

Аминогликозидные антибактериальные препараты

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016



**В жизни за всё приходится платить,
но надо же торговаться!**

Николь Партюрье

Антибактериальные препараты группы аминогликозидов

Ø 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

- Ø 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.
- Ø К важным особенностям действия аминогликозидов относится их активность в отношении большинства возбудителей опасных инфекционных заболеваний.

Послеоперационная гигантская вентральная грыжа



Антибактериальные препараты группы аминогликозидов

Ø Общее название "аминогликозиды" принято для данной группы соединений в связи с тем, что в составе их молекулы присутствуют аminosахара, связанные с агликоновой частью молекулы (как правило, производные циклогексана) гликозидной связью.

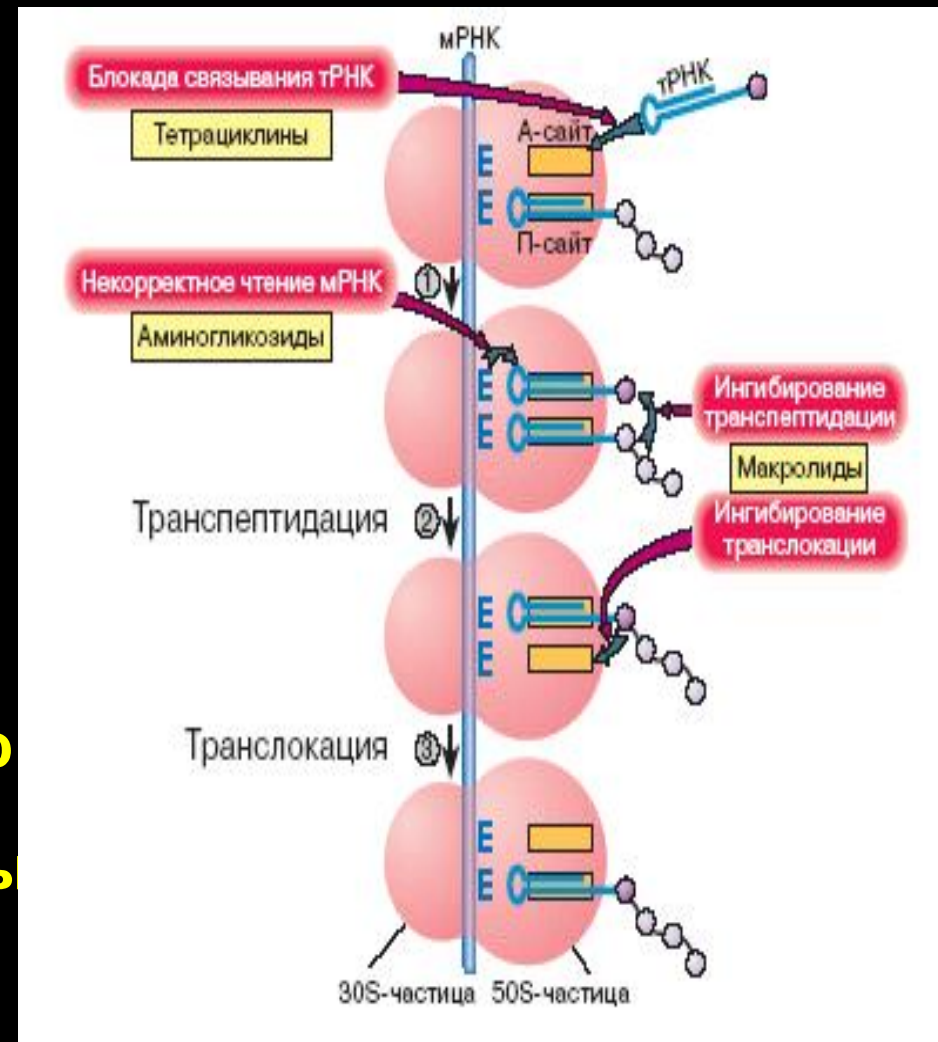
Классификация аминогликозидных антибиотиков

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Стрептомицин	Гентамицин (гарамицин)	Амикацин (амикин, биклин)	Изепамицин (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

- Ø Аминогликозиды действуют на микробную клетку бактерицидно, являются ингибиторами синтеза белка на уровне 30-S рибосомы.
- Ø Так же данные препараты обладают способностью нарушать структуру и функцию цитоплазматической мембраны.

