

Химиотерапевтические препараты.
Антибиотики.
Противовирусные средства

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



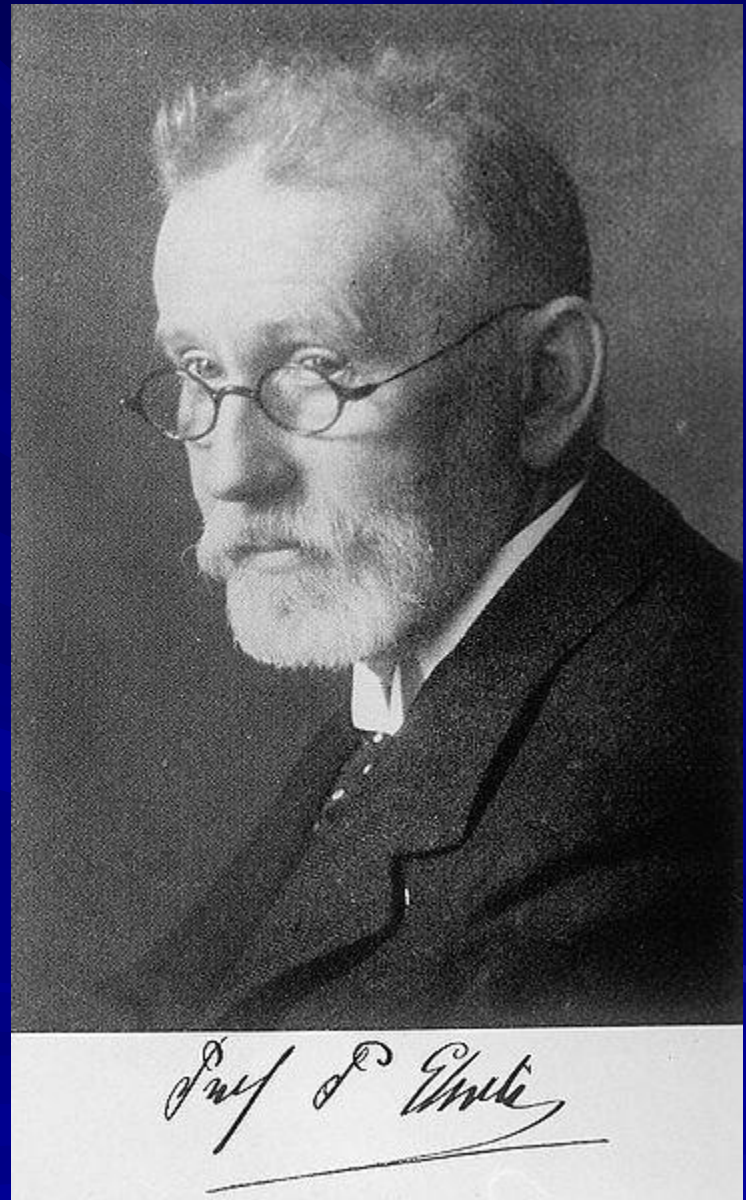
Химиотерапия

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

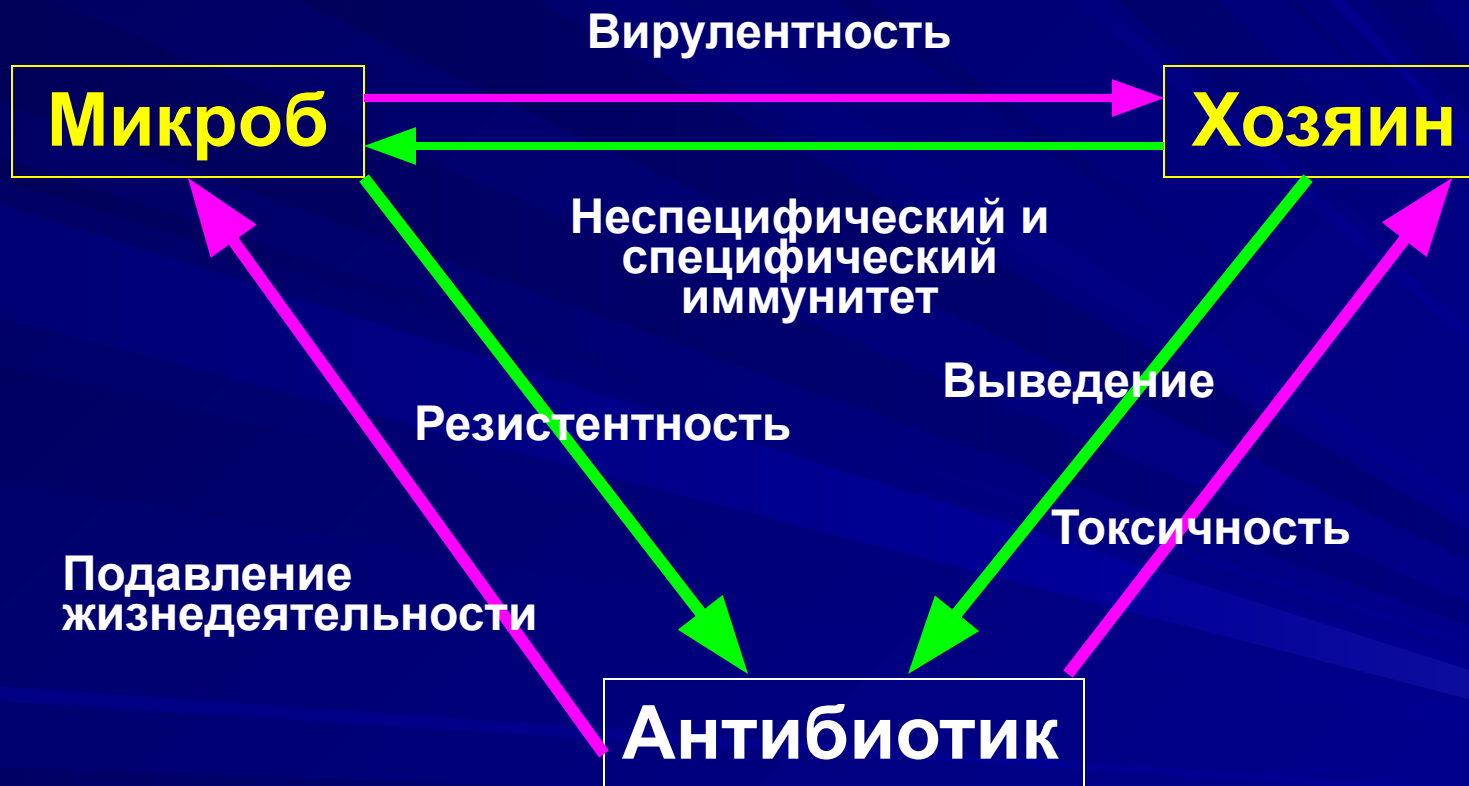


Родоначальником
химиотерапии как
науки считают Пауля
Эрлиха
(1854-1915).

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).



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.

