

Осложнения фармакотерапии противомикробными средствами

Проф.Г.П. Победенная

Антибиотики

- вещества либо биологического, либо полусинтетического происхождения, которые способны оказывать негативное действие (угнетать жизнедеятельность или вызывать полную гибель) различных болезнетворных микроорганизмов (чаще бактерии, реже простейшие, и др.).

Антибиотики

- Основными природными производителями антибиотиков являются плесневые грибы - пеницилиум, цефалоспориум и другие (пенициллин, цефалоспорин);

Пеницилл

(*Penicillium*) — плесневый гриб, образующийся на продуктах питания и вследствие этого портящий их. Плесневый гриб пеницилл — источник первого в истории антибиотика пенициллина, изобретённого Александром



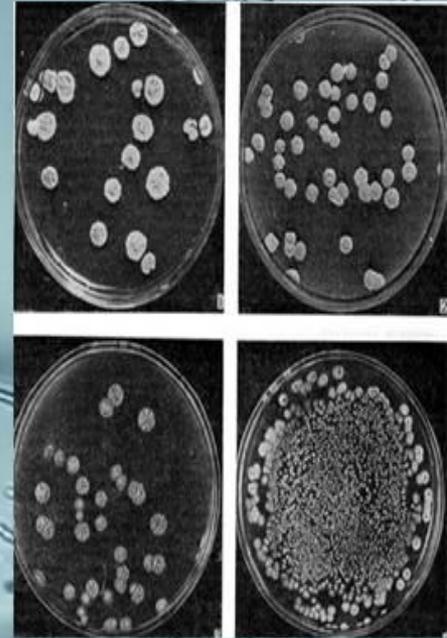
Грибница пеницилла состоит из ветвящихся нитей, разделенных перегородками на одноклеточные клетки. Споры образуются на концах вертикальных нитей грибницы в мелких кисточках (конидиях).

- актиномицеты (тетрациклин, стрептомицин), некоторые бактерии (грамицидин),

Актиномицеты

АКТИНОМИЦЕТЫ

(*Actinomycetes*; греч. *aktis* — луч + *mykes* — гриб; лучистые грибки) — микроорганизмы, относящиеся к порядку *Actinomycetales*, семейству *Actinomycetaceae*; занимают промежуточное положение между бактериями и грибами.



- Высшие растения (фитонциды)

ФИТОНЦИДЫ

- Вещества, образуемые растениями которые убивают бактерии или подавляют их развитие



Два основных механизма действия антибиотиков:

- 1) **Бактерицидный механизм** - полное подавление роста бактерий посредством действия на жизненно важные клеточные структуры микроорганизмов, следовательно, вызывают их необратимую гибель. Их называют бактерицидными, они уничтожают микробов. Таким образом могут действовать, к примеру, пенициллин, цефалексин, гентамицин.
- Эффект от бактерицидного препарата наступит быстрее.
- 2) **Бактериостатический механизм** - препятствие размножения бактерий, тормозится рост колоний микробов, а губительное действие на них оказывает уже сам организм, точнее, клетки иммунной системы - лейкоциты. Так действует эритромицин, тетрациклин, левомицетин.
- Если не выдержать полный курс лечения и рано прекратить прием бактериостатического антибиотика, симптомы заболевания вернуться.

Группы антибиотиков по механизму действия

- Бактерицидные антибиотики:
 - группа пенициллина,
 - стрептомицина,
 - цефалоспорины,
 - аминогликозиды,
 - фторхинолоны
 - полимиксин,
 - грамицидин,
 - рифампицин, ристомицин
 - имипенемы
- - Бактериостатические антибиотики:
 - макролиды,
 - группа тетрациклина,
 - левомицетина,
 - линкомицина

По спектру действия

- **По спектру действия:**
 - Широкого спектра действия (назначаются при неизвестном возбудителе, имеют широкий спектр антибактериального действия на многие патогенны, однако есть небольшая вероятность гибели представителей нормальной микрофлоры различных систем организма). Примеры:
 - ампициллин,
 - цефалоспорины,
 - аминогликозиды,
 - тетрациклин,
 - левомицетин,
 - макролиды,
 - карбапенемы.
- Узкого спектра действия:
 - 1) С преимущественным действием на гр+ бактерии и кокки - стафилококки, стрептококки (пенициллины, цефалоспорины I-II поколения, линкомицин, фузидин, ванкомицин);
 - 2) С преимущественным действием на гр- бактерии, например, кишечная палочка и другие (цефалоспорины III поколения, аминогликозиды, азтреонам, полимиксины).

*- грам + или грам- отличаются друг от друга по окраске по Грамму и микроскопии (грамм+ окрашиваются в фиолетовый цвет, а грамм- в красноватый).

