

Глава 18. Антибиотики разных групп

В этой главе рассматриваются препараты **спектиномицин, нитроксолин, рифаксимин, мупироцин и диоксидин** (табл. 48).

СПЕКТИНОМИЦИН

Природный антибиотик. Имеет некоторое структурное сходство с аминогликозидами, является аминоциклическим. Обладает преимущественно бактериостатическим эффектом, обусловленным нарушением синтеза белка, и узким микробиологическим спектром. Основное клиническое значение имеет активность в отношении *N. gonorrhoeae*. Используется в качестве альтернативного препарата.

Спектр активности

Грам(−) кокки: *N. gonorrhoeae* (включая пенициллинорезистентные штаммы).

Грам(−) палочки: умеренно чувствительны *H. ducreyi*, некоторые энтеробактерии (*E. coli*, сальмонеллы, шигеллы и др.).

Фармакокинетика

Плохо всасывается в ЖКТ, хорошо — при в/м введении. Плохо проходит через тканевые барьеры. Не метаболизируется, выводится почками в неизмененном виде, создавая при этом высокие концентрации в моче. $T_{1/2}$ — 1–3 ч, при выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) может возрастать до 10–30 ч.

Нежелательные реакции

В целом хорошо переносится. В отличие от аминогликозидов не обладает нефро- и ототоксичностью. Иногда отмечаются аллергические реакции, лихорадка, головокружение, тошнота, инфильтраты в месте инъекции.

Показания

- ◆ Урогенитальная гонорея.
- ◆ Осложненная и диссеминированная гонорея.
- ◆ Профилактика гонококковой инфекции у контактных лиц.

Предупреждение

Не следует использовать спектиномицин при гонорейном фарингите, так как он не создает адекватных концентраций в слюне.

Дозировка

Взрослые

В/м: при неосложненной гонорее — 2,0 г однократно; при осложненной и диссеминированной гонорее — 2,0 г каждые 12 ч в течение не менее 3 дней.

Дети > 1 года

В/м: при массе тела до 45 кг — 40 мг/кг массы тела (не более 2,0 г) однократно; при массе тела более 45 кг — 2,0 г однократно.

НИТРОКСОЛИН

Является производным 8-оксихинолина, применяется с 1962 г. Используется в качестве препарата резерва при инфекциях МВП, однако контролируемых клинических исследований его эффективности не проводилось. Оказывает бактериостатическое действие за счет ингибирования синтеза ДНК. Способен понижать адгезию уропатогенных штаммов *E. coli* к эпителию МВП и поверхности мочевых катетеров.

Спектр активности

Основное клиническое значение имеет активность в отношении грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp.), *Mycoplasma* spp. и грибов рода *Candida*.

Фармакокинетика

Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ. Высокие концентрации создаются только в моче, причем определяются в ней уже через 1 ч и сохраняются до 24 ч. Согласно некоторым данным, в неизмененном виде выводится менее 1% препарата, оставшаяся часть — в виде метаболитов, антимикробная активность которых неизучена. $T_{1/2}$ в среднем составляет 2,6 ч.

Нежелательные реакции

- ◆ Нейротоксичность — головная боль, головокружение, парестезии, полинейропатия. Возможно развитие подострой миелооптической нейропатии (так называемый SMON-синдром), которая первоначально проявляется болью в животе и диареей, а затем развивается тяжелый периферический полиневрит и атрофия зрительного нерва. Иногда сочетается с церебральными расстройствами: заторможенностью, ретроградной амнезией.
- ◆ ЖКТ — тошнота, рвота, анорексия.
- ◆ Умеренная гепатотоксичность: повышение активности трансаминаз.
- ◆ Аллергические реакции.
- ◆ Тахикардия.

Показания

Острый неосложненный цистит — лечение, профилактика (препарат второго ряда).

Противопоказания

- ◆ Недоношенные и новорожденные.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Тяжелые заболевания печени.
- ◆ Заболевания периферической нервной системы.
- ◆ Заболевания зрительного нерва.
- ◆ Почечная недостаточность.

Предупреждение

Не следует назначать курсом более 10 дней.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — по 0,1–0,2 г каждые 6 ч за 1 ч до еды.

Дети

Внутрь — 5–8 мг/кг массы тела/сут в 2–3 приема.

РИФАКСИМИН

Является полусинтетическим производным рифамицина. Обладает широким антимикробным спектром и бактерицидным действием, которое связано с ингибированием ДНК зависимой РНК-полимеразы бактерий, что сопровождается нарушением синтеза РНК и белков в бактериальной клетке. В отличие от других антибиотиков данного химического класса (рифампицина, рифабутина и рифапентина) рифаксимин практически не всасывается в ЖКТ.

