Практическое занятие № 5 группы **11Ф и 22Ф**

преподаватель Галактионова А.Н.

Учебная дисциплина общепрофессионального цикла ОП 05 «Фармакология»

специальность **31.02.01 Лечебное дело.**

Раздел III. Частная фармакология

Тема: Бета-лактамные антибиотики

Вопросы к занятию:

1. Антибактериальные препараты. Классификация антимикробных препаратов по характеру и широте противомикробного действия.
2. Причины устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам и другим химиотерапевтическим средствам.
3. Основные принципы антибактериальной терапии.
4. Основные механизмы, приводящие к утрате чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.
5. Осложнения, возникающие при лечении антибиотиками.
6. Механизм противомикробного действия антибиотиков.
7. Классификация антибиотиков по химической структуре, по механизму действия.
8. Классификация по глубине антибактериального действия, по спектру антибактериального эффекта.
9. Бета-лактамные антибиотики.
10. Биосинтетические (природные, естественные) пенициллины.
11. Полусинтетические пенициллины.
12. Механизм действия пенициллинов.
13. Цефалоспорины 1-го поколения.
14. Цефалоспорины 2-го поколения.
15. Цефалоспорины 3-го поколения.
16. Цефалоспорины 4-го- 5-го поколения.
17. Карбапенемы.
18. Монобактамы.
19. Гликопептиды.
20. Полимиксины.

Цель:

- рассмотреть классификацию, принципы применения антибактериальных препаратов;
- изучить фармакодинамику и фармакокинетику Бета-Лактамных антибиотиков.

уметь:

- выписывать лекарственные формы в виде рецепта с использованием справочной литературы;
- находить сведения о лекарственных препаратах в доступных базах данных;
- ориентироваться в номенклатуре лекарственных средств;
- применять лекарственные средства по назначению врача;
- давать рекомендации пациенту по применению различных лекарственных средств.

знать:

- лекарственные формы, пути введения лекарственных средств, виды их действия и взаимодействия;

- основные лекарственные группы и фармакотерапевтические действия лекарств по группам;
- побочные эффекты, виды реакций и осложнений лекарственной терапии;
- правила заполнения рецептурных бланков.

Основная литература:

1. Аляутдин, Р. Н. Фармакология : учебник / Аляутдин Р. Н. , Преферанский Н. Г. , Преферанская Н. Г. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 688 с.
2. Михайлов И. Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. Руководство для врачей.3-е издание / Санкт-Петербург: СпецЛит 2023. – 1006с.

Дополнительная литература:

1. Приказ МЗ РФ от 24 ноября 2021 года № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов».
2. Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

Задание студентам:

1. Выучить и выписать в рабочую тетрадь рецепты представленные в файле Рецепты 5-6
2. В рабочей тетради записать:

- Классификацию антибиотиков по химической структуре, по глубине антибактериального действия, по спектру антибактериального эффекта.

- выписать антибиотики, выделенные в таблицах в тексте синим.

- таблицу с файла «Таблица антибиотики» переписать в тетрадь (можно вклеить печатный вариант)

1. *Антибактериальные препараты. Классификация антимикробных препаратов по характеру и широте противомикробного действия.*

Антибактериальные препараты - химиотерапевтические средства природного, полусинтетического (синтетического) происхождения, избирательно подавляющие жизнедеятельность микроорганизмов (бактерий, грибов, простейших, вирусов, прионов).

По происхождению антибактериальные препараты можно разделить на три группы:

- природные, продуцируемые микроорганизмами (бензилпенициллин, эритромицин, тетрациклин, ванкомицин);
- полусинтетические, получаемые путем модификации структуры природных (ампициллин, кларитромицин, доксициклин, рифампицин);
- синтетические (циклосерин, линезолид, азтреонам).

Термин «антибиотики» появился в 1942 г. и происходит от слова «антибиоз» (от греч. anti - против, bios - жизнь), понятие определяет антагонизм между организмами. Антибиоз впервые был описан французским ученым Л. Пастером, наблюдавшим подавление развития бацилл сибирской язвы микроорганизмами других видов.

В 1929 г. английский микробиолог А. Флеминг опубликовал сообщение, что зеленая плесень подавляет рост стафилококков. Культуральная жидкость плесени, содержащая антибактериальное вещество, была названа А. Флемингом пенициллином.

В 1940 г. Х. Флори и Э. Чейн получили пенициллин в чистом виде.

В 1942 г. под руководством З.В. Ермольевой был получен первый отечественный пенициллин.

В настоящее время существует около 3000 антибактериальных веществ, но в практической медицине используют лишь несколько десятков.

Остальные препараты оказались слишком токсичными или малоактивными.

Антимикробные средства

Антимикробные средства:

– антибактериальные
– противогрибковые
– антигельминтные
– антипротозойные
– противовирусные

По происхождению бывают:

– антибиотики (природные)
– полусинтетические
– синтетические средства

По характеру противомикробного действия антибактериальные препараты подразделяют на две группы: бактериостатические и бактерицидные.

– **Бактерицидные препараты** оказывают бактерицидный эффект – вызывают гибель микроорганизмов (пенициллины, цефалоспорины).

– **Бактериостатические препараты** оказывают бактериостатический эффект – микроорганизм не погибает, но он теряет возможность на некоторое время (иногда надолго) размножаться (эритромицин, олеандомицин, тетрациклины, хлорамфеникол).

По спектру действия:

– **узкий спектр** – влияют только на определенный вид бактерий, например, грамположительные кокки

– **широкий спектр** – влияют на большое число микроорганизмов, например, на все грамположительные и грамотрицательные бактерии.

Каждый антибактериальный препарат эффективен в отношении определенных групп микроорганизмов, т.е. одни группы микроорганизмов подавляются сильнее, другие - слабее, а в отношении некоторых не действуют вовсе.