- Другие антибиотики узкого спектра:
 - 1) Противотуберкулезные (стрептомицин, рифампицин, флоримицин)
 - 2) Противогрибковые (нистатин, леворин, амфотерицин В, батрафен)
 - 3) Против простейших (мономицин)
 - 4) Противоопухолевые (актиномицины)

По поколениям:

- **По поколениям:** Существуют антибиотики 1, 2, 3, 4 поколений.

Цефалоспорины:

- - 1-го поколения: цефалексин, цепорин, цефалотин;
- 2-го поколения: цефамезин, цефазолин (кефзол), цефамандол (мандол);
- 3-го поколения: цефотаксим (клафоран), цефуроксим (кетоцеф), цефтриаксон (лонгацеф), цефуроксим аксетил (зиннат), цефтазидим (фортум);
- 4-го поколения: цефепим, цефпиром (цефром, кейтен) и другие.

- Более новое поколение антибиотиков отличается от предыдущего:
- более широким спектром действия на микроорганизмы,
- большей безопасностью для организма человека (то есть меньшей частотой побочных реакций),
- более удобным приемом (если препарат первого поколения нужно вводить 4 раза в день, то 3 и 4 поколения – всего 1-2 раза в сутки), считаются более «надежными» (более высокая эффективность при бактериальных очагах, и, соответственно, раннее наступление терапевтического эффекта).
- Современные препараты последних поколений имеют пероральные формы (таблетки, сиропы) с однократным приемом в течение дня, что удобно для большинства людей (цедекс)

Особенности приема антибиотиков:

- При пероральном приеме имеет значение время приема препарата (антибиотики могут связываться с пищевыми компонентами в пищеварительном тракте и последующим образованием нерастворимых и слабо растворимых соединений, которые плохо всасываются в общий кровоток, соответственно, эффект препарат будет плохим).

- Важным условием является создание средней терапевтической концентрации антибиотика в крови, то есть достаточной концентрации для достижения желаемого результата. Именно поэтому важно соблюдать все дозы и кратность приема в течение суток, прописанные врачом.

- В настоящее время остро стоит проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов (устойчивость микроорганизмов к действию антибактериальных препаратов).
- Причинами антибиотикорезистентности могут быть самолечение без участия врача; прерывание курса лечения (это безусловно сказывается на отсутствии полноценного эффекта и «тренирует» микроб); назначение антибиотиков при вирусных инфекциях (данная группа препаратов не действует на внутриклеточные микроорганизмы, которыми являются вирусы, поэтому неправильное антибиотиколечение вирусных заболеваний только вызывает более выраженный иммунодефицит).

- Другой важной проблемой является развитие побочных реакций при антибиотикотерапии (нарушение пищеварения, дисбактериоз, индивидуальная непереносимость и другие).
- Решение данных проблем возможно проведением рациональной антибиотикотерапии (грамотное назначение препарата при конкретном заболевании с учетом его излюбленной концентрации в конкретном органе и системе, а также профессиональное назначение терапевтической дозы и достаточного курса лечения).

Побочное действие антибиотиков:

- 1. **Аллергические реакции** (анафилактический шок, аллергодерматозы, отек Квинке, астматический бронхит)
- 2. **Токсическое действие** на печень (тетрациклины, рифампицин, эритромицин, сульфаниламиды)
- 3. **Токсическое действие на кроветворную систему** (левомецетин, рифампицин, стрептомицин)
- 4. **Токсическое действие** на пищеварительную систему (тетрациклин, эритромицин)
- 5. **Комплексное токсическое** - неврит слухового нерва, поражение зрительного нерва, вестибулярные расстройства, возможное развитие полиневрита, токсическое поражение почек (аминогликозиды)
- 6. **Реакцию Яриша—Гейцгеймера** (эндотоксиновый шок) – возникает при назначении бактерицидного антибиотика, который приводит к «эндотоксиновому удару» в результате массивного разрушения бактерий. Развивается чаще при следующих инфекциях (менингококцемия, брюшной тиф, лептоспироз и др.).
- 7. **Дисбактериоз кишечника** – нарушение равновесия нормальной флоры кишечника.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

- Бензилпенициллин производится методом культивирования плесневых грибов в ферментерах. В 1957 г. было синтезировано пенициллиновое ядро (6-аминопенициллановая кислота), что дало возможность присоединять к нему различные боковые цепи и таким образом получать полусинтетические пенициллины с различными свойствами.
- Важно понять, что разные пенициллины проявляют различную противобактериальную активность, и выбирать из них самый необходимый следует точно так же, как и противомикробные препараты других структурных групп.

Механизм действия пенициллинов

- - ингибирование ферментов, участвующих в образовании пептидогликанового слоя клеточной оболочки, защищающей бактерию от действия окружающей среды;
- нарушение синтеза клеточной оболочки обуславливает неспособность клетки противостоять осмотическому градиенту между ее внутренней и окружающей средой, в связи с чем она набухает и разрывается.
- Таким образом, пенициллины оказывают **бактерицидное действие только на размножающиеся микроорганизмы**, поскольку в покоящихся не происходит построения новых клеточных оболочек.
- **Безвредность пенициллина для человека** связана с тем, что оболочки клеток человека отличаются по строению и не подвергаются действию препарата.



