

АНТИСЕПТИКА

По механизму действия различают следующие виды антисептики: *механическую, физическую, химическую и биологическую*. Часть применяемых методов сочетает в себе элементы двух или более основных видов антисептики (смешанная антисептика). Существует также понятие комбинированной антисептики, когда одновременно или последовательно применяют несколько основных видов антисептики.

По способу применения различают *общую и местную антисептику*. Последнюю подразделяют на поверхностную и глубокую. При общей антисептике химический или биологический фактор вводят во внутреннюю среду организма (в/в, в/м, эндолимфатически), оказывая воздействие на организм в целом. Местная антисептика подразумевает локальное действие антисептических факторов. При поверхностной антисептике оказывается воздействие на поверхность раны или поражённые гнойно-воспалительным процессом покровы (кожу и слизистые). При глубокой антисептике факторы воздействуют в глубине тканей или в полостях, где локализуется гнойно-воспалительный очаг (введение антибиотиков и химических антисептиков в ткани и полости организма с помощью инъекций, пункций, электрофореза, фонофореза и др.). Данная классификация также обладает некоторой степенью условности, например, внутриартериальное введение антисептиков можно расценивать и как общую антисептику, и как глубокую местную антисептику.

По спектру противомикробного действия различают следующие виды антисептики: а) антисептика универсального спектра действия, направленная на любые виды микроорганизмов (некоторые виды физической и химической антисептики – низкочастотный ультразвук, луч высокоэнергетического лазера, пучок плазмы, йод, хлор, формальдегид, перекись водорода); б) антисептика широкого спектра действия, направленная на основную массу возбудителей хирургической инфекции - грамположительных и грамотрицательных бактерий (антибиотики широкого спектра действия); в) антисептика узкого спектра действия, направленная на небольшую группу микроорганизмов (микобактерии, энтеробактерии, возбудители дерматомикозов и пр.); г) антисептика, снижающая численность популяций микроорганизмов, но не уничтожающую микробную популяцию целиком (механические методы антисептики и химические из группы детергентов).

По направленности действия различают антибактериальную, противовирусную, антигрибковую и антипаразитарную антисептику.

По механизму действия различают антисептику микробицидную и микростатическую. При микробицидной разрушается мембрана микробной клетки, разрыхлённая в фазе митоза. При микростатической нарушается синтез ДНК микроба и предупреждается фаза митоза.

По цели – выделяют антисептику профилактическую, терапевтическую и бинарную (антисептического и дезинфицирующего действия).

1. МЕХАНИЧЕСКАЯ АНТИСЕПТИКА

Уничтожение и удаление микроорганизмов механическими методами (удаление из раны инфицированных инородных тел, повреждённых и нежизнеспособных тканей, инфицированных кровяных сгустков, гнойного экссудата) называют механической антисептикой. Механическая антисептика является основополагающим видом борьбы с хирургической инфекцией, без которого применение всех остальных видов малоэффективно.

Механическая антисептика

Туалет раны	Очищение кожи и раневой поверхности. Удаление инородных тел, сгустков крови и экссудата
Первичная хирургическая обработка	Ревизия раны, при необходимости её расширение. Иссечение краёв, стенок и дна раны. Восстановление целостности тканей.
Вторичная хирургическая обработка	Иссечение нежизнеспособных тканей (некрэктомия). Вскрытие и санация гнойных затёков.
Другие операции и манипуляции	Пункция и вскрытие гнойных очагов. Промывание свищей и полостей (проточно - промывные системы).

Туалет раны проводят практически при любой перевязке и при оказании первой врачебной помощи на месте происшествия. С поверхности раны снимают повязку или покрывающие инородные предметы. Кожу вокруг раны обрабатывают антисептиками. Пинцетом, ножницами и марлевыми шариками удаляют отслоившийся эпидермис, инородные тела, кровяные сгустки и гнойный экссудат.

Любая рана считается инфицированной, но для развития в ране инфекции необходима определённая концентрация микробов. Критическим уровнем загрязнения раны принято считать 10^5 микробных тел в 1 г ткани. Однако, в ряде случаев инфекция может развиваться в ране и при меньшей бактериальной обсеменённости на фоне сниженного иммунитета за счёт сопутствующих заболеваний и, в первую очередь, диабета.

