

Глава 4. Тетрациклины

Тетрациклины, появившиеся в конце 40-х гг. прошлого века, стали первым классом антимикробных препаратов с широким спектром активности, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, внутриклеточные микроорганизмы, некоторые простейшие и анаэробы. Однако в настоящее время в связи с резистентностью многих клинически значимых патогенов (перекрестной ко всем тетрациклинам) и частого развития нежелательных реакций тетрациклины применяются ограниченно, по специфическим показаниям.

В России на сегодняшний день зарегистрированы два антибиотика тетрациклической группы — природный тетрациклин и полусинтетический доксициклин (табл. 28). Они сохраняют свое значение при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, боррелиозах, некоторых зоонозах. Тетрациклин является составляющим 4-компонентной схемы эрадикации *H. pylori*.

Тетрациклины обладают бактериостатическим действием, механизм которого связан с нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки.

4.1. ОБЩИЕ СВОЙСТВА

Спектр активности

- Грам(+) кокки: пневмококки (в России до 30% штаммов устойчивы).
Большинство стафилококков, БГСА и энтерококков устойчивы.
- Грам(+) палочки: листерии, возбудители сибирской язвы.
- Грам(−) кокки: *M. catarrhalis*.
Гонококки, как правило, устойчивы.
- Грам(−) палочки: иерсинии, кампилобактеры, бруцеллы, бартонеллы, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, холерный вибрион, возбудители чумы, туляремии.
Многие штаммы *E. coli*, сальмонелл, шигелл, грам(−) неферментирующих возбудителей нозокомиальных инфекций устойчивы.
- Анаэロбы: клоストридии (кроме *C. difficile*), фузобактерии, *P. acnes*.
Большинство штаммов *B. fragilis* устойчивы.
- Спирохеты.
- Риккетсии.
- Хламидии.
- Микоплазмы.
- Актиномицеты.
- Простейшие: *Plasmodium* spp., *Entamoeba histolytica*.
- Нежелательные реакции**
- Нежелательные реакции чаще вызывает тетрациклин. Доксициклин, как правило, переносится несколько лучше.

- ♦ ЖКТ — глоссит, сопровождающийся гипертрофией сосочков и почернением языка; эзофагит, эрозии пищевода (чаще при приеме капсул); боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, панкреатит.
- ♦ Нейротоксичность — головокружение, неустойчивость; повышение внутричерепного давления при длительном приеме (синдром псевдоопухоли мозга).
- ♦ Гепатотоксичность, вплоть до развития жировой дистрофии или некроза печени. *Факторы риска:* исходные нарушения функции печени, беременность, быстрое в/в введение, почечная недостаточность.
- ♦ Нарушение образования костной ткани, замедление линейного роста kostей (у детей).
- ♦ Дисколорация зубов (желтое или серо-коричневое окрашивание), дефекты эмали.
- ♦ Нарушение белкового обмена с преобладанием катаболизма, нарастание азотемии у пациентов с почечной недостаточностью.
- ♦ Фотосенсибилизация: сыпь и дерматит под влиянием солнечного света, причем поражение кожи нередко сочетается с поражением ногтей.
- ♦ Аллергические реакции (перекрестные ко всем тетрациклинам): сыпь, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.
- ♦ Местные реакции: флебит, тромбофлебит (при в/в введении).
- ♦ Угнетение нормальной микрофлоры ЖКТ и/или влагалища, суперинфекция (орофарингеальный, кишечный и вагинальный кандидоз, реже *C. difficile*-ассоциированный колит).
- ♦ Цитопении (редко).

Лекарственные взаимодействия

Нерастворимые хелатные соединения тетрациклина (но не доксициклина) образуются при реакции с катионами Ca, Mg, Al, которые содержатся в пище, особенно в молочных продуктах, и в антацидных препаратах. Поэтому пища и антациды значительно снижают биодоступность тетрациклина.

Не рекомендуется сочетать тетрациклины с препаратами железа, поскольку при этом может нарушаться всасывание и тех, и других.

Карbamазепин, фенитоин и барбитураты усиливают печеночный метаболизм доксициклина и уменьшают его концентрацию в крови (может потребоваться коррекция дозы препарата или замена его тетрациклином).

Тетрациклины могут ослаблять эффект пероральных контрацептивов вследствие нарушения процесса энтерогепатической циркуляции входящих в их состав эстрогенов (необходимы дополнительные методы контрацепции).

Тетрациклины могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов вследствие ингибирования их метаболизма в печени, что требует тщательного контроля международного нормализованного отношения (МНО).

При сочетании тетрациклических препаратов с витамином А возрастает риск синдрома псевдоопухоли мозга.

Противопоказания

- ♦ Возраст до 8 лет (доксициклин разрешен у детей до 8 лет для профилактики сибирской язвы).
- ♦ Беременность.
- ♦ Кормление грудью.
- ♦ Тяжелая патология печени.
- ♦ Почечная недостаточность (тетрациклин).

4.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ТЕТРАЦИКЛИН

Один из первых природных антибиотиков.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность — 60–80%, в 2 раза уменьшается под влиянием пищи. Максимальная концентрация в сыворотке крови создается через 1–3 ч. Связывание с белками плазмы — 20–65%. Распределяется во многие ткани и среды организма. Наиболее высокие концентрации отмечаются в периодонтальной ткани, несколько меньшие в придаточных пазухах носа, мокроте, плевральной, синовиальной и асцитической жидкостях. Низкие уровни создаются в слюне и слезной жидкости. Умеренно проникает через ГЭБ, концентрации в желчи в 5–20 раз выше, чем в крови. Проходит через плаценту, проникает в грудное молоко. Накапливается в участках формирования костной и зубной ткани. Будучи гидрофильным соединением, лишь незначительно метаболизируется, экскретируется преимущественно почками, причем на 60% в активной форме, поэтому при почечной недостаточности его выведение значительно нарушается. $T_{1/2}$ при нормальной функции почек составляет 8 ч.