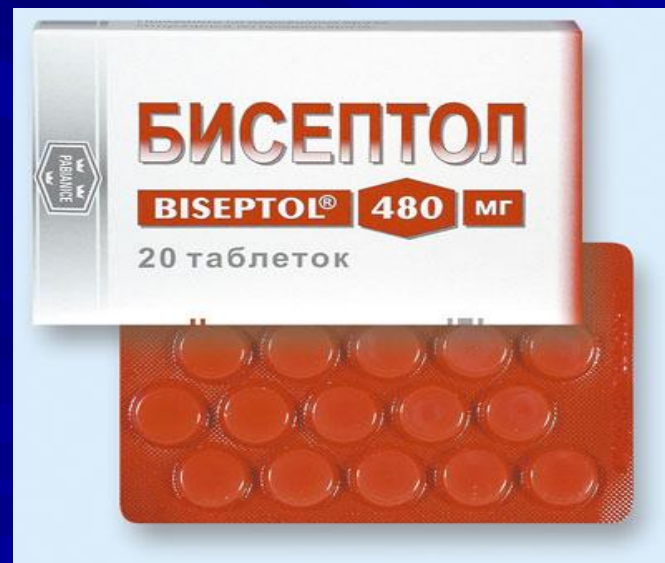
Антибактериальные средства

группы:

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

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, ципрофлоксацин, 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.

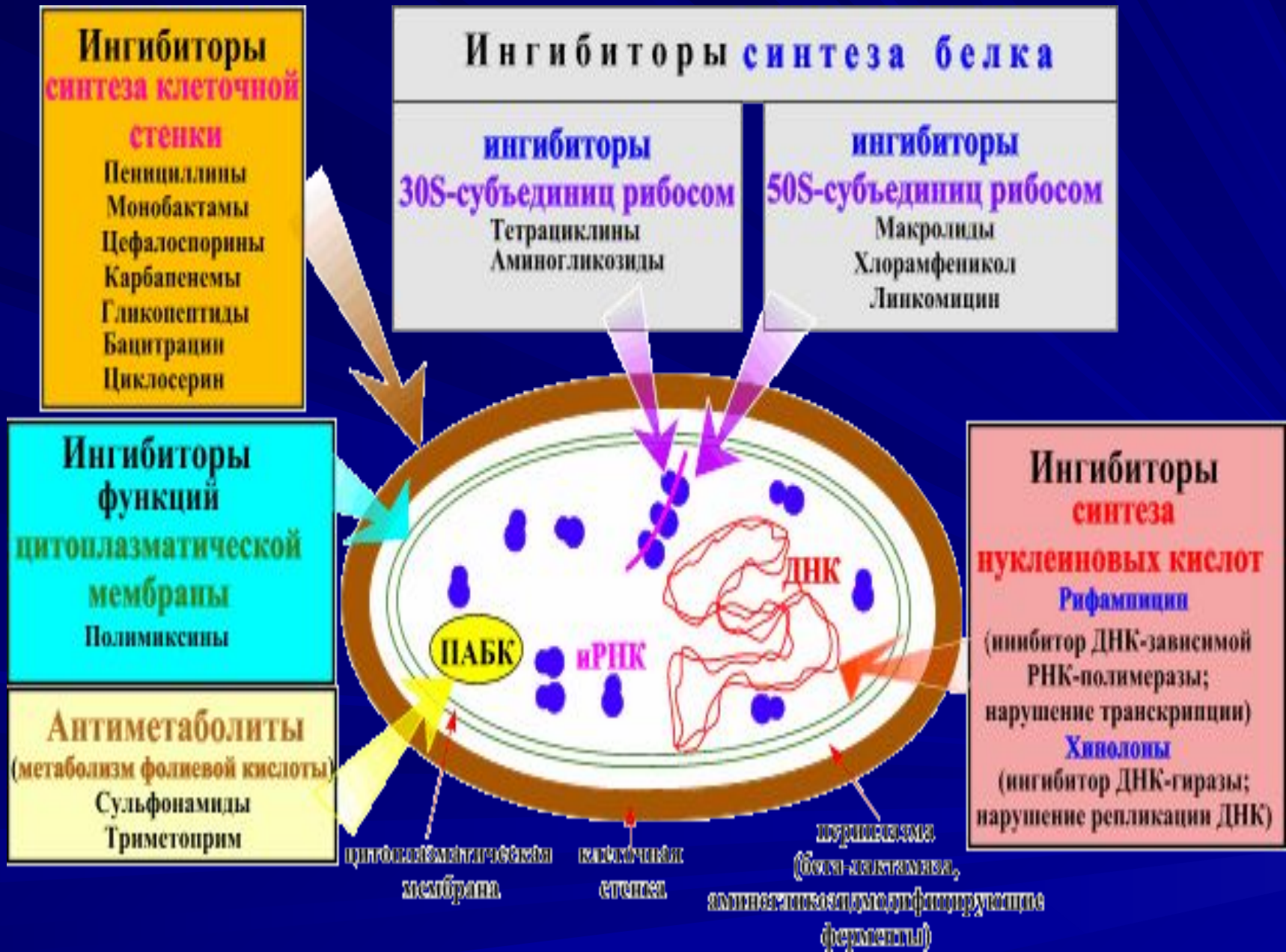
- содержащие 4 конденсированных шестичленных цикла (тетрациклин и его производные: метациклин, доксициклин)
- Аминогликозиды - содержащие аminosахара (стрептомицин, канамицин, неомицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин)
- пептидного строения:
 - а) гликопептиды (бацитрацин, ванкомицин, тейкопланин)
 - 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



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



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.

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

Один транспозон передает резистентность к одному антибиотику;

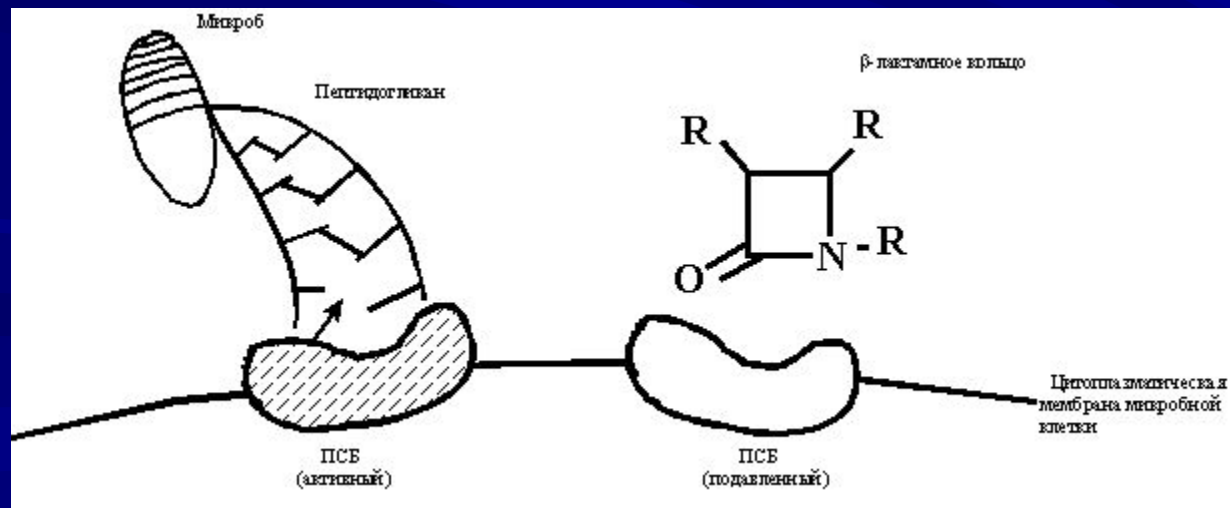
Плазмиды несут несколько транспозонов, которые контролируют резистентность к разным группам химиотерапевтических препаратов. В результате чего формируется множественная резистентность.

