



Лекция

*АНТИБИОТИКИ.
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ*

А.В. Садин.

История антибиотиков

- Из микроскопических грибов был выделен первый антибиотик – микофеноловая кислота.
- **1913 г.** Альсберг и Блэк: второй антибиотик из грибов рода *Penicillium* – пенициллиновая кислота.
- **1929 г.** А.Флеминг: пенициллин, в 1941г.он был испытан.
- **1937 г.** Вельш: актиномицетин.
- **1939 г.** Красильников и Кореняко: мицетин.
- **1939 г.** Флори, Чейн и Хитли: лизоцим.
- **1942 г.** Гаузе и Бражникова: грамицидин.
- **1942 г.** З.В.Ермольева: крустозин (советский пенициллин).
- **1944 г.** Ваксман: стрептомицин.
- **1945 г.** Джонсон, Анкер и Малиней: бактерицины.
- **1947 г.** Бенедикт и Лангликк: полимиксины.
- **1947 г.** Эрлих: хлорамфеникол (левомицетин).
- **1949 г.** Ваксман и Лешевалье: неомицин.
- **1952 г.** Мак Гуире: эритромицин, внедрен в практику в 1954 г.
- **1953 г.** Синтезирован тетрациклин.
- **1953 г.** Уага: новобиоцин.
- **1954 г.** Синтезирован олеандомицин.
- **1957 г.** Вудвард: макролиды.

Классификация антибиотиков:

по механизму действия

- 1. Нарушение синтеза клеточной стенки**
(пенициллины, цефалоспорины,
гликопептиды, фосфомицин,
карбапенемы, монобактамы,
ристомицин).
- 2. Нарушение проницаемости**
цитоплазматической мембраны
(полимиксины, нистатин,
аминогликозиды, амфотерицин,
гликопептиды).
- 3. Нарушение трансляции белка на**
рибосомах (макролиды, тетрациклины,
линкозамиды, левомицетин,
аминогликозиды, фузидин,
гликопептиды).
- 4. Нарушение транскрипции на молекуле**
РНК (рифампицин, гризеофульвин).

*Классификация по типу
действия*

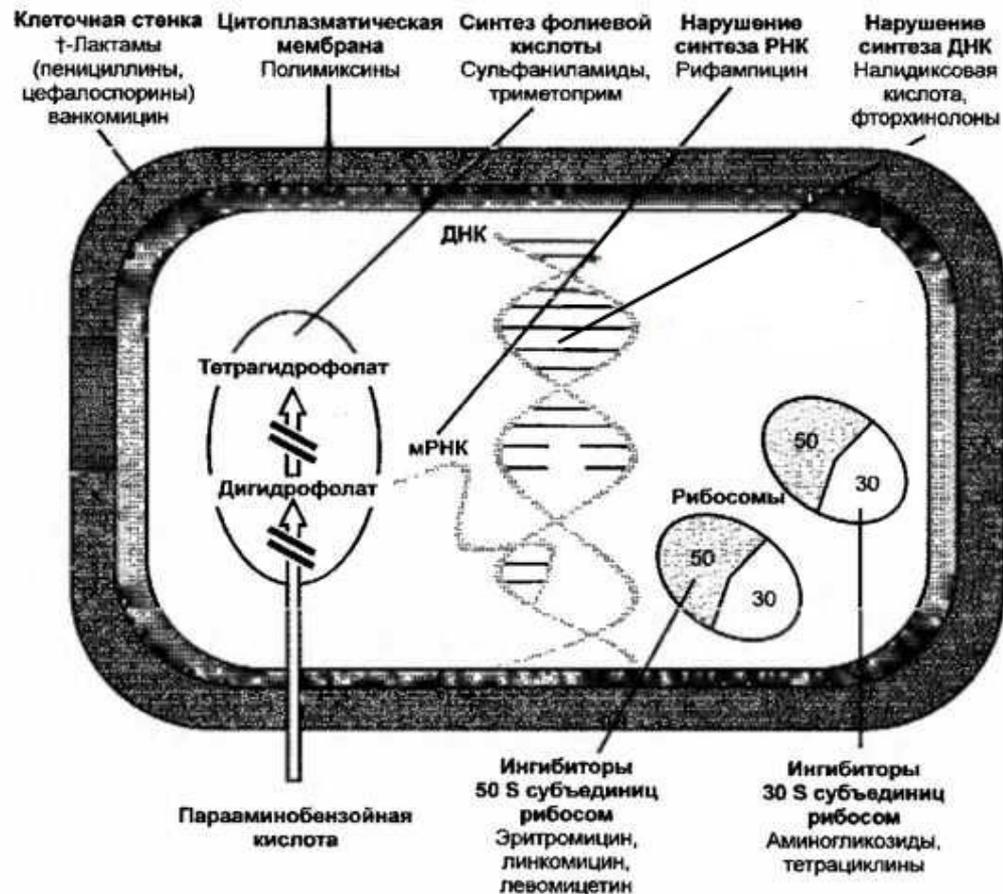
*(фармакологическому
эффекту):*

- бактериоцидные (1 и 2);**
- бактериостатические
(3 и 4).**

Классификация по химической структуре

- 1. Антибиотики, имеющие в структуре β - лактамное кольцо (**пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы**).
- 2. Антибиотики, структура которых включает макроциклическое лактонное кольцо (**макролиды, линкозамиды**).
- 3. Антибиотики, структурной основой которых являются четыре конденсированных шестичленных цикла (**тетрациклины**).
- 4. Производные диоксиаминофенилпропана (**левомицетин**).
- 5. Антибиотики, структура которых включает аминсахара (**аминогликозиды**).
- 6. Антибиотики из группы циклических полипептидов (**полимиксины**).
- 7. Антибиотики, структура которых включает сложные гликопептиды (**гликопептиды**).
- 8. Антибиотики других структур - **фузидины, рифампицины, фосфомицины, ристомицины**.
- **Новый и перспективный класс антибиотиков, разрешенный к применению в России - оксазалидоны (линезолид, зивокс).**

Механизм действия противомикробных средств



Пенициллины: 6 групп:

- *естественные пенициллины* – бензилпенициллина натриевая соль, бензилпенициллина новокаиновая соль, бициллин-1,3,5, феноксиметилпенициллин, метициллин;
- *изоксазолпенициллины* – оксациллин, клоксациллин;
- *амидинопенициллины* – амдиноциллин, пивамдиноциллин, бакамдиноциллин, ацидоциллин;
- *аминопенициллины* – ампициллин, амоксициллин, талампициллин, аугментин и его аналог амоксиклав (амоксициллин+клавулановая кислота);
- *карбокспенициллины* – карбенициллин, карфециллин;
- *уреидопенициллины* – мезлоциллин, пиперациллин.

Ингибиторозащищенные:

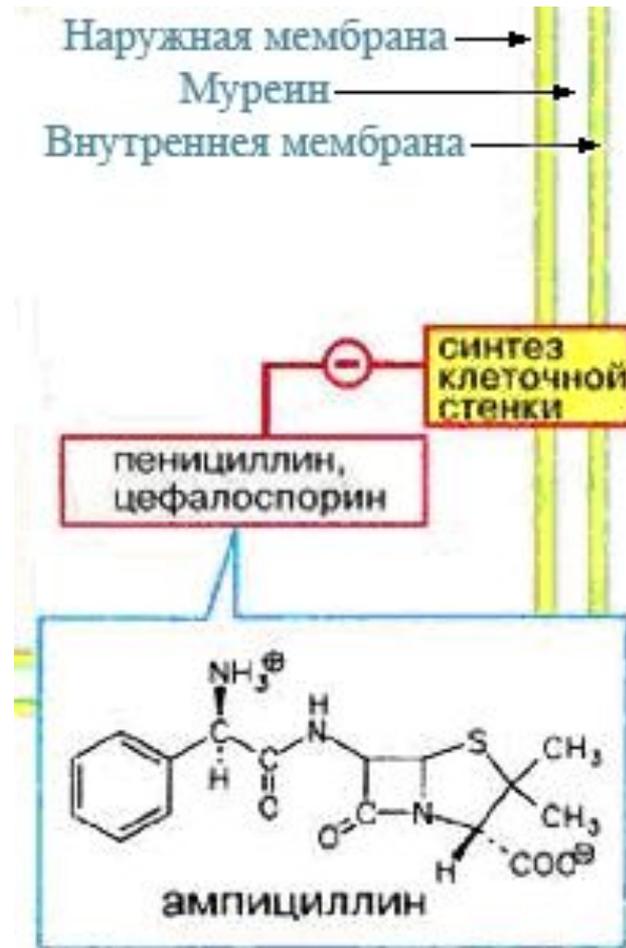
Амоксициллин / клавуланат,

Ампициллин / сульбактам,

Тикарциллин / клавуланат,

Пиперациллин / тазобактам.

