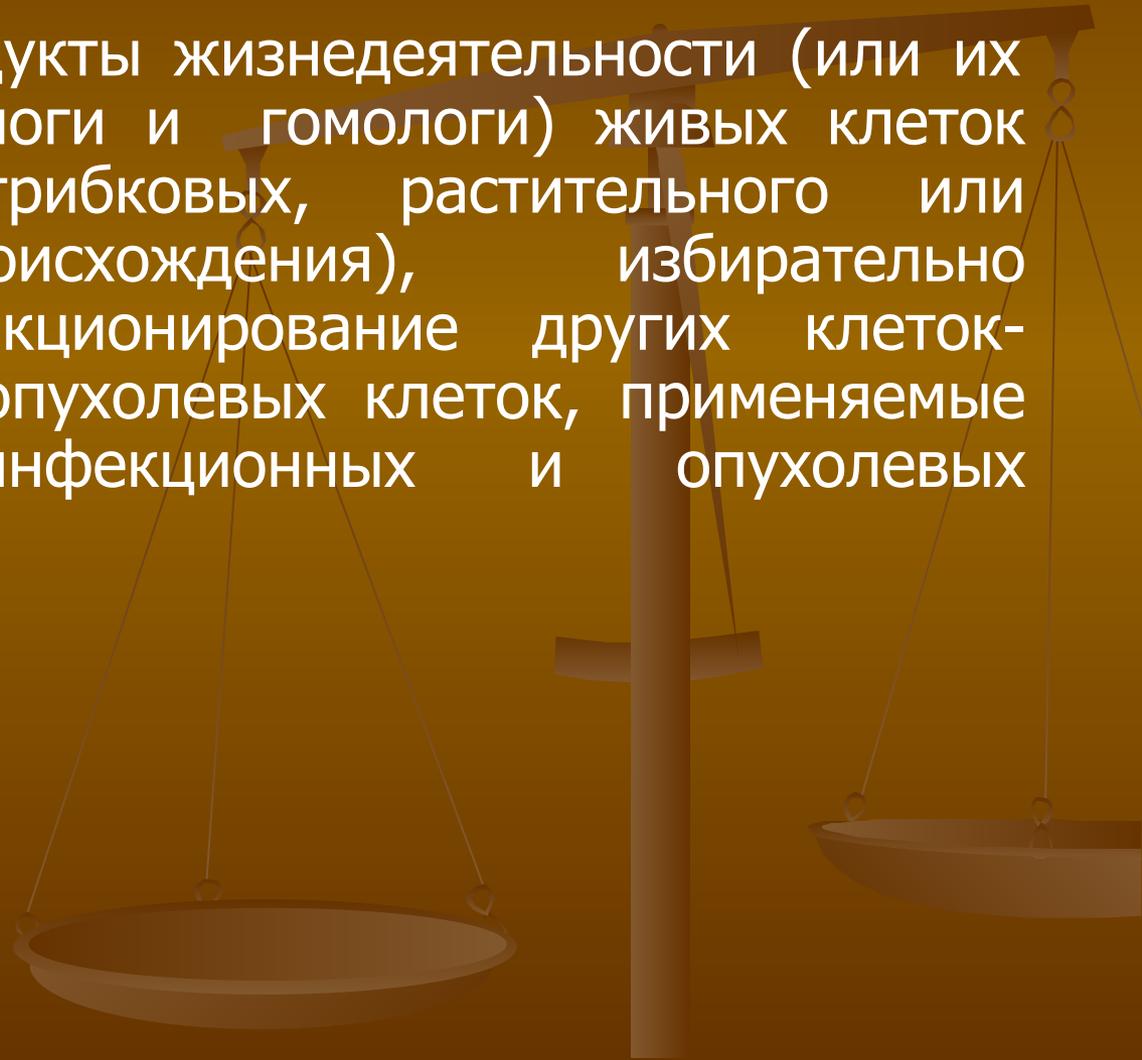


Антибактериальные средства (антибиотики)



Антибиотики – продукты жизнедеятельности (или их синтетические аналоги и гомологи) живых клеток (бактериальных, грибковых, растительного или животного происхождения), избирательно подавляющие функционирование других клеток-микроорганизмов, опухолевых клеток, применяемые для лечения инфекционных и опухолевых заболеваний.



