РОЗДІЛ 1

 Антибіотики,їх активність та дія.

 1.1 Основні причини швидкого збільшення кількості антибіотиків

Багато антибіотиків-це незамінні лікувальні препарати.Вони широко використовуються при лікуванні інфекційних хвороб,які раніше,до відкриття антибіотиків,вважались не виліковними та призводили до смерті.

Антибіотики-дуже корисні в сільському господарстві:як лікувальні препарати для тварин,птахів,бджіл та рослин,а деякі антибіотики-і як стимулятори рісту тварин.

При широкому використанні антибіотиків в якості ліків,з’являються резистентні до цих препаратів мікроорганізми.Проблема резистентності вимагає від вчених створення нових і нових антибіотиків.Для боротьби з резистентними мікроорганізмами потрібно заміняти одні антибіотики іншими.

Деякі антибіотики використовують у консервній промисловості в якості консервантів продуктів,які швидко псуються(свіжої риби,м’яса,сира,різних овочей).

Антибіотики - нові, раніше невідомі за своєю хімічною будовою з’єднання.Детальне вивчення антибіотиків призвело до бурхливого розвитку одного з напрямків у хімії та самої науки про антибіотики.

Антибіотики широко використовуються в різних наукових дослідженнях.

Вивчення шляхів одержання антибіотиків сприяє глибокому проникненню у механізми синтетичної діяльності продуцентів цих біологічно активних з’єднань ,відкриттю основних етапів їх метаболізму.

Таким чином,всі ці фактори сприяли та продовжують сприяти тому,що до проблеми антибіотиків звернено увагу величезних груп вчених різних напрямків: мікробіологів,мікологів,біохіміків,хіміків,генетиків,цитологів,фармацевтів, лікарів ,технологів та інших.

 1.2 Біологічна роль антибіотиків у природі.

Про біологічну роль антибіотиків не існує єдиної думки. Це свідчить про те,що це питання не просте.

Існують дві протилежні точки зору про біологічну роль антибіотиків.

Перша свідчить про те ,що одержання антибіотиків слід розглядати як специфічну особливість обміну речовин організмів.Ця особливість виникла в процесі еволюційного розвитку.

Такої точки зору дотримується більшість російських та зарубіжних вчених.

Біосинтез антибіотиків-спадкова особливість організмів, яка проявляється в тому,що кожен вид здатен виробляти один або декілька специфічних для нього антибіотиків.Разом з цим відомо,що декілька видів організмів можуть виробляти однакові антибіотики.

Друга точка зору складається з того ,що антибіотики,які виробляються мікроорганізмами, мають випадковий характер,якій залежить від умов їх культивування.Вироблення антибіотиків-це не закріплена особливість організму,яка проявляється тільки при розвитку організму в специфічному середовищі та при наявності особливих зовнішніх умов. Ця точка зору свідчить про те,що вироблення антибіотиків не має нічого спільного з еволюцією мікроорганізмів.

Досліднику вдається шляхом змінення умов культивування отримати великій або маленькій вихід антибіотику,або створити умови ,при яких антибіотик взагалі не отримується.Можна також шляхом зміни умов культивування продуцента досягти біосинтезу одного з антибіотиків,за умови вироблення вивчаючим організмом декількох антибіотиків,або отримати нові антибіотики ,але тільки в межах тих з’єднань, які спроможні синтезуватись цим організмом.Досліднику ніколи не вдасться досягти того,щоб продуцент стрептоміцину шляхом змінення умов культивування почав виробляти хлортетрациклін та пеніцилін.

Спадкова особливість продуцента стрептоміцину складається з того,що він може виробляти стрептоміцин або гризеїн,або інші антибіотики властиві даному виду. Ні пеніцилін, ні антибіотики тетрациклінової групи, ні актиноміцини і ніякі інші антибіотики продуцент виробити не може.

Вироблення антибіотиків не можна вважати випадковим явищем в життєдіяльності мікроорганізмів.

Ваксман та Лешевал є вважають,що антибіотики виробляються тільки чистими культурами,однак це положення не обов’язкове.

В природних місцях життєдіяльності мікроорганізмів трапляється своєрідна іммобілізація клітин та вироблених продуктів метаболізму (антибіотиків, ферментів, токсинів та інших),що відіграє велике значення в проявленні біологічної активності мікроорганізмів.

Красильніков довів,що в тих місцях,де більше органічних залишків,більше розвиваються мікроби.

Ваксман та його наступники стверджують,що не всі мікроорганізми здатні утворювати антибіотики,але це не заважає їм знаходитись у великих кількостях в природі.

Утворення антибіотиків одна з форм антагоністичних взаємовідносин, існуючих серед мікроорганізмів.

Утворення антибіотиків мікроорганізмами при культивуванні їх у лабораторних умовах дійсно проявляється далеко не у всіх.Лише 40-70 відсоткам видів актиноміцетів властива антибіотична активність,інші є неактивними.Однак,Єгоров у 1956 році ,за допомогою досліду довів,що при відповідних умовах культивування всі,так званні неактивні,види актиноміцетів здатні утворювати антибіотичні речовини і у лабораторних умовах.

Отже,антибіотики утворюються при розвитку мікроорганізмів у природних місцях їх перебування,без внесення додаткових поживних речовин.

