

Клиническая фармакология противомикробных средств.

К противомикробным ЛС относятся антибиотики, сульфаниламиды, хинолины, а также препараты близкого к ним механизма действия.

Фармакотерапия противомикробными ЛС является этиотропной терапией, так как направлена непосредственно на устранение причины, вызвавшей заболевание - микробной инфекции. Противомикробные ЛС можно отнести к особой группе препаратов, обладающих избирательной (селективной) токсичностью к патогенным для человека микроорганизмам, при этом в терапевтических концентрациях не оказывающих повреждающего действия на организм человека. В основе избирательной токсичности противомикробных ЛС лежит их способность селективно подавлять биохимические процессы, обеспечивающие жизнедеятельность микроорганизмов. При этом противомикробные ЛС не должны оказывать какого-либо существенного влияния на биохимический статус организма человека. Противомикробные ЛС могут оказывать на микроорганизмы как бактериостатическое (тормозящее или замедляющее рост бактерий), так и бактерицидное (вызывающее гибель бактерий) действие.

Выделяют четыре механизма, благодаря которым противомикробные ЛС оказывают свое бактериостатическое и бактерицидное действие:

1. угнетение синтеза клеточной стенки бактерий
2. нарушение проницаемости клеточной мембраны или активного транспорта веществ через клеточную мембрану бактерий
3. нарушение процессов синтеза белка бактериальными рибосомами (внутриклеточными органеллами, ответственными за синтез белка в клетке)
4. угнетение синтеза нуклеиновых кислот в клетках бактерий.

Задачи и принципы противомикробной терапии

1. Основная - создание высокой концентрации антибактериального препарата в очаге инфекции.
2. Соблюдение длительности курса 7-10 дней, при подострых заболеваниях и обострениях хронических заболеваний до 14 дней.
3. Смена препарата при отсутствии эффекта через 2-3 суток.
4. Возможно раннее начало.
5. Комбинирование антибактериальных препаратов только в следующих случаях:
 - 1) при хронизации инфекции для предупреждения развития устойчивых штаммов микроорганизмов;
 - 2) инфекциях выраженной тяжести;
 - 3) сочетанных инфекциях;
 - 4) усилении симптоматики.
6. Профилактическое назначение антибиотиков допускается при ревматизме, бактериальном эндокардите, иммунодефицитных состояниях с лейкопенией менее 1.5 тыс., малых оперативных вмешательствах, рецидивах инфекций

мочевыводящих путей. В остальных случаях назначение антибиотиков “на всякий случай” недопустимо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ:

1. Лихорадка неясного генеза, т.к. действие антибиотиков смазывает клинику и затрудняет диагностику.
2. Хроническая инфекция при отсутствии доказательств обострения процесса.
3. Вирусные инфекции.
4. Профилактика инфекций за исключением вышеперечисленных случаев (пункт № 6 принципов антибактериальной терапии).

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИБИОТИКОВ

Человек живет в мире, густонаселенном поразительно разнообразными микроорганизмами. Большинство обитает в окружающей нас среде, некоторые виды - в нашем организме. В связи с этим инфекционные болезни могут иметь экзогенное или эндогенное патогенное начало. Сведения о нем имеет большое значение для рациональной терапии.

1. Пенициллины

История создания антибиотиков началась в 1929 г., когда английский биолог А. Флеминг сообщил о лизисе колонии стафилококков грибами рода *Penicillium*. Однако все его попытки получить чистое бактерицидное вещество не привели к успеху. Лишь в 1940 г. Е. Чейну с сотрудниками удалось выделить чистую культуру первого пенициллина, а в 1957 г. тот же Е. Чейн получил первый полусинтетический пенициллин. В России первые высокопродуктивные штаммы пенициллина получены профессором З.В.Ермольевой в 1942г.

В настоящее время в широкой клинической практике используются следующие пенициллины:

- природные (бензилпенициллин и бициллин и др.);
- полусинтетические широкого спектра действия, разрушаемые пенициллиназой (ампициллин, амоксициллин, бакампициллин и др.); эта группа пенициллинов активна против большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов;
- полусинтетические широкого спектра, разрушаемые пенициллиназой, активные в том числе против синегнойной палочки: карбоксипенициллины (карбенициллин, карфециллин и др.) и уреидопенициллины (азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин и др.); антибиотики этой группы активны в основном против грамотрицательной флоры;
- полусинтетические, резистентные (устойчивые) к пенициллиназе (клоксациллин, оксациллин и др.) - изоксазолпенициллины; эту группу пенициллинов также называют антистафилококковыми пенициллинами;
- комбинированные, например, ампиокс (ампициллин + оксациллин).

Противомикробная активность пенициллинов связана со способностью оказывать бактерицидное действие на чувствительные к ним микроорганизмы, находящиеся в фазе роста.

Пенициллины проявляют свое бактерицидное действие только во время синтеза ригидной оболочки микроорганизмов, т.е. только в фазе их роста.

Природные (естественные) пенициллины

В эту группу входят: бензилпенициллина калиевая соль, бензилпенициллина натриевая соль, бензилпенициллина новокаиновая соль, бициллин-1,

бициллин-5, феноксиметилпенициллин и др.

Препараты этой группы активны в отношении грамположительных микроорганизмов (пневмококки; стрептококки; непродуцирующие лактаму стафилококки; возбудители дифтерии; анаэробные спорообразующие палочки; палочка сибирской язвы), грамотрицательных кокков (менигококк, гонококк), а также в отношении спирохет, некоторых актиномицетов и ряда других микроорганизмов.

Бензилпенициллины действуют на микроорганизмы, находящиеся как внутри клетки, так и вне ее.

Фармакокинетика

По своей химической структуре бензилпенициллины представляют собой кислоту, в силу чего они легко растворимы в воде и нестойки. В качестве ЛС обычно используют их соли - калиевую, натриевую и т.д.

Все бензилпенициллины являются кислотонеустойчивыми препаратами, поэтому легко разрушаются в желудке под воздействием соляной кислоты. Кроме того, они могут инактивироваться и в кишечнике под действием β -лактамаз, продуцируемых микрофлорой кишечника. Бензилпенициллины вводят п/к, в/м, а бензилпенициллиннатриевую соль также в/в, эндолумбально и в полости тела (брюшную, плевральную и т.д.); Исключение составляет кислотоустойчивый препарат феноксиметилпенициллин, принимаемый per os.

После в/м введения препараты быстро всасываются в системное циркуляторное русло, терапевтическая концентрация препаратов в крови достигается к 15-20-й минуте. Бензилпенициллина натриевая соль всасывается более медленно и при ее в/м введении терапевтическая концентрация препарата в плазме крови отмечается через 30-40 мин. Время поддержания терапевтической концентрации в плазме крови 3-4 ч. Поэтому суточную дозу бензилпенициллина распределяют на 4-6 введений.

Бензилпенициллины хорошо проникают в ткани легких, печени, почек, миокардий, несколько хуже в миокард. Препараты легко проходят через мембраны клеток, находящихся в очаге воспаления, однако хуже проникают в костную и нервную ткань, через гематоэнцефалический барьер проходят плохо. Вместе с тем при менингите и гипоксических состояниях бензилпенициллины достаточно легко преодолевают гематоэнцефалический барьер. Это, по-видимому, обусловлено тем, что при менингите повышается проницаемость мозговых оболочек, снижается скорость активного транспорта бензилпенициллинов из цереброспинальной жидкости и повышается связь препаратов с ее белками.

Бензилпенициллины экскретируются почками путем фильтрации в неизмененном виде.

Бензилпенициллины длительного действия (бициллин-1 и бициллин-5) вводят только в/м соответственно 1 раз в неделю и 1 раз в месяц.

Кислотоустойчивый бензилпенициллин (феноксиметилпенициллин) обычно назначают 3 раза в сутки, как правило, при нетяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваниях. Биодоступность препарата - 30-60 %. Связь с белками плазмы - до 80 %.

Обычно феноксиметилпенициллин не используют для монотерапии, а комбинируют его с другими антибиотиками. Например, утром и вечером в/м вводят бензилпенициллина калиевую соль, а днем (2-3 раза) назначают per os феноксиметилпенициллин.

Побочное действие

Природные пенициллины малотоксичны. Однако наиболее частым и распространенным побочным действием этой группы пенициллинов являются аллергические реакции как немедленного, так и замедленного типа. Аллергические реакции на пенициллины возникают у 10-15 % пациентов, имеющих в анамнезе аллергию на какое-либо ЛС и другие аллергизирующие агенты. Необходимо подчеркнуть, что к пенициллинам развивается перекрестная аллергия, т. е. если у пациента отмечена аллергическая реакция на бензилпенициллина натриевую соль, то при приеме феноксиметилпенициллина также разовьется аллергическая реакция. При применении бициллинов-1 и 5 следует учитывать возможность развития аллергической реакции к местному анестетику новокаину.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к антибиотикам группы пенициллина и цефалоспоринов. С осторожностью природные пенициллины следует назначать пациентам, страдающим бронхиальной астмой, крапивницей, сенной лихорадкой и т.д. Бензилпенициллина Калиевую соль не следует назначать пациентам с гиперкалиемией и нарушениями ритма сердца. Бензилпенициллина натриевую соль не вводят эндолумбально пациентам, страдающим эпилепсией. Бензилпенициллин прокаин не следует назначать пациентам, страдающим коагулопатией (нарушением свертываемости крови).

Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия, разрушаемые пенициллиназой, - aminopenicillins

В эту группу пенициллинов входят: аммоксициллин, ампициллин, бакампенициллин и др. Aminopenicillins более активны, чем природные пенициллины, в отношении грамотрицательных микроорганизмов (сальмонеллы, шигеллы, протей, кишечная палочка, клебсиелла пневмонии - палочка Фридлендера и др.), а также в отношении грамположительных микроорганизмов, чувствительных к природным пенициллинам.