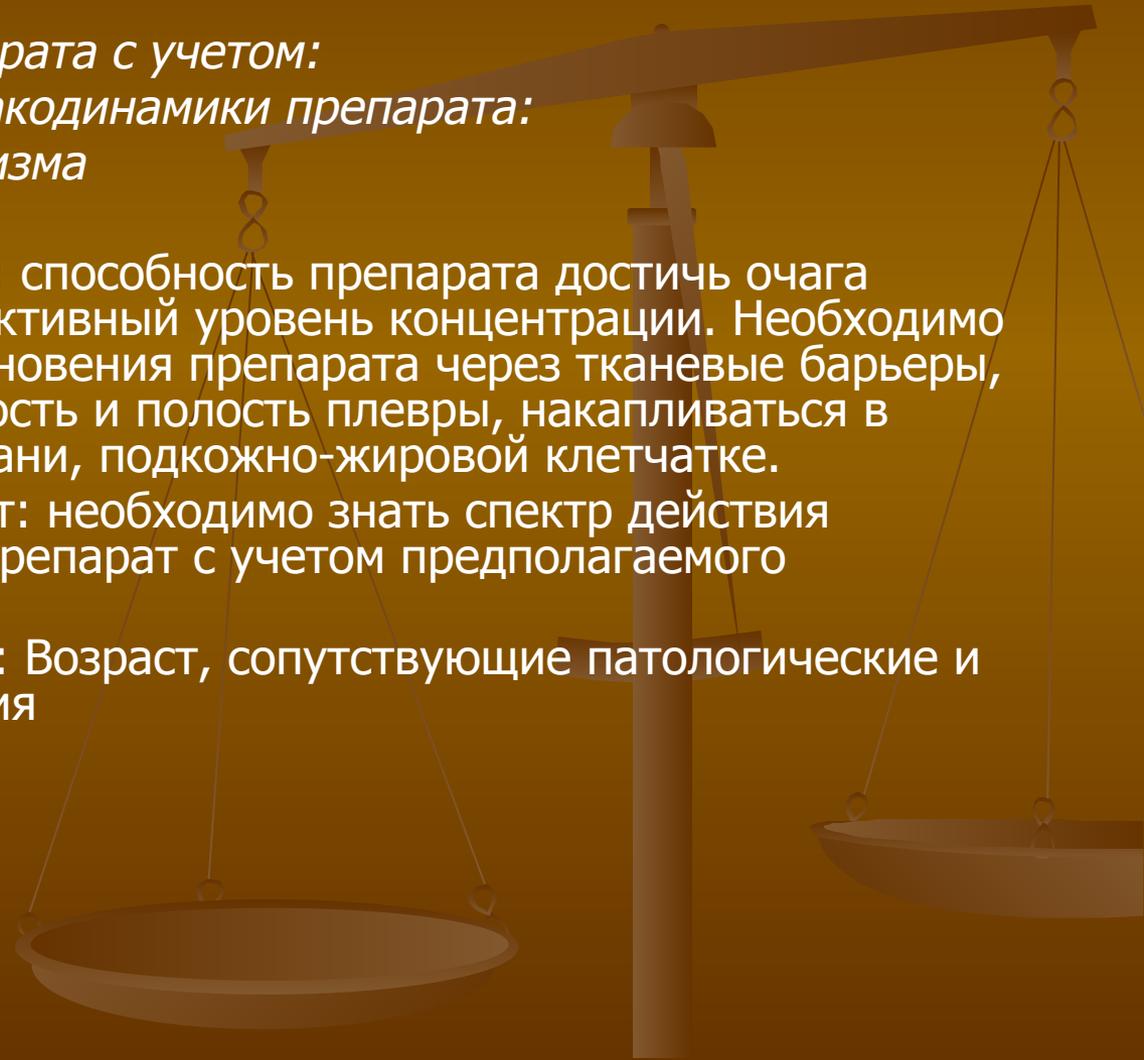
Принципы рациональной антибиотикотерапии

1. *Идентификация возбудителя и изучение его антибиотикограммы. Все биологические пробы должны поступить в лабораторию до начала лечения.*
2. *Выбор оптимального препарата с учетом:*
 - а) *фармакокинетики и фармакодинамики препарата:*
 - б) *особенностей макроорганизма*

Фармакокинетический аспект: способность препарата достичь очага инфекции и создать эффективный уровень концентрации. Необходимо знать способность проникновения препарата через тканевые барьеры, выходить в брюшную полость и полость плевры, накапливаться в костной или мышечной ткани, подкожно-жировой клетчатке.

Фармакодинамический аспект: необходимо знать спектр действия антибиотика и выбирать препарат с учетом предполагаемого возбудителя.

Особенности макроорганизма: Возраст, сопутствующие патологические и физиологические состояния



3. Введение оптимальных доз препарата с оптимальной частотой. Средняя терапевтическая концентрация (СТК), как правило, в 2-5 раз должна превышать минимально подавляющую концентрацию (МПК). МПК – это та концентрация антибиотика, которая *in vitro* подавляет рост выделенного штамма возбудителя.