Механизм действия

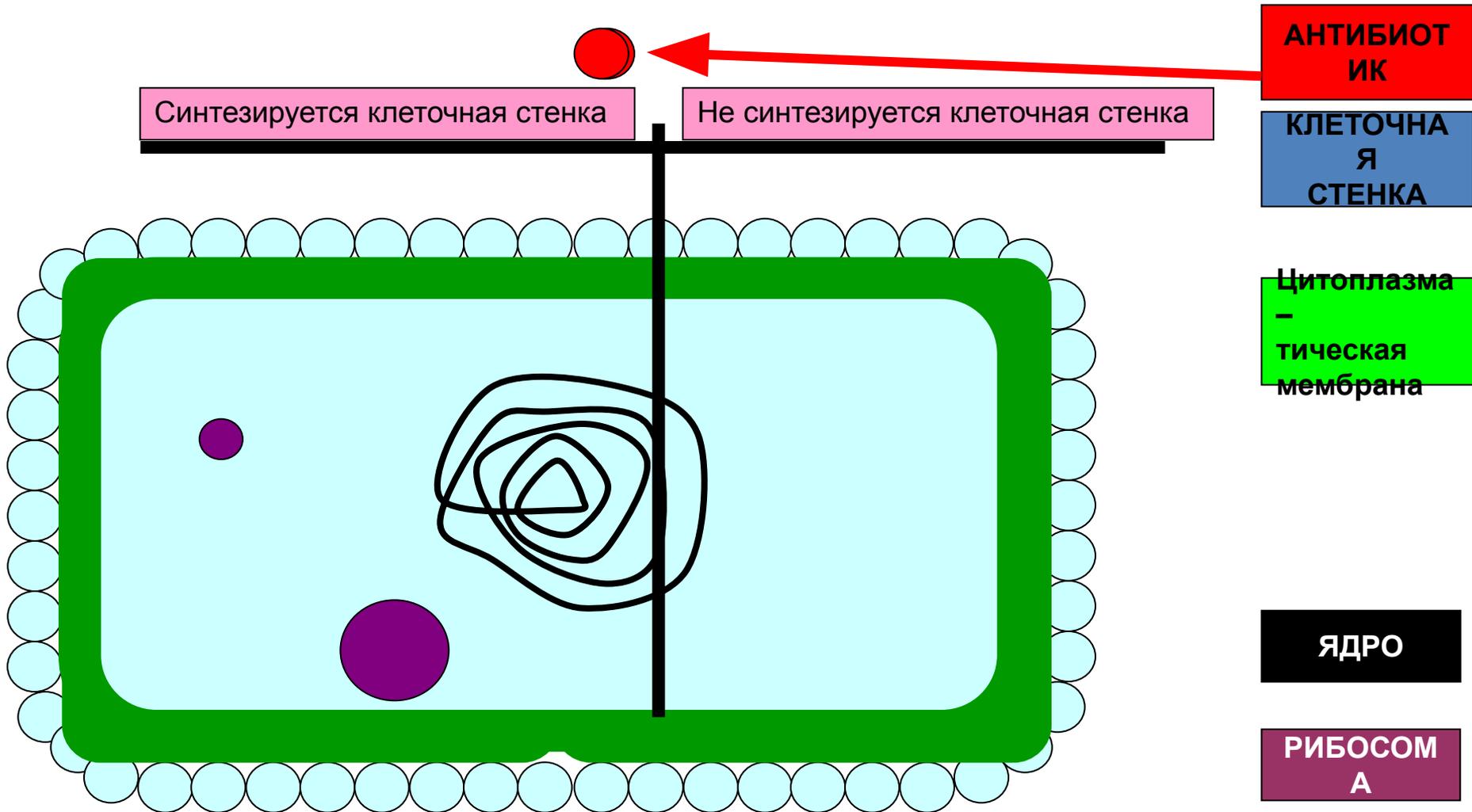


ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКА НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ КЛЕТКУ

Нарушение синтеза клеточной стенки

Пенициллины Цефалоспорины Карбапенемы

Монобактамы Циклосерин Ванкомицин



ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКА НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ КЛЕТКУ

Нарушение синтеза клеточной стенки

Пенициллины Цефалоспорины Карбапенемы

Монобактамы Циклосерин Ванкомицин

Синтезируется клеточная стенка

Не синтезируется клеточная стенка

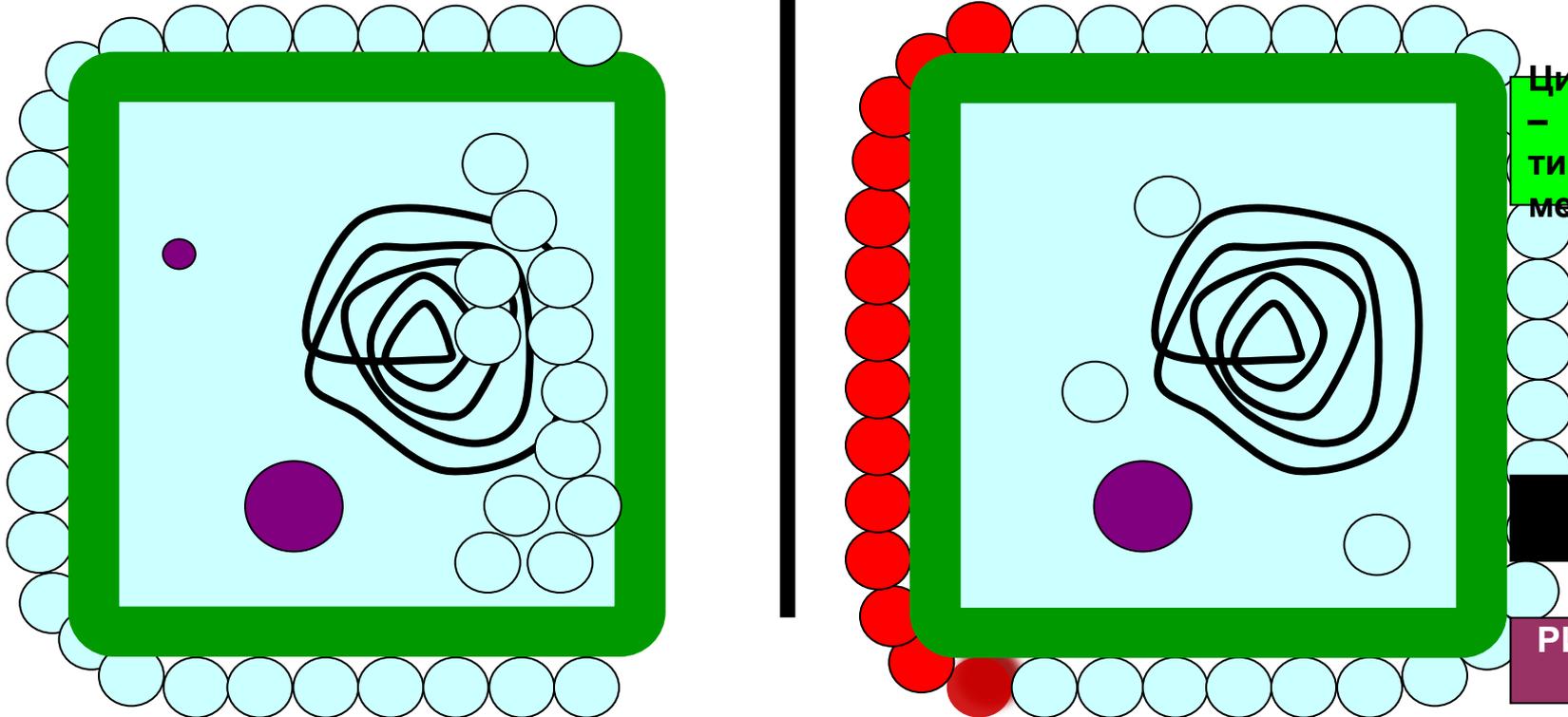
АНТИБИОТИК

КЛЕТОЧНАЯ
СТЕНКА

Цитоплазматическая мембрана

ЯДРО

РИБОСОМА



Показания к применению: заболевания верхних дыхательных путей, ангина, скарлатина, отиты, сепсис, подострый септический эндокардит, сифилис, гонорея, инфекционные заболевания ЖКТ, менингит, инфекции мочевыделительной системы, лептоспироз, клещевой боррелиоз, газовая гангрена, актиномикоз.

Нежелательные эффекты: *естественные пенициллины, изоксазолпенициллины, амидинопенициллины, аминопенициллины* малотоксичные антибиотики, поэтому их можно вводить в больших дозах. Наиболее часто возникают аллергические реакции (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок). При проникновении в ликвор и мозг возможны нейротоксические эффекты (галлюцинации, бред, нарушение АД, судороги в результате антагонизма с ГАМК-медиатором торможения в ЦНС). Комбинированные препараты, содержащие клавулановую кислоту, могут вызвать острое поражение печени. Болезненность в месте инъекции. Диспептические реакции (боли в животе, тошнота, рвота, диарея).

Цефалоспорины:

1 – для парентерального введения (цефалоридин–цепорин, цефалотин-кефлин, цефазолин-кефзол); внутрь (цефалексин-кефлекс, цефадроксил-дурацеф).

2 – парентерально (цефоранид-прецеф; цефокситин-мефоксин; цефамандол-мандол); внутрь (цефуроксим-зиннат; цефаклор-цеклор; цефапрозил; лоракарбеф).

3 – парентерально (цефотаксим-клафоран; цефтазидин-фортум; цефтриаксон-роцефин); внутрь (цефиксим-цефспан; цефетамет пивоксил; цефподоксим проксетил; цефтибутен-цедекс).

4 – цефпиром-кейтен, цефклидин, цефозопран, цефепим, цефквином, цефзелиз – только парентерально.

Показания

- лечение заболеваний дыхательных путей (пневмония, плеврит, абсцесс легкого),
- бактериальный менингит (лучше цефалоспорины 3 поколения – хорошо проникают через ГЭБ),
- инфекционные заболевания костей, суставов, кожи и мягких тканей (3 и 4 поколений),
- инфекции почек и мочевыводящих путей,
- лечение тяжелых госпитальных инфекций различной локализации, септицемии и лихорадки неясного генеза.

Нежелательные эффекты: аллергические реакции (18%), болезненность на месте инъекции, нефротоксичность (чаще для цефалоспоринов 1 поколения), нейротоксичность (нистагм, нарушение поведения, галлюцинации, судороги), гепатоксичность (возникает обострение ЖКБ, псевдохолелитиаз), антабусоподобное действие (покраснение лица, тошнота, диарея, тахикардия), дисбактериоз (чаще при приеме внутрь), кандидоз полости рта и влагалища.

Карбапенемы: 2 поколения
1 – имипенем, тиенам,
примаксин;
2 – меропенем (меронем).

Показания к применению

- - интраабдоминальная инфекция;
- - гинекологическая инфекция (после родов, абортов, кесарева сечения);
- интенсивная терапия новорожденных;
- осложненная инфекция мочевыделительных путей, костей, суставов, кожи, мягких тканей;
- инфекции нижних дыхательных путей («госпитальные» пневмонии);
- сепсис;
- инфекции у больных с нейтропениями;
- менингит (лучше меропенем, т.к. хорошо проникает в мозг).

Нежелательные эффекты:

- боль в месте инъекции,
- тромбофлебит,
- аллергические реакции (сыпь, эозинофилия),
- суперинфекция (кандидоз),
- окрашивание мочи в красный цвет (у 1% больных),
- нейротоксичность: головокружение, нарушения сознания, тремор, судороги (чаще при использовании имипенема),
- гипотензия.

Монобактамы.

В настоящее время вся группа представлена одним синтетическим бета-лактамым антибиотиком – *азтреонамом* (азактамом).

