**Антибиотики**

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

**Принципы рациональной антибиотикотерапии**

*1. Идентификация возбудителя и изучение его антибиотикограммы.Все биологические пробы должны поступить в лабораторию до начала лечения.*

*2. Выбор оптимального препарата с учетом:*

*а) фармакокинетики и фармакодинамики препарата:*

*б) особенностей макроорганизма*

Фармакокинетический аспект: способность препарата достичь очага инфекции и создать эффективный уровень концентрации. Необходимо знать способность проникновения препарата через тканевые барьеры, выходить в брюшную полость и полость плевры, накапливаться в костной или мышечной ткани, подкожно-жировой клетчатке. Для выбора препарата с учетом фармакодинамики необходимо знать спектр действия антибиотика и выбирать препарат с учетом предполагаемого возбудителя.

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

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

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

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

1. *Продолжительность лечения* до достижения очевидного выздоровления, и еще 3 суток во избежание рецидива инфекции.
2. *Проведение микробиологического контроля за**излечением* (ранний контроль – 3-4 день антибиотикотерапии; поздний контроль – на 3-7 день окончания антибактериальной терапии).

**Общие побочные эффекты антибиотиков**

* + Аллергические реакции
  + Устойчивость микроорганизмов к антибиотику
  + Дисбактериоз и как следствие: - кандидоз

- реакции бактериолизиса

- суперинфекция (эндогенная – сапрофиты и экзогенная – патогенны)

- нарушение в обмене витаминов

* + Токсические эффекты (нейро-, нефро-, гепато-, гемато-, ото-токсичность и др.)
  + Эмбриотоксичность и тератогенность.

**Классификация антибиотиков**

**β– лактамные антибиотики:** В основе молекулярного строения бета- лактамов лежит четырехчленное бета-лактамное кольцо, с которым связана их антимикробная активность. Бета- лактамное кольцо расщепляется бета- лактамазами (ферменты, которые вырабатываются микроорганизмами) с образованием неактивной пенициллановой кислоты. Бета–лактамы имеют определенное сходство с точки зрения химического строения, механизма действия, фармакологических, клинических ииммулогических эффектов. К ним относятся следующие группы: ***пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы.***

**Пенициллины: А)** Препараты пенициллинов, получаемые путем биологического синтеза (биосинтетические пенициллины)

* бензилпенициллиновая натриевая соль
* феноксиметилпеницилин ( оспен, клиацил)

## бензилпенициллина новокаиновая соль

* бициллины

**Б)** Полусинтетические

*- пенициллиназоустойчивые*

* оксациллин
* клоксациллин
* диклосациллин
* метициллин

*- широкого действия и не устойчивые к пенициллиназе (аминопенициллины)*

* ампициллин
* амоксициллин
* бакампицллин
* пенамециллин
* карбенициллин
* тикарциллин
* кариндациллин
* карфециллин

**В**) Комбинированные препараты, устойчивые к пенициллиназе:

* *содержащие 2 пенициллина:*
* ампиокс (ампициллин+оксациллин)
* клонокам ( ампициллин + клоксациллин)

*- пенициллины с ингибиторами бета- лактамаз*

• ампициллин/Сульбактам (Уназин)

• амоксициллин/Клавулановая кислота («Аугментин», «Амоксиклав»,Кловацин», «Моксиклав», «Курам»)

• тикарциллин/Клавулановая кислота (Тиментин)

* пиперациллин\ тазобактам ( Тазоцин)

**Цефалоспорины**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 поколения | 2 поколения | 3 поколения | 4 поколения |
| • Цефалотин+  (Кефлин)  • Цефазолин+  (Кефзол, рефлин, цефамизин)  • Цефалексин 0  (Кефлекс)   * Цефрадин+ 0 * Цефадроксил0 | • Цефамандол+  • Цефуроксим+ (Кетоцеф, Зинацеф)   * Цефуроксим- аксетил (зиннат)0   • Цефметазол+  • Цефотенан+   * Цефаклор | • Цефотаксим+  (Клафоран)  • Цефтриаксон+  (Лонгацеф,  Роцефин)  • Цефоперазон (Цефобид  • Цефтазидим+  (Фортум)   * Цефтизоксим+ * Цефиксим (цефорал) 0 * Цефтибутен (цедекс) 0 | • Цефпиром+  (Кейтен)  • Цефепим+  (максипим)  • Цефклидин  • Цефорозан  • Цефквин  • Моксалактам  (Латамокцеф) |