Путь введения определяется биодоступностью антибиотика, тяжестью заболевания, локализацией патологического процесса.

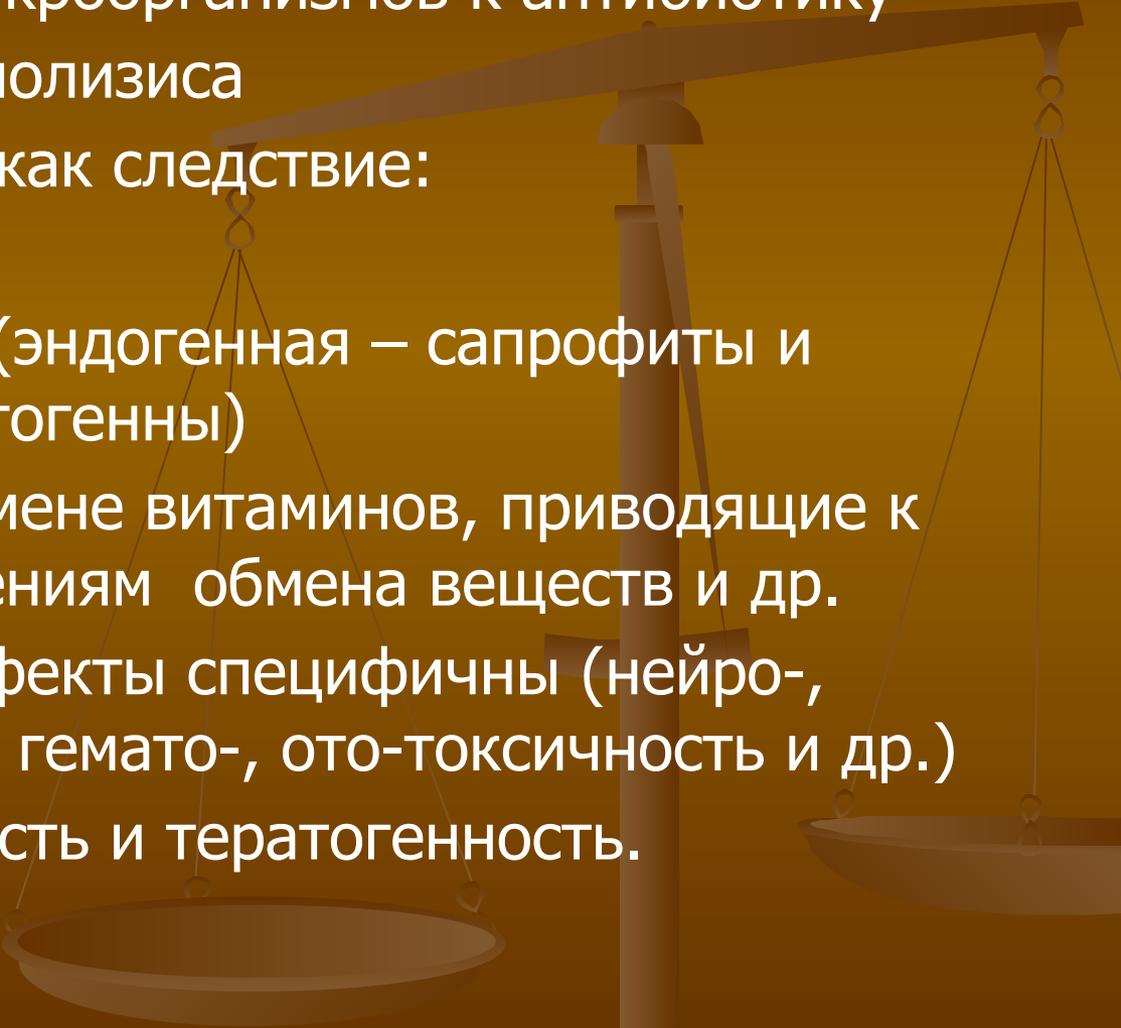
Для большинства противобактериальных препаратов эффект зависит от уровня концентрации и времени поддержания *стабильной концентрации* в крови. Уровень препарата в крови не должен существенно колебаться в течении суток.

4. Устранение причин, препятствующих эффективной антибиотикотерапии (дренирование локального очага инфекции, удаление инородного тела).

5. Продолжительность лечения до достижения очевидного выздоровления, и еще 3 суток во избежание рецидива инфекции.

6. Проведение микробиологического контроля за излечением (ранний контроль – 3-4 день антибиотикотерапии; поздний контроль – на 3-7 день окончания антибактериальной терапии).

