

Антибиотики



Антибиотики

- **Натуральные продукты грибков, актиномицетов и бактерий или их полусинтетические/синтетические производные которые селективно и в больших разведениях убивают или приостанавливают жизнедеятельность микробов**





Бета-лактамыне антибиотики



Пенициллины

биосинтетические:

Бензилпенициллин

Бензатин бензилпенициллин
(экстенциллин, ретарпен)

Прокаин бензилпенициллин
(бициллин)

Феноксиметилпенициллин
(оспен)

Полусинтетические пенициллины

Изоксазолилпенициллины (противостафилококковые)

- оксациллин
- клоксациллин
- флуклоксациллин
- диклоксациллин
- нафциллин



Полусинтетическе пенициллины

аминопенициллины:

- **ампициллин**
- **амоксициллин**
- **эпициллин**
- **бакампициллин**
- **тадампициллин**
- **пивампициллин**
- **хетациллин**

Карбоксипенициллины :

- карбециллин карфециллин
- Кариндациллин тикарциллин

Уреидопенициллины :

- Мезлоциллин азлоциллин
 перациллин

аминопенициллины:

- мециллинам, пивмециллинам,
 темоциллин

Цефалоспорины 1-го поколения

Парентеральные

- цефазолин

Пероральные

- цефалексин
- цефадроксил

Цефалоспорины 2-го поколения

Парентеральные

- Цефуроксим цефотетан
- Цефамандол цефокситин
- Цефоницид цефотиам
- Цефметазол цефатидим
- Цефалоглицин цефатризин

Пероральные

- Цефуроксим аксетил
цефаклор
- Цефапрозил
лоракарбеф



Цефалоспорины 3-го поколения парентеральные

- Левого ряда:

Цефотаким, цефтриаксон, цефтизоксим

- Центрального ряда:

цефтазидим, цефоперазон, цефсулодин,
цефозидим

- Правого ряда:

Моксолактам (латамоксеф)

Пероральные :

- Цефиксим Цефетамет пивоксил
- Цефподоксим проксетил



Цефалоспорины 4-го поколения

- **цефепим (максипин)**
- **Цефпиром (кейтен)**
- Цефклидин
- цефозопран
- Цефквином
- Цефлупренам
- цефозелис

Цефалоспорины 5-го поколения

- Цефтобипрол
- Цефтаролин
фосамил
- Цефдиторен

Карбапенемы

- имипинем (tienam)
- меропенем (meronem)
- биापенем
- эртапенем
- фаропенем
- дорипенем
- разупенем

Монобактамы

- азтреонам
- карумонам
- тигемонам



Комбинированные бета-лактимные антибиотики

- Amoxicilină + acid clavulanic - **augmentin, clavomed, amoxiclav, flemoclav**
- Ampicilină + sulbactam - **sultamicilină**
- Ticarcilină + acid clavulanic - **timentin**
- Cefoperazonă + sulbactam - **sulperazon**
- Piperacilină + tazobactam;
- Ceftazidim + avibactam – **avicz**
- Ceftolozan + tazobactam – **zebraxa**
- Meropenem + varobactam - **vabomer**

Макролиды

14 членные:

- **природные:** эритромицин, олеандомицин
- **полусинтетические:** кларитромицин, рокситромицин, диритромицин, флуритромицин

15 членные (азалиды):

- **полусинтетические:** азитромицин

16 членные:

- **природные:** спирамицин, мидекамицин, джозамицин
- **полусинтетические:** рокитамицин

кетолиды (14 членные):

- Телитромицин



Аминогликозиды

- 1-го поколения:

стрептомицин неомицин канамицин
паромомицин спектиномицин

- 2-го поколения:

гентамицин тобрамицин сизомицин

- 3-го поколения:

амикицин нетилмицин нетромицин
изепамицин

Линкозамиды

- клиндамицин
- линкомицин

амфениколы

- Хлорамфеникол (левомицетин)
- Хлорамфеникол гемисукцинат
- тиамфеникол

Тетрациклины

• 1-го поколения:

- тетрациклин,
- ролитетрациклин,
- окситетрациклин

• 2-го поколения:

- доксицилин
- метациклин
- миноциклин



Анзамицины (рифампицины)

- Рифампицин
- рифаксимин
- Рифамицин
- рифабутин

Полимиксины

- Полимиксин М
- Колистин

Другие антибиотики

Гликопептиды

- Ванкомицин
- ристомин
- тейкопланин

Липогликопептиды

(грам+ полирезистентные):

- далбаванцин,
- оритаванцин,
- телаванцин,
- даптомицин

Глицилциклические :

- Тигециклин (gram-enterobacteriaceae)

Макроциклические :

- фидаксомицин (Cl.dificile)
-



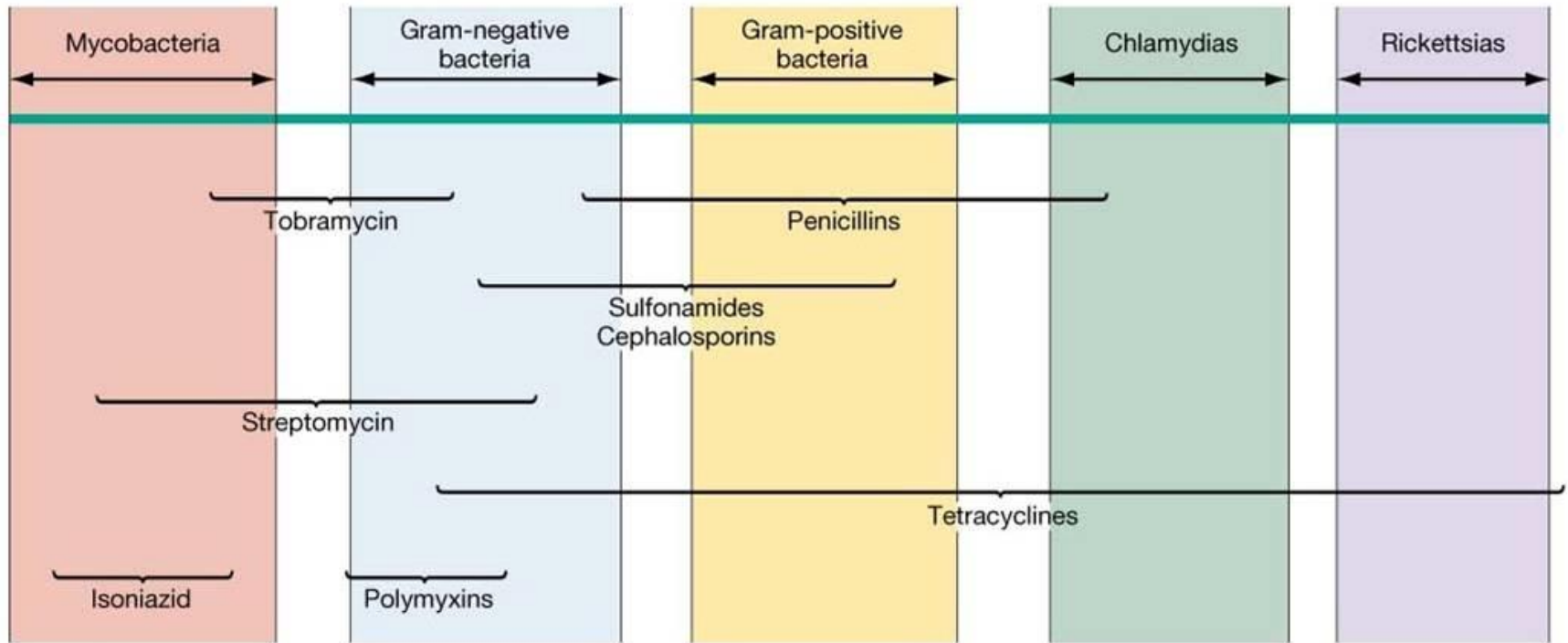
Полиены (противогрибковые)