+  - парантеральное применение: 0 – пероральный прием

*Препараты, содержащие цефалоспорины и ингибиторы* β*- лактамаз:*

• Цефоперазон/Сульбактам (Сульперазон) +

**Карбапенемы**

• Имепенем/Циластатин (Тиенам) +

• Меропенем+

**Монобактамы**

• Азтреонам (Азактам) +

**Аминогликозиды**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1 поколение | 2 поколение | 3 поколение |
| • Стрептомицин  • Неомицин  • Мономицин  • Канамицин | • Гентамицина  сульфат  (гарамицин)  • Тобрамицин  (Бруламицин, Небцин)  • Сизомицин | • Амикацин  • Нетилмицин  (Нетромицин) |

### Тетрациклины

*Природные:*

* Тетрациклин
* Окситетрациклин
* Хлортетрациклин

*Синтетические:*

* доксициклин (Вибрамицин)
* метациклин (Рондомицин)
* миноциклин
* морфоциклин

**Макролиды**

*Природные:*

* Эритромицин
* Олеандомицин
* Олететрин (тетраолеан)

Полусинтетичекие

* рокситромицин (Рулид)
* азитромицин (Суммамед)
* джозамицин (Вильпрафен)
* кларитромицин (Клоцид)
* спиромицин (Ровамицин)
* мидекамицин (Макропен)

##### Фениколы

* Левомицитин (хлорамфеникол)
* Левомицитина сукцинат
* Тиамфеникол

**Антибиотики пептидной структуры**

***Полимексины***: полимиксин М,В,Е

***Гликопептиды***: ванкомицин (Эдицин), тейкопланин ( таргоцид), ристомицина сульфат

***Линкозаминды****:* линкомицин ( Нелорен), клиндамицин (Далацин С, Климицин)

***Фузидин:*** фузидин, фузафунгин (биопарокс)

**Антибиотики разных групп*:***

***Препараты рифамицина:*** Рифамицин

Рифампицин (бенемицин, тубоцин)

Рифаксимин

Рифабутин (микобутин)

* капреомицин (капастат)
* мупироцин (бактробан)
* грамицидин, линезолид
* фосфомицин
* гелиомицин

#### Классификация антибиотиков по механизму действия

***I. Бактерицидные препараты***

(влияющие на клеточную стенку и цитоплазматическую мембрану)

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

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

1. Препараты, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны: полимексины, полиеновые антибиотики. Действуют на делящиеся и покоящиеся клетки.
2. Препараты, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны и ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белка:

аминогликозиды, грамицидин, хлорамфеникол.

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

***II. Бактериостатические препараты***

(влияющие на синтез макромолекул)

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

**Классификация антибиотиков по спектру действия антибиотики:**

1. ***Антибиотики узкого спектра:***

А) действующие преимущественно на грамположительную флору: бензилпенициллины, полусинтетические пенициллиназоустойчивые пенициллины, 1-я генерация цефалоспоринов, макролиды, линкомицин, ристомицин, фузидин, ванкомицин.

Б) действующие преимущественно на грамотрицательую флору: полимексины, уреидопенииллины, монобактамы.

1. ***Антибиотики широкого спектра:***

- тетрациклины, аминогликозиды, левомицитин, аминопенициллины, цефалоспорины, карбапенемы.

***Фармакологическая характеристика отдельных групп антибиотиков***

***Бета- лактамные антибиотики***

В основе молекулярного строения бета- лактамов лежит четырехчленное бета- лактамное кольцо, с которым связана их антимикробная активность. Бета- лактамное кольцо расщепляется бета- лактамазами (ферменты, которые вырабатываются микроорганизмами) с образованием неактивной пенициллановой кислоты. Бета–лактамы имеют определенное сходство с точки зрения химического строения, механизма действия, фармакологических, клинических ииммулогических эффектов. К ним относятся следующие группы: ***пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы.***

**Пенициллины**.

Механизм действия связан со способностью пенициллинов ингибировать биосинтез клеточной бактерий. Пенициллины оказывают бактерицидное действие на микроорганизмы, находящиеся в фазе роста.

Действуют на грамположительные бактерии (стафилококки, не продуцирующие лактамазу, стрептококки, пневмококки): грамотрицательные кокки (менигококки, гонококки), палочки дифтерии коринобактерии), сибиреязвенные палочки, возбудители газовой гангрены и некоторые анаэробы (клостридии, пептококки), спирохеты, некоторые патогенные грибы (актиномицеты).