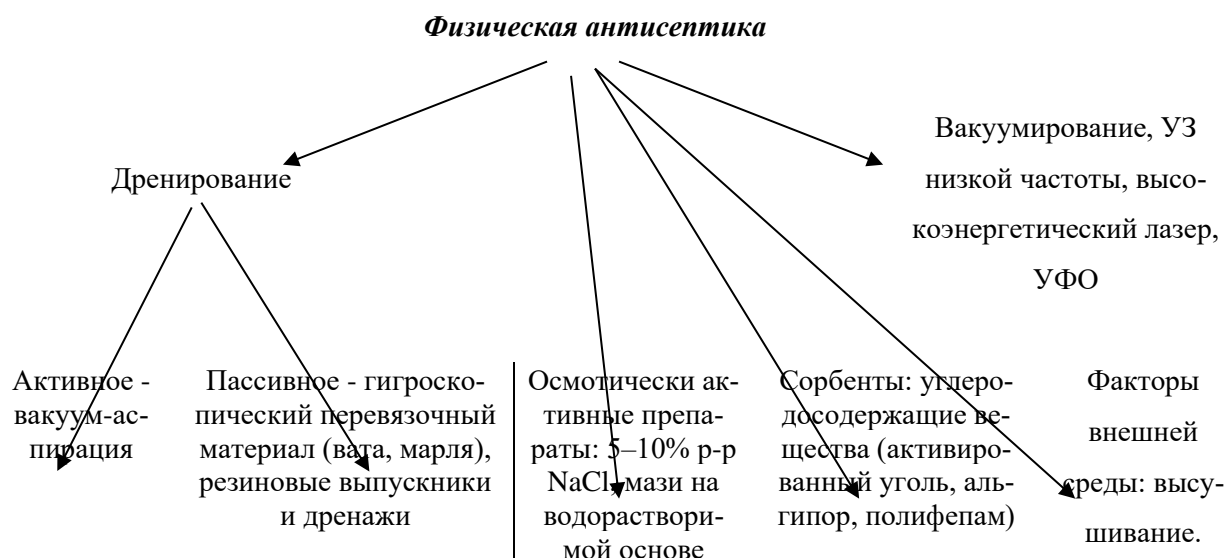
Первичная хирургическая обработка раны позволяет перевести инфицированную рану в стерильную. Вторичную хирургическую обработку раны проводят тогда, когда в ране развилась воспалительная реакция. При этом удаляют из раны некротизированные

ткани, являющиеся для микробов хорошей питательной средой. Углубления, карманы и за­тёки расширяют и обеспечивают свободный отток экссудата.

Если имеется гнойная полость, то гной из неё должен быть эвакуирован пункцией или путём её вскрытия с последующим обеспечением оттока. Эффективность санации по­вышается при промывании полости, применении пульсирующей струи антисептика.

2. ФИЗИЧЕСКАЯ АНТИСЕПТИКА

При физической антисептике используются разнообразные физические факторы, либо непосредственно уничтожающих микробные клетки на ограниченном участке орга­низма (высокая температура, некоторые виды электромагнитного излучения), либо созда­ющих неблагоприятные условия для развития микробов.



Дренирование раны - наиболее часто употребляемый метод физической антисептики. *Капиллярные дренажи* основаны на свойстве жидкости активно продвигаться по узкой трубке со смачиваемой стенкой. Простейшими капиллярными дренажами являются полоски из перчаточной резины, гигроскопические материалы (марля, углеродная ткань и др.). Кратковременная эффективность (до 24 ч) дренажных (фитильных) свойств гигроскопических материалов объясняется выпадением на поверхности дренажа фибрина. *Трубочатые дренажи* чаще всего изготавливают из медицинских пластмасс покрытых силиконом. Для обеспечения оттока из раны естественным путём дренажную трубку устанавливают так, чтобы уровень в какой-либо ёмкости, куда отводят скапливающуюся жидкость, был ниже уровня её в полости, откуда происходит эвакуация. Промывные (проточные, ирригационно-аспирационные) дренажи наиболее эффективны при сохранении герметичности промываемой полости после пунктирования её или наложения герметичных кожных швов

над промываемой полостью. Приводящий и отводящий дренажи при этом обеспечивают возможность постоянного тока антисептика в просвете раны или гнойной полости. Иногда отводящую трубку для повышения эффективности оттока присоединяют к декомпрессионному устройству (аспирационные, вакуумные дренажи).

К осмотически активным препаратам, которыми смачивают оставляемый в ране перевязочный материал, относится гипертонический раствор NaCl, различные химические вещества высокой концентрации (40% раствор сульфата магния, 40% раствор гексаметилентетрамина и др.). Однако, низкомолекулярные вещества через 4 – 6 часов теряют свою дреннирующую способность и быстро мигрируют в раневое отделяемое. Новое поколение осмотически активных препаратов в своей основе имеет высокомолекулярные органические соединения – полиэтиленоксиды (мази на водорастворимой основе – левосин, левомиколь, диоксиколь, йодопионовая мазь и др.). Марля, пропитанная этими мазями, сохраняет гигроскопические свойства до 24 часов.

Поверхностная сорбция по своему механизму похожа на действие осмотически активных препаратов. В качестве материалов, обладающих сорбционными свойствами, чаще всего используют активированный уголь. В последнее время широко используются различные раневые покрытия (специализированные салфетки) содержащие углерод, например «Альгипор» и др.

Постоянное совершенствование различных технических средств воздействия на раневую поверхность и организм в целом позволяет эффективно подавлять жизнедеятельность микробов. Воздействие высокой температуры на поверхность раны приводит к её стерилизации. Хотя метод прижигания раны раскалённым железом имеет сугубо историческое значение, принцип его сохраняется и в наше время в таких современных методах антисептики, выполняемых под обезболиванием, как электрокоагуляция спреем, плазмокоагуляция, воздействие лучами высокоэнергетического углеродного лазера. Высокой эффективностью обладают γ -излучение, вакуум - аспирация, гипербарическая оксигенация и управляемая абактериальная среда. Широко применяются такие технические средства, как УФО и УЗ. Одним из новых направлений в развитии физической антисептики являются экстракорпоральные методы воздействия на микроорганизмы и их токсины: гемосорбция, плазмосорбция и лимфосорбция, плазмферез (удаление жидкой части крови – плазмы и замещение её донорской плазмой или плазмозамещающими жидкостями), УФ экстракорпоральное облучение крови и др.

