

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Вологодская государственная молочнохозяйственная академия имени Н.В.  
Верещагина»

Факультет ветеринарной медицины и биотехнологий  
Кафедра эпизоотологии и микробиологии

## **Ветеринарная фармакология**

### **Антибиотики. Современная классификация**

*Методические указания*

для проведения лабораторно-практических занятий по дисциплине «Ветеринарная фармакология» для студентов по специальности 36.02.01 – Ветеринария, квалификация выпускника - Ветеринарный фельдшер

Вологда-Молочное  
2024

УДК 619:615.33 (071)  
ББК 48p30

Составитель -  
Старший преподаватель кафедры эпизоотологии и микробиологии  
**Е.С.Ткачева**

Рецензенты:  
Канд. вет. наук, доцент кафедры эпизоотологии и микробиологии  
С.В.Шестакова  
Канд.биол.наук, доцент кафедры ВНБ, хирургии и акушерства  
Ю.Л. Ошуркова

**Ветеринарная фармакология**  
**Антибиотики. Современная классификация (реестр 2017 года):** Методические  
указания/ Сост. Е.С.Ткачева. – Вологда – Молочное: ВГМХА, 2024.-34 с.

Методические указания предназначены для проведения лабораторно-практических занятий по дисциплине «Ветеринарная фармакология» для студентов по специальности 36.02.01 – Ветеринария, квалификация выпускника - Ветеринарный фельдшер

Методические указания ставят своей целью ознакомить студентов с классификацией и механизмами действия наиболее популярных групп антибактериальных препаратов. В методических указаниях описаны механизмы устойчивости микроорганизмов к различным антибиотикам и принципы сочетания различных групп антибактериальных препаратов.

Печатается по решению редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО Вологодская ГМХА.

## Введение

В настоящее время антибиотики широко применяются в практической ветеринарной медицине, что имеет большое значение для лечения многих инфекций.

**Цель данного издания:** ознакомить студентов с классификацией и механизмами действия различных групп антибактериальных препаратов, входящих в «Реестр лекарственных средств для ветеринарного применения» на 2017 г.

**Антибиотики** - это химические вещества природного происхождения, которые обладают способностью подавлять рост или разрушать бактерии и другие микроорганизмы. Они могут быть получены из микробов, растительных и животных тканей, синтетическим путем.

Антибиотик должен иметь следующие обязательные свойства:

1. При низкой концентрации должен убивать возбудителя болезни или подавлять его рост и размножение.
2. Активность антибиотика не должна существенно снижаться под действием жидкостей организма.
3. Должен быстро воздействовать на микроорганизм, чтобы за короткий срок прервать его жизненный цикл.
4. Антибиотик не должен вредить макроорганизму. Аллергенность и токсичность и после введения разовой дозы, и после многократного введения должны отсутствовать.
5. Антибиотик не должен препятствовать процессу выздоровления.
6. Антибиотик не должен снижать и тем более подавлять иммунологические реакции. Он не должен наносить никакого ущерба иммунной системе организма.

*По направленности своего действия* антибиотики делят на следующие основные группы:

1. противобактериальные антибиотики;
2. противогрибковые антибиотики;
3. противовирусные антибиотики;
4. противоопухолевые антибиотики.

*По характеру воздействия на бактериальную клетку* антибиотики делят на две группы:

**бактериостатические** (бактерии остаются живы, но не в состоянии размножаться);

**бактерицидные** (бактерии погибают, а затем выводятся из организма).

Классификация *по химической структуре*, которую широко используют в медицинской среде, состоит из следующих групп:

**1. Бета-лактамы** — антибиотики, делящиеся на три подгруппы:

**-Пенициллины** — вырабатываются колониями плесневого грибка *Penicillium* (Амоксициллин; Ампициллин)

**-Цефалоспорины** — обладают схожей структурой с пенициллинами. Используются по отношению к пенициллиноустойчивым бактериям (Цефотоксим, Цефалексин)

**-Карбапенемы** — структура более устойчива к лактамазам, чем у пенициллинов и цефалоспоринов, что значительно расширяет спектр действия.

**2. Макролиды** — антибиотики со сложной циклической структурой. Действие — бактериостатическое (Тилозин, Азитромицин)

**3. Тетрациклины** — используются для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, лечения тяжёлых инфекций типа сибирской язвы, туляремии, бруцеллёза. Действие — бактериостатическое (Доксициклин, Окситетрациклин).

**4. Аминогликозиды** — обладают высокой токсичностью. Используются для лечения тяжёлых инфекций типа заражения крови или перитонитов. Действие — бактерицидное (Гентамицин, Канамицин)

**5. Левометицины** — использование ограничено по причине повышенной опасности серьёзных осложнений — поражении костного мозга, вырабатывающего клетки крови. Действие — бактериостатическое (Хлорамфеникол)

**6. Гликопептидные антибиотики** нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и стафилококков действуют бактериостатически (Колистин)

**7. Линкозамиды** оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов могут проявлять бактерицидный эффект (Линкомицин).

**8. Фторхинолоны** — синтетические антибиотики широкого спектра противобактериального действия. Чувствительна грамотрицательная, грамположительная и атипичная микрофлора (Ципрофлоксацин, Энрофлоксацин, Левофлоксацин)

**9. Антибиотики разных групп** — Рифамицин, Ристомицина сульфат, Фузидин-натрий, Полимиксина М сульфат, Полимиксина В сульфат, Гелиомицин. Тиамулин, Метронидазол, Сульфаниламиды.

Воздействие антибиотиков на микроорганизмы во многом зависит от строения микробной клетки.

Клеточная стенка является обязательным структурным элементом бактериальной клетки, исключение составляют микоплазмы и L-формы.

По строению и химическому составу клеточная стенка прокариот отличается от таковой эукариотических организмов. Основным компонентом клеточной стенки большинства бактерий является муреин, относящийся к классу пептидогликанов. **Пептидогликан характерен только для клеточной стенки бактериальных клеток и поэтому является мишенью для многих антибактериальных средств.** Фермент лизоцим атакует, вызывает гидролиз пептидогликана и лизис бактериальной клетки. Мукоэндопептидазы разрушают пептидные цепочки, сшивающие нити полимера.  $\beta$ -лактамы антибиотики (пенициллин, цефалоспорины) нарушают синтез пептидогликана, связываясь с транспептидазой. Механизм защиты от антибиотиков может заключаться в мутации в гене транспептидазы, синтез  $\beta$ -лактамаз (расщепляют  $\beta$ -лактамовое кольцо антибиотика), мутации, изменяющие проницаемость мембраны.

В зависимости от строения клеточной стенки бактерии делятся на две большие группы: грамположительные и грамотрицательные. Существует метод окраски, позволяющий разделить бактерии на эти две группы. Он был предложен в 1884 г. датским ученым Х. Грамом.

Клеточная стенка грамположительных бактерий под электронным микроскопом выглядит как гомогенный плотный слой, толстый, химически однородный, толщина которого колеблется для разных видов от 20 до 80 нм. (95% пептидогликан и 2,5% липиды и др.)

К грамположительным бактериям относятся следующие: *Bacillus subtilis*, *Sarcinaventriculi*, *Streptococcus lactis*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Micrococcus luteus* и др..

Клеточная стенка грамотрицательных бактерий многослойна, тонкая, толщина ее составляет 14–17 нм. Внутренний слой клеточной стенки представлен муреином, на долю которого приходится 1–10 % ее сухой массы.

Внешний слой клеточной стенки (наружная или внешняя мембрана) образован фосфолипидами, липопротеинами и белками. По строению наружная мембрана имеет типичную организацию, характерную для элементарных мембран. Основной фракцией наружной мембраны являются липиды, составляющие в среднем 22 % сухой массы клеточной стенки. Наружная мембрана выполняет не только механические, но и физиологические функции. В ней находятся трансмембранные белки, которые насквозь пронизывают мембрану. Они представляют собой заполненные водой каналы или гидрофильные поры в липофильной мембране, их называют поринами. Существует несколько различных типов поринов, которые осуществляют транспорт через мембрану гидрофильных низкомолекулярных веществ.

