

Полтавський державний медичний університет
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

Лекція на тему:

Хіміотерапевтичні препарати.
Антибіотики

Специфічно діючі на патогенні мікроби лікарські речовини були випадково знайдені задовго до бактеріологічної ери. Так, хінну кору, як лікувальну речовину проти малярії використовували індійці Перу, ртуть, як антисифілітичний засіб - араби, а корінь іпекакуани, як засіб проти амебної дизентерії - давні жителі Бразилії.

Засновником наукової та практичної хіміотерапії є німецький вчений *Пауль Ерліх*.

Ерліх сформував **принцип**
антимікробної терапії, який полягає у
специфічності дії проти хвороботворних
збудників в умовах організму (саме в умовах
організму, а не пробірки).

Хіміотерапія – це специфічне
антимікробне, антипаразитарне та
протипухлинне лікування за допомогою
хімічних речовин.

Сучасна терапія є *етіотропною*.

Широке впровадження в медичну практику різноманітних хіміотерапевтичних препаратів дозволяє успішно лікувати хворих навіть такими тяжкими інфекційними захворюваннями як легенева чума, міліарний туберкульоз, бактеріальний менінгіт, сепсис та інші. У хірургічній практиці смертність від гострого гематогенного остеомієліту до початку застосування хіміотерапевтичних препаратів досягала 20-25%, зараз не перевищує 1%, а при гострому розлитому перитоніті зменшилася з 30-50% до 4-8%.

Лікарю будь-якої спеціальності необхідно знати властивості хіміотерапевтичних препаратів, ефект їх дії, основи раціонального їх використання.

***Хіміотерапевтичні препарати* – це хімічні сполуки, що мають вибіркову етіотропну дію.**

На відміну від інших антибактеріальних речовин (дезинфікуючих, антисептиків) вони не мають у лікувальних дозах токсичного (органотропного) впливу на організм.

Лікувальна цінність препаратів визначається ***хіміотерапевтичним індексом***:

$$\text{Хіміотерапевтичний індекс} = \frac{\max_{\text{перенос.доз}}}{\min_{\text{лікув.доз}}}$$

Кращими є ті антибіотики, у яких хіміотерапевтичний індекс *більше*.

До хіміотерапевтичних препаратів відносять:

1. Солі важких металів (вісмут, сурьма, ртуть) та алкалоїди (іпекакуана, хинін), які мають протистоцидну та в меншій мірі спірохетоцидну дію.
2. Ізоніазіди (фтивазід, ларусан) та сульфони (діафенілсульфон, солюсульфон), які пригнічують мікобактерії туберкульозу та лепри.
3. Сульфаніламідни (стрептоцид, сульфадимезин, сульфадиметоксин, етазол, фталазол), які пригнічують піогенні коки та численні ентеробактерії.
4. Антибіотики, які мають широкий спектр антимікробної та протипухлинної дії.

Термін “антибіотики” (грец.anti – проти, bios– життя) вперше ввів у 1942р. *Ваксман*.

Антибіотики – це хіміотерапевтичні речовини, що отриманні з різноманітних організмів у процесі їх життєдіяльності (відрізняються від звичайних метаболітів специфічністю та високою активністю), **а також їх синтетичні аналоги та похідні, які мають здатність вибірково пригнічувати ріст збудників захворювань – мікроорганізмів, найпростіших, гельмінтів, або затримувати розвиток злоякісних пухлин.**

Історія відкриття

Основою відкриття антибіотиків стало встановлення явища мікробного антагонізму. **Л.Пастер** звернув увагу на боротьбу між окремими видами мікроорганізмів. Він спостерігав пригнічення бацил сибірки гнилісною мікрофлорою.

І.І. Мечніков спостерігав антагонізм між молочнокислими бактеріями і мікрофлорою; стан людини вчений пов'язував з інтоксикацією організму продуктами життєдіяльності гнилісних мікробів та висунув ідею про перетворення "дикої флори" кишок у "культурну", представлену "благодійними" видами.

Він пропонував вводити в організм молочнокислі бактерії для витиснення з кишечника шкідливих видів ентеробактерій.

Перший антибіотик мікробного походження отримав у 1889р. німецький вчений **Р.Еммерих**. Він виділив з синьо-гнійної палички піоціаназу, що пригнічувала розвиток збудників ранових та кишкових інфекцій.

Першим всесвітньо відомим антибіотиком, з моменту відкриття якого веде свій початок ера антибіотиків, був **пеніцилін**, відкритий у **1929р.** англійським вченим **Олександром Флемінгом**.

Флемінг звернув увагу на пригнічення росту стафілококів на агарі в чашці Петрі навколо колонії мікроскопічного гриба, що виріс в результаті засмічення. Згодом він встановив, що культуральна рідина розчинена у 10-100 разів виділеної культури гриба *Penicillium notatum*, більш ефективна, ніж всі найбільш дієві антисептичні засоби.

Самому Флемінгу не вдалося віділити чистий антибіотик. Це зробили 13 років потому **Г.Флорі** та **Е.Чейн**.

За відкриття пеніциліну у 1945р. А. Флемінгу , Г.Флорі та Е.Чейну була присуджена Нобелівська премія у галузі медицини.

В 1942р. **З.В.Єрмол'євою** був отриманий перший радянський пеніцилін.

Медицина висуває наступні **основні вимоги до антибіотичних речовин:**

- відсутність або низькій рівень токсичності препарату та продуктів його руйнування в організмі;
- значний антимікробний ефект в умовах організму;
- повільний розвиток стійкості у процесі застосування;
- добра розчинність у воді, стабільність у звичайних умовах зберігання протягом тривалого терміну.
- зберігання антимікробної дії у різних умовах середовища, фізіологічних рідин та тканин організму.

Практично жоден з препаратів антибіотиків не відповідає усім перерахованим вимогам.

За щасливим збігом перший і найбільш важливий антибіотик – **пеніцилін** – має найбільш вдалий хіміотерапевтичний індекс, який свідчить про величезний розрив між лікувальними та токсичними дозами.

Проте і пеніцилін не може розглядатися як досконалий лікувальний засіб, внаслідок:

1) за останні роки широке розповсюдження набули мікроорганізми, які є стійкими до цього антибіотика при багатьох патологічних процесах, викликаних цими збудниками, перш за все стафілококами.

2) в певному відсотку випадків пеніцилін викликає у хворих алергічні явища, часом тяжкого характеру, аж до анафілактичного шоку.

На разі описано більше ніж 6000 антибіотичних речовин. Розібратися в такому різноманітті можна лише якщо використати класифікації антибіотиків за різними ознаками.

Класифікація антибіотиків за походженням

Природні антибіотики:

1. Антибіотики, утворювані бактеріями:

а) утворювані представниками роду *Pseudomonas*:

піоцианін, віскозин

б) утворювані представниками родів *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Diplococcus*, *Escherichia*, *Proteus*:

нізин, коліформін, протаптини

в) утворювані бактеріями роду *Bacillus*:

Кількість відомих антибіотиків, утворюваних бактеріями роду *Bacillus* наближається до 200. За кількістю антибіотичних речовин, що продукують анаеробні спороутворюючі бактерії, поступаються лише актиноміцетам.