- Нистатин амфотерицин В
- Натамицин гризеофулвин

Разные антибиотики

- циклосерин капреомицин
- фосфомицин фузафунгин
- Бацитрацин мупироцин
- Грамицидин фузидиновая кислота

Спектр действия противомикробных средств



Классификация антибиотиков по спектру действия

1 гр - Антибиотики влияющие преимущественно на грам+ флору

- биосинтетические пенициллины; - изоксазолилпенициллины;
- цефалоспорины 1-го поколения; макролиды; - азалиды;
- линкозамиды; гликопептиды; липогликопептиды - фузидин;

Грам+ кокки+: stafilococi; streptococi; enterococi; peptostreptococi; peptococi.

Грам- кокки: neiseria (gonococi; meningococi)

Грам+ палочки: bac.antracis; Clostridium perfringens, Clostridium tetani; Clostridium difficile; Corinebacterium diphtheriae; Listeria monocytogenes; Erysipelotrix;

Спирохеты : treponema palidum; leptospira

Актиномицеты : actinomyces israeli

Атипичные (Mycoplasma, legionele, chlamidia)- macrolide, azalide

2 гр - Антибиотики влияющие преимущественно на грам- флору

- полимиксины; - аминогликозиды;
- амино- и карбоксипенициллины;
- цефалоспорины 2-го поколения.

Спектр: грам- палочки; грам- и грам+ кокки;

аминогликозиды :

- Brucella;
- Yersinia pestis;
- Francisella tularensis;
- Micobacterium tuberculosis
- Micobacterium avum

3 гр - Антибиотики широкого спектра

- тетрациклины; - амфениколы;
- анзамицины.

Спектр :

- Кокки грам+; кокки грам-;
- палочки грам+; палочки грам-;
- рикетсии; хламидии; уреаплазмы;
- микроплазмы; вибрионы; простейшие;

4 гр - Антибиотики «сверхширокого» спектра

- уреидопеницилины; монобактамы
- цефалоспорины 3,4 и 5-го поколения;
- карбапенемы;
- Комбинированные бета-лактамы + ингибиторы бета-лактамаз
- полирезистентные;
- внутрибольничные (нозокомиальные)

Классификация антибиотиков по механизму действия



- 1 гр- нарушающие синтез клеточной стенки
- 2 гр – ингибирующие функции цитоплазматической мембраны
- 3 гр – ингибиторы функции рибосом ⇒ нарушающие синтез белков
- 4 гр – ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот

«Уникальность» механизма действия



Аминогликозиды,
тетрациклины,
макролиды,
хлорамфеникол,
линкомицины

анзамицины

Полимиксины,
полиены
аминогликозиды

Пенициллины,
цефалоспорины

Классификация по типу действия на м/о

I gr - бактерицидные антибиотики – необратимое ингибирование микробов при МПК

Бактерицидное действие может быть:

- **абсолютная** – действует на м/о как в фазе покоя, так и размножения
 - **polimixinele;**
 - **Aminoglicozidele**
 - **ansamicinele**
- **дегенеративная** – действует на м/о в фазе размножения :
 - ❖ **betalactaminele (penicilinele, cefalosporinele, carbapenemii, monobactamii),**
 - ❖ **glicopeptidele;**

II gr – бактериостатические антибиотики – ингибируют размножение м/о а гибель осуществляется иммунной системой (fagocitoza etc.):

- ☐ **tetraciclilinele,**
- ☐ **cloranfenicolul,**
- ☐ **macrolidele,**
- ☐ **lincosamidele.**



Показания к применению пенициллинов

А. Природные – препараты выбора при: (monoterapie)

- **Стрептококковые инфекции;**
- **эризипел;**
- **Внебольничная пневмококковая пневмония;**
- **scarlatină;**
- **Сибирская язва, столбняк, дифтерия, газовая гангрена;**
- **Сифилис лептоспироз;**
- **листериоз, болезнь Лайма (borelioză);**
- **актиномикоз.**

В. Большие дозы при монотерапии:

- **Пневмококковом и менингококковом менингите;**
- **Сепсис вызванный str.pneumoniae.**

С. В сочетании с аминогликозидами:

- **Эндокердиты и спептицемии вызванные стрептококками.**

Д. Профилактика столбняка при инфекциях в травматологии и ран при укусах животными.

Е. Профилактика ревматизма.

