение секреторных гранул и других органелл в мышечных клетках круглых червей, обуславливая их гибель.
- Наиболее эффективно влияет на личиночные формы цестод — *Echinococcus granulosus* и *Taenia solium*, нематод — *Strongyloides stercoralis*.

### Албендазол (Немозол)

- Плохо абсорбируется в ЖКТ, в неизмененном виде не определяется в плазме крови, т.к. быстро превращается в печени в первичный метаболит — албендазола сульфоксид, также обладающий антигельминтной активностью.
- Биодоступность при пероральном введении низкая.
- Прием жирной пищи повышает всасывание и Cmax (в 5 раз). Cmax албендазола сульфоксида достигается через 2–5 ч, на 70% связан с белками плазмы, проникает в значимых количествах в желчь, печень, цереброспинальную жидкость, мочу, стенку и жидкости цист гельминтов.
- Выводится в виде различных метаболитов с мочой.
- При нарушении функции почек клиренс метаболитов не изменяется.

### Албендазол (Немозол)

#### Применение.

- Нейроцистицеркоз, вызванный личиночной формой свиного цепня (*Taenia solium*);
- эхинококкоз печени, легких, брюшины, вызванный личиночной формой собачьего ленточного червя (*Echinococcus granulosus*).
- Нематодозы: аскаридоз, трихоцефалез, анкилостомидоз, энтеробиоз, стронгилоидоз, описторхоз, лямблиоз, микроспориридоз.
- Смешанные гельминтозы.
- В качестве вспомогательного средства при хирургическом лечении эхинококковых кист.

### Албендазол (Немозол)

- **Противопоказания:**  
гиперчувствительность, беременность, грудное вскармливание, детский возраст до 6 лет (безопасность не определена).
- **Ограничения к применению:**  
угнетение костно-мозгового кроветворения, печеночная недостаточность, цирроз печени, цистицеркоз с вовлечением сетчатки глаза.

### Албендазол (Немозол)

#### Побочные действия.

- **Со стороны нервной системы и органов чувств:** головная боль, головокружение, менингеальные симптомы.
- **Со стороны органов ЖКТ:** боль в области живота, тошнота, рвота, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ.
- **Аллергические реакции:** кожная сыпь, зуд.
- **Прочие:** лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, повышение температуры тела, повышение АД, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, алопеция.

### Албендазол (Немозол)

Способ применения и дозы.

#### Внутрь.

- Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от вида гельминта и массы тела больного;
- нейроцистицеркоз и эхинококкоз: больным с массой тела 60 кг и более — 400 мг 2 раза в сутки, менее 60 кг — 15 мг/кг/сут. в 2 приема; максимальная суточная доза — 800 мг; курс лечения: при нейроцистицеркозе — 8–30 дней, при эхинококкозе — 3 цикла по 28 дней с 14 дневным перерывом между циклами.

### Албендазол (Немозол)

- НЕМОЗОЛ таблетки покрытые пленочной оболочкой 400 мг
- НЕМОЗОЛ суспензия 100 мг / 5 мл – 20 мл

### НАФТАМОН (бефений гидроксинафтоат)

Устаревший препарат, в настоящее время используется редко.

#### ➤ Спектр активности

Аскариды, острицы, власоглав, анкилостомы и др.

#### ➤ Фармакокинетика

Очень плохо всасывается в ЖКТ.

Выводится в основном со стулом.

### НАФТАМОН (бефений гидроксинафтоат)

#### ➤ Нежелательные реакции

- ✓ Диспептические и диспепсические расстройства.
- ✓ Нейротоксичность - головная боль, головокружение.

#### ➤ Показания

- ✓ Аскаридоз.
- ✓ Энтеробиоз.
- ✓ Трихостронгилоидоз.
- ✓ Трихоцефалез.
- ✓ Анкилостомидоз.

#### Форма выпуска

- Таблетки по 0,5 г.

### Сравнительная характеристика цен на антигельминтные препараты

Название	Производитель	Дозировка (мг)	Упаковка	Цена за упаковку в USD	Количество таблеток на курс лечения*	Стоимость курса лечения* (USD)
Декарис	Gedeon Richter	50 мг 150 мг	2 т. 1 т.	0,77 0,75	3 табл. 1 табл.	1,54 0,75
Вермокс	Gedeon Richter	100 мг	6 т.	1,48	6 табл.	1,48
Вормин	Cadila	100 мг	144 т.	10,19	6 табл.	0,42
Пирантел	Polfarma	250 мг	3 т.	1,03	3 табл.	1,03
Пирантел	Medana Pharma Terpol Group	250 мг/5 мл	15 мл	0,98		0,98
Гельминтокс	Innotech International	125 мг 250 мг 250 мг/5 мл	6 т. 3 т. 15 мл	0,82 0,82 2,03	6 табл. 3 табл.	0,82 0,82

\* - стоимость курса лечения аскаридоза

### Сравнительная эффективность антигельминтных препаратов

	Энтеробиоз	Аскаридоз	Трихоцефалез	Стронгилоидоз
Альбендазол	4	4	2-3	2-3
Левамизол	2	4	2	2
Мебендазол	3-4	4	2-3	2
Пирантел	3-4	3-4	1	1

Индекс эффективности:

1 = 1-19%; 2 = 20-59%; 3 = 60 – 89%; 4 = > 90%

Ref: Методические рекомендации, 2003

### Спектр активности альбендазола в сравнении с другими антигельминтными препаратами

	Альбендазол	Пирантел	Мебендазол	Левамизол
A. lumbricoides	+++	+++	+++	+++
T. trichiura	++	++	++	+
N. americanus	+++	++	++	++
A. duodenale	+++	+++	+++	+++
S. stercoralis	++	+	+	+

+++ : Высокая    ++ : Умеренная    + : Низкая

### Спектр эффективности основных лекарственных препаратов при нематодозах

Паразитарная инвазия	Лекарственный препарат				
	Альбендазол	Мебендазол	Левамизол	Пирантел	Карбендацим
Аскаридоз	++++	+++	+++	+++/-	++++
Трихоцефалез	++/+++	++	-	-	++++
Анкилостомоз	+++/-	+++	++/+++	+++	++++
Некатороз	+++/-	+++	++/+++	+++	++++
Стронгилоидоз	+/++	-	-	-	+++
Энтеробиоз	+++/-	+++	-	++/+++	++++

- Антигельминтные препараты не следует назначать в первый триместр беременности.
- Как правило, большинство гельминтозов, за исключением аскаридоза, не требуется лечить в период беременности.
- Терапию аскаридоза следует проводить с целью профилактики осложнений, связанных с миграцией аскарид, в частности в трахею, что может явиться причиной летальных исходов.
- Лечение других гельминтозов у беременных показано при развитии или высоком риске возникновения осложнений (например, анемия, выраженные нарушения состояния питания, высокая интенсивность инвазии и др.).

## ПЛОСКИЕ ЧЕРВИ (ЦЕСТОДЫ) КИШЕЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

### Тениидозы (taeniidoses).

- Тениаринхоз и тениоз— сборное наименование заболеваний, вызываемых половозрелыми формами бычьего (*Taeniarhynchus saginatus*) или свиного (*Taenia solium*) цепня.
- Это гигантские ленточные глисты, достигающие длины 4—10 м.
- Тениидозы встречаются реже инвазий круглыми червями, дети заражаются реже, чем взрослые.

### Тениаринхоз (бычий цепень)

- Возбудитель – *Taeniarhynchus saginatus* – крупная цестода, длиной 6-7 м и более.
- Паразитирует в тонком кишечнике.
- Головка (сколекс) имеет 4 мышечных присоски и хоботок без крючьев («невооруженный цепень»).
- Тело (стробила) состоит из множества члеников (проглотид); по мере удаления от шейки членики увеличиваются в размерах и в них развиваются ♀ и ♂ особи.
- Зрелые проглотиды имеют большую матку, содержащую до 175 тыс. яиц; ежедневно 6-8 из них отрываются от стробилы и выделяются с фекалиями или самостоятельно выползают из ануса и ползают некоторое время по телу больного, белью, почве, траве, полу.
- Промежуточный хозяин - крупный рогатый скот.

### Жизненный цикл

- Животные заглатывают отдельные яйца или целые членики.
- Членики перевариваются, а из яиц выходят личинки – онкосферы, которые проникают в слизистую оболочку кишечника, внедряются в ворсинки и попадают в кровяное русло, заносятся в органы и ткани;
- большинство накапливается в мышечной ткани, где они развиваются, превращаясь в финны (цистицерки).
- Финна – пузырек, заполненный жидкостью с ввернутой внутрь головкой (сколексом).
- Инвазивными финны становятся через 4-4,5 мес. после заражения животных; их Ø 5-20 мм; чаще располагаются в соединительной ткани скелетных мышц, сердца, языка.
- Человек заражается при употреблении мяса, содержащего живых финн.
- В кишечнике человека половозрелый бычий цепень развивается из финны через 3-4 месяца.

### Тениаринхоз (бычий цепень)

- Клиника: выраженных специфических симптомов нет.
- Повышение аппетита или его извращение, тошнота, боли в животе и другие недомогания.
- Диагностика: сбор анамнеза, отхождение члеников; яйца в фекалиях обнаруживаются не всегда, чаще в соскобах перианальных складок.
- Лечение: фенасал 2-3 г в один прием; у детей до 5 лет – 0,5-1,0 г, 6-9 лет – 1,0-1,5 г.
- Эффективность лечения определяется через 4-5 мес.

### Тениоз (свиной цепень)

- Возбудитель – *Taenia solium*.
- Крупный ленточный червь длиной от 1,5 до 3 м.
- На головке имеются присоски и хоботок с крючками («цепень вооруженный»).
- Паразитирует в тонком кишечнике человека.
- С фекалиями выделяются фрагменты стробилы, содержащие несколько члеников (самостоятельно не двигаются).

### Жизненный цикл

- Яйца попадают в желудок, где выходят зародыши (онкосферы), которые проникают в слизистую оболочку кишечника и мигрируют во внутренние органы, где в дальнейшем развиваются цистицерки.
- Личиночная стадия (цистицерк) развивается в органах и тканях промежуточных хозяев – свиней, а также у человека; локализуются в мышцах.
- Финна – пузырек с вывернутой головкой с 4 присосками и 2-х рядным венчиком крючьев.
- Инвазивные свойства приобретает через 2-3 месяца.

### Тениидозы (taeniidoses).

Этиология и патогенез.

- Яйца свиного цепня могут попасть с пищей человеку, и в таких случаях в кишечнике из яйца выходит личинка (онкосфера), которая проникает через стенку кишки и с током крови разносится во все органы: под кожу, мышцы, в мозг, печень, глазные яблоки, сердце.
- Такое состояние называется цистицеркоз. Обычно же яйца свиного и особенно бычьего цепней попадают в организм свиней или рогатого скота, а выделившиеся в кишечнике личинки оседают в тканях и мышцах, такое мясо и служит источником заражения человека.

### Тениоз (свиной цепень)

- Цистицеркозом поражается головной и спинной мозг, глаза, подкожная клетчатка, мышцы тела и сердца.
- Диагностика: сложна, т.к. членики самопроизвольно не выходят; членики и обрывки стробил обнаруживаются в фекалиях больного не ежедневно.
- Диагноз цистицеркоза устанавливается в неврологических и глазных клиниках, с помощью ИФА.

### Тениоз (свиной цепень)

Лечение: фенасал в 2 цикла.

- 1 цикл – утром натощак больному дать возрастную дозу фенасала до 3 лет – 0,5 г; от 3-6 лет – 1,0 г; от 6 до 9 лет – 1,0-1,5 г; от 9 до 12 – 1,5 г, старше 12 лет 2,0 г, через 2 часа – легкий завтрак, а еще через 1 час – солевое слабительное.
- 2 цикл - через 2-3 недели после удаления из кишечника большей части зрелой стробилы. Вечером через 3 часа после приема пищи принимается максимальная возрастная доза фенасала (взрослым 3,0 г). Слабительное не назначается.
- Цистицеркоз – мебендазол, празиквантел, альбендазол.
- Профилактика.  
Мясо необходимо подвергать тщательной термической обработке, особенно в эпидемических очагах. Важной мерой является ветеринарно-санитарная экспертиза туш убойных животных.

### Дифиллоботриоз

- Этиология: возбудители – два вида лентеца – *Diphyllobothrium latum* (лентец широкий) и *D.klebanovskii* (лентец Клебановского).
- Это крупный ленточный червь длиной до 10-12 метров; на головке имеются щелевидные ботрии, которыми он прикрепляется к стенке. Тело (стробила) состоит из отдельных члеников (проглотид).
- Паразитируют в тонком кишечнике.
- Широко распространен в России – (*Diphyllobothrium latum*).
- Развитие происходит со сменой трех хозяинов.
- Половозрелые цестоды паразитируют у человека, многих рыбоядных млекопитающих.
- При попадании яиц в воду при благоприятных условиях через 2-3 недели формируются личинки – корацидии.
- Корацидии заглатываются веслоногими рачками (первые промежуточные хозяева), развиваются до второй стадии (процеркоидов).
- 3 стадия (плероцеркоиды) происходит в мышцах, икре и др. внутренних органов многочисленных видов рыб (щуки, ерши, окуни, налимы, судаки).
- Плоских удлинённых «червячков» белого цвета, размером от 1 до 5 см можно увидеть невооруженным глазом.
-



### Дифиллоботриоз

- Дополнительные хозяева D.klebanovski не установлены.
- Их корацидии развиваются в солоноватой воде (возможно дополнительные хозяева проходные (кета, горбуша, сема, кунджа)или полупроходные рыбы (таймень, лососи).
- Человек и животные заражаются при попадании в организм плероцеркоидов.
- Формирование половозрелых особей занимает 1,5-2 месяца.

### Клиническая картина

- Желудочно-кишечная симптоматика (тошнота, рвота, боли по всему животу, неустойчивый стул, извращения вкуса).
  - Иногда аллергические реакции по типу крапивницы, нарушения со стороны нервной системы (головные боли, головокружения).
  - Лабораторно: анемия (В12-дефицитная).
- Диагностика:**
- Обнаружение в кале яиц или обрывков стробилы.
  - После самопроизвольного отторжения зрелого участка стробилы яйца некоторое время не выделяются.