Аммоксициллин также эффективен в отношении спиралевидной бактерии *H. pylori*, являющейся причиной язвенной болезни желудка.

Однако aminopenicillins, так же, как и бензилпенициллины, инактивируются бактериями, продуцирующими β -лактамазу. Поэтому в настоящее время в клиническую практику широко внедрены комбинированные препараты, содержащие в одной лекарственной форме пенициллиназоустойчивый и пенициллиназоустойчивый пенициллины, например, ампиокс (ампициллин + оксациллин) или клонакс Р (ампициллин + клаксациллин).

Механизм противомикробного действия aminopenicillins аналогичен природным пенициллинам и заключается в нарушении синтеза ригидной оболочки микроорганизмов на заключительном этапе ее синтеза.

Фармакокинетика

Достаточно хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. При приеме *per os*: биодоступность амоксициллина - 75-90 %, ампициллина - 35-50 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-2 ч. Препараты этой группы достаточно легко проникают в ткани и жидкости, включая перитонеальную жидкость, плевральный выпот, желчь, жидкость среднего уха, ткани легких, женских половых органов и т.д. Через гематоэнцефалический барьер у здоровых людей проникает плохо, однако накапливается в цереброспинальной жидкости у пациентов с менингитом. Аминопенициллины выводятся из организма в основном с мочой. Так, например, 80 % амоксициллина выделяется почками путем канальцевой экскреции, а 20 % - путем клубочковой фильтрации. Аминопенициллины принимают 3-4 раза в сутки, а комбинированные ЛС – 2-3 раза в сутки.

Побочное действие

Аминопенициллины относительно малотоксичны. Однако ампициллин обладает специфической особенностью вызывать макулопапулезную сыпь, напоминающую сыпь при кори и краснухе. Обычно сыпь появляется на 5-10 день от момента начала приема ампициллина, чаще всего у пациентов, страдающих инфекционным мононуклеозом, у больных с патологией лимфоидной системы, а также вирусной инфекцией. Сыпь носит неаллергический характер и скорее всего вызвана выбросом в кровь токсинов погибших бактерий.

Противопоказания

Гиперчувствительность к антибиотикам группы пенициллина и цефалоспоринов, аллергические заболевания. При назначении амоксициллина - инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз; ампициллина - тяжелые нарушения функции печени, лактация; бакампициллина - тяжелые нарушения функции печени, почек, беременность, лактация, детский возраст.

Полусинтетические пенициллины, резистентные к пенициллиназе, - изоксазолпенициллины

В эту группу пенициллинов входят: флюксоциллин, оксациллин, флуфлоксациллин и др.

Препараты этой группы используют для лечения инфекционных заболеваний, вызванных продуцирующими β -лактамазу стафилококками, поэтому их еще называют антистафилококковые пенициллины.

Изоксазолпенициллины нарушают синтез ригидного слоя клеточной стенки и на последних этапах синтеза вызывают лизис(распад) бактериальных клеток.

Фармакокинетика

Изоксазолпенициллины являются кислотоустойчивыми препаратами, поэтому помимо парентерального пути введения их можно назначать и *per os*. Однако вследствие того, что на их всасывание влияет прием пищи, пенициллины этой группы принимают *per os* за 1-1,5 ч до еды.

Препараты относительно хорошо всасываются в ЖКТ, их биодоступность колеблется в пределах 30-50 %. Все препараты этой группы хорошо связываются с белками плазмы (88-95 %), вследствие чего плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Выводятся из организма с желчью и мочой. Однако оксациллин экскретируется преимущественно с желчью, поэтому при его применении у пациентов, страдающих заболеваниями почек, не требуется коррекция дозы препарата. Изоксазолпенициллины принимают 4-6 раз в сутки. .

Побочное действие

Изоксазолпенициллины в меньшей мере, чем природные пенициллины, обладают аллергенностью. Вместе с тем, препараты этой группы могут вызывать нейтропению, понижать уровень гемоглобина. в плазме крови, а также вызывать гематурию у детей.

Противопоказания

Повышенная индивидуальная чувствительность к антибиотикам группы пенициллина и цефалоспоринов, аллергические заболевания.

Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия, активные, в том числе и против синегнойной палочки

К этой группе пенициллинов относятся *карбокспенциллины* (*карбенициллин, тикарциллин и др.*) и *уреидопенициллины* (*азлоциллин, пиперациллин и др.*). Пенициллины этой группы обладают широким спектром противомикробного действия в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Однако они неэффективны в отношении бактерий, вырабатывающих β -лактамазу. Как правило, препараты этой группы используют для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, скарлатины, сепсиса, менингита, абсцесса мозга, заболеваний желудочно-кишечного тракта, инфекций мочевыводящих путей, сифилиса, гонореи и т.д.

Механизм действия карбокспенциллинов и уреидопенициллинов аналогичен таковому других пенициллинов и заключается в нарушении синтеза ригидной оболочки бактерий, находящихся в фазе роста.

Фармакокинетика

Карбокспенциллины. Карбенициллин является кислотонеустойчивым антибиотиком, поэтому его применяют только парентерально. Однако его фениловый эфир карфециллин кислотостойчив и применяется пер ос. Биодоступность карфециллина при приеме пер ос - 40 %. Максимальная концентрация в плазме крови после приема пер ос достигается через 1,5-2 ч.

Максимальная концентрация карбенициллина в плазме крови после в/м введения достигается через 60 мин. Препарат хорошо проникает в ткани и жидкости организма, выводится в основном с мочой.

Карбокспенциллины обычно назначают 4 раза в сутки.

Уреидопенициллины. Они являются кислотонеустойчивыми антибиотиками и применяются только в/м и в/в. При в/м введении максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30 мин. Препараты легко проникают во все ткани и жидкости организма, в том числе мозг, кости, сердце, предстательную железу. Выводятся в основном с мочой, создавая в ней высокие концентрации. Так как препараты этой группы накапливаются в моче в высокой концентрации, они эффективны при заболеваниях мочеполовой системы.

Уреидопенициллины обычно назначают 3 раза в сутки.

Побочное действие

Карбокспенциллины и уреидопенициллины обладают узкой терапевтической широтой и вследствие этого ~ достаточно выраженными побочными эффектами. Помимо алергогенности, свойственной всем пенициллинам, они оказывают нефротоксическое и гематоксическое (лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия) действие, вызывают дисбактериоз кишечника, карбокспенциллины вызывают гипокалиемию и гипернатриемию.

Противопоказания

Гиперчувствительность к антибиотикам группы пенициллина и цефалоспоринов, аллергические заболевания. Карбенициллин противопоказан при повышенной кровоточивости, язвенном колите, энтерите, инфекционном мононуклеозе, нарушении функции печени.

Взаимодействие пенициллинов с ЛС других групп

ЛС группы пенициллина являются синергистами антибиотиков: аминогликозидов, монобактамов, цефалоспоринов. Аминопенициллины комбинируют с антибиотиком левомицетином для лечения менингита, вызванного такой микрофлорой, как менингококки, пневмококки или гемфильной палочкой типа «В»).

ЛС группы пенициллина несовместимы со следующими антибиотиками: макролидами, полимиксином М, тетрациклином, а также петлевым диуретиком фуросемидом, нестероидным противовоспалительным препаратом бутадионом и глюкокортикостероидами.

Не следует комбинировать антибиотики группы природных пенициллинов с бактериостатическими антибиотиками, так как в этом случае эффект пенициллинов уменьшается. Растворы бензилпенициллинов нельзя смешивать с растворами кислот, щелочей, спиртами, перекисью водорода и перманганатом калия.

Антибиотики группы аминопенициллинов понижают эффективность противозачаточных лекарственных средств, принимаемых пер ос (гравистат, овидон, ригевидон, тризистон и др.), усиливают всасывание сердечного

гликозида дигоксина, антикоагулянтов непрямого действия (неодикумарин, синкумар, фенилин).

Комбинированные лекарственные средства, содержащие в своем составе б-лактамы антибиотики и ингибиторы б-лактамаз

Наиболее широко в клинике применяются следующие комбинированные препараты:

ампициллин + сульбактам;
пиперациллин + тазобактам;
тикарциллин + клавулановая кислота;
цефеперазон + сульбактам;
амоксиклав + клавулановая кислота.

В настоящее время эти комбинированные ЛС достаточно широко применяются в клинической практике. Так, например, **аугментин** (амоксиклав + клавулановая кислота) рассматривают как одно из наиболее эффективных ЛС для амбулаторного лечения инфекций дыхательных путей как у взрослых, так и у детей.

Бетамп (ампициллин + сульбактам) широко используется для лечения смешанной аэробно-анаэробной инфекции (перитонеальная, гинекологическая, раневая, остеомиелит, сепсис и т.д.). Также этот препарат с успехом применяют для лечения менингита, вызванного продуцирующими β-лактамазу штаммами палочки инфлюэнцы.

Цефалоспорины

активные в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Цефалоспорины относятся к б-лактамным антибиотикам.

Цефалоспорины, как и антибиотики группы пенициллина, оказывают на микроорганизмы **бактерицидное** действие.

Цефалоспорины подразделяют на четыре поколения.

В настоящее время антибиотики группы цефалоспоринов по частоте клинического применения занимают первое место. Это связано с тем, что они обладают целым комплексом положительных свойств, главными среди которых являются:

- широкий спектр антимикробного действия, охватывающий практически все микроорганизмы, за исключением хламидий, микоплазмы и ряда энтерококков;
- необратимое повреждающее действие на микроорганизмы (бактерицидное действие);
- резистентность (устойчивость) к б-лактамазам стафилококков (цефалоспорины I и II поколения) и грамотрицательных бактерий (цефалоспорины III и IV поколения);
- хорошая переносимость цефалоспоринов больными и относительно небольшая частота развития побочных эффектов;
- удобство и простота дозирования.