Высушивание раны обеспечивает образование струпа – своеобразной биологической повязки, под которой микроорганизмы гибнут в результате воздействия факторов иммунитета. При образовании струпа в асептических условиях он предохраняет рану от вторичного

инфицирования. На этом принципе основано заживление ран в гнотобиологических изоляторах.

3. ХИМИЧЕСКАЯ АНТИСЕПТИКА

Уничтожение микроорганизмов с помощью различных химических веществ называют химической антисептикой, а вещества, обладающие антисептическим действием, – химическими антисептиками. По назначению и способу применения различают 2 основные группы химических антисептиков: антисептические средства для наружного применения (обработка кожи, промывание ран и слизистых оболочек) и химиотерапевтические средства, которые вводят внутрь для подавления роста бактерий внутри организма.

Выделяют следующие механизмы противомикробного действия химических антисептиков: деструктивный, окислительный, мембраноактивирующий, а также антиметаболический и антиферментный. Под *деструктивным* понимают процесс необратимого разрушения структур клетки. Таким эффектом обладают 96⁰ этиловый спирт, концентрированный фенол, галогены, кислоты, соли тяжёлых металлов и детергенты. Вначале разрушаются жгутики и фимбрии микроорганизма, что нарушает процесс адгезии и приводит к микростатическому эффекту. Затем разрушаются белки и липиды цитоплазматической мембраны, что означает гибель клетки. *Окислительным* механизмом действия обладают перекись водорода, перманганат калия, галогены. Их действие реализуется через перекисное окисление, в результате чего происходит деструкция или инактивация макромолекул и гибель клетки. *Мембраноактивирующие* антисептики нарушают проницаемость мембран микробной клетки. К антисептикам с подобным действием относятся детергенты, некоторые антибиотики, имидозольные препараты, 70⁰ этиловый спирт, а также фенолы и йодофоры в низких концентрациях. К *антиметаболическим* антисептикам относят структурные аналоги нормальных метаболитов, связывающие активные центры ферментов и блокирующие обмен веществ микробной клетки. Такими антисептиками являются сульфаниламиды. *Антиферментные* антисептики воздействуют на окислительно-восстановительные ферменты клеточной мембраны, а также на экстрацеллюлярные ферменты – токсины, являющиеся факторами агрессии. Антиферментным механизмом действия обладают оксихинолины, инактивирующие металлосодержащие ферменты, тяжёлые металлы и некоторые антибиотики.

3.1. Антисептики преимущественно наружного применения

3.1.1. Группа галоидов

Йода раствор спиртовой 5% для наружного применения (обработка кожи, поверхностных ран) – сильный антисептик, который обладает выраженным дубящим и

микробоцидным действием. Концентрированные растворы могут вызывать ожог, особенно у детей. *Йодонат* и *йодопирон* применяют в виде 1% раствора для обработки операционного поля. *Хлорамина Б 1-3% раствор* – сильный антисептик, который используют для санации ран, промывания полостей, а также для дезинфекции резиновых, пластиковых и металлических инструментов. Препарат обладает выраженным дезодорирующим эффектом. *Гипохлорид натрия*, обладая длительным окислительным действием, в терапевтических концентрациях не повреждает ткани. Используется местно для лечения ран и промывания полостей, а также внутривенно. Препарат обладает выраженным дезинтоксикационным действием за счёт окисления токсинов непосредственно в кровотоке. *Хлоргексидин (губитан)* – обладает широким спектром действия. Водноспиртовой 0,5% раствор применяют для обработки операционного поля, рук хирурга, стерилизации хирургического инструмента. Для промывания операционных ран и полостей используют 0,02% водный раствор.

3.1.2. Соли тяжёлых металлов

Нитрат серебра обладает широким спектром бактерицидного действия. В концентрации 0,5–2% используется как глазные капли с противовоспалительным действием. В концентрации 5-10% обладает дубящим действием и применяется для прижигания избыточных грануляций. *Колларгол* – коллоидный раствор, содержит 70% металлического серебра. Концентрация и показания к применению препарата аналогичны нитрату серебра. *Протаргол* – стойкий коллоидный раствор с высоким содержанием серебра и с такими же показаниями к применению, как и протаргол. *Оксид цинка* – слабый антисептик, практически нерастворим в воде, применяется как присыпка и входит в состав цинковой пасты.

3.1.3. Альдегиды и спирты

Формальдегид – сильный антисептик широкого спектра действия. 4% раствор его применяют для дезинфекции. Более слабые растворы используют для обработки кожи и спринцевания, он является составной частью «тройного раствора» для стерилизации инструментов. *Лизоформ* состоит из 40% формальдегида (формалин) и 40% жидкого калийного мыла. *Гексаметилентетрамин* выделяет активный формальдегид в кислой среде, применяется внутрь и внутривенно. *Этиловый спирт* используют в виде 70% раствора для обработки рук, операционного поля, а также для хранения инструментов, не подлежащих термической обработке. В 96% концентрации он обладает выраженным дубящим действием и не оказывает из-за этого вирусоцидный эффект. Использование других видов спиртов, сходных по органолептическим свойствам с этиловым, в отечественной медицине запрещено. За рубежом вместо этанола широко используют пропанол и изопропанол.

