**Лекция №** **3**

**Тема «**Антибиотики узкого спектра противомикробного действия»

**План лекции:**

1) Понятия «антибиотик» и «резистентность».

2) Антибиотики, нарушающие синтез микробной стенки.

3) Пенициллины.

4) Цефалоспорины.

Антибиотики это вещества микробного происхождения, а так же полусинтетические и синтетические способные избирательно подавлять жизнеспособность чувствительных к ним микроорганизмов.

Открытие антибиотиков является одним из крупнейших достижений современной науки. На сегодняшний день исследовано более 5500 , но применяется около 80 антибиотических веществ, и множество лекарственных форм на их основе. Постоянно ведутся поиски новых препаратов этого ряда, что связано с развитием устойчивости (резистентности) микробов к существующим антибиотикам. Различают естественную и приобретенную резистентность.

Антибиотики классифицируются по химической структуре и по механизму действия.

**1.Антибиотики, нарушающие синтез микробной стенки.**

Сюда относят пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы, которые по химическому строению являются бета-лактамами, т.е. имеют в составе своей молекулы бета-лактамное кольцо и глюкопептиды. Все бета-лактамы оказывают бактерицидное действие на чувствительных к ним микроорганизмов для организма человека малотоксичны. Препараты разных групп различаются по спектру действия и устойчивости к бета-лактомазам. Механизм действия общий для всей группы.Клеточная стенка у бактерий имеет жесткую структуру, такая структура отсутствует у животных , она определяет форму микроба и обеспечивает надежную защиту от разрушения, имеет высокое внутреннее осмотическое давление и угнетение синтеза микробной стенки антибиотиком приводит к лизису (разрушению) микроорганизма. Бета-лактамы необратимо ингибируют транспептидазу- фермент, который обеспечивает пептидные связи между пептидогликанами, из которых и состоит клеточная стенка бактерий. При нарушении синтеза клеточной стенки бактерии подвергаются саморазрушению(лизису).

**Пенициллины.** Первым антибиотиком стал пенициллин, открытый Флемингом в 1929 г. В нашей стране впервые пенициллин был выделен Балязиной и Ермольевой в 1942 г. Пенициллин был выделен из плесневого гриба Penicilliuma. Вслед за пенициллином в 1943 г. был выделен антибиотик стрептомицин, а в конце 40-х годов были получены антибиотики тетрациклинового ряда.В 1957 г. из природных пенициллинов была выделена 6-аминопенициллановая кислота и на ее основе были начаты разработки полусинтетических препаратов пенициллинового ряда уже без участия гриба( в колбе). Полный синтез пенициллинов слишком дорог, к тому же полусинтетический путь позволил получить препараты с различными свойствами: устойчивые к соляной кислоте желудочного сока, устойчивые к микробным ферментам бета-лактамазам, с более широким спектром противомикробного действия. Пенициллины активны против большинства грамположительных бактерий некоторых стафилококков(но большинство стафилококков устойчивы), стрептококков, пневмококков, менингококков), некоторых грамотрицательных кокков( гонококки возбудителя газовой гангрены, брюшного тифа, столбняка дифтерии, сибирской язвы спирохет(возбудителей сифилиса, возвратного тифа, лептоспироза). Природные пенициллины (бензилпенициллин, его натриевая, калиевая, новокаиновая соли, бициллин-1, бициллин-5, феноксиметилпенициллин) и сейчас получают биосинтетическим путем , но они не стойки при приеме внутрь, поэтому применяются только парентерально. Причем , они быстро инактивируются в организме , поэтому требуется для поддержания постоянной терапевтической концентрации в крови, вводить антибиотик через каждые 4-6 часов, строго выдерживая временные интервалы введения.

Бензилпенициллин.В терапевтических концентрациях вызывает гибельстафилококков, стрептококков, пневмококков, менингококков, возбудителей газовой гангрены, столбняка, дифтерии, сибирской язвы, а так же спирохет(возбудителей сифилиса, возвратного тифа, лептоспироза).