Показания

- ◆ Эрадикация *H. pylori* при язве желудка и двенадцатиперстной кишки — в составе 4-компонентной схемы («квадротерапия», в сочетании с антисекреторными средствами, препаратами висмута и другими антибиотиками).
- ◆ Угревая сыпь, розовые угри, бактериальные инфекции глаз — местно (в виде мази).

В связи с худшей переносимостью тетрациклина при других потенциальных показаниях (хламидийные и микоплазменные инфекции, боррелиозы, риккетсиозы, бактериальные зоонозы, холера и др.) предпочтение отдается доксициклину.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — по 0,3–0,5 г каждые 6 ч за 1 ч до еды.

Дети старше 8 лет

Внутрь — 25–50 мг/кг массы тела/сут в 4 приема (не более 2,0 г/сут).

ДОКСИЦИКЛИН

Полусинтетическое производное окситетрациклина¹. Переносится лучше, чем тетрациклин, поэтому имеет более широкое применение.

Фармакокинетика

Практически полностью всасывается в ЖКТ. Биодоступность составляет 90–100% и в присутствии пищи не изменяется. Наибольшая биодоступность достигается при использовании доксициклина моногидрата в виде диспергируемых таблеток (*Солютаб*). Максимальная концентрация в сыворотке крови создается

¹ Окситетрациклин — один из ранних природных тетрациклинов.

через 1,5–4 ч после приема внутрь. После в/в введения пиковая концентрация развивается более быстро и она выше, чем при пероральном приеме. Связывание с белками — 80–95%.

За счет высокой липофильности распределяется в организме лучше, чем тетрациклин. Наиболее высокие концентрации (75% плазменного уровня) создаются в придаточных пазухах носа, перитонеальной и десневой жидкостях, бронхиальном секрете, легочной ткани, слюне, слезной жидкости. Несколько меньшие (60% от уровня в крови) — в ткани предстательной железы, СМЖ и внутриглазной жидкости. Более низкие (25% плазменных) концентрации отмечаются в плевральной жидкости, мокроте, коже и костной ткани. Доксициклин проходит через плаценту и проникает в грудное молоко.

Примерно 50% введенной дозы доксициклина метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно (70–80%) через ЖКТ и частично почками. У пациентов с нарушением функции почек процент кишечной экскреции возрастает. $T_{1/2}$ — 16–24 ч, при нарушении функции почек не изменяется, поэтому доксициклин в отличие от тетрациклина может применяться при почечной недостаточности.

Показания

- ♦ Хламидийные инфекции — пситтакоз, уретрит, простатит, цервицит.
- ♦ Микоплазменные инфекции.
- ♦ Боррелиозы — болезнь Лайма, возвратный тиф.
- ♦ Риккетсиозы — Ку-лихорадка, пятнистая лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф, лихорадка Цуцугамушки.
- ♦ Бактериальные зоонозы — лептоспироз, сибирская язва, бруцеллез, чума, туляремия (в трех последних случаях в сочетании со стрептомицином или гентамицином).
- ♦ Бартонеллезы — болезнь кошачьей царапины, бациллярный ангиоматоз.
- ♦ Мелиоидоз.
- ♦ Инфекции ЖКТ — холера, иерсиниоз.
- ♦ Инфекции органов малого таза (при тяжелом течении в сочетании с β -лактамами, метронидазолом).
- ♦ Угревая сыпь.
- ♦ Розовые угри.
- ♦ Раневая инфекция после укусов животных.
- ♦ Ородентальные инфекции — периодонтит; периостит; гингивит.
- ♦ Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), — сифилис (при аллергии к пенициллину), паховая гранулема, венерическая лимфогранулема.
- ♦ Инфекции глаз — острый конъюнктивит с включениями, трахома.
- ♦ Актиномикоз.
- ♦ Профилактика тропической малярии.

Дозировка

Взрослые

Внутрь и в/в капельно (в течение 1 ч) по 0,2 г/сут в 1–2 приема (введения).

Дети старше 8 лет

Внутрь и в/в капельно — 5 мг/кг массы тела/сут (не более 0,2 г/сут) в 1–2 приема (введения). У детей с массой тела более 45 кг дозы аналогичны взрослым.

Препараты тетрацикличес

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Тетрациклин	<i>Тетрациклин</i> , <i>Тетрациклин-АКОС</i> , <i>Тетрациклин-Лек</i>	Таблетки по 0,05 г, 0,1 г и 0,25 г; капсулы по 0,25 г, мазь 3% в тубах по 15 г; глазная мазь 1% в тубах по 3 г, 7 г и 10 г
Доксициклин	<i>Видокцин</i> , <i>Доксициклин</i> , <i>Доксициклин-Ферейн</i> , <i>Кседоцин</i> , <i>Юнидокс Солютаб</i>	Капсулы по 0,05 г, 0,1 г и 0,2 г; таблетки по 0,1 г и 0,2 г; таблетки диспергируемые по 0,1 г; сироп 0,01 г/мл во флаконах по 20 мл и 60 мл; порошок для приготовления инфузионного раствора по 0,1 г во флаконах