Создавая высокие концентрации в просвете кишечника, препарат способствует снижению локальной бактериальной нагрузки. Благодаря этому:

- ◆ уменьшается образование бактериями аммиака и других токсинов, которые при тяжелых заболеваниях печени, сопровождающихся нарушением ее детоксицирующей функции, могут играть важную роль в патогенезе и клинических проявлениях печеночной энцефалопатии;
- ◆ снижается количество бактерий в дивертикуле ободочной кишки и, следовательно, их участие в воспалении дивертикулярного мешка и развитии дивертикулярной болезни;
- ◆ ослабляется антигенный стимул, который при наличии генетически обусловленных нарушений иммунорегуляции слизистой может инициировать и поддерживать хроническое воспаление кишечника;
- ◆ понижается риск осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Спектр активности

Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки, энтерококки.

Грам(−) палочки: Enterobacteriaceae (*E. coli* — энтеропатогенные и энтеротоксигенные штаммы, сальмонеллы, шигеллы, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.), *Pseudomonas* spp., *H. pylori* и др.

Анаэробы: клоstrидии (включая *C. difficile*), пептострептококки, бактероиды (включая *B. fragilis*), фузобактерии.

Простейшие: криптоспоридии, бластицы.

Фармакокинетика

При приеме внутрь всасывается менее 1%. Препарат создает очень высокие концентрации в ЖКТ, значительно превышающие МПК для энтеропатогенных микроорганизмов. В моче обнаруживается не более 0,5% принятой дозы.

Нежелательные реакции

Рифаксимин, как правило, хорошо переносится. В редких случаях могут отмечаться нежелательные реакции со стороны ЖКТ: боли или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диспепсия.

Показания

- ◆ Острая инфекционная диарея (включая диарею путешественников).
- ◆ Синдром избыточного роста микроорганизмов в кишечнике.
- ◆ Печеночная энцефалопатия.
- ◆ Дивертикулез ободочной кишки.
- ◆ Хронические воспалительные заболевания кишечника.
- ◆ Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Предупреждение

Требуется соблюдать осторожность при назначении беременным и кормящим грудью женщинам.

Дозировка

Взрослые и дети старше 12 лет

Внутрь — 0,2–0,4 г каждые 8–12 ч.

МУПИРОЦИН

Препарат природного происхождения, отличающийся по химической структуре от других классов антибиотиков. В зависимости от концентрации проявляется как бактериостатическое, так и бактерицидное действие, связанное с ингибированием фермента изолейцил-тРНК-синтетазы и, следовательно, нарушением синтеза РНК и белка.

Предназначен для местного применения в виде дерматологической и назальной мази. Главное клиническое значение — высокая активность в отношении стафилококков, включая штаммы, резистентные к пенициллину, аминогликозидам, макролидам, линкозамидам, фузидовой кислоте (в том числе и MRSA). Существенно то, что муцироцин практически не подавляет нормальную кожную микрофлору (*Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*), которая участвует в формировании естественного кожного иммунитета.

Спектр активности

Грам(+) кокки: *S. aureus* (включая MRSA), коагулазонегативные стафилококки;

стрептококки групп А, В, С, G.

Грам(−) кокки: *Neisseria spp.*, *M. catarrhalis*.

Грам(−) палочки: *B. pertussis*, *H. influenzae*, *P. multocida*.

Не действует на энтерококки, грамположительные палочки, энтеробактерии, *P. aeruginosa*, анаэробы.

Фармакокинетика

Всасывание через неповрежденную кожу составляет не более 0,25%, через слизистую оболочку носа абсорбция несколько больше (1,2–5,1%). Всасывание может усиливаться при наличии повреждений. Создает высокие и стабильные концентрации в поверхностных слоях кожи. Может подвергаться медленной частичной инактивации в коже. Абсорбированная часть препарата быстро метаболизируется с образованием неактивной мониевой кислоты, которая выводится преимущественно почками. Вследствие высокой степени связывания с белками (более 97%) активность муцироцина снижается в присутствии сыворотки крови.

Нежелательные реакции

- ◆ Местные — зуд, жжение, сыпь, гиперемия, отек (особенно при нанесении на поврежденную кожу и слизистые оболочки).
- ◆ При интраназальном применении могут отмечаться изменение вкуса, кашель, ринит, фарингит, головная боль.
- ◆ Грибковое суперинфекционное поражение кожи (при длительном применении).

Показания**Для дерматологической мази**

- ◆ Первичные инфекции кожи — пиодермии, фурункулез (в том числе наружного слухового прохода и ушной раковины), фолликулит, импетиго (включая буллезные формы), сикоз.