субтілін, граміцидін, поліміксини

2. Антибіотики, утворювані актиноміцетами

Найбільша кількість антибіотиків, які знайшли широке застосування у практиці, відносяться до речовин, які утворюються актиноміцетами:

стрептоміцин (вперше виділений у 1943р. групою дослідників, яку очолював З. Ваксман). Відкриття стрептоміцину визначило нову еру у боротьбі з туберкульозом. Смертність від туберкульозу знизилася завдяки антибіотикотерапії більше ніж у 50 разів.

гентаміцин (має високу активність відносно синьо-гнійної палички. До введення в медичну практику гентаміцину не було випадків виліковування від синьогнійного сепсису).

тетрациклін, канаміцин

3. Антибіотики, утворювані грибами:

пеніцилін (один з найменш токсичних антибіотиків, які використовують в медичній практиці). Пригнічує ріст багатьох грампозитивних мікробів, але не ефективний відносно грамнегативних (за виключенням менінгококів та гонококів), кислотостійких бактерій, грибів, рикетсій та вірусів. Особливо чутливі до пеніциліну грампозитивні коки – стрептококи, стафілококи, пневмококи та грамнегативні гонококи. Чутливими до пеніциліну є також спірохети та клостридії.

грізеофульвін, термофілін

4. Антибіотики, утворювані лишайниками, водоростями, найнижчими рослинами.

уснінова кислота (розчина натрієва сіль уснінової кислоти – *бінан*). Особливо чутливими до бінану є дифтерійні палички).

хлорелін

5. Антибіотики, утворювані найвищими рослинами.

Біологічно активні речовини найвищих рослин називають *фітонцидами*. Деякі з них мають бактерицидні, фунгіцидні, протистозидні властивості:

аліцин (продукт життєдіяльності часнику)

рафанін (отримують з насіння редису)

вінбластін та вінкристін (алкалоїди рослини *Vinca rosea*, характеризуються протипухлинною та обмеженою антибактеріальною дією)

іманін (отриманий із звіробою)

гордецин (отриманий з насіння ячменю)

хлорофіліпт (отриманий з листя евкаліпту. Використовується як антистафілококовий антибіотик за умов захворювань дихальних шляхів, інфікованих ран та опіків).

6. Антибіотики тваринного походження.

лізоцим – міститься у тканинах та секреторних виділеннях (сльози, слиз носа, слина). Активний відносно гр+ бактерій.

Механізм дії: гідролізує β -глікозидні зв'язки між рештками *N*-ацетилмурамової кислоти та *N*-ацетилглюкозаміну у пептидоглікані клітинної стінки;

еритрин - міститься в еритроцитах. Пригнічує розвиток дифтерійної палички, стрептококів та стафілококів;

екмолін - отриманий з риб. Має антибактеріальну дію відносно гр+ та гр- мікрофлори;

інтерферон – утворюється у клітинах під дією вірусів. Пригнічує розмноження вірусів.

Напівсинтетичні антибіотики:

Напівсинтетичні антибіотики отримують шляхом трансформації молекул природного препарату.

Тобто, отримання напівсинтетичного антибіотика, включає в себе біологічний та хімічний спосіб. Наприклад, вихідним продуктом для отримання напівсинтетичних пеніцилінів є бензилпеніцилін, який синтезується культурою *Penicillium chrysogenum*. За рахунок штучної хімічної модифікації бічного ланцюга шляхом приєднання різних хімічних груп отримані різноманітні аналоги пеніциліну (оксацилін, метицилін та інші).

Напівсинтетичні антибіотики набувають нових властивостей порівняно з природними:

- активні відносно стійких до бензилпеніциліну штамів бактерій,
- більш широкий спектр дії,
- кислотостійкість, стабільність,
- гарне всмоктування при різних шляхах введення,
- відсутність алергічних властивостей.

Класифікація антибіотиків за спектром дії:

1. Антибактеріальні антибіотики:

- вузького спектру дії

бензилпеніцилін, лінкоміцин, еритроміцин, олеандоміцин
(активні переважно відносно гр+ мікроорганізмів)

поліміксини (активні відносно гр- мікроорганізмів)

- широкого спектру дії

тетрацикліни, левоміцетин, канаміцин, гентаміцин, ампіцилін

2. Протигрибкові антибіотики:

ністатин, леворін, грізеофульвін

3. Протипухлинні антибіотики:

мітоміцин, брунеоміцин, оливоміцин

За характером антимікробної дії:

1. **Бактеріостатичні** - пригнічують ріст та розмноження бактерій.
2. **Бактерицидні** - викликають загибель мікроорганізмів.

Переважає більшість антибіотиків у терапевтичних дозах мають бактеріостатичні властивості. Бактерицидний тип дії характерний для пеніцилінів (як природних, так і напівсинтетичних), стрептоміцину, неоміцину, канаміцину, поліміксинів.

При лікуванні більшості інфекцій достатньо бактеріостатичного ефекту. Захисні сили організму хворого реалізують механізми, які дозволяють звільнитися від збудників, що підпали під дію антибіотика.

Однак, за умов деяких захворювань, коли захисні реакції організму ослаблені, необхідно забезпечити бактерицидний ефект.

За механізмом дії антибіотики поділяються на:

1. Специфічні інгібітори синтезу клітинної стінки мікроорганізмів (*пеніциліни та його напівсинтетичні похідні, цефалоспори́ни, циклосерин, ванкоміцин*).
2. Порушуючі функції цитоплазматичної мембрани (*поліміксини, протигрибкові антибіотики - ністатин, леворин*).
3. Пригнічуючі синтез білка та функції рибосом (*тетрацикліни, левоміцетін, канаміцин, гентаміцин, лінкоміцин, стрептоміцин*).
4. Інгібітори синтезу нуклеїнових кислот (*протираковинні антибіотики – рубоміцин, оливоміцин, брунеоміцин, мітоміцин; антибактеріальні антибіотики – рифаміцини*)

