

Химиотерапевтические препараты.  
Антибиотики.  
Противовирусные средства

Зав.кафедрой  
д.м.н., профессор  
Г.И.Чубенко



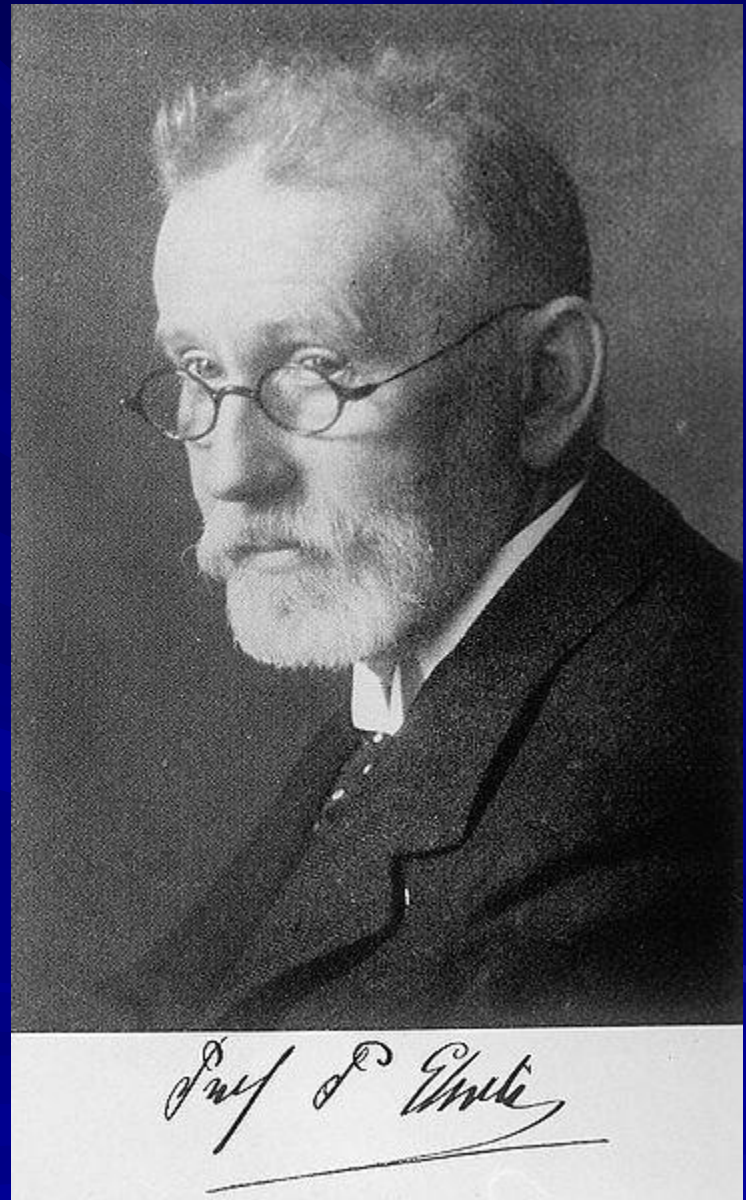
# Химиотерапия

— наука, занимающаяся изысканием, изучением и применением в медицине лекарственных средств, действующих на возбудителей инфекционных, паразитарных заболеваний и опухолевые клетки.

