

**Государственный медицинский университет
Медицины и Фармации «Н.Тестемицану»**

Кафедра Фармакологии и Клинической фармакологии

**АНТИБИОТИКИ (II Часть).
СУЛЬФАНИЛАМИДЫ.**



ТЕТРАЦИКЛИНЫ

I поколение: природные – биосинтетические:

- tetraciclina rolitetraciclina
- metaciclina
- oxitetraciclina demeclociclina

II поколение: полусинтетические

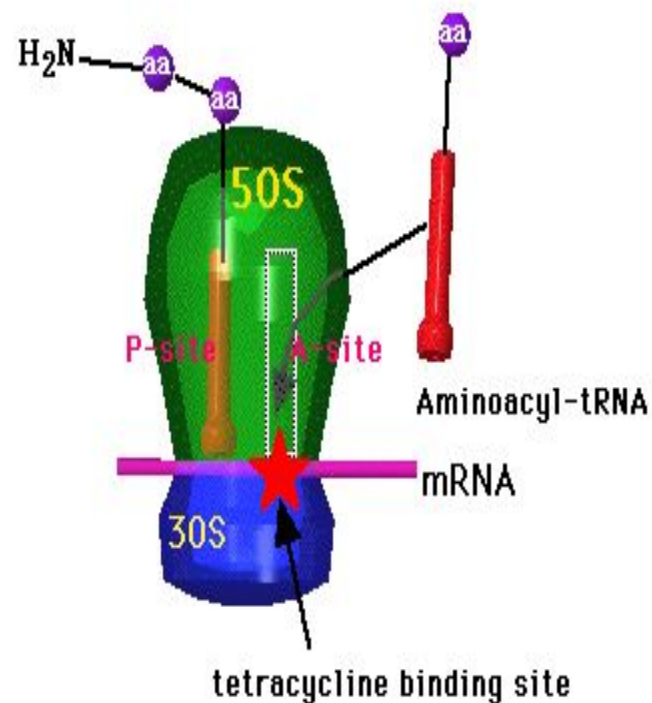
- doxiciclina
- minociclina.

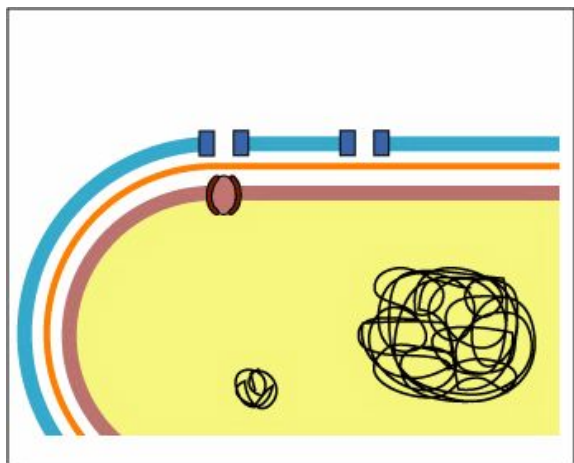
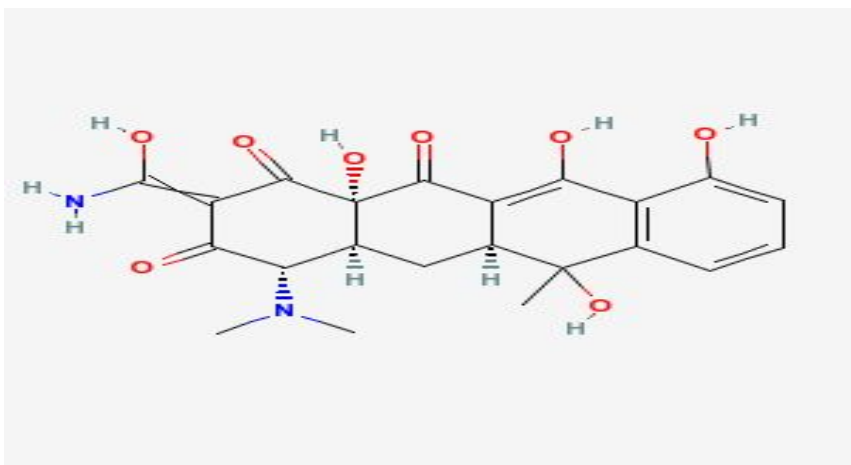
- ▣ **СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ**
тетрациклинов включает:
бактерии грамм-положительные и грамм отрицательные – пневмококки, гонококки, менингококки, *Branchamella catarrhalis*, *Listeria*, *B-anthraxis*, *Brucella*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia*, *Francisella*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Propionbacterium acnes*, кампилобактерии, фузобактерии, клостридии
- ▣ рикетсии, спирохеты, микоплазмы, хламидии и некоторые простейшие.



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- нарушают синтез белка (связываясь с 30 S-субъединицей рибосом бактерий, нарушают включение аминокислот в пептидные цепи белка – только в фазе активного роста).





Дополнительные механизмы действия:

- 1 Образование хелатных соединений с ионами магния и марганца.
- 2 Угнетение окислительного фосфорилирования.
- 3 Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны.

