

Антибиотики. Побочные явления и осложнения антибиотикотерапии. Принципы рациональной антибиотикотерапии.

Калугина Д.Ю., Кузнецова Ю. Е., Редозубова Е. В., Селиванова О.А.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», e-mail:

Антибиотики представляют собой самую многочисленную группу лекарственных средств. Так, в России в настоящее время используется 30 различных групп антибиотиков, а число препаратов (без учета неоригинальных) приближается к 200. Польза антибиотиков является неоспоримым фактом. Важно то, что они приносят пользу и даже могут спасти человеческую жизнь только в том случае, когда лекарственные препараты и другие виды лечения не помогают. Антибиотики способны препятствовать развитию практически всех видов микробов. Доля антибиотиков на рынке лекарственных препаратов в разных странах составляет от 6 до 21%, при этом имеется четкая тенденция к увеличению использования препаратов данной группы. Риск появления побочных явлений и осложнений определенно есть. В нашей статье мы поднимаем одну из актуальных проблем, такую как ошибки при использовании антибиотикотерапии.

Ключевые слова: антибиотики, побочные явления, осложнения, рациональная антибиотикотерапия, лечение.

Key words: Antibiotics. Side effects and complications of antibiotic therapy. Principles of rational antibiotic therapy.

Kalugin DY, Y. Kuznetsov, Redozubova EV, Selivanov OA

Medical University "Perm State Pharmaceutical Academy», e-mail:

Antibiotics form the largest group of drugs. For example, in Russia it is currently used 30 different groups of antibiotics, and the number of drugs (except non-original) is close to 200. The use of antibiotics is an indisputable fact. Importantly, they are beneficial and may save human lives even when other drugs and treatments do not help. Antibiotics are able to inhibit the development of almost all kinds of germs. Ratio of antibiotic drugs on the market in different countries is from 6 to 21%, while there was a clear trend toward increasing use of drugs of this group. The risk of side effects and complications is definitely take place. In this article we raise one of the most pressing problems, such as errors in the use of antibiotic therapy

В настоящее время под термином антибиотики понимают продукты жизнедеятельности любых живых организмов, обладающих высокой биологической активностью по отношению к определенным группам микроорганизмов или клеткам злокачественных опухолей, избирательно задерживающих рост или полностью подавляя развитие.

Современная классификация антибиотиков разработана в Государственном центре по антибиотикам (С.М.Навашин, 1994), в соответствии с которой они характеризуются по механизму действия, химической структуре, противомикробному спектру, типу действия на клетку.

По химическому строению антибиотики делятся на:

1. Бета-лактамы - включают большую группу препаратов, общим для которых является наличие бета-лактамного кольца. В зависимости от строения второй части

бициклического кольца, бета-лактамы антибиотики разделяются на пенициллины, цефалоспорины, каропенемы, монобактамы.

а) Пенициллины. Родоначальником пенициллинов является бензилпенициллин-антибиотик природного происхождения, продукт жизнедеятельности грибов рода *Penicillium*. Основной химической структурой пенициллинов является б-аминопенициллиновая кислота.

Классические пенициллины – это препараты с преимущественной активностью в отношении грамположительных бактерий. Модификацией молекулы путем присоединения к ней разных радикалов в положении 6 удалось получить полусинтетические антибиотики с более широким спектром действия и благоприятной фармакокинетикой. Недостатки: узкий спектр действия, большая частота аллергической реакцией, быстро выводятся из организма (кроме бициллина), быстро формируется устойчивость микробов за счет образования бета-лактамаз-ферментов, разрушающих бета-лактамы кольцо. [1]

В связи с широким распространением резистентных к антибактериальным препаратам микробов, вызванных продукцией ими бета-лактамаз, были созданы препараты, получившие название ингибиторы «бета-лактамаз». Они имеют свойство необратимо инактивировать широкий спектр бета-лактамаз, продуцируемых различными микроорганизмами. К ним относят клавулановую кислоту, сульбактам, тазобактам. [3]

К препаратам содержащим пенициллины и ингибиторы бета-лактамаз-защищенным пенициллинам-относят сочетания ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, тикарциллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам. Эти препараты применяются для лечения инфекции различных локализаций (дыхательные пути, мочевыделительная система, кожа и мягкие ткани, брюшная полость, малый таз и др.), особенно при высоком риске наличия возбудителя, продуцирующего бета-лактамазы.

