

АНТИБИОТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Профессор Л.Т. КИРИЧЕК

Харьковский государственный медицинский университет

Приведено обоснование необходимости создания новых антибиотиков и дано описание особенностей фармакодинамики, фармакокинетики и применения новых препаратов по группам.

Антибактериальные средства являются одной из наиболее широко используемых и дорогостоящих фармакологических групп, применяемых в различных областях клинической медицины. Современная номенклатура антимикробных лекарственных средств системного действия включает примерно 200 наименований. Среди них антибиотики, история клинического применения которых насчитывает более полувека, остаются по-прежнему одним из наиболее широко применяемых, наиболее востребованных и перспективных. Затраты на антибактериальные антибиотики составляют в среднем 25–50% затрат на все лекарства, закупаемые больницей общего профиля. Лечение инфекций в таком лечебном учреждении обходится дороже, чем терапия всех других видов патологии, а общая стоимость стационарного лечения при этом повышается более чем на 30%. Во время фармакоэкономические последствия антибактериальной терапии, на которые в последнее время все чаще обращают внимание, являются важной, но далеко не единственной проблемой современной химиотерапии. Среди последних первое место занимает непрогнозируемое снижение клинической эффективности антибактериальных средств, которые, к сожалению, относятся к препаратам, используемым наиболее нерационально [1].

Современные факторы, затрудняющие лечебное действие антибиотиков, характеризуются многочисленностью, разнообразием и сложностью биологических механизмов. Выявление новых возбудителей, возрастающая роль условно-патогенной микрофлоры, увеличение числа резистентных микроорганизмов за счет не известных до сих пор путей ее развития, неполноценность иммунного ответа, вопросы непереносимости антибиотиков и их взаимодействия с другими препаратами, наконец, выбор препаратов и корректность их взаимозаменяемости требуют постоянной информированности врачей об основных принципах рациональной антибиотикотерапии бактериальных инфекций. Пути ее оптимизации сегодня усматривают, прежде всего, в выборе препаратов или их комбинации с учетом полимикробной этиологии патологического процесса, в динамическом лабораторно-микробиологическом мониторинге, соблюдении фармакокинетических принципов, сочетании системного введения антибиотиков с селективной санацией ЖКТ и местным их применением, коррекции системных нарушений гомеостаза и детоксикации организма [2].

Перспективы лечения инфекций, особенно вызываемых полирезистентными штаммами грамположительных возбудителей, становятся обнадеживающими только в связи с созданием и внедрением новых

эффективных антибиотиков и с синтезом структурно новых соединений с антибактериальной активностью, которые раньше не рассматривались в качестве источника для их получения (фторхинолоны, оксазолидиноны, стрептограммины, авермектины) [3]. В соответствии с этим номенклатура антимикробных препаратов в настоящее время постоянно увеличивается, ежегодно пополняя их арсенал 1-2 новыми лекарственными средствами, что позволяет с их помощью решать наиболее актуальные проблемы антибиотикотерапии.

Практическая направленность разрабатываемых новых антибиотиков, как и других антибактериальных препаратов, определяется необходимостью решать самые насущные задачи в области этиотропной терапии современных инфекций: это синтез препаратов с высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, в первую очередь пневмококков, в том числе и резистентных (кетолитиды, липопептиды), разработка новых лекарственных форм препаратов, оптимальных по режиму дозирования (аугментин), получение препаратов (липопептиды, цефалоспорины) для лечения инфекций, вызванных метициллиноустойчивыми штаммами стафилококка (MRSA) [4].

Анализ формулярных списков применяемых антибиотиков свидетельствует о наличии новых препаратов практически в каждой их группе (табл.1), что при своевременном и рациональном их применении существенно укрепляет позиции современной антибиотикотерапии.

Беталактамы представляют самую многочисленную группу препаратов, объединенных наличием в химической структуре бета-лактамного кольца, отвечающего за антимикробную активность и определяющего ее общий механизм в виде ингибирования синтеза клеточной стенки бактерий.

Беталактамы применяются в настоящее время для моно- или комбинированной терапии большинства инфекций и лежат в основе современной антибактериальной терапии. Препараты малотоксичны и представляют опасность только при наличии в анамнезе повышенной к ним чувствительности в виде аллергии и анафилаксии или при применении их в высоких дозах — в виде энцефало- и нефропатий с различной симптоматикой.