Детальне вивчення біологічної ролі того чи іншого антибіотику може підтвердити висновок, що ця речовина не може бути випадковим продуктом обміну,а є результатом метаболізму ,якій з’явився у процесі еволюції продуценту.

 1.3 Принципи класифікацій антибіотиків

На даний момент існує близько 6000 антибіотичних речовин. Розібратись в такій кількості антибіотиків можливо лише при відповідній класифікації їх.

Склалось декілька підходів до класифікації антибіотиків, які головним чином різняться професійними інтересами вчених.Для біологів,вивчаючих організми,продуценти,умови утворення антибіотичних з’єднань ,найбільш прийнятною буде класифікація антибіотиків, в основу якої покладено принцип біологічного походження антибіотиків. Для спеціалістів, вивчаючих питання метаболізму, фізіологічної дії антибіотиків, прийнятною буде класифікація, в основі якої будуть ознаки біологічної дії антибіотиків.Для хіміків, вивчаючих будову молекул антибіотиків і розробляючих шляхи їх хімічного синтезу,прийнятною буде класифікація, в основі якої хімічна будова антибіотиків.

 1.4 Використання антибіотиків

Успіх хіміотерапії залежить від правильно підібраних,для лікування хворого,антибіотиків або їх комбінацій.Однак,варто пам’ятати про те,що після певного періоду успішного лікування антибіотики,що приймав хворий,втрачають лікувальну ефективність.Це трапляється в результаті розвитку стійкості мікроорганізмів до даного антибіотику.

Так,наприклад,при коліентериті у дітей ефективні левоміцетин та тетрациклін замінили на мономіцин і неоміцин сульфат,а потім - на поліміксин М сульфат з фуразолідоном.

При тривалій дії антибіотиків на організм людини зменшується кількість лейкоцитів,тому тривале застосування антибіотиків зменшує захисні сили організму.Значення захисних сил нашого організму в боротьбі з інфекціями дуже велике.Їх ефективність всередині організму набагато більша протимікробної активності самого сильного антибіотику.Це легко перевірити на прикладі лікування СНІДу.Хворі СНІДом в результаті дії вірусу втрачають активність захисних сил і гинуть від вірусу,не дивлячись на насичення його тіла самими сучасними і сильними антибіотиками. Інакше кажучи, антибіотики в боротьбі з інфекцією у відсутності захисних сил організму дуже слабкі .Вони лише допомагають нашим захисним силам в боротьбі з інфекціями,які не в силі впоратись з ними самостійно.

Важливим фактором при підборі антибіотиків для хворого є чутливість або стійкість збудника хвороби.Тому перед початком лікування необхідно провести бактеріологічне обстеження.Воно виявить чутливість збудника хвороби до різних антибіотиків.

Важливо також враховувати шляхи введення антибіотиків в організм людини. В одних випадках небажано парентеральне введення (особливо у дітей),в інших-необхідний саме цей метод введення препарату.Цей метод дозволяє швидше забезпечити високу концентрацію препарату в крові та інших органах.Дуже важливо знати ступінь прохідності антибіотиків через біологічні бар’єри нашого організму,а також шляхи їх виводу з організму.

 Необхідно пам’ятати про те,що не всі антибіотики діють на внутріклітинних збудників.

При урологічних та деяких хірургічних інфекціях велике значення має реакція тканин та ексудатов.Деякі антибіотики активно діють при кислій реакції середовища,інші взагалі малочутливі до зміни реакцій.Важливим фактором є можливість змінювати реакцію середовища в ураженому органі в потрібному напрямку.Це залежить від препарату,якій приймає хворий.

При інфекціях сечових шляхів часто необхідно підвищувати лужність сечі,що легко досягається ,коли хворий приймає натрій гідрокарбонат.При необхідності кислої реакції сечі хворому призначають лимонний сік, одно-замінник натрію фосфат або інші речовини, які підвищують рН сечі.Зміненям реакції середовища можна значно збільшити дію багатьох антибіотиків, перетворюючи деякі антибіотики вузького спектру дії в антибіотики широкого спектру дії,що важливо при інфекціях,викликаних антибіотикостійкими бактеріями.

 „Таблиця 1.1”

 Активність дії антибіотиків в залежності від реакції середовища

|  |  |
| --- | --- |
| Препарати, активність яких підвищується в середовищі | Препарати,активність яких мало залежить від реакції середовища |
| кислому | лужному |
| БензилпеніцилінБіцилінІнтестопанНалідиксова кислотаНапівсинтетичні препарати пеніцилінуРифампіцинТетрациклінФурадонінФуразолінЦефалоспоріниЕнтеросептол | Амікацина сульфатГентаміцина сульфатКанаміцинМономіцинЛінкоміцина гідро- хлоридОлеандоміцину фосфатНеоміцина сульфатСизоміцина сульфатТобраміцинФлориміцину сульфатЕритроміцин | ВанкоміцинЛевоміцетину препаратиПоліміксина В і М сульфатиРістоміцина сульфатСульфаніламідиФуразолідонФурацилінЦиклосерін |

Велике значення при хіміотерапії має механізм протимікробної дії антибіотиків.Розрізняють бактерицидний та бактеріостатичний механізми протимікробної дії.Бактеріцидна дія проявляється в наслідок порушення синтезу оболонки мікроорганізмів і клітини без оболонок гинуть.