Показания к применению:

могут быть альтернативой аминогликозидным антибиотикам, т.к. токсичность ниже. Чаще применяют в комбинации с другими антибиотиками при сепсисе, перитоните, тяжелой инфекции мочевыделительной системы, инфекции мягких тканей и кожи, редко при менингите.

Нежелательные эффекты:

аллергические реакции (сыпь), нарушение свертываемости крови (снижение протромбинового индекса), увеличение в крови активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы), флебиты, тошнота, диарея, дисбактериоз возникают крайне редко, описаны несколько случаев псевдомембранозного колита.

Линкозамиды:

линкомицин и клиндамицин (далацин С).

Показания к применению. Линкозамиды — это альтернативные, а чаще резервные антибиотики. Их назначают при заболеваниях, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами, устойчивыми к другим препаратам. Следует, однако, отметить, что бактериостатический характер действия линкомицина и клиндамицина ограничивает их эффективность. Длительность терапии может колебаться от 7-14 дней до 3 нед.

1. *Сепсис, септический артрит, септический эндокардит, остеомиелит.*

2. *Интраабдоминальная инфекция*

(внутрибрюшинные операции и операции на органах малого таза). Препарат выбора — клиндамицин.

3. *Инфекции нижних дыхательных путей* (пневмонии, абсцесс легких, эмпиема плевры); *отиты, синуситы.*

4. *Раневая инфекция* мягких тканей и кожи.

5. *Токсоплазмоз, малярия*

(препарат выбора — клиндамицин).

Нежелательные эффекты.

Линкозамиды — малотоксичные препараты. Однако при их кумуляции или неправильном применении они (особенно клиндамицин) могут вызывать ряд опасных осложнений.

1. Диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея) связаны с раздражающим действием препаратов на слизистую оболочку кишечника. Эти эффекты чаще возникают при использовании линкомицина.

2. При внутривенном введении — тромбофлебиты.

3. Аллергические реакции: сыпь, зуд в области кожно-слизистых складок (губы, половые органы), иногда эксфолиация.

4. Гепатотоксичность (желтуха, повышение трансаминазной активности в крови).

5. Гематотоксичность (нейтропения, тромбоцитопения, незначительная эозинофилия, редко — агранулоцитоз).

6. Псевдомембранозный колит, вызванный дисбиозом, в результате которого происходит усиленное размножение клостридий, выделяющих токсин, повреждающий стенку кишечника. Значительно меньше опасность возникновения этого тяжелого осложнения при парентеральном назначении препаратов, так как их выделение с желчью в кишечник происходит в неактивной форме. Для устранения данного нежелательного эффекта назначают препараты, подавляющие клостридий, в частности метронидазол (можно другие нитроимидазолы) или ванкомицин, значительно реже рифампицин, так как его эффективность ниже.

7. При быстром внутривенном введении оба антибиотика могут вызвать нервно-мышечный блок с угнетением дыхания из-за блокирования сокращения дыхательных мышц и нарушение функции сердечно-сосудистой системы с коллапсом. Возможные механизмы данных осложнений — понижение реакции постсинаптических рецепторов на ацетилхолин. Инъекции физостигмина и препаратов кальция медленно и лишь частично устраняют эти эффекты.

Макролиды.

3 поколения:

- 1 – эритромицин, олеандомицин;
- 2 – спирамицин (ровамицин), рокситромицин (рулид), джозамицин (вильпрафен), кларитромицин (клацид), мидекамицин (макропен), диритромицин (динабак);
- 3 – азитромицин (сумаamed).

Показания к применению: нетяжелые формы бронхитов, тонзиллитов, отитов, синуситов, стрептодермия, рожа, мастит, целлюлит; коклюш и дифтерия; хламидийный конъюнктивит (мазь); пневмония (хламидийная, микоплазменная, крупозная. вызванная легионеллами или моракселлами); первичный сифилис и гонорея; холециститы, холангиты, энтериты, колиты; токсоплазмоз (спирамицин); урогенитальная инфекция.

Нежелательные эффекты: это малотоксичные антибиотики. Осложнения при использовании препаратов 1 поколения возникают в среднем у 4,1% больных, препаратов 2 поколения – 2,6%, 3 - у 0,7% больных. К ним относятся: диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея), стоматиты и гингивиты, холестаза, флебиты (при в/в введении).

Аминогликозидные антибиотики.

4 поколения (или генерации):

I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин.

II поколение: гентамицин (гарамицин).

III поколение: тобрамицин (небцин, бруламицин, обрацин), сизомицин, амикацин (амикин, биклин), нетилмицин (нетиллин, нетромицин).

IV поколение: изепамицин (исепацин).

Показания к применению.

Аминогликозиды — препараты, которые следует назначать только при тяжелых заболеваниях, вызванных грамотрицательными бактериями и стафилококками. Это токсичные препараты, с малой широтой терапевтического действия.

Поэтому обязательными условиями их назначения являются:

- строгий расчет дозы на массу тела и соблюдение режима дозирования;
- проведение терапевтического мониторинга;
- определение уровня креатинина в плазме крови;
- проведение аудиометрии до, во время и после лечения.

1. Осложненные инфекции мочевыделительной системы (острый пиелонефрит, паранефрит, уросепсис, карбункул почки). При этом мочу больных рекомендуется подщелачивать для повышения эффективности аминогликозидов.

2. Осложненные внутрибрюшинные инфекции (перитонит, абсцесс в брюшной полости и т. п.).

3. Осложненные инфекции респираторного тракта (плевропневмонии и т.п.). Следует подчеркнуть, что аминогликозиды практически не проникают в бронхиальный секрет, поэтому внутримышечные (или внутривенные) инъекции необходимо комбинировать с введением препарата в виде аэрозоля или путем инстилляций раствора непосредственно в просвет бронхов с частотой 4-6 раз в сутки.

4. Остеомиелит.

5. Септицемия, особенно вызванная стафилококком.

6. Менингиты. В этом случае препарат вводят эндолюмбально или даже интравентрикулярно, так как аминогликозиды не проникают в достаточном количестве даже через измененный гемато-энцефалический барьер.

К числу относительных показаний для аминогликозидных антибиотиков можно назвать следующие:

1. Санация кишечника при подготовке больного к операции на органах брюшной полости и для лечения кишечных инфекций. В последнем случае надо быть особенно осторожным, так как биоусвоение препаратов у таких больных значительно увеличено, больной обезвожен, изменены реологические свойства крови, повышена опасность тромбообразования, снижена функция почек.

2. Инфекционные заболевания у больных с поражением печени, так как аминогликозиды не подвергаются биотрансформации в печени и не экскретируются данным органом.

3. Больные с выраженными аллергическими реакциями на бета-лактамные антибиотики

Нежелательные эффекты:

1. Ототоксичность(10–25%). Аминогликозиды накапливаются в наружных и внутренних волосковых клетках кортиевого органа, приводя к их дегенеративным изменениям. Одновременно возникают дегенеративные изменения и афферентных нервных окончаний во внутреннем ухе.

Стрептомицин и гентамицин в первую очередь вызывают вестибулярные расстройства (изменяется походка и т. п.).

Другие антибиотики — кохлеарные расстройства (глухоту, а у детей до 1 года — глухонемоту).

Глухота носит необратимый характер!

Наибольшая опасность возникновения данного осложнения существует при парентеральном использовании неомицина, мономицина, канамицина и амикацина.

2. Нефротоксичность (8-26%). Аминогликозиды накапливаются в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, вызывая разрушение лизосом, нарушение функции многих ферментов (Na^+ , K^+ -АТФ-азы, простагландинсинтетазы, дыхательных; ферментов и др.). Возникает клиника интерстициального нефрита: нарушается концентрационная функция почек, в моче появляются белок и лейкоциты.

Тетрациклины.

Естественные:

- Окситетрациклин (террамицин),**
- Тетрациклин**

полусинтетические:

- Метациклин (рондомицин),**
- Доксициклин (вибрамицин, юнидокс),**
- Миноциклин (миноцин).**

Показания к применению.

Тетрациклины следует назначать только по данным антибиотикограммы, при устойчивости флоры к менее опасным препаратам. Курс лечения 5-7 дней.

Тетрациклины — очень токсичные плохо переносимые антибиотики, поэтому, в связи с появлением в последнее время новых, высокоэффективных и менее опасных препаратов, показания к их использованию значительно сузились. Для тетрациклинов практически нет абсолютных показаний. У детей до 8 лет их назначают только по жизненным показаниям.

Обязательные условия назначения тетрациклинов следующие:

- строгий расчет дозы на массу тела и соблюдение режима дозирования;
- оценка функционального состояния печени, почек и кишечника;
- осуществление гематологического контроля до, в процессе и после лечения;
- необходимо их исключение из терапии больных с дистрофией и миастенией.

1. Особо опасные инфекции: холера, чума, сибирская язва, бруцеллез, туляремия, боррелиоз.

2. Риккетсиозы (сыпной тиф, пятнистая лихорадка, Ку-лихорадка).

Препараты выбора — доксициклин или миноциклин.

3. Остеомиелиты.

4. Хламидиоз, особенно важны тетрациклины при постхламидийных артритах.

5. Микоплазменная пневмония.

6. Урогенитальная инфекция, вызванная хламидиями, микоплазмой, трепонемой или гонококком. Препараты выбора — естественные тетрациклины (лучше использовать свечи). С целью повышения эффективности препаратов, мочу надо подкислять.

7. Инфекции кожи и мягких тканей. Препарат выбора миноциклин.

Нежелательные эффекты.

Тетрациклины — токсичные препараты, у них нет избирательности, они нарушают деление как микробных клеток, так и клеток макроорганизма.

1. В первую очередь происходит повреждение быстроделющихся клеток: угнетение кроветворения (тромбоцитопения, лейкопения, анемия); нарушение сперматогенеза, а также деления эпителиальных клеток кишечника (диспепсия, эрозии, язвы, стоматит, глоссит, мальабсорбция) и кожи (дерматит, фотосенсибилизация).

Следует обратить внимание, что метациклин не вызывает фотосенсибилизации.

2. Катаболическое действие — нарушение белкового синтеза (гипотрофия, снижение резистентности к инфекции, нарушение нервно-мышечной передачи). Особенно велика опасность развития этого действия тетрациклинов у недоношенных новорожденных, людей пожилого возраста; больных, находящихся на длительной гормональной терапии, на фоне дистрофии и миастении.