Пенициллины — одна из самых первых групп антибиотиков — продолжают играть важную роль в профилактике и лечении инфекций разной локализации. Семейство пенициллинов к настоящему времени значительно увеличилось за счет полусинтетических препаратов, существенно дополнивших и расширивших фармакологические свойства природных.

В последние годы новых соединений в группе пенициллинов не появилось, однако разработана для некоторых из них (амоксциллин, ампициллин, тикарциллин, пиперациллин) новая лекарственная форма комбинированного препарата с ингибиторами бактериальных бета-лактамаз. К таким «защищенным» или «потенцированным» пенициллинам относятся, в частности, препараты *аугментин* (эмоксициллин/клавуланат калия) и *уназин* (ампициллин/сульбактам натрия). Указанные ингибиторы бактериальных ферментов антибактериальными свойствами не обладают, но, предупреждая разрушение сочетаемых с ними антибиотиков, повышают их активность в отношении пенициллинрезистентных бактерий (PRSA). Кроме того, за счет замедленного высвобождения антибиотиков из указанной комбинации они обладают пролонгированной фармакокинетикой, что позволяет назначать их два или даже один раз в сутки. Показаниями для этих лекарственных форм пенициллинов служат те же инфекционные заболевания, что и для входящих в их состав АБ. *Тикарциллин/клавуланат* и *пиперациллин/тазобактам* вводятся внутривенно. Спектр их применения расширен за счет PRSA, бета-лактамазных штаммов энтерококков, охватывает грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, применяются при нозокомиальных инфекциях. Последний не назначается детям до 12 лет. Аналогичные комбинированные лекарственные формы в настоящее время есть среди цефалоспоринов (*сульперазон*) и карбапенемов (*тиенам*).

Цефалоспорины — большая группа преимущественно полусинтетических антибиотиков, проявляющих бактерицидное действие, основанное на повреждении клеточной мембраны размножающихся бактерий путем ингибирования их ферментов. Получено уже 4 генерации этих препаратов, различающихся по спектру антимикробного действия, степени устойчивости к бета-лактамазам, а значит — степени активности по отношению к резистентным микроорганизмам, по фармакокинетическим параметрам, метаболизму и элиминации.

Цефепим (максипим) — цефалоспориновый антибиотик IV поколения для парентерального введения (внутривенно, внутримышечно). Обладает высокой активностью и широким спектром действия, включая некоторые виды энтеробактерий, некоторые неферментирующие микроорганизмы и некоторые штаммы, устойчивые к препаратам III поколения, особенно продуцирующие бета-лактамазы. Препарат быстрого и кратковременного действия, коррекция дозы требуется только при недостаточности почек. Гемодиализ не является противопоказанием для применения цефепима, так как обеспечивает его выведение. Применяется при тяжелых нозокомиальных инфекциях, вызванных полирезистентной флорой, а также на фоне нейтропении в форме монотерапии еще до идентификации возбудителя. Переносимость препарата хорошая. Среди побочных эффектов, которые в целом не превышают 1%, наиболее частыми являются желудочно-кишечные расстройства, в том числе не исключается и псевдомембранозный колит, и реакции гиперчувствительности, даже немедленного

типа. Потемнение порошка или раствора при хранении не влияет на активность препарата, который в разведенном виде при комнатной температуре может храниться 24 ч, а в холодильнике — 7 сут. Детский возраст, беременность и лактация не лимитируют применения цефепима.