Cell Wall Synthesis

D-cycloserine
Vancomycin
Bacitracin
Penicillins
Cephalosporins
Cepharmycins

Cell Wall Integrity

β -lactamases

DNA Synthesis

Metronidazole

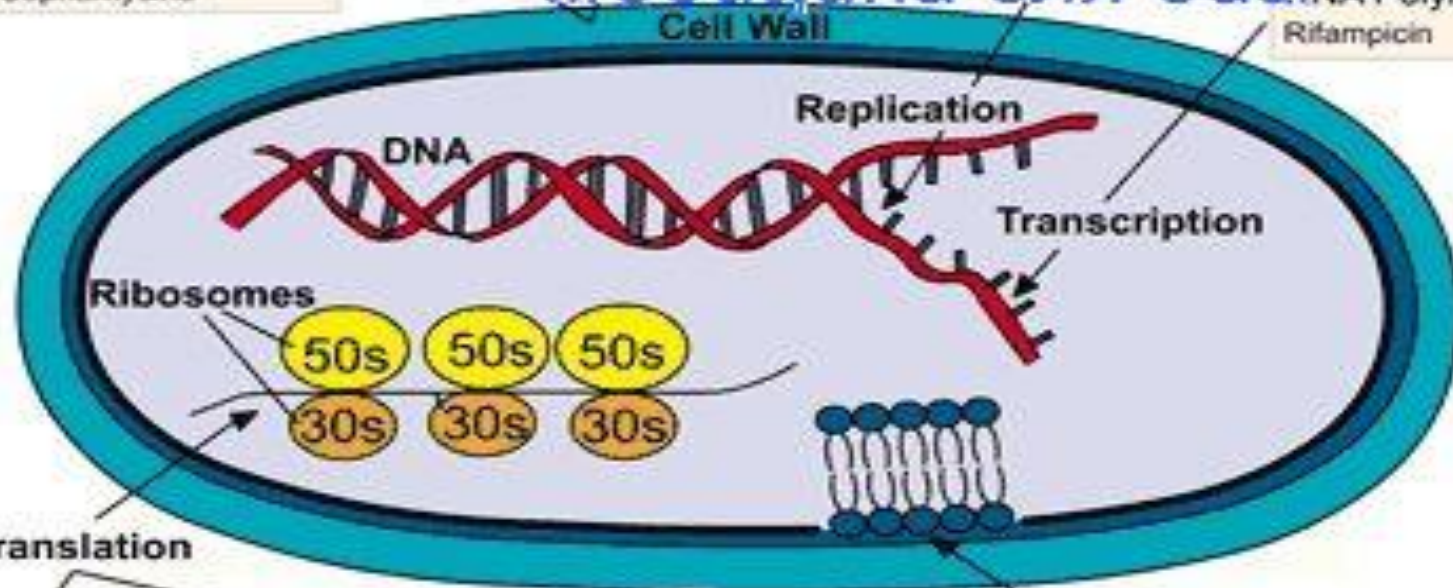
DNA Gyrase

Quinolones

RNA Polymerase

Rifampicin

MedicalPlanet.su
— медицина для вас



Translation

Protein Synthesis (50S Inhibitors)

Erythromycin
Chloramphenicol
Clindamycin
Lincomycin

Protein Synthesis (30S Inhibitors)

Tetracyclines
Streptomycin
Spectinomycin
Kanamycin

Cytoplasmic Membrane

Phospholipid Membranes

Polymyxins

Антимікробна дія шляхом гальмування синтезу клітинної стінки

Бактерії мають ригідний зовнішній шар – клітинну стінку.

- у гр+ бактерій: основним компонентом є пептидоглікановий шар, який оточений тейхоєвими кислотами.
- у гр- бактерій: складається з пептидоглікана, оточеного шарами ліпопротеїдів та ліпополісахаридів.

“Мішень” антибіотиків–інгібіторів синтезу клітинної стінки



пептидоглікановий шар

Пептидоглікан відсутній у клітинах ссавців, що і визначає:

- **вибірковість дії** цих антибіотиків на мікроорганізми;
- **відсутність токсичного впливу** відносно клітин макроорганізму

Пеніцилін

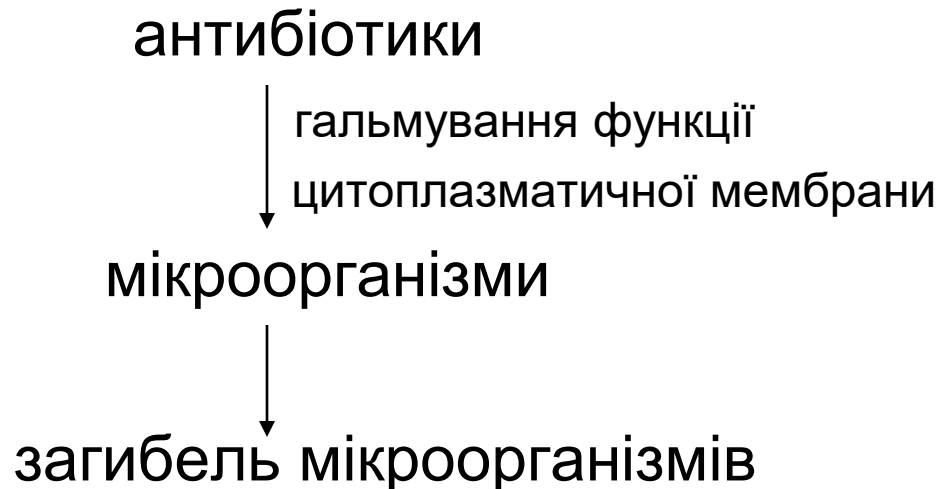


Всі антибіотики – інгібітори синтезу клітинної стінки діють лише на активно зростаючі мікроорганізми.

Антимікробна дія шляхом гальмування функції цитоплазматичної мембрани

Функції клітинної мембрани мікроорганізмів:

- вибіркова проникливість та контроль “ входу” та “ виходу” різних молекул за допомогою специфічних транспортних механізмів;
- підтримання внутрішнього осмотичного тиску клітини;
- забезпечення її необхідними поживними речовинами та екскрецією продуктів обміну.



Утворення, подібні мембранам мікробних клітин, властиві також найвищим організмам, у зв'язку з чим антибіотики, які відносять до даної групи, як правило, **не мають високої вибіркової антимікробної дії.**

Багато з цих препаратів у зв'язку з високим рівнем токсичності **не можуть використовуватися системно**, а мають значення лише як **препарати для місцевого використання.**

Антимікробна дія шляхом пригнічення синтезу білка

антибіотики



порушення процесу трансляції та “ зчитування ”
генетичного коду під час утворення пептидного ланцюга