Побочные эффекты антибиотиков

- Аллергические реакции
 - Устойчивость микроорганизмов к антибиотику
 - Реакции бактериолизиса
 - Дисбактериоз и как следствие:
 - 1) Кандидоз
 - 2) суперинфекция (эндогенная – сапрофиты и экзогенная – патогенны)
 - 3) нарушение в обмене витаминов, приводящие к анемии, нарушениям обмена веществ и др.
 - Токсические эффекты специфичны (нейро-, нефро-, гепато-, гемато-, ото-токсичность и др.)
 - Эмбриотоксичность и тератогенность.
- 

Классификация антибиотиков

1. β– лактамные антибиотики:

Пенициллины: Биосинтетические - Бензилпенициллина натриевая соль, феноксиметилпеницилин (оспен, клиацил)

Полусинтетические –Оксациллин, клоксациллин, метициллин, ампициллин

Цефалоспорины: Цефазолин, цефомандол, цефотаксим, цефпиром

Монобактамы: Азтреонам

Карбапенемы: Имепенем, Меропенем

2. Аминогликозиды: Стрептомицин, гентамицин, амикацин, нетилмицин

3. Тетрациклины:

Биосинтетические - Тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин

Синтетические - Доксциклин, метациклин, морфоциклин

4. Макролиды:

Биосинтетические - эритромицин, олеандомицин

Синтетические - Рокситромицин (Рулид), азитромицин (Суммамед), джозамицин

5. Фениколы: Левомецетин

6. Антибиотики пептидной структуры

Полимиксины: Полимиксин М,В,Е

Гликопептиды: Ванкомицин (Эдицин), ристомicina сульфат

Линкозаминды: Линкомицин (Нелорен), клиндамицин (Далацин С, Климицин)

Фузидин: Фузидин, фузафунгин (биопарокс)

7. Антибиотики разных групп:

Рифампицин, капреомицин (капастат) мупироцин (бактробан) грамицидин и др.

Классификация антибиотиков по механизму действия

I. Бактерицидные препараты

Ингибиторы синтеза клеточной стенки: пенициллины, цефалоспорины, другие β -лактамы, ристомицин, циклосерин, бацитрин, ванкомицин, римфамицин.

Препараты подавляют активность ферментов, участвующих в синтезе пептидогликана, лишая клетку основного каркаса. Действуют только на делящиеся клетки.

Препараты, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны: полимиксины, полиеновые антибиотики.

Действуют на делящиеся и покоящиеся клетки.

Препараты, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны и ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белка: аминогликозиды, грамицидин, хлорамфеникол.

Препараты оказывают *бактерицидное и бактериостатическое действие*. Точка приложения эффекта – делящиеся и покоящиеся клетки.

II. Бактериостатические препараты

(влияющие на синтез макромолекул)

Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белка: хлорфеникол, тетрациклины, амбролиды (В больших дозах оказывают бактерицидное действие), линкомицин, клиндамицин, фузидин и др.)

Классификация антибиотиков по спектру действия антибиотики:

- ***Антибиотики узкого спектра:***
- А) действующие преимущественно на грамположительную флору: бензилпенициллины, полусинтетические пеницилиназоустойчивые пенициллины, 1-я генерация цефалоспоринов, макролиды, линкомицин, ристомицин, фузидин, ванкомицин.
- Б) действующие преимущественно на грамотрицательную флору: полимиксины, уреидопенициллины, монобактамы.
- ***Антибиотики широкого спектра:***
- - тетрациклины, аминогликозиды, левомицитин, аминопенициллины, цефалоспорины, карбапенемы.

Пенициллины.

- **Механизм действия:** Ингибируя биосинтез клеточной бактерий, оказывают бактерицидное действие на микроорганизмы, находящиеся в фазе роста.
- **Спектр действия:** Действуют на грамположительные бактерии (стафилококки, не продуцирующие лактамазу, стрептококки, пневмококки): грамотрицательные кокки (менигококки, гонококки), палочки дифтерии коринобактерии), сибиреязвенные палочки, возбудители газовой гангрены и некоторые анаэробы (клостридии, пептококки), спирохеты, некоторые патогенные грибы (актиномицеты).
- **Фармакокинетика:** Биосинтетические пенициллины (кроме ФАУ-пен-а) не устойчивы в кислой среде, вводятся парентерально-в/мышечно. Длительность действия бензилпеницилина натриевой 4-6 часов, кратность введения должна быть 4-6 раз в сутки. Бензипеницилин новокаиновая соль длительность действия 12-24 часа.
- **Показания к применению биосинтетических пенициллинов:**
 - Пневмонии, ангины, эндокардиты, ревматизм, скарлатина, менингит, гонорея, сифилис, возвратный тиф, газовая гангрена, столбняк, актиномикоз. Для лечения стрептококковой инфекции и сифилиса препаратом выбора является бензилпенициллин.
- Пенициллины являются широко применяемыми и наиболее безопасными антибиотиками во время беременности.