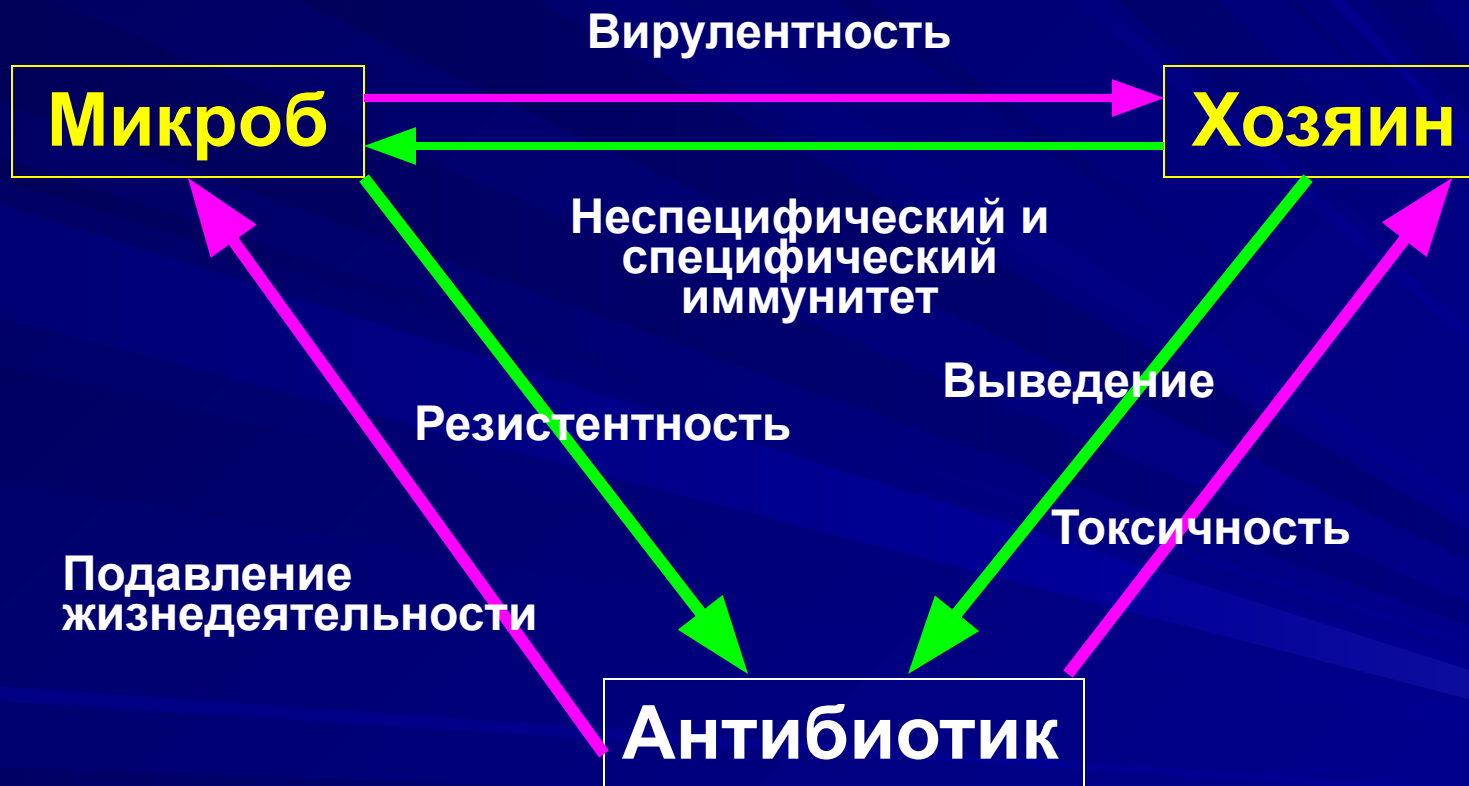


Родоначальником  
химиотерапии как  
науки считают Пауля  
Эрлиха  
(1854-1915).

Он показал возможность  
направленного синтеза  
лекарственных  
препаратов, способных  
воздействовать на  
микроорганизмы, и  
предложил термин  
«химиотерапия».



# Участники инфекционного процесса



# К химиотерапевтическим средствам

## относятся:

- *антибактериальные,*
- *противовирусные,*
- *противогрибковые,*
- *антипротозойные,*
- *противогельминтные и*
- *противоопухолевые средства.*



# По механизму действия химиотерапевтические средства

Делятся

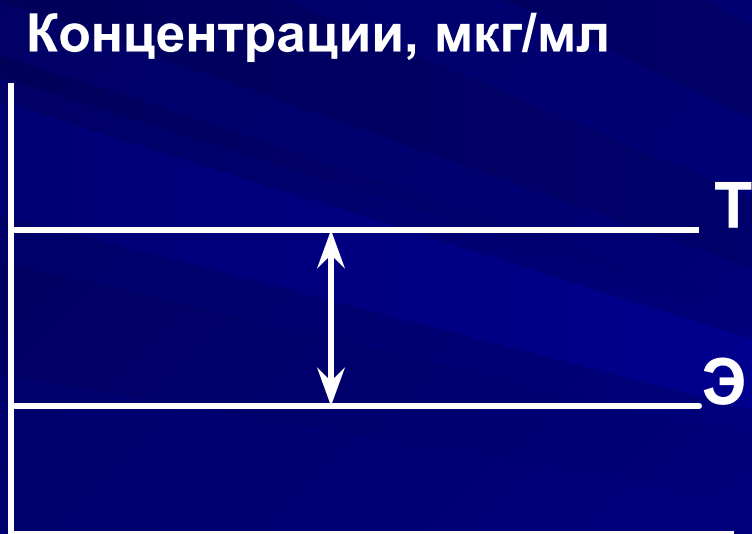
- оказывающие прямое губительное действие на микроорганизмы - цидный эффект,
- вызывающие задержку роста и размножения (статическое действие).