невірне включення амінокислот у пептид



утворення нефункціонуючого білка

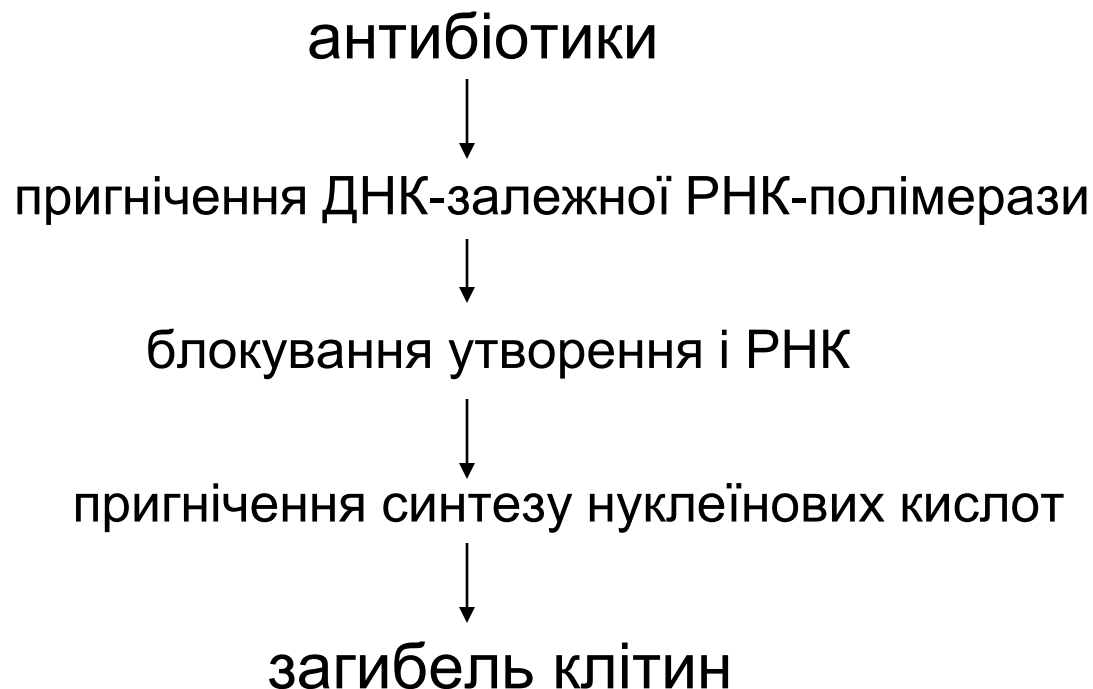


загибель мікроорганізмів

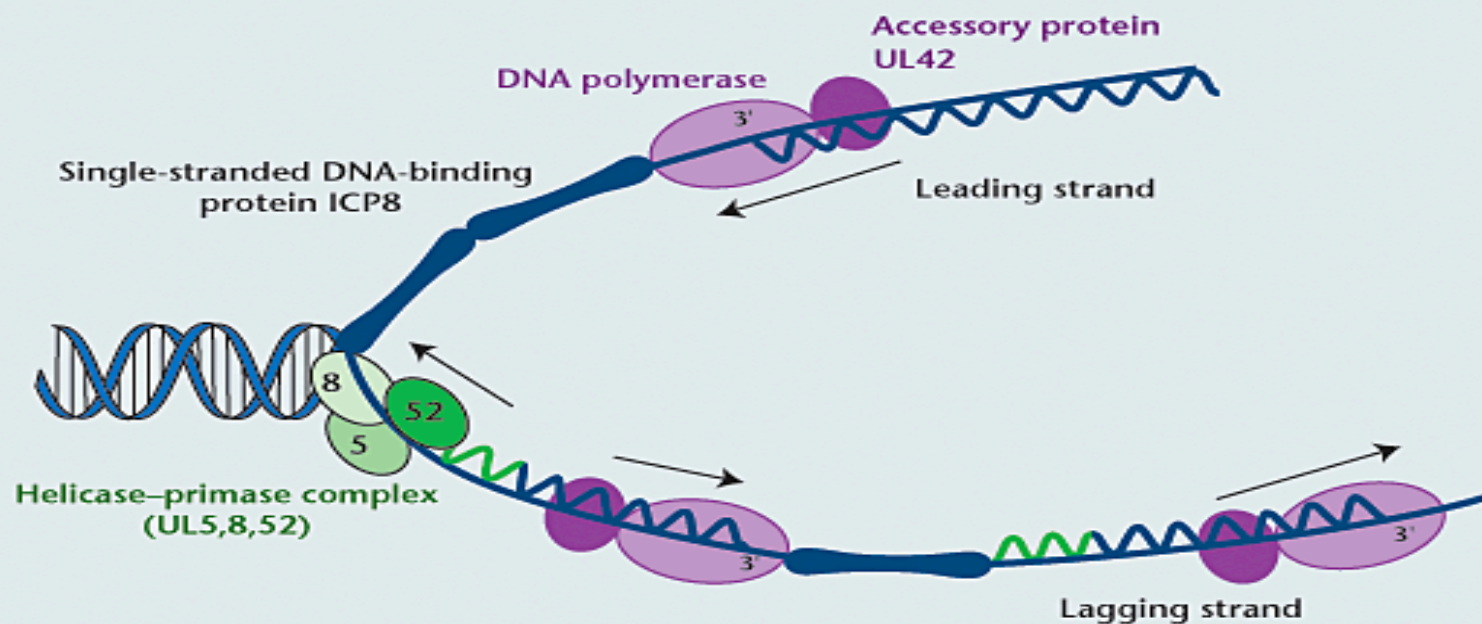
Вибірковість хіміотерапевтичного ефекту цих антибіотиків пов'язана з відмінностями у механізмі трансляції, в структурі рибосом у мікроорганізмів та клітин тварин.

Антимікробна дія шляхом пригнічення синтезу нуклеїнових кислот

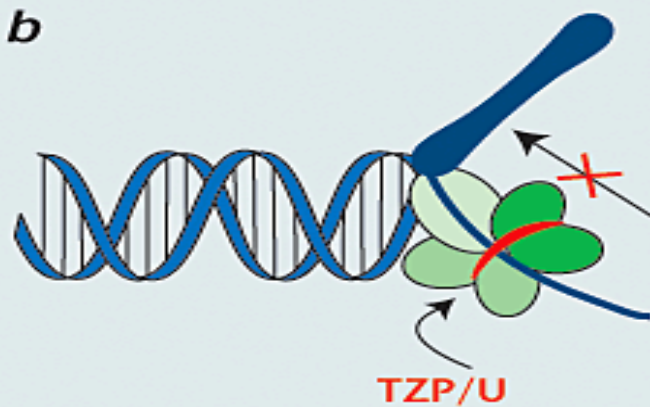
Антибіотики цієї групи є ефективними інгібіторами синтезу ДНК.



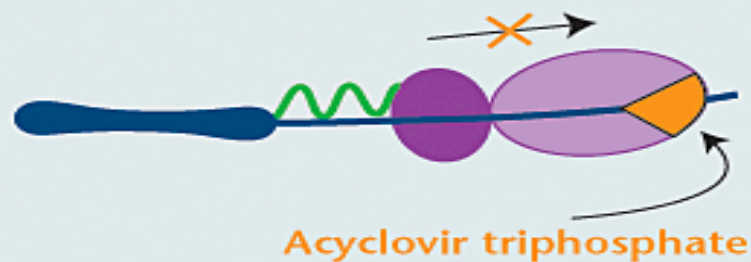
a



b



c



Величезний попит на антибіотики з боку медицини спонукав до пошуку нових антибіотиків та отримання їх у промислових масштабах.

Принципи отримання антибіотиків

1. Культивування продуцента антибіотиків в оптимальних умовах. В цю стадію відбувається біосинтез антибіотиків.

2. При досягненні max концентрації антибіотика проводять його віділення. Для цього використовують ряд методів: екстракція, осадження, сорбція на іонообмінних матеріалах.

3. Очистка, виготовлення лікарських форм, визначення активності.

Біологічну активність антибіотиків прийнято виражати в одиницях дії.

Одиниця дії або активності - мінімальна кількість антибіотика, яка затримує ріст тест-мікроба в певному об'ємі живильного середовища.

Одиниця дії пеніциліну - min кількість антибіотика, яка затримує ріст *Staphylococcus aureus* штам 209 у 50 мл поживного бульйону.

Одиниця активності стрептоміцину - min кількість антибіотика ,яка затримує ріст *Escherichia coli* в 1мл бульйону.

Для хімічно чистих антибіотиків активність визначають у перерахунку на одиницю маси: наприклад,

- 1 ОД стрептоміцину сульфату відповідає 1мгк чистого антибіотика.
- 1 ОД активності кристалічної калієвої солі бензилпеніциліну відповідає 0,6 мгк чистого антибіотика.