 Бактеріостатична дія проявляється в наслідок порушення синтезу білка в середині клітини і,тому затримує ріст і розвиток мікроорганізмів (тетрацикліни,левоміцетини,макроліти,аміноглікозиди).

 При введені в організм антибіотики проявляють перш за все протимікробну дію, тобто діють на клітини мікробів. Це трапляється через різницю поділу та життєдіяльності мікроорганізмів і клітин нашого організму.

В середині організму мікроби розмножуються швидше , а антибіотики діють на клітини, які швидко розмножуються цих умовах антибіотики в першу чергу діють на мікроорганізми, а вже потім, при більш тривалій дії, на клітини нашого організму.

Більшість мікробів значну частину свого життєвого циклу проводять у вигляді одноклітинних організмів, тому їх крихка цитоплазматична мембрана обгорнена зовнішньою клітинною стінкою,що захищає мембрану від пошкоджуючи факторів середовища.

Основу клітинної стінки бактерій складають особливі гетерополісахариди, що сполученні з мембранними білками у вигляді протеогліканів або пептидогліканів.

Стінки бактеріальних клітин, окрім пептидогліканової сітки ,мають у своєму складі деякі додаткові біохімічні компоненти полісахаридної, ліпідної та білкової природи,що варіюють у різних мікроорганізмів.

Особливістю складу клітинних стінок є молекулярна основа класичного розподілу бактерій на грампозитивні та грамнегативні, що відрізняються своїм відношенням до забарвлення сумішшю генціанового фіолетового , йоду та сафраніну.Грампозитивні бактерії за умов їх послідовної обробки зазначеними реактивами дають синьо-фіолетове забарвлення внаслідок утримання комплексу йоду з генціановим фіолетовим, грамнегативні бактерії – не дають позитивної реакції на зазначений барвник.

Грампозитивні мікроорганізми – бактерії, характерною особливістю біохімічного складу клітинної стінки яких є наявність тейхоєвих кислот,вплетених у пептидноглікановий матрикс.Тейхоєві кислоти є складними полімерами, ланцюги яких побудовані із залишків спиртів гліцерину та рибіту,що сполучені фосфодіефірними зв’язками. У деяких тейхоєвих кислотах з основним ланцюгом молекули зв’язані залишки D – аланіну та D – глюкози або N – ацетил – D – глюкозаміну.Пептидоглікани складають більшу частину (40-90%) маси клітинної стінки грампозитивних бактерій.

Грамнегативні мікроорганізми – бактерії, до складу клітинної стінки яких входить додаткова зовнішня мембрана. Зовнішня мембрана складається із шару ліпополісахаридів, ліпідів та білків, під якими міститься шар пептидогліканів,які в свою чергу вкривають внутрішню(цитоплазматичну) мембрану. Загальний вміст пептидогліканів у стінці грамнегативних бактерій значно нижчий (5 – 10%),ніж у грам позитивних організмів.

Розщеплення або порушення синтезу окремих компонентів пептидогліканової структури клітинних стінок мікроорганізмів є молекулярною основою антибактеріальної дії деяких антибіотиків.

Процеси рибосомального синтезу білків, що складають кінцевий етап багатоступеневого процесу експресії генетичної інформації, є мішенню для дії багатьох фізіологічно активних сполук, зокрема лікарських засобів і токсинів.

У клінічній практиці, а також в експериментальній біології і медицині, знайшли широке застосування антибіотики, що є інгібіторами біосинтезу білка у прокаріотичних та еукаріотичних організмів на різних етапах трансляції:

інгібітори ініціації: стрептоміцин, ауринтрикарбоксилова кислота;

інгібітори елонгації :аміцетин, хлорамфенікол, еритроміцин, тетрацикліни, пуроміцин;

інгібітори термінації :анізоміцин, лінкоцин,стрептоміцин.

Вплив деяких найбільш поширених антибіотиків на процес трансляції поданий в таблиці 4.1.

Антибіотики, що є інгібіторами процесів трансляції у прокаріотів, застосовуються як антибактеріальні лікарські засоби в терапії інфекційних хвороб та інших захворювань, що спричинені мікробним фактором.

Антибіотики, які інгібірують трансляцію в еукаріотичних клітинах вищих організмів, зокрема ссавців, застосовуються як протипухлинні засоби. Гальмуючи біосинтез білка в клітинах злоякісних пухлин, ці антибіотики спричиняють регресію росту пухлини.

Бактерицидні препарати рекомендують при значному послаблені захисних сил організму хворого.

Бактеріостатичні препарати ефективні при більш легких захворюваннях або при тривалому лікуванні.

Хіміотерапію слід розпочинати з більш вживаних препаратів, якщо збудник хвороби чутливий до них. Цього ,зазвичай ,буває досить для повного одужання хворого.Якщо ж лікування у продовж 2-3 днів виявляється не ефективним,то слід призначати хворому інші препарати,зазвичай,більш нові ,тому що збудник хвороби ще не має стійкості до них .

При більш тяжких токсичних інфекціях рекомендується з самого початку лікування ,ще до встановлення чутливості збудника ,використати комбіновану терапію ,використовуючи комбінацію старих та нових антибіотиків.

1.5 Лікарняні форми антибіотиків

В залежності від способу введення ,фізико-хімічних та інших особливостей антибіотики випускають у різних лікарняних формах.