3.1.4. Окислители

Перекись водорода – антисептическое действие обусловлено выделением атомарного кислорода. Для промывания ран применяют 3% раствор. Перекись водорода, образуя обильную пену, одновременно играет роль механического антисептика. Для дезинфекции и стерилизации инструментов используют 6% раствор. *Калия перманганат* в концентрации 0,1 - 0,5% применяют для промывания ран и полостей, при более высокой концентрации (5 - 10%) обладает дубящим действием.

3.1.5. Красители

Метиленовый синий 1 – 2% спиртовой или водный раствор применяют наружно или для прокрашивания свищей и гнойных затёков во время операции, а также для лечения кандидозов слизистых, 0,02% водный раствор используют при циститах и уретритах, для промывания ран. *Бриллиантовый зелёный* 1 – 2% спиртовой или водный раствор используют в качестве наружного антисептика для обработки поверхностных ран и слизистых оболочек. *Риванолом* (0,05 – 0,2% водный раствор) промывают гнойные раны и инфицированные полости.

3.1.6. Детергенты (поверхностно активные вещества)

При их применении повышается поверхностное натяжение, разрушающее оболочку микробов. Они преимущественно относятся к группе четвертичных аммониевых оснований (катионные детергенты). *Церигель* – средство для наружного применения. Его используют для обработки рук (плёнкообразующий антисептик). *Дегмин* – входит в состав дегмицида, применяют для предоперационной обработки рук и операционного поля. Обладает выраженными моющими свойствами. *Этоний* обладает бактерицидным, бактериостатическим и детоксицирующим эффектом. Применяют препарат местно при гнойных ранах и инфекционных поражениях слизистых в виде растворов или мазей. Мыло зелёное (калийное жидкое) по антисептической активности превосходит твёрдое натриевое, используют для гигиенической обработки кожи.

3.1.7. Нитрофураны

Фурацилин – в настоящее время имеет ограниченные показания к применению для промывания ран и слизистых оболочек в концентрации 1: 5000, он не токсичен. *Фурагин* – эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов. Его используют в виде 0,1% водного раствора для промывания ран и полостей. *Лифузоль* – препарат фурацилина в аэрозольной упаковке. *Фуропласт* – сиропобразный плёнкообразующий препарат фурацилина, который наносится в качестве антисептика на очищенную поверхность раны. *Альгинор* – раневое покрытие, в состав которого входит фурацилин. Помимо химического антисептического действия, обладает способностью адсорбировать раневое отделяемое.

3.2. Антисептики преимущественно химиотерапевтического действия

3.2.1. Нитрофураны

Фурадонин, фуразолидон, фурагин - антисептики широкого спектра действия, применяют внутрь при инфекции мочевых путей, кишечника, дыхательных путей.

3.2.2. Сульфаниламиды

Все препараты этой группы обладают широким спектром действия. Они нарушают клеточный метаболизм микроба и оказывают бактериостатическое действие. *Сульфадимезин* применяют при стрептококковой, пневмококковой, менингококковой, гонококковой инфекции, а также кишечной палочки. *Этазол* имеет тот же спектр действия, малотоксичен, не приводит к образованию кристаллов в мочевых путях, не вызывает изменений крови. *Сульфадиметоксин*, обладает пролонгированным действием с широким спектром. *Бисептол* (бактрим) – комбинированный препарат, содержащий сульфаметоксазол и производное диаминопиримидина (триметоприм), применяют в тех же клинических ситуациях, что и другие сульфаниламидные препараты.

3.2.3. Хиноксалины

Из производных хиноксалина наиболее часто применяются *хиноксидин* и *диоксидин*. Обладая широким спектром действия, препараты оказывают воздействие на анаэробную флору и флору устойчивую к другим химиотерапевтическим препаратам. *Диоксиколь* применяется местно в виде мази на водорастворимой основе.

3.2.4. Производные 8-оксихинолина

Интестопан обладает антибактериальной и антипротозойной активностью, применяется при кишечной инфекции. *Нитроксалин* (5-НОК) – препарат широкого спектра действия, всасывается в кишечнике и в неизменённом виде выделяется с мочой. Применяется при инфекциях мочеполовых путей.

3.2.5. Хинолоны

Ингибируя ДНК-гиразу, а также, воздействуя на другие органы микробов, они приводят к гибели бактерий. Действуют препараты преимущественно на аэробные грамотрицательные бактерии, однако отмечается высокая чувствительность к ним и грамположительных бактерий. К хинолонам относятся: *кислота налидиксовая* (невиграмон, неграм), *кислота оксолиниевая* (гармурин, диоксацин), *кислота пипемидиевая* (палин).

3.2.6. Фторхинолоны

Они высокоактивны в отношении грамотрицательных микроорганизмов, меньшую активность проявляют в отношении грамположительных микробов, большинство анаэробов устойчивы к фторхинолонам. Эти препараты применяют при различных инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, при заболеваниях половых органов и желудочно-

кишечного тракта, а также кожи и мягких тканей. К фторхинолонам относятся: *пемфлорксацин* (абактал), *офлоксацин* (таривид), *ципрофлоксацин* (квинтор, ципробай, ципролет, цифран), *норфлоксацин* (нолицин, норбактин, норилет, нороксин), *ломефлоксацин* (максаквин), *эноксацин* (пенетрекс), *флероксацин*, *спарфлоксацин* (загам).