Полусинтетические пенициллины- показания к применению

1. Группа оксацилина –

- Стафилококковые инфекции резистентные к бензилпенициллину;
- Тяжелые стафилококковые инфекции резистентные к бензилпенициллину (септицемия, эндокардит) в сочетании с аминогликозидами

2. Аминопенициллины

- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (острый средний отит, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничные пневмонии);
- Внебольничные инфекции мочевыводящих путей (острый цистит, пиелонефрит);
- Менингит вызванный *H.influenzae* sau *L. monocitogenes* (ampicilină);
- эндокардит (ampicilină+streptomycină sau gentamicină);
- Кишечные инфекции: сальмонеллез, шигеллез (ampicilina);
- Язвенная болезнь (amoxicilina); профилактика эндокардита

Показания полусинтетических пенициллинов

3. карбоксипенициллины

- Carbenicilina și ticarcilina при инфекциях вызванных *Ps.aeruginosa* в сочетании с аминогликозидами 2-3-го поколения фторхинолонами.
- Ticarcilina/clavulanat при тяжелых нозокомиальных инфекциях:
 - Нижних дыхательных путей; - осложненные инфекции мочевыводящих путей;
 - Инфекциях брюшной полости; - инфекции малого таза;
 - Инфекции мягких тканей; - инфекции костей и суставов;
 - Сепсис

4. Уреидопенициллины :

- Инфекции вызванные *Ps.aeruginosa* (в сочетании с аминогликозидами).
- Piperacilina/tazobactam при тяжелых нозокомиальных инфекциях :
 - Нижних дыхательных путей; - осложненные инфекции мочевыводящих путей;
 - Инфекциях брюшной полости; - инфекции малого таза;
 - Инфекции мягких тканей; - инфекции костей и суставов;
 - Инфекции на фоне нейтропении или иммунодефицита

Побочные эффекты пенициллинов

- **Аллергические реакции:** крапивница, сыпь, отёк Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок
- **ЖКТ:** тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при применении ампициллина и защищённых пенициллинов)
- **Побочные эффекты обусловленные противобактериальной активностью**
 - Суперинфекции резистентными м/о (*Pseudomonas*, *E.coli*, *Proteus*, *B.fragilis*) или кандидоз;
 - Реакция бактериолиза (обострения, Herkheimer)
- **Нарушения электролитного баланса:**
 - гиперкалиемия (высокие дозы бензилпенициллина калиевой соли, совместное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами К, иАПФ),
 - гипернатриемия (карбоксипенициллины, высокие дозы бензилпенициллина натриевой соли)
- **Анемия, лейкопения**
- **Реакции в месте введения:** болезненность и инфильтраты при в/м введении (особенно бензилпенициллина калиевая соль), флебиты при в/в (чаще карбенициллин)
- **ЦНС:** головная боль, тремор, судороги

Побочные эффекты

Кожный зуд



Синдром Stivens-Jonson



Stevens-
Johnson
Syndrome (SJS)



SJS is also known as erythema multiforme major. Mucosal involvement is prominent

Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis may overlap, as seen here



Bullae involving 10% of body surface

Maculo-papules

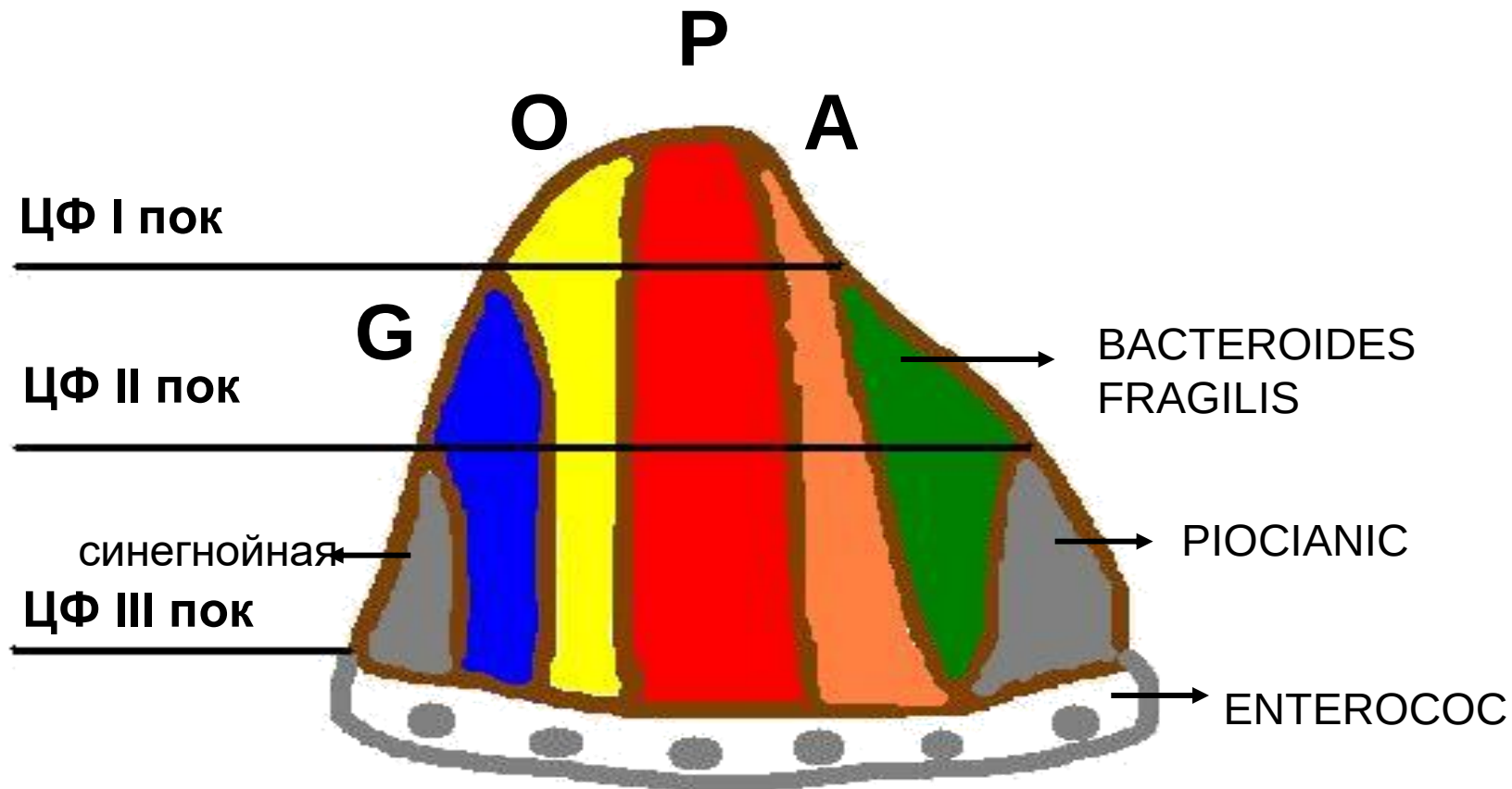
Острый булезный дерматит— синдром Lyella



Кандидоз слизистых



“шапка чебана”



Спектр действия цефалоспоринов 1-3-го поколения

Цефалоспорины 1-го поколения – показания

Цефазолин

- Периоперационная профилактика в хирургии;
- Инфекции кожи и мягких тканей;
- Инфекции дыхательных и мочевыводящих путей (actualmente nu se consideră argumentată datorită răspîndirii tulpinilor rezistente);

Цефалексин

- Стрептококковый фарингит и тонзилит (ca preparat de alternativă);
- Инфекции кожи и мягких тканей (внебольничные) легкой и средней тяжести.