Цефалоспорины 1 поколения

Препараты этого поколения можно подразделить на кислотоустойчивые (цефалексин, цефрадин и др. - их применяют per os)

и кислотнеустойчивые (цефалотин, цефазолин и др. - применяются только парентерально).

Препараты этой группы активны в отношении грамположительных кокков (стафилококки, стрептококки). В связи с этим основная область их применения - доказанная или предполагаемая стафилококковая инфекция, в том числе инфекционные поражения кожи и мягких тканей, легких, мастит, эндокардит, сепсис, инфекционные процессы в костях, суставах и т.д. Цефалоспорины I поколения также достаточно широко используют в хирургической практике для профилактики инфекционных осложнений при проведении операции на желчевыводящих путях, желудке и тонком кишечнике, органах малого таза, в травматологии, кардиохирургии. Обычно для этих целей используют цефазолин (в/м 1 г за 30 мин до дачи наркоза).

Цефалоспорины I поколения применяют для лечения неосложненного пиелонефрита, вызванного кишечной палочкой.

Фармакокинетика

При приеме *per os* биодоступность кислотоустойчивых цефалоспоринов 1 поколения - 90-95 %, поэтому они практически не накапливаются в просвете кишечника. Вследствие этого их воздействие на флору кишечника крайне незначительно, что, естественно, уменьшает риск развития дисбактериоза.

Максимальная концентрация препаратов в плазме крови при приеме этих препаратов *per os* достигается через 1-2 ч, а терапевтическая концентрация поддерживается 4-6 ч. При в/м введении цефалоспоринов 1. поколения максимальная концентрация в крови достигается через 30-60 мин, а терапевтическая концентрация поддерживается в плазме 4-6 ч. Связь с белками плазмы крови у цефазолина 80-85 %.

Препараты легко проникают через гистогематологические барьеры, однако через гематоэнцефалический барьер проникают плохо. Цефалоспорины также легко проникают через капсулы абсцессов и, что особенно важно, при этом не инактивируются продуктами распада тканей.

ВЫВОДЯТСЯ в основном (60-80 %) с мочой в неизмененном виде, поэтому при наличии заболеваний почек необходима коррекция доз как при пероральном, так и при парентеральном введении препаратов.

Цефалоспорины 11 поколения

Препараты этого поколения можно подразделить на кислотоустойчивые (*цефаклор, цефуроксим-аксетил* - их применяют *per os*) и кислотонеустойчивые (*цефуроским, цефа.мандол, цефотетан* и др. - применяются только парентерально).

По влиянию на грамположительные микроорганизмы цефалоспорины 11 поколения близки препаратам 1 поколения, однако по отношению к грамотрицательным бактериям имеют более широкий спектр действия. Необходимо отметить, что цефалоспорины II поколения не чувствительны к ~-лактамазам, продуцируемым палочкой инфлюэнцы, катаральным микрококком, кишечной палочкой и протеем мирабилис.

Антибиотики цефуроским -аксетил и цефаклор являются основными ДС для лечения инфекций дыхательных путей (синусит, средний отит, обострение хронического бронхита, пневмония) в амбулаторной практике.

Цефамандол и цефуроским широко применяются для лечения тяжелых инфекций, вызванных палочкой инфлюэнцы (эпиглоттит, - воспаление слизистой оболочки надгортанника; сепсис после спленэктомии).

Цефотетан обладает высокой противомикробной активностью в отношении анаэробной инфекции.

Цефуроским, также как и цефалоспорины 1 поколения, является препаратом выбора для профилактики послеоперационных инфекций в торакальной, сердечно-сосудистой и абдоминальной хирургии, травматологии и ортопедии (в/м 1,5 г за 30 мин до наркоза).

Фармакокинетика

При приеме *per os* биодоступность кислотоустойчивых цефалоспоринов 11 поколения колеблется в пределах 50 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1,5-2 ч и поддерживается на терапевтическом уровне 6-8 ч. После в/м введения цефуроскима максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 15-60 мин, а цефамандола - в течение 30-120 мин. Терапевтическая концентрация поддерживается в течение 4-8 ч.

Цефалоспорины 11 поколения легко проникают через гистогематические барьеры, однако через гематоэнцефалический барьер проникают плохо. Вместе с тем, у пациентов, страдающих менингитом, накапливаются в цереброспинальной жидкости. Выводятся в основном с мочой как путем секреции в канальцах почек, так и путем фильтрации в клубочках, поэтому у пациентов, страдающих заболеваниями почек, необходима коррекция доз препаратов как при их парентеральном, так и пероральном введении.

Цефалоспорины III поколения

Препараты этого поколения можно подразделить на кислотоустойчивые (*цефиксим, цефлороксим* и др. - их применяют *per os*) и кислотонеустойчивые (*цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим* и др. - применяются только парентерально).

Препараты этой группы имеют высокую противомикробную активность в отношении грамположительных микроорганизмов: семейства энтеробактерий, эшерихий, сальмонелл, протей, клебсиел, иерсиний, палочки инфлюэнцы, гонококков, менингококков. Кроме того, ряд цефалоспоринов III поколения (цефтазидим, цефтриаксон, цефоперазон, цефотаксим) активны в отношении синегнойной палочки. Цефалоспорины III поколения устойчивы к β -лактамазам, продуцируемым грамотрицательными микроорганизмами.

Цефалоспорины III поколения широко используются для лечения тяжелых, как правило, госпитальных инфекций, вызванных в основном грамотрицательными бактериями,

Цефтазидим в настоящее время рассматривают как препарат выбора при инфекционном процессе, вызванном синегнойной палочкой, в том числе в ситуациях, когда высок риск синегнойной инфекции (у онкологических больных, постреанимационных больных, пациентов, страдающих муковисцидозом).

Цефотаксим и цефтриаксон считают основными лс для лечения угрожающих жизни инфекций новорожденных, вызванных стрептококками, пневмококками, палочкой инфлюэнцы, энтеробактериями (пневмония, сепсис, менингит), а также для лечения инфекционных заболеваний у взрослых, вызванных устойчивыми к пенициллинам пневмококками и гонококками

Фармакокинетика

Биодоступность кислотоустойчивых цефалоспоринов III поколения при приеме per os колеблется в пределах 50 %. Максимальная концентрация в плазме крови после приема препаратов per os достигается через 1,5-3 ч, а терапевтическая концентрация поддерживается в течение 10-12 ч.

После в/м введения цефотаксима максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30 мин, а терапевтическая концентрация поддерживается в течение 8-12 ч.

После в/м введения цефтриаксона максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-3 ч, а терапевтическая концентрация поддерживается 12 ч и более. Препарат хорошо связывается с белками плазмы крови - 85-95 %.

После в/м введения цефтазидима его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 60 мин, а терапевтическая концентрация препарата поддерживается в течение 8-12 ч.

Цефалоспорины III поколения хорошо проникают в ткани и жидкости организма (миокард; желчный пузырь; кожу; костную и легочную ткани; синовиальную, спинномозговую, перитонеальную, перикардальную жидкости; плевральный выпот; желчь; мочу; мокроту) и создают там высокие концентрации.

Большинство цефалоспоринов III поколения выделяются из организма с мочой путем клубочковой фильтрации. Исключение" составляет цефтриаксон, который выводится как с мочой (50-65 %), так и с желчью (35-50 %). Поэтому при его применении у пациентов, страдающих заболеваниями печени, требуется коррекция дозы препарата.

Цефалоспорины IV поколения

К этим препаратам относятся *цефпиром, цефепим.*

Все цефалоспорины IV поколения кислотонеустойчивы, в силу чего применяются только парентерально. Цефалоспорины IV поколения устойчивы к β -лактамазам, продуцируемым грамотрицательными микроорганизмами.

Препараты этой группы обладают широким спектром противомикробной активности.

Основное показание к их применению. - тяжелые госпитальные инфекции, не чувствительные (резистентные) к другим противомикробным лс.

Цефалоспорины IV поколения широко используют при лечении тяжелых инфекций мочевыводящих путей, кожи, легочной ткани, инфекций дыхательной системы (абсцесс легкого, эмпиема плевры, тяжелые пневмонии), хирургических инфекциях (перитонит, абсцесс, флегмона, раневая инфекция), акушерско-гинекологических инфекциях (аднексит, эндометрит, параметрит, пельвиоперитонит, абсцесс бартолиновых желез и т.д.), бактериемии, сепсисе, инфекции у онкологических больных, а также у пациентов с иммунодефицитом и нейтропенией.

Фармакокинетика

Препараты этой группы применяются только парентерально. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-3 ч и поддерживается в течение 8-12 ч.

Цефалоспорины IV поколения в высоких терапевтических концентрациях определяются в большинстве тканей и жидкостей организма, в том числе в желчи, моче, перитонеальной жидкости, абсцессах, флегмонах, экссудате кожных волдырей, слизистом секрете бронхов, мокроте, ткани предстательной железы; аппендиксе. Выделяются препараты в основном с мочой путем клубоч-

ковой фильтрации, поэтому у пациентов с заболеваниями почек необходима коррекция дозы.

Побочное действие

Наименее токсичны цефалоспорины I поколения, в силу чего их наиболее часто используют в амбулаторной практике. Исключение составляют цефалоспорины I поколения цефалотин и цефалоридин.

Цефалоспорины, так же как и пенициллины, достаточно часто вызывают аллергические реакции (18-20 %). Необходимо помнить, что возможно развитие перекрестной аллергии как между отдельными цефалоспоридами, так и между цефалоспоридами и пенициллинами.

Цефалоспорины I поколения, особенно цефалотин и цефалоридин, обладают нефротоксическим действием, которое реализуется в повреждении мембран клеток, выстилающих проксимальные канальцы нефрона.