- Главной защитой бактерий от пенициллинов служит продукция фермента бета-лактамазы, раскрывающего бета-лактамовое кольцо и инактивирующего антибиотик.

Фармакокинетика пенициллинов

- Бензилпенициллин разрушается желудочной кислотой и поэтому непригоден для перорального применения. Другие препараты, например феноксиметилпенициллин, устойчивы к действию кислоты и всасываются в верхнем отделе тонкого кишечника. Период полувыведения ($t_{1/2}$) пенициллинов из плазмы обычно менее 2 ч. Они распределяются преимущественно в жидкой среде организма человека и легко проникают в спинномозговую жидкость при воспалении мозговых оболочек. Пенициллины представляют собой органические кислоты, и их быстрый плазменный клиренс обусловлен секрецией в жидкость почечных канальцев с помощью механизма анионного транспорта.

Аллергические реакции- главная опасность при применении пенициллинов

- зуд,
- сыпь (в виде экземы или крапивницы),
- повышение температура
- и ангио-невротический отек.
- Более редким осложнением (примерно 1 случай на 10 000) является **анафилактический шок**, который может закончиться летальным исходом (1 на 50 000 — 100 000 курсов лечения).
- Аллергические реакции **менее вероятны** при приеме пенициллина **внутри** и **более вероятны при местном** применении или внутримышечном введении растворенного в **новокаине** пенициллина.

Перекрестная аллергия

- Между разными типами пенициллинов существует, возможно, обусловлена отчасти их общей структурой и отчасти тем, что они образуют одинаковые продукты распада. Частичная перекрестная аллергия отмечается между **пенициллинами** и **цефалоспори́нами** (10 %), что особенно важно в тех случаях, если реакцией на введение любой группы этих противомикробных средств является ангионевротический отек или анафилактический шок.

Другие (неаллергические) побочные реакции пенициллинов

- **диарея** вследствие изменения обычного состава микрофлоры кишечника, что может привести к развитию оппортунистической инфекции, вызываемой псевдомонадами или *Candida albicans*, хотя это бывает редко.
- **Нейтропения** возможна, если пенициллины (или другие бета-лактамовые антибиотики) применяются в больших дозах в течение более 10 дней.
- Пенициллины редко вызывают **анемию**, тем более гемолитическую.
- Они используются в виде натриевых или калиевых солей; при назначении больших доз ионы этих металлов неизбежно попадают в организм в значительных количествах. Врачи не должны забывать об этом **неожиданном источнике натрия или калия, особенно у больных с патологией почек или сердца.**
- **Судороги** вызывают очень высокие концентрации пенициллина в плазме

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- В 1944 г. был выделен стрептомицин из *Streptomyces griseus*, культура которого была получена из сильно удобренной почвы, а также из глотки цыплят.
- Аминогликозиды близки по механизму действия и по их фармакокинетическим, терапевтическим и токсическим свойствам. Основные их различия состоят в показаниях к применению и отражают вариабельность в противобактериальной активности; перекрестная устойчивость в этом ряду различна. Механизм действия.
- Аминогликозиды являются бактерицидными веществами. Они действуют внутри клетки, связываясь с рибосомами и нарушая аминокислотную последовательность в пептидных цепях. Образующиеся в результате аномальные белки вызывают гибель микробных клеток.

Фармакокинетика аминогликозидов

- Аминогликозиды растворимы в воде и с трудом проникают через клеточные оболочки.
- Из-за плохого всасывания из кишечника при системном применении их вводят внутривенно или внутримышечно, при этом они распределяются главным образом во внеклеточной жидкости; в спинномозговую жидкость они проникают в небольшом количестве, даже если воспалены мозговые оболочки.
- **Период полувыведения** ($t_{1/2}$) аминогликозидов из плазмы составляет 2 — 5 ч; они элиминируются в неизмененном виде преимущественно путем клубочковой фильтрации и создают большую концентрацию в моче.

- Существенное их количество накапливается в корковом веществе почки в отсутствие тяжелого поражения ее паренхиматозной ткани. При различной степени поражения почек необходим подбор доз с учетом возраста.
- Для расчета доз разработаны соответствующие схемы. Кроме того, у этих больных следует регулярно определять концентрацию антибиотика в плазме, хотя это же рекомендуется делать даже в тех случаях, когда почечная функция не изменена.

Спектр действия аминогликозидов

- Аминогликозиды, как правило, проявляют активность в отношении стафилококков и аэробных грамотрицательных микроорганизмов, включая почти все виды *Enterobacteriaceae*;
- Проблема бактериальной устойчивости к аминогликозидам приобретает все возрастающее значение, особенно в связи с приобретением микроорганизмами

плазмид, которые опосредуют образование разрушающих препарат ферментов.