К грамотрицательным бактериям относятся *Escherichia coli*, *Erwinia carotovora*, *Proteus vulgaris*, *Yersinia pestis*, *Pseudomonas aeruginosa* и др..

## 1 Антибиотики, ингибирующие синтез клеточной стенки.

### $\beta$ -лактамы антибиотики

Эта группа антибиотиков является наименее токсичной для макроорганизма, так как в клетках животных отсутствует пептидогликан, а, следовательно, и мишень для этих препаратов.

К  $\beta$ -лактамам относятся большая группа антимикробных препаратов (пенициллинов, «комбинированных» препаратов, цефалоспоринов, монобактамов и карбапенемов), которые имеют гетероциклическую структуру и характеризуются наличием  **$\beta$ -лактамного кольца и бактерицидным действием на микробные клетки. Сходство химической структуры предопределяет одинаковый механизм действия всех  $\beta$ -лактамов, а также перекрестную аллергию к ним у некоторых пациентов.**

Мишенью действия  $\beta$ -лактамовых антибиотиков в микробной клетке являются **ферменты транс- и карбоксипептидазы**, участвующие в синтезе основного компонента как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов - **пептидогликана**. Благодаря способности связываться с пенициллином и другими  $\beta$ -лактамами эти ферменты получили второе название - **пенициллинсвязывающие белки (ПСБ)**. Молекулы ПСБ жестко связаны с цитоплазматической мембраной микробной клетки, они осуществляют образование поперечных сшивок. Поскольку пептидогликан является обязательным компонентом микробной клетки, все микроорганизмы, за исключением микоплазм и уреоплазм, в той или иной степени чувствительны к  **$\beta$ -лактамам антибиотикам**. Подавляющее большинство  $\beta$ -лактамовых антибиотиков обладает высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, единственным исключением является группа монобактамов.

Связывание  $\beta$ -лактамовых антибиотиков с ПСБ ведет к инаktivации последних, прекращению роста и последующей гибели микробной клетки. Таким образом, уровень активности определенных групп  $\beta$ -лактамов в отношении отдельных микроорганизмов в первую очередь определяется их аффинностью (сродством) к ПСБ. Для практики важно то, что чем ниже аффинность взаимодействующих молекул, тем более высокие концентрации антибиотика требуются для подавления функции фермента. Однако для взаимодействия с ПСБ антибиотик необходимо проникнуть из внешней среды через наружные структуры микроорганизма. У грамположительных микроорганизмов капсула и клеточная стенка не являются существенной преградой для проникновения  $\beta$ -лактамовых антибиотиков. Однако эти препараты неспособны диффундировать через липополисахаридный слой грамотрицательных бактерий. Их единственным местом проникновения

служат пориновые каналы внешней мембраны, которые являются основным путем транспорта питательных веществ внутрь бактериальной клетки.

Недостатками  $\beta$ -лактамных антибиотиков является устойчивость к ним факультативных или облигатных внутриклеточных микроорганизмов (риккетсии, хламидии, бруцеллы и др.) из-за неспособности препаратов проникать внутрь пораженных клеток. Истинной природной устойчивостью к  $\beta$ -лактамам обладают микоплазмы и уреоплазмы, поскольку у них отсутствует мишень для этих антибиотиков.

Учитывая высокую клиническую эффективность и низкую токсичность,  $\beta$ -лактамные антибиотики занимают ведущее место при лечении большинства инфекций.

### 1.1 Пенициллины

**Пенициллины** были открыты Александром Флемингом — антимикробные препараты, относящиеся к классу  $\beta$ -лактамных антибиотиков. Природным продуцентом пенициллинов являются грибы рода *Penicillium*, наиболее активный из природных пенициллинов — бензилпенициллин, применяющийся с конца 1940-х годов.

Пенициллины обладают преимущественно бактерицидным эффектом. Они препятствуют синтезу пептидогликана, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.

Для преодоления широко распространенной среди микроорганизмов приобретенной устойчивости, связанной с продукцией особых ферментов—  $\beta$ -лактамаз, разрушающих  $\beta$ -лактамы,— были разработаны так называемые защищённые пенициллины, включающие соединения, способные необратимо подавлять активность  $\beta$ -лактамаз (ингибиторы  $\beta$ -лактамаз)— клавулановую кислоту, сульбактам и тазобактам.

Поскольку пептидогликан и пенициллиносвязывающие белки отсутствуют у млекопитающих, пенициллины практически не имеют серьёзных побочных эффектов. Однако у некоторых пациентов могут развиваться аллергические реакции на пенициллин, которые проявляются в виде кожных высыпаний, отека гортани и повышения температуры, анафилактического шока.

В ветеринарии используются антибиотики группы полусинтетических пенициллинов широкого спектра действия. Активны в отношении аэробных грамположительных бактерий: *Staphylococcus* spp. (за исключением штаммов, продуцирующих пеницилиназу), *Streptococcus* spp.; аэробных грамотрицательных бактерий: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp. Разрушаются  $\beta$ -лактамазами бактерий.

Основное противопоказание – нарушение работы печени.

В отношении бактерий продуцирующих  $\beta$ -лактамазу - специфический фермент, вызывающий разрушение молекулы антибиотика до того, как он окажет действие на бактериальную клетку, применяются «защищенные» пенициллины. Клавулановая кислота, входящая в состав препаратов, обеспечивает защиту амоксициллина от действия  $\beta$ -лактамазы путем ее инактивации, что позволяет амоксициллину оказывать быстрый бактерицидный эффект в концентрациях, легко достижимых в организме.

Таблица 1. Антибиотики группы пенициллина

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
Апмициллин, клоксациллин	Альбипен, Боваклокс, Лактобай, Лактоклокс, Мамифорт, Орбенин
Бензилпенициллин	Ветбензицин, Ветбицин, Пецивет, Прокпен
Амоксициллин	Аквамоксицил, Аматиб, Амоксивек-форте, Амоксигор, Амоксид, Амоксикел, Амоксилонг, Амоксимаг, Амоксипол, Амоксисан, Амоксистим, Ампилокс, Бетамокс, Бимоксил, Биоциллин, Ветримоксин, Каримокс, Квестигин, Кламоксил, Маймокси 10 микрокапсулят, Максил, Микроамокс, Ремокс, Сивамокс, Соламокс, Хипрамикс-Амокси
Амоксициллин + клавулановая кислота	Амоксигард, Амоксиклав, Байоклав, Нороклав, Синулокс

## 1.2 Цефалоспорины

**Цефалоспорины** — это класс  $\beta$ -лактамных антибиотиков, в основе химической структуры которых лежит 7-аминоцефалоспороновая кислота (7-АЦК). Основными особенностями цефалоспоринов по сравнению с пенициллинами являются их большая резистентность по отношению к  $\beta$ -лактамазам— ферментам, вырабатываемым микроорганизмами. Первые цефалоспорины, имея высокую антибактериальную активность, полной устойчивостью к  $\beta$ -лактамазам не обладают, они разрушаются хромосомными лактамазами, которые вырабатываются грамотрицательными бактериями. Для повышения устойчивости цефалоспоринов, расширения спектра антимикробного действия, улучшения фармакокинетических параметров

были синтезированы их многочисленные полусинтетические производные. Созданы также комбинированные препараты, содержащие цефалоспорины в сочетании с ингибиторами разрушающих их ферментов.