# Требования к химиотерапевтическим препаратам

- сохранение антимикробного эффекта в жидкостях организма или низкий уровень инактивации белками сыворотки крови, или тканевыми энзимами;
- отсутствие заметного токсического действия на макроорганизм;
- отсутствие или медленное развитие резистентности к препарату;
- хорошее всасывание, распределение и выведение препарата

# Терапевтическая широта



- Терапевтическая широта определяется разницей между эффективными (Э) и токсическими (Т) концентрациями



# Факторы, влияющие на эффективность антимикробной терапии

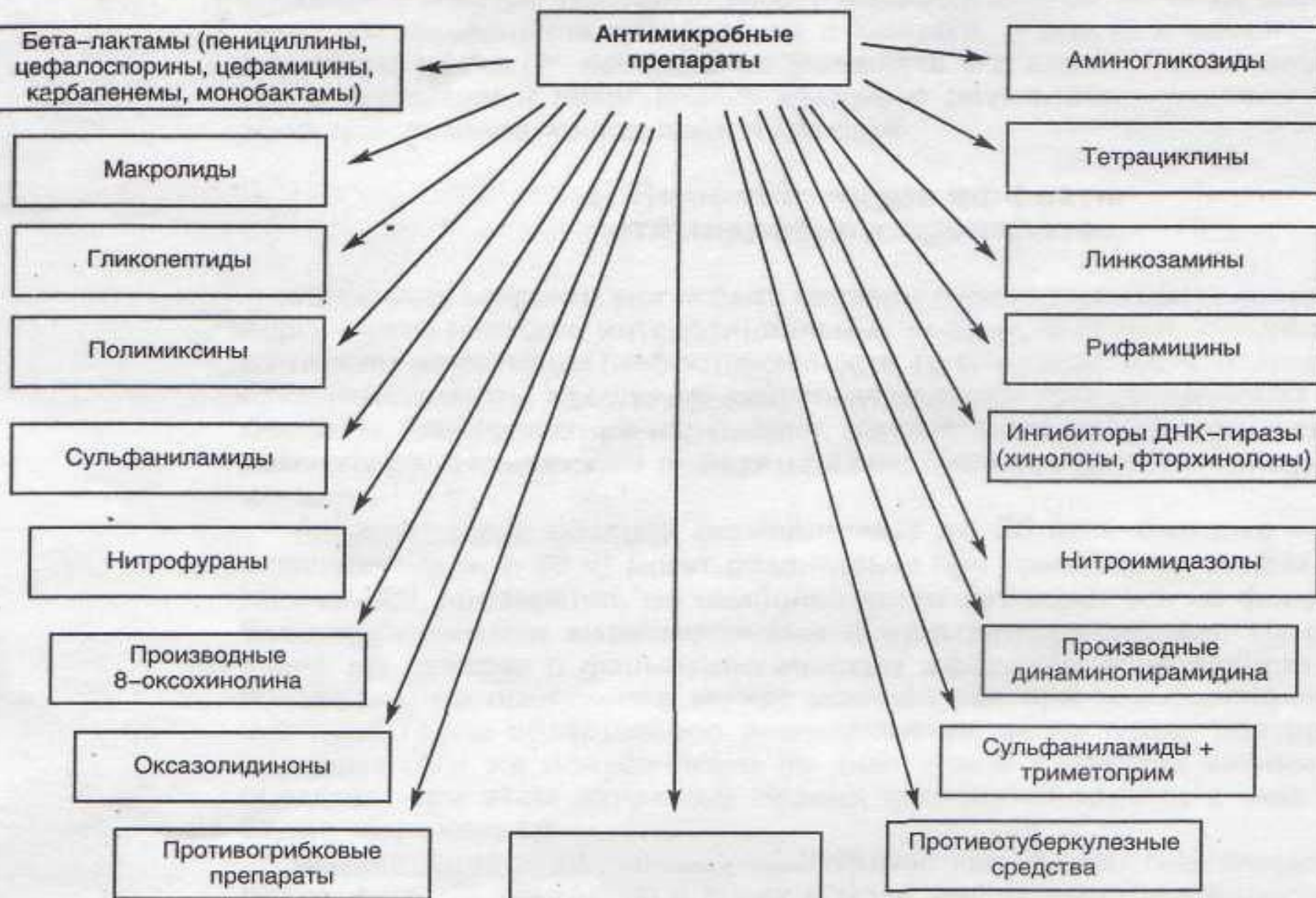
- факторы, зависящие от микроорганизма: чувствительность к препарату, внутри- и внеклеточная локализация, нахождение в фазе роста и размножения.
- факторы, зависящие от макроорганизма: состояние факторов резистентности, кровоснабжения, возможность дренирования
- выбор адекватного препарата, пути его введения, дозировки, длительности терапии и тд.