*К бензилпенициллинам резистентны семейство кишечных бактерий, штаммы стафилококков, продуцирующие β-лактамазу. Беталактамазы - это ферменты, вырабатываемые микроорганизмами, которые разрушают бета-лактамные антибиотики..*

**Фармакокинетика:** Биосинтетические пенициллины (кроме ФАУ-пен-а) не устойчивы в кислой среде, вводятся парнтерально-в/мышечно. Длительность действия бензилпенициллина натриевой 4-6 часов, кратность введения должна быть 4-6 раз в сутки. Бензипенициллин новокаиновая соль длительность действия 12-24 часа.

Показания к применению биосинтетических пенициллинов:

Пневмонии, ангины, эндокардиты, ревматизм, скарлатина, менингит, гонорея, сифилис, возвратный тиф, газовая гангрена, столбняк, актиномикоз. Для лечения стрептококковой инфекции и сифилиса препаратом выбора является бензилпенициллин.

Пенициллины являются широко применяемыми и наиболее безопасными антибиотиками во время беременности.

*Полусинтетические пенициллиназоустойчивые пенициллины*

*Особенность препаратов -* способность подавлять стафилококки, продуцирующие β- лактамазу.

***Метициллин*** в настоящее время не применяется, так как до 10% случаев осложняется развитием интерстициального нефрита.

*Оксациллин, диклоксациллин*  Применяются не только парентерально, но и внутрь. Биодоступность оксациллина при перральном применении 30-50%. Возможно развитие интерстициального нефрита. Суточная доза при парантеральном введении 2-4 г, внутрь назначают по 0,25-0,5 г с интервалом 4-6 часов, средняя суточная доза 3 г.

Диклоксациллин по сравнению с оксациллином всасывается значительно лучше.

Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (аминопенициллины)

В отличие от других пенициллинов аминопенициллины активны в отношении грамотрицательных бактерий: энтерококки, кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, индолотрицательные штаммы протея, гемофильная палочка.Менее активны в отношении стрептококков, пневмококков. Разрушаются микроорганизмами, продуцирующими лактамазы.

*Ампициллин* - кислотоустойчивый препарат. Хорошо всасывается при приеме внутрь. При парантеральном введении хорошо проникает в ткани. Разрушается пенициллиназой микроорганизмов. Легко проникает через плаценту. Выделяется в неизменном виде с мочой.

*Амоксициллин*- по фармакологическим свойствам сходен с ампициллином, однако лучше всасывается при пероральном приеме и вызывает меньше побочных реакций**. Прием амоксициллина не зависит от приема** пищи, минимальный контакт со слизистой ЖКТ, не вызывает диспептических растройств и дисбактериоз. Является оптимальным средством при лечении инфекции мочевыделительной системы, инфекции ЛОР-органов, некоторых кишечных инфекций (сальмонелез).

**Ингибиторозащищенные аминопенициллины**

Наиболее распространенным механизмом защиты бактерий от бета-лактамных антибиотиков, в первую очередь-пенициллинов, является выработка особых ферментов – бета-лактамаз, которые разрушают бета-лактамное кольцо – важнейший структурный элемент, обеспечивающий бактерицидное действие антибиотиков. Выработка бета-лактамаз – один из ведущих механизмов формирования антибиотикорезистентности у таких важных в клиническом отношении возбудителей, как золотистый стафилококкк, гемофильная палочка, моракселла,энтеробактерии, анаэробы и др.

Для преодоления данного вида резистентности микроорганизмов разработаны специальные ингибиторы лактамаз: сульбактам, тазобактам и клавулоновая кислота.

• ампициллин/Сульбактам (Уназин)

• амоксициллин/Клавулановая кислота («Аугментин», «Амоксиклав»,Кловацин», «Моксиклав», «Курам»)

• тикарциллин/Клавулановая кислота (Тиментин)

* пиперациллин\ тазобактам ( Тазоцин)

***Антисинегнойные пенициллины (карбоксипенициллины)***

***-*** антибиотики широкого спектра действия. Микробную активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов: синегнойная палочка, практически все виды протея, в том числе ампициллинрезистентные штаммы протея и кишечной палочки: анаэробы, включая Bacteroides fragilis. По влиянию на синегнойную палочку эти препараты можно расположить в следующем порядке: азлоциллин=пиперациллин=мезлоциллин=тикарциллин=карбенициллин.

Препараты данной группы разрушаются бета-лактамазами (не действуют на некоторые штаммы стафиллококков), кислотонеустойчивы.

*Показания к применению карбоксипенициллинов*: инфекции МВП, сепсис, вызванный грамотрицательной аэробной флорой (различные штаммы синегнойной палочки).

*Побочные эффекты карбоксипенициллинов*: флебиты при в/в введении, карфециллина: тромбоцитопении (кровотечения): нейротоксичность значительнее выражена, чем у других пенициллинов: гипокалиемический алкалоз, повышение активности трансаминаз. Комбинированный препарат - тиментин (тикациллин и клавулановая кислота). Показания к прменению инфекции мочевыводящих путей.