Цефалоспорины 2-го поколения – показания

Парентеральные :

- Периоперационная профилактика в хирургии;
- Инфекции кожи и мягких тканей внебольничные;
- Инфекции мочевыводящих путей (средней тяжести и тяжелые);
- Внебольничная пневмония требующая госпитализации

Пероральные :

- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (острый средний отит, острый синусит, обострение хр.бронхита, внебольничная пневмония);
- Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит легкой и ср.тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих, острый цистит и пиелонефрит у детей).

Цефалоспорины 3-го поколения – показания

Cefatoxim, ceftriaxon

а) внебольничные инфекции (гонорея, острый средний отит - ceftriaxon);

б) тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции:

- **Инфекции кожи и мягких тканей;**
- **Инфекции нижних дыхательных путей; Инфекции костей и суставов;**
- **Инфекции брюшной полости; Инфекции малого таза;**
- **Менингит ; Сепсис ; Генерализованный сальмонелез;**

цефтазидим,цефоперазон

- **тяжелые внебольничные инфекции и нозокомиальные инфекции различной локализации (предполагаемые и подтвержденные - Pseudomonas и Acinetobacter;**
- **инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицита.**

цефиксим, цефтибутен

а) Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит легкой и ср.тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих, острый цистит и пиелонефрит у детей).

б) ступенчатая терапия тяжелых внебольничных инфекций и нозокомиальные инфекции различной локализации грам- флорой после достижения стабильного эффекта парентеральными препаратами;

с) Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (цефтибутен не рекомендуется при инфекциях вызванных пневмококками).

Цефалоспорины 3-го поколения – показания

- **Цефоперазон + сулбактам**

- а) тяжелые нозокомиальные инфекции различной локализации, вызванные полирезистентной или смешанной флорой :
 - Инфекции нижних дыхательных путей(пневмония, абсцес легкого, эмпиема плевры);
 - Инфекции брюшной полости;
 - Инфекции малого таза;
 - Сепсис;
 - Осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- б) инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицита

Цефалоспорины 4-го и 5-го поколения – показания

Цефепим цефпиром

- а) тяжелые нозокомиальные инфекции различной локализации, вызванные полирезистентной или смешанной флорой :
- Инфекции нижних дыхательных путей(пневмония, абсцес легкого, эмпиема плевры);
 - Инфекции брюшной полости;
 - Инфекции малого таза;
 - Сепсис;
 - Осложненные инфекции мочевыводящих путей;
 - Инфекции костей и суставов;
 - Инфекции кожи и мягких тканей;
- б) инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицита

Цефалоспорины – побочные эффекты

- **Аллергические реакции:** кожные высыпания и зуд, лихорадка, отек, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок
- **Кровь:** редко эозинофилия, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, гипопротромбинемия (цефоперазон)
- **ЦНС:** судороги
- **Печень:** активности трансаминаз (цефоперазон), холестаз (цефтриаксон.)
- **ЖКТ:** боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит
- **Нефротоксичность** (особенно при сочетании с другими нефротоксическими веществами)
- **Супраинфекция**
- **Дисульфирамоподобный эффект** (цефоперазон, цефамандол, цефотетан) при приёме алкоголя
- **Местные реакции:** болезненность, инфильтр.
- **Другие :** кандидоз оральный и вагинальный

Карбапенемы

Показания - тяжелые, преимущественно нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными :

- пневмонии, абсцессы легких, эмпиема плевры;
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- Инфекции брюшной полости;
- Инфекции малого таза; - сепсис;
- Инфекции кожи и мягких тканей;
- Инфекции костей и суставов (имипенем);
- эндокардит (имипенем);
- Инфекции у больных с нейтропенией; менингит (меропенем).

Побочные эффекты

- ✓ *Аллергические реакции*
- ✓ *ЦНС:* головокружение, головная боль, парестезии, тремор, судороги (имипенем) – конкур.антаг. ГАМК
- ✓ *ЖКТ:* глоссит, гиперсаливация, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, ПМК
- ✓ *Кровь:* тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия
- ✓ *ССС:* гипотензия
- ✓ *Местные реакции:* боль, флебиты, тромбофлебиты
- ✓ *Другие реакции:* оральный и вагинальный кандидоз

Показания к применению макролидов

- ☐ Внебольничные инфекции НДП и ВДП, атипичная пневмония (азитромицин)
- ☐ Коклюш
- ☐ Дифтерия (эритромицин + антидифтерийная сыворотка)
- ☐ Инфекции кожи и мягких тканей
- ☐ Тяжелая угревая сыпь (эритромицин, азитромицин)
- ☐ Инфекции полости рта (периодонтит, периостит)
- ☐ ИППП: хламидиоз, сифилис (кроме нейросифилиса), мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема
- ☐ Эрадикация *H. pylori* (кларитромицин+амоксициллин, метронидазол и антисекреторные препараты)
 - Токсоплазмоз (спирамицин) криптоспородиоз (*spiramicina*, *roxitromicina*);
 - болезнь Lyme (*azitromicina*);
 - листериоз, актиномикоз;
- ☐ Микобактериоз (*M. avium*) у больных СПИДом (кларитромицин, азитромицин)

Профилактическое применение:

- ☐ При контакте с больными коклюшем (эритромицин)
- ☐ Санация носителей менингококка (спирамицин)
- ☐ Круглогодичная профилактика ревматизма при аллергии на пенициллин(эритромицин)
- ☐ Профилактика эндокардита в стоматологии (азитромицин, кларитромицин)
- ☐ Санация кишечника перед операцией на толстой кишке(эритромицин+канамицин)