3.2.7. Нитроимидазолы

Эффективные препараты в отношении простейших, лямблий. В последнее время обнаружена высокая активность нитроимидазолов в отношении облигатных анаэробных бактерий. К этой группе препаратов относят *метронидазол* (клион, метрогил, флагил, трихопол, эфлоран), *тинидазол* (тиниба, тинигин, триканикс, фазижин).

4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АНТИСЕПТИКА

В отличие от других видов, биологическая антисептика может иметь прямое и опосредованное действие на микроорганизмы. Прямое действие подразумевает непосредственное воздействие биологических антисептиков на микроорганизмы. Биологические вещества и различные методы, оказывающие влияние на организм больного и стимулирующие его способности, направленные на уничтожение микроорганизмов, относят к биологической антисептике опосредованного действия.

Вещества и методы опосредованного действия	Вещества прямого действия
<p>Методы, стимулирующие неспецифическую резистентность: УФО и лазерное облучение крови, использование перфузата и клеток ксеноселезёнки, витаминотерапия, полноценное питание и др.</p> <p>Вещества для неспецифической стимуляции иммунитета: препараты вилочковой железы (тактивин, тимолин), левамизол, интерфероны, интерлейкины, витамины и др.</p> <p>Вещества для активной специфической стимуляции иммунитета: вакцины, анатоксины</p> <p>Протеолитические ферменты: трипсин, химотрипсин, химопсин, террилитин, ируксол и др.</p>	<p>Средства пассивной иммунизации: лечебные сыворотки, антитоксины, γ - глобулины, бактериофаги, гипериммунная плазма</p> <p><u>Антибиотики</u></p>

Методы опосредованного действия

Неспецифическое влияние на иммунитет улучшает функцию иммунной системы, приводит к активации фагоцитоза, системы комплемента, улучшает кислородтранспортную функцию крови и её реологические свойства. При применении препаратов ксеноселезёнки

используют свойства содержащихся в ней лимфоцитов и цитокинов. Применяют для перфузии цельную или фрагментированную селезёнку, а также используют взвесь клеток селезёнки. Переливаемые эритроциты донора или препараты крови также оказывают стимулирующее действие на иммунную систему.

Средства неспецифического влияния на иммунитет - препараты вилочковой железы, которые влияют на соотношение Т- и В- лимфоцитов, стимулируют фагоцитоз. Левомизол и продигозан стимулируют функцию лимфоцитов. Более целенаправленным и сильным воздействием на иммунную систему обладают интерфероны и интерлейкины. Наиболее эффективны препараты, полученные методом генной инженерии: реаферон, роферон, бета-лейкин и ронколейкин.

Активная иммунизация. Наиболее часто используют стафилококковый и столбнячный анатоксин, а также вакцины.

Протеолитические ферменты. Применяют местно при лечении гнойных ран и трофических язв. Во время перевязки на поверхность ран или язв после их предварительной обработки накладывают салфетки, смоченные раствором фермента, или посыпают раны и язвы порошком фермента. Некоторые ферменты применяют в виде мазей (ируксол, аспераза). Препараты используют до полного очищения ран от некротизированных тканей и гноя.

Растворы ферментов можно вводить внутрь полостей: в плевральную полость при гнойном плеврите, в полость сустава при гнойном артрите, в полость абсцесса и др. При лечении воспалительных инфильтратов и гнойных ран применяют электрофорез с ферментами. Ферментативные препараты бывают растительного, животного и бактериального происхождения. К препаратам растительного происхождения относят карипазин и лекозим, полученные из высушенного млечного сока дынного дерева (папайи). Террилитин является продуктом жизнедеятельности плесневого грибка. Препараты животного происхождения готовят преимущественно из поджелудочной железы крупного рогатого скота - трипсин, химотрипсин, химопсин, рибонуклеазу, дезоксирибонуклеазу. Препараты бактериального происхождения являются продуктами жизнедеятельности бактериальных культур - лизоамидаза, профезим и др.

Методы прямого действия

Средства пассивной иммунизации. Наиболее часто используют противостолбнячную и противогангренозную сыворотки, противостолбнячный γ -глобулин, бактериофаги (антистафилококковый, антистрептококковый и поливалентный), гипериммунную плазму (антистафилококковую и антисинегнойную), нативную плазму доноров, иммунизированных соответствующим анатоксином.

Антибиотики. К антибиотикам относят продукты жизнедеятельности микроорганизмов (природные антибиотики) или химические производные природных антибиотиков, полученные искусственным путём (полусинтетические антибиотики).

4.1. Бета-лактамы антибиотики

4.1.1. Пенициллины природные

Все антибиотики этой группы действуют бактерицидно, механизм действия заключается в их способности проникать через клеточную оболочку бактерий и нарушать строение клеточной стенки. Природные пенициллины активны в отношении стрептококков, грамотрицательных кокков, некоторых анаэробов, но мало активны в отношении энтерококков. К этим препаратам относят *бензилпенициллин*, *прокаинопенициллин* (новокаиновая соль пенициллина), *бензатинпенициллин* (бициллин), *феноксиметилпенициллин*. Феноксиметилпенициллин не разрушается соляной кислотой в желудке и назначается внутрь.