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

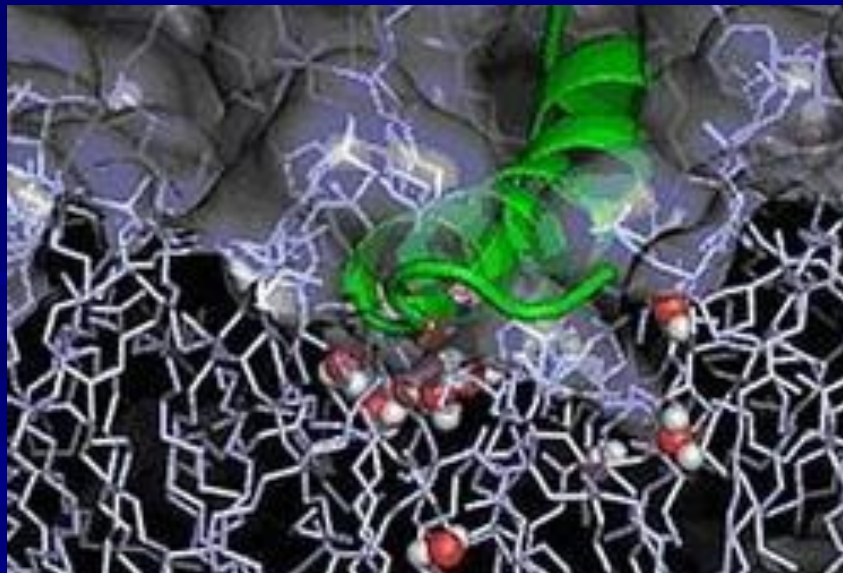
Структура мишени действия АБП подвержена изменчивости в результате спонтанных мутаций их гена или иных генетических событий. Часть таких изменений может привести к снижению (или утрате) способности мишени связываться с АБП.



Защита мишени

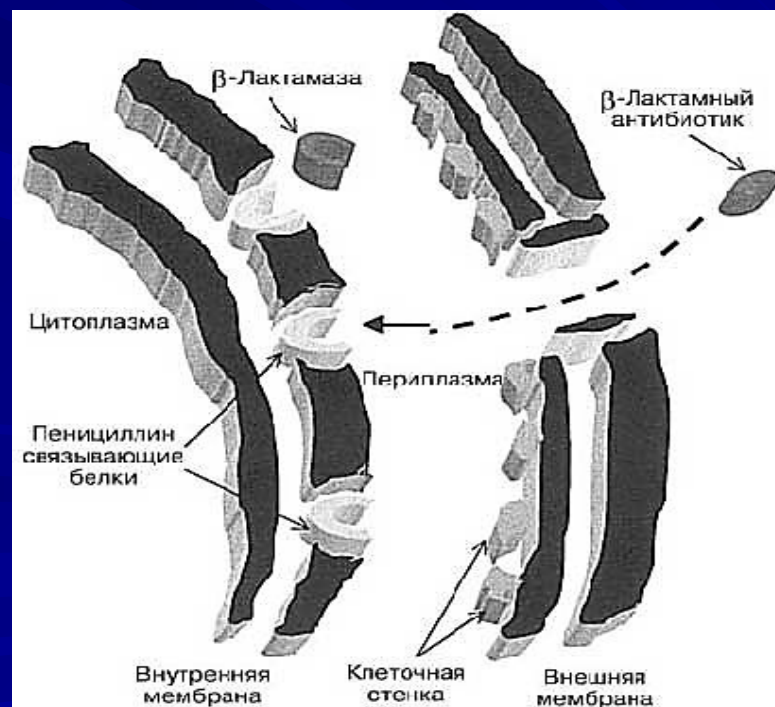
Установлено, что бактерии способны синтезировать белки, предотвращающие связывание АМГ с мишенью. Данные белки связываются не с АМГ, а с мишенью действия и модифицируют ее.

Этот механизм известен для тетрациклинов и хинонов.



Инактивация АМП

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



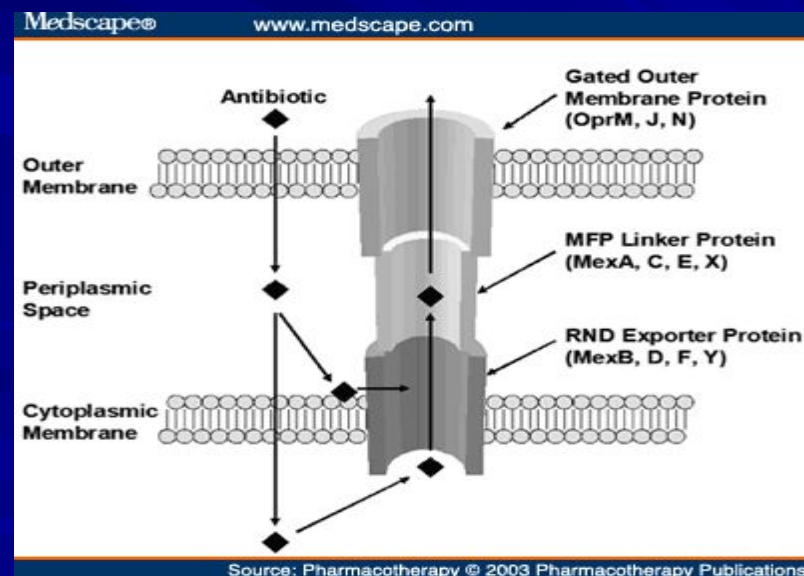
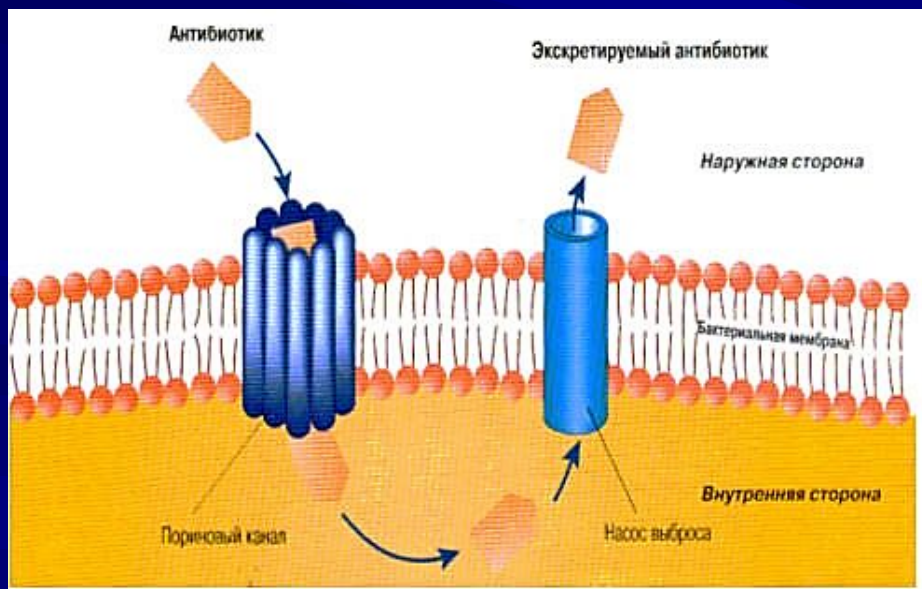
Снижение проницаемости внешних структур

- 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 плаزمиде, что обеспечивает их быстрое внутри- и межвидовое распространение.