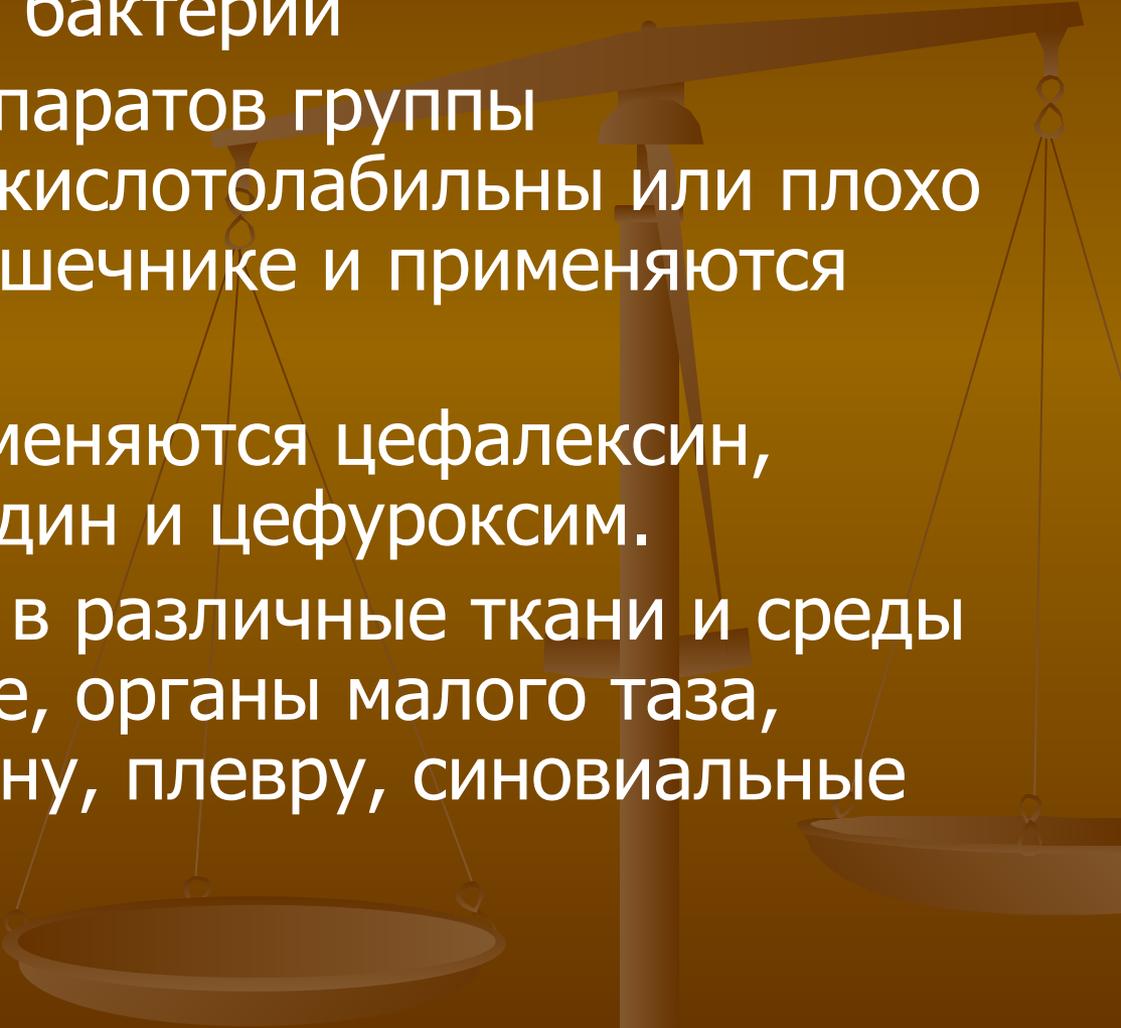
Полусинтетические пенициллины

- Пенициллиназоустойчивые - способны подавлять стафилококки, продуцирующие β - лактамазу: оксациллин, диклоксациллин (применяются не только парентерально, но и внутрь)
- Широкого спектра действия - активны в отношении грамотрицательных бактерий: ампициллин, амоксициллин
- Комбинированные с ингибиторами лактамаз (сульбактам, тазобактам и клавулоновая кислота): ампициллин+Сульбактам (Уназин), амоксициллин+Клавулоновая кислота («Аугментин», «Амоксиклав», Кловацин», «Моксиклав», «Курам») тикарциллин+Клавулоновая кислота (Тиментин)
- Антисинегнойные пенициллины: мезлоциллин, тикарциллин, карбенициллин