Для введення всередину,їх виготовляють у формі таблеток або капсул.Багато препаратів,особливо тих що мають неприємний смак, випускають у таблетках,які покритті цукром або речовиною,яка робить тяжчим їх розчинення в шлунку, тому що кисло чутливий препарат потрібно зберегти від розчинення.

В інших випадках в склад таблеток додають кисло стійкий наповнювач,що забезпечує розчинення препаратів у лужному середовищі тонкої кишки.Такі таблетки не потрібно розжовувати ,тому що в цьому випадку антибіотик розщепиться у кислому середовищі шлунку.

Для ректального прийому виготовляють ректальні свічі або кульки ,які містять антибіотик,що розчиняється від температури прямої кишки.Виготовляють також мазі та порошки.

Для парентерального введення призначені стерильні препарати в ампулах або флаконах, герметично закупорених резиновими пробками. Деякі препарати випускають у вигляді аерозолів для нанесення їх на рану або опечені поверхні.

Для дітей деякі антибіотики(тетрацикліни,олеандоміцину фосфат та інші)виготовляють у вигляді суспензій або гранул,які теж використовуються для приготування суспензій. Такі препарати містять цукор,ароматичні речовини для усунення неприємного смаку або запаху антибіотиків.

Деякі антибіотики випускають у формі мазей (лініментів) та емульсій, масляних та сиропових розчинів.

Інколи використовують водні розчини антибіотиків для обробки сльозових оболонок ,поранених та опечених поверхонь.

При захворюваннях очей використовують очні лікарняні плівки з канаміцином ,неоміцину сульфатом та іншими антибіотиками.Плівки закладаються під віко ,де вони поступово розсмоктуються.

В більшості випадків антибіотики слід зберігати у холодильнику.

1.6 Дозування

 Ефективність хіміотерапії в значному залежить від правильного дозування антибіотиків.Препарати в зменшених дозах недостатньо ефективні або здійснюють лише бактеріостатичну дію, у збільшенних-здійснюють токсичну дію.

Дозу антибіотиків встановлюють в залежності від віку хворого,маси його тіла,локалізації вогнища захворювання,стану видільної функції печені та нирок,а також в залежності від особливостей дії препаратів та чутливості збудника.

Раніше курс лікування починали з призначення ударних доз.В даний час подібну методику не використовують із-за можливості розвитку реакції загострення (реакції Яриша-Герсгеймера),яка супроводжується швидкім виділенням великої кількості бактеріальних ендотоксинів в результаті руйнування клітин збудника,можливістю появи токсичних ускладнень,а також дисбактеріозу та суперінфекцій.

Однак,в деяких випадках при введенні нетоксичних антибіотиків(препарати пеніциліну та ністатину)призначають масивні дози .

Недопустимо призначення збільшенних,а тим паче масивних доз токсичних антибіотиків,а також негативно діючих на кровотворення препаратів.Лише у виняткових випадках ,у дуже тяжких хворих,певний час(2-3 дні)можна призначати максимальні дози.У більшості випадків достатньо призначення двох активних антибіотиків з різним ступенем токсичності та механізмом дії у середніх дозах.

Дуже шкідливим є збільшення терміну прийому антибіотиків. Збільшення курсу лікування іноді менш бажане,ніж прийом збільшенних доз,так як легко може супроводжуватись алергією,розвитком інтоксикацій, суперінфекцій та дисбактеріозу.

Недостатньо тривале лікування малоефективне та призводить до рецидивам інфекції та появі стійкості у збудника хвороби.

Особливо уважно потрібно встановлювати дозу новонародженим та недоношеним дітям,а також дітям перших трьох місяців життя,коли деякі препарати зовсім не слід використовувати через їх велику токсичність.

Для забезпечення максимальної ефективності хіміотерапії препарати необхідно правильно вводити на протязі доби.Кількість вводів залежить від багатьох факторів,в першу чергу від швидкості виведення препарату з організму.

В якості прикладу неправильного вибору дози можна привести призначення фуразолідону.Його часто рекомендують приймати 3-4 рази на добу по 2 таблетки, тобто по 0,1 грам. Але спостереження за наявністю препарату в сечі показали ,що його виділення закінчується вже після 3-4 годин. Таким чином, при 3-4 кратнім введенні концентрація фуразолідону в організмі хворого непостійна,що негативно відображається на ефективності лікування та може супроводжуватись розвитком стійкості бактерій.Тому більш раціонально приймати препарат 6-8 раз на добу по одній таблетці.

1.7Способи введення препарату

Вводять антибіотики різними способами-в залежності від етіології і характеру інфекції та властивостей препарату.Головне при цьому-необхідність створення достатньої для лікувальної дії концентрації активної речовини у вогнищі інфекції,а при септичних процесах-у крові хворого.

При введенні антибіотиків враховують особливості їх всмоктування, розповсюдження та виведення з організму.Одні препарати (бензилпеніцилін,метициліну натрієва сіль, ристоміцину сульфат,амфотерицин В та інші)вводять тільки парентерально: внутрішньо м’язово та внутрішньовенно;інші (феноксиметилпеніцилін, більшість тетрациклінів, левоміцетин та інші) –тільки через рот; треті (грамідицин, неоміцину сульфат,ністатин,леворин та інші) використовують місцево, тобто на уражену шкіру та слизових оболонок.Багато антибіотиків (мономіцин,неоміцину сульфат,ампіцилін та інші) можна вводити декількома способами,а деякі тільки одним.