**Нежелательные реакции при применении пенициллинов**

Пенициллины редко вызывают токсические реакции. Однако, они часто сенсибилизируют организм, приводя к развитию аллергических реакций.

· Аллергические реакции (у 10-15% больных). Это может быть анафилактический шок, крапивница, ангионевротический отек, зуд, температурная реакция, эозинофилия.

· Интерстициальный нефрит (наиболее часто метициллин)

· Гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса, лейкопения, тромбоцитопения (наиболее характерно для карбенициллина и тикарциллина)

· При введении больших доз пенициллинов (для природных пенициллинов 500 000 ЕД/кг/сут) или при эндолюмбальном введении – нейротоксическое действие. Проявляется раздражением со стороны ЦНС, могут возникать галлюцинации, бред, судороги. Все эти явления связаны с повышением процессов возбуждением и уменьшением процессов торможения нейронов.

· При использовании высоких доз могут быть электролитные нарушения (гипернатриемия, гиперкалиемия). Повышение концентрации ионов у больных с хронической сердечной недостаточностью может сопровождаться нарастанием отеков. Повышение концентрации ионов калия у больных с хронической почечной недостаточностью может провоцировать нарушения сердечного ритма.

·Суперинфекция.

·Псевдомембранозный колит (возбудитель (Closstridium difficile)

· Флебиты при в\в ведении: боль в месте в\мышечной инъекции (особенно калиевых солей пенициллинов).

**Цефалоспорины**

Существует четыре поколения цефалоспоринов.

*Механизм действия:* нарушение синтеза пептидогликана – структурной основы клеточной стенки бактерий – за счет ацетилирования транспептидаз. Представители разных генераций отличаются друг от друга по спектру действия. Большинство препаратов группы цефалоспоринов кислотолабильны или плохо всасываются в кишечнике и применяются парантерально.

**Перорально** **применяются** цефалексин, цефаклор, цефрадин и цефуроксим. Цефалоспорины легко проникают в различные ткани и среды организма (легкие, органы малого таза, перикард, брюшину, плевру, синовиальные оболочки). Большое значение имеет способность ряда цефалоспоринов (цефтриаксон, цефуроксим, цефтазидим, цефотаксим) проникать в цереброспинальную жидкость. Исключением являются цефтриаксон и цефоперазон, экскретиремые преимушественно желчью.

***Цефалоспорины 1 поколения –*** характеризуются относительно узким спектром антимикробного действия (грамположительные кокки за исключением энтерококов, некоторые грамотрицательные бактерии Е. Coli. P. Mirabilis). Основной особенностью цефалоспоринов 1 поколения является высокая антистафилоккоковая активность, в том числе против пенициллиназообразующих. *Цефалоспорины 1 поколения нефротоксичны (особенно цефалоридин), вызывают тубулярный почечный некроз при назначении высоких доз (до 6 г/сут), особенно у больных с ХПН или получающих одновременно петлевые диуретики или аминокликозиды.*

*Цефазолин (кефзол)* наиболее часто применяемый антибиотик из цефалоспоринов 1 поколения. Цефазолин хорошо проникает через плацентарный барьер, попадает в кровоток плода в терапевтических концентрациях. Не выявлено отрицательного влияния цефазолина на плод и на течение беременности. Проявляет синергизм при комбинации с ванкомицином в отношении метилциллинрезистентных штаммов стафилококка (MRSA), в комбинации с аминокликозидами – в отношении энтерококков.

***Цефалоспорины 2 поколения*** обладают широким спектром действия по сравнению с препаратами 1 генерации и создают более высокие концентрации в крови и тканях. Цефалоспорины 2 поколения устойчивы к бета – лактазам, в связи с чем более эффективны в отношении стафилококков, грамотрицательных бактерий (кишечной и гемофильной палочки, сальмонелл, шигел, клебсиелл). *Цефалоспорины 2 поколения неэффективны при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, индоположительными штаммами протея.* **Все препараты этой группы могут приводить к псевдомембранозному колиту. Возможна лейкопения, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени (особенно при применении цефамандола,цефоперазона, цефотетана). Это побочное действие устраняется применением витамина К.**

*Цефуроксим (зинацеф)* уступает другим препаратам этой генерации по действию на St. Aureus, но более активен в отношении St. Pyogenes. Применяется парантерально, так как при приеме внутрь всасывается лишь 10% дозы. Для приема внутрь предназначен цефуроксим – ацетил (всасывается 40% дозы), биодоступность увеличиваетсяи приеме после еды. Выводится с мочой. Обладает низкой токсичностью.

