

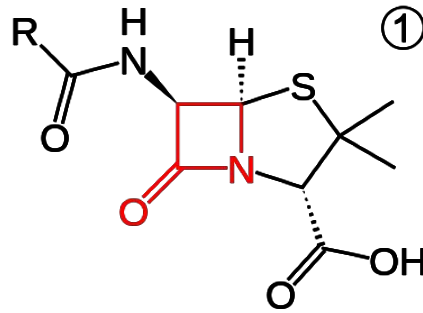
**Антибактеріальна терапія в
педіатрії. Класифікація.
Правила призначення оцінка
ефективності. Побічні дії.**

**Боярська Л.М.
2015 рік**

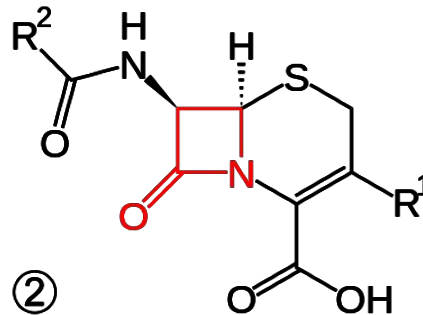
Сильные и слабые стороны бета-
лактамных антибиотиков –
прошлое, настоящее

Бета-лактамы блокируют благодаря бета-лактамному кольцу ферменты, осуществляющие синтез микробной стенки

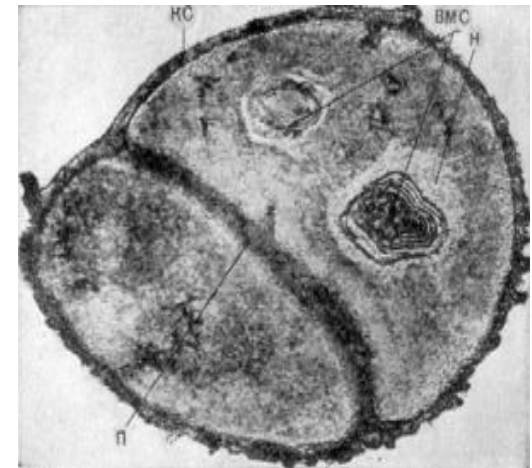
1 - пенициллины,



2 - цефалоспорины.



3 - **Карбапенамы** продуцируются разл. микроорганизмами рода *Streptomyces*. Включают ок. 20 представителей. Характеризуются широким спектром антимикробного действия и способностью ингибировать β -лактамазы. Наибольшей активностью обладают тиенамицин, карпетимицин, соединение PS-5



В
о
т

ВВ

4. **Монобактамы** (азтреонам)



А.Флеминг

- **Исторические сведения.** В 1928 г. английский ученый А. Флеминг, работавший в St.Mary`s Hospital в Лондоне, обнаружил способность нитчатого гриба зеленой плесени (*Penicillium notatum*) вызывать гибель стафилококков в культуре клеток.
- Действующее вещество гриба, обладающее антибактериальной активностью, А. Флеминг назвал пенициллином (кисточка).



Г. Флори

- Горвард Флори и Эрнест Чейн, (Оксфордская группа исследователей), в 1940г. выделили (Э. Чейн) и с большим успехом испытали на животных (Г.Флори) пенициллин.
- Впервые для лечения человека пенициллин применили 12.02.1941г. Это был лондонский полицейский, умиравший от сепсиса.

В 1942 г. выдающийся отечественный исследователь З.В. Ермольева получила пенициллин из гриба *Penicillium crustosum*.

С 1949 г. для клинического использования стали доступны практически неограниченные количества бензилпенициллина (пенициллин G).

Первая группа бета-лактамовых антибиотиков - **пенициллины**

- Родоначальником всех β -лактамов является **бензилпенициллин** (пенициллин G, или просто пенициллин), применяющийся в клинической практике с начала 40-х годов.
- В настоящее время группа пенициллинов включает целый ряд препаратов, которые в зависимости от происхождения, химической структуры и антимикробной активности подразделяются на несколько подгрупп.
- Из природных пенициллинов в медицинской практике в основном применяются **бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин**.
- Другие препараты представляют собой полусинтетические соединения, получаемые в результате **химической модификации различных природных** или промежуточных продуктов биосинтеза. **антимикробных препаратов**

Классификация пенициллинов

- **I поколение.** Природные пенициллины, чувствительные к пенициллиназе: бензилпенициллина натриевая, калиевая и новокаиновая соли, феноксиметилпенициллин (V-пенициллин, пенициллин-ФАУ-Вольф-N, оспен), бензатин бензилпенициллин (бициллин I, ретарпен, экстенциллин), бензатин бензилпенициллин+бензилпенициллин (бициллин - 3, бициллин - 5).
- **II поколение.** Полусинтетические пенициллины, устойчивые к пенициллиназе (изоксазолилпенициллины): оксациллин (оксациллина натриевая соль), флуклоксациллин, диклоксациллин, метициллин.
- **III поколение:** Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (аминопенициллины): ампициллин (росциллин, стандациллин, эпикоциллин), амоксициллин (апо-амокси, амосин, амоксикар, амоксил, амокси-вольф, амоцилекс, бактокс, грамокс-Д, данемокс, моксипал, жульфамокс, оспамокс, упсамокс, флемоксин, хиконцил, Э-мокс), бакампициллин, пивампициллин;
- **Преимущества аминопенициллинов перед природными состоит в чувствительности к ним гемофильной палочки**

Продолжение классификации пенициллинов

- **IV поколение: Карбоксипенициллины:**
карбенициллин, карфециллин, тикарциллин;
- **V поколение: Уреидопенициллины:**
мезлоциллин, азлоциллин (секуропен),
пиперациллин (пипрацил);
- **VI поколение. Амидинопенициллины:**
амдиноциллин;

Некоторые особенности поколений пенициллинов

- **I поколение пенициллинов** - природные
- проявляет активность в отношении стрептококков, стафилококков, энтерококков (менее выражена), к ним чувствительны листерии, эшерихии, коринебактерии, большинство анаэробов и спирохеты.
- Частота распространения приобретенной резистентности у взрослых людей к природным пенициллинам составляет 80–85%.
- Показания для их использования у детей ограничиваются назначением для лечения рожи, тонзиллофарингита и сифилиса, для профилактики скарлатины и ревматизма.

Грамположительный кокк



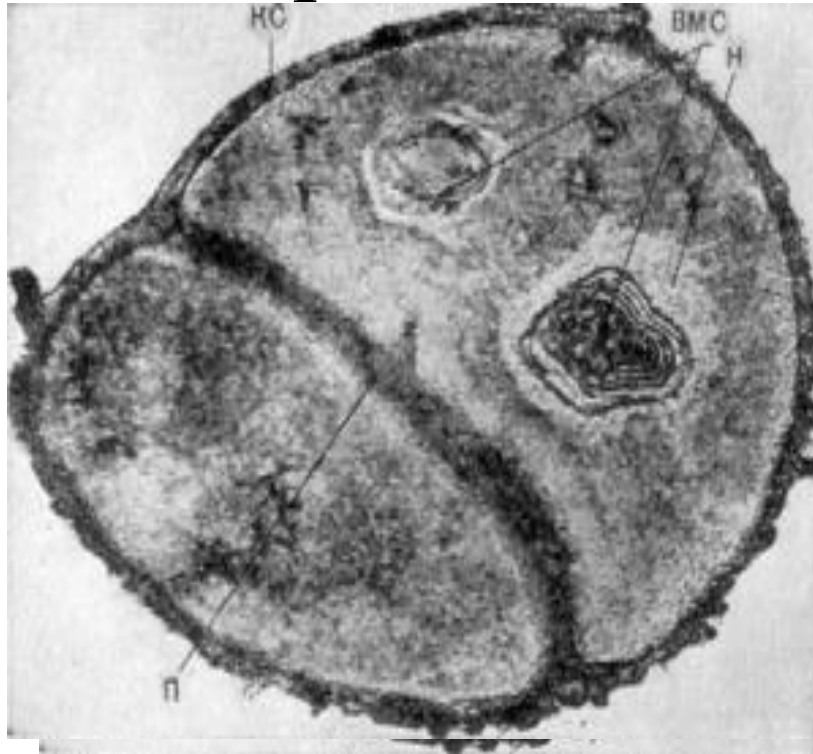
Защищаясь от антибиотиков, вырабатывает во внешнюю среду бета-лактамазы (пенициллиназы), разрушающие бета-лактамно кольцо, что делает его резистентным ко многим бета-лактамным антибиотикам.

- **Рис.** Тонкое строение клеток грамположительных кокков — *Micrococcus aurantiacus*. КС — клеточная стенка; П — перегородка; ВМС — внутрицитоплазматические мембранные структуры; Н — нуклеоид.
- **Увел. ×65000.**

- **II поколение пенициллинов-** полусинтетические пенициллины (оксациллин, фуклоксациллин, диклоксациллин, метициллин)
- , Устойчивые к пенициллиназе имеют значительные особенности, **не позволяющие часто их использовать** в педиатрической практике.
- Оксациллин связывается с белками плазмы крови на 90–94% и представляет опасность для детей первых месяцев жизни из-за опасности развития у них **ядерной желтухи**. Почти половина препарата (45%) метаболизируется в печени (возможно поражение печени).
- Показан данный препарат у детей при инфекционных заболеваниях, вызванных микроорганизмами, продуцирующими пенициллиназу, **как средство резерва**: септицемия, абсцессы, флегмоны, послеоперационные инфекции, бактериальный эндокардит, остеомиелит.

- **III поколение пенициллинов:** полусинтетические пенициллины широкого спектра действия **аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин, пивампициллин, бакампициллин)**
- **Ампициллин** усваивается в ЖКТ **50%**, связывается с белками плазмы крови на 20%, метаболизируется в печени—10%, основной путь выведения —почки в неизменном виде.
- Уступает по **активности амоксициллину** в отношении **Enterococcus faecalis, Escherichia coli, сальмонелл**. Не рекомендован при инфекционном мононуклеозе у детей.
- У взрослых пациентов широко распространена **устойчивость** микроорганизмов к данному препарату.
- **Амоксициллин** имеет усвоение в ЖКТ более значительное—**75–90%**
- (можно принимать вне зависимости от приема пищи), связь с белками 20%, 10% метаболизируется в печени, основной путь выведения — почки. Препарат рекомендован детям для лечения инфекций в ЛОР практике, инфекций мочеполовой системы, болезни Лайма, для эрадикации *H. Pylori*, профилактики эндокардита.