### Дифиллоботриоз

#### Лечение

- фенасал 2-3 г однократно; у детей в зависимости от возраста : до 5 лет – 0,5-1,0 г, 6-9 лет – 1,0-1,5 г, старше 10 лет – 1,5-2,0 г
- празиквантел (билтрицид) 25 мг на 1 кг веса в сутки.

### НИКЛОЗАМИД (Фенасал)

- Препарат, проявляющий активность в отношении большинства ленточных гельминтов - цестод.

#### Фармакодинамика:

- Угнетает окислительное фосфорилирование цестод и парализует их.
- Кроме того, он снижает устойчивость ленточных гельминтов к протеолитическим ферментам.

#### Фармакокинетика

- Практически не всасывается в ЖКТ. Экскретируется со стулом.

### НИКЛОЗАМИД (Фенасал)

#### Спектр активности

- ✓ Свиной цепень,
- ✓ бычий цепень,
- ✓ карликовый цепень,
- ✓ широкий лентец.

#### Побочные действия.

- Тошнота, аллергические реакции, обострение нейродермита.

### Никлозамид

Способ применения и дозы.

*Внутрь,*

- ✓ таблетки разжевывают или размельчают в теплой воде (1 таблетку в 50 мл теплой воды).
- ✓ Суточная доза: для взрослых — 2–3 г (8–12 таблеток);
- ✓ для детей до 2 лет — 0,5 г (2 таблетки),
- ✓ 2–5 лет — 1 г (4 таблетки),
- ✓ 5–12 лет — 1,5 г (6 таблеток),
- ✓ старше 12 лет — 2–3 г (8–12 таблеток).

- При тениозе: суточную дозу принимают натощак, через 2 ч — соевое слабительное, через 1 мес. — прием препарата повторяют, слабительные ЛП не назначают.
- При тениаринхозе, дифиллоботриозе: препарат принимают утром натощак или вечером через 3–4 ч после легкого ужина. В день лечения рекомендуется жидкая или полужидкая легко усвояемая пища (бульон, жидкие каши, пюре, молоко, кисели, фруктовые соки, сладкий чай и пр.). Перед приемом никлозамида принимают 2 г натрия гидрокарбоната.
- При гименолепидозе: суточную дозу принимают в 4 приема, через каждые 2 ч (в 10, 12, 14 и 16 ч); пищу принимают в 8, 13 и 18 ч. Лечение проводят в течение 4 дней, через 4 дня — повторяют; контрольное исследование проводят через 15 дней после окончания лечения и в последующем ежемесячно в течение 6 мес. (до 12 мес.). При рецидиве заболевания — повторяют лечение по той же схеме.

### Празиквантел (Бильтрицид)

#### Фармакодинамика.

- Повышает проницаемость мембран клеток гельминтов для ионов кальция, вызывая генерализованное сокращение мускулатуры паразита, переходящее в стойкий паралич, ведущий к гибели гельминта.

#### Спектр активности

- Трематоды: *Fasciola hepatica*, *Clonorchis sinensis* и др.
- Шистосомы: *S.haematobium* и др.
- Цестоды: свиной цепень, бычий цепень, карликовый цепень, широкий лентец и др.

### ПРАЗИКВАНТЕЛ (Билтрицид)

#### Фармакокинетика

- Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность - более 80% (не зависит от пищи).
- Хорошо распределяется, проходит через ГЭБ.
- Метаболизируется в печени, экскретируется почками.
- T1/2 - 1-1,5 ч, при почечной недостаточности существенно не изменяется, увеличивается при нарушении функции печени.

### Празиквантел (Бильтрицид)

#### Применение.

- Трематодозы (клонорхоз, метагонимоз, описторхоз, парагонимоз, фасциолез, фасциолепсидоз, шистосомоз, включая кишечный и мочеполовой),
- цестодозы (гименолепидоз, дифиллоботриоз, тениаринхоз, тениоз),
- цистицеркоз,
- нейроцистицеркоз.

### Празиквантел (Бильтрицид)

#### Противопоказания.

- Гиперчувствительность, цистицеркоз глаз.
- Ограничения к применению. Заболевания печени, детский возраст до 4 лет (нет сведений о безопасности использования).

#### Побочные действия.

- Тошнота, рвота, боль в животе, диарея с примесью крови,
- головокружение, головная боль, сонливость, заторможенность, дезориентация, повышенная потливость, лихорадка, аллергические реакции (кожные высыпания, зуд).
- Сообщалось о минимальном повышении уровня печеночных ферментов у некоторых пациентов.

Химиопрепараты, используемые для лечения основных кишечных гельминтозов: спектр действия и эффективность

Паразит	Мебендазол	Левамизол	Пирантел	Албендазол	Ивермектин	Празиквантел
Анкилостомидозы	++++	+++	+++	++++	+++	-
Аскаридоз	+++ / ++++	+++	+++ / ++++	+++ /	+++	-
Стронгилоидоз	-	-	-	++	+++ / ++++	-
Трихоцефалез	+++ / ++++	-	-	+++	+++	-
Энтеробиоз	++++	-	++++	++++	+++	-
Тениаринхоз	-	-	-	+++	-	++++
Тениоз	-	-	-	++++	-	++++
Дифиллоботриоз	-	-	-	+++	-	++++
Гименолепидоз	-	-	-	++++	-	++++
Шистосомоз кишечный	-	-	-	+++	-	++++
Метагонимоз	-	-	-	++++	-	++++

Эффективность: - нет эффекта; + менее 30%; ++ от 30 до 60 %; +++ от 60 до 80%; ++++ более 80%

### ТРЕМАТОДОЗЫ (СОСАЛЬЩИКИ) ВНЕКИШЕЧНЫЕ

### ТРЕМАТОДОЗЫ ПЕЧЕНИ ОПИСТОРХОЗ, КЛОНОРХОЗ

- Отряд Opisthorchiformes
- Семейство Opisthorchiidae.
- Opisthorchis (Clonorchis) sinensis -
  - китайский печеночный сосальщик, китайская двуустка.
- Opisthorchis felinus – кошачья или сибирская двуустка.

### Клонорхоз

- Этиология: возбудитель
- – печеночный («китайский») сосальщик Clonorchis sinensis.
- Размеры трематоды 13-20 x 3-4 мм.
- На заднем конце расположены два семенника в виде «оленьих рожек».
- Основная локализация – печень, при сильной инвазии в поджелудочной железе.
- Паразитирует у человека, домашних животных (кошки, собаки, свиньи) и диких (лисицы, енотовидные собаки, волки и др.).
- Эпидемиология:
  - источник инвазионных яиц – больные клонорхозом люди, животные (кошки).
- Заражение происходит при употреблении в пищу рыбы (тала, строганина) или не прошедшей хорошей термической обработки.

### Клонорхоз

- Промежуточный хозяин – эндемичный пресноводный брюхоногий моллюск, обитающий только в водоемах Амура и Уссури в Хабаровском, Приморском краях и Амурской области.
- Второй промежуточный хозяин – многие виды карповых рыб (верхогляд, толстолоб, желтощек, лещ, амур, востробрюшка, чебак). Они являются и фактором передачи возбудителя человеку и животным.
- Человек – окончательный хозяин.

### Клинические проявления

- Механическое повреждение органов и тканей в месте обитания гельминта.
- Сенсибилизация организма антигенами клонорхиса и продуктами распада тканей хозяина.
- Токсическое действие продуктов жизнедеятельности гельминта и т.д.

### Клонорхоз

- Инкубационный период от 2 до 4 недель.
- Острая стадия: лихорадка до 39-40 градусов, озноб, кожные проявления, артралгии. Через несколько недель – боли в правом подреберье, эпигастрии, тошнота.
- Лабораторно – гиперэозинофилия; рентгенологически – инфильтраты в легких.
- Длительность острого периода от 1 до 6 недель. Через 6 месяцев устанавливается хроническая форма если больному не проведена антигельминтная терапия.
- Хроническая форма: с умеренными проявлениями (снижение аппетита, гастроинтестинальные расстройства, аллергические проявления, гепатомегалия и умеренный болевой синдром), выраженные проявления (явления холангита, диффузного поражения печени).

### Клонорхоз

#### Диагностика

- Паразитологическая верификация – обнаружение в фекалиях или дуоденальном содержимом яиц паразита.
- Иммунологическое подтверждение ИФА с клонорхозным антигеном (чувствительность – более 85%, специфичность – 96%).

### Лечение

- Желательно проводить в стационарных условиях (токсикоаллергические проявления).
- Диета.
- Десенсибилизирующие препараты.
- В тяжелых случаях и развитии тяжелых органических поражений (гепатит, легочный синдром) кортикостероиды 2-5 дней.
- Антигельминтный препарат – празиквантел (билтрицид) – в тяжелых случаях назначать после десенсибилизирующей и противовоспалительной терапии.
- Празиквантел – 40-75 мг/кг в сутки в 2-3 приема с интервалом 4-6 часов, во время или через 10-15 мин после еды (без разжевывания таблеток).
- Курс лечения 1-3 дня.
- Желчегонные травы, беззондальный дренаж.
- Контрольные исследования проводятся через 1-3 месяцев.

### Лечение трематодозов печени.

- В настоящее время средствами для специфической терапии описторхоза и клонорхоза является **празиквантел и хлоксил**.
- Специфическую терапию проводят **хлоксилом**.
- **Способ применения и дозы:** цикл лечения - 2 дня.
- Через 1 ч после легкого завтрака (стакан сладкого чая, 100 г белого хлеба) больной принимает препарат внутрь в виде порошка (в 1/2 стакана молока).
- Дневная доза 0,1-0,15 г/кг массы тела (6-10 г взрослому); принимают по 2 г через каждые 10 мин.
- За 2 дня больной получает 10-20 г препарата.

### ХЛОКСИЛ

- Отечественный препарат, используемый для лечения трематодозов.

*Фармакокинетика не исследована.*

#### *Нежелательные реакции*

- Гепатотоксичность - боли в области печени, гепатомегалия.
- Кардиотоксичность - боли в области сердца, аритмии.
- Нейротоксичность - головокружение, сонливость.
- Нефротоксичность - протеинурия.

### ХЛОКСИЛ

#### *Предупреждения*

- Риск развития нежелательных реакций повышается при сочетании с алкоголем и жирной пищей.
- В период лечения следует контролировать ЭКГ, проводить повторные клинические и биохимические анализы крови, мочи.
- Не рекомендуется применять при хронических заболеваниях печени, миокарда, а также при беременности.

### Метагонимоз

- Этиология: возбудитель – мелкая трематода *Metagonimus yokogawai*.
- Размеры тела 1,0-2,5 мм х 0,4-0,7 мм.
- Имеет большую присоску; в матке много яиц.
- Паразитирует в подслизистом слое верхних отделов тонкого кишечника человека, рыбоядных млекопитающих и некоторых видов птиц (пеликан).
- Распространенность: весь бассейн Амура в пределах Амурской области, Хабаровского края, Приморья и некоторых районов северного Сахалина.
- Жизненный цикл сходен с большинства трематодами.
- Первый промежуточный хозяин – моллюски рода *Juga*.
- Второй промежуточный хозяин – десятки видов рыб, особенно семейства карповых.
- Инвазивные метацеркарии локализуются в чешуе рыбы, реже в подкожной клетчатке и мышцах.

### Метагонимоз

- **Эпидемиология: источник инвазии – больные люди и пораженные гельминтом животные.**
- **Единственный фактор передачи – сырая или недостаточно термически обработанная рыба.**

### Клиническая картина

- Степень синдромов зависит от стадии заболевания и интенсивности инвазии.
- Острый период наступает через 3-5 дней после заражения:
- ✓ проявляется токсико-аллергическим (лихорадка, озноб, слабость, недомогание, различные аллергические реакции, головная боль);
- ✓ диспепсическим (тошнота, слюнотечение, снижение аппетита, тяжесть в эпигастрии после еды);
- ✓ энтероколитическим (поносы, урчание и вздутие живота) синдромами.
- ✓ Лабораторно: лейкоцитоз с эозинофилией (более 20%), повышение СОЭ.
- ✓ Продолжительность острого периода 2-3 недели (иногда протекает субклинически).

### Метагонимоз

- Хроническая стадия характеризуется энтероколитическим синдромом.
- ✓ Чаще встречаются легкие и средне-тяжелые формы заболевания (неоформленный стул, поносы до 4-6 раз в сутки).

### Метагонимоз

#### Лечение:

- празиквантел от 20 до 40 мг на 1 кг веса больного; курсовую дозу принимают в 1-2 приема в течение 1-2 дней в зависимости от интенсивности инвазии и клиники
- фенасал;
- десенсибилизирующая и противовоспалительная терапия.

### Шистосомоз (шистосоматоз, бильгарциоз)

- Шистосомоз (шистосоматоз, бильгарциоз) — тропическое паразитарное заболевание, вызываемое кровяными сосальщиками (трематодами) из рода *Schistosoma*.

### Шистосомоз (шистосоматоз, бильгарциоз)

- Во всем мире инфицировано более 207 миллионов человек, а риску инфицирования в 74 эндемичных странах подвергается, по оценкам ВОЗ, 700 миллионов человек, имеющих контакт с зараженной паразитами водой во время сельскохозяйственной деятельности, домашней работы или купания. В Африке к югу от Сахары от шистосомоза ежегодно умирает более 200 000 человек.
- Шистосомоз поражает в основном людей, занимающихся сельским хозяйством и рыболовством. Женщины, использующие в домашней работе зараженную паразитами воду, например для стирки белья, также подвергаются риску. Особо уязвимы перед инфекцией дети из-за их привычек, связанных с гигиеной и играми.
- По мере развития экотуризма и поездок в "неизбитые места" всё большее число туристов заражается шистосомозом, иногда в форме тяжелой острой инфекции и с развитием необычных симптомов, включая паралич.
- Большинство заболевших проживает в бедных районах развивающихся стран при отсутствии доступа к безопасной питьевой воде и надлежащей санитарии. Дети особо уязвимы перед инфекцией, во многих районах инфицирована значительная часть детей школьного возраста.