Каждый антибактериальный препарат обладает определенным спектром действия. Некоторые из них действуют на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (широкий спектр действия).

Например, тетрациклины эффективны в отношении грамположительных микроорганизмов, а стафилококки и стрептококки - в отношении грамотрицательных бактерий, гонококков, холерного вибриона, кишечной палочки, сальмонеллы.

В то же время существуют препараты с узким спектром антимикробного действия.

Например, циклосерин в достаточно безопасных дозах эффективен лишь в отношении возбудителя туберкулеза, а гризеофульвин подавляет рост грибов и не действует на бактерии.

2. Причины устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам и другим химиотерапевтическим средствам

Широкое применение антибактериальных препаратов сопровождено распространением бактерий, устойчивых к их действию. Результатом развития устойчивости микроорганизмов является ослабление или полное прекращение специфического действия препаратов при лечении инфекционных заболеваниях в течение определенного периода времени.

Причины устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам и другим химиотерапевтическим средствам:

- образование в микроорганизмах специфических ферментов, инактивирующих или разрушающих препарат (например, некоторые штаммы стафилококков вырабатывают фермент пенициллиназу, разрушающую пенициллинр);
- снижение проницаемости микробной клетки для антибактериальных препаратов;
- изменение обменных процессов в микробной клетке;
- модификация «мишени» действия препарата.

Развитию антибиотикоустойчивости микроорганизмов способствуют преждевременная отмена препарата, уменьшение его разовой или суточной доз.

Их применение может быть сопровождено возникновением нежелательных явлений, иногда опасных для жизни больного.

Наиболее часто во время лечения пенициллинами и стрептомицинами наблюдают аллергические реакции: крапивницу, отек Квинке, дерматиты и др.

Самым тяжелым и опасным для жизни аллергическим осложнением является анафилактический шок.

Следует отметить, что разные препараты вызывают примерно одинаковые симптомы аллергических реакций.

Токсические осложнения, характеризующиеся определенной спецификой, могут возникнуть при применении любого антибактериального препарата.

Стрептомицины вызывают поражение слухового аппарата, вплоть до глухоты; цефалоридин и полимиксины поражают почки (нефротоксическое действие); хлорамфеникол угнетает кроветворение. Выраженность токсического действия зависит от дозы примененных веществ.

Препараты могут, помимо угнетения жизнедеятельности возбудителей инфекционных заболеваний, одновременно подавлять нормальную микрофлору организма.

При этом некоторые непатогенные или условно-патогенные микроорганизмы начинают усиленно размножаться и могут стать источником нового заболевания (суперинфекции).

К суперинфекциям относят кандидозы (заболевания, вызванные дрожжеподобными грибами рода кандида). Кандидозы развиваются, главным образом, при лечении антибактериальными препаратами широкого спектра действия (тетрациклины).

Дозы антибактериальных препаратов выражают в ЕД или весовых количествах.

Лечение химиотерапевтическими средствами имеет свои особенности, так как при его проведении необходимо учитывать взаимодействие не двух, а трех факторов: ЛС, возбудитель заболевания и больной.

3. Основные принципы антибактериальной терапии.

Химиотерапевтические средства устраняют причину заболевания, уничтожая возбудителя или задерживая его рост.

Для эффективного и в то же время безопасного лечения инфекционных и паразитарных болезней следует учитывать следующие **основные принципы антибактериальной терапии.**

I. При химиотерапии необходимо пользоваться тем ЛС, к которому чувствителен возбудитель данной инфекционной болезни. Поэтому прежде всего следует установить точный диагноз и чувствительность возбудителя к ЛС. Учитываются особенности больного, локализация инфекции, симптомы заболевания и данные лабораторных исследований.
II. Лечение необходимо начинать как можно раньше после начала заболевания. Нельзя начинать лечение заболевания с резервных антибиотиков.
III. Если возбудитель чувствителен ко многим антимикробным средствам, то выбор ЛС основывается на сравнительной оценке токсичности ЛС, особенностей фармакокинетики (возраст, функция почек и печени) и фармакодинамики (проникновение ЛС в очаги поражения и его активность в них). ЛС, обладающие выраженным нежелательное действием, применяют

только тогда, когда у них есть преимущества по сравнению с менее токсичными ЛС.

IV. Лечение начинают и продолжают максимально допустимыми дозами, точно соблюдая интервалы между введениями, чтобы не возникло устойчивости микроорганизмов к ЛС. Нельзя назначать антибиотики в дозах ниже терапевтических.

V. При выборе антибиотика следует учитывать особенности его фармакокинетики (проникновение в различные органы, ткани, среды, через плаценту, в грудное молоко, скорость элиминации и др.), нежелательные реакции и противопоказания.

VI. Необходимо знать разовые и суточные дозы антибиотиков, кратность введения, а также сроки лечения антибактериальными средствами при различных локализациях инфекции.

VII. Большинство инфекций поддается лечению одним ЛС, но в ряде случаев рекомендуется комбинированная антимикробная терапия: когда возбудитель неизвестен или чувствительность возбудителя к антимикробным средствам варьирует, для достижения синергизма, при тяжелых и смешанных инфекциях, для уменьшения токсичности ЛС, так как в комбинациях берутся более низкие дозы каждого ЛС, и в некоторых других случаях.

VIII. Лечение острой неосложненной инфекции должно проводиться до 5–7 суток нормальной температуры и улучшения состояния. При локализованных инфекционных процессах, при сепсисе необходима более длительная терапия.

IX. Если через 1–2 дня от начала лечения в случае применения бактерицидных антибиотиков и через 3–4 дня в случае назначения бактериостатических антибиотиков нет улучшения состояния, то их необходимо отменить.

X. Отменять ЛС после окончания лечения необходимо одномоментно, чтобы не возникало резистентных штаммов возбудителя.

Часто развивается устойчивость (резистентность) микроорганизмов к антибиотикам.