3. Гепатотоксичность (уменьшается синтез альбуминов; акарбокситромбина, проконвертина и других белков; тормозится метаболизм билирубина и азотистых шлаков).

4. Нарушение развития костей и зубов. У детей может возникнуть синдром «тетрациклиновых зубов»: прорезывание после 3-х лет, желтый цвет (цвет тетрациклина), неправильная форма и расположение, часто — кариес.

5. Быстрое внутривенное введение доксициклина, за счет связывания кальция в крови, может привести к возникновению сердечной недостаточности, коллапсу.

6. При длительном хранении тетрациклинов образуются эпиангидросоединения этих антибиотиков, которые могут нарушать функцию канальцев почек (синдром Фанкони). У таких больных появляются: полиурия, постоянная жажда, ацидоз, протеинурия, глюкозурия, аминоацидурия. Это тяжелое осложнение, при котором функция почек нормализуется иногда лишь через несколько месяцев интенсивной терапии. Поэтому просроченные тетрациклины применять нельзя!

7. У детей раннего возраста может повыситься внутричерепное давление. Возникают явления менингизма: тяжелые головные боли, рвота. Иногда — летальный исход. При появлении этого осложнения необходимо произвести пункцию и выпустить избыток ликвора (обычно он бывает стерильным).

8. Дисбактериоз, кандидоз.

9. Миноциклин вызывает вестибулярную ототоксичность (тошноту, рвоту, головокружение, атаксию).

Рифамицины:

**рифамицин SV (рифоцин, рифогал)
— природный препарат и рифампицин
(рифампин, бенемицин)**

Нежелательные эффекты.

Рифампицин — низкотоксичный антибиотик, поэтому осложнения, как правило, возникают только у больных с заболеваниями печени, когда может произойти накопление препарата в организме. К числу возможных осложнений относят:

- аллергические реакции (обычно кожная сыпь);
- диспепсические явления;
- дисфункцию печени (повышение активности печеночных трансаминаз, увеличение уровня билирубина и мочевой кислоты в крови);
- при длительном применении — миопатия, связанная с атрофией мышечных волокон,
- редко — гемолитическая анемия, тромбоцитопения;
- окрашивание мочи, мокроты, слез (и контактных линз), испражнений и кожных покровов в оранжево-красный цвет.

Показания к применению:

1. Туберкулез, лепра, остеомиелит.
2. Воспалительные заболевания дыхательных путей и легких, вызванные полирезистентными штаммами стафилококков и гемофильной палочки.
3. Менингит (особенно вызванный гемофильной палочкой).
4. Ликвидация носительства гемофильной палочки и менингококков в носоглотке детей, перенесших вызванные ими менингит, пневмонию и другие заболевания, или у носителей.
5. Инфекция желчевыводящих путей. В этом случае надо вводить очень большие дозы препарата и подкислять мочу, так как рифампицин максимально эффективен в кислой среде.

Левомецетин (хлорамфеникол — генерическое название препарата) — синтетический антибиотик, идентичный естественному антибиотику, продуцируемому специальным грибом. Наиболее часто используют следующие препараты левомецетина: левомецетин-основание, левомецетин-стеарат, левомецетин-пальминат, левомецетин-сукцинат.

Спектр действия — очень широкий. Причем на некоторые микроорганизмы, высокочувствительные к левомецетину (гемофильная палочка типа «в», пневмококки, некоторые штаммы менингококков) антибиотик оказывает бактерицидный эффект: На другие микроорганизмы он влияет бактериостатически (грамположительные и грамотрицательные микробы, грамположительные анаэробы, риккетсии, хламидии, микоплазмы и др.). Среди резистентных к нему микроорганизмов надо отметить следующие: стафилококки, энтерококки, коринебактерии, синегнойная палочка, цитобактер, энтеробактер, ацинетобактер, серрации, протей (индол-продуцирующий), микобактерии туберкулеза и лепры, клостридии, простейшие и грибы.

Нежелательные эффекты. Левомецетин — токсичный препарат, с малой широтой терапевтического действия. При этом| следует отметить большие индивидуальные особенности его переносимости

1. Миелотоксическое действие. Через 3-5 дней после приема левомецетина может произойти угнетение эритроцитарного ростка кроветворения, что приведет к анемии. Через 10-14 дней можно получить угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, что сопровождается лейкопенией (меньше 4 тыс/мл), нейтропенией (меньше 500/мкл) и тромбоцитопенией (меньше 25 тыс/мл). После отмены препарата костномозговые депрессии исчезают через 2-3 нед., это преходящие реакции, они дозо- и времязависимые. Но с частотой 1:24000 — 1:40000 встречаются люди с особой генетической предрасположенностью к образованию опасных токсических метаболитов из левомецетина. У этих пациентов левомецетин в любой дозе, введенный даже однократно, может вызвать тяжелые необратимые реакции: тотальная гипопластическая анемия, агранулоцитоз. Причем эти реакции могут развиваться сразу, чаще через 2-5 нед, а иногда через 2-6 мес. Нельзя применять левомецетин необоснованно длительно и повторно! Нельзя назначать левомецетин детям, имеющим исходную костно-мозговую депрессию!

2. Острый лекарственный гемолиз— генетически детерминированная реакция, возникает у людей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. После приема левомицетина больной желтеет, так как непрямой билирубин не успевает конъюгироваться, одновременно снижается число эритроцитов и уровень гемоглобина, но активность трансаминаз в крови остается в пределах нормы.

3. Негемолитическая анемия — генетически детерминированная реакция — возникает у людей с дефицитом уридиндифосфоглюкуроновой трансферазы. После приема левомицетина больной желтеет, так как нарушается конъюгирование непрямого билирубина, но признаков гемолиза нет, активность трансаминазы в крови в пределах нормы.а

4. Железодефицитная анемия, гипотрофия, миодистрофия — результат ингибирования левомицетином фермента митохондрий — феррохелатазы. Этот энзим способствует включению железа в структуру гема. Поэтому снижается активность геминовых ферментов тканей, возникает анемия. Необходимо подчеркнуть, что железа в крови достаточно, общая железосвязывающая способность плазмы крови равна 0, поэтому введение препаратов железа крайне опасно!

5. «Серый» коллапс возникает чаще у недоношенных, новорожденных и детей первых 2-3 мес. жизни, при создании концентрации левомицетина в крови более 50 мкг/мл. Механизм возникновения данного осложнения — нарушение синтеза и функционирования дыхательных ферментов в митохондриях преимущественно миокарда. Это осложнение — следствие отравления неметаболизированным левомицетином. Начинается оно на 1-4-й день после начала применения данного антибиотика. Температура тела ребенка падает ниже нормы, отмечают вздутие живота, рвоту, дыхательные расстройства (дистресс), сопровождаемые тяжелым, с трудом устранимым, метаболическим ацидозом. В течение 12 ч появляются серая окраска кожи, сердечно-сосудистый коллапс. При отсутствии помощи летальный исход развивается в течение 2-3 суток у 40-60% детей.

6. Сравнительно редко при приеме левомицетина могут возникнуть:

— кожно-аллергические реакции;

— периферические невриты, сопровождаемые жжением, онемением конечностей, пульсацией, в частности, у детей с муковисцидозом может быть неврит зрительного нерва, при этом снижается острота зрения и восприятие цвета (красного и зеленого), появляется «размазывание» предметов;

— диспепсические расстройства и аноректальный синдром (при использовании левомицетина в свечах);

— синдром Яриша — Герксгеймера (эндотоксический шок связанный с одновременной гибелью большого количества сальмонелл и других грамотрицательных бактерий)

— замедление заживления ран; алопеция; дисбактериоз.

Показания к применению. Левомецетин следует назначать только при тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными к нему возбудителями. Важно, что он хорошо проникает в различные, труднодоступные ткани и жидкости организма. У детей до 3-х лет левомецетин применяют только по жизненным показаниям. Препарат токсичен, поэтому обязательными условиями его назначения являются следующие:

— строгий расчет дозы на массу тела и соблюдение режима дозирования, продолжительность курса лечения — до 10-14 дней;

— проведение терапевтического мониторинга;

— оценка функционального состояния печени (определение уровня непрямого билирубина);

— осуществление гематологического контроля до, в процессе и после лечения; необходимо 1 раз в 3-4 дня определять число ретикулоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и количество гемоглобина;

— необходимо исключить левомецетин из терапии больных с наличием грибковых заболеваний, так как, уменьшая утилизацию железа и угнетая иммунитет, он будет способствовать размножению микроорганизмов.

Дисбактериоз (дисбиоз) — это качественное и количественное нарушение естественной флоры кишечника. Наиболее часто дисбаланс кишечной флоры возникает на фоне приема больным различных лекарственных препаратов — антибиотиков, сульфаниламидов и др. Кроме того, причиной его развития может стать токсикоинфекция, воздействие аллергенов или ионизирующего излучения, отравления химическими веществами и даже изменение состава воды и пищи влияет на баланс микроорганизмов, обитающих в просвете желудочно-кишечного тракта.

Нормальная микрофлора тонкого кишечника достаточно проста и немногочисленна: в подвздошной кишке общее количество бактерий составляет 10^8 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл, а в остальных отделах тонкого кишечника — менее 10^4 КОЕ/мл. Если в двенадцатиперстной и тощей кишках доминируют стрептококки, лактобациллы и вейлонеллы, то в подвздошной — кишечная палочка и анаэробные бактерии.

Биотопом с высокой степенью микробной обсемененности является толстая кишка. Количество микроорганизмов в ней достигает 10^{11} КОЕ/г фекалий. Обсемененность слизистой оболочки толстой кишки определяется восьми-, девятикомпонентными ассоциациями анаэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов: бифидобактерий (10^8 — 10^{10} КОЕ/г фекалий), лактобацилл (10^8 — 10^{10} КОЕ/г фекалий), эшерихий (10^6 – 10^8 КОЕ/г фекалий), энтерококков (10^5 – 10^6 КОЕ/г фекалий), пептострептококков (10^8 – 10^{10} КОЕ/г фекалий).