Нежелательные реакции при применении пенициллинов

- Аллергические реакции (у 10-15% больных): анафилактический шок, крапивница, ангионевротический отек, зуд, температурная реакция, эозинофилия.
- Интерстициальный нефрит (наиболее часто метициллин)
- Гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса, лейкопения, тромбоцитопения (наиболее характерно для карбенициллина и тикарциллина)
- При введении больших доз пенициллинов (или при эндолюмбальном введении – нейротоксическое действие: раздражение со стороны ЦНС, могут возникать галлюцинации, бред, судороги.
- При использовании высоких доз могут быть электролитные нарушения (гипернатриемия, гиперкалиемия). Повышение концентрации ионов у больных с хронической сердечной недостаточностью может сопровождаться нарастанием отеков. Повышение концентрации ионов калия у больных с хронической почечной недостаточностью может провоцировать нарушения сердечного ритма.
- Суперинфекция.
- Псевдомембранозный колит (возбудитель (*Clostridium difficile*))
- Флебиты при в\в ведении; боль в месте в\мышечной инъекции (особенно калиевых солей пенициллинов).

Цефалоспорины

- Механизм действия: нарушение синтеза пептидогликана – структурной основы клеточной стенки бактерий
 - Большинство препаратов группы цефалоспоринов кислотолабильны или плохо всасываются в кишечнике и применяются парентерально.
 - Перорально применяются цефалексин, цефаклор, цефрадин и цефуроксим.
 - Легко проникают в различные ткани и среды организма (легкие, органы малого таза, перикард, брюшину, плевру, синовиальные оболочки).
- 

Существует четыре поколения цефалоспоринов.

- **Цефалоспорины 1 поколения** (цефазолин, цефалексин)– характеризуются относительно узким спектром антимикробного действия (грамположительные кокки за исключением энтерококков, некоторые грамотрицательные бактерии E. Coli). Основной их особенностью является высокая антистафилококковая активность, в том числе против пенициллиназообразующих. *Они нефротоксичны (особенно цефалоридин), вызывают тубулярный почечный некроз при назначении высоких доз (до 6 г/сут).*
- **Цефалоспорины 2 поколения** (Цефамандол, Цефуроксим)–обладают широким спектром действия по сравнению с препаратами 1 генерации и создают более высокие концентрации в крови и тканях, устойчивы к бета – лактазам, *неэффективны при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, индоположительными штаммами протей.*, могут приводить к псевдомембранозному колиту, возможна лейкопения, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени
- **Цефалоспорины 3 поколения** (Цефотаксим)–высокоэффективны в отношении грамотрицательной флоры, проникают через гематоэнцефалический барьер, а также плацентарный барьер (особенно цефоперазон и цефтазидим)
- **Цефалоспорины 4 поколения** (Цефпиром)–характеризуются высокой стабильностью в отношении различных хромосомных и плазмидных бета – лактамаз

Побочные эффекты цефалоспоринов

- Аллергические реакции (у 1-4% пациентов): крапивница, транзиторная эозинофилия, редко бронхоспазм, анафилактический шок.
- При использовании больших доз – обратимое угнетение кроветворения (лейкопения, нейтропения), кровоточивость.
- Некоторые препараты вызывают непереносимость алкоголя.
- При применении больших доз цефалоспоринов возможно нефротоксичность
- Диспептические расстройства при применении цефалоспоринов, выделяющих желчь (цефоперазон, цефтриаксон).

■ **Монобактамы**

Азтреонам. Механизм: ингибирование фермента транспептидазы с нарушением строения клеточной стенки микроорганизмов и их гибель.

Проявляет высокую активность по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (эшерихии, клебсиеллы, протей, морганеллы, синегнойная палочка, серации, нейсерии, гемофильная палочка, цитробактер), и устойчивость к бета – лактамазам. К нему резистентны стафилококки, стрептококки, пневмококки, бактериоиды.

Может применяться при непереносимости пенициллинов, цефалоспоринов или ограничении к применению аминогликозидов (нарушение функции почек)

■ **Карбапенемы**

Это высоко активные антибиотики, занимают первое место по активности в отношении грамположительных микроорганизмов, а в отношении грамотрицательных микроорганизмов уступают только фторхинолонам.

Обладают самым широким спектром действия среди всех применяющихся в настоящее время антибактериальных средств: грамположительные кокки (стрепто -, пневмококки), грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, синегнойная палочка, менингококки, гонококки, легионелла): анаэробная флора, в ключая *B. Fragilis*: актиномицеты. Умеренно активны в отношении энтерококков, синегнойной палочки, листерий. Не действует на хламидии, микоплазмы, туберкулеза.