Устойчивые микробы появляются и размножаются вследствие бесконтрольного и бездумного обращения с антибиотиками.

Антибиотики производятся в невероятных количествах и стоят на первом месте среди всех других ЛС по реализации из аптек и использованию населением.

4. Основные механизмы, приводящие к утрате чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Резистентность бактерий к антибактериальным препаратам:

– естественная резистентность

– приобретенная резистентность

Основные механизмы, приводящие к утрате чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, могут быть следующие:

- микробы начинают вырабатывать ферменты, которые разрушают антибиотики, например β-лактамазы, разрушающие пенициллиновые и цефалоспориновые антибиотики;

- изменяется проницаемость цитоплазматической мембраны микробов для антибиотиков (тетрациклинов, аминогликозидов, β-лактамов), и ЛС уже не могут проникать внутрь клетки и оказывать свое действие;

- у микроорганизмов изменяется структура определенных участков рибосом, белков или ферментов, с которыми ранее связывались антибиотики, что приводит к утрате эффекта (аминогликозиды, макролиды).

Возможны и другие механизмы, а также сочетание у одного микроба разных способов реализации устойчивости к антибиотикам.

Преодолеть устойчивость позволяет комбинированное применение антибиотиков, сочетание антибиотиков группы β-лактамов с веществами, ингибирующими β-лактамазы.

Разработан и ряд организационных мер, предупреждающих быстрое развитие устойчивости: запрет на применение антибиотиков без достаточных оснований, строжайшее соблюдение асептики (режима), чтобы ограничить распространение резистентных штаммов по больнице, и др.

5. Осложнения, возникающие при лечении антибиотиками.

Осложнения, возникающие при лечении антибиотиками, можно разделить на три группы.

I. Осложнения, связанные с прямым отрицательным воздействием на организм человека. Они обусловлены химическим строением ЛС и их способностью поражать отдельные органы. Их степень зависит от дозы и частоты применения.

Например, нефротоксичностью обладают аминогликозиды, полимиксины, угнетают кроветворение – левомицетины и т.д.

II. Общие (неспецифические) осложнения. Они чаще всего проявляются в виде аллергических реакций разной формы и тяжести. В большинстве случаев эти осложнения наблюдаются при лечении пенициллинами, особенно у детей, страдающих аллергическими заболеваниями.

III. Осложнения, связанные с противомикробным действием антибиотиков. При длительном назначении антибиотиков внутрь подавляется нормальная микрофлора кишечника, нарушается синтез некоторых витаминов, угнетается иммунитет.

Кроме того, при гибели чувствительной к антибиотику кишечной палочки создаются благоприятные условия для размножения других микроорганизмов, устойчивых к антибиотику, например золотистого стафилококка и дрожжеподобных грибов типа Candida.

Нарушение нормального баланса микрофлоры называется дисбактериозом (дисбиозом).

В условиях дисбактериоза грибы, которые обычно являются сапрофитами, приобретают патогенные свойства и вызывают поражение слизистой оболочки кишечника и других органов. Возникают кандидамикозы.

Для профилактики и лечения кандидамикозов используются специальные противомикробные средства (нистатин и др.).

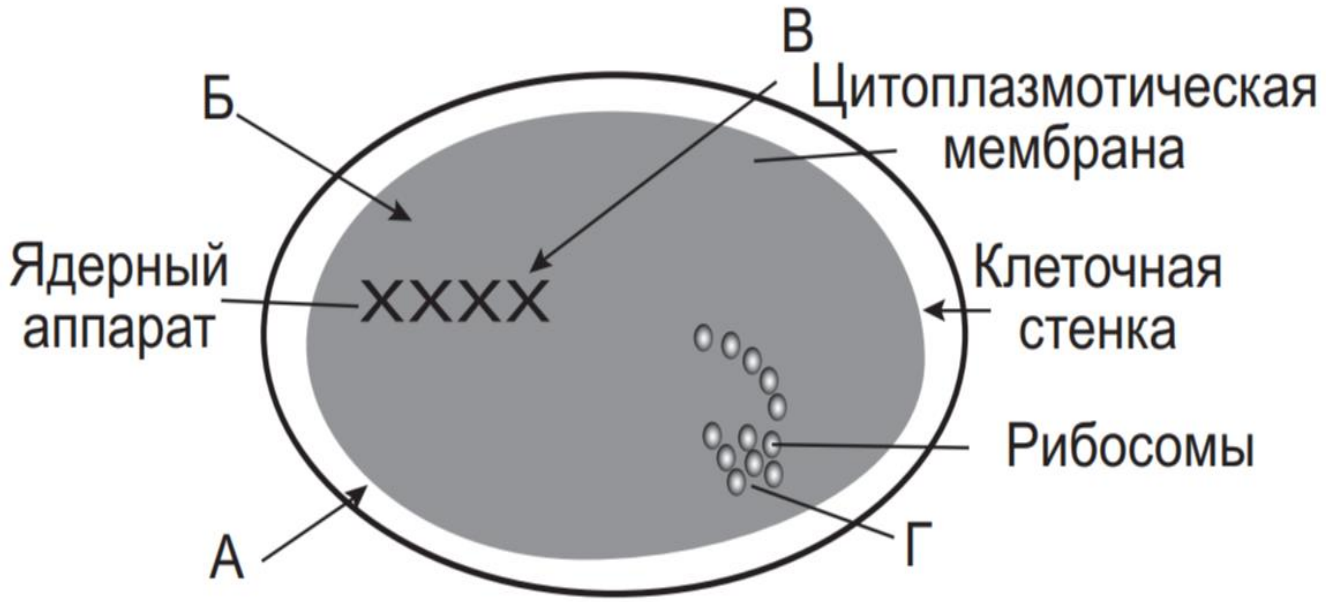
Для профилактики и лечения дисбактериозов применяются пробиотики. Они представляют собой высушенные ЛС микроорганизмов кишечной флоры человека.