Побочные реакции аминогликозидов

- Токсичность аминогликозидов проявляется при введении их в высоких дозах либо в течение длительного времени, либо при неэффективном почечном клиренсе (вследствие болезни или возраста), либо обезвоженности организма:
- **Ототоксичность:** снижение слуха, головокружение и звон в ушах, первые признаки вовлечения в процесс вестибулярного аппарата заключаются в головной боли, связанной с движением, головокружении или тошноте. Сильная ототоксичность может проявиться и при местном применении аминогликозидов, в том числе ушных капель.
- **Нефротоксичность:** В клетках почечных канальцев, в которых накапливаются аминогликозиды, происходят изменения, зависящие от дозы препарата; обычно эти изменения обратимы.
- **Низкое артериальное давление крови**, лечение «петлевыми» диуретиками и пожилой возраст считаются дополнительными факторами риска. •
- **Нейромышечная блокада** - нарушение нейромышечной проводимости и усугубление тяжелой психопаралитической миастении (или способствовать проявлению), либо вызывать временный миастенический синдром у больных с нормальной нейромышечной проводимостью. •
- Другие реакции включают **сыпь** и **изменения формулы крови**, в том числе подавление функции костного мозга, **гемолитическую анемию** и **кровотечение, связанное с антагонизмом к фактору V.**

Тетрациклины

- обладают широким спектром противомикробной активности, и различия между отдельными представителями этой группы невелики.
 - **Механизм действия:**
- Тетрациклины препятствуют синтезу белка, связываясь с бактериальными рибосомами, и их селективное действие обусловлено их значительно более интенсивным поглощением бактериальными клетками, чем клетками человека. Они оказывают бактериостатическое действие.

Фармакокинетика тетрациклинов

- Большинство тетрациклинов лишь частично абсорбируется из желудочно-кишечного тракта; в кишечнике его остается достаточное количество для того, чтобы изменить флору и вызвать диарею.
- Они распределяются по всем тканям организма человека и **проникают через плаценту**. Тетрациклины элиминируются в неизменном виде с мочой, их применения следует избегать при сильном нарушении функции почек.
- Исключения среди тетрациклинов составляют доксициклин и миноциклин, которые выводятся не через почки, вследствие чего их иногда назначают больным с нарушением функции почек.



Применение

- Тетрациклины активны почти при всех инфекциях, вызванных грамположительными и грамотрицательными патогенными бактериями, но всевозрастающее число резистентных микроорганизмов ограничивает их применение. Однако они остаются **препаратами первого выбора** при **хламидийной** инфекции (пситтакоз, трахома, инфекция органов малого таза, венерическая лимфогранулема),
- **микоплазмами** (пневмония),
- **риккетсиями** (лихорадка Ку, сыпной тиф),
- **Vibrio cholerae** (холера) и
- **боррелиями** (болезнь Лайма, возвратный тиф).

Побочные реакции тетрациклинов

- - изжога,
- тошнота и рвота вследствие раздражения стенки желудка, а попытки уменьшить их выраженность (питье молока или прием нейтрализующих кислоту средств) снижают абсорбцию тетрациклинов (см. ниже).
- Усиливается перистальтика кишечника вследствие изменения его микрофлоры, иногда она переходит в диарею, и может развиваться оппортунистическая инфекция (обусловленная антибиотиком или псевдомембранозным колитом). Нарушение целостности эпителия, связанное частично с дефицитом комплекса витамина В и частично со слабовыраженной оппортунистической инфекцией, вызванной дрожжами или плесневыми грибами, ведет к
- воспалению ротоглотки,
- черному «волосатому» языку,
- дисфагии и
- болезненности в перианальной области.