Побочные эффекты макролидов

- ✓ **ЖКТ:** - прокинетическое действие (эритромицин)
- ✓ **Печень:** холестаз, желтуха, лихорадка (эритромицин, кларитромицин)
- ✓ **ЦНС:** головокружение, нарушение слуха (большие дозы эритромицина и кларитромицина)
- ✓ **Сердце:** удлинение интервала QT на ЭКГ
- ✓ **Местные реакции:** флебит, тромбофлебит (в/в)
- ✓ **Аллергические реакции:** очень редко
- ✓ **Беременность:** эритромицин, джозамицин, спирамицин - можно

Линкозамиды

Показания

- *Препараты резерва при стафилококковых, стрептококковых инфекциях и инфекциях, вызванных неспорообразующими анаэробами:*
 - Инфекции нижних дыхательных путей
 - Инфекции кожи, мягких тканей,
 - Инфекции костей и суставов
 - Интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза
 - Тонзиллиты, фарингиты;
 - токсоплазмоз (clindamicina în asociere cu pirimetamina);
 - Бактериальный фагиноз (topic);
 - acnee vulgaris (topic);
 - Тропическая малярия резистентная к хлорокину (clindamicina).

Нежелательные реакции

- Аллергические реакции
- Желудочно-кишечные расстройства
- Псевдомембранозный колит (*C.difficile*-ассоциированный)
- Нейтропения, тромбоцитопения

Псевдомембранозный колит

Pseudomembranous Ulcerative Colitis



Normal Cecum,
Endoscopy Image



Pseudomembrane,
Bacterial Overgrowth



C. difficile
overgrowth

АМИНОГЛИКОЗИДЫ - ПОКАЗАНИЯ

Эмпирическая терапия (в большинстве случаев назначают в сочетании с β -лактамами, гликопептидами или антианаэробными препаратами, в зависимости от предполагаемых возбудителей):

- Сепсис неясной этиологии.
- Инфекционный эндокардит.
- Посттравматические и послеоперационные менингиты.
- Лихорадка у пациентов с нейтропенией.
- Нозокомиальная пневмония (включая вентиляционную).
- Пиелонефрит.
- Интраабдоминальные инфекции.
- Инфекции органов малого таза.
- Диабетическая стопа.
- Послеоперационные или посттравматические остеомиелиты.
- Септический артрит.
- *Местная терапия:*
- Инфекции глаз - бактериальный конъюнктивит и кератит.
- **Специфическая терапия:**
- Чума (стрептомицин).
- Туляремия (стрептомицин, гентамицин).
- Бруцеллез (стрептомицин).
- Туберкулез (стрептомицин, канамицин).

Аминогликозиды –побочные эффекты

- **Нефротоксический эффект** - понижение клубочковой фильтрации и повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Факторы риска: исходные нарушения функции почек, пожилой возраст, высокие дозы, длительные курсы лечения, одновременное применение других нефротоксичных препаратов (полимиксины, ванкомицин, петлевые диуретики, циклоспорин).
- **Ототоксический эффект:** понижение слуха, шум, звон или ощущение «заложенности» в ушах. нарушение координации движений, головокружение.
- **Нервно-мышечная блокада:** угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц.
- **Нервная система:** головная боль, сонливость, подергивание мышц, парестезии, судороги. Онемение в области лица и полости рта (стрептомицин)
- **Аллергические реакции** (сыпь и др.) встречаются редко.
- **Местные реакции** (флебит при в/в введении) отмечаются редко.

Тетрациклины - показания

- **Хламидийные инфекции (tracom, psitacoza, uretrite, prostatite, cervicite);**
- **Микоплазменные инфекции;**
- **болезнь Lyme, возвратный тиф;**
- **риккетсиозы (сфпной тиф);-**
- **Зоонозные инфекции (бруцеллез, лептоспироз, столбняк, тулярия, чума);**
- **Инфекции нижних дыхательных путей (acutizarea bronșitei cronice, pneumonia extraspitalicească, inclusiv atipică);**
- **Кишечные инфекции (холера, иерсиниоз);**
- **Инфекции в гинекологии (аднексит, сальпингоофорит.);**
- **угри;**
- **Инфекции кожи после укусов животных;**
- **Инфекции в офтальмологии;**
- **Инфекции мочевыводящих путей передаваемые половым путем (sifilis, la alergia la peniciline);**
- **актиномикоз;**
- **Язвенная болезнь;**
- **Профилактика тропической малярии.**

ТЕТРАЦИКЛИНЫ – побочные эффекты

ЖКТ:

- диспептические – изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, понос,;
- Дисбактериоз и кишечные инфекции с *Pseudomonas*, *Proteus*, стафилококками, *Candida* и др бактериями резистентные к тетрациклинам *la tetraciclina*;
- Полости рта – язвенные стоматиты;
- гиповитаминоз.

Гепатотоксичность (pe fundal de afecțiuni preexistente).

- Стеатоз печени;
- Случаи некроза печени

Нефротоксичность особенно для натуральных:

- Поражение проксимальных канальцев (синдром Fanconi с полиурией, полидипсией, протеинурией, глюкозурией, ацидозом,
- сочетание тетрациклинов с диуретиками может привести к задержки азота;
- Отрицательный азотистый баланс с потерей в весе – из-за нарушение анаболизма белков;
- У больных с почечной недостаточностью поражение почек с жировой инфильтрацией;
- У беременных явления гепато-почечной недостаточности с желтухой, ацидозом, задержкой азота и шок.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ – побочные эффекты

Кости и зубы.

- ❖ **Куммуляция и образование хелатов с солями кальция;**
- ❖ **Отложение в костях может вызвать задержку роста детей, необратимую при длительном применении;**
- ❖ **Желто-сурое окрашивание зубов с гипоплазией эмали (тетрациклиновые зубы)**
- ❖ **У грудных детей может вызвать повышение внутричерепного давления**
- ❖ **Противопоказаны детям до 8 и даже 12 лет.**



ТЕТРАЦИКЛИНЫ – побочные эффекты

Фотосенсибилизация.

- Сенсибилизация к солнечным и ультрафиолетовым лучам особенно у светловолосых;
- Фототоксические реакции иногда сопровождаются лихорадкой.

Вестибулярные нарушения.