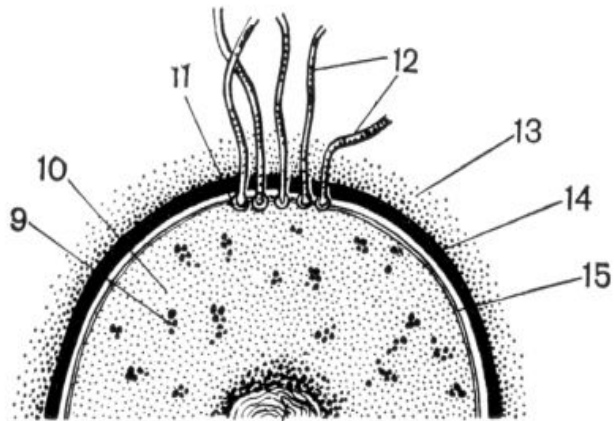
Грамположительный кокк



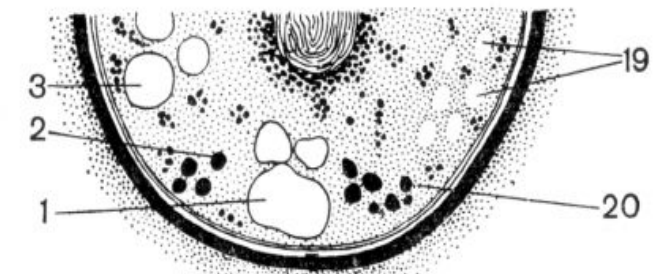
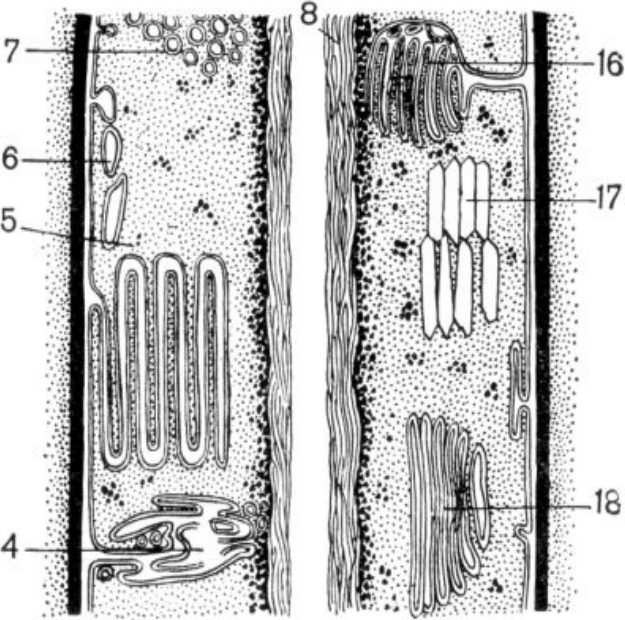
Защищаясь от антибиотиков, вырабатывает во внешнюю среду бета-лактамазы (пенициллиназы), разрушающие бета-лактамное кольцо, что делает его резистентным ко многим бета-лактамным антибиотикам.

- **Рис.** Тонкое строение клеток грамположительных кокков — *Micrococcus aurantiacus*. КС — клеточная стенка; П — перегородка; ВМС — внутрицитоплазматические мембранные структуры; Н — нуклеоид.
- **Увел. ×65000.**

Рис. Схематическое изображение строения бактериальной клетки (по Г. Шлегелю):



- 1 — гранулы поли- β -оксимасляной кислоты; 2 — жировые капельки; 3 — включения серы; 4 — трубчатые тилакоиды; 5 — пластинчатые тилакоиды; 6 — пузырьки; 7 — хроматофоры; 8 — ядро (нуклеоид); 9 — рибосомы; 10 — цитоплазма; 11 — базальное тельце; 12 — жгутики; 13 — капсула; 14 — клеточная стенка; 15 — цитоплазматическая мембрана; 16 — мезосома; 17 — газовые вакуоли; 18 — ламеллярные структуры; 19 — гранулы полисахарида; 20 — гранулы полифосфата.
- Основные структуры бактериальной клетки представлены в верхней части рисунка, дополнительные, мембранные структуры, имеющиеся у фототрофных и нефототрофных бактерий, — в средней части, а включения запасных веществ — в нижней части.



Гр-бактерии ,обладая более совершенным строением, вырабатывают бета-лактамазы широкого спектра действия,обуславливая резистентность флоры ко многим антибиотикам

- **IV поколение пенициллинов:** карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин)
-
- Препараты активные в первую очередь в отношении Грамм «-» возбудителей, однако в последние годы отмечено развитие устойчивости по действию на синегнойную палочку. Спектр действия на Гр+флору совпадает с природными но сила воздействия значительно слабее
- При их использовании описаны случаи развития кровотечений (требуется контроль протромбинового времени), нейтропении.
- Карбенициллин назначается детям старше месяца только парантерально в дозе 400–600 мг\кг\сут в 6–8 введений, желательно в сочетании с аминогликозидами III поколения или фторхинолонами..
- Тикарциллин\клавулановая кислота используется в педиатрической практике для детей с 3–х месячного возраста в качестве препарата резерва для лечения инфекций, вызванных устойчивой Грамм «-» флорой при тяжелых абдоминальных инфекциях (перитонит, осложненный аппендицит–в\в или интраперитонеально по 3г каждые 4 часа), пневмония или бронхит при муковисцидозе.

V поколение пенициллинов Уреидопенициллины

Азлоциллин и пиперациллин

- По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят карбоксипенициллины и приближаются к аминопенициллинам и природным пенициллинам.
- Уреидопенициллины высокоактивны в отношении практически всех важнейших грамотрицательных бактерий: семейства *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, других псевдомонад и неферментирующих микроорганизмов (*S.maltophilia*).
- Однако самостоятельное клиническое значение уреидопенициллинов достаточно ограничено, что объясняется их лабильностью к действию подавляющего большинства β -лактамаз как стафилококков, так и грамотрицательных бактерий.
- Ингибиторозащищенный препарат **пиперациллин/тазобактам**, обладает наиболее широким спектром (включающим анаэробы) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов.

ИНГИБИТОРОЗАЩИЩЁННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

- Беталактамазы таких наиболее популярных возбудителей,
S.aureus, H.influenzae, M.catarrhalis, E.coli, K.pneumoniae, B.fragilis.p
Разрушают беталактамное кольцо антибиотиков
- В целях его сохранения были получены соединения, инактивирующие β -лактамазы:
 - *клавулановая кислота(клавуланат),*
 - *сульбактам и*
 - *тазобактам*
- *Эти соединения также грибкового происхождения т.е. являются антибиотиками*

- **Наиболее эффективным из них оказалась клавулановая кислота**
- **Эти соединения входят в состав комбинированных препаратов, содержащих пенициллиновый антибиотик (ампициллин, амоксициллин, пиперациллин, тикарциллин) и один из ингибиторов β -лактамаз.**
- **Такие препараты получили название ингибиторозащищенных или комбинированных пенициллинов.**

ПОБОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КЛАВУЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ

- Редко при приеме внутрь:
- Диспептические явления.
 - Нарушения функции печени.
 - Гепатит.
- Холестатическая желтуха.
- В отдельных случаях:
 - Псевдомембранозный колит.
 - Кандидоз.
 - Многоформная эритема.
 - Синдром Стивенса-Джонсона.
 - Эксфолиативный дерматит.
 - Крапивница.
 - Отек Квинке.
 - Анафилактический шок.

Нежелательные реакции пенициллинов

- **Аллергические реакции:** крапивница, сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок (чаще при использовании бензилпенициллина).
- **ЦНС:** головная боль, тремор, судороги (чаще у детей и у пациентов с почечной недостаточностью при применении карбенициллина или очень больших доз бензилпенициллина); психические расстройства (при введении больших доз бензилпенициллин прокаина).
- **ЖКТ:** боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при использовании ампициллина и ингибиторозащищенных пенициллинов). При подозрении на псевдомембранозный колит (появление жидкого стула с примесью крови) необходимо отменить препарат и провести ректороманоскопическое исследование.

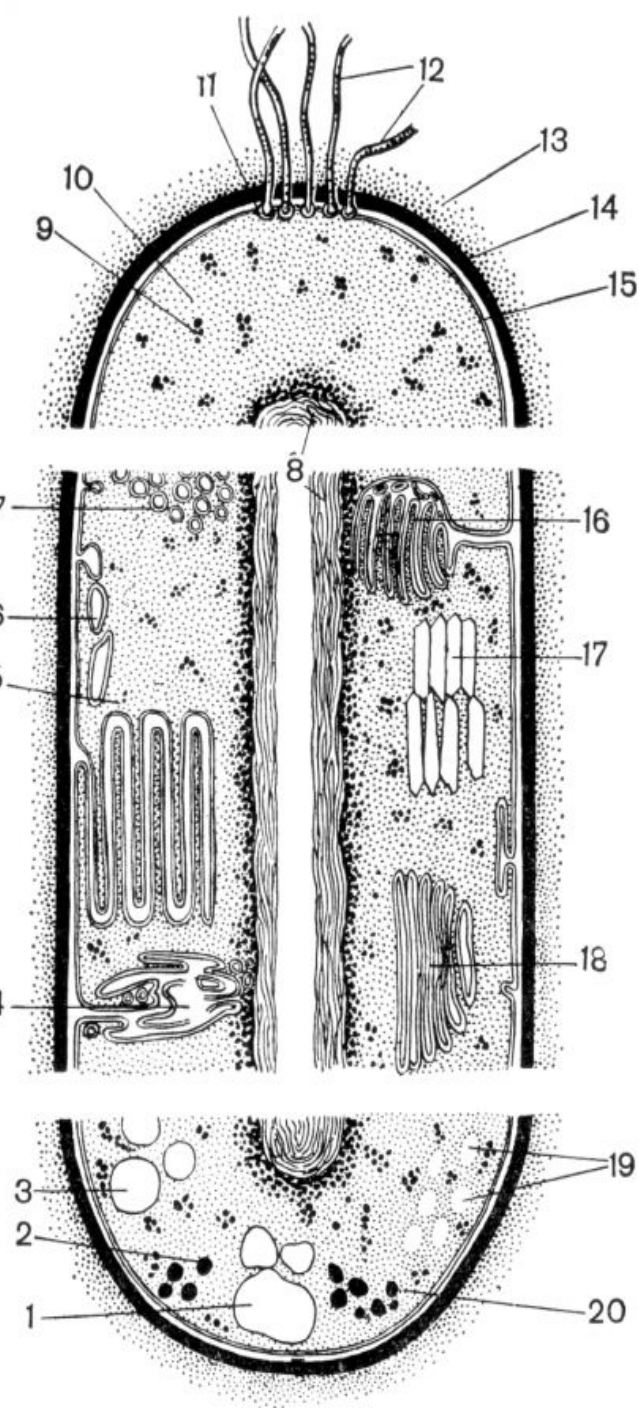
- **Основными побочными эффектами для препаратов пенициллиновой группы I, II и III поколений являются**
 - **аллергические реакции,**
 - **нейротоксичность,**
 - **дисбактериозы,**
- **С усилением Грамм «-» активности у препаратов IV, V, VI поколений токсичность усиливается и, наряду с аллергическими реакциями, проявляются:**

продолжение

- *тромбоцитопения,*
- *кровоточивость слизистых оболочек,*
- *снижение агрегации тромбоцитов,*
- *лейкопения,*
- *повышение активности трансаминаз печени,*
- *возбуждение ЦНС до судорог и галлюцинаций и*
- *формирование суперинфекции резистентными бактериями или дрожжевыми грибами.*

ИНГИБИТОРОЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ:

- амоксициллин+клавулановая кислота =, **АУГМЕНТИН**, АМОКСИКЛАВ(3-е поколение)
- ампициллин+сульбактам = **СУЛАЦИЛЛИН, УНАЗИН**, (3-е поколение)
- тикарциллин+клавулановая кислота = **ТИМЕТИН**, (4-поколение)
- пиперациллин+тазобактам = **ТАЗОЦИН**.(6-е поколение)



Ингибиторозащищенные
(комбинированные) пенициллины
не разрушаются беталактамазой
Гр- и ГР+флоры, так как
защищены клавуланатом,
сульбактамом или тазобактамом
при этом обладают мощным
бактерицидным действием

АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ

- *Аугментин,*
- Препарат состоит из **амоксициллина и клавуланата калия**. Соотношение компонентов в препаратах
- для приёма внутрь составляет от **1:2** до **1:4**, а
- для парентерального введения - **1:5**.
- В современных лекарственных формах для приёма внутрь содержание клавуланата снижается и соотношение доводится до **1:8**.