Одним из наиболее опасных побочных эффектов цефалоспоринов является их способность вызывать суперинфекцию. Суперинфекция - это повторное заражение инфекционным заболеванием на фоне незавершенного лечения инфекционного процесса, вызванное, как правило, другими патогенными микроорганизмами, устойчивыми к ЛС, применяемым для лечения первичной инфекции.

Необходимо также подчеркнуть, что цефалоспорины оказывают местнораздражающее действие. Их внутримышечные инъекции болезненны, поэтому перед использованием их необходимо разводить раствором новокаина. На месте в/в введения возможно развитие флебитов.

Противопоказания

Гиперчувствительность к антибиотикам группы цефалоспоринов и пенициллинов, аллергические заболевания.

Ряд цефалоспоринов (цефазолин, цефалексим, цефрадин, цефуросим, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефиксим и многие другие) противопоказаны при беременности и кормлении грудью.

Детям младшего возраста противопоказано назначение цефамандола, цефиксима (до 6 мес), цефтриаксона (до 2-5 лет) и цефепима (детям и подросткам).

Цефуросим, цефаклор, цефотаксим, цефтриаксон противопоказаны пациентам с заболеваниями ЖКТ, в том числе кровотечениями (в анамнезе) и неспецифическим язвенным колитом, энтероколитом и т.д.,

Взаимодействие с ЛС других групп

Цефалоспорины I поколения не комбинируют с ЛС, обладающими нефротоксическим действием (антибиотиками полимиксином и амфотерицином В, петлевыми диуретиками фуросемидом, этикраиновой кислотой, нестероидным противовоспалительным препаратом и метотрексатом и т.д.).

Лекарственные средства для лечения подагры пробеницид замедляет выделение с мочой таких препаратов, как цефадроксил, цефуросим, цефамандол, цефотаксим и, тем самым, способствует их кумуляции в организме.

Водном шприце цефалоспорины нельзя вводить с антибиотиками - аминогликозидами и ингибитором фосфодиэстеразы эуфиллином.

Антибиотики-аминогликозиды

Антибиотики этой группы продуцируют лучистые грибы рода *Streptomyces* (стрептомицин); *Micromonospora* (гентамицин и др.) и *Actinomyces* (неомицин и др.). Антибиотики-аминогликозиды получили свое название в связи с особенностью химической структуры: в их молекуле присутствуют аминосахара, связанные с азлактоновой частью молекулы гликозидной связью. Первый представитель этой группы антибиотиков стрептомицин был внедрен в широкую медицинскую практику в 1944 г.

В настоящее время в клинике присутствуют три поколения аминогликозидов:

I поколение - природные аминогликозиды (**стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин**);

II поколение - природные аминогликозиды (**гентамицин, сизомидин, тобрамицин** и др.);

III поколение - полусинтетические аминогликозиды (**амикацин, нетилмицин, изетимицин** и др.).

Все антибиотики этой группы действуют на микробную клетку **бактерицидно**.

Препараты этой группы имеют широкий спектр противомикробного действия и активны как в отношении грамположительных кокков (золотистые и эпидермальные устойчивые к действию метициллина стафилококки), так и в отношении грамотрицательных микроорганизмов (гемофильные палочки, иерсинии, клебсиеллы, моракселлы, протей, сальмонеллы, шигеллы, энтеробактер, эшерихия и др.).

Фармакокинетика

Аминогликозиды являются **ВЫСОКОПОЛЯРНЫМИ** соединениями,

в силу чего плохо растворяются в липидах и, следовательно, обладают низкой биодоступностью - при приеме *per os* всасывается не более 2 % препарата. Однако при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта их биодоступность несколько возрастает (10-20 %).

При в/м введении максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 30-90 Мин и поддерживается на терапевтическом уровне в течение 8-12 ч.

Аминогликозиды хорошо распределяются в тканях и жидкостях организма.

Препараты проникают в плевральную полость, синовиальную жидкость, бронхиальный секрет, желчь и т.д.

Аминогликозиды могут накапливаться в тканях внутреннего уха и коркового слоя почек, так как в клетках этих органов имеются специфические липиды, задерживающие антибиотики.

В норме аминогликозиды не проникают через гематоэнцефалический барьер, однако у пациентов, страдающих менингитом, концентрация препаратов в спинномозговой жидкости достигает 30-60 % от их уровня в плазме крови.

В организме аминогликозиды практически не метаболизируются и выводятся с мочой путем клубочковой фильтрации. Необходимо помнить, что у пациентов с нарушенной функцией почек период полувыведения препарата может увеличиваться до 7 раз, в силу чего у такого рода больных необходима коррекция дозы препаратов.

Побочное действие

. Аллергические реакции (кожная сыпь, ларингоспазм и т.д.). Аллергия, как правило, носит перекрестный характер, т. е. если у пациента имеется аллергия к гентамицину, то вероятность аллергии, например, к тобрамицину или сизимицину, достаточно велика.

. При быстром в/в введении аминогликозидов, особенно в больших дозах, возможно развитие нейромышечной блокады вплоть до остановки дыхания, в случае развития нейромышечного блока, сопровождающегося нарушением дыхания, в/в вводят 10 %-й раствор кальция хлорида, 1 мл 0,1 %-го раствора атропина и через 1-2 мин после учащения пульса 1 мл 0,05 %-го раствора прозерина. При необходимости инъекции повторяют. Целесообразно проведение гемо- или перитонеального диализа.

. Ототоксичность

приступы головокружения, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, шумом в ушах, Аминогликозиды, как правило, вызывают необратимые кохлеарные (относящиеся к внутреннему уху) расстройства слуха, глухоту, а у детей до 1 года - глухонмоту. Исключение составляют стрептомицин и гентамицин, которые, в основном, вызывают вестибулярные нарушения. Наиболее часто (10-25%) ототоксическое действие оказывают амикацин, канамицин, мономицин и неомицин.

. Нефротоксичность (протеинурия, фосфолипидурия, повышение уровня креатинина и мочевины в плазме крови, возможно развитие олигурии).

Противопоказания

Гиперчувствительность, неврит слухового нерва, тяжелая почечная недостаточность, уремия.

Канамицин противопоказан при заболеваниях печени и кишечной непроходимости.

Неомицин, сизимицин и тобрамицин противопоказаны при миастении, паркинсонизме, ботулизме.

Женщинам в период беременности не следует назначать амикацин, неомицин, сизимицин и тобрамицин.

В случае необходимости назначения сизомицина во время лактации кормление грудью следует прекратить. .

Взаимодействие с ЛС других групп

Совместно с аминокликозидами, а также в течение 2-4 недель после их применения, пациентам нельзя назначать следующие ЛС: миорелаксанты (тубокурарина хлорид, диплацин и др.), антидепрессанты (ниаламид, инказан, имипрамин и др.), антибиотики линкомицин, клиндамицин, препараты, содержащие соли магния.

Ввиду возможности развития нервно-мышечного блока и нарушения дыхания; ототоксические ЛС - петлевые диуретики (фуросемид, этакриновую кислоту), антибиотики-полимиксины и ристомидина сульфат, так как возможно угнетение слуха;

нефротоксические ЛС - антибиотики, такие как цефалоспорины 1 поколения, карбокси- и уреидопенициллины, полимиксины, ристомидина сульфат, ванкомицин, амфотерицин В;

противовирусные ЛС - ацикловир, генцикловир;

петлевые диуретики - этакриновую кислоту и фуросемид; низкомолекулярные декстраны - полиглюкин, реополиглюкин;

ЛС, содержащие золото и платину;

нестероидное противовоспалительное ЛС индометацин и Т.д.;

сердечный гликозид дигоксин

Бактериостатические антибиотики

Антибиотики макролиды и азалиды

Представители этой группы эритромицин и олеандомицин. Эритромицин и олеандомицин относятся к группе природных макролидов, в которую также входят кларитромицин, спирамицин, джозамицин, мидекамицин. К полусинтетическим макролидам относятся азитромицин, миокамицин, рокситромицин, дицитромицин, флуцитромицин. Однако в настоящее время макролиды классифицируют исходя из особенностей их химической структуры и количества атомов углерода в их лактонном кольце.

I группа - 14-членные макролиды (*эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, дицитромицин* и др.).

II группа - 15-членные макролиды (*азитромицин*; так как этот препарат имеет в своем составе атом азота, то в последнее время его относят к новой группе антибиотиков - азалидам).

III группа - 16-членные макролиды (*спирамицин, джозамицин, мидекамицин* и др.).

Различия в химической структуре макролидов определяют не только особенности фармакокинетики препаратов, но и спектр их противомикробного действия.

Все макролиды оказывают на микроорганизмы *бактериостатическое* действие. В основе бактериостатического действия макролидов лежит их способность взаимодействовать с рецепторами бактериальных рибосом, что влечет за собой подавление синтеза белка и, как следствие этого, замедление роста и размножения бактерий.

Первый представитель *антибиотиков-макролидов эритромицин* - рассматривают как «золотой стандарт» макролидов. Эритромицин обладает высокой противомикробной активностью в отношении грамположительных кокков: стрептококков группы А, пневмококков, золотистого стафилококка, Эритромицин подавляет рост возбудителя коклюша, палочки дифтерии, возбудителя эритразмы, моракеллы, легионеллы, хламидий, микоплазмы, уреаплазмы.

Макролиды достаточно эффективны в отношении пиогенных кокков, однако азитромицин превосходит остальные препараты этой группы в своей активности в отношении гонококков.

Приобретенная (вторичная) резистентность к макролидам развивается достаточно быстро, в силу чего курс лечения препаратами этой группы не должен превышать 7 дней, в случае необходимости продолжения терапии макролиды комбинируют с антибиотиками других групп.