Новые цефалоспорины IV поколения — *цефметазол* и *цефпиром* — имеют особые отличия, состоящие в устойчивости к разрушающему действию не только плазмидных, но и хромосомных бета-лактамаз, поэтому обладают уникально высокой активностью в отношении практически всех анаэробных бактерий и бактероидов. Эффективны при тяжелых

Таблица 1

Основные группы антибактериальных антибиотиков и входящие в них новые препараты

Наименование группы	Препараты
1. Бета-лактамы	
1.1. Пенициллины	Уназин Аугментин Тазоцин Тикарциллин/клавуланат Пиперациллин/тазобактам
1.2. Цефалоспорины	Сульперазон Цефепим Цефметазол Цефпиром
1.3. Карбапенемы	Тиенам Эртапенем Меропенем
1.4. Монобактамы	Азтреонам
2. Макролиды	
2.1. Азалиды	Азитромицин Спирамицин
2.2. Кеталиды	Телитромицин Мидекамицин Джозамицин
3. Тетрациклины	—
4. Левомецетины	—
5. Аминогликозиды	Нетилмицин Амикацин
6. Гликопептиды	Ванкомицин Тейкопланин
7. Анзамицины	Рифабутин Рифаметоприм
8. Линкозамиды	Линкомицин Клиндамицин
9. Полипептиды	Бацитрацин
10. Липопептиды	Даптомицин
11. Разной структуры	
11.1. Стероиды	Фузидин-натрий
11.2. Аминоциклитолы	Спектиномицин

инфекционных заболеваний разной локализации в больничных и внебольничных условиях, в том числе и при неустановленном виде возбудителя. Через гемеоэнцефальный барьер (ГЭБ) проникают плохо, но длительно циркулируют в крови и вводятся внутривенно или внутримышечно с интервалом в 12 ч. Применяются под контролем гиперчувствительности к цефалоспорином и состояния печени и почек.

Карбапенемы из всех бета-лактамов обладают наиболее высокой активностью и самым широким антимикробным спектром действия, включающим грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы. Их применяют в эмпирической монотерапии тяжелых полимикробных инфекций в качестве препаратов резерва.

Меропенем по сравнению с имипенемом и тиаменом более активен в отношении грамотрицательной микрофлоры, не обладает нейротоксичностью, может применяться при менингитах, не инактивируется в почках, реже вызывает диспептические осложнения. *Эртапенем* сохраняет спектр активности карбапенемов, но отличается более длительной циркуляцией в организме, в связи с чем может применяться один раз в сутки.

Монобактамы представлены одним относительно новым препаратом *азтреонамом* с узким спектром действия на грамотрицательные микроорганизмы, в связи с чем применяется ограниченно, а для эмпирической терапии — в сочетании с другими препаратами, активными в отношении грамположительных кокков и анаэробов. Преимуществом препарата является активность к штаммам, устойчивым к аминогликозидам, уреидопенициллинам и цефалоспорином. Более новых препаратов этой группы в перспективе нет.

Макролиды — группа соединений, в химической структуре которых характерно наличие макроциклического лактонного кольца, содержащего 14 (природные и полусинтетические I поколения), 15 (полусинтетические II поколения) и 16 (полусинтетические III поколения) атомов углерода. Оказывают бактериостатическое действие на грамположительные кокки (кроме MRSA и энтерококков) и внутриклеточные возбудители (хламидии, микоплазмы, легионеллы, кампилобактер). В спектр действия препаратов II и III поколений входят некоторые простейшие (токсоплазмы и криптоспоры). Механизм бактериостатического действия макролидов заключается в ингибировании синтеза белка. Новые макролиды переносятся фагоцитами в очаг инфекции, что обеспечивает продвижение их лучших фармакокинетических свойств в виде создания более высоких тканевых концентраций по сравнению с кровью и пролонгирования действия.

Возрастание роли макролидов в современной химиотерапии инфекционных болезней обусловлено изменениями этиологии этой патологии за счет увеличения частоты выделения внутриклеточных патогенов при заболеваниях дыхательной и мочеполовой систем, возможностью назначения при гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам, преимуществами по фармакокинетическим показателям.

Азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении гемофильной палочки,

кларитромицин — против геликобактер и атипичных микобактерий; *спирамицин*, *рокситромицин* и *азитромицин* — в отношении некоторых простейших.

Все азалиды и кетакиды вводятся внутрь, за исключением спирамицина, который взрослым вводят внутривенно. Их биодоступность меньше, чем у эритромицина, зависит от пищи и лучше выражена при назначении препаратов натощак. Самые высокие концентрации в тканях создает азитромицин, у остальных они менее высоки, но выше, чем в крови. Переносится лучше, чем природные макролиды, опасность представляет только аллергия. Клинически значимые лекарственные взаимоотношения не установлены. Не применяются у беременных и кормящих. Азитромицин применяют один раз в день, возможны короткие курсы лечения в 3–5 дней. При остром хламидийном уретрите и цервиците эффективно однократное назначение.