Спектр активности аминогликозидных антибиотиков

Грам(+) кокки:	<ul style="list-style-type: none">Ø Стафилококки, включая PRSA;Ø Стрептококки и энтерококки умеренно чувствительны к стрептомицину и гентамицину.
Грам(-) кокки:	<ul style="list-style-type: none">Ø Гонококки, менингококки - умеренно чувствительны.
Грам(-) палочки:	<ul style="list-style-type: none">Ø <i>E.coli</i>, протей (аминогликозиды I-IV поколений), клебсиеллы, энтеробактеры, серрации (аминогликозиды III-IV поколений);Ø <i>P.aeruginosa</i> (аминогликозиды III-IV поколений).
Микобактерии:	<ul style="list-style-type: none">Ø <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, электронотранспортных систем и др.).**

Механизмы резистентности к аминогликозидам множественные и проявляются следующим образом:

- Ø **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*.**
- Ø **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

**Ø1 генерации подвергаются
воздействию 15 энзимов;**

Ø2 генерации 10 энзимов;

Ø3 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):

- Ø значительная часть штаммов, устойчивых к гентамицину и тобрамицину, сохраняет чувствительность к нетилмицину;**
- Ø при широком использовании нетилмицина, амикацин сохраняет свою активность и может применяться как аминогликозид резерва при синегнойной инфекции;**
- Ø при частом применении амикацина происходит селекция штаммов, устойчивых ко всем без исключения аминогликозидам;**
- Ø 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.**

Чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к антибактериальным препаратам по результатам исследования в ККБ№1 (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%
пефлоксацин	42,86%	3,57%	53,57%
цефотаксим	32,99%	16,49%	50,52%
левофлоксацин	48,39%	3,23%	48,39%
имипенем	3,16%	96,84%	0%
амоксциллин/клавуланат	100,00%	100	0%
цефтриаксон	25,00%	75%	0%

Фармакокинетика аминогликозидов

Ø 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:

- Ø Внутримышечно – если у больного нет серьезных гемодинамических нарушений;
- Ø Внутривенно болюсно (в течении 5-7 мин.)
- Ø Капельно (в течении 30-60 мин.), но не струйно, так как у препаратов узкий терапевтический коридор;
- Ø Эндолимфатически;
- Ø Местно в виде мазей, линиментов;
- Ø Эндотрахеально;
- Ø Внутрь.

Фармакокинетика аминогликозидов

- Ø *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.
- Ø *Хорошо всасываются при введении интраперитонеально и интраплеврально.*
- Ø Применяются при системных инфекциях только парентерально, внутримышечно или внутривенно.
- Ø 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.
- ∅ Внутри 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

- Ø Ототоксичность и вестибулотоксичность.
- Ø Нефротоксичность.
- Ø 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

- Ø **Ототоксическое действие (10-25%)**
(вестибулярные и слуховые расстройства, головокружение, спонтанный и спровоцированный нистагм, синдром Меньера, нарушение слуха до полной глухоты);
- Ø Данное осложнение возникает из-за способности накапливаться **аминогликозидов в наружных и внутренних волосковых клетках кортиевого органа, приводя к их дегенеративным изменениям.**
- Ø 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

- Ø **Частота слуховых расстройств при лечении гентамицином в стандартных дозах обычно невысока и колеблется в пределах 3 - 8%;**
- Ø **Она возрастает у больных с нарушениями выделительной функции почек.**
- Ø **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 наслаения 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

Ø Условия способствующие возникновению нервно-мышечного блока:

- ü Создание токсической концентрации
- ü Наличие наследственной и приобретенной предрасположенности к нарушению нервно-мышечной передачи (миастения)
- ü 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.
- ü Кроме этого у детей раннего возраста выше активность ацетил- и бутирилхолинэстераз.
- ü 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

- Ø К таким же редким осложнениям терапии аминогликозидами, как и нейромышечная блокада, относятся парестезии, мышечная слабость (вследствие гипокальциемии, гипокалиемии и др.).
- Ø Флебиты
- Ø 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

- Ø **Пожилой возраст.**
- Ø **Высокие дозы.**
- Ø **Длительное применение (более 7-10 дней).**
- Ø **Гипокалиемия.**
- Ø **Дегидратация.**
- Ø **Поражения вестибулярного и слухового аппарата.**
- Ø **Почечная недостаточность.**
- Ø **Одновременный прием других нефротоксичных и ототоксичных препаратов (амфотерицин В, полимиксин В, фуросемид и др.).**
- Ø **Одновременное введение с миорелаксантами.**
- Ø **Миастения.**
- Ø **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 течении 2 (лучше 4) недель после их отмены нельзя вводить:
- ü Ототоксичные препараты – фуросемид, полимиксин, ристомицин, гликопептиды, этакриновую кислоту.
- ü 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)
- ü Миорелаксанты, препараты магния, антидепрессанты, линкомицин, клиндамицин, - так как они способствуют возникновению нервно-мышечного блока и нарушения дыхания.
- ü Дигоксин и феноксиметилпенициллин – так как нарушается их всасывание.
- ü Антагонизм с В-лактамными 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
Цисплатин	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
Амикацин 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
Гентамицин 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)
Сизомицин 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)
Нетилмицин 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

Ожирение/истощение

1. 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%.