### Шистосомоз (шистосоматоз, бильгарциоз)

- Возбудителями болезни являются трематоды семейства Schistosomatidae.
- Промежуточные хозяева этих трематод — пресноводные брюхоногие моллюски, окончательный хозяин — человек, млекопитающие животные и птицы.
- ✓ *S. mansoni* проходит личиночную стадию в улитках из рода *Biomphalaria*, обитающих в Африке, на Аравийском п-ве и в Южной Америке.
- ✓ *S. haematobium* в качестве промежуточного хозяина использует улиток рода *Bulinus*, распространенных в пресных водоемах Африки и Аравийского п-ва.
- ✓ Личинки *S. japonicum* паразитируют в улитках рода *Oncomelania* в Китае, на Филиппинах и в Индонезии.
- При попадании яиц шистосоматид в воду из них выходят мирацидии, которые проникают в ткани моллюска, где происходит их дальнейшее развитие. Из моллюсков выходят свободноживущие церкарии, внедряющиеся в кожу человека, животных или птиц.
- Шистосоматиды, для которых окончательными хозяевами являются животные или птицы, в коже человека гибнут, вызывая лишь первичный дерматит.
- Шистосоматиды рода *Schistosoma*, паразитирующие в людях, в результате активного движения и лизиса тканей проникают в сосудистое русло и мигрируют в венозные сплетения ЖКТ или мочевого пузыря, где самки начинают откладывать яйца.

## Шистосомоз (шистосоматоз, бильгарциоз)

	Виды	Географическое распространение
Кишечный шистосомоз	<i>Schistosoma mansoni</i>	Африка, Ближний Восток, страны Карибского бассейна, Бразилия, Венесуэла, Суринам
	<i>Schistosoma japonicum</i>	Индонезия, Китай, Филиппины
	<i>Schistosoma mekongi</i>	Некоторые районы Камбоджи и Лаосской Народно-Демократической Республики
	<i>Schistosoma intercalatum</i> и связанная с ним <i>S. guineensis</i>	Влажные лесные районы Центральной Африки
Мочеполовой шистосомоз	<i>Schistosoma haematobium</i>	Африка, Ближний Восток

## Шистосомоз (шистосоматоз, бильгарциоз)

### Патогенез

- В основе патогенеза шистосомоза лежат токсико-аллергические реакции, обусловленные секретами желез при внедрении паразитов и продуктами жизнедеятельности и распада гельминтов.
- В эпидермисе вокруг мест внедрения церкарий развиваются отеки с лизисом клеток эпидермиса.
- По ходу миграции личинок в коже возникают инфильтраты из лейкоцитов и лимфоцитов.

## Шистосомоз (шистосоматоз, бильгарциоз)

### Клиника

- Через 10-15 минут в месте внедрения в кожу церкарий возникает интенсивный зуд, иногда крапивница, а в течение суток появляется транзиторная пятнистая сыпь.
- При повторном заражении на коже в первые сутки развивается пятнисто-папулезная сыпь с сильным зудом, сохраняющимся до 5 дней.
- Через 1-2 месяца после заражения шистосомами развивается острый шистосомоз или лихорадка Катаямы. Болезнь характеризуется внезапным началом, лихорадкой в течение 2 недель и более, сухим кашлем, появлением уртикарной сыпи, гепатомегалией, спленомегалией, лейкоцитозом, эозинофилией, ускорением СОЭ.

## Шистосомоз (шистосоматоз, бильгарциоз)

### Клиника

- Классическим признаком мочеполового шистосомоза является гематурия (наличие крови в моче).
- В запущенных случаях часто развивается фиброз мочевого пузыря и мочеточников и поражаются почки.
- Возможным осложнением на последних стадиях является рак мочевого пузыря.
- У женщин мочеполовой шистосомоз может приводить к поражениям гениталий, вагинальному кровотечению, боли во время полового акта и образованию узлов на наружных половых органах.
- У мужчин мочеполовой шистосомоз может приводить к развитию патологии семенных пузырьков, простаты и других органов. Эта болезнь может иметь и другие длительные необратимые последствия, включая бесплодие.

## Шистосомоз (шистосоматоз, бильгарциоз)

### Диагноз

- Паразитоз диагностируется путем микроскопии яиц червей в образцах кала или мочи.
- Для диагностирования мочеполового шистосомоза стандартной является методика фильтрации с использованием нейлоновых, бумажных или поликарбонатных фильтров.
- Дети с *S. haematobium* почти всегда имеют кровь в моче, видимую в микроскоп. Ее можно обнаружить с помощью полосок с химическими реактивами.
- Для выявления яиц кишечного шистосомоза в образцах фекалий можно применять методику с использованием окрашенного метиленовой синью целлофана, пропитанного глицерином, или предметных стекол.
- Дополнительно используются методы непрямой иммунофлуоресценции с антигенами шистосом.

## Шистосомоз (шистосоматоз, бильгарциоз)

### Профилактика и лечение

- Профилактика шистосомоза и борьба против него основаны на профилактическом лечении, борьбе с брюхоногими моллюсками, улучшении санитарии и санитарном просвещении. В эндемичных зонах тропических стран следует ограничивать купание в естественных водоёмах, так как заражение может произойти даже при хождении босыми ногами в воде.
- Стратегия ВОЗ по борьбе против шистосомоза направлена на уменьшение заболеваемости с помощью периодического, целенаправленного лечения празиквантелом. Препарат назначается однократно в дозе 30 мг на 1 кг веса пациента. Такое лечение подразумевает регулярное лечение всех людей из групп риска.
- При возникновении тяжелой иммунно-аллергической реакции на яйца паразитов (лихорадка Катаямы) применяют кортикостероиды.
- Редко прибегают к оперативному лечению — при осложнениях (стенозах мочеточника).

## АНТИБЛАСТОМНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

составители:

д.б.н., проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической  
фармакологии *Е.В. Слободенюк*

д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической  
фармакологии. *С.В. Дьяченко*

Хабаровск, 2015

➤ **Злокачественные опухоли — заболевание клеток, при котором под влиянием разных причин (канцерогены, вирусы и т. д.) происходит нарушение в механизмах контроля, управляющих пролиферацией и дифференциацией клеток.**

- От онкологических заболеваний на земном шаре умирает ежегодно 6 млн. человек.
- В борьбе со злокачественными новообразованиями большую роль играет:

- ✓ **медикаментозная терапия**
- ✓ **хирургическое лечение**
- ✓ **лучевая терапия**

## Методы лечения онкологических заболеваний

### Хирургия

- при удалении опухоли остается неуверенность, что удалены все опухолевые клетки и не было метастазирования

### Радиотерапия

- тяжелые побочные эффекты и также нет уверенности в отсутствии предшествующего метастазирования

### Химиотерапия

- Лечение всего организма и, в том числе, метастазов
- Тяжелые побочные эффекты
- Химиотерапию часто сочетают с хирургическим лечением и радиотерапией

- Сочетание оперативного вмешательства с лучевой терапией получило название **комбинированного метода лечения.**
- Совместное применение лекарственного лечения с лучевой терапией или с хирургическим вмешательством, а также использование всех трех методов одновременно, носит название **комплексного лечения.**
- Химиотерапия злокачественных опухолей - это использование с лечебной целью лекарственных препаратов, тормозящих пролиферацию или необратимо повреждающих опухолевые клетки.

## Возможности современной химиотерапии:

- **Возможно излечение с помощью лекарственной терапии: хориокарциномы матки, злокачественных герминогенных опухолей (яичка, яичников, вне гонадные), анального рака, острого лимфобластного лейкоза у детей, ЛГМ, опухоли Беркитта, хронического миелолейкоза.**
- **Высокая частота регрессии опухоли, продление жизни, излечение менее чем у 10% больных: саркомы Юинга, рака предстательной железы, рака яичников, МРЛ, рака мочевого пузыря, рака гортани, опухоли Вильмса, миеломной болезни, острого лейкоза и др.**

### Возможности современной химиотерапии:

- Регрессия опухоли у 20-50% больных, возможно продление жизни: рак желудка, рак пищевода, колоректальный рак, нейробластома у детей, меланома, рак молочной железы, рак тела матки, саркома мягких тканей и др.
- Малочувствительные к лекарственной терапии: рак печени, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, рак почки, рак шейки матки, рак влагалища.

### Чувствительность опухолей к современным методам лекарственного лечения

Возможно излечение с помощью химиотерапии	Химиотерапия дает высокую частоту регрессии и продление жизни; излечение наступает менее, чем у 10% больных	Достигается регрессия опухоли у 20 - 50% больных, редко — продление жизни	Малочувствительны к химиотерапии
Хорионэпителиома матки Опухоль Беркитта Острый лимфобластный лейкоз у детей Злокачественные опухоли яичка Лимфогранулематоз	Острые лейкозы Миеломная болезнь Эригемия Саркома Юинга Рак предстательной железы Рак яичников Рак легкого (мелкоклеточный) Рак тела матки Опухоль Вильмса Эмбриональная рабдомиосаркома у детей Лимфосаркомы Ретинобластома	Рак желудка и толстой кишки Хронические лейкозы Нейробластома у детей Меланома Рак молочной железы Плоскоклеточный рак головы и шеи Рак гортани Рак мочевого пузыря Саркомы мягких тканей Остеогенная саркома Глиобластома Кортикостерома	Мелкоклеточный рак легкого Рак пищевода Рак печени Рак поджелудочной железы Рак щитовидной железы Рак почки Рак шейки матки Рак влагалища

### Химиотерапия эффективна:

- При первичной терапии диссеминированных опухолей (лейкозы).
- Для уменьшения объема опухоли, не подлежащей хирургическому вмешательству или лучевой терапии;
- Для разрушения отдаленных микрометастазов после успешно проведенного хирургического, лучевого или комбинированного лечения.

### Общие предпосылки химиотерапии опухолей

- Химиотерапевтические препараты при раке обычно применяют, исходя из того, что раковые клетки растут и делятся быстрее нормальных.
- Поэтому применяемые препараты должны поражать быстро делящиеся клетки в большей степени, чем нормальные.
- В связи с этим, **основные побочные эффекты** связаны, как правило, с угнетением репликации быстро делящихся клеток — подавление костномозгового кроветворения и иммунитета, а также алопеция.
- Из-за раздражения хеморецепторов пусковой зоны рвотного центра возникает тошнота и рвота.

### Химиотерапия

- К **системной** ХТ относится введение препаратов рассчитанное на общий (резорбтивный) эффект.
- **Регионарная** ХТ - введение цитостатика в сосуды, питающие новообразование.
- При **локальной** ХТ цитостатики в соответствующих лекарственных формах (мази, растворы) наносят на поверхностные опухолевые очаги (кожные язвы), вводят в серозные полости при выпотах (асцит, плеврит) или в спинномозговой канал (интратекально) при поражении мозговых оболочек, внутривенно при новообразованиях мочевого пузыря и т.п.

### Показания к применению химиотерапии.

- Как **самостоятельный метод радикального лечения химиотерапия применяется только при высокочувствительных опухолях.**
- **Чаще ее назначают с паллиативной целью при распространенных формах опухолей.**



**Показания к применению химиотерапии.**

- В последние годы химиотерапия используется совместно с хирургическим и лучевым методами для проведения комплексной терапии.
- Иногда химиотерапию назначают до оперативного лечения, с целью перевода распространенной опухоли в операбельное состояние.

**Показания к применению химиотерапии.**

- В других случаях лекарственные препараты применяют после радикальной операции для уничтожения оставшихся в организме опухолевых клеток с целью профилактики метастазирования и рецидивирования опухоли.
- Этот вид терапии носит название адъювантной и длится около 1-2 лет после операции.

**К основным принципам химиотерапии опухолей, имеющим практическое значение, относятся:**

- Подбор препарата соответственно спектру его противоопухолевого действия.
- Выбор оптимальной дозы, режима и способа применения препарата, обеспечивающий лечебный эффект без необратимых побочных явлений.
- Учет факторов, требующих коррекции доз и режимов во избежание тяжелых осложнений химиотерапии.

**К основным принципам химиотерапии опухолей, имеющим практическое значение, относятся:**

- Противоопухолевые препараты обычно применяют, когда диагноз опухоли подтвержден гистологическим исследованием;
- Лечебный эффект химиотерапии должен оцениваться по объективным показателям, которые отражают реакцию опухоли на противоопухолевый препарат;
- Не следует применять химиотерапию, если отсутствуют условия для выявления (диагностики) и лечения возможных побочных эффектов противоопухолевого препарата.

**Эффективность ХТ повышается при комбинации препаратов с разными механизмами действия.**

- Некоторые из разработанных комбинаций оказались настолько эффективными, что используются в качестве оптимальных стандартных схем при лечении ряда злокачественных опухолей.

Например:

- ✓ САРМ (циклофосфан, адриамицин, метотрексат, прокарбазин) при раке легкого;
- ✓ МОРР (эмбихин или мустарген, винкристин или онковин, натулан или прокарбазин, преднизолон) при лимфогранулематозе;

**Эффективность ХТ повышается при комбинации препаратов с разными механизмами действия.**

- ✓ VAMP (винкристин, метотрексат или аметоптерин, меркаптопурин, преднизолон) при острых лейкозах, злокачественных лимфомах;
- ✓ CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил);
- ✓ Э+З (цитарабин, рубомицин) при лимфо- и ретикулосаркомах, миеломной болезни;
- ✓ СОР (циклофосфан, винкристин или онковин, преднизолон) при хронических лимфолейкозах;
- ✓ ВАСОР (блеомицин, адриамицин, циклофосфан, винкристин или онковин, преднизолон) при лимфо- и ретикулосаркомах, миеломной болезни.

### Побочное действие химиотерапевтических препаратов.

Местное побочное действие:

- некроз мягких тканей при попадании препаратов под кожу;
- флеботромбоз, тромбофлебит.

Общее токсическое действие:

- чаще всего оказывается на костный мозг (лейкопения, тромбоцитопения);
- очень выраженная реакция эпителия ЖКТ (тошнота, рвота, диарея);
- возможно поражение кожи и репродуктивных органов;
- реже возникают осложнения со стороны сердца, печени, легких.

### Побочное действие химиотерапевтических препаратов.

Обычно степень выраженности и специфичность побочных эффектов связана с особенностями используемых средств:

- для адриамицина характерна кардиотоксичность;
- блеомицин, производные нитрозомочевины могут вызвать пневмониты и легочный фиброз;
- при применении 5-фторурацила возможны изъязвления слизистой ЖКТ и ЖКТ-кровотечения;
- лечение винбластином и винкристином может явиться причиной токсических полиневритов;
- платидиам отличается нефротоксичностью;
- для метотрексата, карминомицина характерна гепатотоксичность;

Степень выраженности побочных эффектов зависит от дозы препарата, но варьирует у отдельных больных.