*Цефаклор (цеклор,альфацет)*  предназначен для приема внутрь. По фармакокинетическим параметрам аналогичен цефалексину. В отличие от него высокоэффективен в отношении H.Ipfluepzae, M, Сatarrhalis, E. Coli, Proteus mirabilis. Применяется при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, инфекциях мочевыводящих путей. Назначается по 250 мг каждые 8 часов. Суточная доза – 4г.

***Цефалоспорины 3 поколения*** высокоэффективны в отношении грамотрицательной флоры, в том числе в отношении проблемных микроорганизмов, резистентных к другим антибиотикам (Proteus vulgaris, Serrtia marcescens). По сравнению с препаратами 1 и 2 генерации меньше действуют на грамположительные кокки, главным образом стафилококки. Однако сохранена высокая активность в отношении стрептококков, гонококков, менингококков. Энтерококки, хламидии, миклоплазмы не обладают чувствительностью к цефалоспоринам 3 поколения.

Среди препаратов этой генерации цефодизим обладает иммностимулирующим действием.

В отличие от более ранних цефалоспоринов препараты 3 генерации проникают через гематоэнцефалический барьер и в **качестве альтернативных средств могут использоваться при инфекциях ЦНС.** Цефалоспорины 3 поколения проникают через плацентарный барьер (особенно цефоперазон и цефтазидим). Однако, строго контролируемых исследований у человека не проводилось. Поэтому препараты 3 генерации в период беременности должны применяться при крайней необходимости.

Неоправданно широкое применение в последнее время цефалоспоринов 3 поколения явилось причиной широкого распространения грамотрицательных бактерий, продуцирющих бета – лактамазы.

*Цефатоксим (клафоран)* высокоэффективен против семейства Enterobacteriaceae, не продуцирующих бета – лактамазы. По влиянию на грамположительную флору уступает цефалоспоринам 1 поколения. Не проявляет клинически значимой антипсевдомонадной активности. Период полувыведения – 1 час. Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, выводится почками.

*Цефтриаксон (лонгацеф)*  высокоэфффективен в отношении N. Gonorrheae, N. Meningitidis, H. Influenzae. Период полувыведения антибиотика составляет 8,5 часа. Терапевтическая концентрация в крови сохраняется более суток после однократного внутривенного или внутримышечного введения, что позволяет вводить прапарат1 раз в сутки. **Препарат выводится преимущественно желчью, может способствовать прогрессированию желчнокаменной болезни. Противопоказан при заболеваниях желчевыводящих путей.**

*Цефоперазон (цефобид)* обладает выраженной активностью в отношении P Aeruginosa. По сравнению с цефатоксимом меньше действует на грамположительные кокки и грамотрицательные палочки. Препарат активно связывается с белками плазмы крови, характеризуется относительно небольшим объемом распределения. Экскретируется преимущественно желчью. **При сочетании с алкоголем оказывает действие, подобное тетураму, которое сохраняется в течении 48 часов после отмены.**

*Цефтаизидим –* спектр действия аналогичен цефтриаксону, приблизительно в 10 раз активнее в отношении синегнойной палочки. Является препаратом резерва (назначение оправдано при доказанной синегнойной инфекции).

***Цефалоспорины 4 поколения*** характеризуются высокой стабильностью в отношении различных хромосомных и плазмидных бета – лактамаз.

Цефвлоспорины 4 поколения показаны при лечении тяжелых госпитальных инфекций: почек и мочевыводящих путей, брюшной полости и органов малого таза, кожи и мягких тканей, нижних дыхательных путей, а также инфекции в отделениях интенсивной терапии и у больных агранулоцитозом.

**Побочные эффекты цефалоспоринов**

· Аллергические реакции (у 1-4% пациентов): крапивница,транзиторная эозинофилия, редко бронхоспазм, анфилактический шок. Преркркестная аллергия к пенициллинам встречается редко (2% случаев).

· При использовании больших доз – обратимое угнетение кроветворения (лейкопения, нейтропения), кровоточивость. Гипопротромбинемия и геморрагический синдром наиболее характерны для цефамандола, цефотетана, цефоперазона, цефметазола, моксалактама. Эти же препараты вызывают непереносимость алкоголя.

· Транзиторное повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы.

· При применении больших доз цефалоспоринов возможно нефротоксичность повышается при комбинации цефалоспоринов с петлевыми диуретиками и аминокликозидами.

· Диспептические расстройства при применении цефалоспоринов, выделяющих желчью (цефоперазон, цефтриаксон).