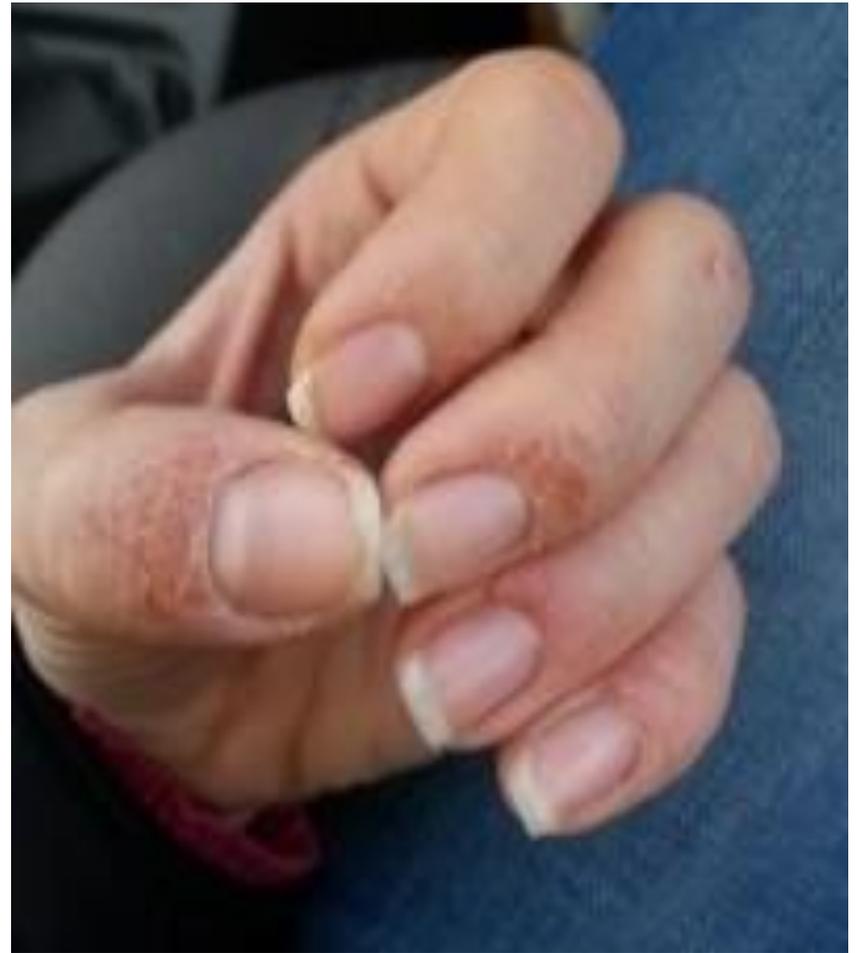
Тетрациклины

- избирательно поглощаются растущими тканями костей у плода и детей вследствие своей способности образовывать хелатные комплексы с фосфатом кальция. Это сопровождается гипоплазией зубной эмали, неправильным формированием клыков, пигментацией желтого или коричневого цвета и повышенной предрасположенностью к кариесу. После 14-й недели беременности плоду или ребенку первых месяцев жизни вред могут нанести даже короткие курсы этих антибиотиков. Для предотвращения окрашивания постоянных передних зубов не следует назначать тетрациклины беременным за 2 мес до родов и детям в возрасте до 4 лет, а для предотвращения окрашивания остальных зубов следует избегать лечения ими детей до 8-летнего возраста (или до 12-летнего, если речь идет о III коренном зубе — моляре).



- Длительное лечение тетрациклинами может сопровождаться окрашиванием ногтей в любом возрасте. Влияние на кости после окончания их формирования у плода имеет меньшее клиническое значение, поскольку их пигментация не сопровождается косметическими дефектами, а небольшой промежуток времени, когда замедляется рост, не имеет значения. Механизм действия тетрациклинов основан на ингибировании синтеза белка у бактерий, но тот же самый процесс вызывает у человека повышение уровня мочевины в крови

- Длительное лечение тетрациклинами может сопровождаться окрашиванием ногтей в любом возрасте.



- Влияние на кости после окончания их формирования у плода имеет меньшее клиническое значение, поскольку их пигментация не сопровождается косметическими дефектами, а небольшой промежуток времени, когда замедляется рост, не имеет значения. Механизм действия тетрациклинов основан на ингибировании синтеза белка у бактерий, но тот же самый процесс вызывает у человека повышение уровня мочевины в крови (антианаболический эффект). Повышение уровня азота может быть клинически важно при поражениях почек и у лиц пожилого возраста. Тетрациклины также вызывают фотосенсибилизацию и другие сыпи.
- Могут поражаться печень и поджелудочная железа, особенно у беременных и при почечной недостаточности, когда препарат вводят внутривенно. Тетрациклины редко вызывают доброкачественную внутричерепную ги-пертензию.

- **МИНОЦИКЛИН** МОЖЕТ ВЫЗЫВАТЬ обратимое нарушение функции вестибулярного аппарата, сопровождающееся головокружением, звоном в ушах и нарушением равновесия, особенно у женщин. К другим тетрациклинам относятся демеклоциклин, лимециклин и окситетрациклин.

Макролиды последнего поколения - это антибиотики, содержащие в своей молекуле

лактонное кольцо,

- которое связано с углеводными остатками. В настоящее время макролиды считаются одним из видов самых безопасных антибиотиков, они не угнетают иммунитет, и поэтому часто применяются в лечении самых разнообразных болезней. Макролиды делятся на две большие группы: природные и полусинтетические. Антимикробный эффект макролидов обусловлен нарушением синтеза белковых соединений рибосомами чужеродной клетки. Макролиды нового поколения главным образом угнетают грамположительные бактерии, изредка влияют на некоторые штаммы грамотрицательных бактерий и подавляют простейшие клетки.

Макролиды:

- Природные
Олеандомицина
фосфат,
Эритромицин,
Эрициклин
спирамицин, а также
мидекамицин,
лейкомицин и
джозамицин.
- Полусинтетические:
Рокситромицин,
Кларитромицин,
Диритромицин. К
этой же группе
относится еще:
Флуритромицин,
Азитромицин и
Рокитамицин.

