

Глава 14. Амфениколы

Класс амфениколов включает природный антибиотик хлорамфеникол и его полусинтетический аналог **тиамфеникол** (табл. 44).

ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Один из ранних антибиотиков, был получен в 1949 г. Обладает широким спектром активности, включающим аэробные и анаэробные бактерии, спирохеты, риккетсии. Но клиническое применение препарата во многом ограничивается вызываемыми им серьезными нежелательными реакциями, в первую очередь токсическим влиянием на костный мозг.

В настоящее время хлорамфеникол сохраняет свое значение при лечении менингита, с учетом хорошего проникновения через ГЭБ и бактерицидной активности против основных возбудителей — пневмококка, менингококка и *H. influenzae* (на другие микроорганизмы он действует бактериостатически). При риккетсиозах, сальмонеллезах, анаэробных и некоторых других инфекциях рассматривается как препарат резерва.

Механизм действия хлорамфеникола связан с нарушением синтеза белка на рибосомах.

Спектр активности

Грам(+) кокки: стрептококки — наиболее чувствителен пневмококк; стафилококки — более 30% штаммов устойчивы; энтерококки в целом малочувствительны (но могут быть чувствительны некоторые ванкомицинорезистентные *E. faecium*).

Грам(+) палочки: *C. diphtheriae*, *B. anthracis*.

Грам(-) кокки: менингококки (наиболее чувствительны), гонококки, *M. catarrhalis*.

Грам(-) палочки: *H. influenzae* (включая ампициллинорезистентные штаммы), *B. pertussis*, *E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, легионеллы, бруцеллы, пастереллы, иерсинии. Следует учитывать, что в России 50–90% шигелл и более 10% сальмонелл устойчивы.

Спирохеты: лептоспиры, *T. pallidum*.

Риккетсии.

Актиномицеты.

Анаэробы: клостридии, анаэробные кокки, бактериоды (включая *B. fragilis*).

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность составляет 70–80% и не зависит от пищи. Хорошо распределяется в организме: проникает через ГЭБ, ГОБ. Высокие концентрации создаются в ткани мозга, бронхиальном секрете, плевральной и синовиальной жидкостях, низкие — в желчи. Концентрации в сыворотке

рови плода могут составлять 30–80% от уровня в сыворотке крови матери. Метаболизируется в печени. У новорожденных и пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью метаболизм хлорамфеникола замедлен и возможна его кумуляция. Экскреция осуществляется почками преимущественно в неактивном состоянии, поэтому при почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. $T_{1/2}$ у взрослых составляет 1,5–3,5 ч, у детей может увеличиваться до 6,5 ч, у новорожденных — до 24 ч и более.

В практическом плане важен тот факт, что внутрь хлорамфеникол применяется в виде основания, а парентерально — в виде микробиологически неактивного сукцината, активация которого происходит после отщепления остатка янтарной кислоты, но до этого часть препарата может выделиться из организма. Поэтому в/в вводятся более высокие дозы, чем внутрь, а в/м введение нерационально из-за непредсказуемости фармакокинетики.

Для повышения безопасности лечения хлорамфениколом следует по возможности проводить ТЛМ, он особенно необходим у новорожденных и пациентов с заболеваниями печени. Терапевтический диапазон составляет 10–25 мкг/мл.

Нежелательные реакции

♦ Гематотоксичность:

- *обратимая, дозозависимая* — обусловлена угнетением синтеза белка в митохондриях клеток костного мозга. Проявляется ретикулоцитопенией, тромбоцитопенией, анемией, лейкопенией. При этом нарушается поглощение железа эритробландами, вследствие чего его концентрация в сыворотке увеличивается, а уровень гемоглобина снижается. *Факторы риска:* высокие дозы (4 г/сут и более), длительный курс, высокие концентрации хлорамфеникола в сыворотке (25 мкг/мл и более), новорожденные, заболевания печени. *Меры контроля:* клинический анализ крови с определением ретикулоцитов и тромбоцитов каждые 3 дня, ТЛМ при наличии факторов риска;
- *необратимая, не зависящая от дозы* — обусловлена цитотоксическим действием некоторых метаболитов хлорамфеникола у лиц с генетической предрасположенностью. Проявляется апластической анемией (аплазией костного мозга) с почти 100% летальным исходом. Встречается редко (1 случай на 25–40 тыс. пациентов), может развиваться через 6–8 нед. после отмены препарата, после однократного и даже местного применения. У детей иногда сочетается с развитием миелобластного лейкоза, а в некоторых случаях последний может отмечаться изолированно.
- ♦ «Серый синдром» новорожденных: обусловлен накоплением хлорамфеникола вследствие незрелости ферментных систем печени, осуществляющих его инактивацию (концентрация свободного антибиотика в крови может при этом достигать 50 мкг/мл и более). Первыми симптомами являются рвота, вздутие живота, дыхательные расстройства, цианоз. Далее присоединяются вазомоторный коллапс, гипотермия, ацидоз, кожные покровы приобретают серый оттенок. В основе лежит прямое токсическое действие на миокард — угнетение тканевого дыхания, приводящее к значительному снижению сократимости. Летальность достигает 40%. *Меры профилактики:* не назначать хлорамфеникол новорож-