Показания к применению тетрациклинов

Препарат первого выбора	Альтернативный препарат
<p>Бруцеллез (в комбинации со стрептомицином)</p> <p>Холера</p> <p>Микоплазменная пневмония</p> <p>Риккетсиозы:</p> <ul style="list-style-type: none">- сыпной тиф- клещевая пятнистая лихорадка скалистых гор- везикулярный риккетсиоз- лихорадка Ку <p>Поворотный тиф</p> <p>Туляремия</p> <p>Пситтакоз</p> <p>Венерическая лимфогранулема</p> <p>Трахома</p> <p>Хламидийный сальпингит</p> <p>неспецифический уретрит</p> <p>Шанкرويد</p> <p>Подмышечная лимфогранулема</p> <p>Мелиоидоз</p> <p>Воспаление сальных желез (акне)</p>	<p>Острые и хронические бронхиты</p> <p>Инфекции желчных путей</p> <p>Синусит</p> <p>Бубонная форма чумы</p> <p>Гонорея</p> <p>Сифилис</p> <p>Актиномикоз</p> <p>Лептоспироз</p> <p>Менингит, вызванный гемофильной палочкой.</p> <p>Носительство менингококков (только миноциклин)</p> <p>Дизентерия, вызванная шигелами</p> <p>Иерсиниозный энтероколит</p> <p>Болезнь Содоку (болезнь укуса крысы)</p> <p>Болезнь Уипла</p> <p>Молниеносная трехдневная малярия (вместе с хинином)</p>

Фармакокинетика

Применяются внутрь, начало действия через 1.5-2 часа, продолжительность до 8-10 часов.

Биодоступность снижается при употреблении мясной и молочной пищи (следовательно употреблять до еды).

В плазме связывается незначительно, хорошо проникает в печень, почки, легкие.

Избирательно накапливается в воспаленных тканях, образует комплексоны с ионами кальция, что приводит к кариесу и остеопорозу. Много накапливается в желчи, секретуруется с молоком матери. Накапливается в плевральной полости, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и в спинномозговую жидкость.

При парэнтеральном введении выводится в основном почками, при приеме внутрь на 50% выводится через кишечник.

Tetraciclina



Побочные реакции тетрациклинов

Как правило развиваются при длительном применении в больших дозах

- Гепатотоксичность
- Диспептические расстройства
- Раздражение слизистой (при приеме внутрь) – стоматиты, глосситы.
- Аллергии (редко)
- Уменьшение протромбина, снижение количества тромбоцитов (при длительном применении в больших дозах)
- «Тетрациклиновые зубы» окрашивание зубной эмали
- Дизбактериоз переходящий в кандидоз и кандидомикоз и при запущении в кандидосепсис.

Обязательно параллельное назначение противогрибковых препаратов !

- Миелотоксичность (лейкопения, анемия, тромбоцитопения)
- Остановка роста у детей
- Сердечная недостаточность при в/в введении
- Ототоксичность



Хлорамфеникол

Природный: Cloramfenicol (левомецетин)

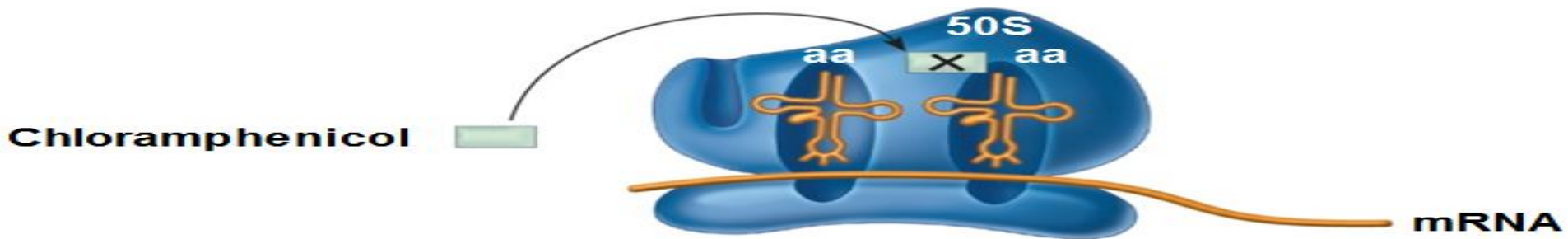
Cloramfenicol sodiu succinat

Tiamfenicol

Спектр действия: Препараты данной группы активны в отношении стафилококков резистентных к пеницилину и тетрациклину, Грамм (-) палочкам, спирохетам, риккетсиям. В высоких концентрациях обладает бактерицидным эффектом в отношении пневмококка, менингококка и *H.influenzae*.

Механизм действия

Бактериостатическое действие, из-за нарушения синтеза белка рибосомами.



Хлорамфеникол (Левомецетин)

- **Применение:**
- Бактериальный менингит
- абсцесс мозга
- брюшной тиф, паратифе,
- бруцеллезе,
- туляремии, чуме,
- сыпной тиф.
- Тяжелые гнойно-септические процессы, анаэробные инфекции, газовая гангрена.
- Препараты выбора для лечения кишечных инфекций.
- Используется как препарат II ряда при лечении менингита, риккетсиозов, сальмонеллезов и анаэробных инфекций.

Побочное действие:

- Гематологические реакции (гипохромная анемия, нейтропения, тромбоцитопения) на 10-14 день лечения. Фатальная апластическая анемия (генетические особенности биотрансформации, образуются метаболиты повреждающие костный мозг). Недостаток фермента Г6ФДГ – интенсивный гемолиз.
- Миелотоксичность (лейкопения, анемия, тромбоцитопения)
- Гемолиз
- Серый синдром новорожденный
- Дисбактериоз, суперинфекция

Новорожденные, дети старшего возраста «серый синдром плода».