Фармакокинетика

Все антибиотики группы макролидов применяют *per os*, однако их кислотоустойчивость различна. Максимальной кислотоустойчивостью обладают олеандомицин и спирамицин. Однако таблетки и капсулы макролидов рекомендуется запивать щелочным питьем, например, щелочной минеральной водой. Помимо приема *per os* некоторые макролиды вводят в/в (эритромицин, спирамицин). Внутримышечные и подкожные инъекции не применяют ввиду выраженного местнораздражающего действия препаратов.

Биодоступность макролидов при приеме *per os* колеблется в пределах 30-70 %. После приема *per os* максимальная концентрация препаратов в плазме крови достигается через 1-3ч, а терапевтическая концентрация поддерживается в течение: 5-6ч, для эритромицина и олеандомицина, 20ч и более - азитромицина, 8-12ч для остальных макролидов. В силу этого эритромицин и олеандомицин назначают 4 раза, азитромицин - 1-2 раза, а остальные макролиды - 2-3 раза в сутки.

Макролиды легко проникают через гистогематические барьеры, накапливаются в тканях и проникают через клеточные мембраны, в силу чего эти лекарственные препараты эффективны при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями.

Однако через гематоэнцефалический барьер макролиды проникают плохо, поэтому для лечения воспалительных заболеваний мозга, как правило, не используются.

Элиминируются макролиды, в основном, с желчью, где их концентрация может в 50 раз превышать их концентрацию в плазме крови.

Побочное действие

Макролиды относятся к группе малотоксичных антибиотиков. Побочные эффекты при их приеме возникают у 1-4 % пациентов, чаще при применении эритромицина и олеандомицина. При приеме макролидов возможно развитие диспепсических явлений, холестаза (застоя желчи), стоматитов и гингивитов.

Также возможно развитие суперинфекции (грамотрицательные микроорганизмы, грибы рода Кандида) в желудочно-кишечном тракте и/или во влагалище.

На месте в/в введения возможно развитие флебитов. С целью профилактики флебитов необходимо растворить 1 мг антибиотика в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия, а затем в 100 мл 5 %-го раствора глюкозы и вводить в/в медленно в течение 30-60 мин, желательно с использованием инъектора.

Противопоказания

Гиперчувствительность к антибиотикам группы макролидов, тяжелые нарушения функции печени. Джозамицин противопоказан с нарушением остроты слуха. Азитромицин, кларитромицин, рокситромицин противопоказаны беременным и кормящим матерям, амидекамицин и эритромицин - только кормящим матерям.

Взаимодействие с ЛС других групп

Макролиды не следует назначать на фоне приема антацидных ЛС, содержащих соли алюминия или магния, так как они снижают всасывание антибиотиков.

Макролиды нельзя комбинировать с антибиотиком левомецетином из-за того, что они взаимодействуют с одними и теми же рецепторами на рибосомах бактерий.

Макролиды нельзя комбинировать с антигистаминными ЛС II поколения (астемизолом и терфенадином) из-за риска усиления их гепатотоксичности.

Антибиотики группы тетрациклина

Первый природный тетрациклин был выделен из грибов рода *Streptomyces aureofaciens* в 1948 г., а в 1950 г. из грибов рода *Streptomyces rimosus* был получен окситетрациклин.

В настоящее время в клинике широко используют 2 группы

тетрациклинов: природные тетрациклины (*тетрациклин, окситетрациклин*) и полусинтетические тетрациклины (*доксициклин, метациклин, миноциклин*).

Все тетрациклины оказывают на микроорганизмы бактериостатическое действие. Тетрациклины проникают в микроорганизмы путем пассивной диффузии и частично за счет энергозависимого активного трансмембранного транспорта.

Чувствительные к тетрациклинам микроорганизмы накапливают в цитоплазме препарат, в результате чего его внутриклеточная концентрация намного выше, чем внеклеточная. Внутри бактериальной клетки тетрациклины обратимо связываются с рецепторами рибосом. Такое взаимодействие препаратов с рецепторами препятствует включению новых аминокислот в строящуюся пептидную цепь и нарушает синтез белка в бактериальной клетке, что в конечном итоге препятствует их делению. В отличие от антибиотиков, обладающих бактерицидным действием, тетрациклины оказывают на микроорганизмы *бактериостатическое* действие, вследствие этого после несвоевременной отмены приема тетрациклинов возможно восстановление роста микроорганизмов и, следовательно, возобновление инфекционного заболевания.

Тетрациклины широко применяются в клинике для лечения инфекционных заболеваний, вызванных как грамположительными, так и грамотрицательными микроорганизмами, в том числе риккетсиями, микоплазмами, хламидиями, рядом анаэробов и простейших, например, амебами.

Тетрациклины являются высокоэффективными ЛС для лечения таких особо опасных инфекций как бруцеллез, боррелиоз, сибирская язва, туляремия, холера, чума, а также тяжелых инфекций, вызванных риккетсиями - лихорадка Ку, пятнистая лихорадка, сыпной тиф и т.д. Препаратами выбора в этих случаях являются *доксициклин* и *миноциклин*.

Доксициклин в комбинации с ЛС для лечения протозойных инфекций хинином эффективен для лечения малярии.

Фармакокинетика

Все тетрациклины являются кислотоустойчивыми препаратами, поэтому их можно применять *per os*. Кроме того, существуют лекарственные формы тетрациклина для в/м введения, а доксициклина - для в/в введения; тетрациклин и окситетрациклин используют также местно в виде мазей.

При приеме *per os* биодоступность тетрациклинов колеблется в пределах 50-65 %, исключение составляет доксициклин, биодоступность которого 95-98 %. Доксициклин имеет высокую связь с белками плазмы крови - 80-92 %.

При приеме *per os* максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-3 ч и поддерживается на терапевтическом уровне в течение: 4-6 ч - для тетрациклина и окситетрациклина, 10-12 ч - для метациклина, до 24 ч - для миноциклина и доксициклина. При в/м введении тетрациклина максимальная концентрация в плазме крови достигается через 60-120 мин. Соответственно, частота их приема составляет: тетрациклина и окситетрациклина - 4 раза, метациклина ~ 2 раза и миноциклина и доксициклина - 1-2 раза в сутки.

Тетрациклины лучше всасываются, если их принимать за 60 мин до еды или через 3 ч после еды. Тетрациклины нельзя запивать молоком, так как они образуют с кальцием, содержащимся в молоке, нерастворимые соли.

Тетрациклины хорошо проникают в ткани и жидкости организма - желчь, плевральный выпот, синовиальную и асцитическую жидкости, накапливаются в зубах, костях, печени, селезенке, предстательной железе. В костях и зубах образуют нерастворимые комплексы с кальцием плазмы крови.

Тетрациклины выводятся с мочой путем клубочковой фильтрации и с желчью. Миноциклин и доксициклин выводятся преимущественно с желчью.

У пациентов с заболеваниями почек требуется коррекция дозы.

Побочное действие

В отличие от пенициллинов и цефалоспоринов, тетрациклины относятся к группе токсичных ЛС, так как они не обладают избирательностью действия и нарушают деление как микробных клеток, так и клеток организма человека. Вследствие этого тетрациклины оказывают угнетающее действие на клетки крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения); нарушают сперматогенез; угнетают деление клеток слизистой оболочки кишечника, в результате этого развиваются диспепсия, эрозии и язвы слизистой кишечника и т.д.; нарушают синтез белка в организме, что особенно опасно у недоношенных и новорожденных детей, а также лиц пожилого и старческого возраста; у

новорожденных детей, особенно недоношенных, нарушают развитие костей и зубов, возможно также повышение внутричерепного давления вплоть до летального исхода.

Тетрациклины также оказывают гепато- и нефротоксическое действие.

Миноциклин может вызвать вестибулярные расстройства (головокружение, тошноту, рвоту, атаксию), а в/в быстрое введение доксициклина может вызвать развитие сердечной недостаточности и коллапс вследствие связывания ионов Ca^{++} в плазме крови.

Противопоказания

Гиперчувствительность к антибиотикам группы тетрациклина, тяжелые заболевания печени и почек, лейкопения; возраст до 8 лет (период формирования зубов), беременность, кормление грудью. Доксициклин противопоказан при порфирии, а метациклин - при сахарном диабете.

Взаимодействие с ЛС других групп

Тетрациклины несовместимы со следующими ЛС: антибиотиками-аминогликозидами (фармакологический антагонизм);

Тетрациклины не смешивают в одном шприце с антибиотиками-макролидами, снотворными ЛС из группы барбитуратов (барбитал, фенобарбитал и др.), глюкокортикостероидами

антибиотиками группы левомецетина (возможно усиление их гепатотоксичности);

непрямыми антикоагулянтами - неодикумарин, фенилин, синкумар и др. (возможно развитие кровотечений);

миорелаксантами - тубокурарина хлорид, диплацин и др. и препаратами, содержащими соли магния (возможно нарушение нейромышечной передачи);

противодиабетическими ЛС, применяемыми per os, - букарбан, глибенкламид, глиформин и др. (возможно развитие гипогликемии).

Тетрациклины нельзя совместно принимать per os с препаратами, содержащими соли цинка, меди, железа, противосудорожными лекарственными средствами (дифенин, карбамазепин и др.), сердечными гликозидами, так как они образуют в кишечнике водонерастворимые, невсасываемые комплексы. В случае необходимости совместного назначения препараты принимают с интервалом между приемом 2-3 ч.

Сульфаниламидные лекарственные средства.