Наиболее частые осложнения при приеме пенициллинов это аллергические реакции. Иногда это кожные высыпания, дерматиты, лихорадка. Более тяжелые случаи характеризуются отеком слизистых оболочек, артриты, поражение почек. Наиболее тяжелым является анафилактический шок. Иногда анафилактический шок может закончиться летально.

б) Цефалоспорины. Имеют в своей основе 7-аминоцефалоспориновую кислоту. Выделяют четыре поколения цефалоспоринов.

Цефалоспорины 1 поколения (цефазолин, цефалексин) активны преимущественно в отношении грамположительных кокков (стафилококков, стрептококков и др.) и некоторых грамотрицательных бактерий.

Цефалоспорины 2 поколения (цефуроксим, цефаклор) обладают более широким спектром действия по сравнению с препаратами 1 поколения за счет наличия активности в отношении грамотрицательных бактерий.

Цефалоспорины 3 поколения (цефотаксим, цефтриаксон) имеют более высокую активность в отношении различных грамотрицательных бактерий (энтеробактерии, гемофилуса, гонококков, менингококков) по сравнению с цефалоспоридами 2 поколения. Кроме того, некоторые цефалоспорины 3 поколения (цефтазиди) активны в отношении синегнойной палочки.

Цефалоспорины 4 поколения (цефепим, цефпиром) - химической особенностью данных препаратов является их биполярная структура, что обеспечивает быстрое проникновение молекулы через наружную мембрану бактерий. Цефалоспорины 4 поколения характеризуются более широким спектром антимикробной активности по сравнению с цефалоспоридами 3 поколения. Они высокоактивны как в отношении большинства грамотрицательных бактерий, в том числе продуцирующих бета-лактамазы, включая синегнойную палочку, так и в отношении грамположительных бактерий.

Среди цефалоспоринов также существуют защищенные препараты, в частности цефоперазон/сульбактам. Этот лекарственный препарат представляет собой фиксированную комбинацию цефалоспоринов 3 поколения с ингибитором бета-лактамаз. Входящие в его состав препараты оказывают синергидное антимикробное действие на многие резистентные микроорганизмы. Препараты успешно применяются для лечения заболеваний дыхательных и мочевыводящих путей, хирургических и гинекологических инфекций.[4]

в) Карбапенемы (имипенем, меропенем) характеризуются наиболее широким спектром противомикробной активности среди всех бета-лактамовых антибиотиков. Они в отношении грамположительных грамотрицательных аэробных бактерий, анаэробов, более устойчивы к действию бета-лактамаз.

г) Монобактамы или моноциклические бета-лактамы, в клинической практике применяется один препарат - азтреонам, имеющий узкий спектр антибактериальной активности. Воздействует на аэробную грамотрицательную флору.

Бета-лактамовые антибиотики применяются при инфекциях дыхательных путей, мочевыводящих путей, гнойных процессах различной локализации, внутрибольничных инфекциях.

2) Аминогликозиды. Среди этой группы выделяют препараты 3х поколений.

Аминогликозиды 1 поколения (стрептомицин, канамицин) в настоящее время применяются ограниченно, преимущественно во фтизиатрии.

Аминогликозиды 2 поколения (гентамицин, тобрамицин) и 3 поколения (амикацин) широко применяются в клинической практике.

Аминогликозиды обладают широким спектром противомикробной активности, но препараты слабо действуют на стрептококки, не активны в отношении анаэробных бактерий. Эти антибиотики используются при лечении туберкулеза, инфекции дыхательных путей, септических состояний. Аминогликозиды способны вызывать вестибулярные нарушения, нефротоксичность, нейромышечную блокаду и аллергические реакции [5]

3) Гликопептиды. К этой группе относятся природные антибиотики-ванкомицин и тейкопланин. Гликопептиды являются препаратами выбора при внутрибольничных инфекциях, вызванных устойчивыми формами стафилококка, энтерококка.