**Монобактамы**

**Азтреонам.** Основа молекулярного строения азтреонама, как и других бета – лактамных антибиотиков представлена бета – лактамным кольцом. Механизм: ингбирование фермента транспептидазы с последующим нарушением строения клеточной стенки микрорганизмов и их гибель.

Проявляет высокую активность по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (эшерихии, клебсиеллы, протей, морганеллы, синенгнойная палочка, серации,нейсерии, гемофильная палочка, цитробактер), и устойчивость к бета – лактамазам. К нему резистентны стафилококки, стрептококки, пневмококки, бактероиды. В толичие от цефалоспоринов и карбапенемов не стимулирует выработку бета – лактамаз грамотрицательными бактериями.

Может применяться при непереносимости пенициллинов, цефалоспоринов или ограничении к применению аминокликозидов (нарушение функции почек, пожилой возраст

**Карбапенемы*.***

Впервые были выделены из Streptomuces cattleya.Различают 1 поколение: имепенем,тиенам, примаксин: 2 поколение: меропенем.

Это высоко активные антибиотики. Их СТК приближается к МПК. Они занимают первое место по активности в отношении грамположительных микроорганизмов, а в отношении грамотрицательных микроорганизмов уступают только фторхинолонам. Карбапенемы обладают самым широким спектром действия среди всех применяющихся в настоящее время антибактериальных средств: грамположительные кокки (стрепто -, пневмококки), грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, синегнойная палочка, менингококки, гонококки, легионелла): анаэробная флора,в ключая B. Fragilis: актиномицеты. Умеренно активны в отношении энтерококков, синегнойной палочки, листерий. Не действует на хламидии, микоплазмы, туберкулеза.

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

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

**Аминогликозиды.**

Антибиотики широкого спектра с бактерицидным механизмом действия. Аминогликозы высококоэффективны в отношении большинства грамотрицательных бактерий (кишечной палочки, сальмонел, шигел, протея, клебсиелл, энтеробактеров); стафилококков, в том числе метициллинрезистентных. К аминогликозам умеренно чувствительны стрептпкокки, пневмококки, гонококки, менингококки. Большинство грамположительных бактерий и анаэробная микрофлора устойчивы к аминогликозидам.

Аминогликозы **обладают мощным постантибиотическим действием, что проявляется сохранением антибактериальной активности после снижения концентрации препарат в крови почти до нуля**.

*Аминогликозиды 1 поколения* в настоящее время практически не применяются в связи с высокой токсичностью и появлением более эфективных препаратов.

Наиболее изученным препаратом 2 поколения является *гентамицин*. Действует на микроорганизмы, устойчивые к канамицину, некоторые штаммы синегнойной палочки, При повторном введении в дозе 0,4-0,8 мг/кг с интервалом 8 часов отмечается кумуляция препарата. Для снижения токсичности рекомендуется вводить суточную дозу гентомицина однократно – максимальная доза 5 мг/кг.

*Тобрамицин* – одно из наиболее эффективных аминогликозов в отношении грамотрицательных бактерий и синегнойной палочки, стафилококков, в том числе устойчивых к метициллину и некоторым цефалоспоринам, некоторых штаммов стрептококков. В сравнении с гентамицином обладает меньшей нефротоксичностью. Показан при тяжелых инфекциях, в частности рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. Суточная доза – 3 мг/кг.

*Амногликозиды 3 поколения* обладают подобным гентамицину спектром действия. Кроме того, действуют на гентамицинрезистентные штаммы микроорганизмов, а также более эффективны в отношении синегнойной палочки. Препараты данной генерации назначаются парентерально. Выводятся с мочой, период полувыведения в среднем 2 ч.

Препарат из этой группы *амикацин* применяется при инфекциях вызванных грамотрицательными бактериями, устойчивы к гентамицину и тобрамицину. Резистентность к амикацину, как правило, означает устойчивость и к другим аминогликозидам. Суточная доза – 10 мг/кг. Во время беременности амикацин противопоказан.

**Побочные эффекты аминогликозидов*.***

Аминогликозиды могут оказывать ототоксическое (необратимое) и нефротоксическое (обратимое) действие. Наиболее токсичными являются стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин. Тоуксичность аминогликозидов повышается при дегидратации, гипокалиемии, а также при нерациональной комбинации с другими лекарственными средствами.