Попадая в кишечник, микроорганизмы оживают и создают нормальную микрофлору, подавляя рост патогенных микроорганизмов. Их выпускают в виде сухих микробных масс во флаконах, ампулах, капсулах, таблетках, пакетах для перорального применения: бифидумбактерин, хилак форте, лактобактерин, линекс, биофлор, бактисубтил, энтерожермина и др. Их принимают за 20–30 мин до еды при дисбактериозах, кишечных инфекциях, колитах, энтероколитах.

6. Механизм противомикробного действия антибиотиков

Механизм противомикробного действия антибиотиков

Механизм противомикробного действия	***Группа антибиотиков***
А Нарушение синтеза микробной стенки	β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) Гликопептиды
Б Нарушение функции цитоплазматической мембраны	Полипептиды Полиены (противогрибковые)
Г Нарушение синтеза белка на уровне рибосом	Аминогликозиды Тетрациклины Хлорамфениколы Макролиды Линкозамиды
В Нарушение синтеза нуклеиновых кислот	Рифамицины Гризеофульвин Хинолоны



7. Классификация антибиотиков по химической структуре, по механизму действия

Антибиотики – вещества биологического происхождения, синтезируемые микроорганизмами, извлекаемые из растительных или животных тканей подавляющих рост бактерий и других паразитов.

Классификация антибиотиков по химической структуре:

1. Антибиотики, имеющие в структуре бета-лактамное кольцо:
– пенициллины
– цефалоспорины
– карбапенемы
– монобактамы

2. Макролиды – содержащие макроциклическое лактонное кольцо:
– первого поколения – эритромицин, олеандомицин
– второго поколения – спирамицин, рокситромицин
– азалиды – азитромицин

3.Тетрациклины – содержащие 4 шестичленных цикла:
– тетрациклин, доксициклин, метациклин

4. Аминогликозиды – содержащие в молекуле аминосахара:
– гентамицин, канамицин, неомицин, стрептомицин

5. Полипептиды – состоящие из цепочки аминокислот:
– полимиксины В, Е, М

6. Антибиотики разных групп:
– рифампицин, ванкомицин, хлорамфеникол, линкомицин

Классификация по механизму действия:

1. Ингибиторы синтеза стенки бактериальной клетки:
   – бета-лактамные АБ, ванкомицин
2. Ингибиторы синтеза белка на рибосомах бактерий:
   – тетрациклин, макролиды, аминогликозиды, хлорамфеникол
3. Ингибиторы синтеза РНК:
   – рифампицин
4. Нарушающие проницаемость стенки бактериальной клетки:
   – полимиксины

8. Классификация по глубине антибактериального действия, по спектру антибактериального эффекта

Классификация по глубине антибактериального действия:

1. Бактерицидные
– бета-лактамные антибиотики
– аминогликозиды
– полимиксины
– ванкомицин
– рифампицин
– макролиды второго поколения
– азалиды
2. Бактериостатические
– тетрациклины

– макролиды первого поколения
– хлорамфеникол
– линкомицин

Классификация по спектру антибактериального эффекта:
1. Широкого спектра действия
– цефалоспорины
– карбапенемы
– макролиды второго поколения, азалиды
– аминогликозиды
– тетрациклины
– хлорамфеникол
2. Узкого спектра действия
А) влияющие преимущественно на Гр+ флору
– бензилпенициллин
– макролиды первого поколения
– ванкомицин
Б) влияющие преимущественно на Гр- флору
– полимиксины
– монобактамы

9. Бета-лактамные антибиотики

Классификация бета-лактамных антибиотиков:
1. Пенициллины:
Природные
– бензилпенициллин, бициллин
Пенициллиназоустойчивые
– оксациллин
Широкого спектра
– ампициллин, амоксициллин
Эффективные в отношении анаэробов
– карбенициллин, пиперациллин

Ингибиторы пенициллиназы – это не АБ, а препараты, вводимые в сочетании с β-лактамными антибиотиками для ингибирования β-лактамазы – фермента, продуцируемого бактериями, который разрушает антибиотики): сульбактам, клавулановая кислота.

2.Цефалоспорины:
I. первого поколения: Цефалексин, Цефазолин
II. второго поколения: Цефуроксим
III. третьего поколения: Цефотаксим, Цефтриаксон
IV. четвертого поколения: Цефпиром, Цефепим
V. пятое поколение: Цефтаролин

Ингибиторозащищенные цефалоспорины
Цефоперазон+сульбактам
Цефепим+сульбактам
Цефтазидим+авибактам

3.Карбапенемы:
Имипенем, Меропенем, Эртапенем

4.Монобактамы:
Азтреонам

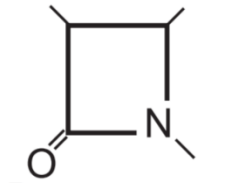
БАКТЕРИЦИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

1. Бета-Лактамные антибиотики

Представляют собой соединения бета-лактамной структуры с бактерицидным типом действия.

Бета-Лактамные антибиотики нарушают синтез клеточной стенки микроорганизмов.

В своей структуре они имеют бета-лактамное кольцо.



Лактамное кольцо

Бета-Лактамный цикл необходим для проявления противомикробной активности этих соединений. При расщеплении b-лактамного кольца бактериальными ферментами (b-лактамазами) антибиотики утрачивают антибактериальное действие.

***Бета-Лактамные антибиотики**: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы.*

---

10. Биосинтетические (природные, естественные) пенициллины

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Различают биосинтетические (естественные, природные) и полусинтетические пенициллины.

У всех пенициллинов **одинаковая фармакодинамика**, они нарушают образование микробной стенки во время митоза (в фазе роста и деления), так как являются конкурентными ингибиторами ферментов, катализирующих биосинтез клеточной стенки микроорганизмов

Фармакологический эффект бактерицидный.