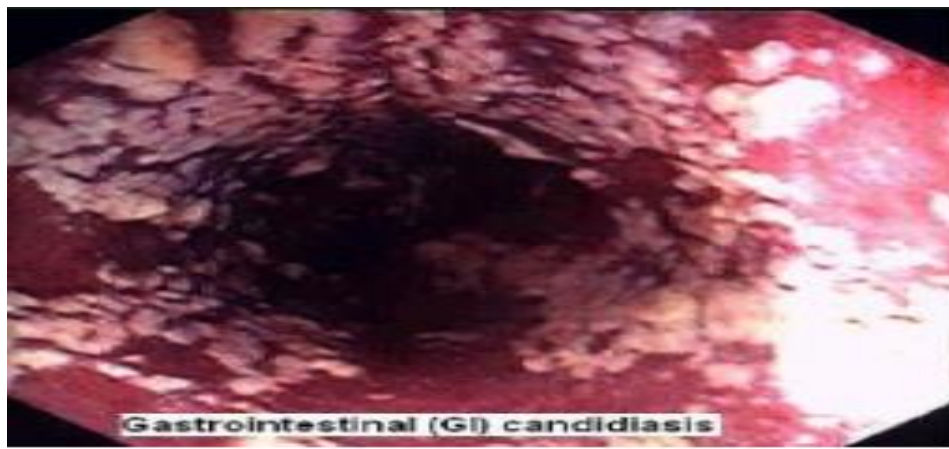
Сопровождаются головокружением, тошнотой и рвотой

Местное токсическое действие на ткани.

- ✓ В/в – венозные тромбозы;
- ✓ В/м – выраженная болезненность.

Разные:

- суперинфекции (candidomycosis, enteric staphylococcal and pseudomembranous);
- Антианаболический эффект;
- лейкоцитоз, тромбоцитопения (prolonged treatment);
- Аллергические реакции (dermatitis, edema of Quincke, fever, anaphylactoid reactions).



Амфениколы - показания

Хлорамфеникол является препаратом резерва когда менее токсичные антибиотики неэффективны :

- Абсцессы мозга вызванные *Bacteroides fragilis* и др. м/о чувствительными;
- Неотложное лечение брюшного тифа вызванной *Salmonella typhi* (nu este avantajos la purtătorii de *Salmonella typhi*);
- Менингиты вызванные *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Str.pneumoniae*;
- ларинготрахеиты (la copii),
- пневмонии (у взрослых) с *H. influenzae*;

Другие показания:

- Сальмонеллез вызванный *Salmonella paratyphi A*;
- лихорадка Qи вызванная *Coxiella burnetii*;
- Эрлихиоз вызванный *Ehrlichia canis*;
- Септицемии вызванные внутрибрюшными инфекциями (uneori în asociere cu amikacina);
- Сыпной тиф,
- бруцеллез (ca alternativă la tetracicline în cazurile când tetraciclinele sunt contraindicate).

Амфениколы – побочные эффекты

Поражение органов гемопоэза

- Обратимое угнетение костного мозга с анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией.
- Нарушение гемопоэза с панцитопенией – апластическая анемия, лейкопения или агранулоцитоз, тромбоцитопенией;
- Гемолитическая анемия – при дефиците *glucose-6-phosphate dehydrogenase*.

ЖКТ

- Диспептические – тошнота, рвота, понос;
- дисбактериоз с кандидозом слизистых (în special a cavității bucale și a vaginului);
- Псевдомембранозный ректоколит (очень редко).

Неврологические нарушения

- Токсические неврит зрительного нерва, полиневриты, реже – спутанность, делирий.

У новорожденных- “серый синдром”

- Клинические симптомы: рвота, анорексия, гипотермия, тахипнея, цианоз с серым оттенком кожи, летаргия;

Реакции обусловленные фармакологической активностью:

- Реакция бактериолиза (Hercsheimer)

Анзамицины

Спектр:

- **Микобактерии** - *Mycobacterium tuberculosis*, *micobacterii atipice de diverse tipuri*,
- **Грам+ кокки**– стафилококки (inclusiv *meticilinorezistenți*), пневмококки (inclusiv *tulpinile polirezistente*), стрептококки,
- **Грам -** – *meningococi*, *gonococi*,
- **Грам+ бактерии** : *Clostridium spp.*, *Bacillus anthracis*.
- *Brucella spp.*,
- **Атипичные** -*Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*,
- Некоторые грам- бактерии.

Анзамицины - показания

- **Легочный и внелегочный туберкулез (în asociere cu alte preparate antituberculoase);**
- **лепра (în asociere cu dapsona);**
- **Стафилококковые инфекции (endocardită, osteomielită, artrita septică) в комбинации с др.антибиотиками;**
- **бруцеллез (în asociere cu doxiciclina);**
- **Пневмонии с Legionella (în asociere cu macrolide);**
- **Профилактики менингококковой инфекции (la persoanele ce s-au aflat în contact cu bolnavii sau pentru sterilizarea purtătorilor N. meningitidis).**

Анзамицины

Побочные эффекты

- **Гепатотоксичность** – повышение трансаминаз, гипербилирубинемией
- **Диспептические нарушения**– тошнота, рвота, диарея, анорексия, боли в животе;
- **Аллергические реакции**– крапивница, отек Квинке, артралгии, лихорадка;
- **Со стороны ЦНС**– головные боли, атаксия, нарушение координации, спутанность;
- **Почек** – интерстициальный нефрит;
- **Иммуноаллергические реакции**– тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Гликопептиды

Ванкомицин

Спектр активности:

- резистентные Гр (+) MRSA, ARE
- анаэробы (+ Clostridium difficile)

Недостатки:

- Медленное бактерицидное действие
- Низкие концентрации в тканях, ликворе
 - Субклиническая эффективность (ИЭ)
 - Рецидивы инфекции
- Переносимость и токсичность
- Резистентные энтерококки
- Стафилококки со сниженной чувствительностью
 - Документированный неуспех терапии

Режим дозирования: 30-40 мг/кг/сут, не более 2 г/сут через 12 часов, продолжительность введения не менее 1 часа.