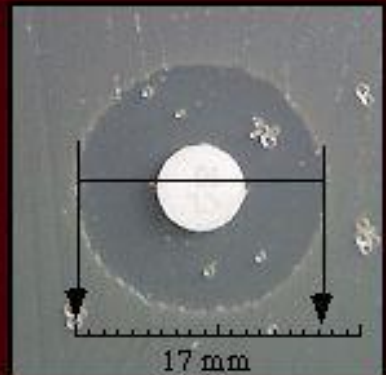
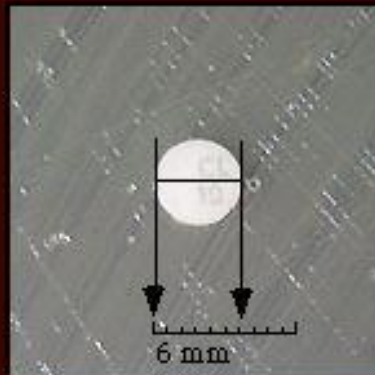
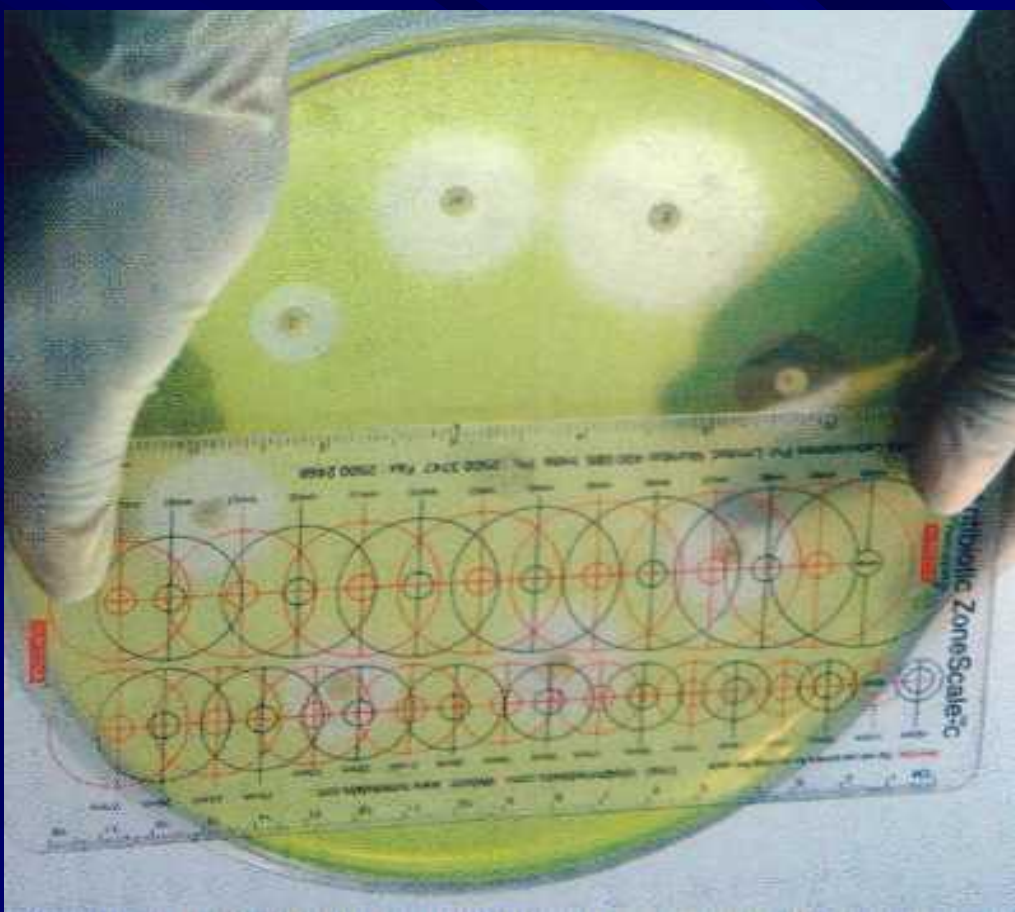
Общие принципы антибактериальной терапии

- 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

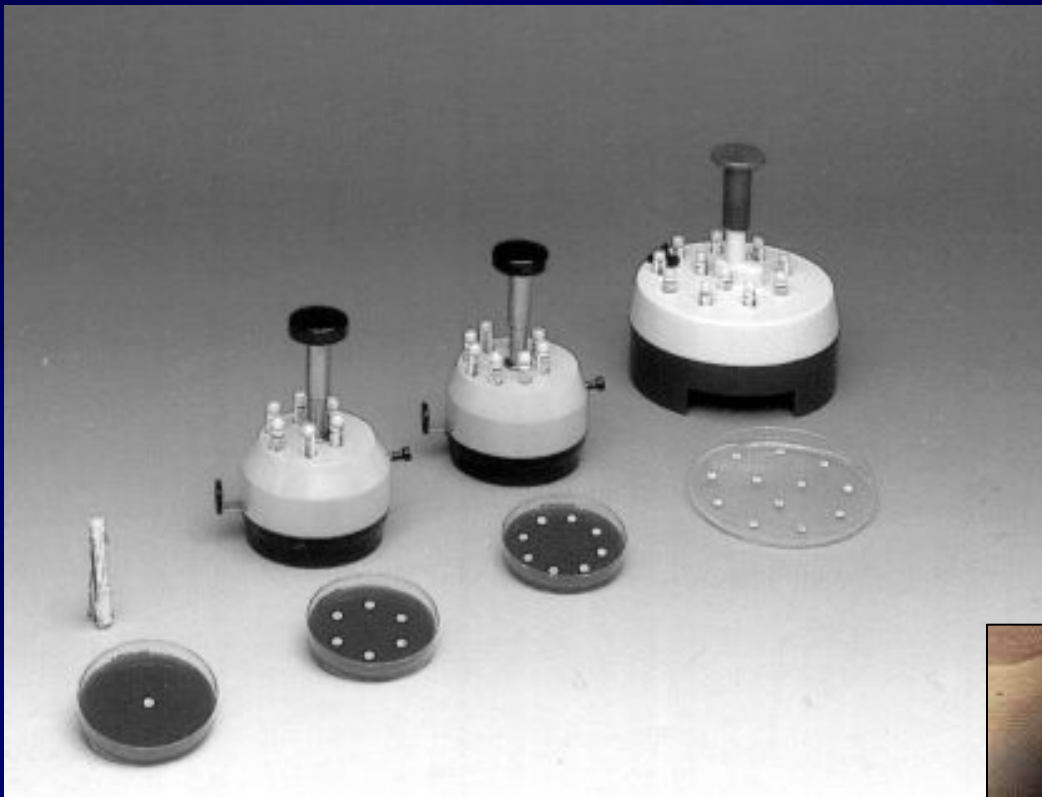
Методы определения чувствительности к антибиотикам