Для більшості антибіотиків, які вводяться парентерально, **одиниця дії (ОД) дорівнює 1мгк сухого препарату.**

Механізми лікарської стійкості до антибіотиків

Невдовзі після початку використання антибіотиків з лікувальною метою з'явилися повідомлення про виділення штамів патогенних мікроорганізмів стійких до них.

На разі через широке розповсюдження резистентних форм патогенних мікроорганізмів значно знизилася ефективність хіміотерапії.

В останні роки до 90% штамів стафілококів, що виділяються від хворих, стійкі до пеніциліну, більше 50% - до стрептоміцину, тетрацикліну, левоміцетіну.

Розрізняють 2 типа лікарської стійкості:

- 1. Природна стійкість**, яка обумовлена біологічними властивостями даного виду мікроорганізмів.
- 2. Набута стійкість**, що характеризується наявністю стійких варіантів у чутливій до антибіотиків популяції.

Природна або видова стійкість виявляється як “прогалина” або “білі плями” у спектрі дії антибіотиків. Вона обумовлена:

- конститутивними властивостями мікроорганізму;
- особливостями структури даного антибіотика.

Приклади такої стійкості:

- гр- мікроорганізмів до бензилпеніциліну,
- бактерій до протигрибкових препаратів.

Про набуту стійкість говорять в тому випадку, коли в чутливій до даного антибіотика популяції мікроорганізмів виявляються стійкі варіанти.

Набута стійкість може бути первинною та вторинною.

Первинна - утворюється внаслідок мутацій у варіантів мікробної культури ще до застосування антибіотика.

Вторинна - виявляється після застосування антибіотиків, які здійснюють селективну дію при появі стійких та чутливих мутантів. Під впливом антибіотиків чутливі варіанти пригнічуються, тоді як стійкі виживають.

Яка ж природа лікарської стійкості?

Лікарська стійкість має генетичне походження.

Генетичні механізми можуть бути обумовлені :

- 1. хромосомними факторами;**
- 2. позахромосомними факторами.**

Хромосомна резистентність розвивається в результаті мутації в локусі, який контролює чутливість до даного антимікробного агенту.

Спонтанні мутації відбуваються з частотою $10^6 - 10^{13}$, отже, є нечастою причиною формування лікарської стійкості. Присутність антибіотиків виступає селективним фактором, забезпечуючи пригнічення чутливих і ріст лікарськостійких мутантів.

Позахромосомна резистентність

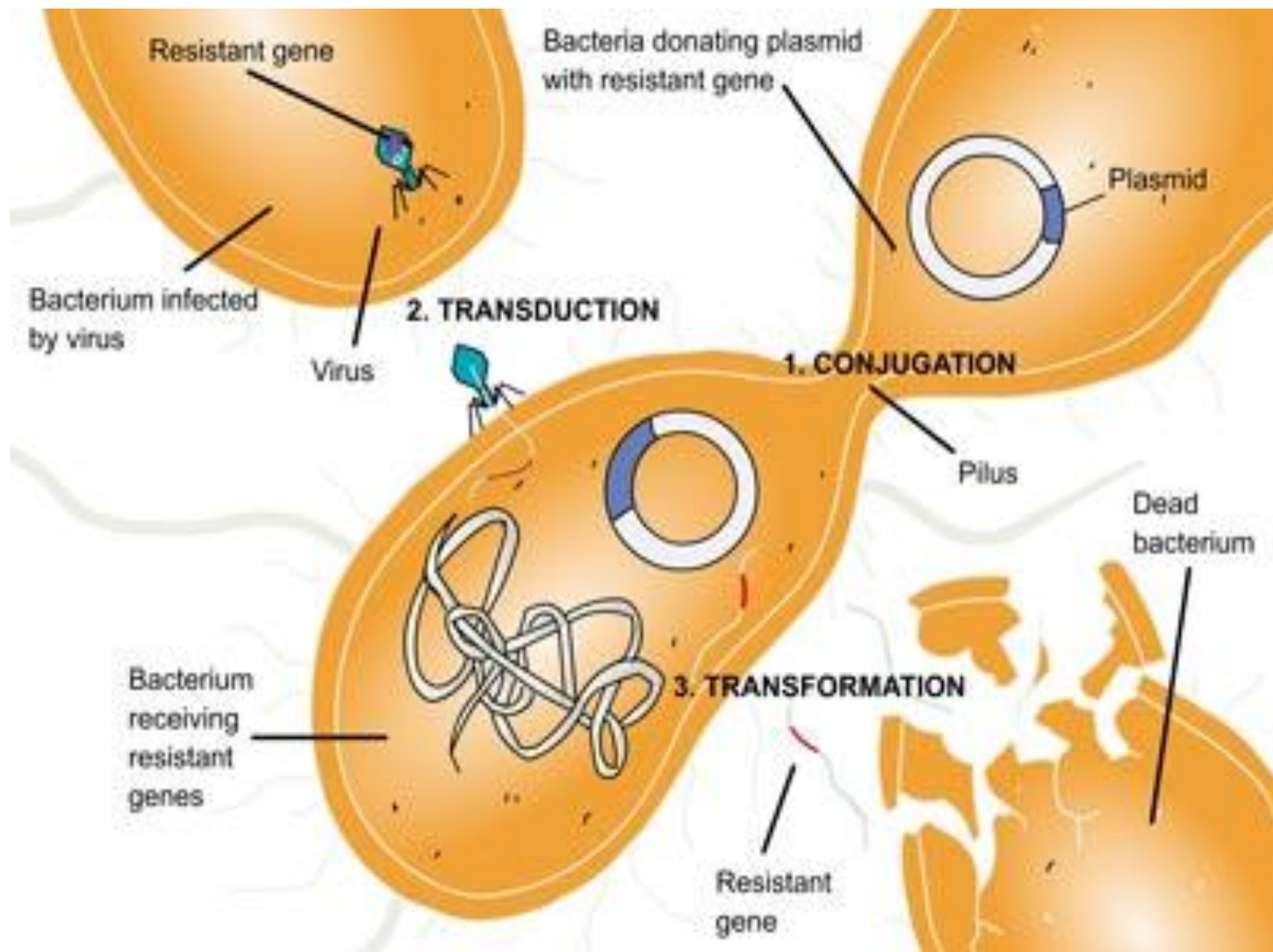
пов'язана з наявністю в бактеріальній клітині позахромосомних генетичних елементів - плазмід та транспозонів.

Плазміди, які несуть гени резистентності до антимікробних речовин, називають - *R-факторами*.

Одна плазміда може містити гени резистентності одночасно до декількох антибіотиків, один транспозон передає резистентність тільки до одного препарату.