Симптоматика: метабол. ацидоз, вздутие живота, рвота, понос, гипотония, гипотермия, респираторный дистресс, серая окраска кожи.

В больших дозах психомоторные расстройства, снижение остроты зрения и слуха.

Фармакокинетика

- Противомикробное действие сильно угнетается в щелочной среде, при $pH = 9$ действие может исчезать. Всасываются до 90%. Продолжительность действия 5-6 часов.
- **У детей и особенно новорожденных** длительность действия значительно больше, чем у взрослых. Препараты хорошо проникают в печень, плевральную и перитонеальную полость, секретируются в молоко матери.

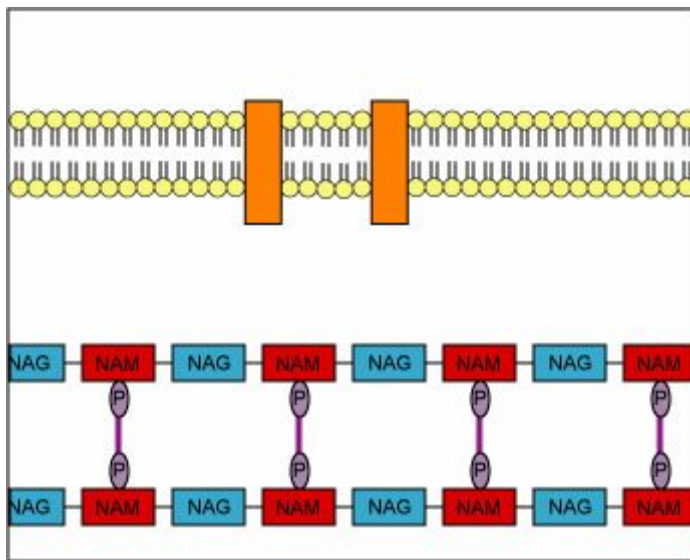
Гликопептиды Гр « + »

Природные: ванкомицин, тейкопланин, ристомицин

Спектр действия: Г⁺ аэробные и анаэробные микроорганизмы: стрептококки, пневмококки, энтерококки.

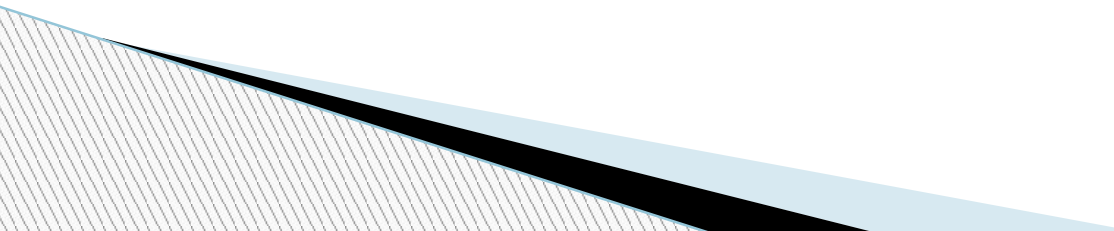
Механизм действия: нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и коагулазонегативных стафилококков действуют бактериостатически.

ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ



- **Ванкомицин, ристомицин.**
- **Нарушают синтез клеточной стенки, путем комплексообразования с различными пептидными структурами и блокирует оба процесса: образование гликозидных и межпептидных связей.**
- **В результате нарушается целостность клеточной стенки и наступает осмотический лизис бактериальной клетки.**

Показания гликопептидов

- ▣ Тяжелые инфекции, вызванные штаммами резистентными к пеницилинам;
 - ▣ Сепсис
 - ▣ Пневмония
 - ▣ Менингит
 - ▣ Эндокардит
 - ▣ Инфекция кожи и мягких тканей, костей, суставов
 - ▣ Псевдомембранозный колит.
- 

Группа полимиксинов

Полимиксин В - парентеральный

Гр « - »

Полимиксин М - пероральный

Механизм действия

Оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением целостности цитоплазматической мембраны микробной клетки.

Узкий спектр активности, высокая токсичность.

ПОЛИМИКСИНЫ

В настоящее время используются полимиксин В и полимиксин М, за рубежом – **колистин**. Основное клиническое значение имеет активность полимиксинов в отношении **Ps.aeruginosa**.

Спектр активности:

Грам(-) палочки:

- ✓ *P.aeruginosa*, причем устойчивость практически отсутствует;
- ✓ Бактерии кишечной группы (*E.coli*, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы и др.)

Показания:

- ▣ **Полимиксин В** - резервный препарат, применяемый при лечении синегнойной инфекции: инфицированные раны, ожоги, наружный отит, язвы роговицы.
- ▣ **Полимиксин М** - инфекции ЖКТ- инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами *P.aeruginosa* или других грамотрицательных бактерий, за исключением *Proteus spp.*

Побочные эффекты

Полипептиды:
Полимиксин М
Полимиксин В

- Нефротоксичность
- Нейротоксичность
- Нейро-мышечная блокада
- Тромбоцитопения
- Гипокалиемия
- Гипокальциемия

Рифамицины

- Рифамицин
- Рифампицин
- Рифабутин
-
- Рифаксимин

полусинтетические
производные



□ **Механизм действия:** встраивание в спираль ДНК, ингибирование ДНК-зависимую РНК-полимеразу → торможение процессов репликации и транскрипции в микроорганизмах. **Бактерицидный.**

□ **Спектр действия:** широкий, микобактерии туберкулеза, лепра. **Применение:** туберкулез, лепра, инфекции вызванные полирезистентным возбудителем.