В настоящее время в клинике используется достаточно большое количество синтетических ЛС группы сульфаниламидов:

- сульфаниламиды короткого действия (*стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин* и др.);

- сульфаниламиды средней продолжительности действия (*сульфазин, сульфаметоксазол* и др.);

- сульфаниламиды длительного действия (*сульфапиридазин, сульфадиметоксин* и др.);

- сульфаниламиды сверхдлительного действия (*сульфален, сульфадоксин* и др.);

Сульфаниламиды для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта- сульфаниламиды местного действия (*сульгин, фталазол* и др.);

комбинированные лекарственные формы сульфаниламидов: *ко-тримаксозол* (сульфаметоксазол + триметоприм); *сульфатон* (сульфамонотоксин + триметоприм).

Механизм противомикробного действия сульфаниламидов обусловлен тем, что они являются структурными аналогами парааминобензойной кислоты (ПАБК). Микроорганизмам для осуществления своей жизнедеятельности необходима фолиевая кислота, которая синтезируется с участием ПАБК. Сульфаниламиды, попадая в клетку, вместо ПАБК вступают в реакцию образования фолиевой кислоты, в результате чего синтезируется функционально неактивный аналог фолиевой кислоты и, как

следствие этого, рост микроорганизма прекращается. Сульфаниламиды оказывают на бактерии *бактериостатическое* действие.

Сульфаниламиды обладают достаточно широким спектром противомикробного действия - они подавляют рост как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов (иерсинии, клебсиеллы, сальмонеллы, стрептококки, стафилококки, пневмококки, гонококки, кишечная палочка, шигеллы и т.д.).

С середины 60-х ГОДОВ в клиническую практику были внедрены комбинированные лекарственные формы сульфаниламидов. Как правило, сульфаниламиды в одной лекарственной форме комбинируют с триметопримом, реже - с пириметамином

Все сульфаниламиды можно применять *per os*. Существуют лекарственные формы сульфаниламидов для *в/ышечного* применения (например, сульфален) и внутривенного введения (например, сульфацил, норсульфазол), а также лекарственные формы для наружного местного применения (мази, например, стрептоцидовая, сульфатиазола серебра).

Сульфаниламиды, за исключением сульфаниламидов, применяемых для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта, хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте (как правило, в тонком кишечнике), их биодоступность колеблется в пределах 65-90 %, а биодоступность сульфамометоксина составляет 70-100 %. Максимальная концентрация в плазме крови препаратов короткого действия достигается за 1-2 ч, средней продолжительности действия - за 2-4 ч, а препаратов длительного и сверхдлительного действия - 4-8 ч. Препараты короткого действия назначают 4-6 раз, средней продолжительности - 3-4 раза, длительного действия - 1-2 раза, а сверхдлительного действия - 1 раз в сутки.

Сульфаниламиды на 50-90 % связываются с белками плазмы крови, исключение составляют стрептоцид и сульфацил (не более 20 %).

Препараты этой группы достаточно легко проникают в ткани и жидкости организма, в том числе в легкие, ткани среднего уха, миндалины, плевральную, синовиальную, асцитическую жидкости.

Биотрансформация сульфаниламидов происходит в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, печени и почках. Как правило, метаболиты сульфаниламидов не обладают противомикробной активностью. При закислении мочи сульфаниламиды могут выпадать в осадок и вызывать повреждение эпителия почечных канальцев; Экскретируются сульфаниламиды преимущественно путем гломерулярной фильтрации.. Препараты этой группы назначают 4-6 раз в сутки.

Побочное действие

Сульфаниламиды вызывают разнообразные побочные реакции, которые наблюдаются у 5-10 % пациентов, принимающих препараты этой группы. Все сульфаниламиды обладают аллергенностью.

Так как механизм действия сульфаниламидов связан с их способностью угнетать синтез фолиевой кислоты, то при их длительном приеме могут появиться симптомы недостаточности фолиевой кислоты в организме (диспепсические расстройства - тошнота, рвота, диарея, анорексия; гипотрофия мышц, нарушения со стороны крови - нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения).

Сульфаниламиды могут вызвать гематурию, кристаллургию и даже острую задержку мочи. Эти побочные эффекты особенно часто возникают при закислении мочи. Во избежание этих осложнений пациентам следует рекомендовать щелочное питье или прием 5-15 г бикарбоната натрия ежедневно в течение всего курса лечения сульфаниламидами.

У пациентов, страдающих заболеваниями печени, чаще у детей младшего возраста, при приеме сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия возможно развитие гипербилирубинемии; у новорожденных возможно развитие метгемоглобинемии, что влечет за собой существенное снижение кислородной емкости крови и, как следствие этого, развитие гипоксии новорожденного.

Сульфаниламиды, особенно комбинированные ЛС, содержащие триметоприм, оказывают тератогенное действие. При приеме сульфаниламидов во второй половине беременности увеличивается риск развития желтухи у новорожденных. Сульфагуанидин, сульфадиазин, сульфален, сульфамонотоксин, котримазол противопоказаны женщинам в период беременности и кормления грудью. В случае необходимости при менении этих ЛС в период лактации следует прервать грудное вскармливание.

Взаимодействие с ЛС других групп

При совместном назначении сульфаниламидов с антибиотиком левомецетином, нестероидным противовоспалительным препаратом парацетамол, глюкокортикостероидами (гидрокортизон, преднизолон и др.), эстрогенами (фолликулин, синэстрол и др.), андрогенами (метилтестостерон, тестостерон и др.); викасолом, никотиновой кислотой, ЛС для лечения заболеваний щитовидной железы трийодтиронином возможно развитие гипербилирубинемии.

Сульфаниламиды не комбинируют с ЛС, обладающими нефро- и гематотоксическим действием (например, антибиотиком левомецетином или цитостатиком меркаптопурином).

Сульфаниламиды, имеющие высокое сродство к белкам плазмы крови, опасно назначать совместно с ЛС, которые они вытесняют из связи с белками, например, пероральными противодиабетическими ЛС (бутамид, букарбан и др.), так как возможно развитие гипокалиемии, или с антикоагулянтами непрямого действия (неодикумарин; синкумар и др.) из-за возможности возникновения кровотечений.

Нерационально совместное назначение сульфаниламидов с местным анестетиком новокаином и антиаритмиком IA класса новокаиномидом, поскольку последние метаболизируются в организме с образованием парааминобензойной кислоты, что влечет за собой снижение противомикробной активности сульфаниламидов.

Лекарственные средства группы хинолонов и фторхинолонов.

Первое из группы хинолонов - налидиксовая кислота (препарат неграм), появился в клинике в 1962 г. Это лекарственное средство, так же как и хинолоны I поколения, в настоящее время имеет ограниченное применение и используется лишь для лечения инфекций мочевыводящих путей.

Принципиально новые ЛС из группы хинолонов были синтезированы в конце 70-х гг., когда в медицине появились препараты, имеющие в 6 положениях молекулы хинолона атомы фтора. Отсюда и их название - фторхинолоны.

Первые внедренные в клиническую практику фторхинолоны содержали в своей молекуле 1 атом фтора. Позднее появились препараты, содержащие в молекуле 2 и 3 атома фтора. В настоящее время фторхинолоны являются одними из ведущих противомикробных ЛС, используемых для лечения разнообразных инфекционных заболеваний и гнойно-воспалительных процессов.

Хинолоны классифицируют исходя из особенностей их химического строения, противомикробного спектра действия и фармакокинетики. В настоящее время в клинике выделяют три поколения хинолонов:

- хинолоны I поколения (*налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидиевая кислота и др.*);
- хинолоны II поколения (*интестопан, нитроксолин, хинозол, хлорхинальдон, энтеросептол и др.*);
- хинолоны III поколения. эти ЛС также называют фторхинолоны или «системные» хинолоны (моnofторхинолоны - *офлоксацин, руфлоксацин, ципрофлоксацин и др.*; дифторхинолоны - *ломефлоксацин, спарфлоксацин*; трифторхинолоны - *флероксацин и др.*).

Хинолоны I поколения

Механизм действия препаратов этой группы связан с их способностью подавлять ферментные системы микроорганизмов, активирующиеся ионами металлов. Хинолоны I поколения образуют с ионами металлов неактивные комплексы, вследствие чего рост бактерий прекращается. Хинолоны I поколения оказывают на микроорганизмы *бактериостатическое* действие, однако, На-

капливаясь в высоких концентрациях, они могут воздействовать на микроорганизмы *бактерицидно*. Как правило, хинолоны I поколения применяют для лечения инфекционных заболеваний мочевыводящего тракта.

Фармакокинетика

Хинолоны I поколения принимают только *per os*. Биодоступность 60-80 %. Все хинолоны I поколения относятся к группе «пролекарств», т.е. сами препараты биологически неактивны, но, попадая в организм, метаболизируются в печени с образованием активных метаболитов, которые и обладают противомикробной активностью.

Выводятся хинолоны I поколения с мочой, где создается их высокая концентрация, которая поддерживается в течение 4-6 ч. Препараты этой группы назначают 4 раза в сутки.

Побочное действие

Практически все хинолоны I поколения являются гепатотоксическими ЛС, поэтому пациентам с заболеваниями печени их следует назначать с осторожностью. При применении хинолонов I поколения возможно развитие диспепсических явлений (тошнота, рвота, диарея), головной боли, головокружения, бессонницы, а также аллергических реакций.

Противопоказания

Нарушения функции печени, угнетение дыхательного центра, тяжелые нарушения функции почек, беременность. Нежелательно назначать детям до 2 лет и кормящим матерям.

Взаимодействие с ЛС других групп

Хинолоны I поколения нежелательно назначать с ЛС, обладающими гепатотоксическим действием;

Хинолоны I поколения являются антагонистами нитрофуранов (фурацилин, фуразолидон, фурагин и др.), поэтому их комбинированное применение противопоказано.

Хинолоны I поколения нежелательно применять совместно с антацидами, гастропротекторами, содержащими в своем составе соли висмута, а также с препаратами железа, так как при этом замедляется всасывание хинолонов.