4.1.2. Пенициллины полусинтетические делят на несколько групп:

А. Пенициллины, резистентные к пенициллиназе включают *метициллин*, *оксациллин*, *клоксациллин*, *флуклоксациллин*, *диклоксациллин*. Эти пенициллины уступают в противомикробной активности природным, но препараты этой группы стабильны в отношении бета-лактамаз стафилококков, поэтому их широко используют при лечении стафилококковой инфекции.

Б. Аминопенициллины включают *ампициллин*, *амоксициллин*, *бакампициллин*, *пивампициллин*. Они характеризуются широким спектром противомикробного действия, активны в отношении микробов, на которые действуют природные пенициллины. Они мало активны в отношении стафилококков, продуцирующих бета-лактамазы. Обладают высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий кишечной группы.

В. Антисинегнойные пенициллины, к которым относятся *карбоксипенициллины* (карбенициллин, тикарциллин) и *уреидопенициллины* (пиперациллин, азлоциллин, мезлоциллин) обладает широким спектром действия. При применении препаратов в больших дозах отмечается риск развития гипокалиемии и повышенной кровоточивости.

4.1.3. Препараты, содержащие пенициллины и ингибиторы бета-лактамаз

Эти препараты обладают свойством необратимо инактивировать широкий спектр бета-лактамаз – ферментов, продуцируемых различными микроорганизмами. В результате резистентные к антибиотикам штаммы микроорганизмов становятся чувствительными к ним. К таким комбинированным препаратам относят *уназин* (ампициллин/сульбактам), *аугментин*, *амоксиклав* (амоксициллин/клавулановая к-та), *тиментин* (тикарциллин/клавулановая к-та), *тазоцин* (пиперациллин/тазобактам).

4.1.4. Цефалоспорины

Эта группа антибиотиков относится к числу наиболее применяемых. Цефалоспорины обладают широким спектром и бактерицидным механизмом действия. Эти препараты хорошо переносятся больными и обладают низкой частотой побочного действия. По спектру противомикробной активности цефалоспорины представлены 4 поколениями.

А. Цефалоспорины I поколения – цефалоридин (цепорин), цефалотин (кефлин), цефепирин (цефатрексил), цефрадин, цефазолин (кефзол, цефамизин), цефалексин (цепорекс).

Б. Цефалоспорины II поколения – цефамандол (леакацеф), цефуроксим (кетоцеф), цефокситин (мефоксин), цефметазол, цефотетан.

В. Цефалоспорины III поколения – цефотаксим (клафоран), цефоперазон (цефобид), цефтриаксон (лонгацеф, роцефин), цефтазидим (кефадим, мироцеф, фортум), цефодизим (модивид), цефтризоксим, цефменоксим, цефиксим (супракс, цефспан), латамоксеф (моксалактам, моksam), лоракарбеф (лорабид), цефтрибутен (цедекс), цефетамет пивоксил (глобоцеф), цефподоксим проксетил (вантин, орелокс).

Г. Цефалоспорины IV поколения – цефтиром (кейтен, цефром), цефепим. К препаратам, содержащим ингибиторы бета-лактамаз, относится *сульперазон (цефоперазон/ сульбактам).*

4.1.5. Монобактамы

Эти антибиотики вошли в клиническую практику сравнительно недавно. К ним относится *азтреонам*. Он обладает бактерицидным действием и активен только в отношении грамотрицательных аэробных бактерий.

4.1.6. Карбапенемы

Эти антибиотики также в клинической практике недавно. Они обладают самым широким спектром и не активны лишь в отношении хламидий и микоплазм. Применяют для лечения тяжёлых инфекций при неустановленном возбудителе. К препаратам этой группы относятся *имопенем/циластатин* и *меропенем (меронем)*. Имопенем инактивируется в организме вследствие гидролиза бета-лактамного кольца почечным ферментом. Поэтому его применяют вместе с ингибитором почечной дегидропептидазы – циластатином.

4.2. Антибиотики других классов

4.2.1. Аминогликозиды

Они являются бактерицидными и обладают широким спектром действия. Препараты этой группы обладают обратимой нефротоксичностью и необратимой ототоксичностью. Различают аминогликозиды 3 поколений:

I поколение – стрептомицин, мономицин, канамицин.

II поколение – гентамицин (гарамицин).

III поколение – тобрамицин (бруламицин, обрацин), нетилмицин (гуардоцин, нетромицин), амикоцин, сизомицин.

4.2.2. Тетрациклины

Эти антибиотики широкого спектра действия. Они обладают высокой активностью в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (аэробов и анаэробов). Кроме того, тетрациклины активны в отношении хламидий, микоплазмы, риккетсий, холерного вибриона, спирохет и актиномицетов. К тетрациклинам относятся: *тетрациклин, ролитетрациклин (реверин), окситетрациклин (террамицин), хлортетрациклин, морфоциклин, метациклин (рондомицин), доксициклин (вибрамицин) и миноциклин (миноцин).* Наиболее эффективными препаратами являются доксициклин и миноциклин.