В процессе изучения находится препарат *телитромицин* (кеталиды), который действует на резистентные к макролидам штаммы пневмококка и пиогенного стрептококка.

Тетрациклины в настоящее время несколько утратили свое клиническое значение в связи с высоким уровнем резистентности к ним многих микроорганизмов и высоким риском развития побочных реакций со стороны практически всех органов взрослых, у плода (тератогенез) и у детей (до 8 лет противопоказаны). Практическое значение сохранили тетрациклин и доксициклин. Они остаются препаратами выбора при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, боррелиозе, микоплазмозе и лептоспирозе, а также при аллергии на пенициллин.

Левомецетины используются, как и раньше, при бруцеллезе, брюшном и сыпном тифе, генерализованной форме сальмонеллеза, коклюше, риккетсиозах с наблюдением типичных для них противопоказаний (непереносимость, заболевания кровяной системы, печени, кожи и слизистых) и других известных рациональных принципов применения. Степень резистентности микроорганизмов к препаратам этой группы существенно не нарастает, очевидно, в связи с ограниченным применением и своеобразным рибосомальным механизмом антибактериального действия (связь с субъединицами SO-S), что не вызывает необходимости создания новых эффективных препаратов.

Аминогликозиды в современной клинике представлены препаратами трех поколений. Аминогликозиды I поколения (стрептомицин, канамицин) в настоящее время применяются главным образом во фтизиатрии, а вместе с неомицином сохраняют значение как препараты выбора для лечения бактериальных зоонозов: чумы, туляремии, бруцеллеза. Неомицин из-за высокой токсичности используется местно или внутрь, поскольку плохо всасывается со слизистых, для предоперационной санации кишечника. Аминогликозиды II поколения (гентамицин, тобрамицин, нетилмицин) более активны, но не действуют на возбудителя туберкулеза, более нефротоксичны и менее ото- и вестибулотоксичны, чем препараты I поколения, применяются под контролем региональных данных о резистентности выделяемых возбудителей.

Нетилмицин активен в отношении некоторых гентамицинорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий, не действует на энтерококки.

Амикацин — полусинтетический препарат III поколения из группы аминогликозидов, активен в отношении туберкулезной палочки, большинства бактерий кишечной группы, доминирующих среди возбудителей внутрибольничных инфекций, в том числе и устойчивых к аминогликозидам I и II поколения (синегнойная палочка, протей, MRSA). По данным многоцентровых международных исследований, амикацин является наиболее устойчивым из всех аминогликозидов к действию бактериальных ферментов, в связи с этим к нему выявлено только 3 % устойчивых штаммов из тестированных патогенов.

Препарат применяется парентерально, поскольку он плохо всасывается из кишечника, но в течение нескольких часов способен оказывать постантибактериальное действие, на чем основан метод его однократного введения в большой дозе (15 мг/кг), что позволяет достичь длительного бактерицидного эффекта и в то же время снизить опасность развития побочного действия. Он наиболее эффективен при тяжелых инфекциях, вызванных аэробными микроорганизмами или их ассоциацией. В кислой среде (абсцесс, флегмона), при анаэробных инфекциях амикацин не эффективен. Типичные для аминогликозидов побочные эффекты в виде ото- и нефротоксичности у амикацина отмечены соответственно у 5 и 8 % больных. Токсическое действие его возрастает при патологии печени. У больных с заболеваниями почек дозу амикацина следует корректировать в зависимости от уровня клубочковой фильтрации (табл. 2).

Условиях распространения устойчивости микроорганизмов к гентамицину и нетилмицину показания к применению амикацина будут расширяться.

Гликопептиды, а именно ванкомицин и тейкопланин, характеризуются узким спектром действия, включающем грамположительные аэробные и анаэробные бактерии, в том числе пенициллин- и метициллинрезистентные штаммы стафилококка. Чаще оказывают бактерицидный эффект, который связан с нарушением синтеза клеточной стенки. Являются препаратами выбора при инфекциях, вызванных MRSA и энтерококками, устойчивыми к ампициллину и аминогликозидам.