# Антибактериальные средства

группы:

- сульфаниламиды
- соединения мышьяка и висмута;
- нитрофуранового ряда
- нитроимидазолы
- производные изоникотиновой кислоты
- антибиотики
- хинолоны
- производные 8-оксихинолинов

# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ



# Сульфаниламиды

Сульфаниламиды являются структурными аналогами ПАБК - парааминобензойной кислоты, участвующей в биосинтезе фолиевой кислоты, необходимой для жизнедеятельности бактерий. Бактерии, используя сульфаниламиды вместо ПАБК погибают. Сульфаниламиды обладают бактериостатическим действием.



# Производные нитрофурана

(фуралицин, фуразолидон, фуразолин и др.)  
оказывают антибактериальное действие за  
счет нарушения биоэнергетических  
процессов, протекающих в бактериях.



# Хинолоны

По механизму действия относятся к ингибиторам ДНК-гиразы — фермента, отвечающего за процесс синтеза ДНК.  
(налидиксовая кислота, цiproфлоксацин, эноксацин, флероксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин)



# Производные 8-оксихинолинов

- Механизм действия проявляется в ингибировании синтеза нуклеиновых кислот, белка на рибосомах и нарушении проницаемости цитоплазматических мембран.



# Нитроимидазолы

Под влиянием микробных редуктаз превращаются в высокотоксичные метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты.

(тинидазол, орнидазол, секнидазол)





# Антибиотики

-вещества биологического происхождения или продукты их химической модификации.

(проф. С.В. Сидоренко)



# Классификация по происхождению:

- образуемые грибами (пенициллин, фузидин, цефалоспорины);
- образуемые актиномицетами (стрептомицин, нистатин, левомицетин и др.) Более 50% всех антибиотиков - род *Streptomyces*
- образуемые бактериями – пептидные (грамицидин, полимиксин);
- животного происхождения (эктерицид, экмолин);
- растительного происхождения (фитонциды)

# По способу получения антибиотики

- **биосинтетические** — из культуральной жидкости, в которой развивается микроорганизм-продуцент;
- **полусинтетические** — путем модификации макромолекулы антибиотика (отщепление определенных конечных группировок ферментами и присоединение химическим путем различных радикалов);
- **синтетические** — когда антибиотик полностью синтезируется в искусственных условиях (синтомицин, хлорамфеникол, циклосерин).

# на основании химического строения антибиотики делят

- бета-лактамы: содержащие бета-лактонное кольцо (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы)

## *Пенициллины:*

амоксциллин, ампициллин, ампициллин с сульбактамом, бензилпенициллин, флоксациллин, коамоксиклав (амоксциллин с клавулановой кислотой) и др.

## *Цефалоспорины*

цефаклор, цефадроксил, цефиксим, цефоперазон, цефотаксим, цефокситин, цефпиром, цефсулодин, цефтазидим, цефтизоксим, цефтриаксон, цефуроксим и др.