- ◆ Вторичные инфекции кожи — инфицированная экзема, инфицированные дерматиты (контактный, аллергический, атопический), инфицированные травмы (ссадины, порезы, царапины, укусы насекомых), трофические язвы.
- ◆ Профилактика бактериальных инфекций кожи при ранах, ссадинах, ожогах.

Для назальной мази

- ◆ Стафилококковое носительство в носовой полости (включая носительство *S. aureus*, в том числе MRSA).
- ◆ Профилактика инфицирования *S. aureus* пациентов, находящихся на гемодиализе или длительном амбулаторном перitoneальном диализе.

Предупреждения

Избегать попадания мази в глаза (в случае попадания промыть большим количеством воды).

Нельзя использовать дерматологическую мазь интраназально.

Не следует применять при беременности ввиду отсутствия данных о безопасности.

Безопасность интраназального введения у новорожденных и детей до 12 лет не изучена, поэтому его применение в этих возрастных группах не рекомендуется.

Дерматологическая мазь разрешена для применения у детей старше 3 лет.

Дозировка

Взрослые и дети

Дерматологическая мазь наносится на пораженные участки кожи 3 раза в день в течение 10 дней. Назальная мазь в количестве, равном размеру спичечной головки, вводится в обе половины носа 2–3 раза в день в течение 5–7 дней.

ДИОКСИДИН¹

Отечественный синтетический препарат, производное хиноксалина, разрешен для медицинского применения с 1976 г. Обладает бактерицидным действием и широким микробиологическим спектром. Антибактериальный эффект связан с нарушением синтеза ДНК в микробной клетке, особенно в анаэробных условиях. Кроме того, препарат активирует процессы перекисного окисления, что усиливает бактерицидную активность, но в то же время обуславливает токсичность для макроорганизма.

Особенности действия диоксидина (максимальный эффект в анаэробных условиях) затрудняют разработку диагностических дисков, определение степени чувствительности клинических штаммов и сравнение с другими антибиотиками при оценке активности диоксидина стандартными методами в аэробных условиях.

Ранее существовали рекомендации о системном (в/в) использовании диоксида при тяжелых генерализованных инфекциях в качестве препарата глубокого резерва, учитывая его действие на полирезистентные микроорганизмы. Однако

¹ Диоксидин является торговым наименованием данного препарата. МНН (и по сути оно же химическое название) — гидроксиметилхиноксалиндиоксид.

контролируемые клинические исследования диоксицина не проводились, поэтому объективные данные, которые бы позволили сравнить его по эффективности с другими антибактериальными препаратами, отсутствуют.

В настоящее время в связи с высокой токсичностью диоксицин применяется только местно.

Спектр активности

Грам(+) кокки: стафилококки (включая некоторые штаммы MRSA); стрептококки.

Грам(−) кокки: менингококки.

Грам(−) палочки: *E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, *Proteus* spp., *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. multocida* и др.

Анаэробы: клостридии (данные по активности в отношении *C. difficile* отсутствуют), бактероиды, анаэробные кокки, *P. acnes*.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается при введении в полости, а также с раневой поверхности при местном применении. Не метаболизируется. Экскретируется почками путем клубочковой фильтрации. Высокие концентрации в моче сохраняются в течение 6 ч после введения. Количественные фармакокинетические параметры диоксицина ($T_{1/2}$ и др.) не установлены.

Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ◆ Аллергические реакции.
- ◆ Нейротоксичность — головная боль, судорожные сокращения икроножных мышц.
- ◆ Дистрофия и деструкция надпочечников (дозозависимая) с развитием острой надпочечниковой недостаточности.
- ◆ Эмбриотокическое, тератогенное и мутагенное действие (обусловлены стимуляцией перекисного окисления и прямым цитотоксическим эффектом, ведущим к ингибиции биосинтеза ДНК).

Показания

Местно — орошение инфицированных ран.

Противопоказания

- ◆ Недостаточность функции коры надпочечников.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Детский возраст.

Дозировка

Взрослые

Для орошения ран используют 0,1–0,2 % р-ры.

Таблица 48

Препараты антибиотиков разных групп

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Спектиномицин	Кирин	Флаконы по 2,0 г порошка для приготовления суспензии для в/м инъекций с приложением растворителя
Нитроксолин	5-НОК, Нитроксолин, Нитроксолин-УВФ	Таблетки по 0,05 г
Рифаксимин	Альфа нормикс	Таблетки по 0,2 г; гранулы для приготовления суспензии 0,1 г/5 мл
Мупироцин	Бактробан, Бондерм, Супироцин	Мазь дерматологическая 2%; мазь назальная 2%
Гидроксиметил-хиноксалиндиоксид	Диоксидин	Ампулы по 10 мл 1% р-ра; мазь 1%