4.2.3. Макролиды

Макролиды по своему спектру близки к пенициллинам. К макролидам относят: *эритромицин, рокситромицин (рулид), кларитромицин (биаксин, класид), джозамицин (вильпрафен), спирамицин (ровамицин), азитромицин (зитромакс, сумамед), диритромицин (динабак), мидекамицин (макропен).* Новые полусинтетические макролиды (рокситромицин, кларитромицин, азитромицин) более эффективны в отношении грамотрицательной флоры. Преимущественно применяют макролиды при пневмониях, особенно при атипичных по микрофлоре, стрептококковой назофарингиальной инфекции, неспецифическом уретрите, дифтерии и коклюше.

4.2.4. Линкозамины

Они оказывают бактериостатическое действие. Препараты эффективны в отношении стафилококков и стрептококков. Линкозамины являются препаратами выбора при процессах, вызванных анаэробной инфекцией в брюшной полости, полости таза и в лёгких. К линкозаминам относятся *линкомицин и клиндамицин.*

4.2.5. Гликопептиды

Они обладают бактерицидным действием. Все штаммы грамположительных кокков чувствительны к гликопептидам. Эти препараты применяют при резистентной инфекции (стафилококки и энтерококки). К гликопептидам относятся *ванкомицин и тейкопланин.*

4.2.6. Хлорамфеникол (левомицетин)

Хлорамфеникол – антибиотик широкого спектра действия, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков.

4.2.7. Рифампицин (бенемицин)

Этот антибиотик узкого спектра действия, активен в отношении микобактерий туберкулёза, менингококков и гонококков.

4.2.8. Полимиксины

Препараты активны в отношении грамотрицательных микроорганизмов и не активны в отношении грамположительных микроорганизмов и анаэробов. Препараты обладают бактерицидным действием. К их числу относятся *полимиксин В* и *полимиксин Е* (колистин).

4.3. Осложнения антибиотикотерапии

При лечении антибиотиками различают 3 группы осложнений: *иммунные реакции*, *дисбактериоз* и *токсические воздействия*.

4.3.1. Иммунные реакции не зависят от дозы антибиотика. Для них характерно возникновение только после повторного назначения антибиотиков, их вызвавших или близких по химической структуре. По скорости возникновения некоторые реакции возникают немедленно: анафилактический шок, ангионевротический отёк (отёк Квинке), бронхоспазм и крапивница. Некоторые реакции развиваются спустя 24-48 часов (замедленные реакции): полиморфная сыпь, эритема, артрит, гемолитическая анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, интерстициальный нефрит, васкулит и лихорадка. При возникновении иммунных реакций немедленно отменяют препарат без повторного введения его после ликвидации симптомов. Неотложно вводят антигистаминные препараты, симпатомиметики, солевые растворы, при ангионевротическом отёке дополнительно вводят фуросемид, а в тяжёлых случаях преднизолон.

4.3.2. Дисбактериоз связан с подавлением роста не только патогенных микроорганизмов, но и сапрофитов, участвующих в нормальной деятельности кишечника. При этом усиленно начинают размножаться грибки (кандиды) и другие возбудители, которые в свою очередь могут вызывать септическое состояние. Наиболее тяжёлая клиническая картина возникает при псевдомембранозном колите, вызванном *Clostridium difficile*. Поэтому при длительном применении антибиотиков необходимо проводить капрологическое исследование. Лечение складывается из отмены антибиотика и назначения антимикотических средств, к которым относятся: *нистатин*, *леворин*, *амфотерицин В* (фунгизон, фунгилин), *миконазол*, *микогептин*, *флуконазол* (дифлукан, микосист, форкан). Проводится парентеральное питание и вливание коллоидных и кристаллоидных растворов. Лечение осуществляют под контролем электролитов крови.

4.3.3. Непосредственное токсическое действие некоторых антибиотиков может иметь выраженные клинические проявления. Нефротоксическим действием обладают аминогликозиды, полимиксины и ванкомицин, при этом отмечается повышение мочевины и креатинина, протеинурия и олигурия. Гепатотоксическое действие оказывают полусинтетические пенициллины, азтреонам, тетрациклины и линкозамины. Может появиться иктеричность склер и кожных покровов, повышается билирубин. Ототоксическим действием

обладают аминогликозидами и ванкомицином, причём может наступить необратимая тугоухость. Цефалоспорины II – III поколений могут вызвать геморрагический синдром.

4.4. Принципы рациональной антибактериальной терапии

1. Наличие показаний для назначений антибактериальных средств. Основными симптомами бактериальной инфекции являются лихорадка и изменения в периферической крови, но у больных пожилого и старческого возраста даже тяжёлая инфекция может протекать без этих проявлений. Вирусная инфекция не требует антибактериальной терапии.

2. Выявление причин, препятствующих проведению эффективной антибактериальной терапии. При обструкции жёлче- и мочевыводящих путей, наличии не вскрытых гнойных затёков и абсцессов, а также при наличии в инфицированной ране девитализированных тканей антибактериальная терапия становится неэффективной.

3. Идентификация микроорганизмов, вызвавших инфекционное заболевание, определение чувствительности микробов к препаратам. Решающим в идентификации микробов является бактериологическое исследование: микроскопическое исследование нативных препаратов и окрашенных по Граму, культуральное исследование (посевы на искусственные питательные среды, выделение и идентификация чистой культуры). В случаях сложности проведения прямых вышеуказанных бактериологических методов идентификации возбудителей (анаэробы) применяют непрямую методику идентификации микробов - хроматографию. В процессе культурального исследования выявляют чувствительность возбудителя к различным антимикробным средствам. Материал для бактериологического исследования следует брать до назначения антибактериальной терапии.