Спектр активности

- Грам(+) кокки: стафилококки (включая пенициллиноустойчивые штаммы *S.aureus* и *S.epidermidis*), стрептококки, энтерококки. Грам(-) палочки: *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae*, *E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и др., включая β -лактамазопродуцирующие штаммы. Анаэробы: спорообразующие и неспорообразующие, включая *B.fragilis*.

.. **Аугментин в медицинской практике используется уже более четверти века в 130 странах мира. На его счету ряд престижных международных званий и наград:**

- *Статус «золотого стандарта» среди препаратов пенициллинового ряда (Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США).*
 - *Награда королевы Великобритании как наилучшему инновационному лекарственному средству.*
 - *Почетное звание «Препарат года» (Испания).*
 - *Премия Галена (Франция, Испания).*

..

- **Именно благодаря этому препарату антибиотики пенициллинового ряда смогли вновь отвоевать утраченные было позиции.**

Для применения в педиатрической практике была создана высокодозовая форма амоксициллина/клавуланата с приемом 2 раза в сутки— **Аугментин ES (extra strength)**,

Соотношение амоксициллин/клавулановая кислота

в этом препарате составляет 14:1, что обеспечивает не только высокую эффективность, но и безопасность препарата т. к. исключает побочные проявления клавуланата.

•

- **Дозировка этой форма 90/6,4 мг/кг/сут что обеспечивает более выраженный**
- **терапевтический эффект и в то же время уменьшает риск формирования**
- **антибиотикорезистентности (Diagnosis and Management of**
- **Acute Otitis Media, Clinical Practice Guideline, American Academy of Pediatrics.**
- **Pediatrics Vol.113 №5 May 2004**

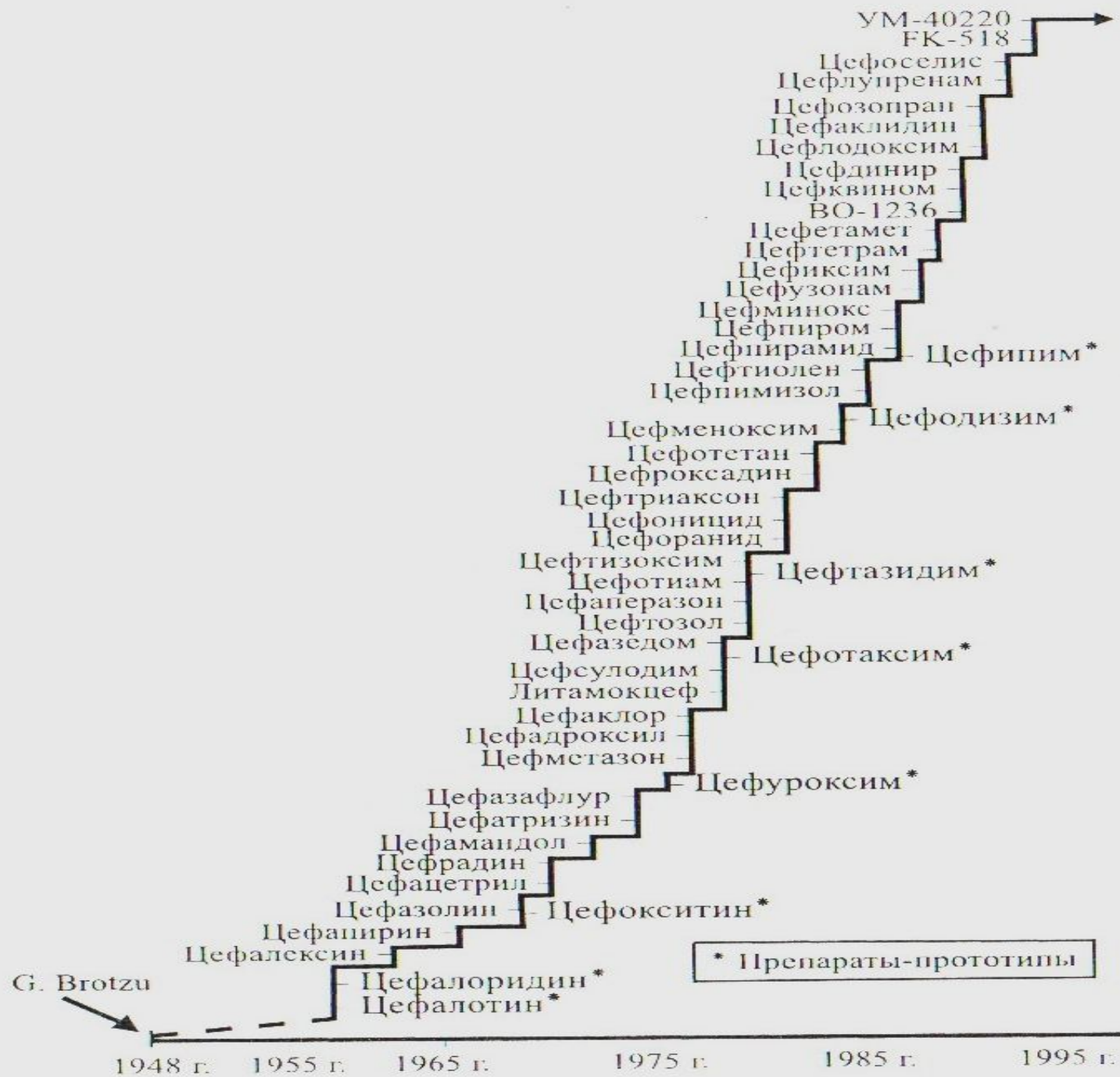


- **Рождение цефалоспоринов связывают с работами Джузеппе Бротцу (1895-1976), предположившего в начале 1940-х годов, что периодическое самоочищение сточных вод Сардинии обусловлено ингибирующей активностью особых микроорганизмов.**
- **В 1945 году ученому удалось выделить грибок, из продуктов обмена веществ которого извлекли субстанцию цефалоспорин.**
- **В 1962 году в клиническую практику был введен первый антибиотик из класса цефалоспоринов.**

II группа беталактамных антибиотиков— Цефалоспорины

- Цефалоспорины были впервые выделены из культур *Cephalosporium acremonium* в 1948 году итальянским ученым Джузеппе Бротзу, который заметил, что культуры продуцировали вещества, эффективно уничтожавшие *Salmonella typhi*, возбудителя тифа, возбудителя тифа, которая имела активный фермент бета-лактамазу.
- Исследователи из университета Оксфорда Исследователи из университета Оксфорда, выделили цефалоспорин С. Первый антибиотик из группы цефалоспоринов — цефалотин был получен Эли Лилли в 1964 году.

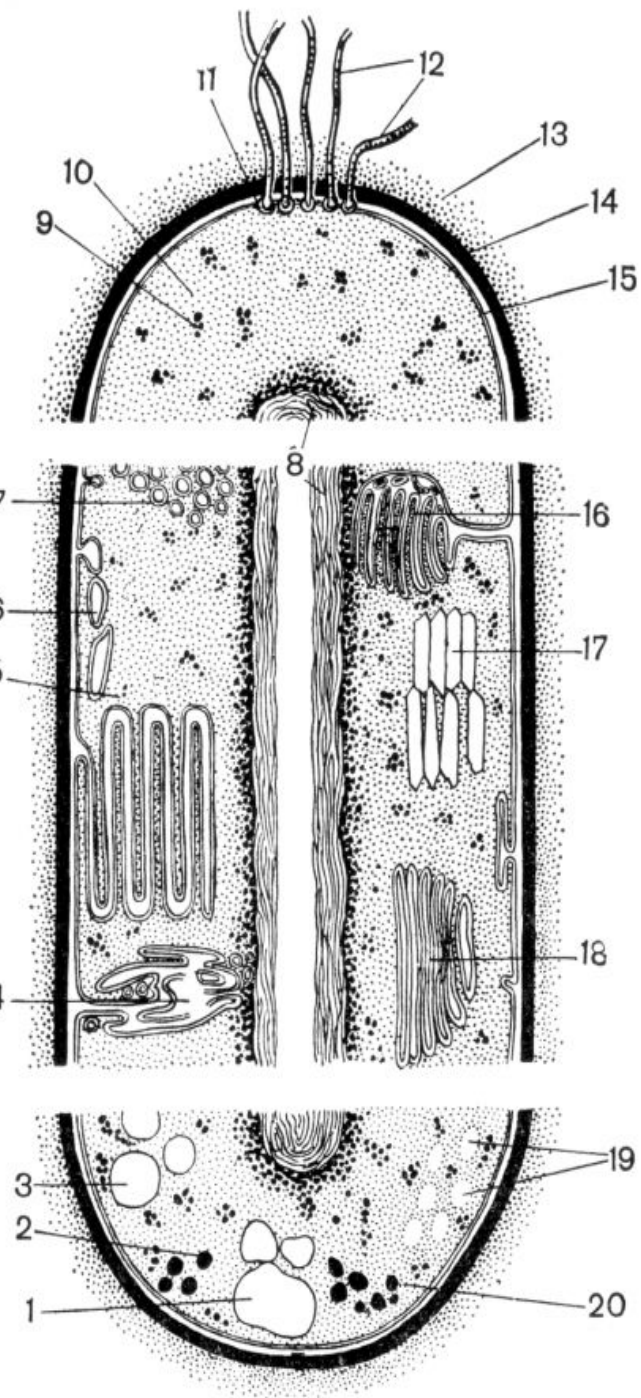
- Препараты данной группы **высокоэффективны, низко токсичны и приемлимы по стоимости.**
- Показания к клиническому применению препаратов каждого из **поколений** данной группы зависят от **особенностей их антимикробной активности и фармакокинетических характеристик препаратов.**
- Структурное сходство цефалоспоринов с пенициллинами **предопределяют одинаковый механизм антимикробного действия** и перекрестную аллергию у некоторых пациентов.
- Выделяют четыре поколения цефалоспоринов.