Классификация

- 14 атомов:
- Эритромицин;
- Кларитромицин;
- Рокситромицин;
- 15 атомов:
- Азитромицин;
- 16 атомов:
- Спирамицин;
- Джозамицин;
- Мидекамицин;
- Мидекамицина ацетат.

- В настоящее время макролиды считаются одним из видов самых безопасных антибиотиков, они не угнетают иммунитет, и поэтому часто применяются в лечении самых разнообразных болезней. Макролиды делятся на две большие группы: природные и полусинтетические.
- Антимикробный эффект макролидов обусловлен нарушением синтеза белковых соединений рибосомами чужеродной клетки. Макролиды нового поколения главным образом угнетают грамположительные бактерии, изредка влияют на некоторые штаммы грамотрицательных бактерий и подавляют простейшие клетки.

Последние макролиды

- Азитромицин, Рокситромицин, Джозамицин, сходны по своему спектру действия с эритромицином. Важным качеством полусинтетических макролидов является их способность к более длительному сроку полувыведения, что позволяет назначать их два раза в сутки.
- Высокая антибактериальная активность макролидов нового поколения играет высокую роль в лечении заболеваний верхних дыхательных путей, но Азитромицин является пока единственным препаратом, для лечения которым достаточно 3-дневного курса.

Макролиды последнего поколения

- в настоящее время используются не только для лечения верхних дыхательных путей, но и активно применяются в урологии, гинекологии и других отраслях. Макролиды являются одними из самых эффективных противохламидийных препаратов. В частности препараты эритромицинового ряда назначаются по 500 миллиграмм четыре раза в день. Тем не менее, при приёме эритромицина могут наблюдаться целый ряд побочных эффектов, которые выражаются как желудочно-кишечные нарушения, могут наблюдаться признаки нарушения функций печени. Лучшей переносимостью, чем у эритромицина обладают макролиды нового поколения, такие как **Кларитромицин, Джозамицин и Рокситромицин**. Макролиды нового поколения - это отличное решение в лечении антибактериальных инфекций различной локализации, а невысокая стоимость и хорошая переносимость препаратов делает их совершенно незаменимыми в лечении многих заболеваний.

Преимущества макролидов

- Макролиды обладают рядом неоспоримых преимуществ, например, они безопасны, эффективны, хорошо переносятся, также можно отметить, что данные препараты:
- Оказывают мощное бактериостатическое воздействие;
- Имеют большие шансы победить стрептококков и стафилококков;
- Не вызывают перекрестной аллергии с В-лактамами;
- Не сказываются губительно на деятельности ЖКТ;
- Имеют низкую токсичность;
- Создают иммуномодулирующий эффект;
- Лучше всего проникают в ткани;
- Имеют оптимальный курс лечения – 3-5 дней.
- Кроме того, пациентам всегда нравится удобная форма макролидов: таблетки, суспензии, сиропы, что еще более комфортно при лечении маленьких больных.

Осложнения лечения макролидами

- Может нарушаться слух, нередко возникает тошнота, рвота, ощущается дискомфорт в животе, появляется понос.
- Наблюдаются аллергические проявления: сыпь, крапивница.

nikafarm.ru

Фторхинолоны



Немного истории

- Хинолоны были синтезированы случайно, во время изучения антималярийного средства под названием Хлорохин.
- Через несколько лет после их открытия кому-то из ученых пришла в голову идея присоединить атом фтора к формуле хинолонов и посмотреть, что из этого получится.
- А получилась совершенно новая группа антибактериальных средств, которая по эффективности сравнима с цефалоспори́нами.

На сегодняшний день существует 3 поколения фторхинолонов:

| 1 поколение | 2 поколение | 3 поколение |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|
| Ципрофлоксацин (Цифран, Ципролет, Ципробай и др.) | | |
| Ломефлоксацин (Ломфлоркс) | Левифлоксацин (Таваник) | Моксифлоксацин (Авелокс) |
| Офлоксацин (Заноцин, Офлоксин, Таривид и др.) | Спарфлоксацин (Спарфло) | |
| Норфлоксацин (Нолицин, Норбактин и др.) | | |
| Пефлоксацин (Абактал) | | |

1 поколение - «грамотрицательное»

- препараты, относящиеся к этому поколению, действуют на широкий спектр грамотрицательных бактерий. А из грамположительных лишь на небольшую кучку: несколько разновидностей стафилококка, листерии, коринебактерии., туберкулезную палочку.



2 поколение «респираторные»,

- так как относящиеся к нему средства действуют не только на тех возбудителей, что и 1 поколение, но и на большинство возбудителей инфекций дыхательных путей (пневмококк, *Mycoplasma pneumoniae* и др.)



3 поколение – «гроза анаэробов».