- Методы серийных разведений
 - в жидкой среде
 - в плотной среде
 - пограничным значениям (breakpoints)
- Диффузионные методы
 - диско-диффузионный (Kirby-Bauer Disk-Diffusion Method)
 - E-тест
- Ускоренные методы

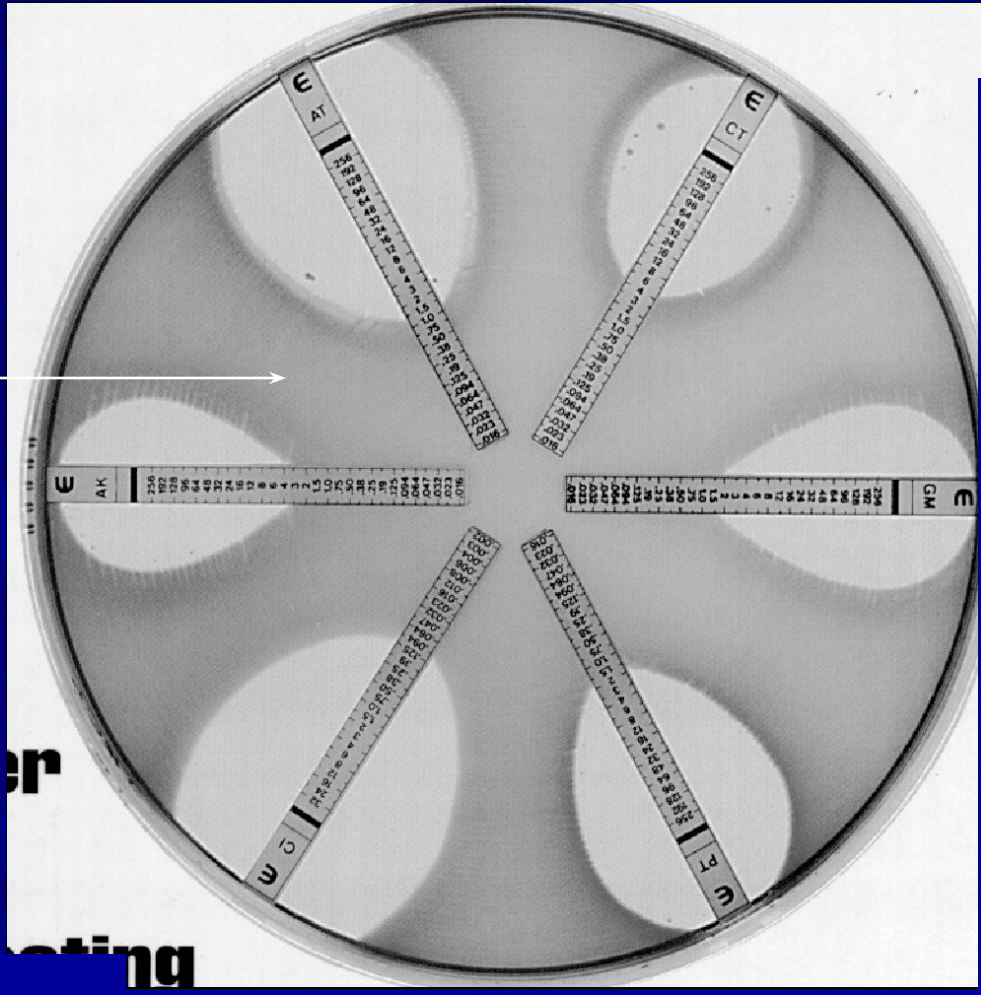
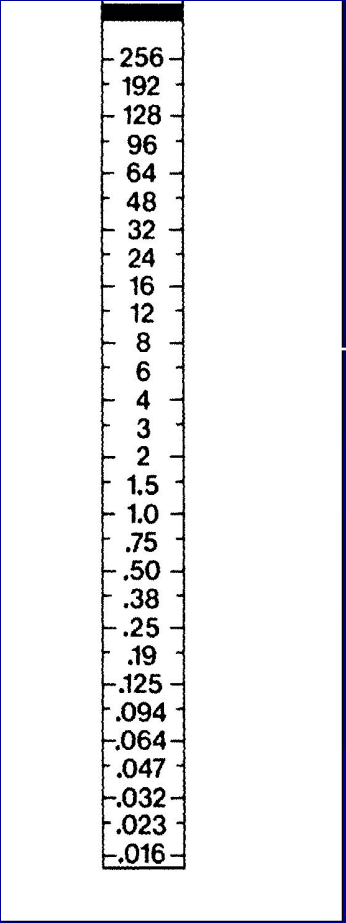


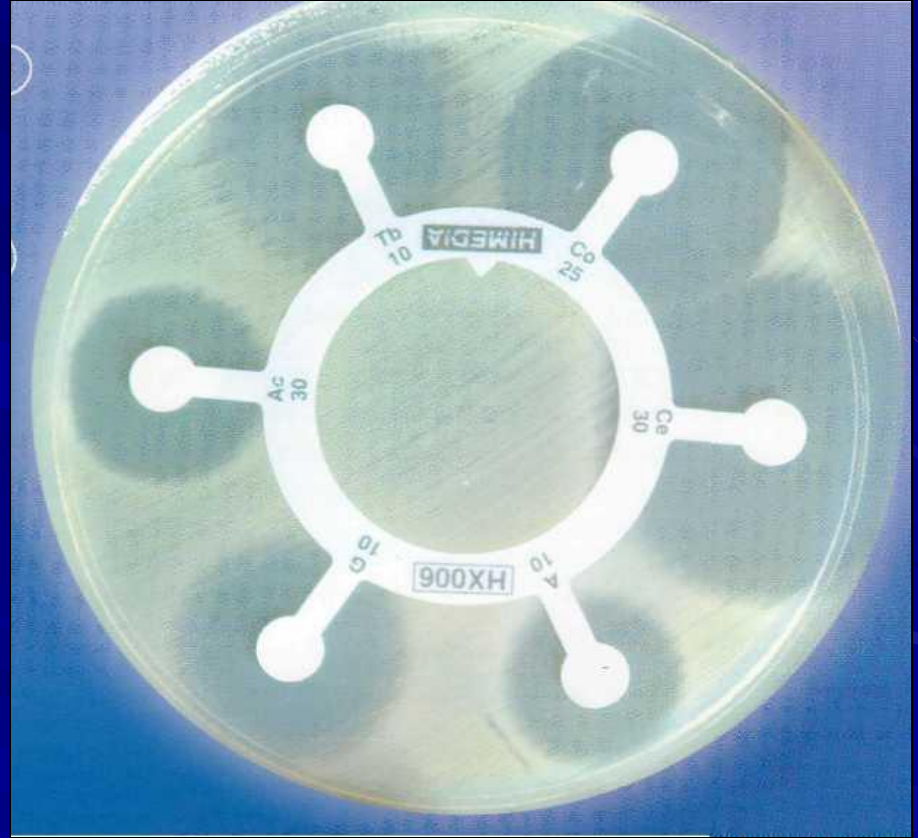
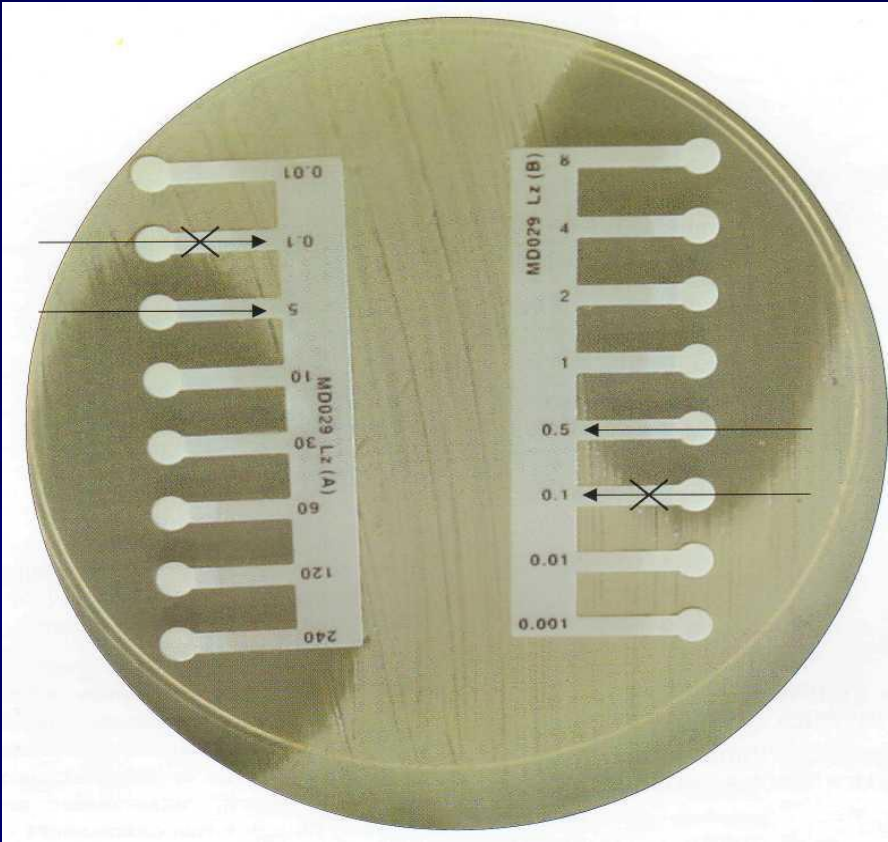