Различия между разными группами пенициллинов главным образом связаны с особенностями их спектра действия, фармакокинетических и нежелательных эффектов.

Биосинтетические (природные, естественные) пенициллины

Продуцируются некоторыми штаммами зеленой плесени рода Penicillum.

Это узкоспектральные антибиотики, влияющие на *грамположительных бактерий и кокки.*

Высокая чувствительность микроорганизмов к естественным пенициллинам значительно больше, чем к другим группам пенициллинов.

В качестве ЛС природных пенициллинов используются различные соли бензилпенициллина. Их назначают только парентерально, так как в кислой среде желудка они разрушаются.

Бензилпенициллина натриевая соль хорошо растворима в воде, вводят ее в основном в мышцу, растворив в изотоническом растворе хлорида натрия. Внутримышечные инъекции необходимо производить через каждые 6 ч. При тяжелых септических состояниях растворы вводят в вену, а при менингитах – под оболочку спинного мозга

Бензилпенициллина калиевая соль также вводится 4–6 раз в сутки, но ее нельзя вводить в вену и эндолюмбально, так как может вызвать судороги и нарушение сердечной деятельности.

Бензилпенициллина прокаиновая соль отличается меньшей растворимостью в воде и более длительным (до 12–18 ч) действием. препарат образует с водой суспензию и вводится только в мышцу.

К препаратам бензилпенициллина пролонгированного действия относятся производные бензатинпенициллина. Они содержат растворимые (натриевую и калиевую) и нерастворимые (новокаиновую) соли бензилпенициллина.

Бициллины – пролонгированные (дюрантные) препараты бензатинпенициллина.

Бициллин-1 (Бензатина бензилпенициллин**)** вводят только внутримышечно 1 раз в неделю, при увеличении дозы 1 раз в 2 недели.

Бициллин-3 комбинация натриевой и калиевой соли бензатинпенициллина и Бициллина-1 в равных пропорциях по 100 ЕД. Вводят только внутримышечно также как Бициллин -1.

Бициллин-5 комбинация прокаиновой соли бензатинпенициллина и Бициллина-1– в пропорции 1:4, его вводят 1 раз в 4 недели.

Все названные препараты пенициллина нельзя назначать внутрь, так как они неустойчивы в кислой среде желудка и разрушаются бета-лактамазами кишечной флоры.

Бета-лактамазы это ферменты, которые разрывают Бета-лактамное кольцо, входящее в состав химической структуры пенициллинов.

Поэтому пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбопенемы, имеющие в своей структуре это кольцо, объединяют в группу бета-лактамных антибиотиков.

Бициллины с водой образуют суспензии, и назначают их только в мышцу. Их применяют в том случае, когда необходимо длительное лечение сифилиса, для профилактики обострений ревматизма и др.

Биосинтетические (природные, естественные) пенициллины

Бензилпенициллина натриевая соль Пенициллин G
Бензилпенициллина калиевая соль
Бензилпенициллина прокаиновая соль

Бензилпенициллины пролонгированного действия относятся производные ***бензатинпенициллина*** *(Бициллин 1, Бициллин 3, Бициллин 5)*

11. Полусинтетические пенициллины

Полусинтетические пенициллины

- антистафилококковый пенициллин: Оксациллин
- широкого спектра действия: Ампициллин, Амоксициллин
- антисинегнойные пенициллины: Карбенициллин, Азлоциллин

Обладают основными свойствами бензилпенициллинов, но являются ***более устойчивыми к b-лактамазе, кислотоустойчивыми и имеют более широкий спектр действия*** (кроме возбудителей, в отношении которых активны природные пенициллины).

Некоторые препараты оказывают губительное влияние на ряд грамотрицательных микроорганизмов (шигеллы, сальмонеллы, кишечная палочка, протей и др.).

Оксациллин узкоспектральный антибиотик, активен *только в отношении грамположительных микроорганизмов*, особенно стафилококков, вырабатывающих бета-лактамазу не активен в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов, риккетсий, вирусов, грибов. *Устойчив к β-лактамазе* и стоек в кислой среде (можно принимать внутрь)

Можно вводить парентерально (в/м, в/в) внутрь за 1, 1,5 часа до еды, так как у них низкая кислотоустойчивость.

Были созданы комбинированные препараты (**ампиокс** (ампициллин и оксациллин)

Ампициллин – антибиотик широкого спектра действия. *Активен в отношении грамположительных (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу) и грамотрицательных микроорганизмов, гемофильной палочки, геликобактер пилори, актиномицетты.*

Ампициллин *разрушается под действием b-лактамазы*. Кислотостабилен. Малотоксичен.

Применяют внутрь, инъекционно. Кратность применения – 4–6 раз в сутки.

Амоксициллин (флемоксин, оспамокс, амоксикар, амокси, амосин) обладает, как и ампициллин, широким спектром антимикробного действия, но *разрушается b-лактамазой.*

Кислотоустойчив, эффективен при пероральном приеме.

Назначают 2–3 раза в сутки в зависимости от дозы.

Показания к применению: бронхит, пневмония, синусит, отит, ангина, пиелонефрит, гонорея и др. Переносится хорошо.

Флемоксин Солютаб – высокая биодоступность, уменьшает нагрузку на флору ЖКТ, что уменьшает опасность возникновения дисбиоза.

Клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам являются b-лактамными соединениями с низкой антибактериальной активностью, но высоким сродством к большей части b-лактамаз, с которыми они вступают в необратимую связь.

При назначении в сочетании с амоксициллином и ампициллином клавулановая кислота и сульбактам, перехватывая b-лактамазы, защищают тем самым антибиотики от разрушения.

«**Амоксиклав**», «Аугмеклав», «Амоксикар плюс», «Фарментин БД», «Амклав», «**Агументин СР и ЕС**», «**Флемоклав**» содержат амоксициллин и клавулановую кислоту, «Сультасин» содержит ампициллин и сульбактам.