### Лекарственная резистентность (Drug Resistance)

Механизмы приобретенной резистентности

- Увеличение выброса ксенобиотика вследствие повышения экспрессии р-гликопротеина – транспортного белка
- Снижения накопления вещества в клетке (methotrexate)
- Ускорения инактивации (mercaptopurine)
- Использования клеткой альтернативных путей (antimetabolites)
- Ускорения репарации повреждений вызванных алкилирующими веществами

### Повышение эффективности химиотерапии:

- создание новых более избирательно действующих на опухолевые клетки препаратов для моноХТ,
- разработка комбинированного применения двух и более препаратов (полиХТ),
- оптимизация методик применения препаратов (дозирование, режим применения),
- совершенствование ХТ как звена или этапа комплексного и комбинированного лечения опухолей,
- применение других лекарственных препаратов с целью уменьшения побочного действия противоопухолевых препаратов и др.

### Противопоказания к химиотерапии.

- беременным;
- больным в терминальной стадии заболевания, в состоянии кахексии;
- при выраженной сердечно-легочной недостаточности;
- при тяжелых органических патологиях печени и почек;
- при декомпенсированном сахарном диабете;
- выраженная анемия (гемоглобин менее 60 г/л), лейкопения (менее 3 млн. в литре), тромбоцитопения (менее 1 млн. в литре);
- выраженная аллергия.

### ОСНОВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ 1. АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ (ОБРАЗУЮЩИЕ КОВАЛЕНТНЫЕ СВЯЗИ С ДНК)

Хлортиламин	Мехлоретамин (Эмбихин, Мустарген), хлорамбуцил (Лейкеран), мелфалан (Алкеран), сарколизин, Допан, циклофосфамид (Циклофосфан), ифенин, ифосфамид, хлорспиразин (Проспидин)
Азиридины (этиленмины)	Тиофосфамид (Тиотеф), алтритетамин (Гексаметилмеламин, Гексалан), Фторбензотетф, Имифос, Фотрин
Эфиры дисульфоновых кислот	Бусульфан (Миелосан, Милеран)
Производные нитрозомочевины	Нитрозометилмочевина, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), нимустин (ACNU), араноза, фотемустин (Мистофоран), стрептозоцин (Занозар), лизомустин
Комплексные соединения платины	Цисплатин, карбоплатин, циклоплатам, оксалиплатам (Элоксатин)
Триазины	Дакарбазин (ДТИК), прокарбазин (Натулан), темозоломид (Темодал)

## 2. Антиметаболиты

Антагонисты фолиевой кислоты	Метотрексат, триметрексат, пемексед (Алимта)
Ингибиторы тимидилатсинтазы	Ралтитрексид (Томудекс)
Антагонисты пириимидина ✓Фторпириимидины	Фторурацил, тегафур (Фторафур), УФТ (тегафур/урацил), капецитабин (Кселода)
✓аналоги цитидина	Цитарабин (Цитозар), гемцитабин (Гемзар)
Антагонисты пуринов	Меркаптопурин, тиогуанин, пентоксатин, кладрибин, флударабин (Флюдара)
Ингибиторы рибонуклеазидредуктазы	Гидроксимочевина (Гидроксикарбамид)

## 3. Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты

Актиномицины	Дактиномицин (Космиген)
Антрациклины	Даунорубин (Рубомицин), доксорубин (Адриамицин), эпирубин (Фарморубин), карминомин, идарубин (Заведос), валрубин (Вальстар), пегилированный липосомный доксорубин (Келикс)
Антрацендионы	Митоксантрон (Новантрон)
Флеомицины	Блеомицин, блеомицетин, пепломицин
Производные ауреоловой кислоты	Оливомин, пликсамин (Митрамицин)
Прочие антибиотики	Брунеомин, митомицин (Митомицин-С)

## 4. Препараты растительного происхождения

Ингибиторы митоза: ✓Винкаалкалоиды  ✓таксаны	Винбластин (Розевин), винкристин (Онковин), виндезин, винорельбин (Навельбин) Паклитаксел (Таксол), доцетаксел (Таксотер)
Ингибиторы топоизомераз ДНК: ✓ингибиторы топоизомеразы I ✓ингибиторы топоизомеразы II ✓подофиллотоксины	Топотекан (Гикамтин), иринотекан (Кампто) Этопозид (Вепезид) Тенипозид (Вумон)

## 5. Ферментные препараты

аспарагиназа (L-аспарагиназа)

## 6. Гормоны и антигормоны

Андрогены	Тестостерона пропионат, медростерона пропионат, пролотестон, тетрастерон, метилтестостерон
Эстрогены и их производные	диэтилstilбэстрола дифосфат (Фосфэстрол), этинилэстрадиол, хлоргидрат эстрадиол, нилэстрадиол фосфат (Эстрадиурин)
Прогестины	Медоксипрогестерон (Провера), мегестрол (Мегес), гестонорон (Деностат)
Кортикостероиды	Дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон
Антиэстрогены: ✓селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (SERM) ✓селективные супрессоры эстрогенных рецепторов	Тамоксифен Фульвестрант (Фазлодекс)
Антиандрогены	Бикалутамид (Касодекс), ниталамид (Анандрон), флутамид (Флуцинов), апиристерон (Андрокур)
Супераногены релизинг гормона лютеинизирующего гормона гипофиза (LH-RH)	Гозерелин (Золадекс), лейворелин (Простан, Зинигон), трипторелин (Деклентил), бусерелин (Супрефакт)
Ингибиторы ароматазы	Летрозол (Фемара), анастрозол (Аримидекс), аминоглютетимид (Ориметекс, Мамомит), экземестан (Аромазин)
Аналоги соматостатина	Октреотид (Сандостатин, Сандостатин ЛАР)
Супрессоры коры надпочечников	Митотан (Хлоргитан, Лизодрен, ортопара-ДДУ)
Гормоны щитовидной железы	Левотиронин, левотироксин
Гормоноцитостатики	Эстрамусти (Эстрамит), преднистути

## 7. Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты

Моноклональные антитела: - к рецепторам EGF -к рецепторам VEGF  - к антигену CD20	Трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитукс) Бевацизумаб (Авастин)  Ритуксимаб (Мабтера)
Малые молекулы — ингибиторы тирозинкиназ: - BCR-ABL, c-kit, PDGF - EGFR	Иматиниб (Гливек) Гефитиниб (Иресса), эрлотиниб (Тарцева)
Антисмысловые нуклеотиды	Облимерсен (Генасенс)
Ретиноиды	АТРА, третиноин

## 8. Модификаторы биологических реакций

Цитокины: ✓интерфероны (ИФН) ✓интерлейкины (ИЛ)	ИФН-α (Инtron А, Роферон А, Реаферон), ИФН-γ Алдезлейкин (ИЛ-2, Пролейкин)
Колонистимулирующие факторы (КСФ)*	Г-КСФ: филграстим (Нейпоген); ленограстим (Граноцит). ГМ-КСФ: молграмостим (Лейкомакс); эритропоэтины (Эпрекс, Рекормон, Эритрогестим), Мегакариопоитарный КСФ: тромбопоэтин; опрелвектин (ИЛ-11, Ньюмета).
Неспецифические иммуномодуляторы	БЦЖ, иммунофан, рибомунил, полиоксидоний, тактивин, тимоген, мислопид, левамизол, ликопид

\*КСФ, относящиеся к цитокинам, не являются собственно противоопухолевыми препаратами

## Препараты, сопутствующие лечению злокачественных новообразований

- Амифостина
- МЕСНА (мистаброн)

## АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

- Синтетические противоопухолевые препараты, созданы в 30-е XX века в Германии в ходе подготовки ко второй мировой войне, когда проводились исследования по увеличению токсичности ядов нарывного действия - серосодержащих горчичных масел (иприта).
- Было обнаружено, что замещение атома серы на атом азота, т. е. переход к азотистым горчичным маслам (азотистый иприт), сопровождается желаемым повышением токсичности.

## АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

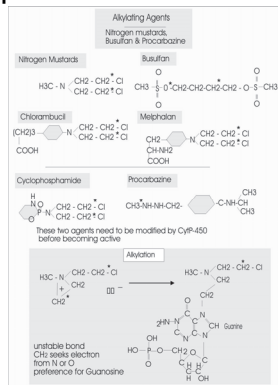
- Показатель возросшей эффективности - исчезновение лимфоцитов и гранулоцитов из крови кроликов, в связи с чем и возникла идея о возможной эффективности этих веществ при лимфоидном раке.
- Азотистые иприты как противораковые вещества были впервые испытаны при экспериментальной лимфоме мышей.
- В качестве объектов исследования на человеке были выбраны больные лимфосаркомой в последней стадии заболевания, не поддающейся рентгеновскому воздействию.
- Исход лечения, продолжавшегося 10 дней у первого больного был обнадеживающим.

## АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

- Однако по мере восстановления функции костного мозга опухоль вновь стала развиваться.
- Кроме того, после повторных курсов лечения опухоль приобрела устойчивость к препарату.
- Первые представители этой группы - эмбихин, ТиоТЭФ, миелосан, начали применяться уже в конце 40-х - начале 50-х годов XX века и используются до сих пор для лечения хронического миелолейкоза, лимфогранулематоза, опухолей яичников, молочных желез, легкого и ретинобластомы.

## АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Содержат алкилирующие группы, которые могут ковалентно связываться с нуклеиновыми кислотами и белками (замещения атома водорода на алкильную группу  $\text{CH}_2^+$ ), обычно имеется 2 алкильные группы.
- В водных растворах - легко диссоциируют с образованием высокореактивных катионов карбониевых или сульфониевых.
- Далее происходит внутримолекулярная циклизация с образованием иона этиленимония, который может прямо или через образование карбониевого иона присоединять алкильную группу к нуклеотидам ДНК (главным образом, к гуанину).



## АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

1. Образуются сшивки и разрывы в молекулах ДНК, а также сшивки между ДНК и ядерными белками. Это приводит к нарушению процессов репликации и транскрипции.
2. Алкилирование РНК приводит к нарушению белкового синтеза.

### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

➤ Проявлением цитотоксического действия алкилирующих соединений являются повреждение мембран:

- ✓ Плазматической
- ✓ Митохондриальной
- ✓ Микросомальной.

### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Это приводит к гибели опухолевой клетки, однако наряду с опухолевыми клетками сильно страдают эпителий кишечника, клетки органов кроветворения и иммунной системы.
- Поэтому избирательность действия первых противоопухолевых препаратов алкилирующего типа была низкой.
- Как же можно увеличить избирательность действия алкилирующих соединений?

### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

- Известно, что опухолевые клетки активнее нормальных клеток поглощают из плазмы крови и концентрируют в себе некоторые метаболиты.
- Поэтому для повышения избирательности действия противоопухолевых препаратов было предложено присоединять к ним аминокислоты, пурины, пиримидины и сахара.

### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

- Эта идея привела к созданию допана, сарколизина, асалина, лофенала, фопурина и др. средств с большей избирательностью действия, чем у их предшественников.
- С их внедрением в 60-е годы в онкологическую практику стало возможным получение длительных ремиссий и даже излечение больных семиномой, миеломой, лимфо- и ретикулосаркомами, опухолью Юинга, лимфогранулематозом, раком яичников.

### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

- **Главный недостаток** алкилирующих ЛП - их **высокая кишечная и гематотоксичность**.
- Среди транспортных форм алкилирующих агентов самым широким спектром действия и меньшим влиянием на кроветворение обладает циклофосфан.

### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАН (циклофосфамид)

#### Фармакокинетика.

- Существует несколько лекарственных форм циклофосфана, в связи с чем возможно его введение внутривенно, внутримышечно, в полости и через рот.
- Сам циклофосфан неактивен. Под действием микросомальной оксидазной системы печени он подвергается биотрансформации, превращаясь в **активный метаболит** - альдофосфамид (циклофосфамид и акролеин).
- В нормальных тканях альдофосфамид подвергается ферментативному окислению с образованием неактивных метаболитов.
- В опухолях уровень альдегиддегидрогеназы снижен, и этим объясняется избирательность действия циклофосфана.

**АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ  
ЦИКЛОФОСФАН (циклофосфамид)**

**Нежелательные эффекты**

- Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, анорексия, стоматит, редко — токсический гепатит).
- Угнетение кроветворения (лейкопения, редко — анемия).
- Урологические расстройства в виде геморрагического цистита.
- Вследствие выведения с мочой продукта распада циклофосфана (акролеина) - задержка выведения мочи из-за усиления продукции антидиуретического гормона, рак мочевого пузыря;
- Алопеция.
- Аменорея, азооспермия.

**АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ  
ЦИКЛОФОСФАН (циклофосфамид)**

**Показание к применению**

- При лимфогранулематозе, реткулосаркоме, множественной миеломе, хроническом лимфолейкозе, раке яичников, молочной железы, саркоме мягких тканей, ретинобластоме тела матки, мелкоклеточном раке легкого.
- Назначается в виде инъекций в/м и в/в, а также перорально.

**АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ  
ЦИКЛОФОСФАН (циклофосфамид)**

- Иммунодепрессивный эффект циклофосфана используют в терапии таких неопухолевых заболеваний, как гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системные васкулиты, красная волчанка, а также для профилактики отторжения пересаженных тканей (в комбинации с другими иммунодепрессантами).

**АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ  
Миелосан (бусульфан)**

- Эфир метен-сульфо-оксилана.
- Цитотоксичность обусловлена взаимодействием с тиоловыми группами аминокислот и белков (а не с ДНК).

**АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ  
Миелосан**

**Побочные явления**

- Угнетение кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения и анемия
- Эндокринные нарушения: аменорея, гинекомастия, гиперпигментация кожи.
- Легочная токсичность. Описан синдром "бисульфанового" легкого (миелосан - бисульфанилеран). Он проявляется постоянным кашлем, нарастающей одышкой, обусловлен интраальвеолярной экссудацией фибрина с последующей органификацией.
- Сосудистая дистония.

**АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ  
Миелосан (бусульфан)**

- В настоящее время не применяют в качестве противоопухолевого средства.
- Его используют для разрушения миелоидного ростка перед трансплантацией костного мозга при лейкозе.
- Вводится перорально.

#### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ Сарколизин

- Применяется при семиноме яичка, лимфо- и ретикулосаркоме, костной опухоли Юинга, миеломной болезни. При семиноме яичка сарколизин дает положительный результат даже при наличии метастазов.
- Назначают как перорально, так и внутривенно, и в полости.

#### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ Сарколизин

##### Нежелательные побочные эффекты

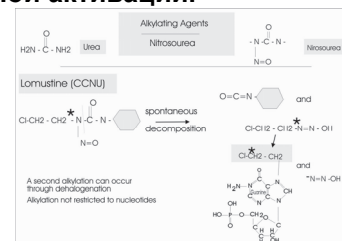
- Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, анорексия, стоматит).
- Угнетение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения).
- Алоpecia.
- Аменорея, азооспермия.

#### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ Тиофосфамид (ТиюТЭФ)

- Назначается при раке яичников, молочной железы, легкого, мочевого пузыря.
- Может вводиться в/в, в/м, внутриартериально и в полости. Возможно введение непосредственно в опухоль.
- Побочные эффекты аналогичны сарколизину.

#### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ Нитрозомочевина (НММ)

- Нитрозомочевина является пролекарством и для проявления своего эффекта требует предварительной активации.



#### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ Нитрозомочевина (НММ)

- Применяется при мелкоклеточном раке легкого, при лимфогранулематозе и диссеминированной меланоме.
- Назначают в виде внутривенных инъекций.

#### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ Нитрозомочевина (НММ)

##### Нежелательные реакции.

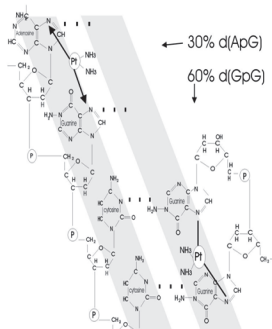
- Из побочных явлений при применении производных нитрозомочевины отмечаются тошнота, рвота, флебиты, угнетение кроветворения.
- Последнее особенно выражено при длительном приеме препаратов.

## АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

### Цисплатин (платинол), карбоплатин.

#### Фармакодинамика

- Механизм антибластомного действия объясняют способностью препаратов проникать в клетку и присоединять алкильные группировки к остаткам гуанина противоположных нитей ДНК, образуя поперечные связи, что нарушает репликацию и транскрипцию ДНК.



## АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

### Цисплатин, карбоплатин.

#### Фармакодинамика

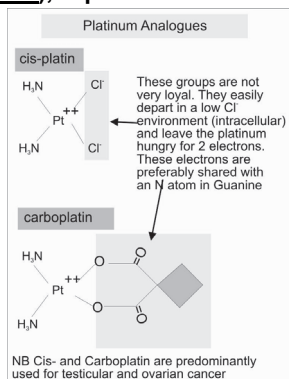
- Вводят цисплатин внутривенно (при приеме внутрь неэффективен).
- Большая часть его связывается с белками плазмы крови.
- Через гематоэнцефалический барьер проникает плохо.
- Частично выделяется почками.

## АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

### Цисплатин (платинол), карбоплатин.

#### Фармакодинамика

- Отличия в том, что эффект карбоплатина сохраняется более длительное время, хотя и возникает позднее (через 18 часов после введения), чем при введении цисплатина (через 6-8 часов).



## АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

### Цисплатин (платинол).

#### Показания

- Применяют в основном в сочетании с другими антибластомными препаратами при злокачественных опухолях яичка, раке яичников, мочевого пузыря, плоскоклеточном раке головы, шеи, раке эндометрия, а также при лимфомах.
- Используют для внутривенных инъекций.

## АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

### Карбоплатин

#### Показания

- Применяют главным образом при раке органов репродуктивной системы (в частности, при раке яичника).

## АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

### Цисплатин (платинол), карбоплатин.

#### Нежелательные побочные эффекты

- Препарат обладает выраженной токсичностью.
- ✓ Поражает канальцы почек,
- ✓ Тошнота, рвота,
- ✓ Нарушение слуха,
- ✓ Периферические невриты,
- ✓ Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы,
- ✓ Аллергические реакции.



### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ Цисплатин (платинол), карбоплатин.

#### Нежелательные побочные эффекты

- Карбоплатин вызывает гораздо менее тяжелые побочные эффекты, чем цисплатин, но способен угнетать кроветворение.
- Ототоксическое действие карбоплатина проявляется прежде всего у детей, у взрослых – наблюдается редко.

### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРОСПИДИН

#### Показания

- Рак гортани, рак глотки, саркома Капоши.
- Назначают в виде внутривенных, внутримышечных инъекций и местно.

### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРОСПИДИН

#### Нежелательные побочные эффекты

- Гипотензия
- Парестезия
- Головокружение
- Снижение аппетита.

**! Не оказывает выраженного угнетающего действия на функции крови.**

### Основные показания к применению ряда синтетических цитотоксических средств

Группы	Препараты	Основное применение
<i>Алкилирующие средства</i> 1. Хлорэтиламины	Циклофосфан	Лейкемии (ОЛЛ, ОМЛ, ХЛЛ), лимфомы, болезнь Ходжкина; рак молочной железы, яичников, бронхов.
2. Этиленимины 3. Производные нитрозомочевины	Тиофосамид Кармустин	Рак мочевого пузыря. Опухоли мозга, множественная миелома, лимфомы.
4. Производные метансульфоновой кислоты	Ломустин Миелосан	Лимфомы, опухоли мозга Лейкемия (ХМЛ).
5. Соединения платины	Цисплатин	Рак яичка, мочевого пузыря, яичников, опухоли в области головы и шеи

ОЛЛ — острая лимфобластная лейкемия; ОМЛ — острая миелоидная лейкемия; ХЛЛ — хроническая лимфоцитарная лейкемия; ХМЛ — хроническая миелоидная лейкемия.

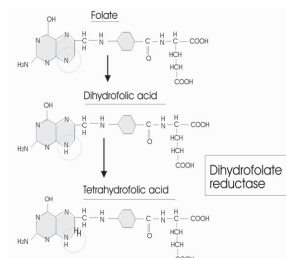
### Антиметаболиты

Антагонисты фолиевой кислоты	Метотрексат, триметрексат, пеметрексед (Алимта)
Ингибиторы тимидилатсинтетазы	Ралтитрексид (Томудекс)
Антагонисты пиридина ✓ Фторпиримидины	Фторурацил, тегафур (Фторафур), УФТ (тегафур/урацил), капецитабин (Кселода)
✓ аналоги цитидина	Цитарабин (Цитозар), гемцитабин (Гемзар)
Антагонисты пуринов	Меркаптопурин, тиогуанин, пентоксатин, кладрибин, флударабин (Флудара)
Ингибиторы рибонуклеазидредуктазы	Гидроксимочевина (Гидроксикарбамид)

### Антиметаболиты

#### АНТИФОЛАТЫ.

- Для того, чтобы быстро делиться, опухолевая клетка нуждается в постоянном притоке строительного материала.
- Важнейшие из них - это восстановленные фолаты, пиридин-нуклеотиды и глутамин.
- Если вводить в организм ложные аналоги этих соединений, то можно вызвать дефицит строительного материала.



### Антиметаболиты

- Это послужило стимулом к созданию в 50-е годы трех первых групп антиметаболитов:
- ✓ **аналогов фолиевой кислоты**  
аминоптерин, метотрексат
- ✓ **аналогов глутамина**  
азасерин, диазаоксонолейцин
- ✓ **аналога никотинамида**  
6-аминоникотинамид и др.

### Антиметаболиты

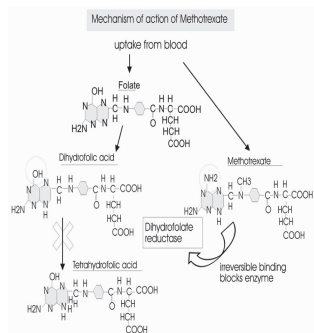
- Из первых препаратов только метотрексат нашел клиническое применение, сначала при лечении острых лейкозов, а затем хориокарциномы, остеогенной саркомы, рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого.

### АНТИМЕТАБОЛИТЫ

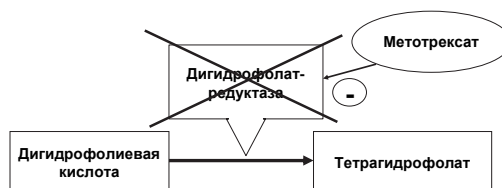
#### Метотрексат

##### Механизм антибластомного эффекта

- угнетает дигидрофолатредуктазу (ДФР), что нарушает превращение фолиевой кислоты в тетрагидрофолат, в результате чего угнетается синтез ДНК, репликация клеток и синтез в них белка.
- А также ингибирует тимидилатсинтазу, нарушает образование пиримидиновых оснований



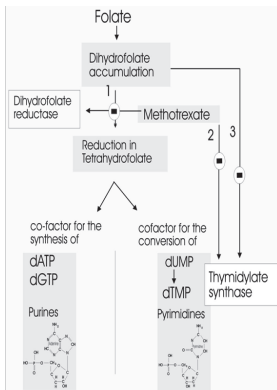
### Механизм действия метотрексата



### АНТИМЕТАБОЛИТЫ

#### Метотрексат

- Имеются 2 аспекта механизма действия метотрексата - **антипуриновый и антипиримидиновый**, результатом которых являются нарушения синтеза фолатов, требующихся для синтеза предшественников ДНК.
- Определены концентрации препарата, требующиеся для угнетения пиримидинового, а также пуринового синтеза, причем антипуриновый эффект метотрексата вызывает гибель клеток через короткий промежуток времени.
- В то же время концентрации вещества, необходимые для торможения лишь тимидилатсинтазы, не способны вызвать гибель клеток. Полагают, что антипуриновое действие препарата выше в опухолевых клетках, чем в нормальных.



### АНТИМЕТАБОЛИТЫ

#### Метотрексат

##### Фармакокинетика.

- Назначается в/в, в/м или per os.
- Хорошо всасывается, терапевтические концентрации сохраняются 3-12 часов.
- Высокий процент проникновения в ткани (кроме ЦНС).
- После отмены длительное время обнаруживается в почках и печени.

**АНТИМЕТАБОЛИТЫ**  
**Метотрексат**

**Показание к применению**

- Лейкозы, хорионэпителиома матки.
- Эффективен при острых лейкозах в основном у детей.
- При полихимиотерапии опухолей яичка, раке молочной железы, легкого.

**АНТИМЕТАБОЛИТЫ**  
**Метотрексат**

**Нежелательные побочные эффекты**

- Угнетение кроветворения.
- Тошнота, рвота, алоpecia.
- У ряда больных наблюдается нарушение функции печени.
- Язвенные поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, язвенный стоматит.
- Конъюнктивиты.

**Антагонисты пурина**

- Среди большого числа антагонистов пурина наибольшее применение в онкологической практике получил 6-меркаптопурин (серосодержащий аналог гипоксантина).

**АНТИМЕТАБОЛИТЫ**  
**Меркаптопурин**

**Механизм антибластомного эффекта**

- Является аналогом аденина, в организме превращается в 6-тиоинозиновую кислоту, которая нарушает синтез и препятствует включению пуринов в полинуклеотиды.
- Это ведет к блокаде синтеза ДНК и гибели клеток.
- Применяют при остром лейкозе у детей и взрослых, при миелолейкозе.

**АНТИМЕТАБОЛИТЫ**  
**Меркаптопурин**

**Нежелательные побочные эффекты**

- Угнетение кроветворения.
- Тошнота, рвота.
- У ряда больных наблюдается нарушение функции печени.
- Алоpecia
- Кожные дерматиты

**АНТИМЕТАБОЛИТЫ Флударабин**

- Действие Флударабина неспецифично, однако препарат избирательно накапливается в лимфоцитах, особенно в лейкемических.
- Возможно, это связано с большим уровнем фосфорилирования в опухолевых клетках.
- Фосфатная форма хорошо растворима в воде - *2-F-Ara-AMF* (Флудара).
- Структура идентична нуклеозиду аденозину.
- Ингибирование ряда ферментов, необходимых для синтеза ДНК и РНК.
- Нарушение синтеза ДНК и РНК.
- Апоптоз опухолевой клетки.

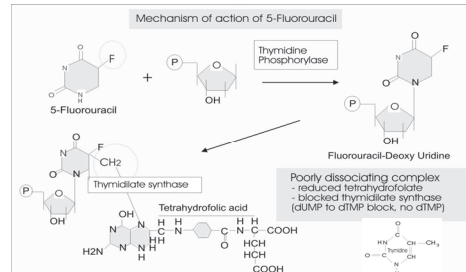
### АНТИМЕТАБОЛИТЫ Антагонисты пиримидина Фторурацил

#### Механизм действия.

- Важными для действия фторурацила являются уридинфосфорилазный и тимидинфосфорилазный пути его биотрансформации.
- Метаболитами фторурацила (5-фторурацила) являются 5-фторуридин, 5-фтордезоксифторуридин и их фосфаты.

### АНТИМЕТАБОЛИТЫ Фторурацил

- Первым аспектом механизма действия фторурацила после его превращения во фторурацил-трифосфат является его включение в РНК, что нарушает посттранскрипционные процессы РНК.



### АНТИМЕТАБОЛИТЫ Фторурацил

- Вторым очень важным аспектом действия препарата является ингибирование образующимися метаболитами фторурацила тимидилатсинтетазы, ответственной за превращение дезоксиуридилевой кислоты в тимидилевую.
- Применяют при раке желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, печени, яичников, молочной железы.

### АНТИМЕТАБОЛИТЫ Фторафур

- Являясь транспортной формой фторурацила со своеобразной кинетикой, обеспечивает длительные невысокие концентрации фторурацила в тканях.
- Способен также вступать в ковалентную связь с макромолекулами клеток.
- Действует быстрее фторурацила на поврежденные клетки ЖКТ (уже через 24 часа), а фторурацил - позже 24 часов.

### АНТИМЕТАБОЛИТЫ Фторурацил, фторафур

- Назначают при раке молочной железы, толстой кишки, желудка, яичников.
- Применяют внутрь в виде капсул и натриевую соль для внутривенного использования.