Диспенсоры для наложения дисков



E test

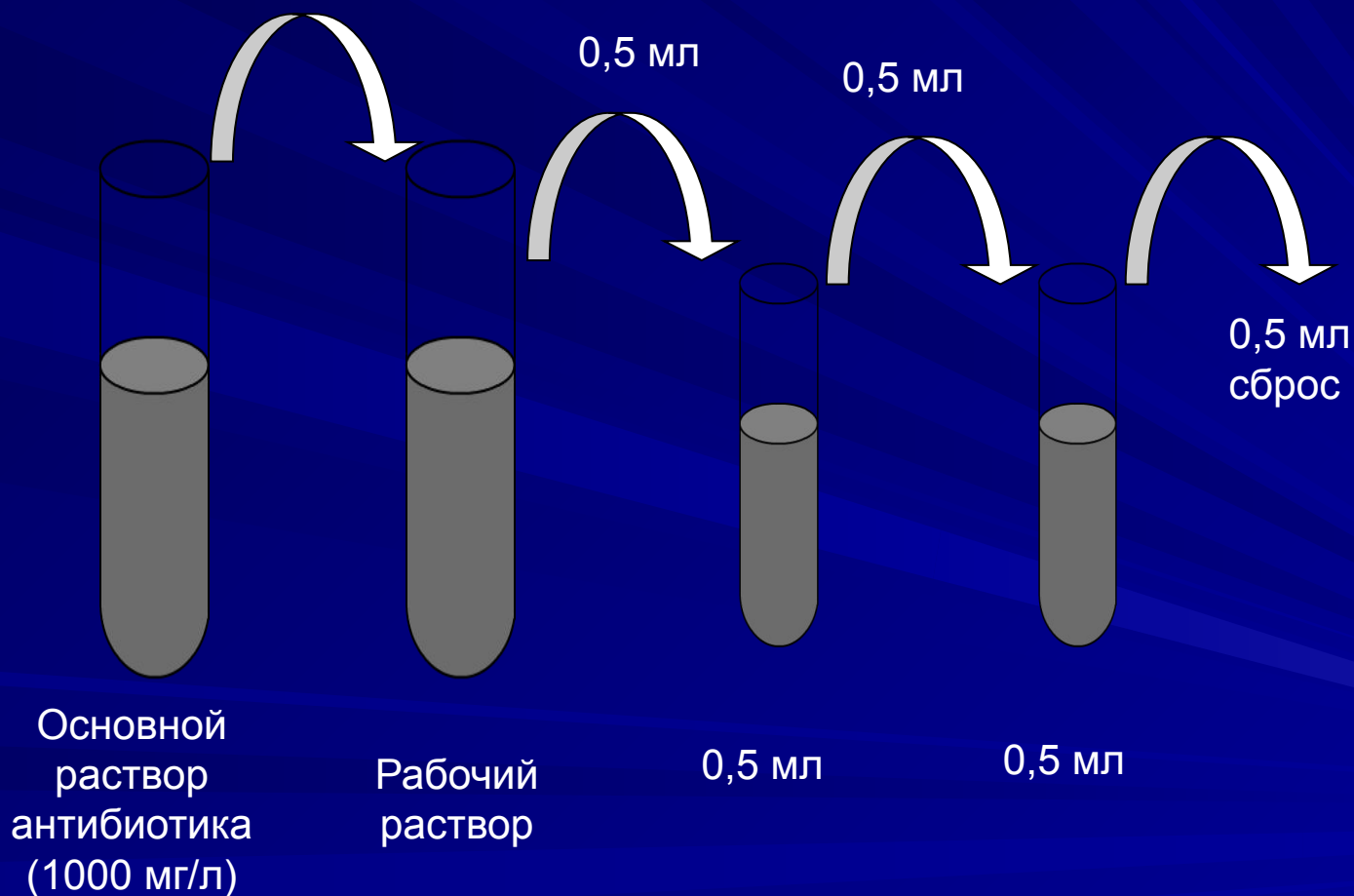




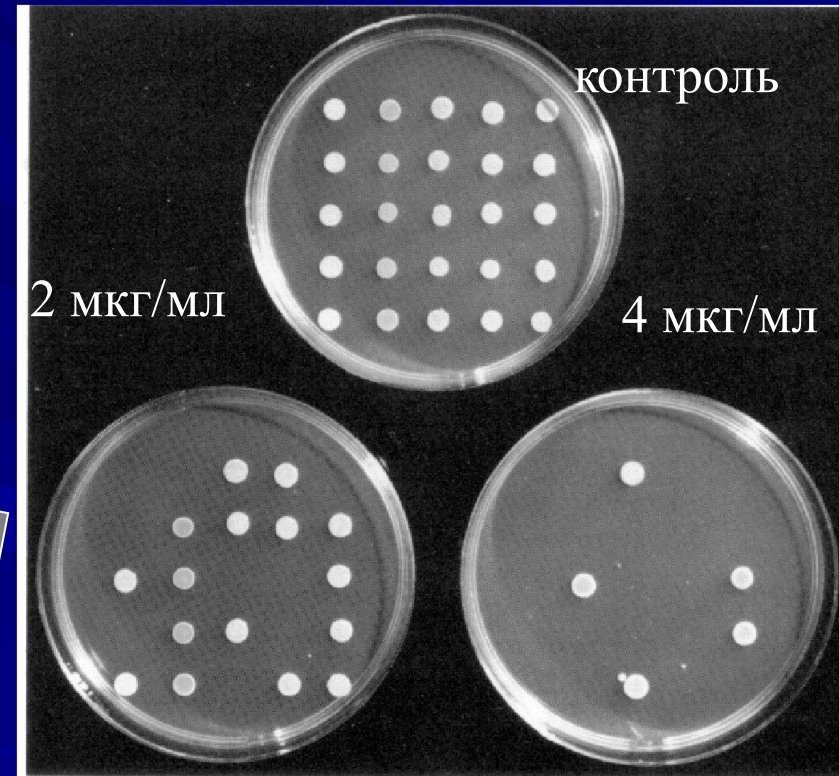
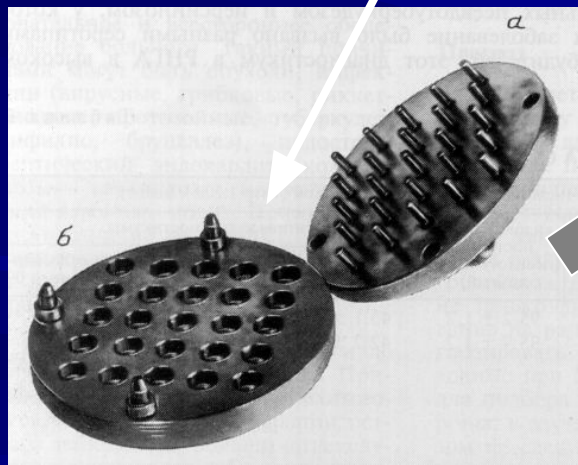
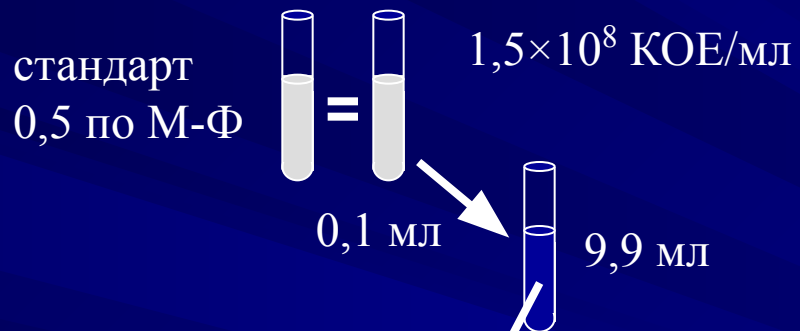
МЕТОДЫ СЕРИЙНЫХ РАЗВЕДЕНИЙ

Метод разведений в плотной или жидкой питательной среде является более точным, позволяет определить минимальную ингибирующую концентрацию препарата. В жидкой среде штамма в целом, на плотносточувствительность отдельных вариантов штамма.

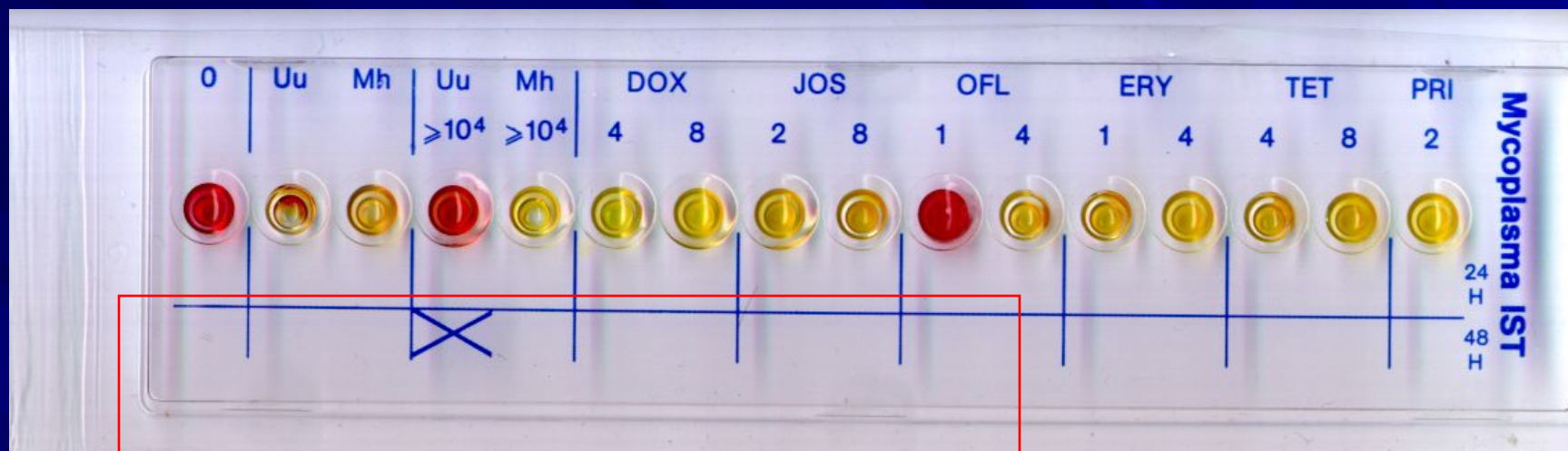
Приготовление серийных разведений в жидкой среде



Метод серийных разведений в плотной среде



Метод пограничных концентраций