Классификация цефалоспоринов

- I поколение: **цефазолин** (амзолин, интразолин, ифизол, кефзол, нацеф, оризолин, рефлин, тотациф, цефамезин, цефезол, цезолин), цефалексин (апо-цефалекс, оспексин, споридекс), цефалотин, цефрадин (тафрил-А), цефадроксил (биодроксил, дурацеф).
- II поколение: цефаклор (альфацет, верцеф, цеклор), цефамандол (цефамабол, цефат, мандол), цефокситин (мефоксин), **цефуроксим** (аксетин, биофуроксим, зинекс, зинацеф, **зиннат**, кетоцеф, кимацеф, цефурабол, спизеф, кефстар).

- **III поколение:** цефотаксим (биотаксим, валоран, глорифен, интратаксим, клафобрин, клафоран, мефотаксим, оритаксим, талцеф, такс-о-бид, тарцефоксим, цефабол, цефантрал, цефотакс, цефосин), цефоперазон (гепацеф, медоцеф, цефобид), цефтазидим (биотум, лоразидим, орзид, фортум, фортазим, бестум, фортоферин, цефтум, тазицеф), цефтриаксон (азаран, биотраксон, ифицеф, лораксон, лендацин, медаксон, новосеф, офрамокс, росин, роцефин, стеричеф, терцеф, тороцеф, цефамед, цефикар, цефограм, цефаксон, цефтиорин, цефтриабол, цефтрифин), цефтибутен (цедекс), цефиксим (супракс), цефтизоксим. **цефадокс.**
- **IV поколение:** цефпиром, цефепим (максипим).



Третье и четвертое поколения
цефалоспоринов действуют
преимущественно на более
совершенную, более
приспособляемую Гр- флору

Сравнительная активность in vitro цефалоспориновых антибиотиков

Поколение	Активность	<u>Активность</u>	Стабильность
цефало-	в отношении	в отношении	грамм «+»
споринов	грамм «+»	грамм «-»	бактерий
	бактерий		
Первое	+++	+/-	+
Второе	++	+	+
Третье	+	+++	+/-
Четвертое	++	+++	+

- **Характеристика цефалоспоринов (I поколение):**
- Активны препараты в отношении **Грамм «+»** флоры: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, кроме *Streptococcus pneumoniae*;
Грамм «-» флору : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*; не активны на: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*.
- Цефалексин, цефадроксил и цефрадин могут быть представлены в пероральных формах выпуска: гранулы, суспензии, капсулы, таблетки, усвоение их в ЖКТ составляет **20–25%**.

I поколение):

- Цефазолин имеет показатель связи с белками крови 85%, данная характеристика предполагает осторожность при его использовании у новорожденных детей и детей первых 3-х месяцев жизни из-за опасности развития у них **ядерной желтухи.**
- Первое поколение цефалоспоринов **не метаболизируются в печени, плохо проходят ГЭБ, выводятся почками.**

- **Цефалоспорины (II поколение)**
- **Активны в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.**
- **Цефуроксим – это единственный цефалоспорин II поколения проникающий через ГЭБ. Он хорошо усваивается в ЖКТ – 68%, имеется множество пероральных форм препарата, показатель сродства с белками плазмы крови составляет 30–50%, выводится почками.**

- **Цефалоспорины (III поколение)**
- Базовые препараты данной группы проявляют активность на энтерококки, VRSA, L. Monocytogenes, B. anthracis к действию их устойчивы.
- Цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим хорошо проникают через ГЭБ, способны создавать высокие концентрации в спинно-мозговой жидкости и применяются для лечения менингитов у детей.
- Два препарата 3 поколения цефоперазон и **цефтриаксон** экскретируются из организма с мочой и желчью, в результате их использования у детей иногда наблюдаются **кровотечения, гипопротромбинемии, псевдо-холелитиаз.**

- **Особенностью цефтриаксона** является также и самый значительный период выведения – 6–8,5 часов, что позволяет его инфузионную форму использовать однократно в сутки.

- **Антисинегнойной активностью** обладают только два препарата –
 1. цефоперазон и
 2. цефтазидим.
- Они активны в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов,
- менее активны в отношении стрептококков,

- Пероральные формы препаратов III поколения
 - цефиксим
 - цефтибутен.
 - цефадокс
-
- Они отличаются **отсутствием активности** на Stafylococcus spp., Enterobacter spp., C. Freundii, Serratia spp., M. Morganii, P. Stuartii, P. Rettgeri.

- **Цефалоспорины (IV поколение)-
цефипим,цефпиром**
- Препараты имеют широкий спектр антимикробной активности (более широкий по сравнению с цефалоспоридами III поколения), **стабильны к различным В-лактамазам микроорганизмов, в том числе расширенного спектра, активны в отношении многих штаммов Грамм «-» бактерий, резистентных к цефалоспоридам III поколения,**

IV поколение

- хорошо проникают в ткани, сохраняют там бактерицидные концентрации в течение 12 часов, удобны в дозировании (назначаются каждые 12 часов), имеют хорошую переносимость и **отсутствие токсичности**, их эффективность доказана в сравнительных клинических исследованиях.
- Цефалоспорины IV поколения могут назначаться в качестве препаратов 1-го ряда при эмпирической терапии тяжелых госпитальных инфекций:
- .

- Цефалоспорины IV поколения могут назначаться в качестве препаратов 1-го ряда при эмпирической терапии тяжелых госпитальных инфекций:

- .

Принципы рациональной антибиотикотерапии заболеваний верхних дыхательных путей

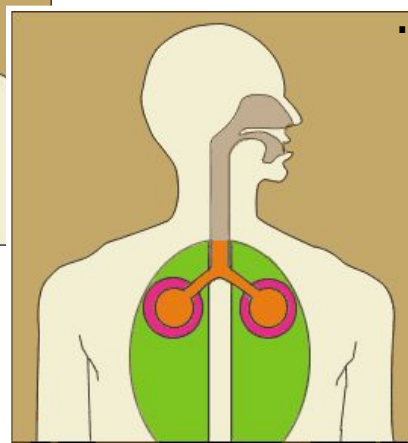
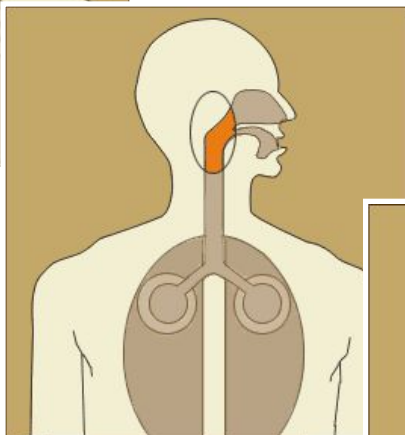
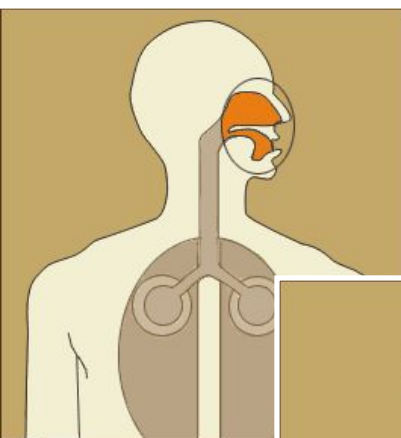
Отиты – ЦЕФ II
(«**ЦЕФУТИЛ**»
«**ЗИННАТ**»)

Синуситы- ЦЕФ III
(«**ЦЕФОДОКС**»)

Тонзиллофарингиты – ЦЕФ I
(«**ЛЕКСИН**»)

Бронхиты- ЦЕФ II
(«**ЦЕФУТИЛ**» «**ЗИННАТ**»)

пневмонии- ЦЕФ II, III
(«**ЦЕФУТИЛ**,» «**ЗИННАТ**»
«**ЦЕФОДОКС**»)



Побочные действия цефалоспоринов

- Цефалоспорины бесспорно являются достижением второй половины 20-го века, однако не лишены недостатков проявления которых возрастают по мере продолжительности их применения в мире (А.П.Викторов и соавт.2005г.):
- Нефротоксичность,
- лекарственная аллергия,
- тромбофлебиты,
- психомоторное возбуждение,
- агранулоцитоз, нейтропения,
- синдром цитолиза печеночных клеток,
- суперинфекция

3-я группа бета-лактамовых антибиотиков - Карбапенемы

- **Биапенем** — представляет собой антибиотик класса карбапенемов. Активный в отношении **анаэробов**.
- **Эртапенем** — новый бета-лактамовый антибиотик, активный в отношении большинства возбудителей интраабдоминальных инфекций.
- **Дорипенем** — антибиотик широкого спектра действий, относящийся к классу карбапенемов. Эффективен у пациентов с нозокомиальной **пневмонией** — антибиотик широкого спектра действий, относящийся к классу карбапенемов. Эффективен у пациентов с нозокомиальной пневмонией и пневмонией, связанной с искусственной вентиляцией **легких**.
- **Фаропенем** — бета-лактамовый антибиотик, принадлежащий к классу карбапенемов. Используется при остром бактериальном **синусите** — бета-лактамовый антибиотик, принадлежащий к классу карбапенемов. Используется при остром бактериальном синусите,

- **Меропенем** — бета-лактамный антибиотик. Обладает расширенным спектром антимикробного действия, включающим грамотрицательные и грамположительные аэробные и анаэробные микрорганизмы; спектр действия меропенема аналогичен спектру имипенема.
- **Имипенем (тиенам)**— бета-лактамный антибиотик. Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий, аэробных грамотрицательных бактерий и анаэробных бактерий. **Не активен в отношении грибов** **Не активен в отношении грибов и вирусов.**

- Первый антибиотик этой группы – **имипенем** – появился в клинической практике в 1980г.
- В нашей стране на сегодняшний день используется только два препарата этой группы: **имипенем и меропинем**. Оба препарата имеют ультраширокий спектр действия, бактерицидный тип действия. Но, тем не менее, встречаются микроорганизмы с первичной (природной) и вторичной (приобретенной) резистентностью к ним. Карбапенемы нельзя комбинировать с другими бета-лактамами.