### АНТИМЕТАБОЛИТЫ Фторурацил, фторафур

#### Нежелательные побочные эффекты

- Изъязвления слизистой ЖКТ и ЖКТ - кровотечения.
- «Синдром кистей и стоп» - покраснение ладоней и стоп, связанное с повреждающим действием фторурацила на эндотелий сосудов.
- Угнетение кроветворения.
- Тошнота, рвота.
- У ряда больных наблюдается нарушение функции печени.
- Алоpecia
- Кожные дерматиты

### Основные показания к применению ряда синтетических цитотоксических средств

Группы	Препараты	Основное применение
<b>Антиметаболиты</b> 1. Антагонисты фолиевой кислоты	Метотрексат	Лейкемии (ОЛЛ, ОМЛ), лимфомы, опухоли в области головы и шеи, рак молочной железы, бронхов
2. Антагонисты пурина	Меркаптопурин	Лейкемии (ОЛЛ, ОМЛ, ХМЛ)
3. Антагонисты пиримидина	Фторурацил	Рак толстой кишки, молочной железы, желудка, опухоли в области головы и шеи
	Цитарабин	Лейкемии (ОМЛ)

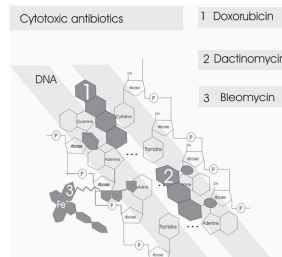
ОЛЛ — острая лимфобластическая лейкемия; ОМЛ — острая миелогенная лейкемия; ХЛЛ — хроническая лимфоцитарная лейкемия; ХМЛ — хроническая миелогенная лейкемия.

### Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты

Актиномицины	Дактиномицин (Космиген)
Антрациклины	Даунорубин (Рубомицин), доксорубин (Адриамицин), эпирубин (Фарморубин), карминомин, иларубин (Заведос), валрубин (Вальстар), пегилированный липосомный доксорубин (Келикс)
Антрацендионы	Митоксантрон (Новантрон)
Флеомицины	Блеомицин, блеомицетин, пепломицин
Производные ауреоловой кислоты	Оливоминин, пликсаминин (Митрамицин)
Прочие антибиотики	Брунеомицин, митомицин (Митомицин-С)

### Противоопухолевые антибиотики

- В основе противоопухолевого действия всех антибиотиков лежат **2 эффекта**:
- ✓ Способны взаимодействовать с ДНК опухолевых клеток и вызывать дефекты в её структуре, приводящие к нарушениям процессов репликации и транскрипции.
- ✓ Повреждают клеточную мембрану.



### АНТИБИОТИКИ

#### Доксорубицин (адриамицин)

Относится к антрациклиновым антибиотикам. (образуется *Streptomyces peuceticus var caesius*)

#### Механизм действия

- Внедряясь между парами оснований ДНК, изменяют конфигурацию ее спиралей.
- Конформационные изменения ДНК нарушают удлинение ее нитей и функцию ДНК-полимеразы.
- Нарушается и синтез белка, так как снижается активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы.

### АНТИБИОТИКИ

#### Доксорубицин (адриамицин)

#### Фармакокинетика

- Вводят только в/в.
- До 75% введенного количества присутствует в связанной с белком форме.
- Метаболизируется в печени, соединяясь с остатками глюкуроновой кислоты.
- Метаболиты выводятся преимущественно с желчью, частично с мочой.
- Основной метаболит доксорубицинол обладает кардиотоксичностью.

### АНТИБИОТИКИ

#### Доксорубицин (адриамицин)

- Его используют как составную часть стандартной схемы лечения рака молочной железы, желудка, яичника, болезни Ходжкина, лимфогранулематоза, остеогенных сарком, миеломы и острого лимфолейкоза.

**АНТИБИОТИКИ**  
**Доксорубин (адриамицин)**

**Нежелательные побочные эффекты**

- Кардиотоксичность, сердечная недостаточность
- Иммунодепрессивное действие
- Гематотоксичность (лейкопения, тромбоцитопения)
- Тошнота, рвота
- Алопеция
- Аллергические реакции

**АНТИБИОТИКИ**  
**Блеомицин**

Продукт жизнедеятельности гриба  
*Streptomyces verticillus*.

**Механизм действия**

- Превращается в комплекс гема, который связывается с ДНК и вызывает распад ее нитей при репликации (вызывает фрагментацию молекул ДНК).

**АНТИБИОТИКИ**  
**Блеомицин**

**Фармакокинетика**

- Препарат плохо всасывается, поэтому вводится парентерально (в/в или в/м).
- Слабо связывается с белками плазмы (около 10%).
- Распределяется главным образом в тканях кожи, легких, почек, полости брюшины и лимфы.

**АНТИБИОТИКИ**  
**Блеомицин**

- Назначают при плоскоклеточном раке легкого, полости рта, миндалин, гортани, пищевода, лимфогранулематозе, при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей яичка и ряде других опухолевых заболеваний.

**АНТИБИОТИКИ**  
**Блеомицин**

**Нежелательные побочные эффекты**

- Применение блеомицина ограничивают его токсическое действие на легкие (пневмониты и легочный фиброз, пневмония), кожные поражения, диспепсические явления.
- Иммунодепрессивное действие.
- Возможно поражение слизистых оболочек дрожжеподобными грибами.

**АНТИБИОТИКИ**  
**Блеомицин**

- На кроветворение блеомицин влияет в относительно небольшой степени, так как в костном мозге присутствует большое количество блеомицингидролазы, которая инактивирует этот антибиотик.
- На блеомицин не распространяется множественная лекарственная устойчивость.

**АНТИБИОТИКИ**  
**Брунеомицин**

Продукт жизнедеятельности гриба  
*Actinomyces albus* var. *bruneomycini*.

**Механизм действия**

- Ингибирование синтеза ДНК
- Вводят только в/в.
- Применяют при лимфогранулематозе, ретикулосаркоме и лимфосаркоме, хроническом лимфолейкозе и опухоли Вильмса.

**АНТИБИОТИКИ**  
**Брунеомицин**

**Нежелательные побочные эффекты**

- Анорексия, тошнота, рвота
- Гематотоксичность (лейко- и тромбоцитопения)
- Боли в ЖКТ, понос, стоматит
- Возможно поражение слизистых оболочек дрожжеподобными грибами.
- Иммунодепрессивное действие.

**АНТИБИОТИКИ**  
**Оливомицин**

Продукт жизнедеятельности гриба *Actinomyces olivoreticuli*.

**Механизм**

- Избирательное подавление ДНК-зависимого синтеза РНК.
- Вводят препарат в/в.
- При изъязвлении поверхностно расположенных опухолей применяют местно в виде мазей.
- Применяют при опухолях яичка (семиноме, эмбриональном раке, тератобластоме), лимфоэпителиоме, ретикулосаркомах, меланоме, хорионэпителиоме матки, раке шейки матки.

**АНТИБИОТИКИ**  
**Оливомицин**

**Нежелательные побочные эффекты**

- Анорексия, тошнота, рвота
- Возможно поражение слизистых оболочек дрожжеподобными грибами.
- Иммунодепрессивное действие.
- Кардиотоксичность.
- Лихорадка.

**АНТИБИОТИКИ**  
**Митомицин**

Продукт жизнедеятельности гриба  
*Streptomyces caespitosus*.

**Механизм действия**

- Является эффективным моно- или бифункциональным алкилирующим средством по отношению к ДНК млекопитающих.
- Вводят внутривенно.
- Применяют при аденокарциноме желудка, карциноме шейки матки, кишечника, поджелудочной железы, мочевого пузыря.

**АНТИБИОТИКИ**  
**Митомицин**

**Нежелательные побочные эффекты**

- Угнетение кроветворения
- Тошнота, рвота, стоматит, диарея
- Кардиотоксичность.

**! Обладает слабой  
иммунодепрессивной активностью.**

### Препараты растительного происхождения

<b>Ингибиторы митоза:</b>	
✓ Винкаалкалоиды	Винбластин (Розевин), винкристин (Онковин), виндезин, винорельбин (Навельбин)
✓ таксаны	Паклитаксел (Таксол), доцетаксел (Таксотер)
<b>Ингибиторы топоизомераз ДНК:</b>	
✓ ингибиторы топоизомеразы I	Топотекан (Гикамтин), иринотекан (Кампто)
✓ ингибиторы топоизомеразы II	Этопозид (Вепезид)
✓ подофиллотоксины	Тенипозид (Вумон)

### ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ИНГИБИТОРЫ МИТОЗА)

Алкалоиды барвинка розового (*Vinca rosea* L.) :

- Винбластин (розевин)
- Винкристин

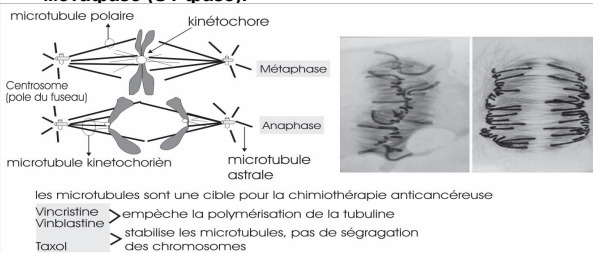
Алкалоид безвременника великолепного (*Colchicum speciosum* Stev.) и безвременника осеннего (*Colchicum autumnale* L.) :

- Колхамин

### ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ИНГИБИТОРЫ МИТОЗА)

#### Механизм

- Обладая определенным сродством к тубулину и, связываясь с ним, приводят к расщеплению микротрубочек и образованию спиральных агрегатов (протофиламентов) с дезинтеграцией митотического веретена.
- Таким образом деление клеток останавливается в метафазе (S1 фазе).



### ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ИНГИБИТОРЫ МИТОЗА)

Винбластин (розевин), Винкристин

#### Фармакокинетика

- Препараты вводятся внутривенно. Винбластин не проникает через ГЭБ, в отличие от винкристина, который действует на ЦНС.
- Винбластин метаболизируется в печени изоферментом цитохрома P450 с образованием активных соединений.
- Винбластин обладает наиболее коротким периодом полувыведения среди всех известных алкалоидов барвинка и его клиренс осуществляется наиболее быстро.
- Винкристин задерживается в клетках дольше.

### Винбластин (розевин)

#### Показания

- Рекомендуются при генерализованных формах лимфогранулематоза и при хорионэпителиоме матки, раке молочной железы.
- Кроме того, так же как и винкристин, широко используют в комбинированной химиотерапии опухолевых заболеваний.

### Винкристин

#### Показания

- В качестве одного из компонентов комплексной терапии острого лейкоза, а также других гемобластозов и истинных опухолей, в частности при нейробластоме.



### Винбластин (розевин)

#### Нежелательные побочные эффекты

- Угнетение кроветворения,
- Диспепсические явления, боли в животе.
- Токсические полиневриты, парестезии.
- Алопеция, желтуха.
- Препарат обладает выраженным раздражающим действием и может быть причиной флебитов.

### Винкристин

#### Нежелательные побочные эффекты

- Неврологические нарушения (атаксия, нарушение нервно-мышечной передачи, невралгия, парестезия),
- Поражение почек (полиурии, дизурии)
- Алопеция, язвенный стоматит.

**! Мало угнетает кроветворение.**

### Колхамин

- Колхамин (демеколцин, омаин) применяют местно в мазях (0,5%) при раке кожи (без метастазов).
- При этом злокачественные клетки погибают, а нормальные клетки эпителия практически не повреждаются.
- Однако во время лечения может возникать раздражающий эффект (гиперемия, отек, боль), что заставляет делать перерывы в лечении.
- После отторжения некротических масс заживление раны происходит с хорошим косметическим эффектом.

### Ферментные препараты L - АСПАРАГИНАЗА

#### Механизм

- Этот фермент снижает содержание в клетке аспарагина – аминокислоты, абсолютно необходимой для синтеза клеточных белков, обеспечивающих рост и метаболизм.
- Уменьшение уровня аспарагина сопровождается торможением белкового синтеза и приводит к гибели клеток.

### L - АСПАРАГИНАЗА



### L - АСПАРАГИНАЗА

#### Показания

- Установлено, что этот фермент оказывает положительное действие при лимфомах.
- Острая лимфобластная лейкемия.
- Вводят препарат внутривенно.

#### Нежелательные побочные эффекты

- Гепатотоксичность,
- Нарушение функции поджелудочной железы,
- Угнетение синтеза фибриногена,
- Аллергические реакции.

Гормоны и антигормоны	
Андрогены	Тестостерона пропионат, медротестерона пропионат, пролотестон, тетрастерон, метилтестостерон
Эстрогены и их производные	диэтилstilбэстрола дифосфат (Фосфэстрол), этинилэстрадиол, клотринизен, синэстрол, полиэстрадиола фосфат (Эстрадуин)
Прогестины	Медоксипрогестерон (Провера), метестрол (Мегис), гестонорон (Депостат)
Кортикостероиды	Дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон
Антиэстрогены: ✓ селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (SERM) ✓ селективные супрессоры эстрогенных рецепторов	Тамоксифен  Фульвестрант (Фазлодекс)
Антиандрогены	Бикалутамид (Касодекс), нигуламид (Анандрон), флутамид (Флуцином), ципротерон (Андрокур)
Суперагонисты релизинг гормона лютеинизирующего гормона гипофиза (LH-RH)	Гозерелин (Золадекс), лейворелин (Простан, Элангон), трипторелин (Декапентил), бусерелин (Супрефакт)
Ингибиторы ароматазы	Летрозол (Фемара), анастрозол (Аримидекс), аминаоглутетимид (Ориметин, Мамомит), элестестан (Аромазин)
Аналоги соматостатина	Октреотид (Сандостатин, Сандостатин ЛАР)
Супрессоры коры надпочечников	Митотан (Хлоритан, Лизодрен, ортопара-ДДД)
Гормоны щитовидной железы	Левотиронин, левотироксин
Гормоноцитостатики	Эстрамусти (Эстрамиг), преднимустин

## ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

➤ Из гормональных препаратов для лечения опухолей используют в основном следующие группы веществ:

- ✓ **андрогены:** тестостерона пропионат, тестэнат и др.;
- ✓ **эстрогены:** синэстрол, фосфэстрол, этинилэстрадиол и др.;
- ✓ **кортикостероиды:** гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон.

## АНДРОГЕНЫ

### Механизм

- Подавление продукции эстрогенов.