Таблица 2. Антибиотики группы цефалоспоринов

Поколение	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
1-ое поколение	Цефалексин	Рилексин, Солвасол
	Цефазолин	
	Цефалониум	Цеправин
3-е поколение	<b>Цефуроксим 2 пок.</b> Цефтиофул	Актионис, Иноксел, Клинексин, Наксел, Севаксель, Спектрамаст, Тиеркал, Тиоцефул, Цефтимаг, Цефтиосан, Цефтисил, Цефтонит, Эксенел, Эксид, Эфикур
	Цефовецин	Конвенция
	Цефтриаксон, Цефатоксим	
4-е поколение	Цефкином	Цекинал, Цекус, Кобактан
	Цефапирин	МастьетГолд, Метрикур, Цефамакс

## 2 Антибиотики, нарушающие функционирование цитоплазматической мембраны

### 2.1 Полимиксины

Полимиксины — группа антибиотиков, осуществляющих нарушение цитоплазматической мембраны и обладающих узким спектром активности против грамотрицательной флоры. По химическому составу — это сложные органические соединения, основой которых является полипептид. Естественный продуцент: *Bacillus polymyxa* и некоторые другие. Основное клиническое значение имеет активность полимиксинов в отношении синегнойной палочки. По химической природе это полиеновые соединения, включающие остатки полипептидов. В обычных дозах препараты этой группы действуют бактериостатически, в высоких концентрациях — оказывают бактерицидное действие. Обладают выраженной нефро- и нейротоксичностью.

Таблица 3. Антибиотики группы полимиксинов

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
Полимиксин	Полимиксил
Колистин	Акваколистин, Гидроколистин, Гидроколингор, Гиракса, Интестил, Коливет, Колижат, Колингор, Магколистин, Миликоли, Полимиксин

## 2.2 Полиены

К полиенам, которые являются природными антимикотиками, относятся нистатин, леворин и натамицин, применяющиеся местно и внутрь, а также амфотерицин В, используемый преимущественно для лечения тяжелых системных микозов.

Липосомальный амфотерицин В представляет собой одну из современных лекарственных форм этого полиена с улучшенной переносимостью. Его получают путем инкапсулирования амфотерицина в липосомы (пузырьки жира, образуемые при диспергировании в воде фосфолипидов), что обеспечивает высвобождение активного вещества только при соприкосновении с клетками гриба и интактность по отношению к нормальным тканям.

Полиены, в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное связыванием препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.

Полиены обладают самым широким среди противогрибковых препаратов спектром активности *in vitro*.

При системном применении (амфотерицин В) чувствительны *Candida* spp. (среди *C. lusitanae* встречаются устойчивые штаммы), *Aspergillus* spp. (*A. terreus* может быть устойчивым), *C. neoformans*, возбудители мукомикоза (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.), *S. schenckii*, возбудители эндемичных микозов (*B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *C. immitis*, *P. brasiliensis*) и некоторые другие грибы.

Однако при местном применении (нистатин, леворин, натамицин) они действуют преимущественно на *Candida* spp. Полиены активны также в отношении некоторых простейших — трихомонад (натамицин), лейшманий и амёб (амфотерицин В).

### 3 Антибиотики, подавляющие белковый синтез

По ряду признаков белоксинтезирующий аппарат прокариот отличается от рибосом эукариотических клеток, что может быть использовано для достижения селективной токсичности действующих на них препаратов. Синтез белка — многоступенчатый процесс, в котором задействовано множество ферментов и структурных субъединиц. Известно несколько точек приложения действия различных препаратов: присоединение тРНК с образованием инициального комплекса на 70S рибосоме (аминогликозиды), перемещение тРНК с акцепторного сайта на донорский сайт, присоединение нового аминокислот-тРНК к акцепторному сайту (тетрациклины), формирование пептида, катализируемого пептидил-трансферазой (хлорамфеникол, линкозамиды), транслокация пептидил-тРНК (эритромицин), удлинение пептидной цепи (фузидиевая кислота), терминация и высвобождение пептидной цепи. Таким образом, аминогликозиды и тетрациклины связываются с 30S-субъединицей, блокируя процесс еще до начала синтеза белка. Аминогликозиды необратимо ингибируют процесс присоединения транспортной РНК, а тетрациклины обратимо блокируют следующую стадию присоединения к рибосомам транспортной РНК. Макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды соединяются с 50S-субъединицей. Это обрывает удлинение пептидных цепей. После удаления этих антибиотиков процесс возобновляется, т. е. эффект бактериостатичен.

#### 3.1 Макролиды

Макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков. Макролидные антибиотики являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов и хорошо переносятся пациентами. При применении макролидов не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизацию, а ряд нежелательных лекарственных реакций, свойственных другим классам антимикробных препаратов, в частности анафилактические реакции, тяжёлые токсико-аллергические синдромы и антибиотик-ассоциированная диарея, встречаются крайне редко.

Макролиды имеют преимущественно бактериостатическое действие. Активны против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточных и мембранных паразитов (микоплазмы, хламидии, кампилобактерии и легионеллы). Концентрируются в тканях на порядок выше, чем в плазме. Отсутствует перекрёстная аллергия с  $\beta$ -лактамами. Обладают низкой токсичностью.

Таблица 4. Антибиотики группы макролидов

Международное непатентованное	Торговое наименование
-------------------------------	-----------------------

наименование	лекарственного препарата
Эритромицин	Эримаст
Азитромицин	Азитронит, Азифлумин
Тилозин	Гидроксин, Макролан, Метролек, Тилан, Тиланик, Тиловет, Тилогор, Тилодокс, Тилозин, Тиломаг, Тилозинокар, Фармазин, Фузобаксан, Эндомеромаг, Эндотил-форте
Спирамицин	Спировет, Стоморджил
Гамитромицин	Зактран
Китасамицин	Китасамицин
Тилвалозин	Айвлозин
Тилмикозин	Акватил, Пневмотил, Пульмотил

### 3.2 Тетрациклины

Группа тетрациклинов включает ряд антибиотиков и их полусинтетических производных, родственных по химическому строению, антимикробному спектру и механизму действия. В основе их химического строения лежит конденсированная четырехциклическая система, имеющая общее название «тетрациклин».

Тетрациклины являются антибиотиками широкого спектра действия. Они активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, спирохет, лептоспир, риккетсий, крупных вирусов (возбудители орнитоза).

Отдельные препараты различаются между собой по силе действия, скорости всасывания и выведения из организма, метаболизму.

В основе механизма антибактериального действия тетрациклинов лежит подавление ими биосинтеза белка микробной клетки на уровне рибосом. В обычно применяемых дозах тетрациклины действуют бактериостатически.

Таблица 5. Антибиотики группы тетрациклинов

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
Тетрациклин	Мазь тетрациклиновая, Тетрамаст
Окситетрациклин	Аламицин, Аламицин аэрозоль, Баймицинаэрозоль, Геомицин, Лимоксин, Некрофарм, Ниокс, Оксивит полоски, Оксивитпорошок, Оксилонг, Окситет, Окситетра, Окситетрамаг, Окситетрациклин,

	Окситрон, Оксицивен, Пульсоокситет, Терраветин, Террамицинспрей, Тетравет, Тетразол ЛА, Тетралонг-20, Тетрокси, Фортиклин (спрей), Эгоцин
Хлортетрациклин	Аурогран, Биовит, Ветциклин, Хипратропик Спрей, Чеми спрей Флортеклин Аподерм
Доксициклин	Гидродокс, Докси, Доксивет, Доксигор, Доксижат, Доксикол, Доксилокс, Доксимаг, Доксин, Доксиор, Доксипан, Доксипрекс, Доксифарм, Докси-фуд, Кардидокс, Мизоксин, Паудокс, Польдодоксин, Пульмобас, Ронаксан, Соладокси, Хипрадокси, Хипрамикс-Докси

### 3.3 Аминогликозиды

Аминогликозиды являются бактерицидными антибиотиками, проявляют быстрый эффект при большинстве тяжёлых инфекций, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами, и их клиническая эффективность гораздо меньше зависит от состояния иммунитета больного, чем эффективность бактериостатиков. Это делает аминогликозиды одними из препаратов выбора при тяжёлых инфекциях, сопряжённых с глубоким угнетением иммунитета.

Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие независимо от фазы размножения микроорганизмов, в том числе и на микроорганизмы, находящиеся в фазе покоя, в отличие от бета-лактамов, действующих бактерицидно прежде всего на размножающиеся микроорганизмы. Поэтому терапевтическая эффективность аминогликозидов, в отличие от бета-лактамов, не снижается при одновременном назначении бактериостатически действующих антибиотиков.

Для действия аминогликозидов необходимы аэробные условия (наличие кислорода) как внутри бактериальной клетки-мишени, так и в тканях инфекционного очага. Поэтому аминогликозиды не действуют на анаэробные микроорганизмы, а также недостаточно эффективны в плохо кровоснабжаемых, гипоксемичных или некротизированных тканях, в полостях абсцессов и кавернах.

Бактерицидная активность аминогликозидов также сильно зависит от рН среды: они значительно менее эффективны в кислой или нейтральной среде, чем в слабощелочной. По этой причине эффективность

аминогликозидов при инфекциях почек и мочевых путей увеличивается при подщелачивании мочи и снижается при её кислой реакции. Эффективность аминогликозидов при сепсисе также увеличивается при одновременной коррекции метаболического ацидоза. При абсцессах, пневмонии эффективность аминогликозидов бывает недостаточной, поскольку в полости абсцесса и в инфицированной лёгочной ткани рН обычно кислый (6.4-6.5).

Белки и фрагменты ДНК тканевого детрита, образующегося при нагноении и разрушении тканей, также снижают эффективность аминогликозидов, поскольку аминогликозиды относятся к препаратам, сильно связывающимся с белками.

Аминогликозиды не проникают внутрь клеток животных организмов, поэтому не действуют на возбудителей, находящихся внутриклеточно, даже в тех случаях, когда в культуре, *invitro*, возбудитель инфекции чувствителен к аминогликозидам.

Все аминогликозиды обладают характерными токсическими свойствами— ототоксичностью, нефротоксичностью и, реже — нейротоксичностью с развитием нейро-мышечной блокады.

Таблица 5. Антибиотики группы аминогликозидов

Поколение	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
1-е поколение	Стрептомицин	Стрептомицин
	Канамицин	Канамицин
	Неомицин	Колимаст, Неомицина сульфат, Неопен
	Паромомицин	Гистоблок
2-е поколение	Гентамицин	Гентамицин, Капли глазные Ирис, Мастомицин, Отибиовет, Отививин
3-е поколение	Апрамицин	Аправет, Апрамицин

### 3.4 Линкозамиды

**Линкозамиды (линкомицины)**— группа антибиотиков, в которую входят природный антибиотик линкомицин и его полусинтетический аналог клиндамицин. Обладают бактериостатическими или бактерицидными свойствами в зависимости от концентрации в организме и чувствительности микроорганизмов.

Действие обусловлено подавлением в бактериальных клетках синтеза белка. Используется при инфекциях, вызванных грамположительными

кокками (преимущественно в качестве препаратов второго ряда) и неспорообразующей анаэробной флорой. Их обычно сочетают с антибиотиками, влияющими на грамотрицательную флору (например, аминогликозидами).

Таблица 6. Антибиотики группы линкозамидов

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
Линкомицин, Спектиномицин	Интерспектин, Линесол, Линкоивен, Линкоспекин, Спелинк
Линкомицин	Линковик, Линкомицин
Клиндамицин, Спектиномицин	Клиндаспектин

### 3.5 Хлорамфеникол

Хлорамфеникол— антибиотик широкого спектра действия, бесцветные кристаллы чрезвычайно горького вкуса. Торговые наименования: левомецетин, хлоромецетин. В рацемической форме этот препарат называется синтомицин.

Обладает высокой активностью. Активен против многих грамположительных и грамотрицательных микробов, риккетсий, спирохет, хламидий.

Механизм противомикробного действия связан с нарушением синтеза белков микроорганизмов за счёт блокирования пептидилтрансферазной активности. Оказывает бактериостатическое действие.

Хлорамфениколактивен в отношении штаммов, устойчивых к пенициллину, стрептомицину, сульфаниламидам. Устойчивость микроорганизмов к хлорамфениколу развивается относительно медленно.

Крайне токсичен и часто оставляет тяжёлые побочные эффекты при применении внутрь. В связи с этим практически рекомендуется только при отсутствии альтернатив для лечения серьёзных инфекций.

Таблица 7. Антибиотики группы фениколов

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
Левомецетин	Капли глазные Барс, Мазь Левомеколь, Линимент синтомицина, Раносан, Феникс (спрей)
Флорфеникол	Нифенкол, Нуфлор, Пневмостоп, Сивафен, Флорам, Флорджект, Флоридокс, Флорикол, Флоркем,

	Флорокс. Флорон, Флоропен, Флорфенидем, Флорфеникол
--	--

### 3.6 Плевромутилины

Единственный представитель этой группы, используемый в ветеринарии это антибиотик Тиамулин. Является полусинтетическим антибиотиком группы плевромутилинов, обладает бактериостатической активностью, подавляя синтез белка микробной клетки на рибосомальном уровне, и проявляет высокую активность в отношении микоплазм, спирохет (*B. hyodysenteriae*, *B. pilosicoli*), грамположительных аэробов и анаэробов (*Clostridium perfringens*), грамотрицательных анаэробов и аэробов; не действует на бактерии семейства *Enterobacteriaceae*.

Назначают при дизентерии, энзоотической бронхопневмонии, микоплазменном артрите, энтероколитах (вызванных *Lawsonia intracellularis*), при микоплазменных инфекциях (вызванных *Mycoplasma gallisepticum* и *Mycoplasma synoviae*).

Таблица 8. Антибиотики группы плевромутилинов

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
Тиамулин	Биомулин, Ветомулин, Денагарт, Муливет, Родотиум, Тиавалт, Тиагор, Тиаклор, Тиалонг, Тиамакс, Тиамовет, Тиамокс, Тиамулин, Тиамулокс, Тиамулон, Тиа-фуд, Тиациклин

## 4 Антибиотики, избирательно подавляющие синтез нуклеиновых кислот

### 4.1 Ингибиторы синтеза предшественников нуклеиновых кислот

**Сульфаниламиды** — противомикробные средства, производные пара-Аминобензолсульфамида (простейшее соединение класса), также называется белым стрептоцидом.

Сульфаниламиды действуют бактериостатически, то есть обладают химиотерапевтической активностью при инфекциях, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями, некоторыми простейшими (возбудители малярии, токсоплазмоза), хламидиями (при трахоме, паратрахоме).

Их действие связано главным образом с нарушением образования микроорганизмами необходимых для их развития ростовых факторов - фолиевой и дигидрофолиевой кислот и других веществ, в молекулу которых входит пара-аминобензойная кислота. Механизм действия связан со структурным сходством сульфаниламидного фрагмента с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК) - субстрата фермента дигидроптероатсинтетазы, синтезирующим дигидроптероевую кислоту, что ведёт к конкурентному угнетению дигидроптероатсинтетазы. Это, в свою очередь, приводит к нарушению синтеза из дигидроптероевой дигидрофолиевой, а затем тетрагидрофолиевой кислоты и в результате — к нарушению синтеза нуклеиновых кислот у бактерий.

Большинство клинически значимых бактерий в настоящее время устойчивы к сульфаниламидам. Необходимо учитывать, что некоторые лекарственные препараты, в молекулу которых входит остаток пара-аминобензойной кислоты (например, новокаин), могут оказывать выраженное антисульфаниламидное действие.

**Триметоприм** - бактериостатический антибиотик, в основном используемый для профилактики и лечения заболеваний мочевыделительной системы. Триметоприм активен в отношении грамотрицательных (кишечная палочка, протей, клебсиелла) и некоторых грамположительных микроорганизмов, действует бактериостатически. Механизм действия связан с угнетением фермента дигидрофолатредуктазы в процессе синтеза тетрагидрофолиевой кислоты.