Большая концентрация соответствует минимальному значению МПК (минимальная подавляющая рост концентрация) для устойчивых штаммов. Малая концентрация соответствует максимальному значению МПК для чувствительных штаммов.

доксициклин - Ч

жоземицин - Ч

офлаксоцин - УУ

эритромицин - Ч

тетрациклин - Ч

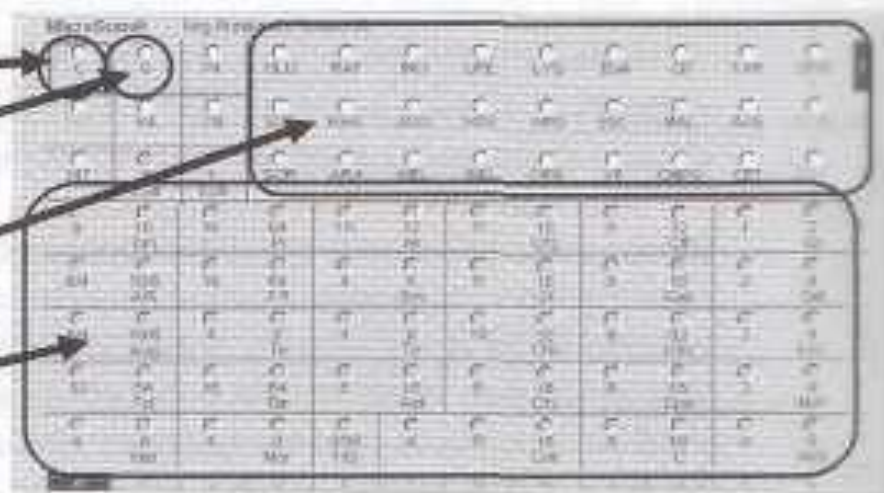
пристиномицин - Ч

«WALKAWAY-40 si» АВТОМАТИЧЕСКИЙ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗАТОР

Контроль
Ячейка роста

Пестрый ряд



Антибиотики
(титры)



Грам-негативная панель Neg Breakpoint Combo 30
(фотометрическая панель)

Противовирусные средства

Препараты для терапии вирусных инфекций должны выполнять следующие функции:

- Подавлять возбудителя;
-  Стимулировать защитные силы организма;
-  Корректировать возникающие в процессе болезни функциональные нарушения.