□ **Побочное действие:** аллергические р-ии тяжелого генеза, проявляющиеся поражением печени, гриппоподобным синдромом, гемолитической анемией

Стероидные антибиотики

Фузидин (натриевая соль фузидиевой кислоты)

□ Внедрен в клинику с 1962 г.

- **Механизм действия:** ингибирование синтеза белков бактериальной клетки за счет его взаимодействия с фактором элонгации G (EF-G).
- **Спектр действия :** широкий. Бактериостатическое действие.
- Ф/К: хорошо проникает во все ткани и жидкости, за исключением цереброспинальной. Высокие концентрации в костях, хрящевой ткани, коже, подкожной клетчатке, миокарде.
- **Применение:** тяжелые стафилококковые инфекции, кожи и мягких тканей, костей, суставов, глаз, эндокардите, стафилококковом сепсисе.
- **Побочное действие:** у новорожденных ядерная желтуха,
- беременным, во время лактации не назначают, недоношенным детям и первого года жизни.

Группы влияющие на грамм+ флору

- Penicilinele biosintetice;
- izoxazolilpenicilinele;
- macrolidele; azalidele;
- lincosamidele; - fuzidina;
- glicopeptidele;
- cefalosporinele I gen.;

Cocii gram+: stafilococi; streptococi; enterococi; peptostreptococi; peptococi.

Cocii gram-: neiseria (gonococi; meningococi)

Bacilii gram+: bac.antracis; Clostridium perfringens, Clostridium tetani; Clostridium difficile; Corinebacterium diphtheriae; Listeria monocytogenes; Erysipelotrix;

Spirochete : treponema palidum; leptospira

Actinomicete : actinomyces israeli

Atipici (Mycoplasma, legionele, chlamidia)- macrolide, azalide

Группы влияющие на грамм «-» флору

- ▣ **Полимиксины; Аминогликозиды;**
- ▣ **амино-и карбоксипенициллины;**
- ▣ **Цефалоспорины II пок.**

Спектр: Bacilli gram-; cocci gram-; cocci gram+;

АМИНОГЛИКОЗИДЫ:

- **Micobacterium tuberculosis**
- **Micobacterium avum**

С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ

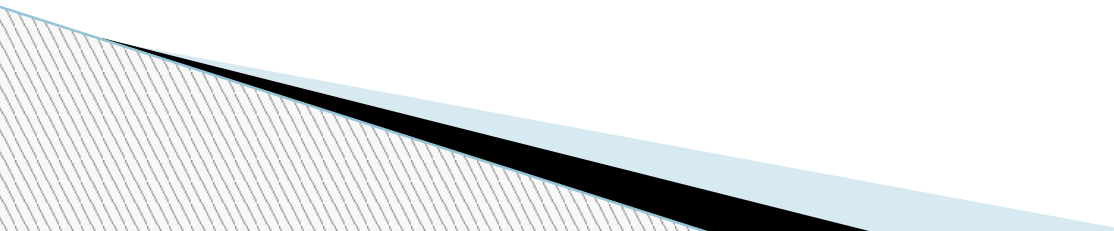
- тетрациклины; - хлорамфеникол;

□ ансамицины.

СПЕКТР:

- Кокки грамм+; Кокки грамм -;
- Бациллы грамм+; Бациллы грамм -;
- рикетсии; хламидии; уреаплазма;
- вибрионы; микоплазмы; простейшие;

С “ультрашироким” спектром

- уреидопенициллины;
 - монобактамы;
 - цефалоспорины III и IV поколения;
 - карбапенемы;
 - ассоциация бета-лактамов
+ ингибиторы бета-лактамаз
- 

Устойчивость микроорганизмов

Природная

- отсутствие у микроорганизмов мишени действия
- отсутствие клинической эффективности

Пример: устойчивость микоплазм к β -Лактамазам (нет пептидогликанового слоя)

Приобретенная

- обусловлена генетически
- не обязательно сопровождается снижением эффективности

Причины развития устойчивости

1. Модификация мишени действия

утрата или повреждение L-белков 30S субъединицы бактериальной рибосомы у **аминогликозидов**, измененный рецепторный сайт 50S субъединицы у **макролидов**, мутация в генах дигидроптератсинтетазы у **сульфаниламидов**)

2. Инактивация антибиотика

(беталактамазы, аминогликозидтрансфераза, хлорамфеникол-ацетилтрансфераза и т.п.)