Речовини, які добре всмоктуються у кишечнику, можна вводити всередину через рот, а інколи через пряму кишку.Препарати,які можна вводити всередину та парентерально,вводять парентерально у більш тяжких випадках.При сепсисі із-за слабкого всмоктування у кишках ліпше скористатися парентеральним методом.Речовини,які слабко або зовсім не всмоктуються у харчовому каналі або легко руйнуються кислотою шлункового соку, травними та мікробними ферментами,вводять парентерально.Деякі антибіотики при внутрішньом’язовому введенні оказують значну подразливу дію,яка викликає запалення та навіть некроз у місті введення.Їх призначають для прийому всередину та для обробки слизових оболонок, або також внутрішньовенно.

Внутрішньовенне введення запеспечує,хоча і не на тривалий строк,більш високу концентрацію препарату в крові,а потім і в інших органах.У таких випадках необхідні часті ін’єкції або постійне краплене введення.Ще більш високу концентрацію антибіотиків у окремих випадках забезпечує внутрішньоартеріальне введення,що у ряді випадків знижує або навіть скасовує бар’єрну функцію печінки.Цей метод особливо використовуються при інфекційних процесах в області кісткової тканини.

Важливим є характер та ступінь виведення препарату з організму та його руйнування при різних способах введення..При захворюваннях сечових або жовчних шляхів іноді спостерігається терапевтична дія навіть при призначенні не дуже активних антибіотиків,якщо вони виводяться разом із сечею або жовчю у достатньо великих концентраціях.

Створити достатні концентрації препарату в органах,які захищені біологічними бар’єрами ,особливо в спинномозкової рідині та центральній нервовій системі,важко.Саме тому лікування при менінгіті та енцефаліті являє значні трудності.

Проходження антибіотиків у спинномозкову рідину в першу чергу залежить від властивостей препаратів,загалом від їх розчинності у жирах.Тільки деякі (левоміцетин,цефалоспорин,бісептол,ристоміцину сульфат, циклосерин,цепорин,вібраміцин та інші) порівнянно легко проходять через гематоенцефалічний бар’єр та створюють терапевтичні концентрації у спинномозкової рідинні та тканинах мозку.

Крім того,ступінь прохідності різних антибіотиків у спинномозкову рідину залежить від їх концентрацій у крові.Тільки вміст у крові дуже високих концентрацій пеніциліну ,який вводили парентерально та масивними дозами,зможе забезпечити лікувальні концентрації у спинномозкової рідині.Для цього і вводять масивні дози бензилпеніциліну хворим на менінгіт.

Важливим фактором при цьому є стан оболонок мозку,так як прохідність різних антибіотиків при їх запаленні значно вища,ніж при нормальному стані.Однак,чим швидше препарат потрапить у спинномозкову рідину,тим скоріше він виведеться з організму.Велике практичне значення має стан і інших біологічних бар’єрів.

При виборі оптимального для даного хворого способу введення препарату,слід враховувати властивість препаратів всмоктуватись у харчовому каналі. Щоб забезпечити максимальну концентрацію у вогнищі інфекції,антибіотики використовують місцево.Їх вводять у саме вогнище інфекції або у близьку до нього область.

У вогнища запалення антибіотики потрапляють значно краще в первинну стадію запального процесу, тому що гній знижує активність багатьох антибіотиків.У гнійні вогнища вводять препарат після того,як позбудуться від гною та промиють порожнину.Саме тоді у цих вогнищах утворюються високі концентрації препарату.

З різних способів введення антибіотиків слід вибирати менш травматичний та той, якій забезпечує вміст препарату в достатній концентрації у вогнищах запалення.Тому при можливості слід вводити препарат через рот або пряму кишку,але не парентерально.Ці методи найбільш зручні і для лікування хворих у лікарнях, і на дому, та особливо зручні при лікування дітей.

Парентеральні методи введення застосовують при важкому інфекційному захворюванні,коли необхідно як можна скоріше створити високу концентрацію препарату в організмі.

Однак введення деяких антибіотиків всередину також забезпечує швидке створення у крові та внутрішніх органах достатніх для лікування хворого концентрацій.Більшість антибіотиків,які приймають всередину ,приймають після їжі.Це пов’язано не тільки з чутливістю деяких препаратів до кислотності шлункового соку та травних ферментів,а і з можливістю небажаної взаємодії з їжею.

При кишкових інфекціях більш бажаним є прийом антибіотиків через рот,окрім випадків, коли хворого нудить.

При інфекційному ураженні легенів та бронхів,бажаним є аерозольний спосіб введення,якій комбінують з іншими допустимими способами.Речовини,які вводяться в легені,знаходяться там ,а також у крові більш тривалий час,ніж при внутрішньом’язовому введенні.При ураженнях шкіри ,підшкірних клітин або слизових оболонок бажаним є місцеве введення антибіотиків у вигляді мазей,розчинів та інших лікарняних форм. Внутрішньоартеріальне введення частіше використовують при ураженнях кісток.

У маленьких дітей,людей похилого віку при наявності дистрофічних явищ,захворюванні печінки або застійних явищ у ній, а також при захворюваннях верхніх відділів харчового каналу раціонально використовувати препарати,які добре всмоктуються у прямій кишки(левоміцетин,еритроміцин,олеандоміцину сульфат та інші).При введенні через пряму кишку препарати минають печінку ,так як потрапляють у нижню полу вену. Це має велике практичне значення, оскільки багато з них руйнуються у печінці та виводяться разом із жовчу.Введення через пряму кишку забезпечує утворення більших концентрацій у крові ,ніж при введенні через рот.