Он быстро разрушается в ЖКТ поэтому вводится внутримышечно, максимальная концентрация в крови , эффективная против большинства бактерий, наблюдается через 15-30 минут и удерживается в течении 3-4 часов. Ритм введения должен быть выдержан строго, через 4-6 часов в зависимости от введенной дозы. По особым указаниям бензилпенициллин вводят внутривенно (натриевую соль), внутриартериально при остеомиелитах, в спинномозговой канал (эндолюмбально) при менингитах (но нельзя вводить калиевую соль т.к. ионы калия оказывают токсическое действие на ЦНС), ингаляционно в форме аэрозолей при гнойных процессах в дыхательных путях, в суставные сумки и серозные полости, внутрикостно для создания ударных концентраций в тканях, куда препарат плохо проникает при системном применении. Быстрая элиминация требует частых иньекций и с целью продления действия антибиотика созданы труднорастворимые, медленно рассасывающиеся препараты, при растворении в воде, образующие суспензию новокаиновая соль бензилпенициллина,бициллин-1(бензатин),бициллин-5(смесь бициллина-1 и новокаиновой соли бензилпенициллина). Показания к применению:Стрептококковые ангины, сепсис, остеомиелит,абсцессы, флегмоны, пневмонии, эндокардиты, отиты, маститы,пневмококковые инфекции: пневмония, менингит, для лечения сибирской язвы, газовой гангрены, столбняка, дифтерии, гонореи, сифилиса, актиномикоза. При данных инфекциях бензилпенициллин является препаратом выбора и превосходит другие антибиотики по эффективности, дает наименьшее число побочных эффектов. Бициллины так же применяют для лечения сифилиса, ревматизма на фоне стрептококковой инфекции, и для круглогодичной профилактики рецидивов ревматизма. Побочные эффекты.Несмотря на низкую токсичность и отсутствие кумуляции бензилпенициллин чаще других антибиотиков вызывает аллергические реакции, которые проявляются в виде сыпи на коже, дерматита, бронхоспазма, анафилактического шока. Это относится и ко всей группе пенициллинов. Поэтому перед применением пенициллинов обязательно проводится проба на переносимость. Наличие сенсибилизации (повышенная чувствительность) требует отказа не только от бензилпенициллина, но и от пенициллинов вообще и назначения антибиотиков других химических классов. Первая помощь при анафилактическом шоке это срочное введение адреналина и антигистаминных средств (димедрола, дипразина и др.). Реже встречается развитие суперинфекции дрожжевыми грибами, чем при лечении антибиотиками широкого спектра действия. Однако характерна суперинфекция нечувствительными к антибиотику бактериями (кишечная, синегнойная палочки, либо микробами с приобретенной резистентностью.

При в/м введении бициллинов наблюдается болезненность, образование инфильтратов, реже асептические некрозы мышцы. Изредка наблюдаются реакции обострения, что связано с освобождением токсических продуктов из микробов при их массовой гибели.

 **«Амписид», «Уназин», «Сулациллин»** комбинация ампициллина с сульбактамом натрия в порошке во флаконах по 0.75 1.5 3.0 разводят ex tempore перед введением в/м , в/в 3-4 раза в сутки.Является пенициллином с **широким спектром** антимикробного действия, активен против грамположительных и грамотрицательных микробов, задерживает рост энтерококков, части штаммов сальмонелл, дизентерийной и кишечной палочек, отдельных штаммов протея. Но не устойчив к пенициллиназам и бета-лактамазам. Кислотоустойчив, быстро, но не полностью всасывается из ЖКТ. Применяется при инфекциях вызванных грамотрицательной флорой у ослабленных больных с плохой переносимостью антибиотиков.