Аминогликозиды могут проникать через плаценту и оказывать токсическое действие на плод (гипоплазия почек плода, потеря слуха). Применение при беременности оправдано лишь при тяжелых инфекциях. **Категорически противопоказано применение стрептомицина, неомицина, мономицина, канамицина.** Наименее выраженным фетотоксическим действием из аминогликозидов обладает гентамицин. Возможно нарушение деятельности вестибулярного аппарата, блокада нервно-мышечной передачи, парестезии, аллергические реакции. При быстром внутривенном или внутриполостном введении больших доз возможно нарушение дыхания за счет нервно-мышечного блока.

**Макролиды**

представляют собой класс антибиотиков широкого спектра, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. Наиболее известным макролидов является эритромицин. Макролиды подавляют грамположительные и грамотрицательные кокки: стафилококки, стрептококкки, пневмококки, гонококки. В спектр действия входят также анаэробная флора, исключая Bacteroides gragilis, легионеллы, риккетсии, клостридии, моракселлы, листерии, коринобактерии, кампилобактер. Макролиды обладают **высокой активностью в отношении внутриклеточных микроорганизмов (микоплазмы, хламидии, уреаплазмы).** Микроорганизмы семейства Entebacteriaceae, Pseudomonas spp. обладают природной устойчивостью к макролидам.

Всасывание макролидов в ЖКТ зависит от вида препарата, присутствия пищи. **Пища значительно уменьшает биодоступность эритромицина, в меньшей степени – рокситромицина, азитромицина, пратически не влияет на биодоступность кларитромицина, спирамицина, джозамицина.**

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

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

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

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

***Линкозамины –*** антибиотики с бактериостатическим механизмом действия. Препараты активны главным образом в отношении анаэробов, в том числе Bacteroides fragilis, стафилококков (включая продцирующие лактамазы), стрептококков. Влияние на грамотрицательные бактерии слабое. Устойчивость микроорганизмов к линкозамидам вырабатывается медленно.

*Линкомицин*  хорошо проникает в костную ткань (препарат выбора при остиемиелитах). Проникает через плаценту и грудное молоко в высоких концентрациях. Возможна кумуляция в печени плода. Концентрация в грудном молоке составляет 50% содержания в крови. Препарат выводится преимущественно почками, частично – желчью.

***Побочные эффекты:*** Диспепсические расстройства, лейконейтропения, тромбоцитопения, расслабление скелетной мускулатуры (угнетает нервно-мышечнуюпередачу). Наиболее тяжелым осложнением является псевдомембранозный колит (чаще при применении клиндамицина). Аллергические реакции наблюдаются редко.

Линкомицин нельзя вводить с миорелаксантами. Противопоказан при миастении и береммености, особенно в поздние сроки, так как может расслаблять мускулатуру.

***Оксазолидиноны*** являются одной из новых групп синтетических антибиотиков. В клинической практике применяется антибиотик Л**инезолид.** Препарат является антибиотиком резерва и применяется при лечении инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками.

Линезолид оказывает бактериостатическое действие, связанное с нарушением синтеза белка. Обладает активностью в отношении большинства аэробных грамположительных микроорганизмов (Staphulococcus spp., в том числе метицилллинрезистентные штаммы, Enterococcus spp., включая ванкомицинрезистентные штаммы, Streptococcus spp., Corinobacterium spp., Clostridium spp., Peptostreptococcus spp), не действует на большинство грамотрицательных бактерий.

*Ванкомицин* относится к гликопептидам. Действует на грамположительную флору, некоторые грамотрицательные микроорганизмы, клостридии. Устойчивость микроорганизмов к нему практически не развивается.

.Ванкомицин оказывает бактерицидное действие на микроорганизмы, вызывая их лизис в момент деления (как ß- лактамы). Не всасывается из желудочно-кишечного тракта, внутрь используется только при псевдомембранозном колите (вызывает лизисклостридий). В связи с выраженными раздражающими свойствами вводится строго внутривенно, медленно. Эффектно сохраняется более 12часов. Не связывается с белками плазмы крови, не метаболизируется, выводится в основном почками. При повторном применении, особенно при патологии почек, может кумулировать. Препарат токсичен.

*Ванкомицин* применяется при инфекциях, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами. Возможны осложнения со стороны нервной системы, крови (гемолитическая анемия), почек, суперинфекция и аллергические реакции.

**Фузидин – натрий-** антибиотик, имеющий стероидную структуру. Подавляет синтез белка в микроорганизмах, угнетая процесс транслокации пептидных цепей, оказывает бактериостатическое действие. К нему чувствительны пенициллиноустойчивые стафиллококки и гонококки, менее активен в отношении пневмококков и стрептококков, влияет на дифтерийную палочк и клостридии.

При приеме внутрь фузидин-натрий хорошо всасывается, создавая максимальную концентрацию в крови через2-3 ч. Обратимо связывается с белками плазмы крови (до 90%). В связи со значительными индивидуальными колебаниями его концентрации необходимо подбирать схемы лечения для каждого пациента.