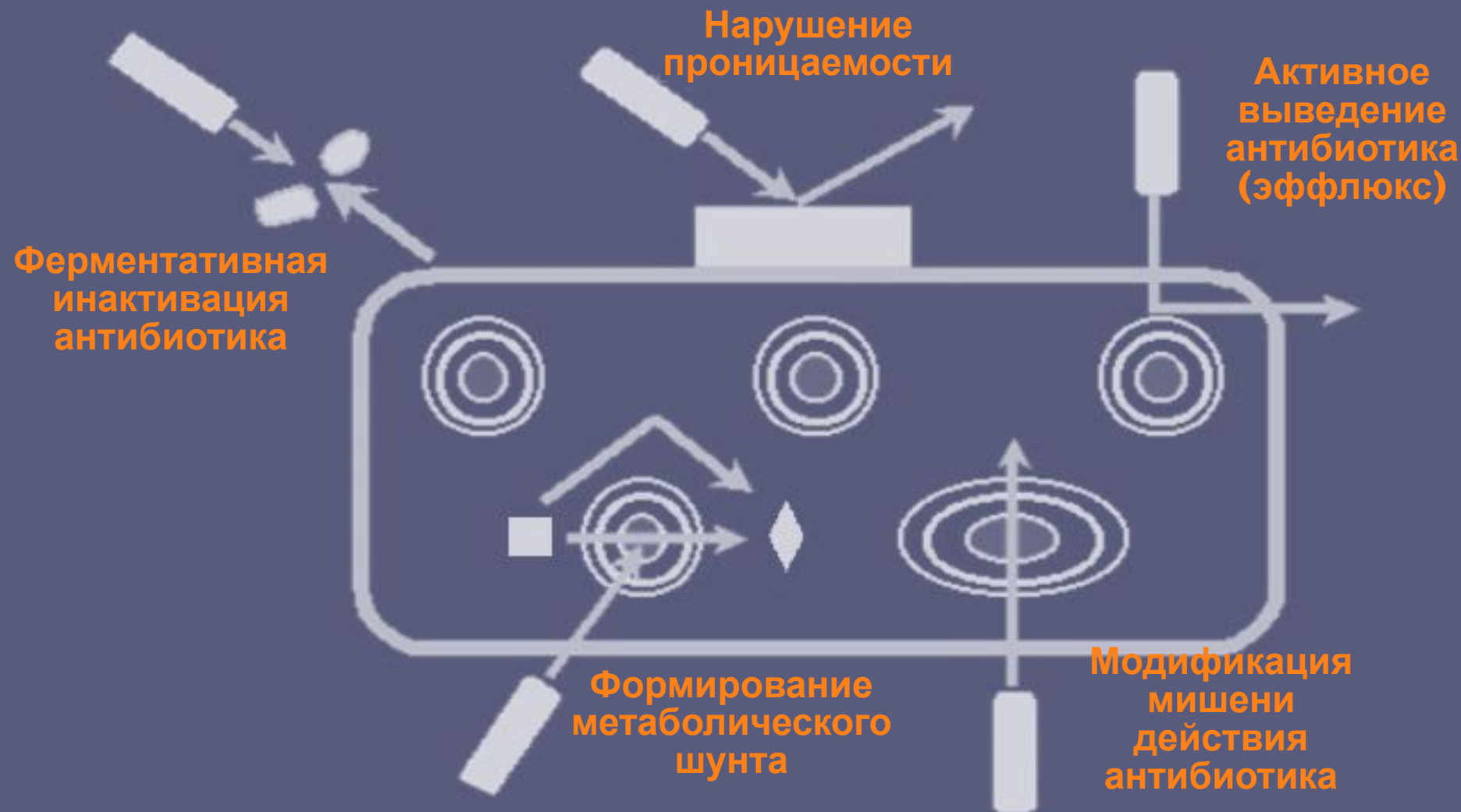
3. Нарушение проницаемости внешних структур клетки микроорганизмов

мутации на внешней мембране – **аминогликозиды**;

4. Активное выведение (эффлюкс) (карбапенемы, хинолоны, макролиды, линкозамиды, тетрациклины)

5. Формирование метаболического «шунта» (триметоприм)

Механизмы резистентности бактерий к антибактериальным препаратам



Профилактическое применение антибиотиков

▣ Хирургическая антибиотикопрфилактика

**1 доза- за 30 мин до операции в/в или во
время вводного наркоза
Затем 1 доза через 6-8 часов**

Нехирургическая антибиотикопрофилактика

Всем, независимо от факторов риска:

- При контакте с больным дифтерией, коклюшем (макролиды), менингококковой инфекцией (цефтриаксон)
- При вероятности заражения заболеваниями, передающимися половым путем (фторхинолон+ макролид + метронидазол или цефтриаксон + доксициклин + метронидазол)
- При укушенных ранах (феноксиметилпенициллин, амоксициллин/клавуланат)

Нехирургическая антибиотикопрофилактика

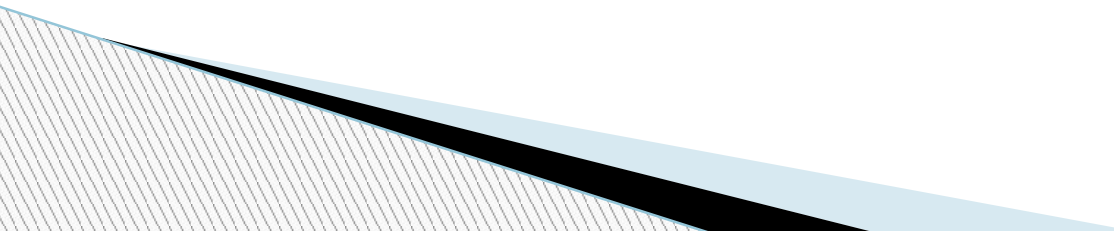
- ▣ **Больным с риском развития инфекционного эндокардита** (врожденные, приобретенные, оперированные пороки сердца, ПМК с регургитацией, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия)
 - Амоксициллин 3,0 однократно
 - Ампициллин 1,0 в/м
 - Клиндамицин
 - Ванкомицин