Таблица 9. Ингибиторы синтеза предшественников нуклеиновых кислот

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
Сульфаметазин (Сульфадiazин, Сульфадимезин), Триметаприм	Зинаприм, Смектовет, Сультримикс, Сульф, Сульфадокс, Сульфатрим, Триметин, Триметосул, Триприм, Трисульфон, Ультрадиазин, Дитрим
Колистин, Сульфадимин, Триметоприм	Акваприм, Армаголд
Гентамицин, Сульфадиметоксин, Триметоприм	Гентаприм, Супримицин
Энрофлоксацин, Триметоприн	Триэн
Стрептоцид	Мазь стрептоцидовая

#### 4.2 Ингибиторы репликации ДНК

**Фторхинолоны** — группа лекарственных веществ, обладающих выраженной противомикробной активностью, широко применяющихся в

качестве антибактериальных лекарственных средств широкого спектра действия. По широте спектра противомикробного действия, активности, и показаниям к применению они близки к антибиотикам, но отличаются от них по химической структуре и происхождению. (Антибиотики являются продуктами природного происхождения либо близкими синтетическими аналогами таковых, в то время, как фторхинолоны не имеют природного аналога).

Препараты первого поколения активны в отношении большинства грамотрицательных бактерий: синегнойной, гемофильной и кишечной палочке, холерных вибрионов, шигелл, сальмонелл, менингококков. Они также активны по отношению к кампилобактеру, легионелле, микоплазмам и хламидиям, и к некоторым грамположительным бактериям: некоторым разновидностям пневмококков и многим штаммам стафилококков. Они не действуют на анаэробные бактерии.

Фторхинолоны длительное время считались достаточно безопасными препаратами, однако в 2016 году FDA выступило с предостережением об их серьезных побочных эффектах, призвав максимально ограничить их применение.

Таблица 10. Антибиотики группы фениколов

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
Офлоксацин	Офлосан,
Норфлоксацин	Норфлоксацин, Диоксинор
Ципрофлоксацин	Антибак, Ципровентор, Ципровет, Ципромаг, Ципрон
Марбофлоксацин	Бофлокс, Ауризон
Левифлоксацин	Лексофлон
Энрофлоксацин	Аквахинол, Байтрил, Бактил, Жотрил, Инфлокс, Карифлокс, Квимиколи, Квинокол, Ланфлокс, Норотрил, Пульсовлокс, Роксацин, Сиваквинол, ХипралонаЭнро, Энровек, Энроколи, Энроксил, Энромаг, Энромокс, Энорнит, Энростин, Энроприм, Энрофлокс, Энрофлон

**Нитроимидазолы** - синтетические антибактериальные препараты с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Первый препарат группы - метронидазол - был разрешен для медицинского применения в 1960г. В последующем были

созданы тинидазол, орнидазол, секнидазол и др., в том числе препарат для местного применения тернидазол.

Нитроимидазолы оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

Нитроимидазолы активны в отношении большинства анаэробов - как грамотрицательных, так и грамположительных: бактероидов (включая *B.fragilis*), клостридий (включая *C.difficile*), *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P.niger*, *G.vaginalis*. К нитроимидазолам чувствительны простейшие (*T.vaginalis*, *E.histolytica*, *G.lamblia*, *L.intestinalis*, *E.coli*, *Leishmaniaspp.*), а также *H.pylori*.

В ветеринарии используют метронидазол, как правило, в комбинации с другими антибиотиками.

Таблица 11. Антибиотики группы нитроимидазолов

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
Метронидазол	Метронид, Триховет
Метронидазол, Энрофлоксацин	Антибак ПРО
Метронидазол, Окситетрациклин	Ноземат

**Нитрофураны**— противомикробные средства, по химическому строению являющиеся производными 5-нитрофурана.

К применяемым в медицинской практике Н. относятся фурацилин, фурагин, фурадонин, фуразолидон и фуразолин. Н. обладают широким спектром антимикробного действия и активны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий (стрептококков, стафилококков, диплококков, кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, протеев, спорообразующих анаэробов и др.), а также трипаносом, лептоспир, кокцидий, трихомонад, лямблий и ряда других микроорганизмов, включая те их штаммы, которые устойчивы к антибиотикам и сульфаниламидным препаратам. Лекарственная устойчивость микроорганизмов к Н. развивается значительно медленнее, чем к антибиотикам. В отношении вирусов Н. не активны. По спектру противомикробного действия и активности в отношении ряда возбудителей препараты группы Н. несколько отличаются друг от друга. Так, фурацилин действует в основном на грамположительные и грамотрицательные бактерии, фуразолидон наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий, трихомонад и лямблий, а фуразолин влияет преимущественно на грамположительные бактерии.

Таблица 12. Антибиотики группы нитрофуранов

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
Фурацилин, Этоний	Ранозоль

### 4.3 Ингибиторы РНК – полимеразы

Группа анзамицинов(рифамицины) – родственные антибиотики, продуцируемые разными видами актиномицетов. В результате модификации одного из них был получен полусинтетический аналог рифамицина – рифампицин с более ценными антибиотическими свойствами.

Рифампицин обладает широким антибактериальным спектром, оказывает бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, неспорообразующие анаэробы (бактероиды и др.), клостридии, иерсинии, гемофильную палочку, лептоспиры. Кроме того, рифампицин активен в отношении микобактерий туберкулеза. Устойчивыми к нему являются спирохеты, микоплазмы, грибы, простейшие. Рифампицин применяется главным образом для лечения туберкулеза легких и других органов, особенно если он вызван бактериями, резистентными к другим противотуберкулезным химиотерапевтическим веществам. Рифампицин применяют обычно в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, поскольку резистентность бактерий к данному антибиотику развивается быстро.

Механизм антибактериального действия рифампицина заключается в его способности подавлять активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы и тем самым блокировать синтез белка на уровне транскрипции.

Таблица 13. Антибиотики, ингибиторы РНК-полимеразы

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
Рифампицин	Бактопол
Рифампицин, Тетрациклин, Тиамин, Рибофлавин	Рифициклин

## Закономерности взаимодействия антимикробных препаратов

Наиболее приемлемый и целесообразный метод, повышающий эффективность химиотерапии бактериальных инфекций и замедляющий развитие резистентности у микроорганизмов, — рациональное применение сочетаний антимикробных препаратов.

Использование комбинированной химиотерапии рассчитано на максимально возможный охват потенциальных возбудителей заболевания и на достижение бактерицидного эффекта.

В случае смешанной инфекции при применении сочетаний антибактериальных препаратов учитывают то, что каждый компонент активен в отношении определенного возбудителя микробной ассоциации, нередко устойчивого к одному из входящих в комбинацию веществ.

В результате одновременного использования нескольких соединений можно уменьшить курсовую дозу каждого из препаратов, входящих в комплекс, что снижает вероятность возникновения побочных реакций со стороны макроорганизма. Это особенно важно при применении высокоактивных, но органотоксичных веществ. Так, назначение при бронхопневмониях молодняка сельскохозяйственных животных нефротоксичными аминогликозидными антибиотиками в сочетании с полусинтетическими пенициллинами дает возможность в 1,5—2 раза уменьшить курсовую дозу первых и тем самым предупредить поражение почек. Применение левомицетина одновременно с нитрофурановыми препаратами при желудочно-кишечных заболеваниях телят позволяет снизить курсовую дозу второго компонента, наиболее токсичного для данного вида животных. Однако следует иметь в виду, что уменьшение разовых доз препаратов, рассчитанное на их взаимоусиливающий эффект, чаще всего недопустимо, так как в организме могут установиться суббактериостатические концентрации и, как следствие этого, снизиться терапевтическое действие и появиться резистентные штаммы микроорганизмов.

Действие антимикробных препаратов в отношении микроорганизмов происходит на клеточном или молекулярном уровне и проявляется в виде антагонистического, индифферентного, аддитивного и синергидного эффектов. В случае антагонизма эффект от использования сочетания антибактериальных соединений ниже, чем от любого из них, взятого в отдельности. Индифференция представляет собой независимое действие каждого ингредиента комбинации на микроорганизм, не отличающееся по эффективности от их отдельного употребления. При аддитивном действии эффект от применения сочетания препаратов эквивалентен сумме эффектов при их отдельном использовании. Под синергизмом подразумевают увеличение активности сочетания антибактериальных соединений по сравнению с суммой их независимых эффектов.