Фузидин – натрий относительно равномерно распределяется в тканях, выводится с желчью. Период полувыведения составляет 10-12 ч. Препарат хорошо проникает в костную, хрящевую ткань и секвестры и поэтому назначается при лечении гнойно-воспалительных процессов в пазухах, суставах, костях. Используют его преимущественно при стафилококковых инфекциях, резистентных к другим антибиотикам.

Фузидин – натрий малотоксичен, редко вызывает аллергические реакции.Обладая раздражающими свойствами, иногда приводит к диспепсическим явлениям (изжога, тошнота, рвота боли в эпигастрии), поэтому его рекомендуется применять во время или после еды.

**ТЕТРАЦИКЛИНЫ –** бактериостатики.

СПЕКТР А/Б ДЕЙСТВИЯ: стафилококки, стрептококки, литерии, клостридии;

Нейсерии. Эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, энтеробактерии,

Клебсиеллы, бордателлы, риккетсии, трепонема, хламидия.

НЕ АКТИВНЫ В ОТНОШЕНИИ – псевдомоний, протей, сераций.

ПОКАЗАНИЯ: пневмония, бронхит, эмпиема плевры, ангина; холецистит, пиелонефрит, эндометрит, простатит, сифилис, гонорея, коклюш, бруцеллёз, риккетсиоз, остеомиелит, гнойная инфекция мягких тканей.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

Аллергические реакции - кожная сыпь, крапивница, эозинофилия, зуд.

Гематологические реакции –см аминогликозиды

Диспепсические реакции – диарея, тошнота, рвота, боль в эпигастрии; анорексия. глоссит, эзофагит, запор, дисфагия,

Кандидоз, кишечный дисбактериоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

2-я половина беременности. Детям до 8 лет, миастения (для в/м введения), повышенная чувствительность к препарату.

**ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИКОЛА –** бактериостатики

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: нарушают синтез белков в МО.

СПЕКТР А/Б Д-Я: стрепто-, стафилококки; гоно-, менингококки; бактерии – кишечная и гемофильная палочка, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, серрации, йерсинии, протей;

риккетсии, спирохеты;

крупные вирусы.

ПОКАЗАНИЯ: брюшной тиф, сыпной тиф, паратифы, дизентерия, бруцеллёз, туляремия, коклюш; трахома, пневмония, менингит, сепсис, остеомиелит.

Для наружного применения - фурункулёз, длительно не заживающие раны, ожоги 2 и 3 степени, трещины сосков у кормящих матерей, коньюнктивит, блефарит, кератит.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

Аллергические реакции – см. цефалоспорины;

Гематологические реакции – см. цефалоспорины + апластическая анемия;

Диспепсические реакции – см. цефалоспорины;

Неврологические реакции- см цефалоспорины + депрессия, спутанность сознания, делирий, зрительные и слуховые галлюцинации, паралич глазных яблок, нарушение вкуса, неврит.

Дисбактериоз, суперинфекция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

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

Дефицит глю-6-фосфатдегидрогеназы; беременность, лактация, новорожденные.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

1. Нельзя с сульфаниламидами, цитостатиками, при лучевой терапии;
2. Вместе с алкоголем, так как развивается дисульфирамовая реакция (гипертермия, тахикардия, рвота, кашель, судороги);
3. При лечении трещин сосков – прекратить кормление;
4. Необходим постоянный контроль за состоянием крови.

***Антибиотики, разрешенные к применению во время беременности.***

· Пенициллины

· Цефалоспорины

· Эритромицин (основание) после 14 недель.

***Антибиотики, разрешенные к применению при крайней необходимости***

*(если возможное польза выше потенциального риска)*

· Имипенем

· Макролиды (азитромицин, спиромицин)

· Азтреонам

· Ванкомицин, тейкопланин

· Линкозамины

· Миконазол, кетоконазол, флуконазол

· Рифампицин

***Антибактериальные средства, противопоказанные во время беременности.***

· Тетрациклины

· Стептомицин, неомицин, канамицин

· Хлорамфеникол

· Эритромицин эстолап

· Сульфаниламиды

·Ко-тримоксазол (противопоказан в последнем триместре)

· Триметоприм

· Хинолы

· Фторхонолоны

·Метронидазол (противопоказан в 1 триместре)

***Антибактериальные средства, противопоказанные при грудном вскармливании.***

· Хлорамфеникол

· Аминогликозиды

· Сульфаниламиды

· Тетрациклины

· Макролиды (полусинтетические)

· Хиналоны