Возраст

2. 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

Функция почек

3. 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 (Cockroft, 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.

Тяжесть и локализация инфекции

4. 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:

$$\text{КК} = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (ммоль/л)} \times 0,8}$$

Для женщин:

$$\text{КК} = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (ммоль/л)} \times 0,8} \times 0,85$$

у детей по формуле Шварца (Schwarz, 1987).

Длина тела

КК= ----- x k

Креатинин сыворотки (ммоль/л) x 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.**

Номограммы для расчета скорости клубочковой фильтрации на основании уровня креатинина крови, с учетом пола, возраста и расы (по формуле СКД-EPI, 2011 г.)

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Женщины, европеоидная раса								Стадия ХБП
	Возраст, лет								
	20	30	40	50	60	70	80		
40	144	135	125	117	109	102	95	1	
50	134	125	117	109	101	94	88	2	
60	125	118	110	102	95	89	83		
70	108	100	94	87	81	76	71	3a	
80	92	85	80	74	69	65	60		
90	80	74	69	64	60	56	52	3b	
100	70	65	61	57	53	49	46		
110	62	58	54	51	47	44	41	3c	
120	56	52	49	45	42	40	37		
130	51	48	44	41	38	36	33	3d	
140	47	43	40	38	35	33	31		
150	43	40	37	35	32	30	28	4	
160	40	37	34	32	30	28	26		
170	37	34	32	30	28	26	24	5	
180	34	32	30	28	26	24	23		
190	32	30	28	26	24	23	21	6	
200	30	28	26	25	23	21	20		
210	29	27	25	23	22	20	19	7	
220	27	25	23	22	20	19	18		
230	26	24	22	21	19	18	17	8	
240	24	23	21	20	18	17	16		
250	23	22	20	19	17	16	15	9	
260	22	21	19	18	17	16	14		
270	21	20	18	17	16	15	14	10	
280	20	19	18	16	15	14	13		
290	19	18	17	16	15	14	13	11	
300	19	17	16	15	14	13	12		
310	18	17	15	14	13	13	12	12	
320	17	16	15	14	13	12	11		
330	17	15	14	13	12	12	11	13	
340	15	15	14	13	12	11	10		
350	15	14	13	12	12	11	10	14	
360	15	14	13	12	11	10	10		
370	14	13	12	12	11	10	9	15	
380	14	13	12	11	11	10	9		
390	13	13	12	11	10	9	9	16	
400	13	12	11	11	10	9	9		
410	13	12	11	10	10	9	8	17	
420	12	11	11	10	9	9	8		
430	12	11	10	10	9	8	8		

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Мужчины, европеоидная раса								Стадия ХБП
	Возраст, лет								
	20	30	40	50	60	70	80		
40	163	152	141	132	123	114	107	1	
50	148	138	129	120	112	104	97		
60	138	128	120	111	104	97	90	2	
70	129	120	112	105	98	91	85		
80	122	114	106	99	92	86	80	3a	
90	106	98	92	85	80	74	69		
100	95	87	81	75	70	65	61	3b	
110	83	77	72	67	63	58	54		
120	75	69	65	60	56	52	49	3c	
130	68	63	59	55	51	48	44		
140	62	58	54	50	47	44	41	3d	
150	57	53	49	46	43	40	37		
160	53	49	46	43	40	37	35	4	
170	49	46	43	40	37	34	32		
180	46	43	40	37	34	32	30	5	
190	43	40	37	35	32	30	28		
200	40	37	35	33	30	28	26	6	
210	38	35	33	31	29	27	25		
220	36	33	31	29	27	25	23	7	
230	34	32	29	27	26	24	22		
240	32	30	28	26	24	23	21	8	
250	31	29	27	25	23	22	20		
260	29	27	25	24	22	21	19	9	
270	28	26	24	23	21	20	18		
280	27	25	23	22	20	19	18	10	
290	26	24	22	21	19	18	17		
300	25	23	21	20	19	17	16	11	
310	24	22	21	19	18	17	16		
320	23	21	20	18	17	16	15	12	
330	22	20	19	18	17	15	14		
340	21	20	18	17	16	15	14	13	
350	20	19	18	17	15	14	13		
360	20	18	17	16	15	14	13	14	
370	19	18	17	15	14	13	13		
380	18	17	16	15	14	13	12	15	
390	18	17	16	14	14	13	12		
400	17	16	15	14	13	12	11	16	
410	17	16	15	14	13	12	11		
420	16	15	14	13	12	12	11	17	
430	16	15	14	13	12	11	10		
440	15	14	13	13	12	11	10	18	
450	15	14	13	12	11	11	10		
460	15	14	13	12	11	10	10	19	
470	14	13	12	12	11	10	9		
480	14	13	12	11	11	10	9	20	
490	14	13	12	11	10	10	9		
500	13	12	12	11	10	9	9		