Передача стійкості (як хромосомного, так і позахромосомного походження) від одного мікроорганізму до іншого можлива наступними шляхами:

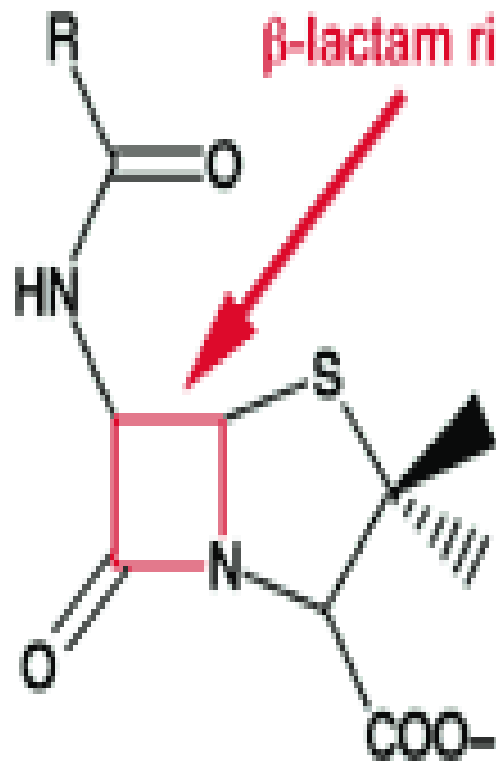
1. **Трансформація** – процес передачі ДНК з лізованих донорських клітин до мікроорганізмів–реципієнтів. Частота цього шляху передачі дуже невелика.
2. **Трансдукція** – передача генетичного матеріалу, детермінуючого стійкість, за допомогою фагів. Плазмідна ДНК включається у бактеріофаг та переноситься вірусом в інші бактерії цього ж виду.
3. **Кон'югація** – статевий процес у бактерій, пов'язаний з передачею генетичного матеріала шляхом прямого контакту клітин через статеві пілі. Цей механізм тісно пов'язаний з позахромосомною стійкістю та є переважним і відповідальним за широке розповсюдження у клініці стійких штамів мікроорганізмів.



Реалізація антибіотикостійкості може здійснюватися за допомогою наступних біохімічних механізмів :

- 1) утворення стійкими штамми мікроорганізмів специфічних ферментів, інактивуючих або руйнуючих антибіотики;
- 2) зміна проникливості клітинної стінки або блокування її транспортних механізмів;
- 3) порушення обмінних процесів у бактеріальній клітині, наслідком чого є порушення зв'язування антибіотиків.

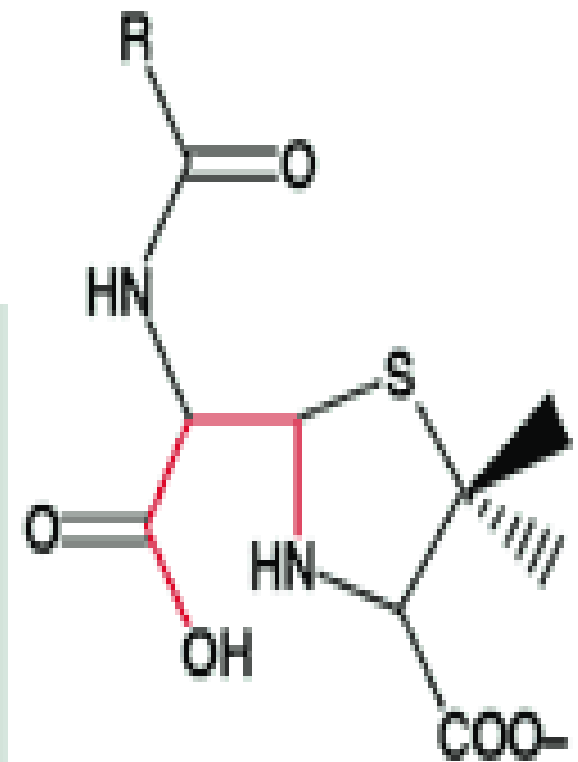
Penicillin Resistance



Penicillin

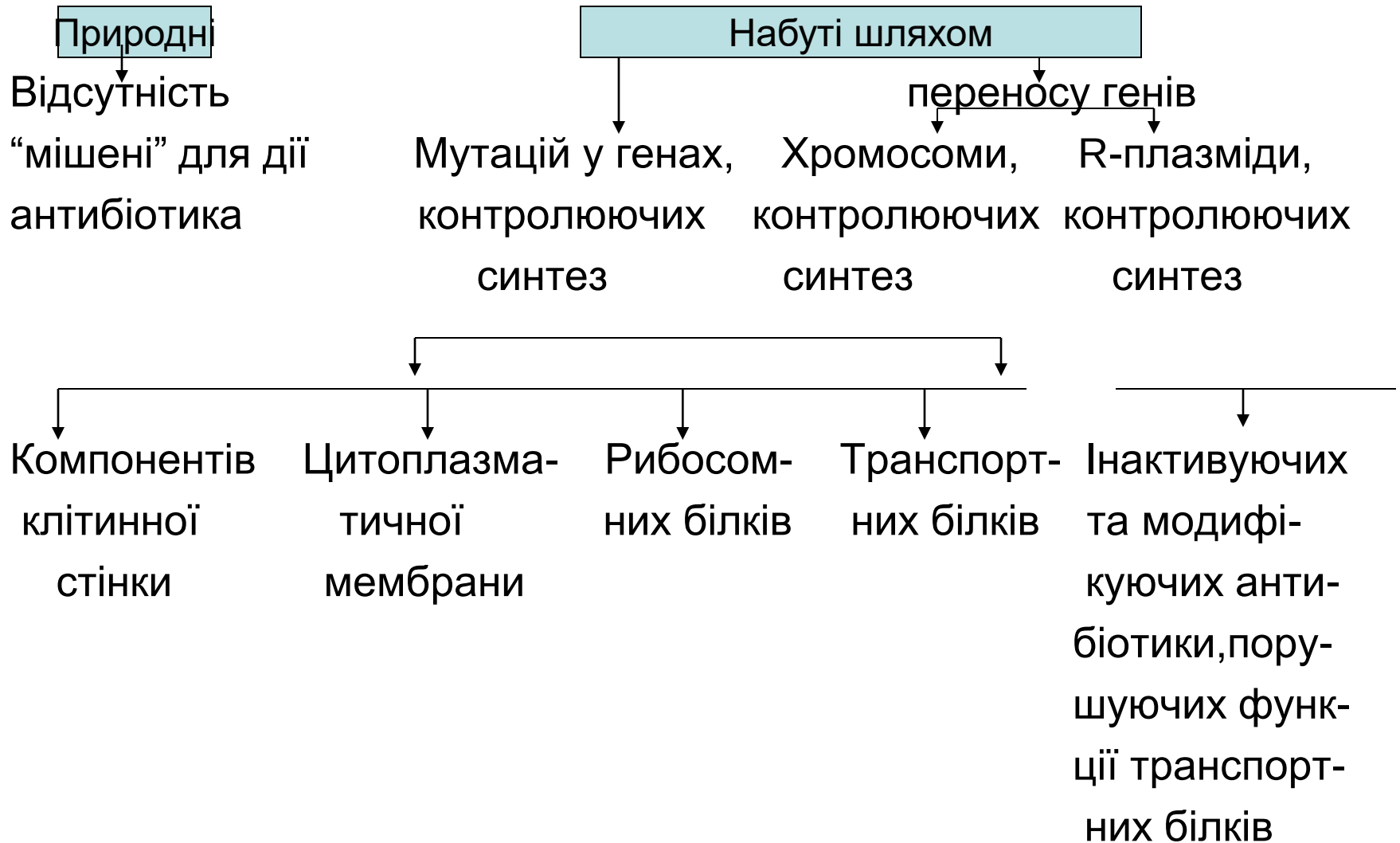
β -lactamase

β -lactamase breaks a bond in the β -lactam ring of penicillin to disable the molecule. Bacteria with this enzyme can resist the effects of penicillin and other β -lactam antibiotics.