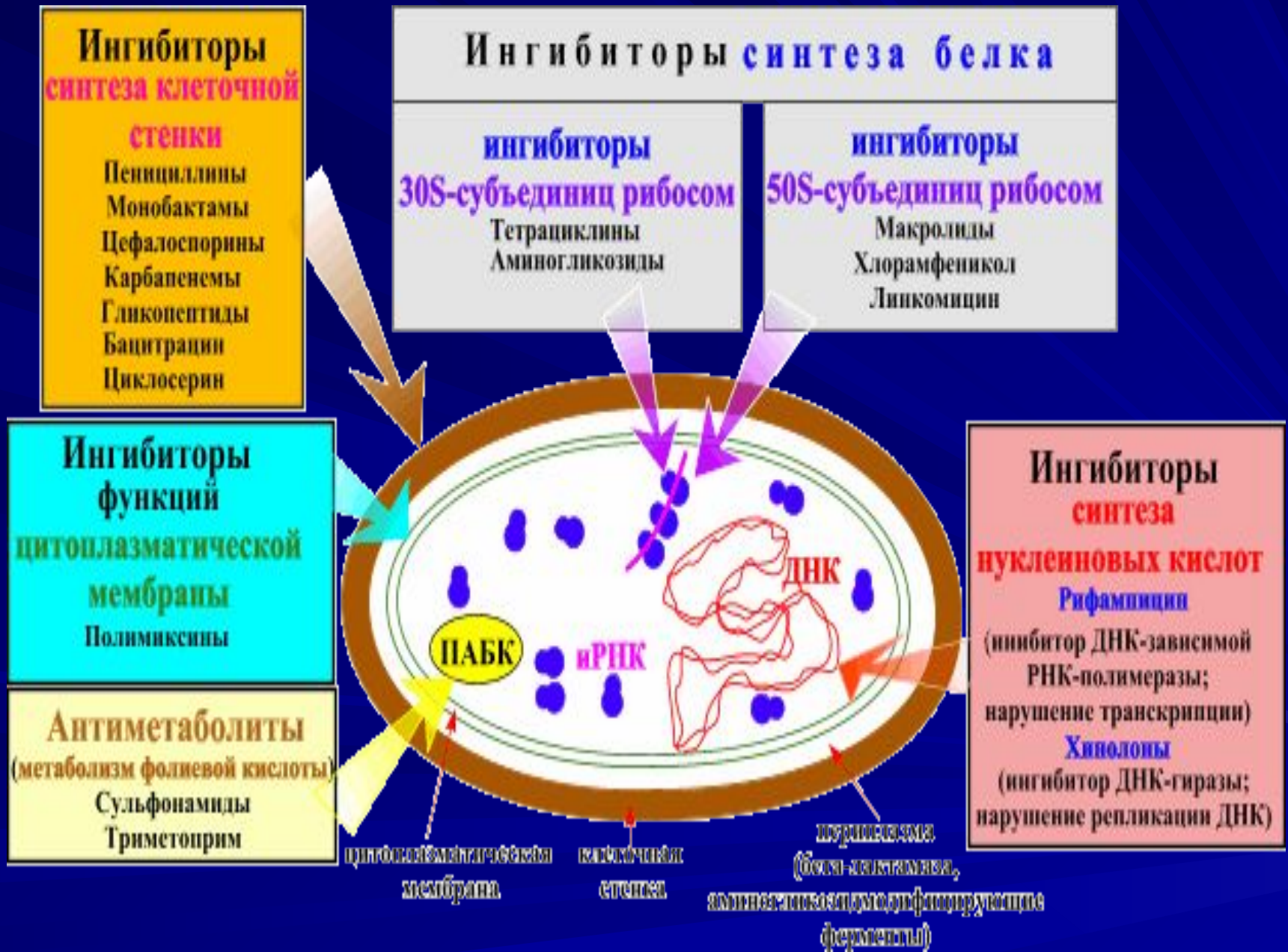
- содержащие 4 конденсированных шестичленных цикла (тетрациклин и его производные: метациклин, доксициклин)
- Аминогликозиды - содержащие аминосахара (стрептомицин, канамицин, неомицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин)
- пептидного строения:
  - а) гликопептиды (бацитрацин, ванкомицин, тейкопланин)
  - б) полипептиды (полимиксины В, Е, М)

- макролиды и азакиды- соединения содержащие макроциклическое лактонное кольцо (14,15,16-членные).

Природные: эритромицин, олеандомицин, спирамицин, джозамицин. Полусинтетические: диритромицин, азитромицин, кларитромицин.

- ароматические соединения- левомицетин, левомицетин-сукцинат;
- полиеновые антибиотики, содержащие сопряженные двойные связи (нистатин, леворин);
- рифампины ( ристомицин, рифампицин, рифак);
- линкозамины (линкомицин, клиндамицин)

# Мишень воздействия



# Классификация антибиотиков по спектру действия

## 1. Антибиотики узкого спектра действия:

### а. на грамположительную флору

пенициллины 1 и 2 пок.  
макролиды,  
линкомицин,  
фузидин

### б. на грамотрицательную флору

полимиксины

## 2. Антибиотики широкого спектра действия

тетрациклины,  
пенициллины 3 и 4 пок.  
цефалоспорины,  
аминогликозиды,  
левомицетин,  
карбопенемы



# Побочное действие на микроорганизмы:

- появление атипичных форм микроорганизмов (L-формы)
- формирование приобретенной устойчивости микроорганизмов к антибиотикам.
- иммуномодулирующее действие - модификации структуры и факторов вирулентности микроорганизмов (в субклинических дозах)

# Осложнения антибактериальной терапии

- развитие аллергических реакций;
- токсическое поражение почек, печени, слухового нерва, фототоксичность, развитие реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушение ритма сердца);
- эмбриотоксическое и гемотоксическое действие и др.;
- нарушение микрофлоры кишечника;
- иммунодепрессивное действие (антибиотики 1 и 2 поколения);

# Механизмы резистентности к антибактериальным препаратам

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной.