Они показаны при инфекциях, вызванных микроорганизмами, устойчивость которых к амоксициллину и ампициллину вызвана их b-лактамазной активностью.

Карбенициллин – антибиотик широкого спектра действия. Высокоактивен *в отношении грамотрицательных микроорганизмов, особенно синегнойной палочки, некоторых анаэробных микроорганизмов, все штаммы протея*.

Применяют при инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, синегнойной палочкой, при смешанных инфекциях. Пенициллиназа разрушает препарат

Кратность введения – 4 раза в сутки.

Полусинтетические пенициллины		
Оксациллин **Ампициллин** **Амоксициллин** (флемоксин) **Карбенициллин**	*содержат амоксициллин и клавулановую кислоту*	*содержит ампициллин и сульбактам*
	«Амоксиклав», «Аугментин», «Флемоклав»	«Сультасин»

12. Механизм действия пенициллинов

Механизм действия **пенициллинов** связан с их специфической способностью ингибировать биосинтез клеточной стенки микроорганизмов (бактерицидное действие), находящихся в фазе роста или деления, вызывать лизис бактерий. На покоящийся микроб пенициллины не действуют.

Спектр действия биосинтетических пенициллинов: все кокки, возбудители газовой гангрены, столбняка, ботулизма, сибирской язвы, дифтерии, спирохеты, лептоспиры (т.е. в основном на грамположительные микроорганизмы).

Пенициллины проникают во все органы и ткани (за исключением костей и мозга).

Выводятся с мочой в неизмененном виде.

Показания к применению: для лечения заболеваний, вызванных чувствительными к нему возбудителями ангины, скарлатины, пневмонии, сепсиса, раневых инфекций, остеомиелита, сифилиса, менингита, гонореи, рожистого воспаления, инфекций мочевыводящих путей (амоксиклав), инфекционных заболеваний ЖКТ (ампициллин, амоксициллин).

Нежелательные реакции: в настоящее время ЛС пенициллина считаются наименее токсичными антибиотиками, однако в ряде случаев могут вызвать нежелательные реакции: головную боль, повышение температуры тела, крапивницу, бронхоспазм и другие аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока.

Нежелательные реакции бициллинов являются местные инфильтраты.

Комбинированные препараты, содержащие клавулановую кислоту. Могут вызвать острое поражение печени.

Противопоказания: повышенная чувствительность и аллергические заболевания.

Пенициллины фармакологически несовместимы с макролидами, тетрациклинами.

Комбинация пенициллинов с аминогликозидами, цефалоспоринами, монобактамами усиливает действие друг друга.

13. Цефалоспорины 1-го поколения

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Цефалоспорины – полусинтетические антибиотики, по строению сходны с основой структуры антибиотиков-пенициллинов.

Различают пять поколений (генераций) цефалоспоринов из-за особенностей спектра действия и фармакокинетики.

Устойчивы в разной степени к бета-лактамазам стафилококков. В отличие от большинства пенициллинов цефалоспорины устойчивы в кислой среде и к пенициллиназе.

Для всех цефалоспоринов существует опасность к перекрестной аллергии с другими бета-лактамными антибиотиками (пенициллины, карбопенемы, монобактамы)

Фармакодинамика: все цефалоспорины нарушают синтез микробной клетки в фазе митоза.

Фармакологический эффект – бактерицидный.

Цефалоспорины антибиотики с широким спектром действия, превосходят пенициллины по антибактериальной активности, характеризуются низкой токсичностью. Хорошо всасываются из ЖКТ, в организме распределяются относительно равномерно.

Цефалоспорины 1-го поколения являются антибиотиками широкого спектра действия, более активны в отношении грамположительных стафилококков, стрептококков, в том числе штаммов, образующих пенициллиназу, а также умеренно подавляют кишечную палочку, протей. *Разрушаются β-лактамазой*, не проникают через ГЭБ.

Цефалексин – ЛС для перорального приема. Хорошо всасывается в ЖКТ. Применяют при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, отитах, остеомиелитах, гонорее.

Кратность приема – 2–3 раза в сутки.

Цефазолин – ЛС для парентерального применения при инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей, кожи, костей, суставов, раневых инфекциях, сифилисе, гонорее и др. Кратность введения – 2–3 раза в сутки.

Для повышения эффективности и расширения спектра действия эти антибиотики можно комбинировать с монобактамами и аминогликозидами.

14. Цефалоспорины 2-го поколения

Цефалоспорины 2-го поколения обладают широким спектром антимикробного действия. Практически не уступают антибиотикам 1-го поколения по влиянию на грамположительные кокки, они несколько превосходят их по активности в отношении

грамотрицательных возбудителей, в том числе и устойчивых к пенициллинам. К ним устойчивы энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов.

Частично разрушаются β-лактамазой, почти не проникают через ГЭБ.

Цефуроксим (кетоцеф, цефурокс, зиннат, мегасеф) – ЛС для перорального и парентерального применения широкого спектра действия. Проникает через ГЭБ.

Применяется при сепсисе, менингите, эндокардите, инфекциях костей, суставов, инфекциях, мочевыводящих путей и др.

Кратность приема – 2 раза в сутки.

Цефокситин, цефорадин для парентерального введения.

Цефаклор, Цефапрозил для приема внутрь.

15. Цефалоспорины 3-го поколения

Цефалоспорины 3-го поколения обладают широким спектром действия, более активны в отношении *грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий*. Обладают высокой активностью *против синегнойной палочки*. Проникают через ГЭБ, поэтому можно назначать при менингите. *Практически не разрушаются β-лактамазой*.

Цефотаксим (клафоран), цефоперазон, **Цефтриаксон** (роцефин, лонгацеф), цефтазидим – ЛС для парентерального введения.

Применяются при тяжелых инфекциях в мышцу или в вену.