Гликопептиды - показания

- Инфекции вызванные *S.aureus* OSSA și ORSA;
 - Стафилококковые инфекции при аллергии к β -лактамам АБ;
 - Тяжелые инфекции с *Enterococcus* spp., *B.cerreus*, *F. meningosepticum*;
 - Инфекционный эндокардит вызванный *str.bovis* при аллергии к β -лактамам АБ;
 - Инфекционный эндокардит вызванный *E. faecalis* (в сочетании с гентамицином);
 - Менингит вызванный *Strp. pneumoniae*, резистентный к пенициллинам;
- Эмпирическое лечение тяжелых предполагаемых стафилококковых инфекций:
- Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или искусственной (в сочетании с гентамицином);
 - Сепсис ассоциированный с катетером;
 - Посттравматический и/или послеоперационный менингит (в сочетании с цефалоспорином III поколения или фторхинолоном);
 - Перитонит при перитонеальном диализе;
 - Нейтропеническая лихорадка (при недостаточности первоначальной терапии).
 - Внутрь при псевдомембранозном колите *Cl.difficile*;
 - Для профилактики инфицирования ран после ортопедических и кардиохирургических вмешательств (при подозрении на метициллинрезистентные штаммы)
 - Профилактика эндокардита у лиц высокого риска.

Побочные эффекты Ванкомицина

■ Гипотония

■ аллергические реакции (эритема и крапивница, лихорадка, озноб, синдром Stivens-Djonson, шок анафилактический)

■ Псевдомембранозный колит

■ Кожные реакции

■ Флебиты

■ Нефротоксичность

■ Ототоксичность

■ лейкопения, нейтропения, (агранулоцитоз), анемия, тромбоцитопения, эозинофилия;

- Синдром красного человека (Red-neck / red-man syndrome)
Обусловлен выбросом гистамина при быстром введении ванкомицина. Не является показанием для отмены препарата

синдром “красного человека” Vancomіісна



Полимиксины - показания

Polimixina M topic-

местно:

- Наружный отит;
- Язвы роговицы и дряповерхностные инфекции глаз (în deosebi, provocate de bac. piocianic);
- Профилактика и лечение инфекций кожи;
- до, во время и после хирургических вмешательств – reduce infectarea plăgii.
- Аэрозоль- Инфекции легких вызванные грам- м/о (în primele zile);
- эндолюмбально – при менингите вызванном bac.piocianic;
- внутрь: - диспептические нарушения кишечной палочкой у детей; острая и хроническая бацилярная дизентерия.

Polimixina B

- Парентерально –тяжелые инфекции грам- м/о (rezistenți la aminoglicozide, fluorchinolone, cefalosporine,).

Colistina

- Пневмонии вызванные Ps.aeruginosa у детей с муковисцидозом
- Заболевания вызванные грам-отрицательными микробами резистентные в другим аетибиотикам

Полимиксины – побочные эффекты

Высокотоксичны, особенно при системном введении

- **Нефротоксичность** - протеинурия, цилиндрурия и гематурия, потом снижение гломерулярной фильтрации и повышении азотемии. гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия
- **нейротоксичность** – парезы в области рта, головокружение, нарушения зрения, вегетативная нестабильность, спутанность;
- **Пралич скелетных мышц** с остановкой дыхания из-за нервно-мышечного блока;
- **Местное раздражающее действие, менингеальные реакции** при эндолюмбальном введении;
- Редко аллергические реакции.

Фузидин - показания

- Инфекции вызванные грам+ м/о (stafilococi, streptococi);
- остеомиелит (острый и хронический), септические артриты,
- Инфицирование протезов и средств для остеосинтеза;
- Сепсис стафилококковый;
- Инфекции кожи и мфгких тканей;
- Псевдомембранозный колит и диарея ассоциированная с *Clostridium difficile*;
- Местно мазь в сочетании с глюкокортикоидами при инфицированных дерматозах.

Фузидин – побочные эффекты

- частота 10-20%;
- ЖКТ легкие или умеренные- тошнота, рвота, боль в животе, понос, транзиторное повышение трансаминаз, стаз желчи, желтуха;
- Аллергические реакции, эозинофилия,
- редко - тромбоцитопения;
- в/в - фледиты, тромбофлебиты

Резистентность

Природная и приобретенная;

- **Стрептомициновый тип „быстрый”** – мутации отмечаются через 1 или 2 контактов с АБ и не зависит от дозы (streptomycină, rifampicină, novobiocină., macrolide, fuzidină);
- **Пеницилиновый тип, «медленный»** – развивается через много мутаций и зависит от дозы (peniciline, cefalosporine, tetraciclina, cloramfenicol, polimixine, vancomycină);
- **Хромозомная** - transferul materialului genetic încadrat în cromozomi prin intermediul mutațiilor spontane sau depresiei genelor ce controlează sinteza de enzime;
- **Внехромозомная** - informația despre rezistență se conține în plasmide- elemente de ADN, care cuprind factori S, responsabili de rezistență. Se transmite între aceleași tulpini de germeni sau la tulpini diferite, dar limitat între germenii, aparținând la specii sau genuri diferite.

Биохимические механизмы резистентности

- 1. Продукция ферментов разрушающие АБ:**
 - Бета-лактамазы разрушающие *penicilinele* și *cefalosporinele*;
 - ацетилазы, аденилазы, фосфорилазы – *aminoglicozidele*;
 - **фосфотрансферазы** - *macrolide*
- 2. М/о изменяют транспортные системы (glicopeptidele);**
- 3. У м/о происходит алтерация места действия АБ (*macrolide*, *aminoglicozide*, *tetraciclina*, *ansamicine*).**
- 4. У м/о изменяются метаболические пути.**
- 5. М/о продуцируют ферменты выполняющие собственные метаболические функции, но не чувствительные к АБ.**
- 6. М/о вырабатывают системы вывода АБ из микробной клетки (*macrolidele*, *tetraciclina*)**

Генетические механизмы резистентности

- **Конъюгация** – передача материала путем непосредственного контакта через плазматические мосты (развивается быстро и даже полирезистентность):
- **трансформирование** – процесс передачи материала содержащий ДНК (целые молекулы или фрагменты) от резистентных с чувствительным м/о.;
- **трансдукция** – передача генетического материала, обуславливающий резистентность через малые фрагменты геномы при помощи бактериофагов.

Пути преодоления резистентности

- Синтез и использование АБ резистентных к ферментам м/о (peniciline și cefalosporine de gen. III și IV, aminoglicozide semisintetice);
- Синтез вещества ингибирующие ферменты вырабатываемые м/о (acidul clavulonic, sulbactamul etc.);
- Синтез новых антибиотиков;
- Использование повышенных доз;
- Временное изъятие АБ из использования (6-12 luni);
- Запрещение местного неаргументированного использования АБ.