## Истинная природная устойчивость

- характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации.

Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов.

# Приобретенная устойчивость

- свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции.

# Генетические механизмы формирования приобретенной резистентности

- Модификация собственного генома
  - Мутации в генах топоизомераз – устойчивость к хинолонам
  - Мутации в генах РНК-полимеразы – устойчивость к рифампину
- Приобретение нового «экзогенного» генетического материала
  - Гены бета-лактамаз – устойчивость к бета-лактамам
  - *tesA* – устойчивость к бета-лактамам
  - *tef* гены – устойчивость к макролидам
  - *van* гены – устойчивость к гликопептидам

Наиболее часто резистентность связана с внехромосомными элементами, в результате переноса r- генов с плазмидами и транспозонами.

Один транспозон передает резистентность к одному антибиотику;

Плазмиды несут несколько транспозонов, которые контролируют резистентность к разным группам химиотерапевтических препаратов. В результате чего формируется множественная резистентность.

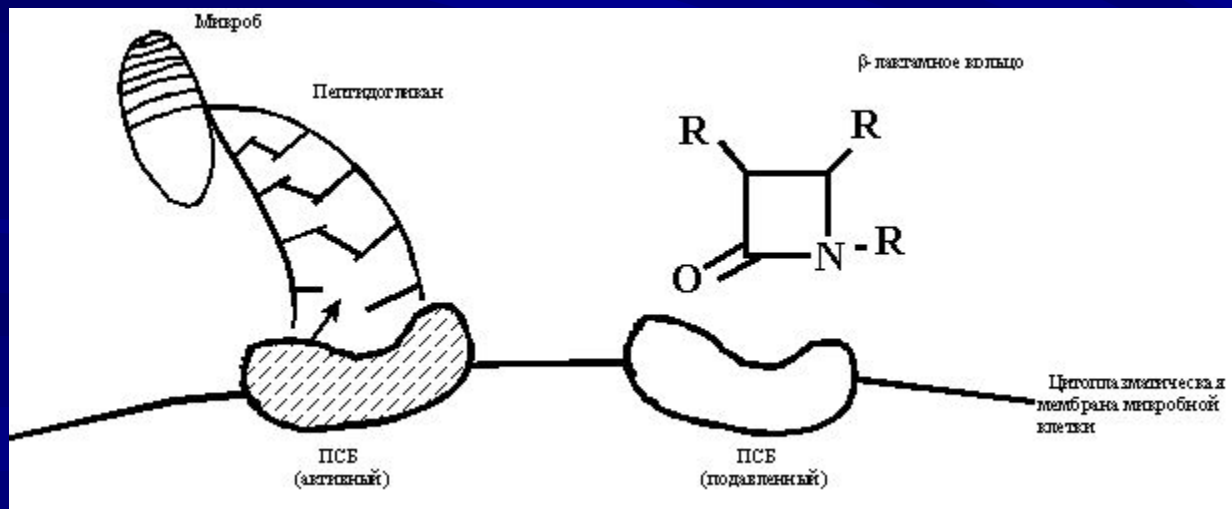
# Биохимические механизмы антибиотикоустойчивости бактерий:

- Модификация мишени действия.
- Инактивация антибиотика.
- Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.
- Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс).
- Формирование метаболического «шунта».