4) Липопептиды. Группа препаратов представлена, предложенным в последнее время антибиотиком даптомицином, который активен по отношению к грамположительным микробам, в том числе к устойчивым штаммам.

5) Макролиды. Это природные вещества или полусинтетические соединения, которые содержат 14, 15 или 16-членное лактамное кольцо. Ранние макролиды активны, главным образом, по отношению к грамположительным и «атипичным» возбудителям (хламидии, риккетсии, микоплазмы), обладают более высокой токсичностью (эритромицин, рокситромицин). Новые макролидные антибиотики высокоактивны, реже вызывают побочные действия, более удобны в применении (кларитромицин, азатромицин). Эти антибиотики используются при лечении инфекций дыхательных путей, инфекций, передающихся половым путем.

б) Тетрациклины обладают широким спектром противомикробной активности. Наибольшее клиническое значение имеют тетрациклин и диксициклин, которые используются для лечения хламидиозов, риккетсиозов, некоторых зоонозов. Недостатки: гепатотоксичность, тератогенность, развитие резистентности бактерий, приобретенной в процессе их многолетнего использования. Антибиотики тетрациклинового ряда относительно малотоксичные препараты. Однако при длительном применении могут давать серьезные осложнения. Накапливаясь в печени тетрациклины могут вызывать желтуху, гипопротромбинемия и нарушение свертываемости крови. Описаны тяжелые случаи некроза печени с летальным исходом. Способность тетрациклинов накапливаться в костях может

привести к задержке роста костей в длину, нарушению развития зубов, окраска зубов в желто-коричневый цвет и раннему кариесу у детей.

7) В группу линкозамидов входят природные антибиотики линкомицин и его полусинтетический аналог клиндамицин. Они активны по отношению к грамположительным бактериям, преимущественно к коккам. Используются в качестве препаратов резерва, когда неэффективны другие антибиотики.

8) Группа оксазолидинонов линезолид- первый представитель данного класса. Он проявляет высокую активность по отношению к грамположительным микроорганизмам (стафилококки, энтерококки, превмококки). Также является препаратом резерва.

9) Группа полимиксинов характеризуется узким спектром активности и высокой токсичностью. Это соединения активны по отношению к грамотрицательным бактериям. Природной устойчивостью обладают грамотрицательные кокки и вся грамположительная флора. Препараты этой группы применяют при тяжелых инфекциях, вызванных синегнойной палочкой и резистентной грамотрицательной микрофлорой.

10) Группа левомицитина характеризуется широким спектром противомикробной активности, бактериостатическим действием. Недостатки: левомицитин угнетает кровообращение, у новорожденных вызывает «синдром серой асфиксии». В настоящее время имеет ограниченное применение, используется при бактериальном менингите, брюшном тифе. Левомицитин может нарушать зрение, слух, вызывать психические расстройства, а также вызывать аллергические реакции в виде сыпей на коже.

По спектру действия антибиотики делятся на:

1. Антибиотики узкого спектра действия (влияют преимущественно на грамположительные бактерии, например, пенициллин, эритромицин)
2. Антибиотики широкого спектра действия (угнетают рост грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, например, гентамицин, цефалоспорины 2-4 поколений)
3. Антибиотики со специфической активностью: противотуберкулезные, противогрипковые, антипротозойные, противоопухолевые)

Противомикробные препараты, или антимикотики, представляют собой обширный класс разнообразных химических соединений как природного происхождения, так и полученные синтетическим путем, которые обладают активностью в отношении патогенных грибов. В зависимости от их химической структуры они разделяются на несколько групп,

отличающихся по спектру активности, фармакокинетике: полиены (нистатин, леворин, амфотерицин В), азолы (кетоназол, флуконазол, итраконазол – для системного применения, клотримазол, миконазол – для местного применения), эхинокандины (каспофунгин), флюоропиримидины (флуцитозин), аллиламида (тербинафин), препараты разных групп (гризеофульфин, аморолифин).

Говорить о принципах антибиотикотерапии — это значит постулировать те вопросы, на которые должен обязательно ответить врач, когда выбирает лечебный препарат и его дозу.