4. Выбор оптимальных схем лечения с учётом локализации инфекционного процесса (эмпирическая терапия) или вида патогенного микроорганизма (целенаправленная терапия). В практической деятельности врач не располагает данными о возбудителе инфекции и его чувствительности к антибактериальным средствам в течение 2-5 дней, то есть срока, необходимого для проведения культурального исследования. На первом этапе проводят эмпирическую антибактериальную терапию, то есть по клиническим признакам предполагают наиболее вероятный возбудитель инфекции и в соответствии с этим предположением назначают наиболее эффективное антибактериальное средство широкого спектра действия. На втором этапе после выделения и идентификации патогенного микроорганизма проводят целенаправленную антибактериальную терапию антибактериальным препаратом более узкого спектра действия с учётом чувствительности к нему выделенного микроорганизма. Такой принцип применения антибиотиков называется деэскалационным методом антибиотикотерапии. Приоритетно стартовыми препаратами являются карбапенемы и цефалоспорины III поколения.

5. Выбор антибактериального средства с учётом особенностей заболевания, больного и клинической фармакокинетики препарата. Антибактериальное средство необходимо назначать с учётом возможности развития прямой и перекрёстной аллергии на препарат. При сопутствующих заболеваниях необходимо учитывать побочные действия того или иного применяемого средства. Многие препараты проникают через плацентарный барьер, поэтому их не следует назначать при беременности.

Антибактериальные средства при беременности		
Опасные	Потенциально опасные	Неопасные
Амфотерицин В Тетрациклины Фторхинолоны Хлорамфеникол Метронидазол Сульфаниламиды	Аминогликозиды Метициллин Нитрофураны	Азтреонам Пенициллины Макролиды Цефалоспорины Миропенем

В зависимости от заболевания назначаются антибактериальные средства, которые по-разному проникают через гематоэнцефалический барьер, по-разному выделяются в различные секреты (слюна, жёлчь, мокрота и др.).

6. Рациональная комбинация антибактериальных средств. В некоторых случаях для повышения эффективности воздействия на возбудителя применяют комбинации антибактериальных средств. Наиболее оптимальные комбинации выпускаются промышленностью. К числу таких препаратов относятся: *ампиокс* (ампициллин + оксациллин), *эрициклин* (эритромицин + окситетрациклин), *олететрин*, *тетраолеан*, *сигмамицин* (олеандомицин+тетрациклин) и др. При комбинированном применении антибактериальных средств необходимо учитывать их сочетаемость и применять комбинации, приводящие к синергическому антибактериальному эффекту. Не следует комбинировать бактерицидное и бактериостатическое антибактериальные средства, так как имеется вероятность взаимоослабления их действия. Оптимальным является назначение двух бактерицидных или двух бактериостатических препаратов.

Бактерицидные средства	Бактериостатические средства
Пенициллины Цефалоспорины Азтреонам Карбапенемы Ванкомицин Аминогликозиды Полимиксины	Макролиды Тетрациклины Хлорамфеникол Линкозамины Сульфаниламиды Нитрофураны Производные хиноксалина

Фторхинолоны Нитроимидазолы	Производные 8-оксихинолина
--------------------------------	----------------------------

7. *Оптимальный способ введения.* Антибактериальные средства применяют местно, перорально, внутримышечно и внутривенно. Парентеральное назначение антибактериальных средств показано при тяжёлой или генерализованной инфекции, затруднении или невозможности приёма лекарства энтерально, нарушении всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте, а также при отсутствии лекарственных форм для приёма энтеральным путём. При лечении раневой инфекции в хирургической практике, а также локальных воспалительных процессов целесообразно местное применение лекарственных форм для создания максимальной их концентрации в очаге поражения.

8. *Определение адекватной дозы лекарственного препарата.* Антибактериальные средства следует назначать в эффективных дозах в зависимости от тяжести инфекции, массы тела и возраста больного. Дозы антибактериальных препаратов в аннотациях указаны из расчёта на 1 кг веса или в расчёте на массу тела в 70 кг. При массе, выходящей за пределы 50 – 90 кг, для определения дозы применяют формулу $D = (D_{70}/70) M$, где D_{70} - суточная доза для пациента массой 70 кг, M – масса тела больного. Создание оптимальной концентрации антибиотика в крови больного достигается определённой кратностью введения препарата в организм больного.

9. *Осуществление адекватного контроля в процессе лечения.* Клинический эффект оценивается в течение 48 – 72 часов. Под воздействием лекарства уменьшается лихорадка, общая интоксикация.

10. *Определение оптимальной продолжительности антибактериальной терапии.* Продолжительность курса лечения индивидуальна в зависимости от конкретной клинической ситуации. Нецелесообразно проводить неоправданно короткие курсы терапии (2-3 дня или до нормализации температуры). На фоне положительного клинического эффекта может не быть положительного бактериологического эффекта (элиминация патогенных микроорганизмов). Возникает риск развития рецидива заболевания и селекции устойчивых штаммов микроорганизмов. Чрезмерно продолжительные курсы терапии не желательны из-за риска развития суперинфекции (бактериальной, грибковой) или токсических эффектов лекарственных средств.