Нехирургическая антибиотикопрофилактика

Больным хронической латентной инфекцией

- Мочевыводящих путей (норфлоксацин и др)
- Ревматизмом (бензатинбензилпенициллин)
- Рецидивирующей розеей
(бензатинбензилпенициллин)

Причины неэффективности антибиотикотерапии

- ❑ Не бактериальная природа инфекции (вирусная, грибковая)
 - ❑ Применение АМП неадекватного спектра действия
 - ❑ Нарушение кратности дозирования в течение суток
 - ❑ Применение неадекватных доз АМП
 - ❑ Выбор нерационального пути введения
 - ❑ Наличие инородного тела или не дренируемого очага
- 

Чего НЕ ДЕЛАЮТ антибиотики (АБ):

- 1) НЕ ДЕЙСТВУЮТ на вирусы!
- 2) НЕ СНИЖАЮТ температуру тела!
- 3) НЕ ПРЕДОТВРАЩАЮТ развитие бактериальных осложнений !!!

НЕОБОСНОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АБ

ПРИВОДИТ К:

- 1) росту резистентности микрофлоры;
- 2) к нарушению нормальной микрофлоры макроорганизма;
- 3) к повышению риска развития нежелательных реакций;
- 4) к увеличению затрат на лечение.

Показания к сочетанному применению антибиотиков

- 1. Эмпирическое лечение** (возбудитель неизвестен); тяжелые инфекции – (до выявления возбудителя)
- 2. Комбинированные инфекции:**
 - Перитонит при перфорации кишечника;
 - Эндометрит; - инфекции после гистерэктомии ;
 - Больные с нейтропенией – инфекции вызванные эндогенными возбудителями (E.coli, Klebsiella, Pr.mirabilis, Ps.aeruginosa, Staph.aureus).
- 3. Потенцирование антибактериального действия к определенным агентам:**
 - Энтерококковый эндокардит и эндокардит вызванный Str.viridans;
 - Туберкулез; - тяжелые инфекции с Ps.aeruginosa;
 - Инфекции вызванные St. Aureus și St. Epidermidis
- 4. Предотвращение бактериальной резистентности:**
 - туберкулез; - inf. Cu H.pylori; - inf cu stafilococi

Сочетание антибиотиков

Самые эффективные и рекомендуемые:

- Бета-лактамы + аминогликозиды;

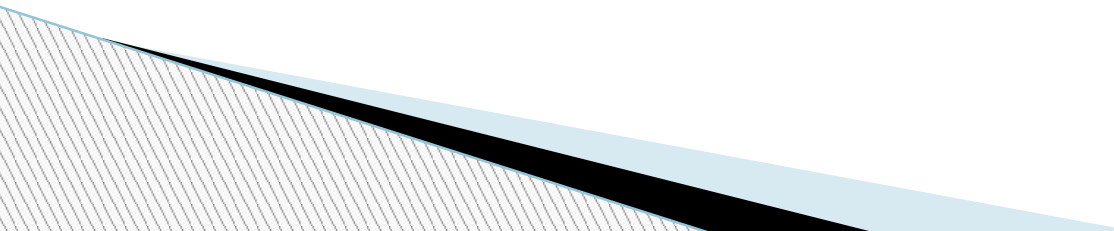
Разрешены (для расширения спектра):

- Бета-лактамы + макролиды, линкозамиды;
- Аминогликозиды + Ко-тримоксазол;
- Макролиды, линкозамиды; + Ко-тримоксазол;
- Тетрациклины, хлорамфеникол + макролиды, линкозамиды;
- Тетрациклины, хлорамфеникол + Ко-тримоксазол;
- Аминогликозиды + Тетрациклины, хлорамфеникол
- Сочетание между бета-лактамными антибиотиками.

Антагонисты, нерекомендуемые сочетания:

- Бета-лактамы + тетрациклин, хлорамфеникол;

ЗАПРЕЩЕНО:

- Аминогликозиды + Полимиксины;
 - Тетрациклины + Хлорамфеникол;
 - Макролиды + линкозамиды;
- 

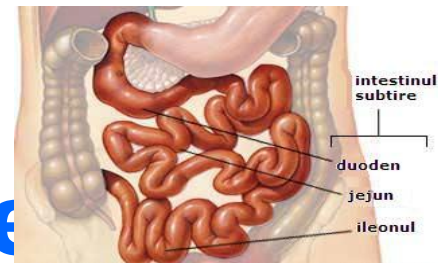
Сульфаниламиды

Первые антибактериальные средства широкого спектра действия, нашедшие применение в медицине как системные бактериостатики.

Сульфаниламиды относят к структурным аналогам пара-аминобензойной кислоты – предшественника фолиевой кислоты.

Препараты проявляют бактериостатическое действие, конкурентно угнетая дегидроптероат синтетазу, что препятствует образованию дегидрофолиевой кислоты и соответственно тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований. В результате подавляется рост и размножение микроорганизмов.