Показания к применению являются тяжелые инфекции, обусловленные ассоциацией возбудителей: инфекции мочевыводящих путей, малого таза и брюшной полости, пневмония, септицемия, инфекции у больных с иммунодефицитом и агранулоцитозом и др.

Из побочных явлений возможны диспепсические расстройства, тромбозы, эозинофилия, псевдомембранозный колит, артериальная гипотензия, повышение активности печеночных трансаминаз.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ.

- Антибиотики широкого спектра с бактерицидным механизмом действия.
- Высокоэффективны в отношении большинства грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, сальмонел, шигел, протей, клебсиелл, энтеробактеров); стафилококков, в том числе метициллинрезистентных. К аминогликозам умеренно чувствительны стрептококки, пневмококки, гонококки, менингококки. Большинство грамположительных бактерий и анаэробная микрофлора устойчивы к аминогликозидам.
- **Обладают мощным постантибиотическим действием, что проявляется сохранением антибактериальной активности после снижения концентрации препарат в крови почти до нуля.**
- Наиболее изученным препаратом 2 поколения является гентамицин. Действует на микроорганизмы, устойчивые к канамицину, некоторые штаммы синегнойной палочки, Тобрамицин – одно из наиболее эффективных аминогликозов в отношении грамотрицательных бактерий и синегнойной палочки, стафилококков, в том числе устойчивых к метициллину и некоторым цефалоспорином, некоторых штаммов стрептококков. В сравнении с гентамицином обладает меньшей нефротоксичностью. Показан при тяжелых инфекциях, в частности рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей.

Побочные эффекты аминогликозидов.

- Аминогликозиды могут оказывать ототоксическое (необратимое) и нефротоксическое (обратимое) действие.

Наиболее токсичными являются стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин. Токсичность аминогликозидов повышается при дегидратации, гипокалиемии, а также при нерациональной комбинации с другими лекарственными средствами.

- Аминогликозиды могут проникать через плаценту и оказывать токсическое действие на плод (гипоплазия почек плода, потеря слуха). Применение при беременности оправдано лишь при тяжелых инфекциях.

Категорически противопоказано применение стрептомицина, неомицина, мономицина, канамицина. Наименее выраженным фетотоксическим действием из аминогликозидов обладает гентамицин.

- Возможно нарушение деятельности вестибулярного аппарата, блокада нервно-мышечной передачи, парестезии, аллергические реакции.
- При быстром внутривенном или внутривагинальном введении больших доз возможно нарушение дыхания за счет нервно-мышечного блока.

- Класс антибиотиков широкого спектра, подавляют грамположительные и грамотрицательные кокки: стафилококки, стрептококки, пневмококки, гонококки. В спектр действия входят также анаэробная флора, исключая *Bacteroides fragilis*, легионеллы, риккетсии, клостридии, моракселлы, листерии, коринобактерии, кампилобактер.

Обладают **высокой активностью в отношении внутриклеточных микроорганизмов (микоплазмы, хламидии, уреаплазмы)**. Микроорганизмы семейства *Entebacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. обладают природной устойчивостью к макролидам.

- **Пища значительно уменьшает биодоступность эритромицина, в меньшей степени – рокситромицина, азитромицина, практически не влияет на биодоступность кларитромицина, спирамицина, джозамицина.**

- Макролиды проникают через плаценту и в грудное молоко (эритромицин проникает в низких концентрациях). Эритромицин, спирамицин не оказывает отрицательного влияния на плод и могут применяться во время беременности.

- **Кларитромицин оказывает тератогенное действие.** Большинство макролидов проникают в грудное молоко.

- **Азитромицин (сумамед)** – близкий к макролидам антибиотик, относится к новой подгруппе-азалидам. Спектр антимикробного действия аналогичен эритромицину. Однако, более активен в отношении грамотрицательных бактерий (*Haemophilus*, *influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Brucella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Gardnarella vaginalis*). Не действует на грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину.

- Макролиды являются антибиотики резерва, так как к ним быстро развивается устойчивость микроорганизмов. В то же время макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков. Наиболее частыми побочными эффектами являются диспепсические расстройства. При приеме более 10 дней возможно развитие холестатического гепатита. Аллергические реакции возникают редко.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ.