Антимикробные препараты по характеру действия на микроорганизм условно делят на четыре подгруппы, приведенные на схеме.

Таблица 14. Совместимость бактерицидных и бактериостатических препаратов.

<p><b>1 группа</b> Бактерицидные препараты, действующие независимо от периода роста и развития микроорганизмов: аминогликозиды, бацитрацин, нитрофураны</p>		<p>Синергизм / аддитивное действие/ индиффи-рентия</p>	<p><b>3 группа:</b> Бактериостатические препараты, не действующие бактерицидно ни при каких условиях: сульфаниламиды, фразидин, циклосерин</p>	
<p>Синергизм/ аддитивное действие/ индиффиренция</p>	<p>(1-4 группа) Аддитивное/ индиффи-рентное действие, редко синергизм</p>		<p>(2-3 группа) Синергизм, аддитивное/ индиффи-рентное действие, редко антагонизм</p>	<p>Аддитивное/ индиффи-рентное действие</p>
<p><b>2 группа</b> Бактерицидные препараты, действующие только в период размножения микроорганизмов: пенициллины и цефалоспорины</p>		<p>Антагонизм</p>	<p><b>4 группа</b> Бактериостатические препараты, в высоких концентрациях действующие бактерицидно: тетрациклины, макролиды, фузидин</p>	

Комбинирование бактерицидных препаратов II группы с бактериостатическими препаратами IV группы приводит, как правило, к антагонистическому эффекту. Бактериостатики, подавляя развитие возбудителя, понижают его чувствительность к бактерицидам II группы, активных в отношении только размножающихся микробов. Одновременное применение тетрациклинов, макролидов и левомицетина с пенициллинами резко снижает эффективность лечения. Если пенициллиновые антибиотики начинают вводить раньше бактериостатических препаратов, антагонизм не наблюдают. При инфекциях, вызванных бета-лактамазо-продуцирующими стафилококками, комбинирование левомицетина с бета-лактамными соединениями приводит к синергидному эффекту за счет подавления левомицетином синтеза бета-лактамаз, инактивирующих пенициллины и цефалоспорины. При назначении макролидов в дозах, создающих в организме животных бактерицидные концентрации, в сочетании с препаратами II группы

возникает не антагонистический, а индифферентный или синергидный эффект.

В ряде случаев, особенно в опытах *invitro*, отмечают антагонизм между аминогликозидными антибиотиками I группы и препаратами IV группы. Механизм антагонистического действия в этом случае связан с подавлением транспорта аминогликозидов в микробную клетку или с нарушением их взаимодействия с рибосомами клетки. Однако на практике этот вид антагонизма не всегда выявляется, особенно когда аминогликозиды начинают применять раньше препаратов IV группы.

При комбинации бактерицидных антибиотиков II группы с бактериостатиками III группы наступает синергидный, аддитивный или индифферентный эффект. Антагонизм в этом случае развивается редко, так как подавление размножения микроорганизмов, вызываемое сульфаниламидами, проявляется позднее, чем бактерицидное действие  $\beta$ -лактамов.

При сочетании между собой бактериостатических соединений III и IV групп обычно отмечают аддитивный или индифферентный эффект. Наиболее часто синергидное действие наблюдают при комбинировании бактерицидных препаратов I и II групп.

Характер взаимодействия бактерицидных и бактериостатических антибиотиков можно оценивать по степени чувствительности микроорганизма к одному из препаратов. Если возбудитель более чувствителен к бактериостатическому антибиотику и менее — к бактерицидному, то следует ожидать синергидного эффекта. В противном случае, когда микроорганизм более чувствителен к бактерицидному и менее — к бактериостатическому препарату, возможно развитие антагонизма. Поэтому бактерицидные антибиотики (за исключением полимиксинов) не следует комбинировать с бактериостатическими до установления факта отсутствия антагонизма при изучении чувствительности возбудителей в опыте *invitro*. В связи с тем, что полимиксины одинаково активны как в отношении делящихся бактерий, так и находящихся в состоянии покоя, их сочетание с бактериостатическими препаратами не приводит к антагонистическому эффекту.

В ветеринарной и медицинской практике наиболее широко известен и часто используется синергизм между бета-лактамными антибиотиками и аминогликозидами, основанный на повышении одним препаратом проницаемости клеточной стенки для другого препарата. Аминогликозиды потенциально летальны для многих микроорганизмов, например стрептококков, но не оказывают антимикробного действия, так как отделены от рибосом возбудителя непроницаемой для них клеточной стенкой. При одновременном действии на микроорганизм аминогликозида и бета-лактама последний повреждает клеточную стенку и обеспечивает доступ аминогликозидного антибиотика к рибосомам.

В клинической практике часто применяют двойное блокирование на стадии синтеза фолиевой кислоты. Сульфаниламиды в микробной клетке ингибируют действие фермента синтетазы дигидрофолиевой кислоты и тем самым подавляют синтез дигидрофолата. Триметоприм, ингибирующий фермент редуктазу дигидрофолиевой кислоты, служит синергистом сульфаниламида, так как нарушает следующую стадию метаболизма — синтез тетрагидрофолата из дигидрофолата. Поэтому одновременное употребление сульфаниламидов с триметопримом приводит к полной блокаде биосинтеза фолиевой кислоты на двух стадиях и тем самым к нарушению синтеза нуклеиновых кислот. Образуется дефицит пуринов и тимина, что приводит к гибели микроорганизмов. Если сульфаниламиды и триметоприм при раздельном применении обладают только бактериостатическим действием, то комбинированное их использование вызывает бактерицидный эффект.

При проведении комбинированной химиотерапии следует учитывать, что синергизм или антагонизм не являются строго закономерными и обязательными для конкретных сочетаний антимикробных препаратов. Как правило, при этом отмечают видоспецифичность, а в некоторых случаях — штаммоспецифичность микроорганизмов, поэтому при лечении сочетаниями антибактериальных препаратов целесообразно проверять чувствительность бактерий к выбранной комбинации. Ориентировочные сочетания антимикробных препаратов в отношении основных возбудителей инфекционных болезней представлены в таблице 14.

Таблица 15. Эффективность сочетаний антибиотиков и некоторых химиотерапевтических препаратов

	Пенициллины	Цефалоспорины	Макролиды	Тетрациклины	Фениколы	Стрептомицин	Неомицин	Канамицин	Гентамицин	Линкомицин	Колистин	Сульфаниламиды+триметоприм	Нитрофураны
Пенициллины*	++	+	++	-	-	++	++	++	++**	+	++	-	+
Цефалоспорины	+		+	-	-	++	++	++	++	-	-	++	+
Макролиды	++	+		++	+	-	-	-	+	+	++	+	++
Тетрациклины	-	-	++		++	+	+	+	+	++	+	++	++
Фениколы	-	-	+	++		+	-	-	-	++	+	◆	◆
Стрептомицин	++	++	-	+	+		◆	◆	◆	+	+	++	+
Неомицин	++	++	-	+	-	◆		◆	◆	+	-	++	+
Канамицин	++	++	-	+	-	◆	◆		◆	+	-	++	+
Гентамицин	++	++	-	-	+	◆	◆	◆		+	-	++	+
Линкомицин	-	-	+	++	++	+	+	+	+		++	+	++
Колистин	+	-	++	+	+	+	-	-	-	++		+	++
Сульфаниламиды+триметоприм	++	++	+	++	◆	++	++	++	++	+	++		◆
Нитрофураны	+	+	++	++	◆	+	+	+	+	++	+	◆	

«++»-усиление действия «+»-слабое усиление действия «-»-ослабление действия  
«♦»-усиление токсичности

В связи с тем, что инфекционные заболевания сопровождаются тяжелыми функциональными изменениями в организме животных, повышение терапевтической эффективности может быть достигнуто при сочетании антимикробных препаратов с другими лечебными средствами. Из лекарственных веществ наиболее часто используют неспецифические иммуноглобулины, иммуномодуляторы, витамины и средства обменостабилизирующей терапии. Сочетание указанных препаратов патогенетической терапии с этиотропными средствами (антимикробные препараты) способствует снижению летальности, сокращению длительности курса лечения и более быстрому развитию репаративных процессов.