Кратность введения 1–2 раза в сутки.

Для перорального приема выпускаются **Цефиксим** (цефорал, супракс), **Цефподоксим** (сефпотек), в виде таблеток, капсул, порошка для приготовления суспензии внутрь. Применяются в лечении бронхитов, отитов, гонореи, инфекций мочевых путей и других заболеваний тяжелого течения.

Применяют 1-2 раза в сутки.

Мощной антибактериальной активностью обладают защищенные цефалоспорины III поколения – сульперазон (цефаперазон+сульбактам) и авиказ (цефтазидим + ингибитор бета-лактомаз - авибактам) их спектр близок к карбопенемам.

Цефалоспорины III поколения лучше проникают в ткани (кости) чем цефалоспорины IVи особенно II и Iпоколений.

16. Цефалоспорины 4-го- 5-го поколения

Цефалоспорины 4-го поколения

Цефепим (максипим) – обладают широким спектром действия в отношении аэробных и анаэробных бактерий. *Устойчивы к β-лактамазе, проникают через ГЭБ.*

Цефпирам, Цефкин.

Применяются только парентерально при тяжелых смешанных инфекциях 1 раз в сутки.

Спектр действия цефалоспоринов IV поколения очень широкий, высокоактивны в отношении грамотрицательной и грамположительной флоры, штаммов микроорганизмов, резистентных к цефалоспоринам других поколений.

Цефалоспорины 5-го поколения

Анти-МРЗС цефалоспорины

Цефтаролин (зинфоро)и цефтобипрол (зефтера) активны против
Метициллин-резистентного *S. aureus* (МРЗС)
Пенициллинрезистентных стрептококков
Их активность в отношении других грамположительных кокков и грамотрицательных бацилл (*Enterobacteriaceae и Pseudomonas aeruginosa*).

Вторичная резистентность ко всем цефалоспоринам развевается медленно.

Ингибиторозащищенные цефалоспорины
Цефоперазон+сульбактам
Цефепим+сульбактам
Цефтазидим+авибактам

Нежелательные реакции: нефротоксичность, тошнота, рвота, аллергические реакции, изменение картины крови (тромбоцитопения, нейтропения, коагулопатии). ЛС не рекомендуется разводить на растворе новокаина.
Нейротоксичны, гепатотоксичны (повышение печеночных ферментов).
На фоне приема цефалоспоринов опасно употреблять спиртные напитки, так как может появиться диарея, тошнота, тахикардия, покраснение лица.
Все цефалоспорины противопоказаны при повышенной чувствительности к ним, нарушении функции почек.
Нельзя сочетать с диуретиками, аминогликозидами.

Показания к применению:
- лечение заболеваний дыхательных путей (пневмонии, плевриты, абсцессы легких)
- бактериальный менингит (гемофильная палочка, стрептококки группы В). Цефалоспорины III поколения.
- интенсивная терапия новорожденных
- инфекционные заболевания ЖКТ (дизентерия, сальмонеллез) Цефалоспорины III, II поколения.
- инфекция почек и МВП (кишечная палочка, клебсиелла, протей, псевдомонады, энтеробактерии). Цефалоспорины III, II поколения.
- лечение тяжелых госпитальных инфекций. Цефалоспорины IV поколения

Цефалоспорины				
Первое поколение	***Второе поколение***	***Третье поколение***	***Четвертое поколение***	***Анти-МРЗС цефалоспорины***
Цефазолин (парентерально) Цефалексин (перорально)	Цефаклор (перорально) Цефокситин (парентерально) Цефуроксим (перорально, парентерально)	Цефиксим (перорально) Цефотаксим (парентерально) Цефтриаксон (парентерально)	Цефепим (парентерально)	Цефтаролин/фосамил Цефтобипрол/медокарил (парентерально)

17. Карбапенемы

КАРБАПЕНЕМЫ – новая группа b-лактамных антибиотиков, по химическому строению отличающихся от пенициллинов и цефалоспоринов. Обладают необычайно широким спектром действия, бактерицидным типом действия, активны в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных возбудителей.

Не разрушаются β-лактамазой.

Фармакологический эффект – бактерицидный. нарушают синтез микробной клетки во время митоза.

Выраженный постантибиотический эффект, длится 7-10 часов. В это время, микроорганизмы, оставшиеся в живых, неспособны к делению, а макроорганизм мобилизирует свои защитные силы, завершающие борьбу с инфекцией.

Карбопенемы подавляют выработку и освобождение эндотоксинов грамотрицательной флоры, что предотвращает к возникновению серьезных гемодинамических нарушений.

Карбапенемы 1-го поколения.

Имипенем – полусинтетический антибиотик. Из ЖКТ не всасывается, вводится инъекционно. Влияет на все устойчивые штаммы микроорганизмов, более активен в отношении грамположительных микроорганизмов.

Имипенем инактивируется в почках. Возникающие при этом метаболиты *нефротоксичны,* поэтому его комбинируют с ингибитором почечных пептидаз *циластатином*, который препятствует гидролизу имипенема и снижает его нефротоксичность. Такая комбинация выпускается в виде препарата **Тиенам, Имицинем, Цилапенем** для инъекций.

Имипенем обладает рядом свойств, выгодно отличающих его от других b-лактамных антибиотиков: низкая частота устойчивости микроорганизмов, отсутствие угнетения иммунитета и др.

Тиенам эффективен для монотерапии полимикробных и смешанных аэробно-анаэробных инфекций. Его можно назначать даже детям первого года жизни.

Применяется при тяжелых инфекциях различной локализации: при пневмонии, перитоните, менингите, сепсисе, а также в случае обострения хронического бактериального бронхита, при инфекциях мочевыводящих путей, кожи 2–3 раза в сутки.

Нежелательные реакции: тошнота, рвота, угнетение кроветворения, может быть почечная недостаточность. *При введении в вену возможны судороги.*

Карбапенемы 2-го поколения:

Меропенем, дорипенем, эртапенем.