Хинолоны II поколения

Механизм действия хинолонов II поколения близок к таковому препаратов I поколения. Однако, помимо способности инактивировать ферментные системы бактерий, хинолоны II поколения вызывают денатурацию белка микроорганизмов, следовательно обладают *бактерицидным* действием. Способность вызывать денатурацию белка обусловлена наличием в молекуле препаратов II поколения галогенов: брома (интестопан), йода (энтеросептол, хинофон) или хлора (энтеросептол, хлорхинальдон).

Подавляющее большинство лекарственных средств этой группы не всасывается в ЖКТ, поэтому их применяют для лечения амёбных колитов и энтероколитов, как правило, нетяжелого или среднетяжелого течения. Исключение составляет нитроксолин, который применяют для лечения инфекционных поражений мочевыводящего тракта.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к производным хинолина (хинозол, нитроксолин и др.), аллергические реакции в анамнезе, тяжелые болезни печени и почек, заболевания зрительного нерва, поражения периферической нервной системы. Кроме того, энтеросептол противопоказан при аллергии к йоду. Нитроксолин противопоказан при гиперчувствительности к хинолонам II поколения, а также при олигурии, анурии, катаракте, беременности, грудном вскармливании.

Взаимодействие с ЛС других групп

Хинолоны II поколения не следует одновременно принимать с антацидными ЛС и препаратами, содержащими соли висмута и железа, так как при этом замедляется всасывание хинолонов. Хинолоны II поколения не применяют совместно с противомикробными ЛС, группы нитрофуранов (фуразолидон, фурацилин, фурагин и др.), так как они являются антагонистами.

Побочное действие

Хинолоны 11 поколения относительно хорошо переносятся.

Наиболее частым побочным эффектом препаратов этой группы являются диспепсические расстройства (тошнота, рвота, запоры), возможно развитие аллергических реакций. Однако следует помнить, что препараты, содержащие в своем составе галогены, могут вызвать явления «йодизма» - насморк, кашель, кожную сыпь, артралгию (энтеросептол, хинофон) или «бромизма», т.е. повышенную саливацию - слюнотечение, слезотечение, раздражение кожи, ухудшение памяти, понижение внимания (интестопан). Для профилактики возникновения «бромизма» пациентам, принимающим интестопан, следует рекомендовать прием раствора поваренной соли, так как ионы Cl⁻ вытесняют бромиды и ускоряют их элиминацию.

Из хинолонов 11 поколения наиболее токсичным является энтеросептол.

Хинолоны 111 поколения (фторхинолоны)

В основе механизма действия фторхинолонов лежит их способность блокировать синтез ДНК микроорганизмов путем ингибирования бактериального фермента ДНК-гиразы, предотвращая таким образом раскручивание суперспирали ДНК, что в конечном итоге ведет к гибели микроорганизмов, т.е. препараты действуют *бактерицидно*.

Фторхинолоны являются высокоактивными противомикробными ЛС с широким спектром противомикробного действия. Они активны в отношении большого числа микроорганизмов. Более того, во многих случаях они эффективны по отношению к полирезистентным штаммам бактерий. Высокочувствительными к хинолонам 111 поколения является большинство штаммов аэромонады, ацидобактера, бордетеллы, бруцеллы, иерсинии, кампилобактер, коринебактерии, клебсиеллы, гемофильные палочки, моракселлы, нейсерии, пневмококки, протей, псевдомонады (в том числе, синегнойная палочка), сальмонеллы, серрации, стафилококки (в том числе и золотистый), стрептококки, энтерококки, цитобактер, эшерихии (в том числе кишечная палочка), холерный вибрион и др.

Фторхинолоны активны, также в отношении атипичных микроорганизмов, таких как хламидии, микоплазма, легионеллы, а также микробактерий. Наиболее существенным преимуществом фторхинолонов является их высокая биодоступность при приеме per os, которая позволяет применять эти препараты при лечении тяжелых, в том числе генерализованных инфекциях. Не менее важным преимуществом фторхинолонов является и то, что при особо тяжелых инфекционных заболеваниях, таких, как инфекционные поражения центральной нервной системы, сепсис, фторхинолоны можно применять парентерально (ципрофлоксацин, офлоксацин, перфлоксацин).

Необходимо хорошо понимать, что фторхинолоны не следует назначать без серьезных на то оснований, так как они являются ЛС последней надежды, т.е. препаратами глубокого резерва.

Фармакокинетика

Все фторхинолоны хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность большинства препаратов при приеме per os колеблется в пределах 60-80 %, а у офлоксацина, ломефлоксацина, флероксацина и пефлоксацина - 90,-100 %.

Фторхинолоны являются высоколипофильными лекарственными средствами, имеют низкую связь с белками плазмы крови и, следовательно, легко проникают в ткани и жидкости организма.

Фторхинолоны хорошо проникают в слизистую оболочку ЖКТ, мочевых и дыхательных путей, ткань легких, почек, синовиальную жидкость, где их концентрация более чем в 1,5 раза превышает концентрацию препаратов в плазме крови. Концентрация фторхинолонов в мокроте, коже, мягких тканях, матке, слюне и воспалительной жидкости колеблется в пределах 50-150 % от их концентрации в плазме крови, а в спинномозговой жидкости, жировой ткани и тканях глаза - менее чем 50 % от их уровня в плазме крови.

Выделяются фторхинолоны как с желчью, так и с мочой. С желчью преимущественно выделяются перфлоксацин и спарфлоксацин, а с мочой - офлоксацин и ломефлоксацин. Остальные препараты элиминируются как с желчью, так и с мочой.

Побочное действие

Фторхинолоны малотоксичны, однако при их применении возможно развитие диспепсических явлений (тошнота, рвота, диарея, анорексия), аллергических реакций и фотосенсибилизации кожи, а также головной боли, головокружения, бессонницы. У пациентов с черепно-мозговой травмой и эпилепсией могут развиваться судороги и галлюцинации. Помимо этого в редких случаях они могут вызывать анемию, тромбоцитопению и транзиторную(проходящую) артралгию.

Противопоказания

Гиперчувствительность, в том числе к хинолонам I и II поколения и фторхинолонам, применяемым ранее; атеросклероз сосудов головного мозга, эпилепсия, тяжелые заболевания печени и почек, дефицит фермента глюкозо-6-фосфата, беременность, лактация, детский возраст до 16-18 лет (период формирования скелета).

Взаимодействие с ЛС других групп

Фторхинолоны нежелательно комбинировать с антацидными ЛС, препаратами, содержащими соли висмута, железа, цинка и кальция, так как они замедляют всасывание хинолонов III поколения.

Ряд фторхинолонов (эноксацин, спарфлоксацин и др.) замедляют метаболизм в печени теофиллина и кофеина, поэтому их комбинация нерациональна.

Фторхинолоны, за исключением ципрофлоксацина, офлоксацина и ломефлоксацина, нельзя комбинировать с бактериостатическими антибиотиками (макролиды, линкозамиды, левомецетин, тетрациклин и рифампицин). Следует помнить, что таблетки фторхинолонов нельзя разламывать, разжевывать, запивать молоком или йогуртом, так как при этом уменьшается их всасывание.

НАКОПЛЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В РАЗЛИЧНЫХ СРЕДАХ ОРГАНИЗМА

Среды накопления	Накопление в высокой степени	Не накапливается
Легкие	Полусинтетические пенициллины; природные пенициллины; гентамицин; диклоксациллин; эритромицин; цефалоспорины.	Канамицин; нитроксолин; левомецетин; линкомицин.
Почки	Все антибактериальные средства.	Энтеросептол; интестопан; полимиксины; леворин; нистатин; эритромицин.
Кровь	Все антибактериальные средства	Энтеросептол; интестопан; полимиксины; нитрофураны; оксациллин.
Печень и желчевыводящие пути	Пенициллин; бисептол; цефалоспорины; эритромицин; диклосациллин; рифампицин; олеандомицин.	Линкомицин; левомецетин; нитроксолины; метициллин.
Миокард	Карбенициллин; метициллин; цефалоспорины; сульфониламины.	Гентамицин; амикацин; оксациллин; тобрамицин.

Предстательная железа	Цефалоспорины; бисептол; пенициллин; фторхинолоны	Нитроксолины; аминогликозиды; тетрациклин.
Женская сфера половая	Аминогликозиды; цефалоспорины; нитрофураны; левомицетины; диклоксациллин.	Тетрациклины; нитроксолины.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕКОТОРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

1. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПНЕВМОНИИ

На основании клинико-морфологических признаков пневмонии разделяют на:

1. Крупозные (плевропневмонии), поражающие долю легкого и, как правило, пневмококковой этиологии.

2. Очаговые (бронхопневмонии), поражающие небольшой участок или очаг легочной ткани. Очаговые пневмонии могут быть любой этиологии: бактериальной, вирусной, микоплазменной, легионеллезной, смешанной, неустановленной этиологии и т.д.

Следует помнить, что аускультативным признакам начала пневмонии является ослабление везикулярного дыхания. Хрипы - это не диагностический критерий, ведь они образуются при поражении бронхов. Диагноз пневмонии не вызывает сомнения после выявления при рентгенологическом исследовании затемнения легочной ткани. Пневмония считается острой в течение первых 4-х недель с момента начала заболевания, далее выставляется диагноз - затяжная пневмония.

ХАРАКТЕРИСТИКА СТЕПЕНЕЙ ТЯЖЕСТИ ПНЕВМОНИЙ

Степень тяжести	ЧСС	ЧДД	Температура тела
Легкая	до 90 уд. в мин.	до 25 в мин.	до 38 °С
Средняя	90-100	25-30	38-39 °С
Тяжелая	100-110 и выше	более 30	выше 39 °С

Представления о возбудителе, составленное на основании клинических особенностей пневмоний, позволяет сделать правильный выбор противобактериального препарата. Лечение следует начинать сразу после постановки диагноза, не следует откладывать даже на 1-2 часа.