Кроме вышеназванных облигатных (главных) микроорганизмов кишечник заселен факультативной (условно-патогенной или сапрофитной) микрофлорой. К последней относят: бактероиды (10 -10¹¹ КОЕ/г фекалий), пептококки (10⁵-10⁶ КОЕ/г фекалий), стрептококки (Ю4—Ю5 КОЕ/г фекалий), клостридии (10 КОЕ/г фекалий), плесневые грибы (10² КОЕ/г фекалий) и другие (стафилококки, аэробные бациллы, кандиды, протей, цитробактер, энтеробактер, серрации, клебсиеллы, фузобактерии, зубактерии, катенобактерии).

В зависимости от характера питания, образа жизни, состояния окружающей среды допускается наличие небольших (до 10 КОЕ/г) концентраций других, так называемых транзиторных видов микроорганизмов (неферментирующие грамотрицательные палочки, флавобактерии, некоторые псевдомонады, ацинетобактер и др.).

В жизни ребенка можно выделить два наиболее критических момента, оказывающих исключительное влияние на бактериальную колонизацию кишечника. Первый — при рождении ребенка, когда в течение первых нескольких суток происходит первичная колонизация стерильного кишечника, второй — когда ребенка отлучают от груди. В связи с существенным качественным изменением характера питания в достаточно сжатые сроки происходят выраженные качественные и количественные изменения в составе микрофлоры кишечника.

Относительная стабильность индигенной микрофлоры кишечника является важным фактором в поддержании постоянства внутренней среды.

1. Микрофлора играет исключительную роль в процессах пищеварения и обмене веществ за счет выработки ею значительного количества ферментов, участвующих в метаболизме белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, холестерина, а также способствующих всасыванию кальция, железа, витамина D.

2. Микрофлора способна синтезировать необходимые организму вещества: витамины (группы В, К), незаменимые аминокислоты.

3. Индигенная микрофлора участвует в формировании колонизационной резистентности, т. е. обеспечивает предотвращение заселения организма хозяина патогенными или условно-патогенными (гемолизирующей кишечной палочкой, кишечной палочкой с измененными ферментативными свойствами, лактозонегативными энтеробактериями) микроорганизмами. Колонизационная резистентность обеспечивается целым рядом факторов, важнейшими из которых являются:

- конкуренция с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания;
- выработка нормофлорой соединений, обладающих антибактериальной активностью (например, таких как реутерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин, колицин и др.);
- продукция нормофлорой уксусной и молочной кислоты, препятствующей размножению гнилостной (клубридий, протей и пр.) и патогенной (шигелл, сальмонелл и пр.) флоры.

В физиологических условиях слизистая оболочка кишечника покрыта биопленкой, основу которой составляет экзополисахаридный гликокаликс микробного происхождения и муцин бокаловидных клеток слизистой оболочки. Несмотря на то, что толщина этой пленки составляет всего от долей до десятков микрон, количество микроколоний индигенной флоры в ней может достигать несколько сотен и даже тысяч;

4. Микрофлора благодаря своей биохимической активности; участвует в процессах детоксикации ксенобиотиков (лекарственных средств и т.п.). Принципиальным отличием метаболизма, протекающего в кишечнике, является то, что в нем доминируют реакции гидролиза и восстановления, тогда как в печени — окисления и синтеза с образованием водорастворимым продуктов. Ксенобиотики в кишечнике могут подвергаться биотрансформации с образованием нетоксических продуктов и изоформ с ускоренной элиминацией из организма.

5. Микрофлора принимает участие в механизмах формирования гуморального и клеточного иммунитета, а также неспецифических защитных реакций организма (стимуляция образования интерферона, лизоцима и т. п.

В случае возникновения дисбаланса индигенной микрофлоры кишечника возникают:

- функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта различной продолжительности, часто сопровождаемые сенсibiliзацией организма с клиническими проявлениями аллергического порядка;
- колонизация слизистой оболочки кишечника условно-патогенными бактериями, входящими в состав микробных ассоциаций; в последнем случае развивается инфекционный процесс (кишечная инфекция), который, в случае нарушений функций иммунной системы, может приобретать генерализованный характер. В зависимости от характера изменения просветной микрофлоры толстого кишечника и клинической картины выделяют 3 степени дисбактериоза.

I степень дисбактериоза (компенсированная) характеризуется снижением количества бифидобактерий, лактобактерий или тех и других вместе на 1—2 порядка. Возможно снижение (менее 10^6 КОЕ/г фекалий) или повышение содержания кишечных палочек (более 10^8 КОЕ/г фекалий) с появлением небольших титров измененных их форм (более 15 %); клинически — симптомы дисфункции кишечника (снижение аппетита, метеоризм, запор, неравномерная окраска каловых масс и т.п.).

// степень дисбактериоза (субкомпенсированная) — наличие одного вида условно-патогенных микроорганизмов в концентрации не выше 10^5 КОЕ/г фекалий или ассоциаций условно-патогенных бактерий в небольших титрах (10^3 — 10^4 КОЕ/г фекалий). Для этой степени дисбактериоза характерны высокие титры лактозоотрицательных кишечных палочек (более 10^4 КОЕ/г фекалий) или E.Coli с измененными ферментативными свойствами (гемолизирующие штаммы, штаммы, не способные гидролизовать лактозу или аминокислоты, штаммы, продуцирующие сероводород, и т.п.). Появляется клиническая картина энтерита, колита, реже — гастрита.

III степень дисбактериоза (декомпенсированная) — выявление условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах как одного вида, так и в ассоциациях. Клинически — транзиторная бактериемия (кратковременное повышение температуры тела, озноб, головная боль, схваткообразные боли в животе, синдром желудочно-кишечной диспепсии, бактериохолия, бактериурия, очаги эндогенной инфекции).

При дисбактериозе кишечника фармакотерапевтическое воздействие ориентировано в следующих направлениях:

1. Восстановление дефицита микрофлоры. С этой целью назначают пробиотики — это препараты, состоящие из живых микроорганизмов или продуктов микробного происхождения, проявляющие профилактический и лечебный эффекты через регуляцию нормальной индигенной микрофлоры кишечника человека. Ожившие в кишечнике бактерии продуцируют уксусную и молочную кислоты, создавая в нем кислую среду, угнетающую гнилостные и газообразующие микроорганизмы (клубридий, протей, бактериоиды и пр.); продуцируют и другие антибактериальные вещества, тормозящие деление различных условно-патогенных (гемолизирующей кишечной палочки, кишечной палочки с измененными ферментативными свойствами, лактозонегативных энтеробактерий) возбудителей кишечных инфекций (сальмонелл, шигелл и пр.).

Существующие в настоящее время пробиотики можно разделить на несколько групп:

а) монокомпонентные, содержащие живые бактерии, относящиеся к представителям нормальных симбионтов (бифидобактерии, лактобактерии, кишечные палочки, пропионовокислые бактерии и др.) или к самоэлиминирующимся антагонистам (*Bacillus subtilis*, *B.licheniformis*, *B.coagulans*, *Saccharomyces boulardii*);

к этой группе относят: бифидумбактерин, лактобактерии, колибактерин, энтерол, бактисубтил, споробактерин, бактиспорин, нутралин.;

б) поликомпонентные — бифилонг (*Bifidobacterium bifidum* и *B. longum*), ацилакт *Lactobacillus acidophilus* — 3 разных штамма), линекс (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus faecalis*), биоспорин (*Bifidobacterium subtilis* и *B. licheniformis*), бифидин (*Bifidobacterium adolescentis* и *Escherichiacoli*), бифинорм (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. adolescentis*)

в) комбинированные — бифидумбактерин форте (*Bifidobacterium bifidum*, адсорбированные на активированном угле в виде микроколоний), кипацид (*Lactobacillus acidophilus* и комплексный иммуноглобулин), аципол (*Lactobacillus acidophilus* и полисахарид кефирных грибков).;

г) рекомбинантные или генно-инженерные — субалин (штамм *Bifidobacterium subtilis*, несущий клонированные гены, контролирующие синтез альфа-интерферона).

2. Стимуляция роста микроорганизмов нормофлоры кишечника.

С этой целью назначают пребиотики — вещества немикробно- 1 го происхождения, стимулирующие рост и развитие нормальной 1 микрофлора. К числу пребиотиков относят: пантотенат кальция, памба (парааминобензойная кислота), хилак-форте (содержит молочную кислоту, концентрат продуктов метаболизма бактерий тонкого и толстого кишечника, образующих молочную кислоту, лактозу, аминокислоты), нормазе (дюфалак, лактулоза) — синтетический дисахарид, способствует понижению рН содержимого толстого кишечника, снижению концентраций гнилостных бактерий, усиливает рост бифидобактерий, лизоцим (фермент белковой природы, обладает бифидогенными свойствами, активен в отношении грамположительных кокковых микроорганизмов), олигосахариды (лактолоза, фруктолигосахарид, соевый олигосахарид, ламинариоллигосахарид и т.п.), гидролизат казеина, дрожжевой экстракт, молочная сыворотка, муцин, гликопептиды молозива и др.

Назначение пребиотиков рекомендуют только в случаях определения в фекалиях нормального содержания лактобацилл.

Для получения более стойкого клинико-бактериологического эффекта целесообразно пробиотики и пребиотики назначать вместе. Существуют и готовые комплексные препараты (например, бифилиз, состоит из *Bifidobacterium bifidum* и лизоцима), бифиформ (состоит из *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium* и неактивных ингредиентов, необходимых для питания и размножения бактерий), которые называют синбиотиками, хотя, как правило, и не выделяют в отдельную группу.

3. Подавление размножения условно-патогенных микроорганизмов или их ассоциаций.

С целью избирательного влияния на условно-патогенную флору применяют фаги: коли-протейный бактериофаг (активен в отношении наиболее распространенных сероваров энтеропатогенных эшерихий, протеев мирабилис и вульгарис), синегнойный бактериофаг, стафилококковый бактериофаг (активен против золотистого и эпидермального стафилококков), клебсиеллезный поливалентный очищенный бактериофаг, пиобактериофаг комбинированный жидкий (активен против клебсиелл пневмонии, синегнойной и кишечной палочки, протеев, стафилококка, стрептококка; препарат очищен от бактериальных метаболитов), пиобактериофаг поливалентный (активен против стафилококков, стрептококков, клебсиелл пневмонии, эшерихий, псевдомонад аэрутиноза, протеев; очищен от бактериальных метаболитов).