- Принципиальным отличием **меропинема** является то, что он не разрушается почечной дегидропептидазой I и поэтому не требует добавления ингибитора этого фермента-циластатина, который входит в состав коммерческих препаратов имипенема (**тиенам**)

МНН	Лек. форма	T1\2, ч	Режим дозирования	Особенности ЛС
Имипинем\ циластатин	Пор. Для инф. 0,5г во флаконах. Пор для в\в и в\м инф. 0,5г во флаконах.	1	В\в до 3 мес. 60 100мг\кг\сут(до 2г\сут) в 3-4 введения в\в; Старше 3 мес. При массе тела менее 40кг 15 25мг\кг каждые 6час.; При массе тела более 40кг 0,5 1,0г каждые 6-8 часов, но не более 2,0г\сутки.	более активен в отношении грамм «+» кокков, менее активен в отношении грамм «-» палочек; имеет более широкие показания, но не применяется при менингите.
Меропинем	Пор. для инф. 0,5г; 1,0г во флаконах	1	В\в детям с 3 мес.: 10 20мг\кг каждые 8 часов, при менингите, муковисцедозе 40мг\кг каждые 8 часов(не более 6г\сут).	более активен в отношении грамм «-» бактерий; менее активен в отношении ста- филококков и стрептококков; не инактивируется в почках (дегидропептидазой 1); не обладает просудорожной актив- ностью; реже вызывает тошноту и рвоту; не применяется при инфекциях костей и суставов, бактериальном эндокардите; не применяется у детей до 3 месяцев; можно вводить болюсно в течение 5 минут; нет в\м лекарственной формы.

IV группа бета-лактамовых антибиотиков – МОНОБАКТАМЫ

- Единственный препарат, составляющий данную группу – **Азтреонам (азактам)**. Особенностью его является узкий спектр действия.
- Активен азтреонам прежде всего в отношении микроорганизмов семейства **enterobacteriaceae** и **P. Aeruginosa**. Не активен в отношении, Грамм «+» кокков и анаэробов.

Министерство охорони здоров'я України

НАКАЗ № 128 від 19.03.2007 р.

Про затвердження клінічних протоколів
надання медичної допомоги за
спеціальністю пульмонологія”

Київ - 2007

**Основные группы антибиотиков, которые могут
быть использованы (в ранжированной
последовательности):**

- полусинтетические пенициллины;
- полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой;
- цефалоспорины;
- макролиды;
- аминогликозиды I-III поколений (применение гентамицином нежелательно в связи с отсутствием чувствительности пневмококка к антибиотику);
- производные метронидазола;
- в отдельных случаях тяжелого течения с угрозой для жизни – фторхинолоны (детям старше 12 лет).

Заключение

- **1. бета-лактамы антибиотики в течение длительного времени являются наиболее востребованной группой антибактериальных препаратов в клинике детских болезней. Особенно это касается группы пенициллинов и цефалоспоринов.**
- **2. Назначение бета-лактамов антибиотиков, как и любых других, должно быть по клиническим и микробиологическим показаниям, что предупреждает как развитие антибиотикорезистентности так и нежелательные побочные проявления со стороны макроорганизма.**

- **3 Из года в год совершенствуются бета-лактамы по устойчивости к бета-лактамазам и расширению спектра микробного действия. Чем шире спектр действия в сторону Гр.- флоры тем больше побочных явлений антибиотик может оказать на макроорганизм.**

- **4 Среди группы пенициллинов на сегодняшний день наиболее востребованы **потенцированные аминокпенициллины (ингибиторозащищенные)** особенно с минимальным содержанием клавуланата и достаточной бактерицидной дозой препарата (Аугментин ЕС)**
- **5. При наличии противопоказаний или ограничений для использования пенициллинов широко применяют цефалоспорины первого, второго и третьего поколения. Особенно важно наличие препарата, исключающего дисбиотические нарушения у пациента (цефадокс).**

- **6. Назначая лечение антибиотиками необходимо помнить о возможной резистентности флоры, вот почему обязательна оценка эффективности назначенного препарата через 24 -48 часов. Параллельно отслеживаем развитие возможных нежелательных побочных проявлений со стороны макроорганизма. При отсутствии эффективности производят смену препарата.**
- **7. Беталактамыные антибиотики требуют сопроводительной терапии препаратами, предупреждающими дисбиотические нарушения(кроме цефадокса)**

- **8. Антибиотики**
- **пеницилинового ряда 4-го, 5-го поколений**
- **цефалоспоринового 4-го поколения,**
- **монобактамы,**
- **карбапенемы должны составлять резерв и использоваться только в тяжелых случаях для стационарного лечения**



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Антибиотикотерапия в клинике детских болезней

Часть 2

Боярская Л.Н.
2012 год

макролиды

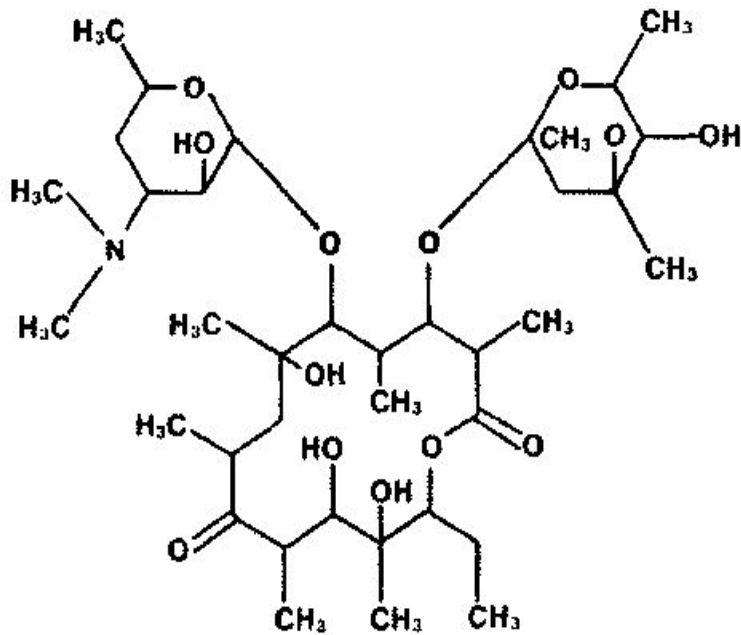
Термин «макролиды» применим к лекарственным средствам, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо, содержащее 12 или более атомов углерода.

Широко используются в клинической практике с начала 50-х годов XX столетия.

Макролиды 14-членное лактоновое кольцо

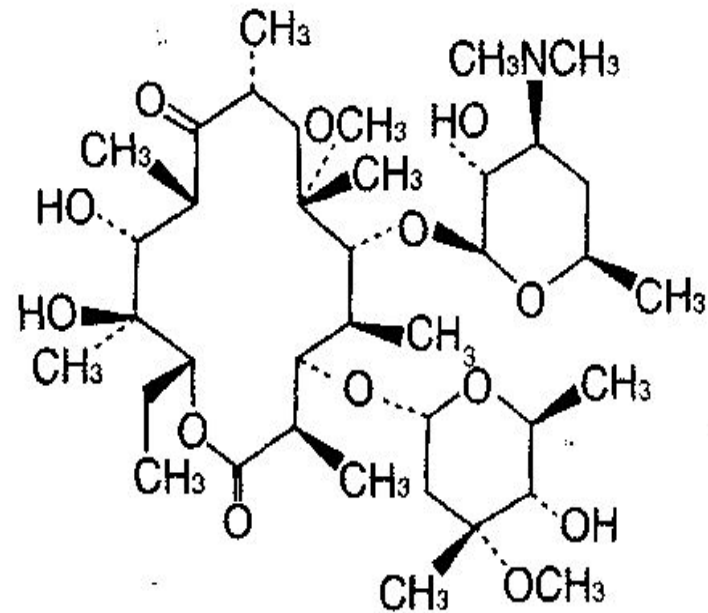
Натуральный

Полусинтетический



Структурная формула эритромицина

Структурная формула кларитромицина



Классификация наиболее часто используемых антибиотиков-макролидов

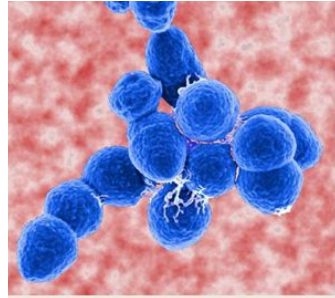
Лактоновое кольцо	Макролиды		
	Натуральные	Полусинтетические	Азалиды
14-членное	Эритромицин Олеандомицин Спореамицин	Рокситромицин Кларитромицин Диритромицин	N – 10 – азалид
15-членное	-	-	Азитромицин L – 738629 L – 738630
16-членное	Лейкомицин Джозамицин Спирамицин	Рокитамицин Миокамицин Мидекамицин	

Классификация макролидов в зависимости от происхождения (Periti et al., 1992)

Природные	Пролекарства	Полусинтетические
Эритромицин Олеандомицин Спирамицин Джозамицин Медикамицин	Эфиры эритромицина Пропионил Этилсукцинат Соли эритромицина Стеарат Соли эфиров эритромицина Эстолат Пропионил- мекаптосукцинат Ацистрат Ацетилцистеинат Эфиры олеандомицина Тролеандомицин Триацетилолеандомицин Рокитамицин Пропиониловый эфир лейкомицина А5	Миокамицин (Мидекамицина ацетат) Флуритромицин Рокситромицин Кларитромицин Азитромицин Диритромицин

Особенности окраски микробов по Грамму

Грам+



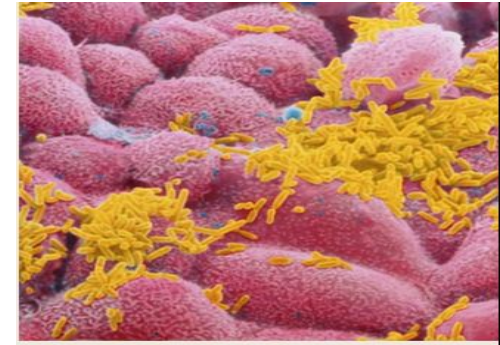
Кокки:

- Стрептококки группы В,С,Е,Г
- Энтерококк (стрептококк Д)
- Стафилококк

Бактерии:

- Клостридия
- Листерия

Грам-



Кокки:

- Моракселла
- Ацинетобактер

Бактерии:

- Клебсиелла пневмонии
- Гемофильная палочка
- Энтеробактер (Сloace)
- Протей
- Серрация
- Синегнойная палочка
- Эшерихия коли

2 Подавление синтеза ДНК

Нитроимидазолы
Нитрофураны
Сульфонамиды
Триметоприм
Ансамин (рифампицин)
Хинолоны

ПАБК – пара-аминобензойная кислота
ДГФК – дигидрофолиевая кислота
ТГФК – тетрагидрофолиевая кислота