По механизму действия аналогичны имипенему, но проявляют большую активность в отношении грамотрицательных микробов. Отличаются значительной устойчивостью к почечным пептидазам. Хорошо проникают в ткани. Реже вызывают судороги.

Вводятся инъекционно 1–2 раза в сутки.

Карбопенемы высокоактивные антибиотики в отношении грамположительной флоры и бактероидов, грамотрицательной флоры. Подавление быстрорастущих организмов происходит в течении 2-8 часов, а медленноделящихся в течении 8-20 ч.

Ультраширокий спектр действия, самый большой среди всех противомикробных препаратов.

Фармакокинетика

Карбопенемы вводят только парентерально. Препараты для внутривенного введения, можно вводить только внутривенно.

Карбопенемы нельзя вводить вместе с другими бета-лактамными антибиотиками (возникает антагонизм).

Карбопенемы малотоксичные препараты.

Нежелательные эффекты: аллергические реакции, суперинфекция (кандидоз), нефротоксичность (имипенем).

Показания к применению:

Карбопенемы резервные антибиотики.

- интроабдоминальная хирургическая инфекция
- гинекологическая инфекция
- интенсивная терапия новорожденных
- осложненная инфекция МВП
- инфекции костей, суставов. Кожи
- сепсис
- госпитальные пневмонии в отделениях интенсивной терапии
- менингит (меропенем)
- инфекция у больных с нейтропениями.

Карбапенемы	
Карбапенемы 1-го поколения имипенем	***Карбапенемы 2-го поколения***
Тиенам Имицинем Цилапенем	**Меропенем** Дорипенем Эртапенем

18. Монобактамы

МОНОБАКТАМЫ – синтетические моноциклические b-лактамные антибиотики.

Вся группа представлена одним прпаратом азтреонамом (азактам)

Фармакодинамика

Азтреонам нарушает синтез микробной стенки во время митоза.

Фармакологический эффект – бактерицидный препарат активен в широком интервале значений pH.

Спектр действия узкий, эффективен в отношении грамотрицательных аэробных возбудителей (гемофильная палочка, нейссерии, протей, клебсиеллы, эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, иерсинии). *На грамположительных бактерий и анаэробны не действует*.

Препарат вводится внутримышечно и внутривенно.

Нежелательные эффекты: азтреонам – малотоксичный препарат. Крайне редко аллергические реакции, нарушение свертываемости крови, увеличение активности печеночных ферментов.

Показания к применению:

Может быть альтернативой аминогликозидам. Применяют чаще в комбинации с другими антибиотиками при сепсисе, перитоните, тяжелой ИМВ, инфекций мягких тканей, бронхолегочной инфекции.

Монобактамы
Азтреонам

19. Гликопептиды

ГЛИКОПЕПТИДЫ

Ванкомицин, тейкопланин относятся к группе гликопептидов. Являются антибиотиками с бактерицидным действием (нарушают синтез клеточной стенки бактерий) и *узким противомикробным спектром*: активны в отношении грамположительных микроорганизмов, главным образом кокков. Из пищеварительного тракта всасываются плохо.

Применяют только инъекционно при тяжелых заболеваниях различных органов в основном в условиях стационара. Проникают через ГЭБ, поэтому применяются при менингите. Используют при инфекциях, вызванных грамположительными кокками, устойчивыми к пенициллину, в условиях стационара. Болезни инфицированных катетеров (нозокомиальные, внутрибольничные инфекции)

При быстром введении ванкомицина может возникать массивное высвобождение гистамина из тучных клеток (озноб, лихорадка, гиперемия верхней половины туловища и лица,). Внутривенно вводят очень медленно 60 мин и более

Нежелательные реакции: ототоксичность, нефротоксичность, угнетение кроветворения, флебиты, синдром «красной шеи» (прилив крови к шее,боль в груди, зуд, крапивница, снижение А/Д) – псевдоаллергическая реакция.

Гликопептиды
Ванкомицин

20. Полимиксины

ПОЛИПЕПТИДЫ

К группе полипептидов относятся полимиксины. **(Полимиксин М, Полимиксин В), Грамицидин.**

Фармакодинамика

Полимексины нарушают структуру и функцию цитоплазматической мембран. Они действуют как на делящие, так и находящиеся в стадии покоя микроорганизмы. Происходит лизис микроорганизмов.

Фармакологический эффект – бактерицидный

Спектр действия узкий. Влияют только на некоторые грамотрицательные микроорганизмы: клебсиеллы, псевдомонады, энтеробактер, гемофильная палочка, эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, холерный вибрион).

Не влияют на протея, грамположительные бактерии, микобактерии и грибы.

Полимиксин М

При назначении через рот и местно практически не всасываются. Основная масса принятого внутрь препарат выделяется в неизмененном виде с калом в концентрации, достаточной для проявления терапевтического эффекта при кишечных инфекциях.

Полимиксина В (как наиболее токсичный препарат) в настоящее время применяют местно, он входит в состав вагинальных капсул «Полижинакс», ушных капель «Полидекса», «Анауран» спрея и капель для носа «Полидекса с фенилэфрином», «Ринодекса с фенилэфрином».

Нежелательные эффекты полимексинов: нейротоксичны, нефротоксичны, аллергические реакции.

Показания к применению: полимиксины высокотоксичные препараты с малой широтой терапевтического действия. Препараты применяют строго по жизненным показаниям. Опасно назначать детям до 12 лет и людям пожилого возраста. Длительность не более 5-7 дней.

Грамицидин (граммидин) применяется местно для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний рта и горла в виде таблеток для рассасывания. Бацитрацин входит в состав комбинированных ЛС для наружного применения «Банеоцин» в виде порошка и мази.

Полимиксины
Полимиксин М
Полимиксин В)
Грамицидин