# Модификация мишени действия

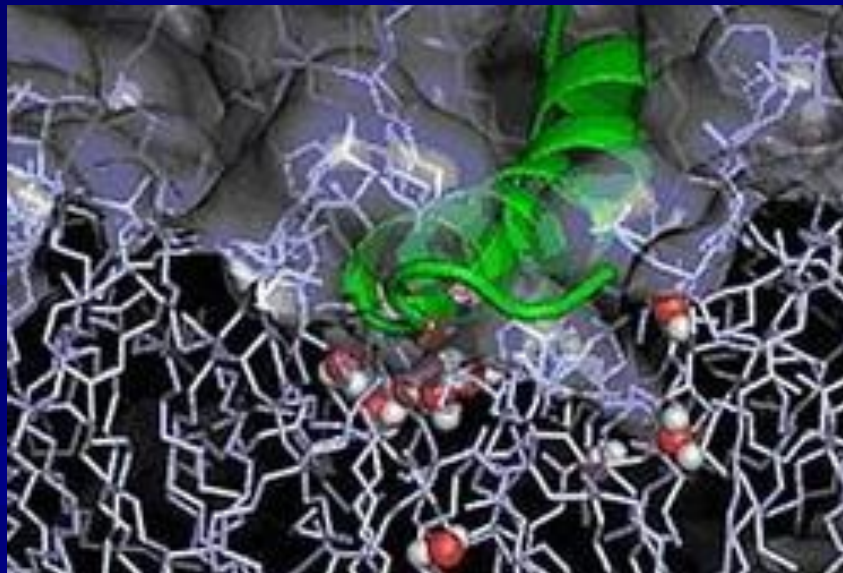
Структура мишени действия АБП подвержена изменчивости в результате спонтанных мутаций их гена или иных генетических событий. Часть таких изменений может привести к снижению (или утрате) способности мишени связываться с АБП.



# Защита мишени

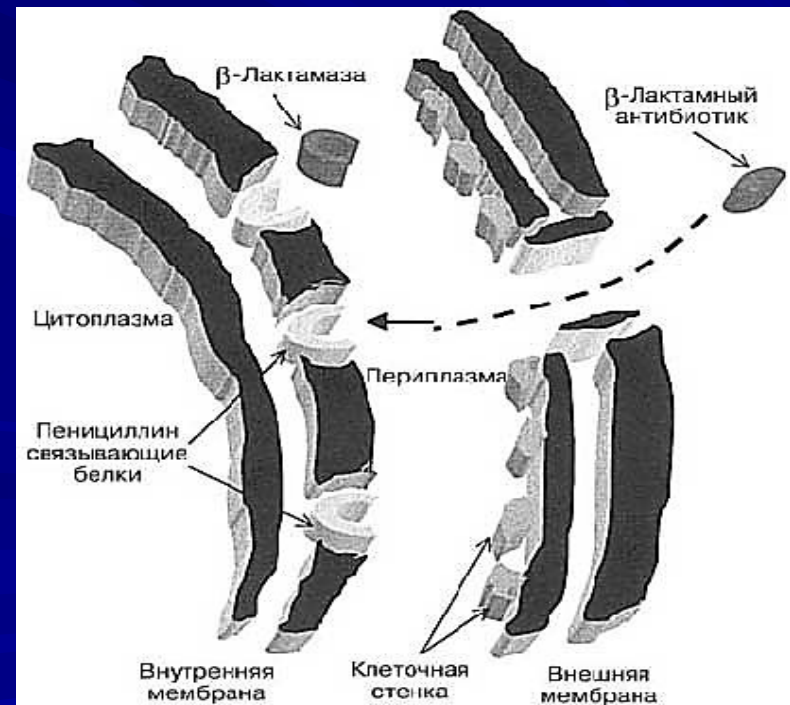
Установлено, что бактерии способны синтезировать белки, предотвращающие связывание АМП с мишенью. Данные белки связываются не с АМП, а с мишенью действия и модифицируют ее.

Этот механизм известен для тетрациклинов и хинонов.



# Инактивация АМП

- $\beta$ -лактамазы, продуцируемые грам «+» микробами выделяются из клетки в межклеточное пространство,
- а продуцируемые грам «-» бактериями не покидают клетку и циркулируют между наружной и внутренней мембранами.



# Характеристика бета-лактамаз

<u>Ферменты</u>	<u>Характеристика</u>
1. Стафилококковые, плазмидные, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины кроме метицилина и оксацилина. Чувствительны к ингибиторам
2. Плазмидные грам (-) бактерий широкого спектра, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения Чувствительны к ингибиторам
3. Плазмидные грам (-) бактерий расширенного спектра, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I -IV поколений Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные грам (-) бактерий, класса А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I - II поколений Чувствительны к ингибиторам
5. Хромосомные грам (-) бактерий, класс С	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I - III поколений Не чувствительны к ингибиторам
6. Хромосомные грам (-) бактерий, класс В	Эффективно гидролизуют практически все беталактамы, включая карбапенемы. Не чувствительны к ингибиторам