Фторхинолоны:

- Имеют широкий спектр действия.
- Глубоко проникают в различные ткани.
- Имеют длительный период полувыведения, поэтому могут применяться 1-2 раза в сутки.
- Хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, поэтому выпускаются в виде пероральных форм, что для многих больных удобнее и приятнее.
- Высоко эффективны.
- Хорошо переносятся.
-

Механизм действия фторхинолонов

- бактерицидное действие:

- Они подавляют ферменты, которые необходимы для синтеза ДНК дочерних бактериальных клеток.

Побочные эффекты фторхинолонов

- Со стороны ЖКТ: боли в животе, тошнота, рвота, [диарея](#). Поэтому советуйте их принимать после еды.
- Нарушения со стороны ЦНС: [головная боль](#), головокружение, судороги (у людей, страдающих эпилепсией).
- Фотодерматозы, т.е. повышенная чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам. Под действием солнца фторхинолоны разрушаются, образуются свободные радикалы и вызывают повреждение кожи.
- А значит, при продаже препарата из этой группы нужно предложить [солнцезащитное средство](#). Особенно летом и в солнечных регионах.
- Больше других способностью вызывать фотодерматозы отличаются ломефлоксацин (Ломфлокс) и спарфлоксацин (Спарфло).
- Повышение печеночных трансаминаз. Это означает, что препараты гепатотоксичны. Поэтому неплохо бы средство из группы фторхинолонов принимать в связке с [гепатопротектором](#). Редко, но случается лекарственный гепатит.

Побочное действие фторхинолонов

- Увеличение интервала QT на ЭКГ. Для здоровых людей это не страшно. А если препарат принимает человек, имеющий серьезные проблемы с сердцем, может быть аритмия. Но это случается при приеме больших доз препарата.
- Редкое побочное действие – тендинит, т.е. воспаление сухожилия, и его разрыв. Чаще всего, страдает ахиллово сухожилие. Это бывает, преимущественно, у пожилых людей.
- Тендиниты возникают потому, что фторхинолоны подавляют активность фермента, необходимого для синтеза белка коллагена. А он составляет основу сухожилий, да и вообще соединительной ткани.

Советы провизору:

- Если вы продаете препарат из группы фторхинолонов:
- Предложите солнцезащитное средство. Говорите примерно так: «Этот препарат повышает чувствительность кожи к солнечным лучам и может вызвать появление сыпи. Поэтому я Вам советую приобрести еще средство для защиты кожи от солнца».
- Если человек отказывается от пункта 1, предупредите: «Избегайте пребывания на солнце весь период лечения и еще 3 дня после его окончания».
- Предложите гепатопротектор («С этим препаратом Вам врач выписал что-нибудь для защиты печени?»)
- Скажите, что принимать средство нужно после еды, запивать большим количеством жидкости, чтобы уменьшить его раздражающее действие на желудок.
- Если человек вместе с препаратом группы фторхинолонов приобретает еще антацидный препарат или витаминно-минеральный комплекс, порекомендуйте развести их прием во времени (перерыв не менее 4 часов).

Линкозамиды

- ***Механизм действия:*** является ингибитором синтеза белка бактерий и обычно действует бактериостатически.

• Хорошо всасываются из кишечника, хорошо проникают в костную ткань (эффективны при остеомиелите), легкие, желчь; плохо проникают – через ГЭБ.

• *линкомицин*
(линкоцин)

• **Спектр действия**

• Г+кокки:
стрептококки,
пневмококки,
стафилококки,
анаэробы

Особенности:

• *клиндамицин*
(далацин «С»)

• **Спектр действия**

• Активнее
линкомицина в
несколько раз
(спектр тот же),
лучше всасывается
при приеме внутрь

• **Особенности:**

• Хорошо всасываются из кишечника, хорошо проникают в костную ткань (эффективны при остеомиелите), легкие, желчь; плохо проникают – через ГЭБ.

Побочные эффекты линкозамидов:

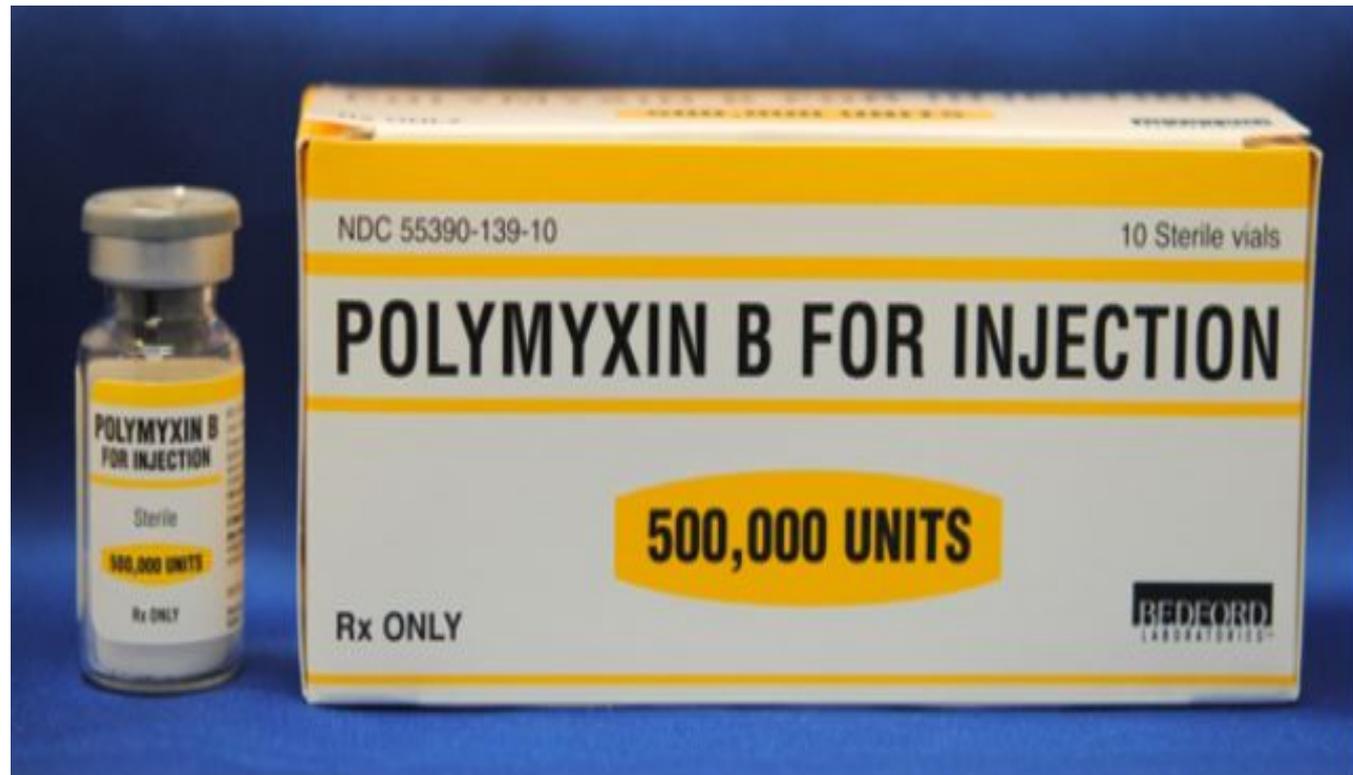
- псевдомембранозный колит (развиваются диарея со слизистыми и кровянистыми выделениями, боли в области живота, лихорадка). Это одно из проявлений дисбактериоза, связанного с действием токсина ***Clostridium difficile***, которые могут находиться в кишечнике. Лечат это осложнение ванкомицином и метронидазолом.
- тошнота, рвота
- реже отмечают поражения печени
- аллергические реакции
- лейкопения

Полипептиды

- Полимиксин В и полимиксин М, полимиксин Е (колистиметат натрия)
- **Спектр действия:** Г- бактерии, включая синегнойную палочку.
Механизм действия:
- связан с повреждающим влиянием полимиксина на цитоплазматическую мембрану. Нарушая ее проницаемость, полимиксин способствует выведению многих компонентов цитоплазмы в окружающую среду. Происходит лизис микроорганизмов.
- Наблюдается **бактерицидный эффект.**
- Действуют полимиксины только на внеклеточно расположенные микроорганизмы.

Побочные эффекты полипептидов:

- нефротоксичность
- нейротоксичность
- аллергические реакции
- лихорадка
- диарея



Оксазолидиноны

- Линезолид (зивокс)
- **Механизм действия и тип действия**
- Нарушает синтез белка на рибосомах, специфически связывается с участками на бактериальных рибосомах (23 S подгруппы 50S) и препятствует образованию функционального иницирующего комплекса 70S являющимся важным компонентом процесса трансляции, оказывает бактериостатический эффект.
- **Спектр действия (узкий):** Г+ кокки (полирезистентные)
- **Применение (препарат резерва):**

- Эффективен при энтеральном и парентеральном введении.
- ***Побочные эффекты***
- анемия
- тромбоцитопения (редко)

Полиены

- Полиеновые антибиотики: амфотерицин В, нистатин.
- Амфотерицин В (амфостат, фунгизон): полиеновый антибиотик, продуцируемым *Streptomyces nodosum*. На бактерии, риккетсии и вирусы не влияет.
- Обладает фунгицидным действием.

- **Механизм действия:** присоединяется к стеролам клеточной стенки, вызывает нарушение транспорта веществ. Спектр действия: патогенные дрожжевые и плесневые грибы рода *Candida*, аспергиллы. Оказывает фунгистатическое и фунгицидное действие (дозозависимый эффект). Резистентность при лечении кандидамикозов обычно не развивается. На бактерии действует только в очень высоких концентрациях, что не имеет практического значения.
- **Применение:** местно, внутрь. Переносится хорошо, токсичность низкая.
- **Побочные эффекты:** диспепсия.

**Спасибо
за внимание!**