- **Бактериостатическое действие в отношении:** стафилококки, стрептококки, литери, клостридии; нейсерии. Эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, энтеробактерии, клебсиеллы, бордетеллы, риккетсии, трепонема, хламидия.
- НЕ АКТИВНЫ В ОТНОШЕНИИ – псевдомоний, протей, сераций.
- **ПОКАЗАНИЯ:** пневмония, бронхит, эмпиема плевры, ангина; холецистит, пиелонефрит, эндометрит, простатит, сифилис, гонорея, коклюш, бруцеллёз, риккетсиоз, остеомиелит, гнойная инфекция мягких тканей.
- **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:**
 - Аллергические реакции - кожная сыпь, крапивница, эозинофилия, зуд.
 - Гематологические реакции –см аминогликозиды
 - Диспепсические реакции – диарея, тошнота, рвота, боль в эпигастрии; анорексия. глоссит, эзофагит, запор, дисфагия,
 - Кандидоз, кишечный дисбактериоз.
 - Кумуляция в костях и зубной эмали
 - Гепатотоксичность
- **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:**
 - Беременность. Детям до 8 лет, миастения (для в/м введения), повышенная чувствительность к препарату.

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИКОЛА – Левомецетин

- МЕХАНИЗМ БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ: нарушают синтез белков в МО.
- СПЕКТР А/Б Д-Я: стрепто-, стафилококки; гоно-, менингококки; бактерии – кишечная и гемофильная палочка, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, серрации, йерсинии, протей; риккетсии, спирохеты; крупные вирусы.
- ПОКАЗАНИЯ: брюшной тиф, сыпной тиф, паратифы, дизентерия, бруцеллёз, туляремия, коклюш; трахома, пневмония, менингит, сепсис, остеомиелит.
- Для наружного применения - фурункулёз, длительно не заживающие раны, ожоги 2 и 3 степени, трещины сосков у кормящих матерей, конъюнктивит, блефарит, кератит.
- ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:
 - Аллергические реакции – см. цефалоспорины;
 - Гематологические реакции – см. цефалоспорины + апластическая анемия;
 - Диспепсические реакции
 - Неврологические реакции- депрессия, спутанность сознания, делирий, зрительные и слуховые галлюцинации, паралич глазных яблок, нарушение вкуса, неврит.
 - Дисбактериоз, суперинфекция.
- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Порфирия и другие заболевания крови; заболевания печени и почек, заболевания кожи (псориаз, экзема, грибковые заболевания);

Дефицит глю-6-фосфатдегидрогеназы; беременность, лактация, новорожденные.
- ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:
 - Нельзя с сульфаниламидами, цитостатиками, при лучевой терапии;
 - Вместе с алкоголем, так как развивается дисульфирамовая реакция (гипертермия, тахикардия, рвота, кашель, судороги);
 - При лечении трещин сосков – прекратить кормление;
 - Необходим постоянный контроль за состоянием крови.

Линкозамины

- антибиотики с бактериостатическим механизмом действия. Препараты активны главным образом в отношении анаэробов, в том числе *Bacteroides fragilis*, стафилококков (включая продуцирующие лактамазы), стрептококков. Влияние на грамотрицательные бактерии слабое. Устойчивость микроорганизмов к линкозамидам вырабатывается медленно.
- Линкомицин хорошо проникает в костную ткань (препарат выбора при остиемиелитах). Проникает через плаценту и грудное молоко в высоких концентрациях. Возможна кумуляция в печени плода. Концентрация в грудном молоке составляет 50% содержания в крови.
- **Побочные эффекты:** Диспепсические расстройства, лейконейтропения, тромбоцитопения, расслабление скелетной мускулатуры (угнетает нервно-мышечную передачу). Наиболее тяжелым осложнением является псевдомембранозный колит (чаще при применении клиндамицина). Аллергические реакции наблюдаются редко.
- Линкомицин нельзя вводить с миорелаксантами. Противопоказан при миастении и беременности, особенно в поздние сроки, так как может расслаблять мускулатуру.

Фузидин – натрий

- Подавляет синтез белка в микроорганизмах, угнетая процесс транслокации пептидных цепей, оказывает бактериостатическое действие. К нему чувствительны пенициллиноустойчивые стафилококки и гонококки, менее активен в отношении пневмококков и стрептококков, влияет на дифтерийную палочку и клостридии.
- При приеме внутрь хорошо всасывается, создавая максимальную концентрацию в крови через 2-3 ч. Обратимо связывается с белками плазмы крови (до 90%).
- Препарат хорошо проникает в костную, хрящевую ткань и секвестры и поэтому назначается при лечении гнойно-воспалительных процессов в пазухах, суставах, костях. Используют его преимущественно при стафилококковых инфекциях, резистентных к другим антибиотикам.
- Фузидин – натрий малотоксичен, редко вызывает аллергические реакции. Обладая раздражающими свойствами, иногда приводит к диспепсическим явлениям (изжога, тошнота, рвота боли в эпигастрии), поэтому его рекомендуется применять во время или после еды.