Группы противовирусных средств

- Химиопрепараты (этиотропные противовирусные средства)
- Интерфероны
- Индукторы интерферонов (обладают комбинированным эффектом)
- Иммуномодуляторы (в иммунотерапии и иммунопрофилактике)

Противовирусные химиопрепараты

- Это синтетические лекарственные средства, которые избирательно подавляют отдельные этапы репродукции вирусов.



Противовирусные химиопрепараты

Они нарушают процессы:

- репликации ДНК,
- транскрипции и трансляции.

Применение таких веществ ограничено, т. к. они влияют и на жизнедеятельность самой клетки из-за сходства вирусоспецифических ферментов и ферментов клетки-хозяина

Основные этапы
репродукции вирусов

Группы противовирусных
препаратов

Знеклеточные вирионы

Вирулицидные
препараты (группа 5)

Адсорбция

Проникновение

«Раздевание»

Производные
адамантана (группа 1)

Синтез вирусных
нуклеиновых кислот

**РНК
и/или
ДНК**

Аналоги нуклеозидов
(группа 2)
Ненуклеозидные
ингибиторы обратной
транскриптазы (группа 3)

Синтез вирусных белков

БЕЛКИ

Ингибиторы протеаз
(группа 4)

Сборка

Выход вирионов
потомства

Отдельные
представители группы 6

Рис. 4. Мишени в цикле репродукции вирусов для 6 указанных в табл. 4 групп противовирусных препаратов

Классификация противовирусных средств

- препараты, ингибирующие адсорбцию и депротенинизацию вирусов (производные адамантана — *амантадин, ремантадин*);
- Ингибиторы фузии (энфивиренц)
- ингибиторы вирусной ДНК-полимеразы, РНК-полимеразы (*видарабин, трифторидин, сузивудин*);
- аналоги нуклеотидов, избирательно активлируемые вирусспецифической тимидинкиназой (*ацикловир, валацикловир, фамцикловир, пенцикловир, ганцикловир, фоскарнет*);

- ингибиторы обратной транскриптазы (зидовудин, зальцитабин, диданозин, ставудин, ламивудин, невирапин, ифавирин);
- ингибиторы протеаз (саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир);
- нуклеозидные аналоги (рибавирин);
- средства, нарушающие сборку вирусных частиц (метисазон).

Таблица 4

Антивирусные химиопрепараты разных химических групп

1. Производные адамантана		
Адапромин	Дейтифорин	Римантадин
Амантадин	Полирем	Тромантадин
2. Аналоги нуклеозидов		
2.1. Средства, селективно активируемые тимидинкиназой		
Ацикловир	Видарабин	Пенцикловир
Валацикловир*	Ганцикловир*	Фамцикловир
2.2. Ингибиторы ДНК-полимеразы		
Валтрекс	Гевизош	Цитарабин
Видарабин	Фосфоноацетат	
2.3. Аналоги широкого спектра действия		
Изопринозин	Рибавирин	Трифлюридин
2.4. Ингибиторы обратной транскриптазы		
Абакавир*	Зидовудин	Никавир*
Диданозин*	Комбивир* ^{кп}	Ставудин*
Залцитабин*	Ламивудин*	
3. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Вирамун*	Ифавиренц*	

4. Ингибиторы протеаз		
Ампренавир*	Калетра* ^{КП}	Ритонавир*
Индинавира сульфат*	Нелфинавир*	Саквинавир*
5. Вирулицидные лекарственные средства		
Алпизарин	Оксолин	Флореналь
Бонафтон	Теброфен	Хелепин D
6. Прочие препараты		
Арбидол	Йодантипирин	Риодоксол
Вобэ-мугос E	Моликсан*	Флакозид
Герперакс	Озельтамивир*	Фоскарнет натрия
Глицирризиновая кислота	Реленца	

Примечание: Звездочкой отмечены препараты нового поколения, зарегистрированные после 2000 г.; символом КП отмечены комбинированные препараты.

По клинико- фармакологическим характеристикам выделяют :

- Противогерпетические
- Противоцитомегалические
- Противогриппозные
- Препараты расширенного спектра
- антиретровирусные

«Точки приложения» антивирусных препаратов в цикле репродукции вирусов

№ группы (см. табл. 4)	Препарат	Чувствительные вирусы	Мишени в цикле репродукции вирусов
1	Амантадин	Вирус гриппа А	Процесс адсорбции вирусов, матричный белок М2, гемагглютинин
1	Римантадин	То же	То же
6	Озельтамивир	Вирус гриппа А и В	Нейраминидаза
6	Занамивир	То же	То же
2.1	Ацикловир	ВПГ 1, 2	Вирусная полимераза
2.1	Ганцикловир	ЦМВ	«
2.2	Видарабин	Герпесвирусы	«
2.3	Рибавирин	Широкий спектр (HSV, HCV, вирусы кори, паротита, Ласса)	Вирусные репликазы (комплексное действие)
2.4	Диданозин	Ретровирусы	Обратная транскриптаза HIV
2.4	Ламивудин	То же	То же
2.4	Залцитабин	«	«
2.4	Зидовудин	«	«
2.4	Ставудин	«	«
3	Вирамун	«	«
4	Индинавира сульфат	«	Протеаза
4	Нелфинавир	«	То же
4	Ритонавир	«	«
4	Саквинавир	«	«

Примечание: сокращения см. в списке сокращений.

- Недостаток химиотерапевтических препаратов- формирование резистентных штаммов вирусов, что снижает эффективность терапии.

**Мишени антивирусных препаратов при формировании
препарат-резистентных штаммов**

Вирус	Антивирусный препарат	Белки-мишени, формирующие резистентность
ВПГ	Ацикловир	Вирусная тимидинкиназа; вирусная ДНК-полимераза
	Пенцикловир	То же
	Фоскарнет натрия	Вирусная тимидинкиназа
	Видарабин	Вирусная ДНК-полимераза
ЦМВ	Ганцикловир	Вирусная UL97 фосфотрансфераза; вирусная ДНК-полимераза
	Фоскарнет натрия	Вирусная ДНК-полимераза
Варицелла Зостер (ВЗВ)	Ацикловир	Вирусная тимидинкиназа; вирусная ДНК-полимераза
Гриппа А	Амантадин	Вирусный белок М2 (ионный канал)
	Римантадин	То же
	Занамивир	Вирусная нейраминидаза
ВИЧ	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Вирусная обратная транскриптаза
	Ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы	То же
	Ингибиторы протеаз	Вирусная протеаза

- Благодарим за внимание!