### Показания

- Женщинам при раке молочной железы с сохраненным менструальным циклом и в том случае, когда менопауза не превышает 5 лет.
- Вводят внутримышечно.

## АНДРОГЕНЫ

### Нежелательные побочные эффекты

- Вирилизация (огрубение голоса, чрезмерный рост волос на лице и теле),
- Головокружение, тошнота,
- Гиперкальциемия, гиперкальциурия,
- Гепатотоксичность,
- Нарушения сердечной деятельности.

## ЭСТРОГЕНЫ

### Механизм

- Подавляют продукцию гонадотропных гормонов гипофиза, которые опосредовано стимулируют рост опухолевых клеток.

### Показания

- Рак предстательной железы.
- Рак молочной железы у женщин с менопаузой более 5 лет.

## ЭСТРОГЕНЫ

### Нежелательные побочные эффекты

- Феминизация (гинекомастия),
- Снижение свертываемости крови с гемморагическими явлениями,
- Тошнота, рвота, зуд.

## КОРТИКОСТЕРОИДЫ

### Показания

- острый и хронический лейкоз и лимфолейкоз, лимфогранулематоз, поздняя стадия рака молочной железы и простаты.

### Антиандрогенные средства Флутамид (флуцином)

Является нестероидным соединением производным фенилпропанамида.

### Механизм

- Заключается в антагонизме с андрогенными рецепторами.
- Тормозит транспорт и связывание дигидротестостерона в ядрах клеток органа-мишени (предстательной железе) с рецепторами.

### Антиандрогенные средства Флутамид (флуцином)

#### Фармакокинетика

- Препарат вводят внутрь.
- Он хорошо и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта.
- Активно метаболизируется в печени, T<sub>1/2</sub> соответствует примерно 5 — 6 ч.
- Флутамид и его метаболиты выводятся почками.

#### Показания

- Рак предстательной железы (паллиативное лечение).

### Антиандрогенные средства Флутамид (флуцином)

#### Нежелательные побочные эффекты

- При длительном применении возможны гинекомастия, боли в области грудных желез.
  - Гиперчувствительность.
  - Либидо и половая потенция обычно не страдают.
- ✓ С осторожностью следует назначать больным с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (могут развиваться отеки).

### Антиандрогенные средства Нилутамид (анандрон)

- Нестероидный антиандрогенный препарат, близкий по структуре и по действию к флутамиду.

### Антиэстрогенные препараты Тамоксифена цитрат (нолвадекс)

Синтетический препарат нестероидной структуры.

### Механизм

- Специфически связывается с эстрогенными рецепторами опухолей молочной железы и препятствует образованию эстрогенрецепторного комплекса с эндогенным лигандом — 17-β-эстрадиолом, что устраняет стимулирующее влияние на рост опухоли эндогенных эстрогенов.

**Антиэстрогенные препараты  
Тамоксифена цитрат (нолвадекс)**

**Фармакокинетика**

- Применяется энтерально.
- В организме интенсивно метаболизируется. Один из метаболитов по антиэстрогенной активности превосходит тамоксифен. Выделяются продукты превращения тамоксифена главным образом кишечником.

**Показания**

- эстрогензависимые опухоли молочной железы, особенно у женщин в менопаузе, при раке эндометрия.

**Антиэстрогенные препараты  
Тамоксифена цитрат (нолвадекс)**

**Нежелательные побочные эффекты**

- Вагинальные кровотечения,
- Покраснение кожи с ощущением жара, тошнота, рвота,
- Дерматит, головокружение,
- Тромбоцитопения, лейкопения,
- Гиперкальциемия
- Желудочно-кишечные расстройства

**Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты**

<b>Моноклональные антитела:</b> - к рецепторам EGF - к рецепторам VEGF	Трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитус)
	Бевацизумаб (Авастин)
- к антигену CD20	Ритуксимаб (Мабтера)
<b>Малые молекулы — ингибиторы тирозинкиназ:</b> - BCR-ABL, c-kit, PDGF - EGFR	Иматиниб (Гливек)
	Гефитиниб (Иресса), эрлотиниб (Тарцева)
<b>Антисмысловые нуклеотиды</b>	Облимерсен (Генасенс)
<b>Ретиноиды</b>	ATRA, третиноин

**Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты**

- Выделенная в конце XX - начале XXI века группа молекулярно-нацеленных (таргетных) препаратов отличается от классических цитостатиков тем, что мишенью них препаратов являются белки, участвующие в канцерогенезе и определяющие способность опухоли к прогрессии и метастазированию.
- Противоопухолевым действием обладают также некоторые препараты группы иммуномодуляторов и модификаторов биологических реакций.

**Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты**

- Успехи молекулярной биологии, позволившие установить механизмы регуляции деления и гибели клеток, открыли перспективы создания противоопухолевых таргетных препаратов – молекулярно-нацеленного действия, получивших название таргетных препаратов (от англ. Target – мишень, цель). В принципе, первыми препаратами нацеленного действия были созданные в 80-90-е годы XX в. блокаторы рецепторов стероидных гормонов (антиандрогены), традиционно рассматриваемые в классе гормональных препаратов.

**Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты**

- С развитием биотехнологий появились реальные возможности создания препаратов, направленно действующих на белки, участвующих в канцерогенезе и определяющих способность опухоли к прогрессии и метастазированию
- Конкретными мишенями этих препаратов являются рецепторы факторов роста (EGFR-1, EGFR-2, HER-2/neu, c-kit, PDGFR и др.), белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул (нерецепторные тирозинкиназы, белки семейства Ras, циклинзависимые киназы и др.), молекулы, контролирующие апоптоз (Bcl2, p53 и др.) и ангиогенез (VEGF, матриксные металлопротеиназы и др.).

### **Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты**

- Более 300 таргетных препаратов изучается с точки зрения возможности их использования в клинике, однако практическое применение пока получили лишь немногие из них: иматиниб мезилат, трастузумаб, ритуксимаб, гефитиниб, бевацизумаб.
- По-видимому в ближайшее время войдут в практику также цетуксимаб и эрлотиниб.

### **Препараты на основе моноклональных антител.**

- Прогресс в молекулярной биологии и биотехнологии открыл огромные возможности для развития новых подходов к лечению больных онкологическими заболеваниями.
- Достижения в области генной инженерии моноклональных антител (МКА) позволили создать новые перспективные гуманизированные антитела, которые активно изучаются в онкологической практике.
- Сенсацией в клинической онкологии явилось высокоэффективное использование моноклональных антител – Герцептина и Мабтеры.
- Именно эти лекарства открыли новый раздел в современном лечении злокачественных опухолей – направленную биотерапию.
- Использование МКА позволяет целенаправленно уничтожать опухолевые клетки.

### **Иммунотерапия, моноклональные антитела**

#### **Прицельное действие**

- **Возможность прямого разрушения раковой клетки, внедрения токсической субстанции или радиоизотопа.**

### **Трастузумаб (Герцептин)**

#### **Фармакологическое (иммунологическое) действие**

- Трастузумаб представляет собой рекомбинантные ДНК-производные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (ЭФР), (HER2).
- Эти антитела представляют собой IgG1, состоящие из человеческих регионов (константные участки тяжелых цепей) и определяющие комплиментарность мышиных участков антитела p185 HER2 к HER2.
- HER2 (также пеп или c-erbB2) является прото-онкогеном из семейства рецепторов эпидермального фактора роста - рецепторных тирозинкиназ.
- HER2 кодирует трансмембранный рецептороподобный белок с молекулярной массой 185 кДа, который структурно подобен другим членам семейства рецепторов эпидермального ростового фактора.
- Амплификация гена HER2 приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, что, в свою очередь, вызывает постоянную активацию рецептора HER2.
- Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы (ПМЖ) у 25-30% больных.

### **Трастузумаб (Герцептин)**

- При введении препарата больным с метастатическим раком молочной железы и ранними стадиями рака молочной железы в виде коротких внутривенных инфузий в дозе 10, 50, 100, 250 и 500 мг один раз в неделю фармакокинетика носит дозо-зависимый характер.
- Нагрузочная дозы (4 мг/кг) и еженедельная поддерживающая доза 2 мг/кг.
- Герцептин вводят только внутривенно капельно!
- Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

### **Трастузумаб (Герцептин)**

#### **Показания**

- **Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:**
  - а) в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;
  - б) в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);
  - в) в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых).
- Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в виде адъювантной терапии: после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неоадъювантной или адъювантной), и лучевой терапии.
- Тестирование на опухолевую экспрессию HER2 до начала лечения Герцептином является обязательным.

### Трастузумаб (Герцептин)

#### Побочное действие

- Развитие побочных действий возможно примерно у 50% больных. Наиболее частыми побочными действиями являются инфузионные реакции.
- *Инфузионные реакции*: в ходе первой инфузии часто возникают: озноб, лихорадка, тошнота, рвота, боли, тремор, головные боли, кашель, головокружение, одышка, гипертензия, кожная сыпь и слабость.
- *Организм в целом*: часто (у 10% и более пациентов): слабость, боли и дискомфорт в грудной клетке, боли в молочной железе, лихорадка, озноб, периферические отеки, мукозит, увеличение веса, лимфангитатический отек, гриппоподобный синдром; редко (возникают у более 1%, но менее 10% пациентов): катетер-ассоциированные инфекции, боли в области шеи, боли в плечах, недомогание, снижение веса, herpes zoster, грипп.
- *Органы пищеварения*: диарея (27%), тошнота, рвота, дисгевзия, запор, стоматит, гастрит, боли в животе, боли в эпигастрии, гепатотоксичность.
- *Костно-мышечная система*: артралгия, миалгия, боли в конечностях, оссалгия, спазмы и судороги мышц.
- *Органы дыхания*: кашель, одышка, боли в горле и гортани, носовое кровотечение, выделения из носа, назофарингит.

### Ритуксимаб (Мабтера)

- $\beta$ -клетки лимфом содержат антигены, которые могут быть мишенью действия.
- CD-20 не экспрессируется на стволовых или плазматических клетках.
- Моноклональные антитела, специфически связываясь с трансмембранным антигеном CD20 на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, инициируют лизис В-клеток.
- Показания.
- $\beta$ -клеточная неходжкинская лимфома (рецидивирующая или химиоустойчивая).

### Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты

- Моноклонально – радиоиммунные - Ибритумомаб тиуксетана (Зевалин).
- представляет собой рекомбинантное IgG1-каппа моноклональное антитело, специфичное против  $\beta$ -клеточного антигена CD20, находящегося на поверхности злокачественных и нормальных В-лимфоцитов.
- После связывания с антителом CD20 не отсоединяется от клеточной мембраны и не интернализуется.

### Ибритумомаб тиуксетана (Зевалин)

- Ибритумомаб тиуксетана, меченный иттрием-90, специфически связывается с  $\beta$ -клетками, включая злокачественные клетки, экспрессирующие CD20.
- Изотоп иттрий-90 представляет собой чистый бета-излучатель со средней длиной пробега бета-частиц примерно в 5 мм, что обуславливает его способность убивать как клетки-мишени, так и соседствующие с ними клетки.

### Бевацизумаб

- Получают по технологии рекомбинантной ДНК в системе для экспрессии, представленной клетками яичников *китайского хомька*. Состоит из 214 аминокислот, молекулярный вес около 149 тыс. Da.
- Представляет собой рекомбинантные гиперхимерные (гуманизированные, приближенные к человеческим) моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются и ингибируют биологическую активность фактора роста *эндотелия сосудов (VEGF)*.
- Фармакологическое действие**
- Селективно связываясь с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов, нейтрализует его. Ингибирует его связывание с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению *васкуляризации* опухоли и угнетению ее роста. Подавляет *метастатическое* прогрессирование заболевания и снижает микрососудистую проницаемость при различных опухолях человека, включая *рак ободочной кишки*, молочной железы, поджелудочной железы и *предстательной железы*.

### Бевацизумаб

#### Показания

- Метастатический *колоректальный рак*: в качестве терапии первой линии в комбинации с химиотерапией производными *фторпиримидина*.

#### Противопоказания

- Гиперчувствительность, метастазы в центральной нервной системе, почечная и/или печеночная недостаточность, беременность, период лактации, детский возраст.

#### Режим дозирования

- Только медленно внутривенно капельно (струйно вводить нельзя!), 5 мг/кг, 1 раз каждые 14 дней. Необходимое количество препарата разводят до 100 мл стерильным 0.9% раствором NaCl. Начальную дозу препарата вводят в течение 90 мин после химиотерапии, последующие дозы можно вводить до или после химиотерапии.

### Бевацизумаб

#### Побочные эффекты

- При комбинированной терапии с иринотеканом + фторурацилом + лейковорином (ИФЛ) или фторурацилом + лейковорином.
- **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** повышение артериального давления, артериальная тромбоэмболия (в т.ч. инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака); тромбоз глубоких вен, хроническая сердечная недостаточность.
- **Со стороны органов кроветворения:** лейкопения, нейтропения, анемия.
- **Со стороны пищеварительной системы:** боль в животе, диарея, запоры, кровотечение из прямой кишки, стоматит, кровоточивость десен, перфорация желудочно-кишечного тракта.
- **Со стороны дыхательной системы:** носовое кровотечение, одышка, ринит.
- **Со стороны кожных покровов:** сухость кожи; эксфолиативный дерматит, изменение цвета кожи.
- **Со стороны нервной системы:** извращение вкуса, анорексия, обморок, ишемия сосудов головного мозга.

### Иматиниб (Гливек)

- Ингибитор протеинтирозинкиназы (Bcr-Abl тирозинкиназы) – аномального фермента, кодируемого филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе. Подавляет пролиферацию Bcr-Abl-позитивных опухолевых клеток, вызывает их апоптоз. Не обладает селективностью; подавляет также рецепторы тирозинкиназы тромбоцитарного фактора роста и фактора стволовых клеток.
- **Показания.** Хронический миелолейкоз.

### Блокаторы передачи сигнала - ингибиторы тирозинкиназы

- Иматиниб мезилат (торговые названия — Гливек) противолейкозный цитостатический препарат, один из представителей нового класса таргетных цитостатиков, избирательно воздействующих на клетки, имеющие те или иные характерные для опухолей генетические дефекты.