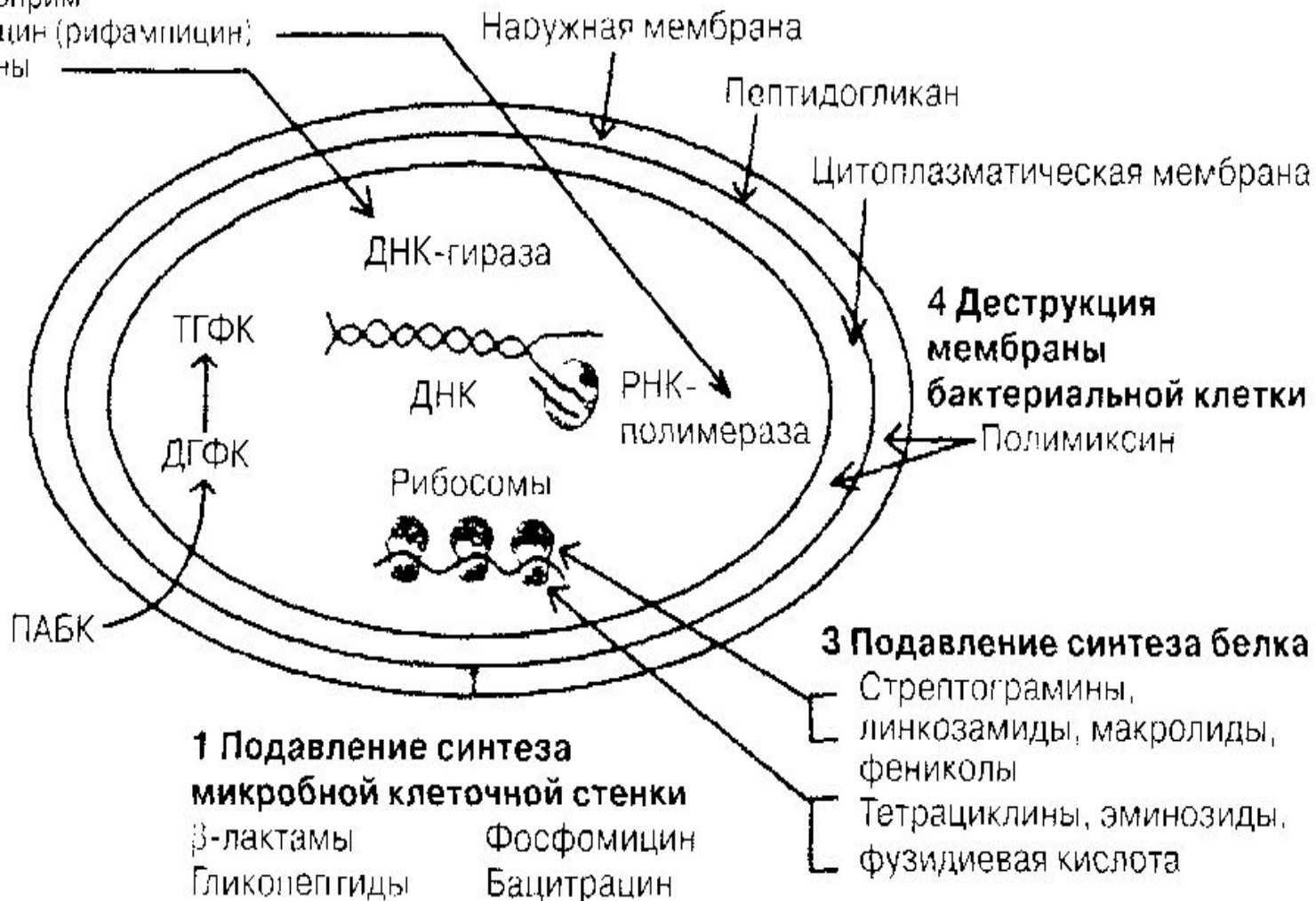


Рис. 1.3. Основные механизмы действия антибактериальных препаратов

- Макролиды относятся к ингибиторам белкового синтеза, взаимодействуют с 23S РНК-компонентом рибосом бактериальной клетки, являются бактериостатическими препаратами, но при увеличении концентрации могут оказывать бактерицидное действие.
- Кроме того, макролиды обладают противовоспалительной активностью (Culic et. al., 2001) и способны ингибировать эластазу нейтрофилов человека (Gorrini et. al., 2001).
- В последнее время активно изучается неантимикробная активность макролидов (Williams, 2001).

- Спектр антимикробной активности макролидов включает грамположительные и некоторые грамотрицательные микроорганизмы, *Bordetella pertussis*, виды *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes*.
- Важной особенностью макролидов является активность в отношении бактериоидов и энтеробактерий, хотя она и выражена в слабой степени (Ю.Б. Белоусов, В.В. Омеляновский, 1996; Ю.Б. Белоусов, Е.Ю. Смирнова, 1996).

- **Активность против пиогенных кокков.** Макролиды не имеют принципиальных различий по действию на быстро размножающиеся пиогенные кокки. Азитромицин обладает некоторым превосходством над другими препаратами по активности против *N. gonorrhoeae*.
- В отношении *S. aureus* наилучший эффект проявляет кларитромицин. Следует подчеркнуть, что ни один из макролидов практически не действует на штаммы золотистого стафилококка, устойчивые к эритромицину.
- Метициллинрезистентные штаммы *S. Aureus* являются устойчивыми ко всем макролидам.

- **Активность против грамотрицательных бактерий.**
Азитромицин превосходит другие препараты по действию на *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. jejuni* и *P. multocida*.
- Кларитромицин наиболее активен против *L. pneumophilai* *Helicobacter pylori*.
- Микрофлора семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Pseudomonas* и *Acinetobacter* обладает природной устойчивостью к макролидам.
- **Активность против хламидий и микоплазм.**
Макролиды обладают довольно высокой активностью против большинства хламидий, микоплазм и уреаплазм.
- В отношении генитальных микоплазм (*M. hominis*) наиболее отчетливой микробиологической активностью обладает мидекамицин.

- **Активность против токсоплазм и других простейших.**
Практически все макролиды оказывают ингибирующее действие на *T. Gondii* но не вызывают полной их гибели.
- Наиболее высокой активностью обладают спирамицин, азитромицин, кларитромицин и рокситромицин. Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении криптоспоридий (*Cryptosporidium parvum*).
- **Активность против атипичных микобактерий.**
Кларитромицин, азитромицин и рокситромицин превосходят эритромицин по действию на внутриклеточный комплекс *M. avium*, который является частым возбудителем оппортунистических инфекций у больных со СПИДом.
- Наиболее активным является кларитромицин, который *in vitro* в 4 раза превосходит азитромицин. Кроме того, кларитромицин лучше, чем эритромицин и азитромицин, действует на *M. leprae*.

НОТА ВЕНЕ!!!

- РОКСИТРОМИЦИН (РУЛИД), ОЛЕАНДОМИЦИН, МИДЕКАМИЦИН (МАКРОПЕН) МАЛОАКТИВНЫЕ ПО ОТНОШЕНИЮ К ГЕМОФИЛЬНОЙ ПАЛОЧКЕ.
- КЛАРИТРОМИЦИН НАИБОЛЕЕ АКТИВЕН К ХЛАМИДИИ ПНЕВМОНИИ
- СПИРАМИЦИН АКТИВЕН ПО ОТНОШЕНИЮ К ТОКСОПЛАЗМЕ.
- АЗИТРОМИЦИН СОХРАНЯЕТ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСВИЕ В ТЕЧЕНИИ 5 СУТОК ПОСЛЕ ОТМЕМЫ – ПОСТАНТИБИОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ.
- натамицин оказывает фунгицидное действие на большинство патогенных дрожжевых грибов
- Низкая токсичность позволяет применять макролиды при лактации, у недоношенных.
- Даже при длительном применении редки случаи развития дисбактериоза.
- Подавление гемопоэза практически отсутствует

Неантибактериальные эффекты макролидов, которые позволяют обсуждать перспективы их «нетрадиционного» использования

1. могут уменьшить чувствительность пролонгированного воспаления,
2. увеличить клиренс слизи,
3. Предотвратить образование бактериальной биопленки
4. усилить или уменьшить активацию иммунной системы
5. могут повлиять на активность фагоцитов путем, модификации их функций(хемотаксис, фагоцитоз, окислительный взрыв, бактериальное убийство, производство цитокина)

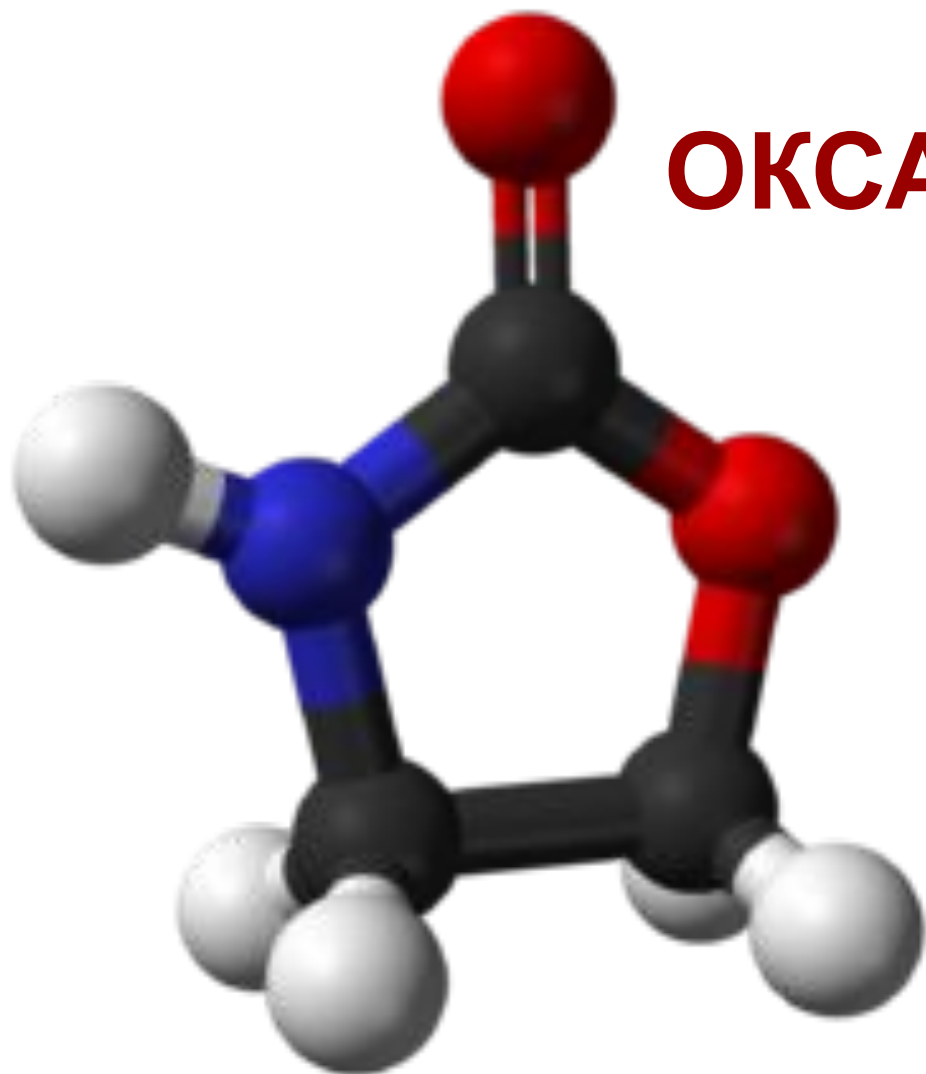
ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МАКРОЛИДОВ

- Наблюдаются редко, как правило не бывают серьезными. Описаны диспептические явления в виде тошноты, рвоты, тяжести и боли в эпигастрии, диареи, что связано со стимуляцией моторики ПТ. При в/в введении возможно развитие флебитов, перифлебитов, тромбозов.