Ванкомицин, по разным данным, вызывает в 5–40% случаев прямые токсические реакции, особенно со стороны почек, нервной системы, ЖКТ, крови, печени. Не исключаются и аллергические реакции, частным случаем которых является синдром «красной шеи» или «красного человека», возникающий в связи с высвобождением из тучных клеток гистамина (ложноаллергическая реакция).

Тейкопланин вводится внутривенно путем медленной инфузии или струйно, он более активен по отношению к MRSA и энтерококкам, а также к некоторым ванкомицинрезистентным штаммам. Имеет значительно более длительное действие, чем ванкомицин, и реже вызывает нежелательные реакции.

Анзамицины — природные и полусинтетические рифампицины, обладающие широким спектром действия

и бактерицидной активностью, особенно выраженной по отношению к кислотоустойчивым микобактериям туберкулеза, лепры. Относятся к высокоэффективным противотуберкулезным препаратам (I ряда). Могут применяться для санации носителей менингококка и для лечения атипичных микобактериозов, бруцеллеза, легионеллеза, а также инфекций, вызванных MRSA. Наиболее опасное и часто наблюдаемое осложнение — гепатотоксичность. Основной недостаток — быстрое развитие устойчивости микроорганизмов.

Новый полусинтетический антибиотик этой группы — **рифабутин** — с таким же спектром действия, но более эффективный, чем рифампицин. Область применения та же. Отличается наличием еще и иммуностимулирующего действия.

Создан также комбинированный препарат **рифаметоприм** в капсулах — рифампицин с триметопримом, бактерицидный эффект которого усиливается (проявляется на уровне меньшей дозы) за счет сочетания разных механизмов антибактериального действия: угнетение синтеза РНК у рифампицина и угнетение метаболизма фолиевой кислоты и ПАБК у триметоприма. Возможность снижения терапевтической дозы препарата уменьшает вероятность его токсического действия, хотя состояние печени и крови должны обязательно контролироваться.

Линкозамиды — **линкомицин** и **клиндамицин** — обладают узким спектром антимикробного действия, приближающимся к природным макролидам (I поколения). Кроме грамположительных кокков в него входят неспорообразующие анаэробы, а в спектр клиндамицина — и некоторые простейшие (токсоплазмы, пневмоцисты и плазмодий тропической малярии). Бактериостатический эффект связан с нарушением синтеза белка. Являются препаратами второго ряда при инфекциях указанной этиологии. К ним быстро развивается групповая и перекрестная (с макролидами) резистентность. На MRSA влияния не оказывают. Из осложнений опасен псевдомембранозный колит (8%), тромбоцитопения, аллергия (10%).

Полипептиды представлены полимиксинами для наружного и внутреннего применения (полимиксина М сульфат) и для парентерального введения (полимиксина В сульфат). Тип действия бактерицидный, связан с разрушением оболочки микробов. Спектр действия — узкий, включает грамотрицательные микроорганизмы. Применяются при кишечных инфекциях и гнойно-воспалительных раневых процессах. Противопоказаны при индивидуальной гиперчувствительности и

Таблица 2

Оптимизация лечебного эффекта амикацина у больных с нарушением функции почек

Уровень клубочковой фильтрации, мл/мин	Уменьшение дозы, %	Интервал введения, ч
> 80 (контроль)	100 (15 мг/кг)	12
80–50	90–80	12
50–10	60–30	18
< 10	30–20	24–48

заболеваниях почек, поскольку аллергия и нефротоксичность составляют и побочное действие препаратов. Несовместимы с аминогликозидами, но повышают свою активность в комбинации с бензилпенициллином и эритромицином.

Бацитрацин — относительно новый полипептидный антибиотик. Предназначен для местного применения в виде мази в комбинации с неомицином, полимиксином, кортизоном, лидокаином. Применяется при ожогах, порезах, ранах и в глазной практике при конъюнктивитах, кератитах. Из-за токсичности внутривенное введение бацитрацина противопоказано, а внутримышечно используется только при неэффективности других антибиотиков.