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.**

Ø 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:

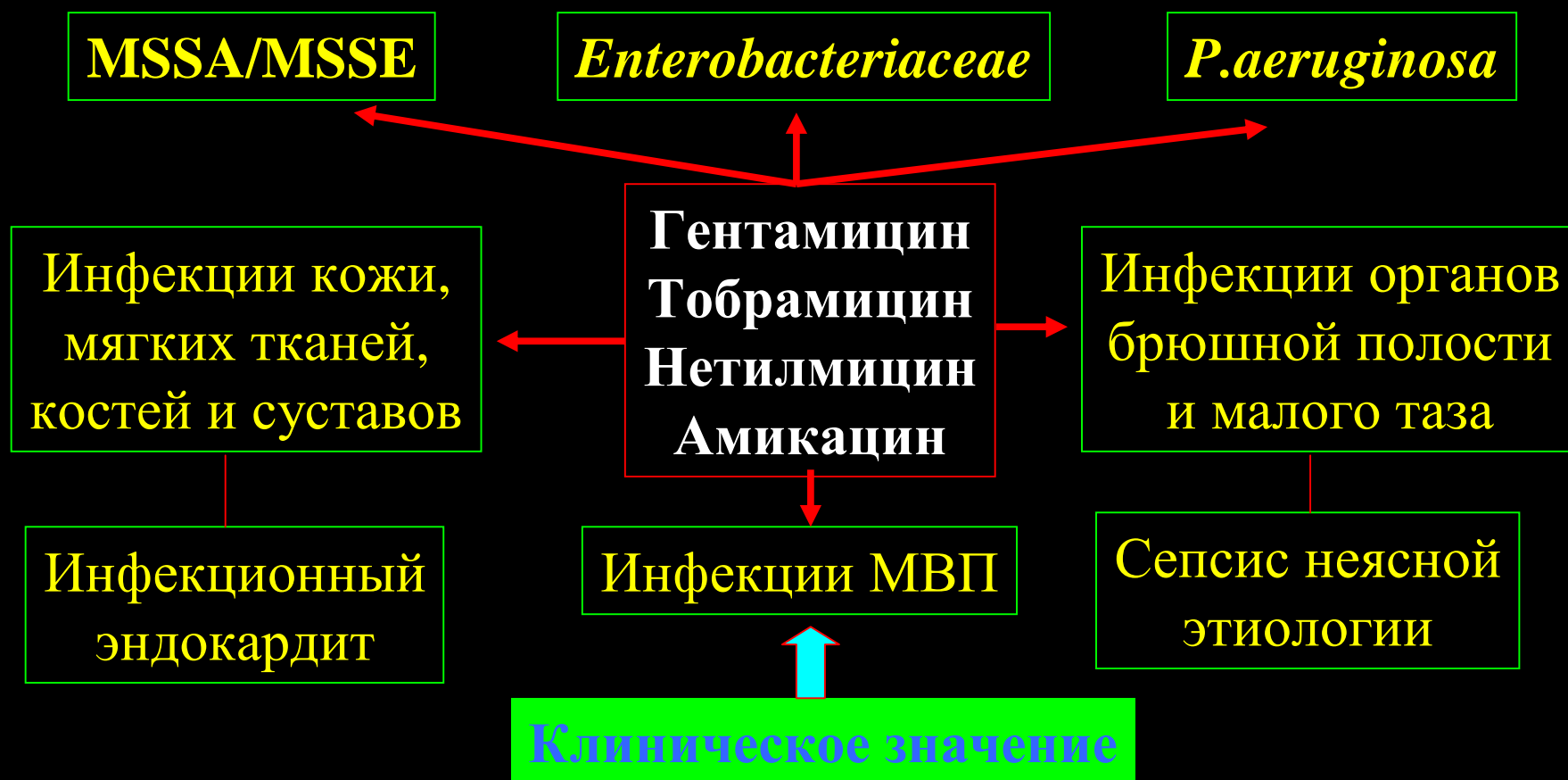
- ∅ Пневмококки
- ∅ Анаэробы

*Побочные
эффекты:*

- ∅ Ототоксичность
 - ∅ Нефротоксичность
-

Аминогликозиды III - IV поколения

Антимикробный спектр



Показания

к назначению аминогликозидов

- ∅ Инфекции различной локализации, вызванные грамотрицательными бактериями из семейства *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, клебсиеллы, энтеробактеры и др.) и неферментирующими бактериями (ацетобактеры, *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).

НОРМА



Мешотчатый бронхоэктаз



Тромбоз верхне-брызжеечной артерии. Тотальный некроз тонкой кишки.