Совершенно очевидно, что антимикробные препараты в разных клинических ситуациях не равноценны, одни полезны, а другие нет, одни опасны, другие безвредны, одни экономически целесообразны, другие недопустимо затратны. Вопросов много, но есть базовые, принципиальные, без ответа на которые антибиотикотерапии быть не может. Их многократно формулировали с разной степенью убедительности.[5]

Принципы рациональной антибиотикотерапии:

1. Микробиологический: необходимо наличие показаний для использования антибиотиков; в терапии вирусных инфекций не целесообразно использовать антибиотики, обладающие способностью угнетать рост бактерий. Антибиотики необходимо назначать в соответствии с чувствительностью к ним конкретного возбудителя заболевания.
2. Фармакологический: назначение антибиотиков в соответствии с фармакокинетикой противомикробного средства. Препараты нужно назначать в такой дозе и вводить так часто, чтобы обеспечить его среднюю терапевтическую концентрацию в тканях и жидкостях макроорганизма на протяжении всего курса терапии. Путь введения определяется биодоступностью антибиотика, тяжестью заболевания, локализацией паталогического процесса. Применяется внутримышечное, внутривенное введение, per os, в виде ингаляций, местно (накожно, в виде глазных капель), per rectum, внутривлагалищное введение (в брюшную полость)
3. Клинический – выбор антибиотика, его дозы и способа введения производится с минимальным повреждающим действием препарата на макроорганизм. Следует определить переносимость антибиотика, учесть пол, возраст, сопутствующую патологию пациента.
4. Эпидемиологический: назначение антибактериального препарата с учетом устойчивости микроорганизма в среде, окружающей больного (в стационаре, географическом регионе).

5. Фармацевтический – назначение противомикробного средства с учетом соблюдения сроков годности и условий хранения.
6. Адекватное комбинирование. Необходимо правильно сочетать антибиотики разных групп с учетом их спектра и характера действия, побочных эффектов. Например, нельзя комбинировать пенициллины, оказывающих бактерицидное действие на клетку в фазе роста с тетрациклинами, задерживающих рост бактерий. Необходимо рационально сочетать антибиотики с другими лекарственными препаратами (пробиотиками, противогрибковыми средствами, витаминами).
7. Оценка эффективности действия антибиотиков: при проведении курса антибиотикотерапии оценивают динамику симптомов заболевания, динамику лабораторных и бактериологических показаний. Если в течении 2-3 дней отсутствует положительный эффект, следует отменить данный антибиотик и назначить другой.[5]

Сегодня в общественном сознании существует множество точек зрения, причем нередко взаимоисключающих друг друга, о том, что же такое антибиотики, когда и как их надо применять и насколько они опасны для человека. Предположение о том, что истина лежит где-то посередине между крайними точками зрения, вполне разумно, но нуждается в некоторой конкретизации. При длительном применении некоторые антибиотики могут оказывать токсическое действие на центральную нервную систему человека, подавлять его иммунитет, вызывать аллергические реакции. Однако по выраженности побочных явлений они не превосходят другие лекарственные средства.

Суммируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что антибактериальные препараты являются важным, зачастую главным компонентом. Их рациональное и обоснованное применение в большинстве случаев определяет эффективность проводимого лечения.

Список литературы

1. Справочник Видаль – М: АстраФармСервис 1998-1600 с.
2. С. В. Аничков, М. Л. Беленький. Учебник фармакологии. – Л.: Медицина 1968-472 с.
3. И. А. Муравьев. Технология лекарственных форм. – М.: Медицина 1988-480 с.
4. С. М. Навашин, И. П. Фомина. Рациональная антибиотикотерапия. – М.: Медицина 1982-496 с.
5. Т.Ф. Одегова, О.Г. Олешко, Н.В. Новикова. Микробиология. Учебник для фармацевтических ВУЗов. – Л.: Типография ГОУ ВПО ПГФА 2009-377с.
6. Л. С. Страчунский, С.Н. Козлов. Антибиотики: клиническая фармакология. – Смол.: Амипресс 1994-208 с.

7. Д. Н. Синев, И. Я. Гуревич. Технология и анализ лекарств. – Л.:
Медицина 1989-367 с.