 Для ректального прийому використовують мікроклізми або ректальні свічі,які вводять у звичайних дозах або у півтора рази більше. Багато антибіотиків виводяться з крові разом із жовчю, а потім можуть ще раз всмоктуватись у кишках ,що забезпечує їх більш тривалий час перебування у необхідних концентраціях у організмі хворого.

Продукти розпаду деяких антибіотиків також у великих кількостях виділяються з жовчу ,тому такі антибіотики слід призначати з великою обережністю при захворюваннях печінки.

При септичних процесах антибіотики слід вводити частіше, ніж при запаленнях різних внутрішніх органів. Це пов’язано з більш швидким їх виділенням з крові ніж з органів.

Місцеве використання антибіотиків частіше ,ніж парентерально введення або прийом всередину, викликає алергію у хворих.Оскільки місцеве використання антибіотиків не завжди забезпечує їх концентрації у вогнищі запалення, його комбінують з парентеральним введенням.

 РОЗДІЛ 2

 Комбінована хіміотерапія

 2.1 Суть комбінованої хіміотерапії

Використання комбінацій з двох чи більше антибіотиків,які мають не однаковий механізм антимікробної дії,в більшості випадків,при правильному призначенні, оказують різносторонню і тому більш повноцінну та активну дію.Наприклад при стафілококових інфекціях простежується висока терапевтична активність комбінації еритроміцину (або олеандоміцину фосфату)з одним із препаратів нітрофурану або фузидину з рифампіцином.

Крім того при назначені комбінованої хіміотерапії менша вірогідність розвитку лікарняної стійкості збудника.У зв’язку з цим комбінована терапія з кожним роком стає все більше розповсюдженою.Однак неправильне використання комбінацій антибіотиків може бути більш небезпечним ,ніж монотерапія,із-за того,що є можливість складання токсичної дії препаратів, частішого та різкішого розвитку дисбактеріозу, супер інфекцій , тощо.При підборі комбінацій антибіотиків,слід забезпечувати безпечність даної комбінації для хворого та відсутність негативного взаємовпливу її компонентів.

При комбінованій терапії спостерігають декілька типів дії комбінацій антибіотиків.

Синергідна дія –збільшення активності комбінації порівнянно з сумою дії її компонентів, незалежно від ступеня активності кожного препарату,якій входить у склад комбінації.

Наприклад,дія одного препарату на оболонку клітини може полегшити та збільшити прохідність другого препарату всередину клітини, забезпечуючи

 більш активну дію.

Дуже поширеним є комбіноване призначення різних протитуберкульозних препаратів.

У деяких випадках в організмі трапляється активізація одним препаратом ферментів, які руйнують іншій. Яскравим прикладом синергідної дії є комбінації стійких напівсинтетичних пеніцилінів з ампіциліном.

Завдяки синергідної дії комбінована терапія ефективна при багатьох інфекціях:туберкульозі,синьогнійних інфекціях,сепсисі та інших.Явище синергізму має велике практичне значення.

Антагоністична дія-зменшення активності комбінації препаратів порівнянно з дією кожного з її компонентів.У літературі розглядаються комбінації бактерицидних препаратів з бактеріостатичними як ті, що проявляють антагоністичну дію.Однак,це не завжди підтверджується.Такі комбінації швидше оказують синергідну дію, ніж антагоністичну. Антагонізм спостерігається у рідких випадках та дуже слабко.

Відома також і сумарна дія комбінацій, при якої активність комбінації препаратів дорівнює сумі дії її компонентів.

Важливою позитивною особливістю комбінованої хіміотерапії є зупинення розвитку стійкості збудника до компонентів комбінації. Але при цьому важливою умовою є використання препаратів з різним механізмом дії,що затримує адаптацію до них збудника.

Наступною особливістю комбінованої хіміотерапії є її ефективність при змішаних інфекціях(інфекції у харчовому каналі,сечових шляхах та органах та інші).Препарати широкого спектру дії можуть зупинити розвиток бактерій та знищити їх,але ,враховуючи стійкість до них,при змішаних інфекціях ліпше використовувати комбінації з антибіотиків широкого спектру дії.

Призначаючи комбінації антибіотиків,слід пам’ятати про недозволенність комбінування препаратів з перехресною стійкістю, з однотипним механізмом токсичної дії та тих,що зовсім не можна комбінувати.

Комбінована хіміотерапія має свої недоліки:комбінації активно руйнують не тільки збудників хвороби,але і нормальну мікрофлору організму,що сприяє легкому розвитку дисбактеріозу та кандідозу.Тому при комбінованій хіміотерапії слід використовувати препарати,які сприяють нормалізації мікрофлори,а також полівітамінні препарати,у зв’язку з можливістю порушення вітамінного балансу.

У окремих випадках спостерігається уповільнення виведення деяких препаратів з організму.

Клінічно доведено,що надмірне використання комбінованої терапії приводить до небажаних наслідків.