Penicilloic acid

Генетичні та біохімічні механізми резистентності бактерій до антибіотиків



Які ж шляхи вирішення проблеми антибіотико-резистентності мікроорганізмів?

Принципи боротьби з лікарською стійкістю мікроорганізмів:

1. Застосування комбінації антибіотиків , що володіють різними механізмами біологічної дії.

У медичній практиці широко використовують сполучення олеандоміцину з тетрацикліном (олететрин), пеніциліну з стрептоміцином (стрептоміцилін) та інші.

2. Отримання нових хіміотерапевтичних препаратів, які відрізняються від існуючих механізмом антибактеріальної дії.

Перспективним є створення напівсинтетичних антибіотиків, які є хімічною модифікацією відомих антибіотиків, але з активними групами, захищеними від дії бактеріальних ферментів.

3. Використання антибіотиків у сполученні з інгібіторами ферментів резистентності.

Використовують інгібітори β – лактамази (пеніцилінази), ферменту, що розчеплює до неактивного стану пеніцилін.

При проведенні терапії бактеріальних інфекцій лікар не повинен створювати умови для відбору антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів.

З цією метою необхідно:

1. Заборона використання антибіотиків в якості профілактичних засобів.
2. Використання оптимальних доз антибіотиків, застосування малих доз створює передумови для виникнення антибіотикостійкості.

Ідеальною вимогою раціональної та цілеспрямованої терапії бактеріальних інфекцій є ретельна діагностика захворювання з виділенням, ідентифікацією збудника та визначенням його чутливості до антибактеріальних препаратів.

*Методи визначення чутливості
мікробів до антибіотиків*

1. Метод серійних розведень.
2. Диско-дифузійний метод.

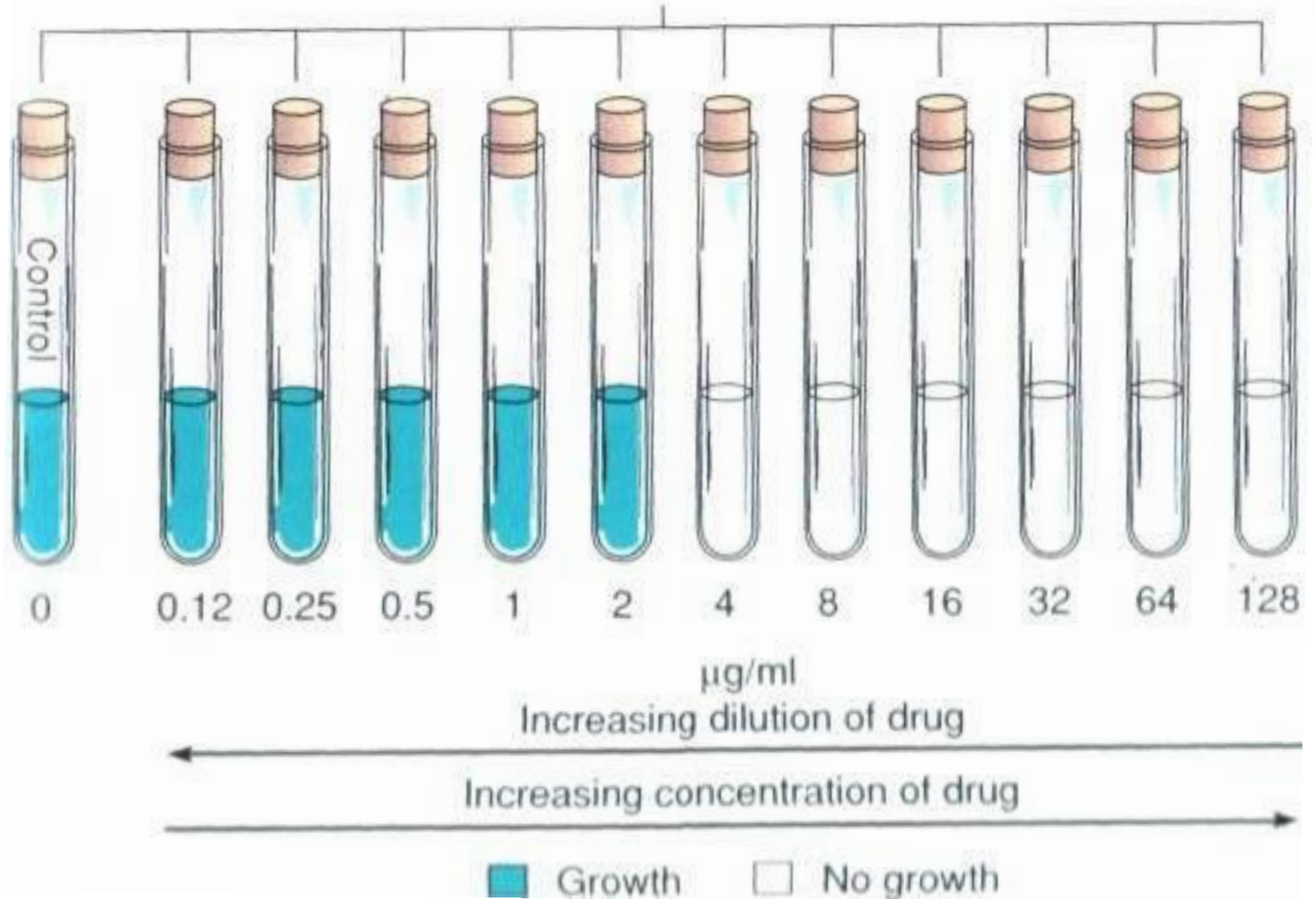
Метод серійних розведень є кількісним методом і дає змогу визначити *мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК)* антибіотиків для виділеного штаму збудника.

МПК - *мін* концентрація антибіотика, при якій відбувається пригнічення росту мікроорганізмів.

Вимогою раціональної антибіотикотерапії є створення в організмі такої терапевтичної концентрації антибіотика, яка у 2 – 3 рази перевищує *МПК*.