#### Фармакологическое действие

- Ингибитор протеинтирозинкиназы (Bcr-Abl тирозинкиназы) – аномального фермента, кодируемого филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе.
- Подавляет пролиферацию Bcr-Abl-позитивных опухолевых клеток, вызывает их апоптоз.
- Не обладает селективностью, подавляет также рецепторы тирозинкиназы тромбоцитарного фактора роста и фактора стволовых клеток.

### Иматиниб мезилат

#### Фармакокинетика

- После приема внутрь биодоступность препарата составляет в среднем 98 %.
- Связывание с белками плазмы составляет около 95 % (главным образом с альбумином и кислым альфа-гликопротеином, в незначительной степени — с липопротеином).
- Основным метаболитом иматиниба, циркулирующим в кровяном русле, является N-деметилированное пиперазиновое производное, которое *in vitro* обладает фармакологической активностью, сходной с таковой неизмененного активного вещества.
- В неизмененном виде выводится около 25 % дозы (20 % — с калом и 5 % — с мочой). Остальное количество иматиниба выводится в виде метаболитов.

### Иматиниб мезилат

#### Показания

- хронический миелолейкоз в фазе акселерации, бластного криза, а также в хронической фазе;
- лечение неоперабельных и/или метастатических злокачественных стромальных опухолей ЖКТ (у взрослых пациентов).

#### Режим дозирования

- При хроническом миелолейкозе (ХМЛ) рекомендуемая доза Гливек зависит от фазы заболевания. В хроническую фазу составляет 400 мг/сут; в фазу акселерации и при бластном кризе — 600 мг/сут. Препарат следует принимать 1 раз/сут во время еды, запивая полным стаканом воды.
- Рекомендуется осторожность при обращении с содержимым капсулы во избежание контакта со слизистой глаз или случайного вдыхания (для женщин детородного возраста). После вскрытия капсулы следует сразу вымыть руки.
- Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется эффект.

### Иматиниб мезилат

#### Побочное действие

- **Со стороны системы кроветворения:** очень часто — нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто — фебрильная нейтропения; иногда — панцитопения, угнетение костно-мозгового кроветворения.
- **Со стороны обмена веществ:** анорексия;
- **Со стороны ЦНС:** головная боль, головокружение, нарушение вкуса, парестезии, бессонница, геморрагический инсульт, обморок, периферическая невропатия, гипестезия, сонливость, мигрень, депрессия, нарушение памяти, тревога, снижение либидо.
- **Со стороны органа зрения:** конъюнктивит, повышение слезоотделения, затуманивание зрения;
- **Со стороны пищеварительной системы:** тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе, вздутие живота, метеоризм, запор, рефлюкс-эзофагит, изъязвление полости рта, повышение печеночных ферментов;
- **Дерматологические реакции:** периорбитальные отеки, дерматит, экзема, сыпь, отечность лица, отечность век, зуд, эритема, сухость кожи, алопеция, ночная потливость;
- **Со стороны организма в целом:** задержка жидкости, отеки, лихорадка, слабость, озноб;

**Блокаторы передачи сигнала - ингибиторы тирозинкиназы**

**Гефитиниб (Иресса)**

- Селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (ТРЭФР); тормозит рост различных линий опухолевых клеток человека, метастазирование и ангиогенез.
- **Показания.** Местно распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, рефрактерный к терапии препаратами платины и доцетакселом.

**Гефитиниб (Иресса)**

**Побочные действия:**

- Наиболее часто (20%): диарея, кожная (в т.ч. угревая) сыпь, зуд, сухость кожи. Обычно, проявляются в течение первого месяца применения препарата и, как правило, обратимы.
- **Со стороны органов кроветворения:** гематурия, носовое кровотечение.
- **Со стороны пищеварительной системы:** диарея (в отдельных случаях - выраженная), тошнота, рвота, анорексия, стоматит, дегидратация, бессимптомное повышение активности "печеночных" трансаминаз; редко - панкреатит.
- **Со стороны органа зрения:** конъюнктивит, блефарит.
- **Со стороны кожных покровов:** сыпь (пустулезная), зуд, сухость кожи на фоне эритемы, изменения ногтей, алопеция; очень редко - токсический эпидермальный некролиз и мультиформная экссудативная эритема.

**Эрлотиниб (Тарцева)**

- Ингибитор ЭФР; тормозит рост опухолевых клеток и/или приводит к их гибели.
- **Показания.** Рак легкого после неэффективности применения обычных схем химиотерапии. I линия терапии местно распространенного, неоперабельного или метастатического рака ПЖ.

**Сорафениб (Нексавар)**

- Ингибитор ферментов из группы киназ. Ингибирование размножения опухолевых клеток сопровождается уменьшением ангиогенеза в опухолевой ткани.
- **Показания.** Метастатический почечно-клеточный рак, рак печени.

**ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ОСЛАБЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**Амифостина**

- Обладает комплексообразующей активностью; защищает клетки, не вовлеченные в опухолевый рост, от цитотоксического действия противоопухолевых средств; уменьшает вероятность возникновения гемато-, нефро-, нейро- и ототоксических реакций.

**Показания.**

- Профилактика гематотоксичности ДНК-связывающих противоопухолевых препаратов. Профилактика нефро-, нейро- и ототоксичности препаратов платины.

**Мистаброн (месна)**

- Муколитический препарат, донатор сульфгидрильных групп.
- Антидот акролеина (метаболит противоопухолевых препаратов из группы оксазафосфоринов), раздражающего слизистую оболочку мочевого пузыря.
- Уменьшая нефротоксические эффекты оксазафосфоринов, не ослабляет их противоопухолевого действия.

**Показания.**

- Локальная защита от уротоксических эффектов при лечении оксазафосфоридами (ифосфамид, циклофосфамид) в высоких дозах (>10 мг/кг).



### Трописетрон

- Противорвотный препарат; селективно блокирует серотониновые 5-НТЗ-рецепторы.

#### Показания.

- Предотвращение тошноты и рвоты во время проведения химиотерапии опухолей.

### Кальция фолинат

- Антидот антагонистов фолиевой кислоты; предотвращает повреждение клеток костного мозга, обеспечивает сохранность гемопоэза.

#### Показания.

- Интоксикация антагонистами фолиевой кислоты. Рак толстой кишки, включая прямую кишку (в качестве вспомогательной терапии).

### Ленограстим

- Рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (белок из группы цитокинов). Стимулирует рост клеток костного мозга. Уменьшает токсичность и улучшает переносимость высокодозной химиотерапии. Увеличивает выживаемость больных с рецидивами злокачественных лимфом и отечно-инфильтративной формы РМЖ.
- **Показания.** Нейтропения: на фоне применения противоопухолевых препаратов (лечение, первичная и вторичная профилактика), идиопатическая, врожденная, циклическая, после трансплантации костного мозга.

### Дексразоксан

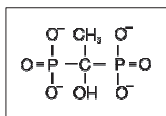
- Комплексообразующее средство; аналог ЭДТА, который в клетках миокарда подвергается гидролизу и образует комплекс с железом, что нарушает формирование комплекса антрациклин–железо и, следовательно, предотвращает кардиотоксическое действие антрациклинов.
- **Показания.** Профилактика кардиомиопатии, хронической кумулятивной кардиотоксичности антрациклинов (при проведении цитотоксической терапии антрациклинами у пациентов с благоприятным отдаленным прогнозом, получавших ранее или получающих одновременно лучевую терапию; с рецидивом опухолевого заболевания после адъювантной химиотерапии антрациклинами; с АГ, СД; у лиц старше 65 лет и детей с онкологическими заболеваниями), саркома Капоши на фоне СПИДа.

### Костная ткань и опухолевый процесс Bone and cancer

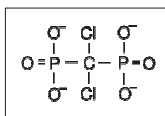
### Скелетные осложнения

- Боль в костях 50 - 90%
- Переломы 10 - 40%
- Компрессия позвонков < 10%
- Карциноз спинного мозга < 10%
- Гиперкальциемия 10 - 20%

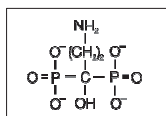
Для лечения указанных осложнений созданы бисфосфонаты - синтетические аналоги природных пирофосфатов (P-C-P).



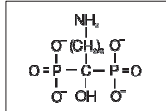
etidronate



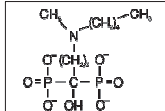
clodronate



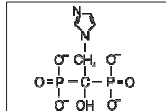
pamidronate



alendronate



ibandronate



zoledronic acid

## Фармакологические свойства

### ➤ Высокое сродство к гидроксиапатитам кости

- ✓ Избирательно поглощаются костной тканью
- ✓ Ингибируют активность остеокластов
- ✓ Индуцируют апоптоз остеокластов

## Тесты

### *1. Механизм действия пенициллинов:*

1. Угнетение фермента транскеталазы, участвующего в синтезе клеточной стенки бактерий
2. Угнетение фермента транспептидазы, участвующего в синтезе пептидогликана клеточной стенки бактерий
3. Угнетение синтеза нуклеиновых кислот
4. Активация экзогенных фосфолипаз, приводящих к нарушениям структуры клеточной мембраны бактерий

### *2. Препарат из группы карбоксипенициллинов:*

1. Пиперациллин
2. Амоксициллин
3. Карбенициллин
4. Оксациллин

### *3. Ингибитор бета#лактамаз:*

1. Клавулановая кислота
2. Сульбактам
3. Тазобактам
4. Все вышеперечисленное верно

### *4. Цефалоспорины II поколения:*

1. Цефуроксим
2. Цефазолин
3. Цефоперазон
4. Цефтриаксон
5. Цефепим

### *5. Цефалоспорины III поколения:*

1. Цефуроксим
2. Цефазолин
3. Цефепим
4. Цефотаксим
5. Цефпиром

### *6. Цефалоспорины IV поколения:*

1. Цефуроксим
2. Цефоперазон
3. Цефтриаксон
4. Цефпиром
5. Цефиксим

### *7. Цефалоспорины для энтерального применения:*

1. Цефоперазон
2. Цефалексин
3. Цефуроксим
4. Цефотаксим

### *8. Имипенем инактивируется:*

1. Плазмидные бета#лактамазы класса А стафилококков

2. Плазмидные бета-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий
3. Дегидропептидазой I типа почечных канальцев
4. Катехол-О-метилтрансферазой

*9. Побочные эффекты имипенема:*

1. Нефротоксические эффекты
2. Тошнота, рвота, судороги
3. Понижение артериального давления
4. Псевдомембранозный колит

*10. К азтреонаму природной резистентностью обладает:*

1. E. coli
2. Acinetobacter spp.
3. P. mirabilis
4. P.aeruginosa

*11. К азтреонаму природной резистентностью обладает:*

1. E. coli
2. P. mirabilis
3. Bacteroides fragilis
4. P.aeruginosa

*12. Побочный эффект азтреонама:*

1. Нефротоксическое действие
2. Гепатотоксическое действие
3. Кардиотоксическое действие
4. Угнетение кроветворения

*13. Карбапенем, стабильный к почечной дегидропептидазе:*

1. Азтреонам
2. Меропенем
3. Имипенем
4. Кларитромицин
5. Этамбутол

*14. Микроорганизм, устойчивый к меропенему:*

1. M.catarrhalis
2. P. mirabilis
3. Str. pyogenus
4. S. maltophilia

*15. Показание к применению меропенема:*

1. Атеросклероз
2. Сифилис
3. Осложненные инфекции мочевыводящих путей
4. Гонорея
5. Столбняк

*16. Спектр активности кларитромицина:*

1. H. influenza
2. Bacteroides fragilis

3. MRSA
4. E. coli
5. S. maltophilia

*17. Спектр активности эритромицина:*

1. Bacteroides fragilis
2. Str. pyogenus
3. MRSA
4. E. coli
5. Все ответы верны.

*18. Спектр активности азитромицина:*

1. MRSA
2. Str.pneumoniae
3. Acinetobacter spp.
4. Bacteroides fragilis
5. Все ответы верны

*19. Спектр активности рокситромицина:*

1. Bacteroides fragilis
2. MRSA
3. C. pneumoniae
4. Acinetobacter spp.
5. Все ответы верны

*20. Спектр активности эритромицина:*

1. S. maltophilia
2. M. pneumoniae
3. Salmonella enteritidis
4. V. cholera
5. Все ответы верны

*21. Спектр активности кларитромицина:*

1. S. maltophilia
2. H. pylori
3. Salmonella enteritidis
4. V. cholera
5. Все ответы верны

*22. По отношению к H. influenza наиболее эффективен:*

1. Азитромицин
2. Эритромицин
3. Кларитромицин
4. Рокситромицин
5. Равноэффективны

*23. Спектр активности гентамицина:*

1. E.faecalis
2. Bacteroides fragilis
3. M. leprae
4. Все ответы верны

24. Препарат, действующий на *E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aureginisa*, *Acinetobacter spp.*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*:

1. Цефуроксим
2. Азитромицин
3. Амикацин
4. Цефтриаксон

25. Спектр активности ванкомицина:

1. PRSA
2. MRSA
3. *C. difficile*
4. *E. faecium*
5. Все ответы верны

26. К группе оксазолидинонов относится:

1. Фузафунжин
2. Полимиксин
3. Эритромицин
4. Линезолид
- 5 Ванкомицин

27. Спектр активности линезолида:

1. VRE
2. *Klibsiella spp.*
3. *M. catarrhallis*
4. *E. coli*
5. Все ответы верны

28. Спектр активности линезолида:

1. *Enterococcus faecalis*
2. *T. pullidum*
3. *Salmonella spp*
4. Все ответы верны

29. Спектр активности линезолида:

1. VRSA
2. *E. coli*
3. *S. pyogenus*
4. Все ответы верны

30. Механизм действия нистатина:

1. Ингибирование у грибов фермента отвечающего за конверсию ланостерола в эргостерол
2. Ингибирование фермента скваленоэпоксидазы
3. Связывание препарата с эргостеролом грибковой мембраны
4. Блокирование перехода сквалена в ланостерол

**Эталоны ответов:**

1. - 2
2. - 3
3. - 4
4. - 1
5. - 4
6. - 4
7. - 2
8. - 3
9. - 2
10. - 2
11. - 3
12. - 2
13. - 2
14. - 4
15. - 3
16. - 1
17. - 2
18. - 2
19. - 3
20. - 2
21. - 2
22. - 5
23. - 1
24. - 4
25. - 5
26. - 4
27. - 1
28. - 1
29. - 1
30. - 3