Липопептиды — относительно новая группа антибиотиков представлена препаратом *даптомицином*, активным в отношении грамположительных микроорганизмов, главным образом — стафилококков, в том числе и MRSA. Нарушает функции бактериальных клеток, что приводит к бактерицидному эффекту от относительно небольших концентраций (4–8 МПК). В больших концентрациях может вызвать миотоксическое действие. Является резервным антибиотиком для лечения стафилококковых инфекций.

Стероиды — производные фузидиевой кислоты с антибактериальной активностью в отношении грамположительных кокков, основанной на нарушении синтеза белка. Обладают высокой поверхностной активностью, прочно связываются с белками крови и тканей, что обеспечивает длительную циркуляцию в организме. Особенностью *фузидин-натрия* является его накопление в хрящевой и костной ткани, в связи с этим он относится к немногим антибиотикам, используемым для лечения гематогенного стафилококкового остеомиелита. Возможно применение с другими антибиотиками для расширения спектра действия. Из побочных эффектов наряду с диспепсией и аллергией возможно местно-раздражающее действие. Новые препараты этой группы в настоящее время не разработаны.

Аминоциклитолы представлены природным антибиотиком *спектиномицином*, который по структуре является трициклическим аминогликозидом. Активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, преимущественно гонококков, включая штаммы, резистентные к другим антибиотикам. Бактерицидный эффект основан на нарушении синтеза белка внутри бактерий. Вводится внутримышечно. Используется для лечения разных форм гонореи при непереносимости других антибиотиков. Нежелательные эффекты отмечены со стороны ЦНС, ЖКТ, крови и почек. Возможны аллергические реакции разной тяжести. Противопоказан при гиперчувствительности и детям первого года жизни, поскольку растворитель вызывает асфиксию.

Старшим детям применение ограничено.

Как видно из рассмотренных данных, постоянное обновление номенклатуры антибиотиков является реально решаемой проблемой. Внедрение новых антибиотических препаратов позволяет преодолеть резистентность возбудителей и повысить возможности лечения инфекционных процессов и заболеваний. К ним следует относиться как к препаратам «стратегического» резерва, ограничивая применение только случаями отсутствия лечебного эффекта у других антибиотиков. Для преодоления полирезистентности госпитальных инфекций, развивающейся на основе новых сложных биологических механизмов, созданы или находятся на стадии изучения и внедрения синтетические препараты новой химической структуры — модифицированные фторированные хинолоны четвертой генерации, оксазолидиноны, стрептограммины и пр., которые вместе с сульфаниламидами, нитрофуранами, производными оксихинолина и другими синтетическими антибактериальными средствами существенно расширяют возможности при необходимости полной замены антибиотиков с высоким потенциалом развития к ним резистентности.

В то же время широкая номенклатура современных отечественных и зарубежных антибактериальных средств требует рационального подхода к их применению и при необходимости — консультаций с клиническим фармакологом или клиническим микробиологом, особенно по поводу тех препаратов, которые не могут назначаться врачом широкой практики.

Все сказанное определяет новые задачи на современном этапе развития антибиотикотерапии, решение которых необходимо для поддержания приоритета антибиотиков в общем арсенале средств современной химиотерапии.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Ушкалова Е.А. Формулярная система ваннтибиотикотерапии // Антибиот. и химиотер.— 2001.— № 11.— С. 23–25.
2. Стратегия и тактика антибактериальной терапии абдоминального сепсиса / Б.Р.Гельфанд, В.А.Гологорский, Е.Б. Гельфанд и др.// Анестезиол. и реаниматол.— 1998.— № 4.— С. 16–19.
3. Белов Б.С. Проблемы и перспективы применения антибиотиков у больных ревматологического профиля // Антибиот. и химиотер.— 2002.— № 7.— С. 20–24.
4. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Антибактериальные препараты: современное состояние и перспективы // Там же.— 2001.— № 11.— С. 19–22.
5. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия: Практ.руковод.— М.,— 2000.— 190с.

Поступила 04.03.2003

ANTIBIOTICS IN MODERN CHEMOTHERAPY

L.T.Kirichek

Summary

The author validated the necessity to create new antibiotics and describes the characteristics of pharmacodynamics, pharmacokinetics and application of new groups of preparations.