Clasificarea după locul de acțiune



I. Для резорбтивного действия :

a) Непродолжительного действия:

- сульфадимезин
- Этазол
- Сульфазин
- уросульфан

b) Длительного действия:

сульфапиридазин,
сульфадиметоксин

c) Сверхдлительного действия: сульфален

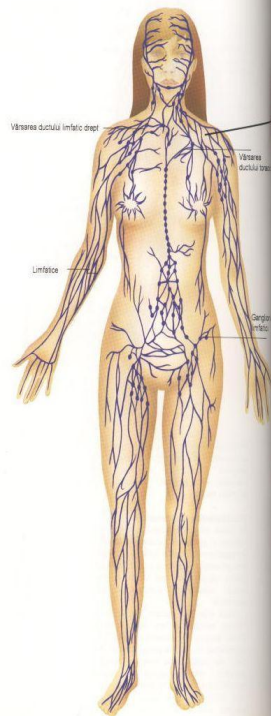
II. Действующие в просвете кишечника

(плохо всасывающиеся):

- ftalilsulfatiazol (фталазол)
- sulfaguanidină (sulgină)
- sulfasalazină (salazosulfapiridină)
- salazodină (salazopiridazină)
- mesalazin

III. Для местного применения:

- сульфацил-натрий (альбуцид),
- -сульфазин

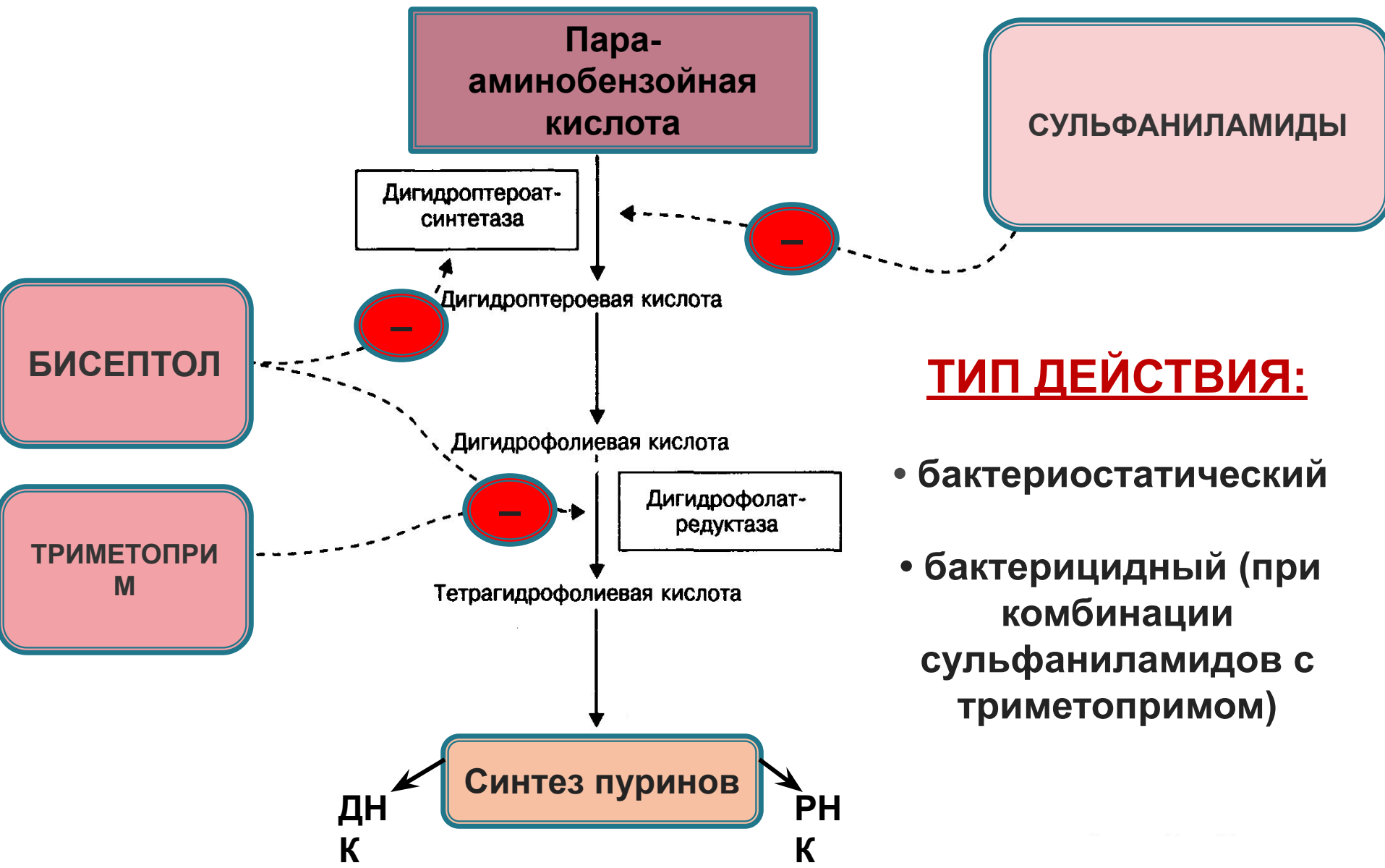


Комбинированные препараты

1. **ко-тримоксазол** (сульфаметоксазол+триметоприм),
2. **Poteseptil** (sulfadimezin+trimetoprim)
3. **Sulfaton** (сульфамонетоксин+триметоприм)
4. **лидаприм** (сульфаметрол+триметоприм), сульфатон



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:



ТИП ДЕЙСТВИЯ:

- бактериостатический
- бактерицидный (при комбинации сульфаниламидов с триметопримом)

Спектр действия - широкий:

Грамм (-) и Грамм (+) кокки, Грамм (-) бактерии, возбудитель холеры, хламидии (возбудитель трахомы), простейшие (возбудитель малярии и токсоплазма), актиномицеты (возбудители глубоких (системных) микозов).