Произвольная комбинация антибактериальных веществ между собой и с другими препаратами без учета фармацевтической и фармакологической совместимости может быть не только бесполезной, но и в ряде случаев привести к усилению токсичности лекарств и увеличению риска их побочного действия.

Сочетания лекарственных веществ считают несовместимыми, если вследствие прямого или опосредованного организмом взаимодействия между отдельными ингредиентами существенно изменяются фармакологическое действие либо физико-химические свойства препарата. Изменение свойств препаратов, обусловленное несовместимыми комбинациями лекарственных веществ, называют фармацевтической несовместимостью. По характеру процессов, ее вызывающих, различают две группы: физическую и химическую несовместимость. В этих случаях предполагают непосредственное взаимодействие ингредиентов лекарственной композиции друг с другом, антимикробные препараты изменяют свою физическую или химическую структуру, что ведет к потере антимикробной активности.

В результате физической несовместимости изменяются смешиваемость, растворимость, летучесть, взаимная адсорбция, что приводит к отсыреванию и коагуляции компонентов лекарственной смеси. Так, например, терапевтическая эффективность аминогликозидов снижается при одновременном пероральном введении с бентонитом. Антибиотик адсорбируется на бентоните и не создает антибактериальных концентраций в желудочно-кишечном тракте

Химическая несовместимость обусловлена взаимодействием компонентов смеси и характеризуется реакциями окисления или восстановления лекарственных веществ, их взаимной нейтрализацией, распадом или гидролизом. В результате химической несовместимости происходят инактивация препарата с потерей антибактериальной активности, образование новых соединений, часто токсичных для организма. Например, нерационально готовить лекарственные смеси, состоящие из бета-лактамов и аминогликозидов, так как последние разрушают

малоустойчивое бета-лактамовое кольцо, в результате чего пенициллины и цефалоспорины теряют свою активность. Раздельное введение животным аминогликозидных и бета-лактамовых антибиотиков повышает эффективность химиотерапии. Фурацилин по физико-химическим свойствам несовместим с новокаином, дикаином, адреналином и другими восстановителями, так как в результате химического взаимодействия разрушается нитрофуран с образованием окрашенных, не обладающих антимикробными свойствами соединений.

На развитие данного вида несовместимости влияют концентрация препаратов в растворах, продолжительность и температура хранения, воздействие света, последовательность смешивания, растворители. К сожалению, эти и другие вопросы, касающиеся фармацевтических аспектов взаимодействия антибактериальных препаратов между собой и с другими лекарственными веществами, изучены недостаточно.

Использование нерационально подобранных сочетаний антибактериальных препаратов часто приводит к развитию фармакологической несовместимости. И если физическая и химическая несовместимость подразумевает непосредственное взаимодействие компонентов лекарственной смеси друг с другом, то фармакологическая несовместимость предполагает изменение фармакологических эффектов, опосредованное организмом.

В результате одновременного применения сульфаниламидов и производных парааминобензойной кислоты развивается истинно фармакологическая несовместимость, заключающаяся в подавлении конкурентного антагонизма между этими соединениями в микробной клетке. Поэтому нельзя проводить новокаиновые блокады на фоне сульфаниламидотерапии. Успеху лечения сульфаниламидами могут препятствовать также вещества, повышающие их токсичность серосодержащие препараты, резко усиливающие образование сульфаметгемоглобина, и без того образуемого сульфаниламидами, амидопирин, метилурацил, аминозин, левомецетин, гризеофульвин, нитрофураны, угнетающие лейкопоз и действующие в этом отношении синергично с сульфаниламидами. Из-за возможности развития нефро и нейротоксических реакций нецелесообразно комбинировать между собой аминогликозидные антибиотики и аминогликозиды с полимиксином, ристомисином, амфотерицином, гризеофульвином и сульфаниламидами. Например, при кетозах крупного рогатого скота сочетанное назначение стрептомицина с тетрациклинами дает осложнение — жировую инфильтрацию печени. Одновременное парентеральное введение пенициллина и неомидина вызывает резкое повышение свертываемости крови.

При проведении комбинированной химиотерапии ветеринарные специалисты должны учитывать возможность возникновения побочных реакций у животных. Вероятность развития побочных реакций увеличивается

у ослабленного молодняка, при длительном курсе лечения, использовании препаратов в максимальных дозах, неполноценном питании и отсутствии необходимой патогенетической терапии.

Фармакокинетическая интерференция антибактериальных препаратов при осуществлении комбинированной химиотерапии на этапах всасывания, распределения, метаболизма и выделения играет существенную роль в эффективности лечения инфекционных заболеваний сельскохозяйственных животных.

На этапе всасывания препараты, содержащие ионы двухвалентных металлов, в результате образования хелатных комплексов с тетрациклинами снижают биодоступность этой группы антибиотиков. Прием сульфата железа уменьшает в сыворотке крови (по сравнению с контролем) концентрацию тетрациклина на 40-50%, окситетрациклина — на 50-60%, метациклина — на 80-85%, доксициклина — на 80-90%. Всасывание тетрациклинов уменьшается при введении антацидных средств или других препаратов, содержащих цинк, алюминий, магний или кальций. Циметидин, служащий ингибитором секреции хлористоводородной кислоты в желудке, на 40% уменьшает концентрацию тетрациклина в сыворотке крови. Одновременное введение пенициллина с гепарином тормозит всасывание антибиотика из-за понижения под влиянием антикоагулянта как местной, так и общей проницаемости сосудистой стенки. Гиалуронидаза в 4—5 раз увеличивает всасывание стрептомицина из полости матки. При совместной пероральной даче феноксиметилпенициллина и кофеина отмечают увеличение концентрации антибиотика в крови в результате повышения его всасываемости в желудочно-кишечном тракте под влиянием кофеина. Сосудосуживающие и сосудорасширяющие средства способствуют соответственно замедлению или ускорению всасывания парентеральных форм антибактериальных препаратов в месте инъекции.

На этапе распределения в организме лекарственные препараты могут конкурировать друг с другом за участие в комплексообразовании с белками крови, что ведет к изменению их фармакокинетики. Бензилпенициллин и ампициллин повышают связывание сульфалена белками сыворотки крови и не влияют на связывание сульфадиметоксина, в то время как сульфаниламиды оказывают противоположное влияние на связывание антибиотиков: сульфацил натрия и сульфидин повышают содержание бензилпенициллина в сыворотке крови. Под влиянием ацетилсалициловой кислоты в крови увеличивается содержание сульфадиметоксина и бензилпенициллина.

На распределение антибактериальных препаратов в органах, тканях и биологических жидкостях организма также влияют гормоны, ферменты, витамины. Кортизон вызывает снижение концентрации бензилпенициллина в крови и ликворе экспериментальных животных; преднизолон повышает содержание бензилпенициллина в легочной ткани. Одновременное введение гидрокортизона с ампициллином и канамицином увеличивает концентрацию

антибиотиков в сыворотке крови. Трипсин, химотрипсин, гиалуронидаза повышают содержание пенициллина, канамицина и тетрациклина в органах и тканях. Аскорбиновая и никотиновая кислоты увеличивают концентрацию бензилпенициллина в сыворотке крови.