Таблица 2. Дозы макролидов при респираторных инфекциях у детей [5]

Препарат	Суточная доза при приеме внутрь		Кратность приема
	От 1 мес. до 12 лет	Старше 12 лет	
Азитромицин	3 дневный курс 10 мг/кг/сут. или 5 дневный курс 10 мг/кг/сут. в 1-й день, затем по 5 мг/кг/сут.	0,5 г/сут. 0,5 г/сут. в 1-й день, затем по 0,25 г/сут.	в 1 прием
Джозамицин	30–50 мг/кг/сут.	–	в 3 приема
Кларитромицин	15 мг/кг/сут.	0,5 г/сут.	в 2 приема
Мидекамицин	30–50 мг/кг/сут.	1–2 г/сут.	в 3 приема
Рокситромицин	5–8 мг/кг/сут.	0,3 г/сут.	в 2 приема
Спирамицин	150 000 ЕД/кг/сут.	1,5–3,0 млн ЕД/сут.	в 2–3 приема
Эритромицин*	40–50 мг/кг/сут.	1–2 г/сут.	в 3–4 приема

* Отмечается высокая частота нежелательных реакций, особенно у детей раннего возраста



ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

- Из оксазолидинонов, являющихся одной из новых групп **синтетических антимикробных** препаратов, в клинической практике применяется только антибиотик линезолид. Основное значение он имеет как препарат для терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками.
- **Механизм действия**
- Линезолид оказывает преимущественно бактериостатическое действие за счет нарушения синтеза белка. В отношении пневмококка, *V. fragilis* и *C. perfringens* действует бактерицидно. Перекрестной резистентности с другими классами антимикробными препаратами не отмечено.

Спектр активности

- Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus* spp. (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus* spp. (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S. pneumoniae* (в том числе АРП), *Streptococcus* spp., *Nocardia* spp., *Corynebacterium* spp., *L. monocytogenes*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp.
- Линезолид не действует на большинство грамотрицательных Линезолид не действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов, однако проявляет умеренную *in vitro* активность в отношении *M. catarrhalis* Линезолид не действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов,

- **Нежелательные реакции**

- *ЖКТ*: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса.
- *Кровь*: обратимая анемия и тромбоцитопения.
- *Печень*: повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, увеличение уровня билирубина в крови.
- *ЦНС*: головная боль.

Гликопептиды

- ИНГИБИРУЮТ СИНТЕЗ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ, ОБЛАДАЮТ УЗКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ ПО ОТНОШЕНИЮ К **ГРАМПОЗИТИВНЫМ** БАКТЕРИЯМ. ВЫСОКИЙ РИСК ГРИБКОВОЙ СУПЕРИНФЕКЦИИ.
- ПРЕДСТАВИТЕЛИ:
ВАНКОМИЦИН,
ТЕЙКОПЛАКИН.

Не назначаются при дефектах фагоцитоза

- К гликопептидам относят два препарата: ванкомицин и тейкопланин.
- **ФАРМАКОДИНАМИКА**
- Гликопептиды обладают способностью нарушать:
 1. синтез микробной стенки за счет образования комплекса с ацил-Д-аланил-Д-аланином мукопептида*;
 2. структуру и функцию цитоплазматической мембраны и
 3. синтез РНК на уровне рибосом.
- **Фармакологический эффект** - бактерицидный.
- **Спектр действия.** Препараты влияют на стафилококки (включая золотистый, эпидермальный, метициллинрезистентный !!), стрептококки (включая *Str. pyogenes*, *agalacticae*, *bovis*, *equinis*, *viridans*), энтерококки (включая *E. faecalis* и *faecium*), пневмококки (включая пенициллинрезистентные), а также на коринебактерии и клостридии (включая *Cl. difficile*). Ванкомицин дополнительно влияет на актиномицеты.
- **Вторичная резистентность микроорганизмов к гликопептидам** развивается сверхмедленно (более 30 дней!). Перекрестная резистентность между этими препаратами и другими антибиотиками отсутствует.

- **ФАРМАКОКИНЕТИКА**

- Гликопептиды вводят внутривенно капельно, очень медленно (60 минут и более), так как велика опасность массивного освобождения гистамина их тучных клеток. Внутримышечные инъекции болезненны. При приеме внутрь препараты не всасываются, биодоступность 0%.
- Связывание с белками плазмы крови для ванкомицина 55%, для тейкопланина 90%.
- Препараты проникают в ингибирующей концентрации в плевральную, перикардальную, асцитическую, синовиальную жидкости, в мочу, в ткани ушка предсердия.
- Не следует назначать беременным, так как эти антибиотики **проходят через плаценту**.
- Они **экскретируются с женским молоком**, поэтому необходимо прекратить кормление.

- Гликопептиды (особенно тейкопланин) с трудом диффундируют через нормальные мозговые оболочки в цереброспинальную жидкость, но когда оболочки воспалены то диффузия улучшается.
- Время сохранения терапевтической концентрации в крови для ванкомицина около 8 часов (кратность введения - 3 (4) раза в сутки), для тейкопланина более 24 часов (кратность введения - 1 раз в сутки).
- Главный путь экскреции - почки за счет клубочковой фильтрации в неизмененном виде (75-90%).
Период полуэлиминации из крови для ванкомицина колеблется от 4 до 6 часов, а для тейкопланина достигает 40 часов. При почечной недостаточности период полуэлиминации может увеличиваться до 7-8 дней. Необходима коррекция режима дозирования.

- **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

- Гликопептиды хорошо сочетаются при одновременном введении по противоинфекционному действию с аминогликозидами. Однако их опасно вводить вместе с ото- и нефротоксичными веществами (аминогликозидами, амфотерицином В, полимиксинами etc.), так как они сами вызывают названные осложнения.
- Увеличивается опасность возникновения анафилаксии при совместном применении гликопептидов и местных анестетиков.

- **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

- Гликопептидные антибиотики - токсичные препараты с узким диапазоном терапевтического действия.
- **1. Синдром "красной шеи" или "красного человека"**: возникает прилив крови к шеи, лицу; боль и мышечный спазм в груди и спине; появляется зуд, крапивница, резко снижается артериальное давление. Это псевдоаллергическая реакция, возникающая при быстром введении препаратов и/или при их совместном применении с местными анестетиками. Описанные выше явления обычно исчезают через 20 минут, но могут сохраняться часами. С целью профилактики предварительно H1-гистаминолитики.
- **2. Нефротоксичность** (чаще при введении ванкомицина). В крови повышается уровень креатинина, азота мочевины. Есть сообщения о возникновении интерстициального нефрита.

- **3. Ототоксичность.** Как правило, нарушается восприятие только высокочастотных колебаний. У детей младшего возраста это осложнение развивается реже, чем у старших детей и взрослых.
- **4. Гематотоксичность.** Обратимая нейтропения обычно появляется через одну неделю и более после начала лечения. Описаны случаи тромбоцитопении и агранулоцитоза (количество гранулоцитов меньше 500/мкл).
- **5. Тромбофлебит.**
- **6. При интратекальном введении гликопептидов могут возникать судороги.**
- **7. Редко - анафилаксия, синдром Стивенса-Джонсона.**

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Гликопептиды назначают только при **тяжелых заболеваниях, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами**. Обязательные условия их назначения:
 1. строгий расчет дозы на массу тела и соблюдение режима дозирования;
 2. проведение терапевтического мониторинга;
 3. проведение аудиометрии и контроля за функциями вестибулярного аппарата;
 4. определение уровня креатинина в плазме крови.Больным с **нарушенной функцией почек** дозу данных антибиотиков подбирают индивидуально по их уровню в сыворотке крови или рассчитывают по клиренсу эндогенного креатинина: суточная доза (в мг) = Cl (мл/мин) \times 15.

- **1. Сепсис, стафилококковый или стрептококковый эндокардит. инфекции кожи и мягких тканей, пневмония, менингит** (в последнем случае - препарат выбора ванкомицин, который вводят внутривенно и интратекально одновременно; часто в сочетании с рифампицином).
- 2. Болезни инфицированных шунтов, катетеров, клапанов etc.**, так называемые нозокомиальные инфекции. В этих случаях гликопептиды часто вводят в сочетании с аминогликозидами.
- 3. Псевдомембранозный колит, вызванный *C. difficile*, и стафилококковый энтероколит.** В этих случаях гликопептиды принимают только через рот.

- *Гликопептиды принципиально отличаются от других антибактериальных агентов, так как их мишенью является не фермент, а субстрат фермента, структурная единица пептидогликана. С гликопептидами в указанном отношении можно сопоставить только полиеновые антибиотики, которые реагируют тоже не с ферментными белками, а с холестеринем цитоплазматической мембраны.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- **ВЫЗЫВАЮТ НЕОБРАТИМОЕ УГНЕТЕНИЕ ПРОТЕОСИНТЕЗА МИКРОБНОЙ КЛЕТКИ, А ТАКЖЕ НАРУШАЮТ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН.**
- **ОСНОВНОЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ – ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ, АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВЫЕ СТАФИЛОКОККИ.**
- **НЕЭФФЕКТИВНЫ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВ, СТРЕПТОКОККОВ, АНАЭРОБОВ. НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ КАК СТАРТОВЫЙ АНТИБИОТИК В СЛУЧАЕ «ДОМАШНИХ», ОСОБЕННО КРУПОЗНЫХ ПНЕВМОНИЙ.**
- **ОБЛАДАЮТ ПОСТАНТИБИОТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ.**

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

ГЕНЕРАЦИИ АМИНОГЛИКОЗИДОВ	ПРЕДСТАВИТЕЛИ
1 ГЕНЕРАЦИЯ (У ДЕТЕЙ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ!!!)	СТРЕПТОМИЦИН, НЕОМИЦИН, КАНАМИЦИН, МОНОМИЦИН
2 ГЕНЕРАЦИЯ	ГЕНТАМИЦИН, СИЗОМИЦИН, ТОБРАМИЦИН
3 ГЕНЕРАЦИЯ	НЕТИЛМИЦИН, АМИКАЦИН

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- ПРОЦЕСС СМЕНЫ ГЕНЕРАЦИЙ АМИНОГЛИКОЗИДОВ СОПРОВОЖДАЕТСЯ РАСШИРЕНИЕМ СПЕКТРА АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ, СНИЖЕНИЕМ ОТО- И НЕФРОТОКСИЧНОСТИ
- СТЕПЕНЬ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АМИНОГЛИКОЗИДОВ В ПОРЯДКЕ УМЕНЬШЕНИЯ:
 - АМИКАЦИН
 - НЕТИЛМИЦИН
 - СИЗОМИЦИН
 - ГЕНТАМИЦИН
 - ТОБРАМИЦИН

ЛИНКОЗАМИДЫ

- **ИНГИБИРУЮТ СИНТЕЗ БЕЛКА В РИБОСОМАХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ, СТИМУЛИРУЮТ ФАГОЦИТОЗ.**
- **ДЕЙСТВУЮТ НА ГРАМПОЗИТИВНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, АНАЭРОБЫ, МАЛЯРИЙНЫЕ ПЛАЗМОДИИ, ТОКСОПЛАЗМЫ.**
- **НЕЭФФЕКТИВНЫ ПО ОТНОШЕНИЮ К ГЕМОФИЛЬНОЙ ПАЛОЧКЕ.**
- **СПОСОБНЫ НАКАПЛИВАТЬСЯ В КОСТНОЙ И ХРЯЩЕВОЙ ТКАНЯХ.**

К группе линкозамидов относятся природный препарат **ЛИНКОМИЦИН И полусинтетический — клиндамицин**

- .
- **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**
- Линкозамиды обратимо связываются с пептидил-трансферазным центром рибосомальной 50S-субъединицы микробной клетки и нарушают синтез белка микроорганизмов.
- **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**
Обладают бактериостатическим эффектом, но в высоких концентрациях могут оказывать на высокочувствительные микроорганизмы бактерицидное действие.