Наприклад,хворому призначають бензилпеніцилін у комбінації з стрептоміцином,хоча до обох препаратів більшість бактерій вже звикла і має високу стійкість.При призначенні такої комбінації стійкість збудника виявляють не завжди, вводячи її довго,але неефективно, а це замість лікувальної дії призводить до погіршення зору.Широке використання стандартних комбінацій антибіотиків також не бажано.Комбінованну хіміотерапію слід використовувати при необхідності максимальної дії на збудника та не більше 5-7,рідше 10-12 днів.Лише у окремих випадках,наприклад при септичному ендокардиті,туберкульозі,хронічному піеленфориті та деяких інших хронічних інфекціях,використовують тривалу комбіновану терапію,але окремими курсами,з інтервалами між ними не менше 3-5 днів.

2.2 Помилки,які спостерігаються при хіміотерапії

Нераціональне використання антибіотиків частіше не лише не оказує лікувальної дії,але може бути шкідливим для хворого.Іноді хворі самі приймають антибіотики і не тільки при грипі,але й при різних захворюваннях.Різні помилки спостерігаються при внутрішньолікарняних та після операційних інфекціях,особливо тих,що викликанні грам негативними бактеріями.

Причини неефективності хіміотерапії можна поділити на дві основні групи:а)призначення неактивних препаратів для даного хворого і б) неправильне використання достатньо активних препаратів.

Переоцінка ефективності хіміотерапії призводить до широкого та невиправданого її використання.Майже всі хворі,що потрапили до лікарні з підвищеною температурою,до встановлення діагнозу приймають антибіотки.Наприклад відомо,що у США та Англії при призначенні антибіотиків у 90-95 % відсутні для цього потреби.

Практика показує,що широке використання антибіотиків нерідко призводить до різних небажаних побічних явищ та ускладнень,іноді дуже тяжких.

Відсутність позитивних результатів хіміотерапії може спостерігатись і в тих випадках,коли хворий приймає не активні при його захворюванні антибіотики.

Широко призначаючи антибіотики при грипі,лікарі намагаються пояснити це необхідністю профілактики можливих бактеріальних ускладнень.

Антибіотики навіть приймають при нежиті або легкому кишковому розладі.

Внаслідок широкого використання хіміотерапії за останні роки змінилась етіологія деяких хвороб,що віддзеркалилось на ефективності лікування.Це потребує проведення зовсім іншої ніж раніше хіміотерапії.

Запальні процеси екзогенного та ендогенного походження ,які викликаються стійкими збудниками, не піддаються стандартній хіміотерапії,частіше вони виникають на фоні тривалого прийому різних антибіотиків.

Як наслідок широкого використання хіміотерапії,в даний час зустрічаються деякі інфекції,яких раніше спостерігалися рідко. Лікування при таких інфекціях може бути успішним лише,якщо врахувати чутливість збудника та використовувати більш нові антимікробні препарати.

У багатьох випадках поява інфекцій,які викликанні патогенними,стійкими до антибіотиків збудниками, пов’язана з екзогенним,внутрішньо лікарняним зараженням.

Якщо після більш чи менш тривалого поліпшення у хворих ,які приймали антибіотики,несподівано погіршується стан,слід враховувати можливість супер інфекцій.У подібних випадках тільки повторне бактеріологічне обстеження дозволить встановити етіологію такого рецидиву та вирішити питання про правильне лікування.

Часто невдачі хіміотерапії пов’язанні з недостатньою поінформованістю мед працівників з фармакодинамікою окремих препаратів.

Неефективність хіміотерапії спостерігається при інфекційних ураженнях кісткової системи та кісткового мозку,тому що використовуються препарати,які погано проникають у кісткову тканину.

Передчасна зупинка прийому антибіотиків може викликати рецидив захворювання,який має стійкість до препаратів,що використовувались раніше.

Неправильним є зниження доз антибіотику.Це призводить до стійкості збудника хвороби та необхідності замінити препарат.При призначенні хворому максимальних доз антибіотиків,побачивши поліпшення,можна їх знизити,але не допускати занижених доз.В інших випадках ,навпаки,збільшення тривалими курсами хіміотерапії навіть тоді,коли препарат не приносить користь.Тривалі курси антибіотикотерапії необхідні головним чином лише при туберкульозі та сепсисі.

При неефективності хіміотерапії не слід продовжувати курс лікування та робити його тривалим.

Самолікування антибіотиками особливо небезпечно,тому що легко може призвести до виникнення різних ускладнень,частіше більш небезпечних та важких, ніж вихідне захворювання.

 РОЗДІЛ 3

 Побічна дія антибіотиків

 Одна з самих актуальних та серйозних проблем сучасної хіміотерапії-побічні реакції та ускладнення,які викликані дією антибіотиків.Побічна дія препаратів стає справжньою бідою сучасної медицини.Клінічні симптоми побічної дії дуже різні та дуже небезпечні: алергічні явища,токсичні ускладнення,реакції загострення,різні форми дисбактеріозу,супер інфекції, порушення вітамінного обміну та інші.Часто ці ускладнення спостерігаються у різних комбінаціях.

Антибіотики частіше інших викликають побічну дію.Розрізняють три основні групи побічної дії антибіотиків:а)алергічні реакції;б)токсичні явища(з реакцією загострення);в)дисбактеріоз, суперінфекції.Токсичні процеси,як правило ,пов’язанні з дозою або тривалістю прийому препаратів, а при алергічних ускладненнях ця залежність ,як правило не спостерігається.