На стадии выделения фармакокинетическая интерференция происходит в основном за счет препаратов, тормозящих секреторную систему почек, преимущественно стадию секреции в канальцах. К наиболее активным ингибиторам канальцевой секреции относят пробенецид и его диэтильный аналог — этамид. Пробенецид в 1,5—3 раза повышает содержание бензилпенициллина, ампициллина, амоксициллина в органах, тканях и биологических жидкостях. Конкуренция за транспортные механизмы в почечных канальцах также может стать причиной фармакокинетического взаимодействия антибактериальных препаратов, преимущественно выделяющихся с мочой, и диуретиков. Диуретик фуросемид в несколько раз увеличивает концентрацию в крови пенициллина, ампициллина, оксациллина и метициллина. Диуретики, обладающие различными механизмами мочегонного действия, хотя и в разной степени, влияют на циркуляцию пенициллинов аналогично фуросемиду. Основной причиной фармакокинетического взаимодействия между фуросемидом и пенициллинами служит угнетение диуретиком активного транспорта антибиотика в эпителии почечных канальцев. За счет усиления клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции гепарин усиливает выделение хлортетрациклина с мочой. В клинических условиях отмечено снижение почечной экскреции фурадонина под влиянием ацетилсалициловой кислоты.

Скорость метаболизма антибиотиков, сульфаниламидов и нитрофуранов определяет время циркуляции антибактериального препарата в организме и, следовательно, продолжительность противомикробного действия, величину дозы, интервалы между введением отдельных доз и возможность возникновения побочных эффектов. Поэтому факторы, влияющие на интенсивность метаболической элиминации лекарств, существенно влияют на эффективность и безопасность фармакотерапии. К ним относят явления индукции и ингибирования метаболизирующих ферментов. При индукции повышается активность ферментов, главным образом в микросомах печени, в результате чего ускоряется инактивация лекарственных веществ. В случае ингибирования метаболизирующих ферментов замедляется биотрансформация и, как следствие этого, увеличивается продолжительность действия препаратов.

Наиболее активные индукторы, ускоряющие элиминацию антимикробных препаратов, — это барбитураты и рифампицин. Так, фенобарбитал повышает скорость инактивации эритромицина за счет индуцирования образования в печени эритромицин-N-деметилазы. Под влиянием фенобарбитала усиливаются метаболизм и противогрибковое действие гризеофульвина. Рифампицин индуцирует синтез основных

микросомальных ферментов: цитохрома Р-450, НАДФ, цитохромредуктазы, этилморфин-N-деметилазы, под действием которых происходит быстрый распад многих антибиотиков, антикоагулянтов и гормональных препаратов.

Бензилпенициллин и ампициллин ингибируют процесс ацетилирования сульфалена, в связи с чем пролонгируется его действие. Ацетилирование сульфадиметоксина снижается под действием ацетилсалициловой кислоты.

Для подбора оптимальной схемы дозирования и предупреждения возникновения побочных эффектов при проведении комбинированной химиотерапии необходимо учитывать кумуляцию или быструю инактивацию лекарственных препаратов в процессе их фармакокинетической интерференции. В связи с этим целесообразно использовать готовые комплексные препараты с обоснованным соотношением антибактериальных компонентов.

Таблица 16. Комплексные антибиотики

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
Пенициллины, Аминогликозиды	Гентам, Гентамокс, Деполак, Интрамицин, Мастивекс, Мастисан, Мультиджект, Мультимаст, Мультимаст, Нафпензал, Неострепин, Пенбекс, ПенСтреп, Трициллин, Убростар
Цефалоспорины, Аминогликозиды	Прималакт, Убролексин
Тетрациклины, Аминогликозиды	Мастьет форте, Мультимаст

## Вопросы для самоконтроля

1. Перечислить препараты из группы пенициллины:
  1. Ампициллин
  2. Клоксациллин
  3. Гентамицин
  4. Энрофлоксацин
  5. Азитромицин
  6. Амоксициллин
2. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:
  1. Доксициклин
3. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:
  1. Амоксициллин
4. Перечислить препараты из группы макролиды:
  1. Цефалексин
  2. Азитромицин
  3. Тилозин
  4. Гентамицин
  5. Эритромицин
  6. Линкомицин
5. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:
  1. Цефалексин
6. Перечислить препараты из группы тетрациклины:
  1. Гентамицин
  2. Чеми спрей
  3. Доксициклин
  4. Тетроксид
  5. Стрептомицин
7. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:
  1. Азитромицин
8. Перечислить препараты из группы аминогликозиды:
  1. Стрептомицин
  2. Азитромицин

3. Доксициклин
  4. Амоксициллин
  5. Неомицин
  6. Апрамицин
9. Перечислить цефалоспорины III поколения
1. Цефазолин
  2. Цефтриаксон
  3. Цефотаксим
  4. Цефовецин
  5. Цефалексин
  6. Цефтиофур
10. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:
1. Стрептомицин
11. Перечислить антибиотики из группы полипептидов:
1. Оксациллин
  2. Полимиксин
  3. Линкомицин
  4. Колистин
12. Перечислить антибиотики, имеющие в структуре  $\beta$ -лактамное кольцо:
1. Стрептомицин
  2. Ампициллин
  3. Энрофлоксацин
  4. Цефтиофур
  5. Левомецетин
  6. Цефтриаксон
13. Указать механизм и характер антимикробного действия препарата:
1. Полимиксин
14. Указать механизм и характер антимикробное действия препарата:
1. Левомецетин
15. Указать механизм и характер антимикробное действия препарата:
1. Энрофлоксацин

## Эталоны ответов на вопросы для самоконтроля

1 – 1, 2, 6

2 – угнетение внутриклеточного синтеза белка рибосомами бактерий, образуют хелатные соединения с металлами (Mg, Ca). Характер действия – бактериостатический.

3 – нарушение синтеза компонентов клеточной стенки за счет ингибирования фермента транспептидазы. Характер действия – бактерицидный

4 – 2, 3, 5

5 – нарушение синтеза компонентов клеточной стенки за счет ингибирования фермента транспептидазы. Характер действия – бактерицидный

6 – 2, 3, 4

7 – угнетение синтеза белка рибосомами бактерий, что связано с угнетением фермента пептидтранслоказы. Характер действия – бактериостатический.

8 – 1, 5, 6

9 – 2, 4, 6

10 – влияние на рибосомы и угнетение синтеза белка. Характер действия – бактерицидный

11 – 2, 4

12 – 2, 4, 6

13 - нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны характер действия — бактерицидный

14 – влияние на рибосомы и угнетение синтеза белка, ингибирует пептидил-трансферазу. Характер действия – бактериостатический

15 – ингибирование синтеза ДНК. Характер действия – бактерицидный

## Список литературных источников

1. Видадь Ветеринар. Справочник «Лекарственные средства для ветеринарного применения в России» М.:Видадь Рус, 2017 г. 448 с.
2. Каталог продукции Nita-Farm, 2017
3. Реестр лекарственных средств для ветеринарного применения
4. Справочник ветеринарного врача по мелким домашним животным/ Группа компаний ВИК
5. Комплексные препараты.[Электронные ресурсы]. – Режим доступа: <http://vetvrach.info/antibiotiki19.html>

## Оглавление

Введение .....	3
1 Антибиотики, ингибирующие синтез клеточной стенки. $\beta$ -лактамы ..... 6	6
1.1 Пенициллины .....	7
1.2 Цефалоспорины.....	8
2 Антибиотики, нарушающие функционирование цитоплазматической мембраны .....	9
2.1 Полимиксины .....	9
2.2 Полиены .....	10
3 Антибиотики, подавляющие белковый синтез .....	11
3.1 Макролиды.....	11
3.2 Тетрациклины.....	12
3.3 Аминогликозиды.....	13
3.4 Линкозамиды .....	14
3.5 Хлорамфеникол.....	15
3.6 Плевромутилины.....	16
4 Антибиотики, избирательно подавляющие синтез нуклеиновых кислот .....	16
4.1 Ингибиторы синтеза предшественников нуклеиновых кислот.....	16
4.2 Ингибиторы репликации ДНК.....	17
4.3 Ингибиторы РНК – полимеразы.....	20
Закономерности взаимодействия антимикробных препаратов .....	21
Вопросы для самоконтроля.....	30
Эталоны ответов на вопросы для самоконтроля.....	32
Список литературных источников .....	33