Бактериофаги назначают с учетом чувствительности к ним соответствующих микроорганизмов, поэтому предварительно следует провести бактериологическое исследование каловых масс больного. Недостатками такого способа лечения являются отсроченность назначения препаратов (в среднем на 4—5 дней) в связи с необходимостью проведения микробиологической диагностики.

4. Повышение активности иммунитета.

При развившихся декомпенсированных дисбактериозах, сопровождающихся клинически манифестными иммунодефицитами, показано назначение иммуностимуляторов, например, миелопида, ликопида, натрия нуклеината, реаферона. Иногда назначают комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), содержащий антитела к энтеробактериям, а также к другим грамотрицательным микроорганизмам. В состав КИПа входят иммуноглобулины трех основных классов (G, M и A). Иммуностимуляторы позволяют уменьшить дозы антибактериальных препаратов и/или сократить продолжительность лечения.

5. Улучшение процессов пищеварения осуществляют с помощью назначения ферментных препаратов: панкреатина, панзинорма, абомина, мезима форте, фестала и др.

6. Ликвидация гиповитаминозов.

Необходимость в назначении витаминпрепаратов при дисбактериозе обусловлена нарушением их выработки индигенной микрофлорой и плохим усвоением витаминов воспаленной слизистой оболочкой кишечника.

Следует отметить, что витаминпрепараты вводят больным дисбактериозом чаще парентерально.

7. Адсорбция бактерий, токсинов, аллергенов и газов. Терапию декомпенсированного дисбактериоза начинают с краткосрочного (3—7 дней) назначения сорбентов. На фоне их применения или сразу после лечения сорбирующими препаратами проводят курс бактериофагов или антибиотиков.

Основные группы сорбентов: угольные (активированный уголь, карболен, карболонг, вуалей, микросорб П); поливалентные препараты лигнина (полифепан, билигнин, лигносорб); природные энтеросорбенты (каолин, смекта); анионообменная смола (холестирамин) и другие.

1. Выбор пробиотиков, бактериофагов и антибиотиков (или синтетических антибактериальных средств) основан на бактериологическом анализе кала и соскоба со слизистой оболочки кишечника, а так же на биохимическом исследовании кишечного содержимого.

1.1. Для проведения бактериологического анализа кала на дисбактериоз забор фекалий в количестве от 0,1 до 1,0 г производят в стерильную посуду стерильным инструментом.

Срок Доставки материала в лабораторию с момента его забора – не более 2 ч. При невозможности доставки материала в указанный срок, допустимо его хранение в холодильнике при 40⁰ С не более 6 ч.

1.2. Бактериологическое исследование соскоба слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки или проксимальной части тощей кишки, а также смывов с данных отделов методом еюноперфузии возможно только при эндоскопическом исследовании желудка и тощей кишки. Анализ позволяет выявить дисбактериоз проксимальных отделов кишечника. Увеличение степени микробной обсемененности свыше 10^4 КОЕ/мл или г (при биопсии слизистой оболочки) и редукция лактобацилл являются показателями дисбактериоза.

Бактериологическое исследование скоба со слизистой оболочки толстой и прямой кишки, выполняемое при колоноскопии или ректороманоскопии, позволяет оценить пристеночную микрофлору кишечника.

1.3. Биохимическое исследование кишечного содержимого выявляет изменения ферментативной активности, связанной с изменением обменных процессов в энтероцитах (например, при дисбактериозе характерно появление в кале ферментов щелочной фосфатазы и энтерокиназы, которые в норме инактивируются в толстой кишке) и метаболизма микрофлоры. Так, при пролиферативном росте в кишечнике лактозоотрицательной кишечной палочки увеличивается количество лактозы. Газово-жидкостная хроматография фекалий при дисбактериозе выявляет нарушение в звене анаэробной флоры, регистрирующиеся пиками летучих жирных кислот. С помощью газовой хроматографии можно выявить дисбактериоз по изменениям количества ароматических веществ в фекалиях: индола, крезола и скатола. Несмотря на высокую эффективность хроматографических методов исследования, они, тем не менее, не получили широкого распространения в клинической практике из-за их ограниченной доступности.

Антибиотики (от греч. anti - против, bios - жизнь) – это вещества микробного растительного (фитонциды), животного (экмалин) происхождения, оказывающие избирательное повреждающее или губительное действие на организм.

Классификация:

по механизму действия различают:

1. Нарушение синтеза клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины, гликопептиды, фосфомицин, ристомицин, карбапенемы, монобактамы).
2. Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны (полимиксин, нистатин, аминогликозиды, амфотерицин, гликопептиды).
3. Нарушение трансляции белка на рибосомах (макролиды, тетрациклины, линкозамиды, левомицетин, аминогликозиды, фузидин, гликопептиды).
4. Нарушение транскрипции на молекуле РНК (рифампицин, гризеофульвин).

По типу действия

- бактериостатики (3 и 4);
- бактериоциды (1 и 2).

Пенициллины (в основе химического строения лежит лактамное и тиазолидиновое кольцо). В настоящее время известно 6 групп:

- *естественные пенициллины* – бензилпенициллина натриевая соль, бензилпенициллина новокаиновая соль, бициллин-1, 3, 5, феноксиметилпенициллин, метициллин (спектр действия: стафило-, стрепто- и пневмококки, нейссерии, клостридии, коринебактерии, бациллы сибирской язвы);
- *изоксазолпенициллины* – оксациллин, флоксациллин (тот же + стафилококки Gr.+);
- *амидинопенициллины* – амдиноциллин, пивамдиноциллин, бакамдиноциллин, ацидоциллин (эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, протей);
- *аминопенициллин*. – ампициллин, амоксициллин, талампициллин, аугментин и его аналог амоксиклав – амоксициллин+клавулановая кислота- ингибитор бета-лактамаз (как у предыдущих вместе взятых);
- *карбокспенициллины* – карбенициллин, карфециллин (+ псевдомонады, бактероиды, кроме стафилококков);
- *уреидопенициллины* – мезлоциллин, пиперациллин (тот же).

Бензилпенициллина новокаиновая соль – только в/м, в плазме крови через 30-40 мин терапевтическая концентрация, в головной мозг проникает плохо (10%). Бициллин-3 – комбинация калиевой, новокаиновой солей бензилпенициллина и бициллина-1 по 100 тыс.ЕД, только в/м, 1 раз/нед. Бициллин-5 – комбинация новокаиновой солей бензилпенициллина и бициллина-1 в пропорции 1:4, только в/м, 1 раз/2нед. Феноксиметилпенициллин можно внутрь, биоусвояемость 30-60%, используется при легких заболеваниях (медленно развивается эффект).

Изоксазолпенициллины (оксациллин) – антистафилококковые, устойчивы к бета-лактамазам, хорошо (более 90%) связываются с белками плазмы крови, экскреция осуществляется печенью (почечная недостаточность не влияет на режим дозирования), можно в/м, в/в и внутрь.

Амидинопенициллины (амдиноциллин, пивамдиноциллин, бакамдиноциллин, ацидоциллин) – действуют на грамотрицательные энтеробактерии. Можно внутрь (кроме амдиноциллина), почти не вызывают дисбактериоза, проникают через ГЭБ, практически не развивается вторичной резистентности микроорганизмов.

Аминопенициллины – широкого спектра, влияют на листерии, энтерококки, гемофильные палочки, бордетеллы, геликобактер пилори и актиномицеты. Можно назначать все препараты внутрь, хорошо проникают в ткани, кратность 2-3 раза в сутки.

Карбоксипенициллины – антисинегнойные, но не влияют на стафилококки – создан специальный комбинированный препарат – тиментин (тикарциллин+ клавулановая кислота). Почти не проникают через ГЭБ, кратность 4 раза в сутки, быстро развивается вторичная устойчивость микробов, карфециллин, кариндациллин можно внутрь.

Уреидопенициллины – спектр совпадает с карбоксипенициллинами, пиперациллин – самый активный, его комбинированный препарат тазоцин (+ тазабактам, ингибитор бета-лактамаз), вводят только парентерально, экскреция через почки и печень.

Показания к применению: заболевания верхних дыхательных путей, ангина, скарлатина, отиты, сепсис, подострый септический эндокардит, сифилис, гонорея, инфекционные заболевания ЖКТ, менингит, инфекции мочевыделительной системы.

Нежелательные эффекты: *естественные пенициллины, изоксазолпенициллины, амидинопенициллины, аминопенициллины* малотоксичные антибиотики, поэтому их можно вводить в больших дозах. Наиболее часто возникают аллергические реакции, при проникновении в ликвор и мозг могут быть нейротоксические эффекты (галлюцинации, бред, нарушение АД, судороги в результате антагонизма с ГАМК-медиатором торможения в ЦНС). Комбинированные препараты, содержащие клавулановую кислоту, могут вызвать острое поражение печени.

Цефалоспорины – фармакодинамика схожа с пенициллинами, спектр действия – широкий, фармакологический эффект – бактерицидный, вторичная резистентность микроорганизмов развивается медленно, могут возникать перекрестные аллергические реакции с пенициллинами (похожа структура), характерна устойчивость к бета-лактамазам стафилококков. Различают 4 поколения цефалоспоринов:

1 – для парентерального введения (цефалоридин–**цепорин**, цефалотин–**кефлин**, цефазолин–**кефзол**); для приема внутрь (цефалексин–**кефлекс**, цефадроксил–**дурацеф**). Наиболее эффективны в отношении Грамположительных бактерий и кокков.

2 – парентерально (цефуроксим–**кетоцеф**); внутрь (цефуроксим–**зиннат**). Наиболее активны у Грамотрицательных бактерий, устойчивы к бета-лактамазам.

3 – парентерально (цефотаксим–**клафоран**); внутрь (цефиксим–**цефспан**). Дополнительно активны в отношении псевдомонад, серраций и анаэробов, устойчивы к бета-лактамазам.

4 – цефпиром–**кейтен**, цефклидин, цефозопран. Все вводятся только парентерально (в/м, в/в), спектр очень широкий, одинаково активны Грам+ и Грам-.