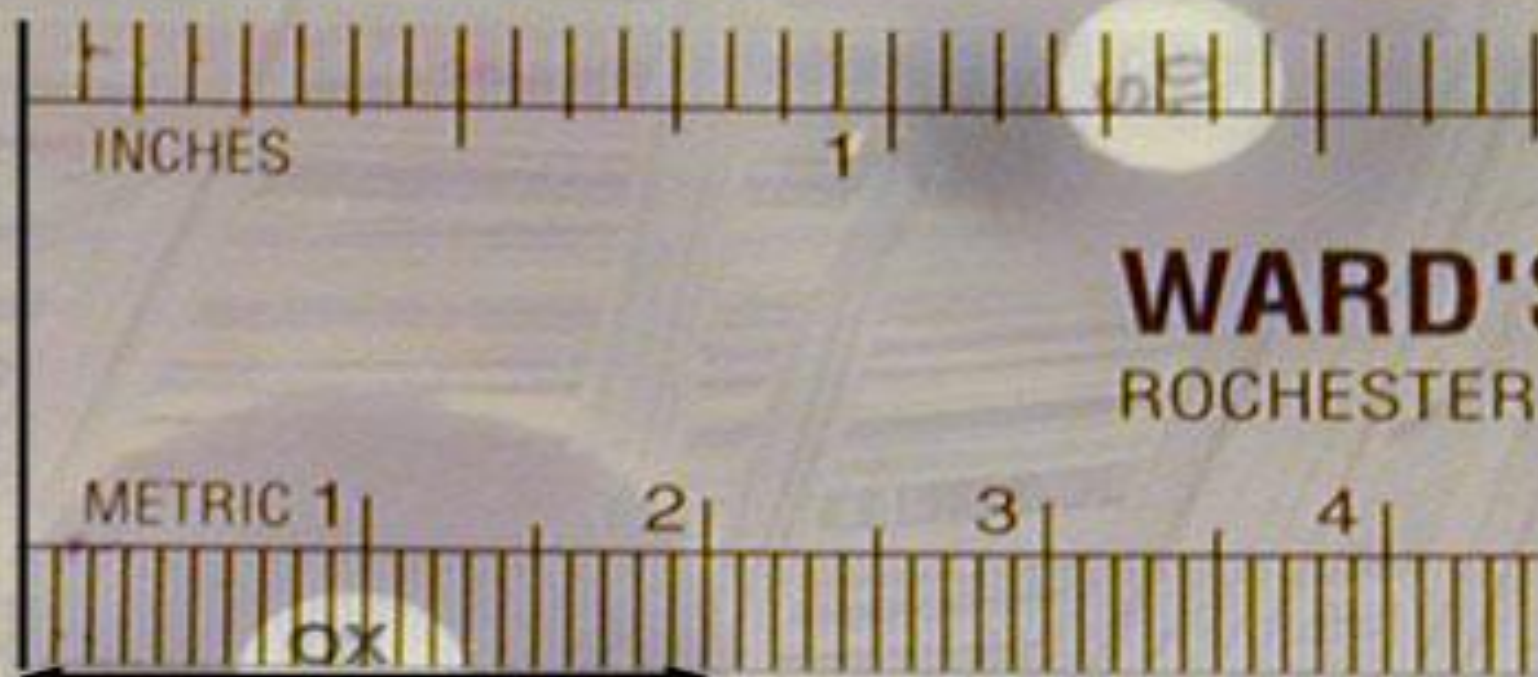
Диско-дифузійний метод є якісним методом.

Same inoculum size of test bacteria added



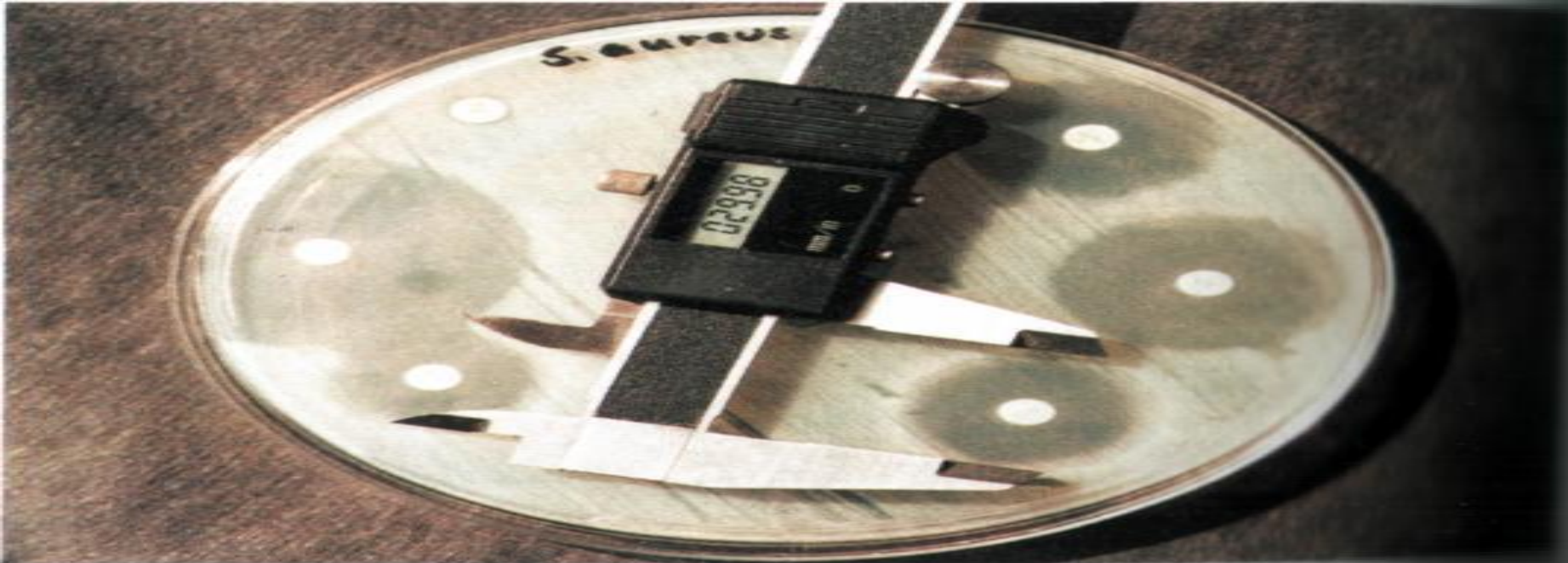






Diameter = 20 mm

Zone of Inhibition



Ускладнення антибіотикотерапії :

1. Алергічні реакції (шкіряний свербіж, кропив'янка, набряк Квінке, анафілактичний шок).
2. Токсичні реакції (ураження вестибулярного апарату, нирок, печінки, периферичні неврити, нудота, блювота, пронос).
3. Дисбактеріози (місцеві кандидози – молочниця, стафілококові ентероколіти, повторні пневмонії).

Профілактика ускладнень:

Алергічні реакції:

1. Ретельний збір анамнезу у хворого відносно реакцій на застосування антибіотика в минулому, наявність алергічних реакцій.
2. Визначення чутливості організму до антибіотика шляхом нашкірної або внутрішньошкірної проби.

Токсичних реакцій:

1. Правильний підбір антибіотиків. У хворих з ураженням нирок, печінки, слуху не можна призначати антибіотики, що мають нефротоксичну, гепатотоксичну або ототоксичну дію.
2. Використовування оптимальних доз. При збільшені дози токсична дія збільшується.
3. Не можна застосовувати антибіотики, у яких закінчився термін придатності або які неправильно зберігалися, особливо за умов видимих змін їх фізико-хімічних властивостей, наприклад, кольору. При цьому можливе утворення токсичних продуктів деградації антибіотика.

Дисбактеріози:

1. Застосування, там де це можливо, антибіотиків вузького спектру дії.
2. Вдосконалювати харчування та вітамінні запаси хворого.
3. Паралельне використання протигрибкових препаратів.