Формула терапии несложна: дезинтоксикационная терапия + антибиотик + вспомогательная терапия.

1. Дезинтоксикационная терапия

Под термином дезинтоксикация подразумевают обильное теплое питье (чай, отвары и настои трав, молоко, минеральные воды) при легкой степени пневмонии. При средней и тяжелой внутривенно вводят гемодез, полиглюкин, реополиглюкин, физиологический раствор, 5% раствор глюкозы.

2. Антибактериальная терапия

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПНЕВМОНИЙ

Тип пневмонии по этиологии	Степень тяжести	Предпочтительное назначение антибиотиков
1. Пневмококковая	I	Биосинтетические пенициллины с оценкой результатов терапии через три дня при “_____” результате - назначить полусинтетический пенициллин, цефалоспорин, аминогликозид или др.
	II	Полусинтетический пенициллин, с коррекцией результата через 2 дня, при “_____” результате - комбинация с аминогликозом или антибиотиком другой группы.
	III	Комбинация антибиотиков, при “_____” результате - назначение фторхинолона.
2. Легионеллезная	I	Эритромицин.
	II	Рифампицин.
	III	Фторхинолон.
3. Микоплазменная	I	Эритромицин.
	II	Линкомицин.
	III	Фторхинолон.
4. Постгриппозная (часто стафилококковая, ксебсиенеллезная)	I	Флуфлоксациллин (или доксициллин, ампиокс, цефалоспорин).
	II	Аминогликозид, линкомицин или их сочетание.
	III	Аминогликозид, линкомицин или их сочетание + глюкокортикостероид
5. Смешанные этиологии	I	Ампиокс или доксициклин
	II	Бисептол + гентамицин
	III	Фторхинолон

Следует знать, что рациональная антибактериальная терапия запрещает:

1. Поспешную немотивированную смену антибиотика.
2. Увеличение дозы без основания.
3. Сочетание бактерицидных и бактериостатических средств.
4. Большие интервалы между введением антибиотика.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Включает назначение следующих препаратов:

1. Отхаркивающее средство.

2. Бисептол - единственный эффективный сульфаниламид может быть использован для комбинации с антибиотиком при II степени тяжести пневмонии.

3. Дыхательные analeптики лицам пожилого возраста при быстром снижении температуры (сульфокамфокаин, бемегрид и др.).

4. Жаропонижающие при температуре выше 38 °C.

5. Глюкокортикоиды показаны при:

- 1) вирусных пневмониях;
- 2) аллергических реакциях;
- 3) бронхоспазме;
- 4) инфекционно-токсическом шоке.

2. ФАРМАКОТЕРАПИЯ БРОНХИТОВ

Существует более 30 разновидностей классификаций бронхитов. Вот одна из них:

1. Простой неосложненный (с выделением слизистой мокроты без нарушения вентиляции легких).

2. Гнойный (с выделением гнойной мокроты).

3. Обструктивный (с нарушением вентиляции легких в результате сужения бронхов).

4. Гнойно-обструктивный (гнойное воспаление сочетается с нарушением вентиляции).

В большинстве случаев при симптомах обострения бронхита (одышка, гипертермия, приступообразный кашель с мокротой, хрипы и удлинение фазы выдоха при аускультации, лейкоцитов и т.д.) необходима терапия, состоящая из назначения антибиотика на 7-10 дней, дезинтоксикационных мероприятий, отхаркивающих и при непродуктивном изнуряющем кашле противокашлевых препаратов.

При обструктивном бронхите следует назначать бронхолитические средства. Лечение нетипичного бронхита, для которого характерны вялое течение, отсутствие эффекта от антибиотиков, большое количество гнойной мокроты, включает назначение метронидазола, триметоприма, лаваж бронхов.

Далее необходима характеристика перечисленных групп препаратов.

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Если кашель сопровождается выделением секрета, экссудата, инородных агентов, то он считается продуктивным и представляет собой защитный механизм. Бесполезный, непродуктивный кашель следует подавлять, для этого назначаются противокашлевые средства.

Показания для применения противокашлевых средств:

1. Сухой мучительный непродуктивный кашель (ларингит, трахеит, бронхит, опухоли, инородные тела бронхиального дерева).

2. Внебронхиальный кашель при сухом плеврите, неврогенный кашель.

3. Кашель, нарушающий сон у больных с сердечной недостаточностью.

4. Подготовка к бронхологическим методам исследования и лечения.

Противопоказания для применения кашлевых средств:

1. Гиперсекреторные бронхиты.
2. Нагноительные процессы в легких.
3. Бронхоспазм.
4. Легочное кровоотечение.

Классификация противокашлевых средств:

1. **Центрального действия:** морфин, кодеин, кодтерпин, кодипрокт.
2. **Периферического действия:** лиопек, глаувент, глауцина гидрохлорид, тусупрекс (пакселадин), либексин.
3. **Смешанного действия:** балтикс (абихол).

ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Отхаркивающие средства повышают продуктивность кашля, увеличивая объем бронхиального секрета. Показания для назначения отхаркивающих:

- 1) смягчение сухого, раздражающего кашля;
- 2) вязкая, трудно отделяемая мокрота;
- 3) длительные бронхиальные инфекции.

Классификация отхаркивающих средств

1. Рефлекторного действия: корень истода, ипекакуаны, трава термопсиса (настой, “таблетки от кашля”).
2. Обволакивающие средства: корень солодки, алтея, девясила, корневище с корнями синюхи.
3. Препараты резорбтивного действия: йодиды калия и натрия, натрия гидрокарбонат.
4. Эфирные масла: эвкалипта, чабреца, аниса.
5. Муколитики:
 - 1) протеолитические ферменты: трипсин, химотрипсин, террилитин, рибонуклеаза;
 - 2) мукогельвин (ацетил-цистеин);
 - 3) нистабон (меска);
 - 4) мукокорректоры: бромгексин, аброксолон.

Настойчивое убеждение больного в том, что сигареты способствуют сокращению жизни, и что ему следует отказаться от курения, часто оказывается эффективным и приносит больше пользы, чем многолетняя химиотерапия.

3. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПИЕЛОНЕФРИТОВ

Хронический пиелонефрит - это хронический неспецифический инфекционный воспалительный процесс. Морфология: поражения интерстиция чашечнолоханочной системы и канальцев последующим вовлечением клубочков и сосудов.

Лечебная программа:

1. Режим назначается по тяжести состояния.

Показаниями для госпитализации являются:

- 1) клиника обострения: высокие лейкоцитурия, бактерийурия, гипотенурия, миктурия, дизурия, лихорадка, интоксикация;
- 2) прогрессирование артериальной гипертензии;
- 3) прогрессирование хронической почечной недостаточности;
- 4) нарушения уродинамики.

2. Диета. Стол № 15 с ограничениями острых блюд и приправ. Водные нагрузки (2-3 литра в сутки при отсутствии ХПН, ОПН, сердечной недостаточности) могут купировать обострение. Ограничение поваренной соли.

3. Этиологическое лечения.

- 1) хирургическое лечение аденомы, удаление камней, пластика МВП;
- 2) антибактериальная терапия с учетом чувствительности возбудителя рН мочи, эффективности предыдущей терапии, токсичности препаратов.

Правила назначения уросептиков:

1. Учет микрофлоры и ее чувствительности.
 2. Дозы зависят от функционального состояния почек, наличия ХПН.
 3. При отрицательном эффекте через 2-3 дня смена препаратов.
 4. Комбинация антибиотиков назначается при выраженности воспаления, тяжелом течении, пиелонефрита, неэффективности монотерапии.
 5. pH мочи должна быть благоприятна для действия антибиотиков.
- В кислой среде лучше “работают” пенициллины, тетрациклины, невивграмон. При щелочной реакции мочи лучше назначить эритромицин, олеандомицин, линкомицин, аминогликозиды, клиндомицин.

КЛАССИФИКАЦИЯ УРОСЕПТИКОВ

1. Антибиотики широкого спектра.
2. Сульфаниламиды. Препараты выбора: уросульфам, бактрим, лидаприм, гросептол.
3. Нитрофураны (фурадонин, фурагин, фуразолидон).
4. Хинолоны первого поколения: невивграмон, грамурин, пипемидиновая кислота. Второе поколение: ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, эноксацин.

При неосложненных мочевых инфекциях курс фармакотерапии составляет 3 дня, при осложнениях 7-10 дней, при хронизации процесса 3-4 недели.

Улучшение почечного кровотока - трентал, курантил, венорутон, гепарин уменьшают агрегацию тромбоцитов, повышают клубочковую фильтрацию и, следовательно, диурез, оксигенацию почек, улучшают микроциркуляцию.

Функциональная пассивная гимнастика почек (Пытель). Периодическое назначение салуретика (лазикс 20 мг) активизирует нефроны, улучшает почечный кровоток, повышает диурез, увеличивает концентрацию уросептиков в сыворотке крови и их доставку в зону воспаления.

Плановое противорецидивное лечение. Цель - предупредить обострение. Варианты схемы.

1) Схема по Пытелю. При частых рецидивах проводятся ежемесячно курсы терапии уросептиков в течении 10-14 дней, в оставшиеся дни месяца фитотерапия. Необходима ежемесячная смена препарата.

2) Схема по Тиктинскому. Первый месяц первая неделя - бисептол 1 таб. на ночь; 2 неделя - фитопрепарат; 3 - неделя - 2 таб. 5-НОК на ночь; 4 неделя - левомецетин 1 таб. на ночь. В последующие месяцы назначаются групповые аналоги. При отсутствии обострения в течении 3 месяцев фитотерапия назначается 2 недели в месяц.