**Ограниченное действия в отношении:
синегнойной палочки, бруцеллы,
энтерококков.**

Из механизма действия препаратов следует:

1. Препараты действуют только в высоких концентрациях (концентрация препарата в месте действия должна превышать концентрацию ПАБК в десятки и сотни раз)
2. Сульфаниламиды малотоксичны для животных клеток (в том числе для клеток человека) из-за того, что в животных клетках не происходит синтез дигидрофолиевой кислоты (она захватывается готовой). Но в печени происходит гидрирование дигидрофолиевой кислоты под действием фолатредуктазы.
3. В средах с высокими концентрациями ПАБК противомикробная активность препаратов снижается (нецелесообразно использовать в гнойном очаге)
4. Если микроорганизм начинает синтезировать ПАБК в больших количествах - становится резистентным к действию сульфаниламидов.

ПРИ НАЗНАЧЕНИИ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ СРЕДСТВ СЛЕДУЕТ ПОМНИТЬ:

- 1) применение сульфаниламидов начинается с ударной дозы, с последующим использованием более низких доз (за исключение бисептола, назначение которого не требует ударной дозы);
- 2) сульфаниламидные средства не эффективны в средах с высоким содержанием парааминобензойной кислоты (в очагах гнойного воспаления, в крови);
- 3) сульфаниламидные средства не оказывают влияния на микроорганизмы, способные потреблять готовую фолиевую кислоту.

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

Уступают по активности антибиотикам, но
имеют преимущества:

1 Малая токсичность (можно применять в амбулаторной практике)

2 Нет противопоказаний в детском возрасте

3 Относительно низкие цены

Препараты обладают бактериостатическим противомикробным эффектом (в условиях иммунодефицита не активны), активны только против делящихся штаммов.

Применение сульфаниламидов:

- 1 Инфекции мочевыводящих путей (кишечная палочка, протей) - острые и хронические циститы, пиелиты, асимп-томатическая бактерилурия.
- 2 Бактериальная дизентерия (применяются препараты не всасывающиеся - Фталазол, Сульгин). В тяжелых случаях назначается Бисептол (2 таблетки 2 раза в день в течении 5 дней).
- 3 Профилактика менингококковой инфекции
- 4 Инфекции желчевыводящих путей (холецистит, холангит) - применяется Сульфален, Сульфапиридазин.
- 5 Рожистое воспаление - местное и системное применение
- 6 Инфекции глаз (конъюнктивиты, блефариты) - применяется Альбуцид
- 7 Инфекции верхних дыхательных путей.
- 8 Трахома (местно и системно)
- 9 Малярия - Сульфазин (+ противомаларийные препараты других групп)
- 10 Токсоплазмоз (+ кортикостероиды)
- 11 Глубокие микозы
- 12 Сепсис - внутривенное введение Этазол-натрий, Норсульфазол-натрий (1-2 г 5-10% раствора).
- 13 Неспецифический язвенный колит

МЕТАБОЛИЗМ СУЛЬФАНИАМИДОВ

*происходит в печени путем
ацетилирования.*

**Ацетилированные формы
сульфаниамидов выделяются с мочой**

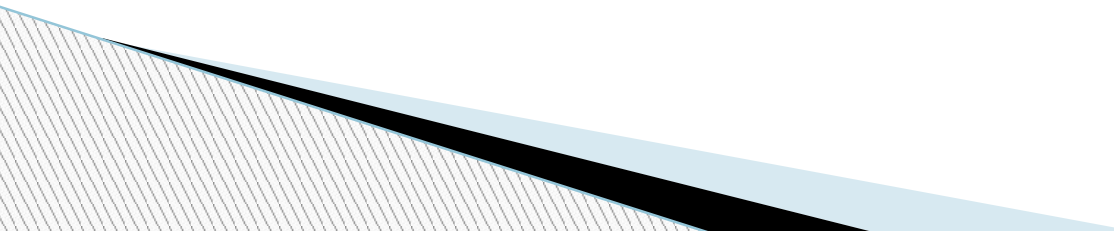
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ СРЕДСТВ:

- **Резорбтивные средства** (сульфадимезин, этазол) применяются для лечения острых инфекционно-воспалительных заболеваний.
- **Длительного действия** - связываются с белками плазмы крови, что составляет причину их длительного действия; применяются для лечения подострых и хронических инфекций.
- **Плохо всасывающиеся** - достигают терапевтических концентраций в просвете кишечника, применяются для лечения дизентерии и пищевых токсикоинфекций.
- **Местного действия** - сульфацил-Na (альбуцид) – для профилактики офтальмобленнореи у новорожденных. Сульфадиазин серебра - используется для местного лечения распространенных ожоговых ран, содержащих большое количество некротических масс.
- **Комбинированные** - бисептол эффективное средство лечения бактериальных инфекций различной локализации.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

- Нефротоксичность
- Метгемоглобинемия
- Гипербилирубинемия, желтуха
- Синдром системной красной волчанки
- Аллергические реакции
- Невриты
- Фолиевый дефицит
- Тератогенность развитие устойчивости микроорганизмов (может быть перекрестная устойчивость)
- аллергические реакции
- Диспепсия
- кристаллурия
- нарушения кроветворения (анемия, лейкопения)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- 1) беременность***
 - 2) с осторожностью применять у детей***
 - 3) нарушения кроветворения (выраженная анемия, лейкопения)***
 - 4) мочекаменная болезнь***
- 



Благодарю за внимание!