**Амоксициллин «Флемоксин солютаб», «Амосин»,** таблетки по 0.25 0.5 0.75; капсулы по 0.25 и 0.5; порошок и гранулы для приготовления суспензии. **«Флемоклав», «Амоксиклав», «Аугментин», «Клавунат» -** в комбинации с клавулановой кислотой выпускается в таблетках по 0.25 0.5 + 0.125 клавулановой кислоты и порошок для приготовления суспензии.

**«Трифамокс»** (амоксициллин +сульбактам) порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения. Производное ампициллина, **широким спектром** антимикробного действия, лучше всасывается из ЖКТ, выводится с мочой и желчью , где создает высокие концентрации, поэтому успешно применяется для лечения инфекций желче- и мочевыводящих путей. Принимают по 0.5 и 1.0 внутрь с интервалом 6-8 часов, а в/м введение через 4-6 часов.

**Карбенициллин** порошок во флаконах по 1.0, для в/в и в/м введения.Является представителем II поколения полусинтетических пенициллинов с **широким спектром действия,** активен против многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе синегнойной палочки, протея. Но разрушается бета-лактамазами и пенициллиназами. Не устойчив в кислой среде желудка и применяется только парентерально в/в или в/м. Выделяется почками, создавая в моче высокие концентрации, поэтому применяется для лечения инфекций мочевыводящих путей. Низкотоксичен, но вызывает аллергические реакции подобно всем пенициллинам. Рассматривается как препарат резерва , особенно при лечении инфекций, вызванных синегнойной палочкой. Так как к нему быстро развивается резистентность бактерий, его часто комбинируют с аминогликозидным антибиотиком гентамицином.

**Пиперациллин** **«Исипен»** порошок во флаконах по 1, 2, 3 и 4 грамма, для в/в**.** Под названием **«Тазоцин»** в комбинации с тазобактамом. Относится к полусинтетическим пенициллинам III поколения, обладает **широким спектром действия,** отличается более высокой активностью, особенно против синегнойной палочки. Разрушается бета-лактамазами. Хорошо проникает в ткани организма, выводится почками. Кроме аллергических реакций может вызывать при длительной терапии лейкопению, тромбоцитопению, кровотечения. Применяется в/в капельно при тяжелых инфекциях перитоните, менингите, пневмонии, абсцессе легкого, сепсисе, инфекции костей, суставов, кожи, мягких тканей, инфецированных ранах, ожогах, гонорее и др. В/м вводят 2-4 раза в сутки при среднетяжелых инфекциях.

**Цефалоспорины.** По силе и спектру противомикробного действия сходны с пенициллинами, но более устойчивы к бета-лактамазам, эффективны против стафилококковой инфекции, при неэффективности других антибиотиков. Они активны против стрептококков, пневмококков, менингококков, гонококков, возбудителей газовой гангрены, дифтерии, актиномицетов. Подавляют рост сальмонелл, шигелл, кишечной палочки. **Препараты первого поколения** активны против **грамположительной флоры,** некоторых представителей грамотрицательной флоры, устойчивы к действию некоторых бета-лактамаз, высокоактивны против стафилококков, нечувствительных к бензилпенициллину. Но в настоящее время начинают распространяться штаммы с приобретенной резистентностью к препаратам I поколения.Применяют при инфекциях верхних дыхательных путей (тонзиллитах, фарингитах), пневмониях, эндокардите, перитоните, остеомиелите, отитах, синуситах, фурункулезах, раневых инфекциях, ожогах, инфекциях мочевыводящих путей, для профилактики хирургических инфекций. Плохо проникают через ГЭБ. Цефазолин не всасывается при приеме внутрь, его вводят в/м или в/в по 0.5-1.0 каждые 6-8 часов; Цефалексин хорошо резорбируется, его назначают внутрь в капсулах, таблетках, суспензии по 0.25-0.5 4 раза в сутки.