Спектр противомикробного действия

- линкозамидов включает грамположительные кокки,
- грамположительные и грамотрицательные неспорообразующие анаэробы (пептококки, пептострептококки, фузобактерии, бактероиды),
- клостридии.
- Клиндамицин превосходит линкомицин по активности в отношении анаэробов, умеренно активен в отношении некоторых простейших (токсоплазм, пневмоцист).

- **ФАРМАКОКИНЕТИКА**

При приёме внутрь из ЖКТ всасывается 20–30% линкомицина, приём пищи способствует снижению биодоступности препарата.

- Более быстро и полно всасывается клиндамицин, биодоступность которого составляет 90%. С белками плазмы крови связывается 70–90% препарата.
- Максимальную концентрацию линкозамидов в крови определяют через 2–4 ч после введения.
- Хорошо проникают в ткани, особенно костную, где их концентрация составляет 60–80% от сывороточной, альвеолы зубов, слюну.

- Линкозамиды проходят через плаценту и могут накапливаться в печени плода. Проникают в грудное молоко, возможно влияние на кишечную микрофлору ребёнка, вероятна его сенсбилизация. Биотрансформация линкозамидов происходит в печени, некоторые метаболиты обладают противомикробной активностью.
- Выводятся преимущественно ЖКТ, почками экскретируется 5–20% препарата. Период полувыведения линкомицина составляет 4–6 ч, клиндамицина — 2,4–3 ч, у недоношенных новорождённых — 6,3–8,6 ч. Период полувыведения может возрасти у пациентов с тяжёлой патологией печени.

ПОКАЗАНИЯ

- Линкозамиды имеют большое значение при лечении гнойно-воспалительных заболеваний костной ткани и пародонта (периодонтит, пародонтит, периостит, альвеолит, остеомиелит, одонтогенный сепсис, артрит височно-нижнечелюстного сустава), так как хорошо проникают в костную ткань, являются альтернативными препаратами для лечения и профилактики одонтогенных и пародонтогенных инфекций челюстно-лицевой области

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Стоматит, глоссит, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, нарушение функции печени, гипербилирубинемия, повышение активности печёночных трансаминаз.
- Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.
- Аллергические реакции (крапивница, эритема, зуд кожи, эозинофилия периферической крови, анафилактический шок, ангионевротический отёк).
- Головная боль, головокружение, слабость.

- Бронхоспазм (у недоношенных).
- Дисбактериоз, развитие суперинфекции при длительном применении.
- Псевдомембранозный колит.
- Боль и тромбофлебит в месте внутривенной инъекции.
- При быстром внутривенном введении падение артериального давления, сопровождающееся тошнотой, рвотой, аритмией, остановкой сердца.

ФТОРХИНОЛОНЫ

- **ИНГИБИРУЮТ ДНК-ГИДРАЗЫ, ПРЕКРАЩАЯ РЕПЛИКАЦИЮ ДНК И НЕГАТИВНО ВЛИЯЮТ НА ДРУГИЕ КЛЕТОЧНЫЕ ПРОЦЕССЫ. СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ – ПОЧТИ ВСЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ МИКРОБЫ, РОСТ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА, ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ.**
- **МАЛОАКТИВНЫ В ОТНОШЕНИИ СТРЕПТОКОККОВ, ВКЛЮЧАЯ ПНЕВМОКОКК, ЭНТЕРОКОККОВ, АНАЭРОБОВ.**

ФТОРХИНОЛОНЫ

ПОКОЛЕНИЕ	ПРЕДСТАВИТЕЛИ
1 поколение - классические	Ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин.
2 поколение – респираторные	Левифлоксацин, спарфлоксацин, темафлоксацин, ломефлоксацин.
3 поколение – респираторные и анаэробные	Тровафлоксацин, клинфлоксацин, моксифлоксацин, геифлоксацин

ФТОРХИНОЛОНЫ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ МОЖЕТ БЫТЬ ОДОБРЕНО ТОЛЬКО КОНСИЛИУМОМ ВРАЧЕЙ В СЛУЧАЕ ОТСУТСТВИЯ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ИЛИ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ШИРОКИЙ. УГНЕТАЮТ БЕЛКОВЫЙ СИНТЕЗ В КЛЕТКАХ БАКТЕРИЙ. **НАЗНАЧАЮТ ДЕТЯМ СТАРШЕ 8 ЛЕТ.**
- ПРИРОДНЫЕ – ТЕТРАЦИКЛИН, ОКСИТЕТРАЦИКЛИН.
- ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ – МЕТАЦИКЛИН, ДОКСИЦИКЛИН, МОРФОЦИКЛИН, РОЛИТРОЦИКЛИН.

- Антибиотики широкого спектра действия. На грамположительные бактерии оказывают меньшее влияние, чем пенициллины. По активности все тетрациклины похожи. Часто применяют, если бактерии устойчивы к пенициллинам и стрептомицину, или у больного аллергия на эти антибиотики. Однако часто возникает перекрестная устойчивость - т.е. если бактерии приобретают устойчивость к одному виду тетрациклинов, то могут быть устойчивы и к другим видам тетрациклинов.
- **С ионами тяжелых металлов (например, кальция, железа, алюминия) образуют нерастворимые соединения.** Вывод: при лечении тетрациклинами отказаться от молока и молочных продуктов и медикаментов, содержащих эти ионы (например, минералы, антацидные средства, препараты железа).

- Аллергические реакции при приеме тетрациклинов легче и возникают реже, чем при приеме пенициллинов и цефалоспоринов. Но часто бывает раздражающее действие на слизистую оболочку пищеварительного тракта (проявляется тошнотой, рвотой, поносом, стоматитом). Внутримышечные инъекции очень болезненны.
- Тетрациклины могут проявлять токсическое действие на печень. Могут накапливаться в костной ткани (образуют соединения с кальцием), в том числе и в тканях зубов, вызывая их окрашивание в темный цвет, и разрушение.
- Проникают через плацентарный барьер, оказывают вредное воздействие на плод.

- Оказывают влияние на обмен веществ (угнетают синтез белка, выводят из организма витамины, аминокислоты), на вестибулярный аппарат. Может возникнуть дисбактериоз.
- Могут вызывать **фотосенсибилизацию** (повышенную чувствительность к солнцу), во время курса лечения лучше не загорать. **Беременным и детям до 8 лет** тетрациклины не назначают.
- Принимают во время или непосредственно после еды, запивая большим количеством воды. Всасываются из желудка и тонкой кишки, но не полностью. Быстро проникают в ткани.

- *Доксициклин* - принимают во время или непосредственно после еды по схеме. Может сильно раздражать слизистые оболочки пищеварительного тракта. Необходимо принимать во время еды и запивать большим количеством воды. При заболеваниях почек и печени необходимо соблюдать осторожность, следить за их состоянием.
- Доксициклин капс. 100мг №10
- Доксициклин таб. 100мг №10
- Вибрамицин капс. 100мг №10 ("Pfizer", США)
- Доксибене капс. 100мг №10 ("Merckle", Германия)
- Доксибене капс. 200мг №5 ("Merckle", Германия)
- Медомицин капс. 100мг №10 ("Medochemie", Кипр)
- Юнидокс Солютаб таб. 100мг №10 ("Yamanouchi", Нидерланды).

АНТИБИОТИКИ ДРУГИХ ГРУПП

- ХЛОРАМФЕНИКОЛ
- ФУЗИДИН
- РИФАМПИЦИН
- ФОСФОМИЦИН

Побочные эффекты антибактериальных препаратов

Дисбиоз	Цефалоспорины, пенициллины, макролиды
Аллергические реакции	Практически все антибиотики, наиболее часто пенициллины
Ототоксичность	Аминогликозиды
Нефротоксичность	Аминогликозиды, цефалоспорины
Псевдомембранозный колит	Пенициллины, цефалоспорины

Побочные эффекты антибактериальных препаратов

Гепатотоксичность	Тетрациклины, цефалоспорины
Холестаз	Макролиды
Угнетение лейкопоэза	Хлорамфеникол
Влияние на остеогенез	Тетрациклины, линкомицин
Влияние на развитие хряща	Фторхинолоны

**Наиболее частым и быстро
возникающим осложнением
антибиотикотерапии является
дисбиоз кишечника.**

Для коррекции дисбиотических нарушений при антибиотикотерапии в клинике детских болезней применяют пробиотики и пребиотики

1. Пробиотики различают монокомпонентные (лацидофил, лактобактерин, бифидумбактерин и др.).
2. Поликомпонентные (линекс, симбитер, и др.)
3. Комбинированные (бифидумбактерин – форте и др.).
4. Препараты, содержащие культуры бактерий, обладающих антагонистической активностью (бактисубтил, энтерол).

Пребиотики:

- дюфалак
 - лизоцим
 - нормазе
 - намба
 - хилак – форте
-
- Эти препараты способствуют росту нормальной флоры кишечника

NOTA BENE!

- **Главное в работе с антибиотиками-- это предупреждение развития резистентности для чего необходим мониторинг микрофлоры в отделениях лечебных учреждений, поликлиниках При отсутствии такой возможности некоторые ученые клиницисты считают необходимым:**
- **При длительном употреблении проводить на время **замену** одних «повседневных» антибиотиков другими.**
- **Не проводить **короткие курсы** антибиотикотерапии,**
- **не использовать антибиотики широкого спектра, а проводить **точную** терапию.**

Частое необоснованное назначение антибиотиков отрицательно влияет на

- **процессы фагоцитарной активности,**
- **вызывает дисбиотические изменения,**
- **аллегизацию детского организма,**

что переводит ребенка в группу часто и длительно болеющих детей.

- Благодарю за внимание!