ВОЗ м/о с опасной резистентностью

I gr. – с угрожающей степенью

- *Acinetobacter baumannii* - резистентный к карбапенемам
- *Pseudomonas aeruginosa* – резистентный к карбапенемам
- *Enterobacteriaceae* - резистентный к карбапенемам, продуцирующие бета-лактамазы широкого спектра

II gr.- с высокой степенью

- *Enterococcus faecium*- резистентный к vancomicină
- *Staphylococcus aureus* – резистентный к meticilină, умеренно резистентный к vancomicină
- *Helicobacter pylori* – резистентный к claritromicină
- *Campylobacter* spp.- резистентный к fluorchinolone
- *Salmonellae* - резистентный к fluorchinolone
- *Neisseria gonorrhoeae*, - резистентный к cefalosporine, fluorchinolone

III gr. – с умеренной степенью

- *Streptococcus pneumoniae* - резистентный к penicilină
- *Haemophilus influenzae* - резистентный к ampicilină
- *Shigella* spp. - резистентный к fluorchinolone

Противостафилококковые АБ

- **Staphylococcus aureus**

Чувствительные к метициллину (оксацилину):

- I линии: oxacilină, dicloxacilină, flucloxacilină, cefazolină
- резервные: Vancomicină, cefalosporină gen.III-IV, clindamicină, eritromicină

Резистентные к оксациллину:

- I линии: Vancomicină
- Резервные : teicoplanină, fluorchinolone (levofloxacină, moxifloxacină) rifampicină, linesolid

Резистентные к ванкомицину

- Linesolid, eperesolid

АБ против грам- м/о

Pseudomonas aeruginosa

- **I линии:** Peniciline antipseudomonas, cefalosporine III-IV gen. (+aminoglicozidă în infecții grave,, ciprofloxacină (infecții urinare)
- **резервные:** Aztreonam sau imipenem (+aminoglicozidă în infecții grave), ceftazidimă + aminoglicozidă, ciprofloxacină + penicilină antipseudomonas sau aminoglicozidă (infecții grave);

Haemophilus influenzae

- **I линии:** Ceftriaxon sau cefotaxim, cloramfenicol, amoxicilină-clavulanat
- **Резервные:** Doxyciclină, cefuroxim axetil, ciprofloxacină, aztreonam, azitromicină

АБ против грам- м/о

Enterobacter spp

- I линии: Aminoglicozide, imipenem. Пенициллины широкого спектра,
- Резервные: fluorchinolone, cefalosporine IV și V generație;

Proteus mirabilis și vulgaris

- I линии: aminoglicozide, cefalosporine gen.III
- Резервные: Amoxicilină-clavulanat, aztreonam, imipenem, fluorchinolone;

Serratia

- I линии: Imipenem, ceftaximă, cefotetan sau cefalosporină gen.III, пенициллины широкого спектра+ aminoglicozidă
- резервные: ampicilină, cloramfenicol aztreonam, penicilină antipseudomonas+inhibitori beta-lactamaze

Сочетания АБ

Критерии:

Спектр действия (acțiunea sinergică pe un agent concret sau lărgirea agenților ce pot fi curinși de asociere);

Механизм действия и антибактериальный эффект;

Побочные эффекты (neadecvate asocierile cu efecte adverse similare sau potențial toxic major).

Показания для сочетанного применения АБ

1. Эмпирическое лечение (возбудитель неизвестен)

- тяжелые инфекции – до установления, идентификации и определения чувствительности

2. Полимикробные инфекции:

- Перитонит при перфорации кишечника;
- эндометрит;
- Инфекции после гистерэктомии (agenți gram- și anaerobi);
- Больные с нейтропенией (противоопухолевыми препаратами) – infecții cu bacterii endogene (E.coli, Klebsiella, Pr.mirabilis, Ps.aeruginosa, Staph.aureus).

3. Потенцирование по отношению к определенному м/о:

- Эндокардит энтерококковый или с Str.viridans;
- туберкулез; - тяжелые инфекции Ps.aeruginosa;
- Инфекции с Staph. Aureus și Staph. Epidermidis

4. Предупреждения резистенности:

- туберкулез; - инфекции с H.pylori; - инфекции со стафилококками

Сочетания антибиотиков

наиболее рациональные:

- Бета-лактамы + аминогликозиды;

разрешенные (для расширения спектра действия):

- Бета-лактамы + макролиды, линкозамиды;
- аминогликозиды + фторхинолоны, ко-тримоксазол;
- макролиды, линкозамиды + фторхинолоны, ко-тримоксазол;
- Тетрациклины, хлорамфеникол + макролиды, линкозамиды;
- Тетрациклины, хлорамфеникол + фторхинолоны, ко-тримоксазол;
- аминогликозиды + tetracycline, chloramphenicol;
- Бета-лактамы + фторхинолоны;
- между Бета-лактамы.

Сочетания антибиотиков

антагонистические сочетания:

- Бета-лактамы + Тетрациклины, хлорамфеникол ;

сочетания не рекомендованные:

- аминогликозиды + полимиксины;
- тетрациклины + хлорамфеникол;
- макролиды + линкозамиды;

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- 1. ПЭ на месте применения (внутрь, в/м; в/в; эндолюмбально; внутрибрюшинно etc.);**
- 2. токсические ПЭ (нефротоксичность; гепатотоксичность; ототоксичность; нейротоксичность; медулотоксичность etc.);**
- 3. аллергические ПЭ (generale; cutaneo-mucosae; pulmonare; renale; dermatologice; soc anafilactic etc.);**
- 4. биологические ПЭ (дисбактериоз; супраинфекция);**
- 5. бактериологические ПЭ (реакция обострения; эндотоксический шок);**
- 6. метаболические ПЭ (дисметаболизм; гипо- и авитаминозы);**
- 7. эмбриотоксичность, тератогенность, фетотоксичность;**
- 8. ПЭ у новорожденных и грудных детей;**
- 9. нарушение постинфекционного иммунитета (реинфекции; хронизация и др.);**
- 10. лекарственные взаимодействия (с растворителями; с др. антибиотиками, с др. лекарствами).**

Благодарю за внимание!



**Желаю как можно рациональнее
выбрать антибиотики**