Показания: лечение заболеваний дыхательных путей (пневмония, плеврит, абсцесс легкого), бактериальный менингит (лучше цефалоспорины 3 поколения – хорошо проникают через ГЭБ), инфекционные заболевания костей, суставов, кожи и мягких тканей (3 и 4 поколений), инфекции почек и мочевыводящих путей, лечение тяжелых госпитальных инфекций различной локализации, септицемии и лихорадки неясного генеза.

Нежелательные эффекты: аллергические реакции (18%), болезненность на месте инъекции, нефротоксичность (чаще цефалоспоринов 1 поколения), нейротоксичность (нистагм, нарушение поведения, галлюцинации, судороги),

Карбапенемы

Известно 2 поколения. К 1 относят – *имипенем, тиенам, примаксин 2 – меропенем (меронем)*. Тиенам и примаксин представляют комбинацию имипенема и циластатина в соотношении 1:1. Циластатин является ингибитором дегидропептидазы I, фермента, разрушающего имипенем в почках. Меропенем, названным энзимом не разрушается. Карбапенемы – бета-лактамы антибиотики, нарушающие синтез микробной стенки в момент митоза, быстро проникают внутрь микроорганизма. Фармакологический эффект – бактерицидный, имеется постантибиотическое действие до 10 часов, направленное, в отличие от других бета-лактамов препаратов, на Грам+ и Грам- бактерий. Еще одна особенность карбапенемов – способность подавлять выработку и освобождение эндотоксинов Грам- флорой, что предотвращает возникновение серьезных гемодинамических нарушений. Спектр действия – ультраширокий, самый большой среди всех противомикробных препаратов (т.е. например цефалоспорины+аминогликозиды+метронидазол+ампициллин). Первичная (природная) устойчивость у хламидий, микоплазмы, коринебактерии, микобактерии туберкулеза и лепры, флавобактерии, грибы, некоторые псевдомонады. Вторичная резистентность развивается редко и медленно. Карбапенемы нельзя комбинировать с пенициллинами, цефалоспорины и монобактамами (индуцируют выработку бета-лактамаз к этим антибиотикам – возникает антагонизм). Вводят только парентерально (в/в, в/м), биодоступность из мышцы – 75%. Кратность назначения при в/в введении примаксина – 4 р/с меропенема – 3 (при в/м – 2). Экскреция в неизменном виде осуществляется почками клубочковой фильтрацией и канальцевой секрецией.

Показания к применению: интра-абдоминальная инфекция; гинекологическая инфекция (после родов, абортов, кесарева сечения); интенсивная терапия новорожденных; осложненная инфекция мочевыводящих путей, костей суставов, кожи, мягких тканей; инфекции нижних дыхательных путей («госпитальные» пневмонии); сепсис; инфекции у больных с нейтропенией; менингит (лучше меропенем, т.к. хорошо проникает в мозг).

Нежелательные эффекты: боль в месте инъекции, тромбофлебит, аллергические реакции (сыпь, эозинофилия), суперинфекция (кандидоз), окрашивание мочи в красный цвет (у 1% больных), нефротоксичность (чаще при использовании имипенема).

Монобактамы

В настоящее время вся группа представлена одним синтетическим бета-лактамым антибиотиком – *азтреонамом* (азактамом). Фармакодинамика – нарушает синтез микробной стенки во время митоза. Фарм. эффект – бактерицидный. Спектр действия – узкий (гемофильные палочки, нейссерии, моракселлы, морганеллы, протей клебсиеллы, эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, псевдомонады – все они грамотрицательные бактерии). Устойчивость микроорганизмов развивается медленно, возникает редко. Вводят в/м, в/в биоусвояемость почти 100%, плохо (17%) проникает в мозг, бронхиальный секрет, околоплодную жидкость и молоко. Кратность назначения 3-4 р/д, элиминация осуществляется в основном почками в неизменном виде. Нельзя вводить в одном шприце с другими лекарственными средствами (химический антагонизм).

Показания к применению может быть альтернативой аминогликозидным антибиотикам, т.к. токсичность ниже. Чаще применяют в комбинации с другими антибиотиками при сепсисе, перитоните, тяжелой инфекции мочевыделительной системы, инфекции мягких тканей и кожи, редко при менингите.

Нежелательные эффекты аллергические реакции (сыпь), нарушение свертываемости крови (снижение протромбинового индекса), увеличение в крови активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ щелочной фосфатазы), флебиты, тошнота, диарея, дисбактериоз возникают крайне редко, описаны несколько случаев псевдомембранозного колита.

Макролиды

Различают 3 поколения: 1 – эритромицин, олеандомицин; 2 – спирамицин (**ровамицин**), рокситромицин (**рулид**), джозамицин (**вильпрафен**), кларитромицин (**кларитромицин**), мидекамицин (**макропен**), диритромицин (**динабак**); 3 – азитромицин (**сумамед**). В основу их деления положены спектр действия, фармакокинетика и нежелательные эффекты.

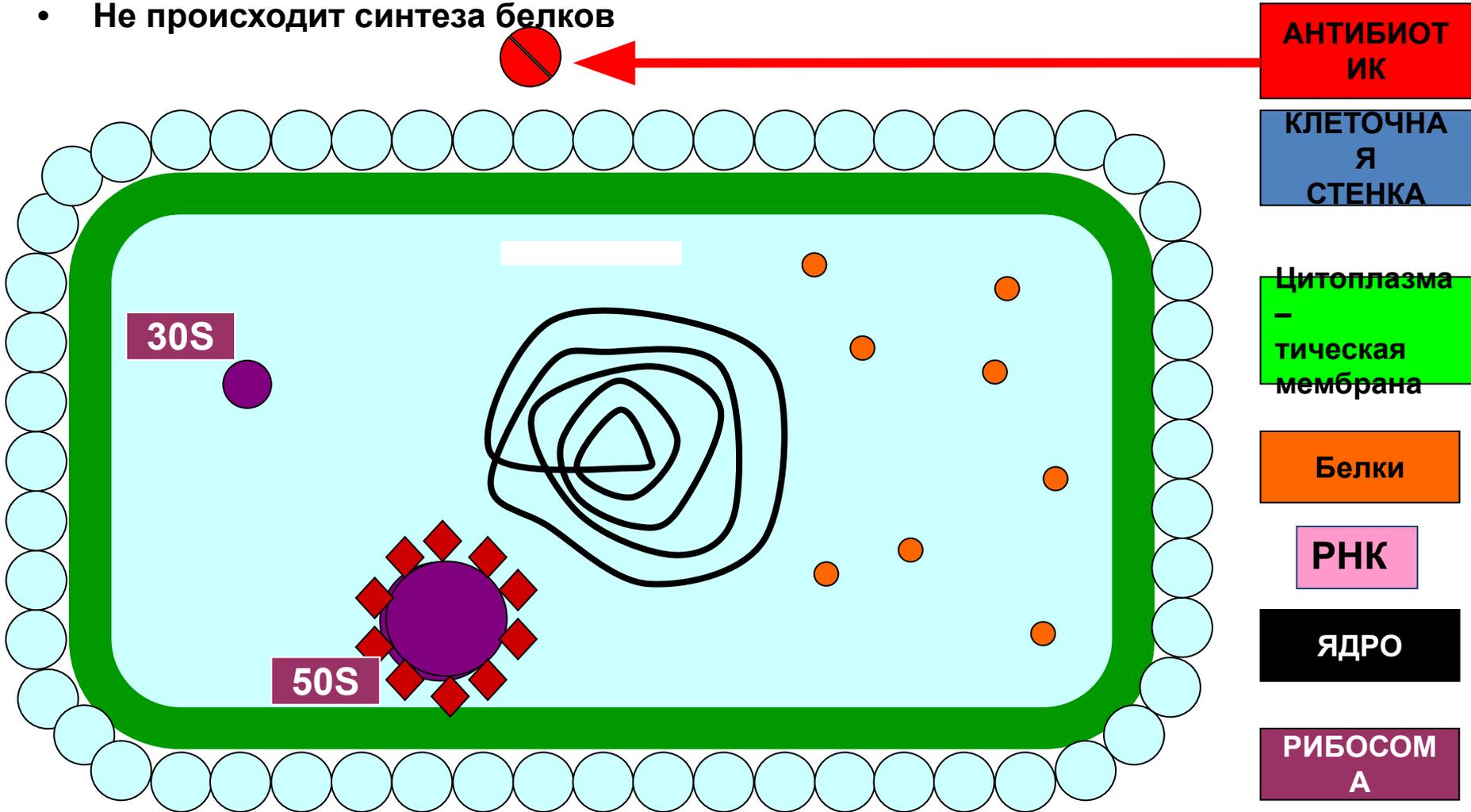
Фармакодинамика: макролиды ингибируют синтез белка на уровне 50-S-субъединицы (большой) рибосом. Бактериостатик. Спектр действия – широкий (стафило-, стрепто- и пневмококки, коринебактерии, моракселлы, хламидии, микоплазмы, бруцеллы, трепонема, клостридии, риккетсии). Так например, к джозамицину и кларитромицину наиболее чувствителен геликобактер пилори, к спирамицину – токсоплазма.

Вторичная устойчивость микроорганизмов к макролидам развивается быстро, поэтому курс лечения должен быть коротким (до 7 дней), в противном случае их необходимо комбинировать с другими антибиотиками. Следует особо подчеркнуть, что в случае возникновения вторичной устойчивости к одному из макролидов она распространяется на все другие антибиотики этой группы и даже на препараты из других групп (линкозамиды – линкомицин и клиндамицин, пенициллины).

ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКА НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ КЛЕТКУ

На **большую** субъединицу рибосомы
Тетрациклин Макролиды Линкозамиды

- Происходит нарушение объединения двух субъединиц рибосомы.
- Не задается рамка считывания информации, заключенной в мРНК.
- Не происходит синтеза белков



Все макролиды можно назначать внутрь, а некоторые вводить внутривенно (эритромицина фосфат, спирамицин). Таблетки рекомендуется запивать минеральной водой «Боржоми» или раствором натрия гидрокарбоната (подщелачивания реакции мочи – увеличивается концентрация). Макролиды хорошо проникают в аденоиды и миндалины, ткани и жидкости среднего и внутреннего уха, легочную ткань, бронхи, бронхиальный секрет и мокроту, плевральную, перитонеальную, синовиальную жидкости, кожу. Они способны накапливаться в фагоцитирующих клетках, где их концентрацию может быть в 13-20 раз выше, чем во внеклеточной жидкости. Таким образом макролиды помогают завершению фагоцитоза, борьбе с внутриклеточной инфекцией (легионеллы, хламидии, микоплазмы). Это имеет очень важное значение для ослабленных больных, для предупреждения рецидива заболевания. Следует отметить, что захват макролидов макрофагами способствует транспорту антибиотиков в очаги инфекции. Все препараты данной группы очень плохо проникают через ГЭБ, поэтому санации ликвора при менингите не происходит. Время сохранения терапевтической концентрации в крови для препаратов 1 поколения – 6 ч; 2 – 8-12 ч; 3 – 20ч. следовательно, число приемов за сутки будет 4, 2 (3) и 1 раз соответственно. Элиминация макролидов в активной форме происходит главным образом путем печеночной секреции и последующего их выведения с желчью, с мочой – всего 2-3%. Нельзя комбинировать с вит. гр. В, вит. С, гепарином дифенином (фармацевтический антагонизм), терфенадином и астемизолом (увеличивается гепатотоксичность), левомицетином (снижение эффекта).

Показания к применению нетяжелые формы бронхитов, тонзиллитов, отитов, синуситов, стрептодермия, рожа, мастит, целлюлит; коклюш и дифтерия; хламидийный конъюнктивит (мазь); пневмония (хламидийная, микоплазменная, крупозная, вызванная легионеллами или моракселлами); первичный сифилис и гонорея; холециститы, холангиты, энтериты, колиты; токсоплазмоз (спирамицин); урогенитальная инфекция.

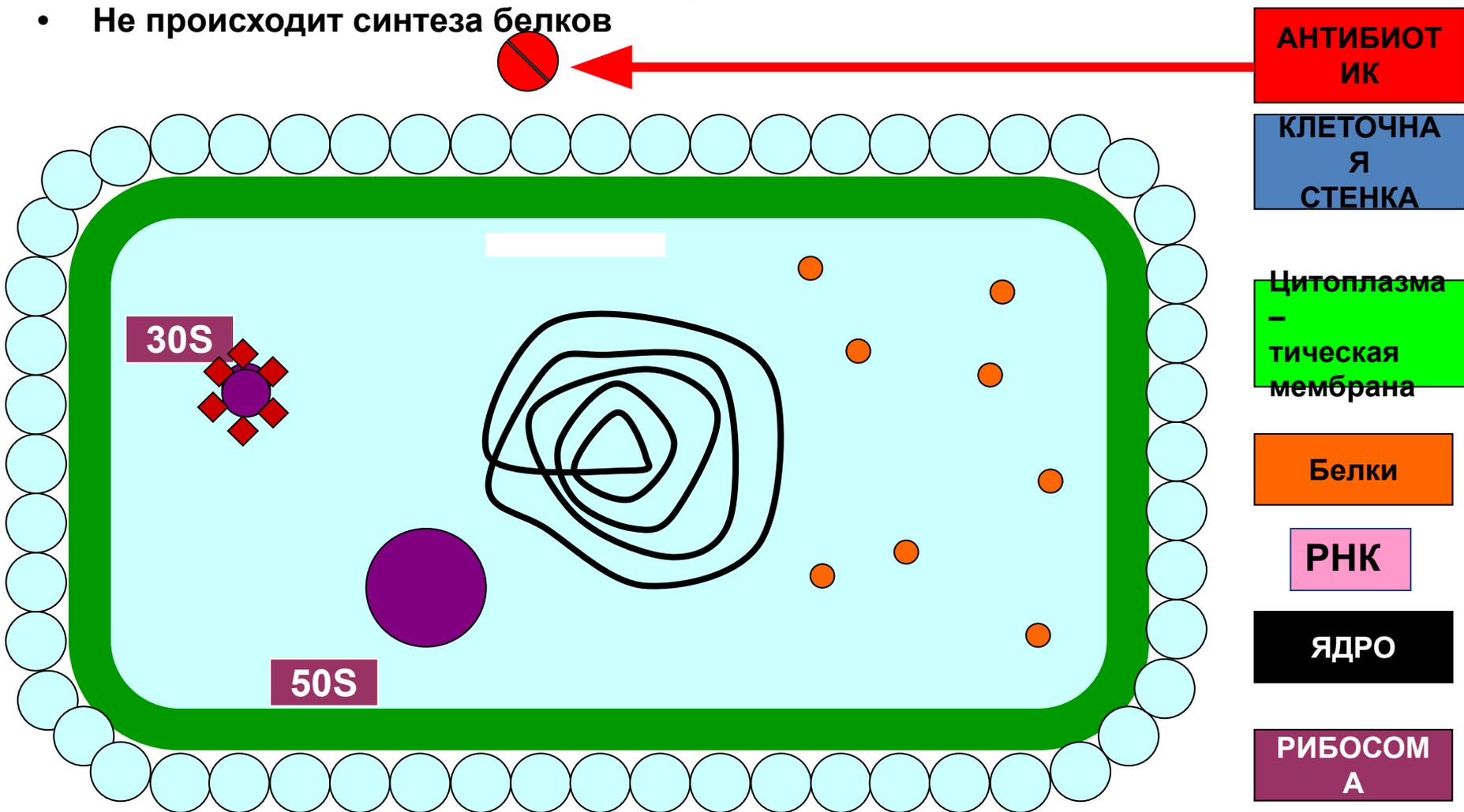
Нежелательные эффекты: это малотоксичные антибиотики. Осложнения при использовании препаратов 1 поколения возникают в среднем у 4,1% больных, препаратов 2 поколения – 2,6%, 3 - у 0,7% больных. К ним относятся: диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея), стоматиты и гингивиты, холестаза, флебиты (при в/в введении).

ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКА НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ КЛЕТКУ

На **малую** субъединицу рибосомы

Аминогликозиды Левомецетин

- Происходит нарушение объединения двух субъединиц рибосомы.
- Не задается рамка считывания информации, заключенной в мРНК.
- Не происходит синтеза белков

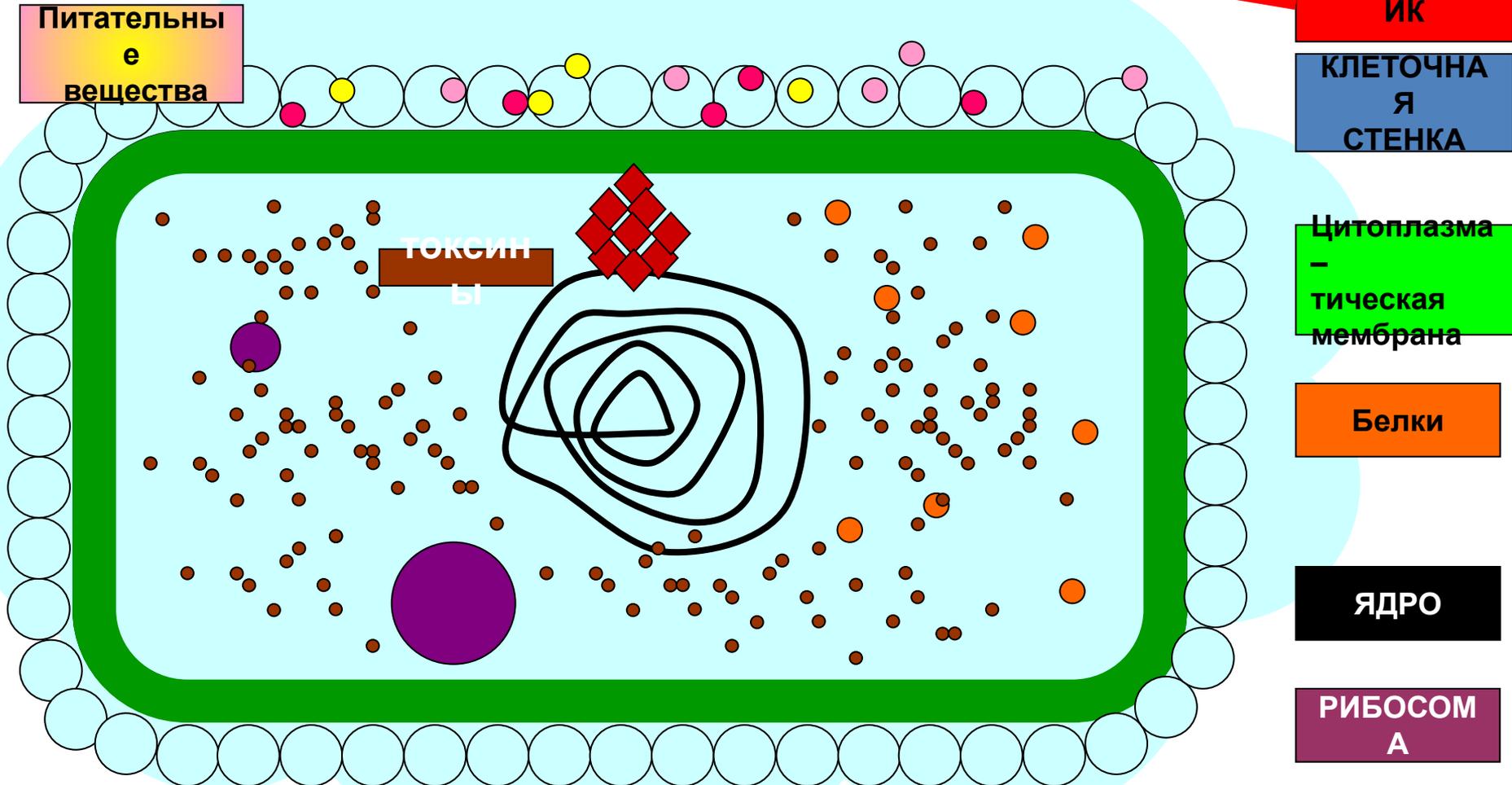


ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКА НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ КЛЕТКУ

Нарушение проницаемости ЦПМ

Полимиксины Аминогликозиды Полиеновые антибиотики

- ❖ Цитоплазматическая жидкость вытекает из клетки
- ❖ Образующиеся в клетке токсины не выделяются во внешнюю среду
- ❖ Питательные вещества в клетку не поступают



ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКА НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ КЛЕТКУ

Изменение структуры рибосомы

Рифампицин Гризеофульвин

•Рибосома синтезирует извращенные белки