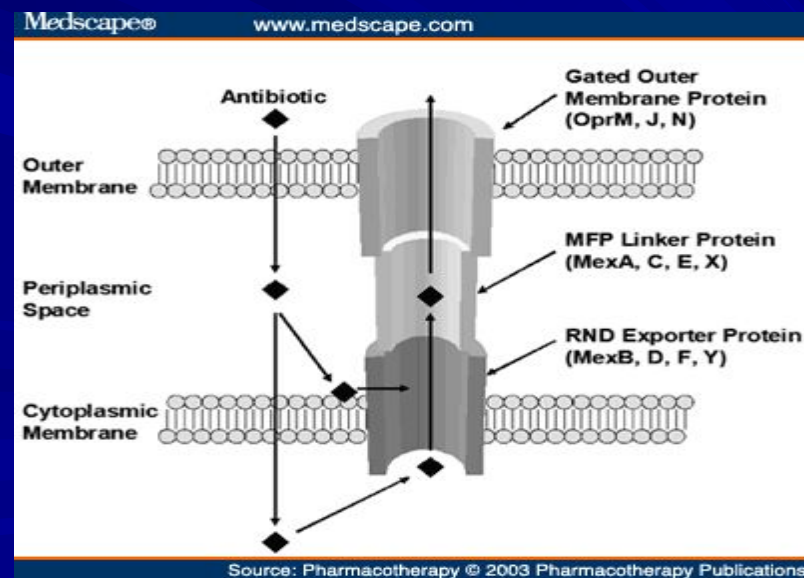
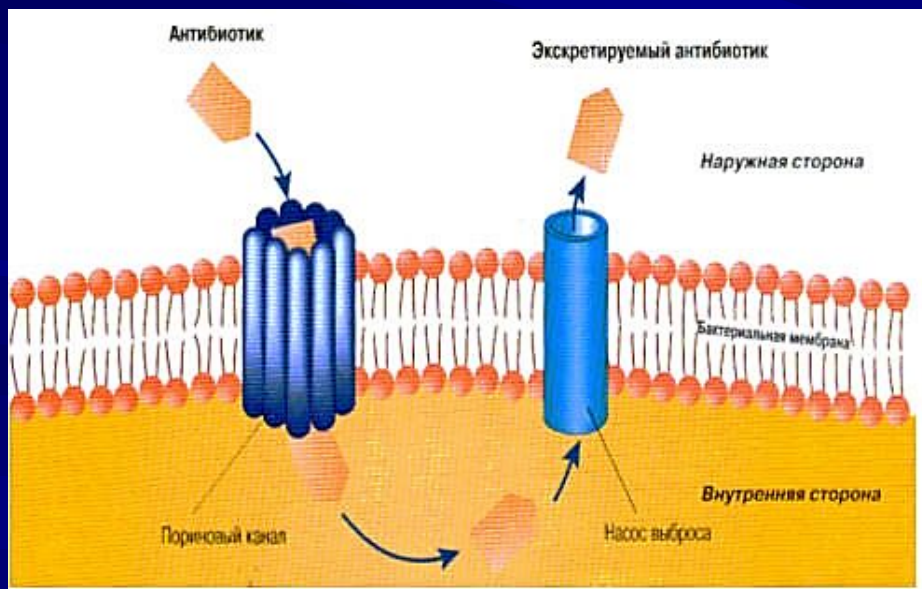
# Снижение проницаемости внешних структур

- Внешняя мембрана грам «-» микроорганизмов является препятствием для проникновения антибиотиков внутрь клетки. Транспорт антибиотика к чувствительным мишеням осуществляется через «пориновые каналы».
- В результате мутаций возможна полная или частичная утрата поринов, приводящая к выраженному снижению чувствительности к бета-лактамам.

# Активное выведение

Этот механизм является наиболее распространенным среди грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Детерминанты резистентности локализованы на плазидах, что обеспечивает их быстрое внутри- и межвидовое распространение.



# Общие принципы антибактериальной терапии

- применение антибиотиков строго по показаниям, с учетом чувствительности возбудителя;
- начинают терапию с ударных доз препарата;
- лечение проводят курсами. При инфекциях, вызванных внутриклеточными паразитами – более длительными;
- при лечении состояний угрожающих жизни больного лечение проводят препаратами широкого спектра действия, не дожидаясь теста на чувствительность;
- точного подбора дозы и пути введения, с учетом фармакокинетики препарата
- При необходимости длительной терапии - комбинированное лечение