3.1 Алергічні реакції

Алергічні реакції є одним із найчастіших побічних явищ при хіміотерапії та зустрічаються частіше,ніж токсичні явища. Алергічні реакції,які викликаються антибіотиками,на відміну від токсичних ефектів не є специфічними для окремих препаратів і не пов’язанні зі способом введення або їх фармакологічною дією.Вони характеризуються більшою кількістю клінічних проявів,бувають дуже легкими ,іноді не поміченими,та тяжкими,які іноді закінчуються смертю хворого.Хворим,які страждають алергією та мають збільшену чутливість до лікарських речовин, дуже небезпечно вводити препарати пеніциліну та стрептоміцину.

Алергічні явища частіше спостерігаються при повторному введенні речовин,що пояснюється сенсибілізацією.При значної сенсибілізації алергічні ускладнення можуть проявлятись при введені навіть найменшої дози препарату, що викликав алергію.

Препарати пеніциліну та стрептоміцину найчастіше викликають не лише алергічні реакції, але й анафілактичний шок.

Анафілактичний шок-ускладнення, яке виникає іноді моментально, в перші хвилини після введення препарату або навіть у час введення препарату.Смерть від анафілактичного шоку спостерігається у продовж перших 15 хвилин.Однак відомі окремі,більш пізні випадки,особливо при прийомі всередину.Анафілактичний шок частіше розвивається при наявності алергічних захворювань та при повторному призначенні препарату.

При алергічному ураженні серцево-судинної системи відмічаються зміни у електрокардіограмі та навіть можливий інфаркт міокарду.Іноді єдиним проявом алергічної реакції на препарат є підвищення температури тіла.

Частіше спостерігаються алергічні реакції змішаного типу,які проявляються по черзі або одночасно. Також можливі токсико-алергічні ускладнення.

3.2 Токсичні ускладнення

Побічні токсичні явища,які викликанні антибіотиками ,пояснюються їх хімічною структурою,а також їх дією на клітини деяких органів та тканій хворого.Токсична дія препарату може проявлятись у вигляді різних уражень нервової системи,органів травлення,ниток,печінки та інших.Токсичні ускладнення пов’язанні з фармакологічними та фізико-хімічними властивостями препарату та продуктами,які з’являються в організмі в результаті їх розпаду,дозуванням та тривалістю лікування,загальним станом хворого,нераціональними комбінаціями препаратів та іншими факторами.

Токсична дія антибіотиків частіше всього проявляється у вигляді уражень окремих органів.Практично всі сучасні препарати токсичні.

Окрім загальної токсичної дії,антибіотики можуть негативно впливати на окремі тканини та органи.

Токсичні ускладнення не пов’язанні з повторним введенням препарату та можуть виникати як в перші дні ,так і в більш пізньому періоді терапії,тобто після накопичення препарату в організмі. Поява токсичних ускладнень часто пов’язана зі способом введення препарату.

Токсична дія препарату в значної мірі пов’язана зі станом організму хворого,в першу чергу з функціональним станом сечовидільних органів.Це пояснюється накопиченням антибіотику,якій приймається,в організмі хворого у значних концентраціях,що оказують токсичну дію. Для зменшення токсичності антибіотик призначають у мінімальних терапевтичних дозах, короткотривалими циклами(5-6 днів),з більш тривалими інтервалами між введення..При токсичних ускладненнях, які викликанні дією антибіотиків,необхідно відмінити препарати, замінивши їх препаратами з іншим механізмом дії.

Як правило препарати з однаковим механізмом дії та однаковою токсичною дією не сумісні, тому що при їх комбінації загальна токсична дія значно збільшується.

3.3 Дисбактеріоз та суперінфекції

Дисбактеріоз це різні кількості та якісні зміни нормальної мікрофлори людини, що супроводжуються більш або менш масивним розмноженням деяких мікроорганізмів, які раніше були відсутні в організмі або знаходилися у незначних кількостях.Дисбактеріоз проявляється не відразу,а після спустошення захисних сил організму.

Суперінфекція –розвиток на фоні ще не завершеного первинного інфекційного процесу нової інфекції. Тому при лікуванні хворих слід враховувати негативну дію антибіотиків на нормальну мікрофлору,які знаходиться на поверхні слизових оболонок харчового каналу,верхних дихальних шляхів та інших органів.

Немаловажну роль у розвитку дисбактеріозу та суперінфекцій відіграють зміни,які викликані первинною інфекцією та тривалим прийомом антибіотиків.

Дисбактеріоз та суперінфекції тісно пов’язані з гіпер- та авітамінозом. Дисбактеріоз,якій викликаний антибіотиками, може призвести до порушення обміну речовин в організмі,в першу чергу до порушення балансу вітамінів.

Велику роль відіграє первинна інфекція,яка стала причиною призначення антибіотиків,а отже і причиною розвитку дисбактеріозу.Вік хворого також є не менш значним.

Антибіотики сприяють розвитку дисбактеріозу та суперінфекції при різних способах введення.

Комбінована хіміотерапія особливо часто сприяє розвитку дисбактеріозу та суперінфекцій.

Клінічна практика підтверджує,що в результаті використання різних антибіотиків в організмі хворого трапляються складні та взаємо пов’язанні процеси ,які призводять до масивного розвитку різних бактерій.

Отже,антибіотики допомагають нам при різних захворюваннях,але також сприяють розвитку різних явищ,які ще більше ускладнюють стан хворої людини.