**Цефалоспорины II поколения** устойчивы к действию многих бета-лактамаз, и активны против большего числа **грамотрицательных бактерий,** но слабее в отношении грамположительных. Цефаклор назначают внутрь в капсулах по 0.25 3 раза в сутки, при инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей, отитах, гонорее и др. Цефуроксим хорошо проникает через ГЭБ, его вводят в/в через каждые 8-12 часов при менингитах, вызванных менингококками и гемофильной палочкой. **Цефалоспорины III поколения** в настоящее время наиболее многочисленна, отличаются высокой активностью против **грамотрицательных бактерий,** резистентных к другим антибиотикам и синегнойной палочки.

Но менее активны против грамположительных(стафилококки, стрептококки, энтерококки), по сравнению с препаратами I и II поколения. Все препараты устойчивы к бета-лактамазам, лучше других проникают через ГЭБ, кроме Цефопиразона. Выводятся из организма через почки в неизмененном виде, кроме Цефтриаксона и Цефопиразона, которые выводятся с желчью. Применяют для лечения инфекций уха, горла, носа, сепсиса, менингита, эндокардита, инфекции костей, мягких тканей, брюшной полости. Вводят в/в и в/м по 1.0-2.0 до 4.0 1-2 раза в сутки, Цефтазидим в/м 2-3 раза в сутки. **Цефалоспорины IV поколения** имеют наиболее **широкий спектр действия,** они активны и против грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе и синегнойной палочки, но слабо активны против анаэробов, высокоустойчивы к бета-лактамазам, хорошо проникают в органы и ткани, в том числе в ЦНС. Применяют при инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей, сепсисе, хирургической инфекции и для «эмпирической» терапии при смешанных инфекциях. Вводят в/в и в/м по 2.0-4.0 каждые 12 часов. Все цефалоспорины могут вызывать аллергические реакции, и при установленной непереносимости у больного пенициллинов, их назначать нельзя. При приеме внутрь могут вызывать тошноту, рвоту, понос, дисбактериоз.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1.Что такое бета-лактамы?

2.Что такое бета-лактамазы?

3.Какие вещества называют «ингибиторы бета-лактамаз»?

4.Какие новые свойства приобретают «защищенные» пенициллины?

5.Почему цефалоспорины схожи по своим характеристикам с пенициллинами?

6.Чем отличаются цефалоспорины 1 и 4 поколений?

**Рекомендуемая литература:**

**Обязательная:**

1. [Фармакология с рецептурой : учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей / под ред. В. М. Виноградова. - 5-е изд., испр. - СПб. : СпецЛит, 2009. - 864 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785299004021.html)

2. [Фармакология с общей рецептурой : учеб. / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с. : 26 ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414378.html)

3. [Фармакология с общей рецептурой : учебник / Д. А. Харкевич. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 464 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970416662.html)

**Дополнительная:**

**1**. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-16-е изд., перераб., испр. И доп.-М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010.-1216с.

**2**. [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425183.html)

**3.** [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970407103.html)

**4**. [Фармакология: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400 с.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN5970402605.html)

**5.** [Фармакология : учебник. - 10-е изд., испр., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408506.html)

**6.** [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учебное пособие / Д. А. Харкевич, Е. Ю. Лемина, В. П. Фисенко, О. Н. Чичен ков, В. В. Чурюканов, В. А. Шорр ; под ред. Д. А. Харкевича. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 488 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970412824.html)

**7**. [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / Р.Н. Аляутдин, Т.А. Зацепилова, Б.К. Романов, В.Н. Чубарев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 400 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970410561.html)

**8.** [Основы фармакологии : учебник. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408964.html)

**Интернет-ресурсы:**

1.Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента (Электронный ресурс) URL: [http://www.rlsnet.ru/book Pharmacology.htm](http://www.rlsnet.ru/book%20Pharmacology.htm)

**Электронные ресурсы:**

1.Электронная библиотека по дисциплине. Лекция по теме: **«**Антибиотики узкого спектра противомикробного действия».