

Антибактериальные
химиотерапевтические
средства

Антибактериальные химиотерапевтические средства

- **Химиотерапия** - лечение инфекционных болезней с помощью веществ, которые при резорбтивном действии оказывают губительное действие на возбудителей заболеваний, находящихся во внутренней среде организма
- Антибактериальными химиотерапевтическими средствами называют противомикробные вещества избирательного действия, полученные путём целенаправленного синтеза и проявляющие свою активность после всасывания в кровь (П.Эрлих (сальварсан) 1908г.Нобелевская премия)

- Антибактериальные химиотерапевтические средства характеризуются двумя основными свойствами:
- 1) избирательностью действия в отношении определенных видов возбудителей, т.е. имеют определенный спектр противомикробного действия;
- 2) низкой токсичностью для человека и животных.

Требования, предъявляемые к АХТС:

- Не должны утрачивать бактериостатическую активность в организме
- должны обладать избирательностью действия в отношении патогенных микроорганизмов
- должны быть малотоксичными для макроорганизма
- должны оказывать не бактерицидное действие, а бактериостатическое

Основные принципы антибактериальной химиотерапии

- правильный выбор химиотерапевтического средства
- если возбудитель не известен, применяют препарат с широким спектром антибактериального действия
- раннее начало лечения
- правильный подбор дозы АХТС
- выбор рационального пути введения АХТС
- применение АХТС следует продолжать ещё в течение некоторого времени после затихания клинических симптомов болезни
- проведение сочетанного лечения 2-мя и более АХТС с различными механизмами действия

Антибактериальные химиотерапевтические средства

- Антибиотики
- Сульфаниламидные препараты
- Производные хинолона
- Синтетические противомикробные средства разного химического строения
- Противосифилитические средства
- Противотуберкулёзные средства

Антибиотики

- Антибиотики — это химические соединения биологического происхождения, оказывающие избирательное повреждающее или губительное действие на микроорганизмы.
- Существуют антибиотики с антибактериальным, противогрибковым и противоопухолевым действием.

АНТИБИОТИКИ

- Антибиотики, имеющие в структуре бета-лактамное кольцо (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы)
- Макролиды (эритромицин и др.) и азалиды (азитромицин)
- Тетрациклины (тетрациклин и др.)
- Производные диоксиаминофенилпропана (левомицетин)
- Аминогликозиды (стрептомицин, гентамицин и др.)
- Циклические полипептиды (полимиксины)
- Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин и др.)
- Гликопептиды (ванкомицин и др.)
- Фузидиевая кислота
- Антибиотики для местного применения (фюзафюнжин и др.).

По спектру противомикробного действия антибиотики делятся

- влияющие преимущественно на грамположительные бактерии (биосинтетические пенициллины, макролиды, гликопептиды, фузидиевая кислота)
- влияющие преимущественно на грамотрицательные бактерии (полимиксины, монобактамы)
- влияющие на грамположительные и грамотрицательные бактерии и ряд других возбудителей инфекций - широкого спектра действия (тетрациклины, цефалоспорины, левомицетин, аминогликозиды, карбапенемы, рифампицин, полусинтетические пенициллины ШСД и др.)

Механизмы антимикробного действия антибиотиков

- Нарушение синтеза клеточной стенки бактерий (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, гликопептиды, циклосерин)
- Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны (полимиксины)
- Нарушение внутриклеточного синтеза белка (тетрациклины, левомицетин, макролиды, азалиды, линкозамиды, аминогликозиды, фузидиевая кислота)
- Нарушение синтеза РНК (рифампицин)

Требования, предъявляемые к антибиотикам :

- Высокая антимикробная активность
- Избирательность действия
- Широкий спектр п/микробного действия
- Хорошо проникать через биологические мембраны
- Не терять активность в разных биологических средах
- Не вызывать развития устойчивости у м/орг-в
- Быть мало токсичными для макроорганизма
- Не вызывать побочных эффектов
- Иметь большую ШТД
- Иметь достаточную продолжит-сть д-вия
- Быть стойкими при хранении, приемлемыми для парентерального введения
- Быть доступными, иметь низкую себестоимость

Пенициллины

I. Биосинтетические пенициллины

1). Для парентерального введения

а. непродолжит-го д-вия (бензилпенициллина натриевая и калиевая соль)

б. продолжит-го действия (бензилпенициллина новокаиновая соль, бициллин-1, бициллин-5)

2). Для энтерального введения (феноксиметилпенициллин)

II. Полусинтетические пенициллины

1. Для парентерального и энтерального введения

а. устойчивые к D-ю пенициллиназы (оксациллина натриевая соль, нафциллин)

б. широкого спектра D-я (ампициллин, амоксициллин)

2. Для парентерального введения

широкого спектра D-я, включая синегнойную палочку (карбенициллина динатриевая соль, тикарциллин, азлоциллин)

3. Для энтерального введения

карбенициллин инданил натрий, карфециллин

Механизм действия пенициллинов

**Нарушают синтез компонентов клеточной
стенки, т.к. препятствуют образованию
пептидных связей за счёт ингибирования
фермента транспептидазы
(бактерицидное действие)**

Бензилпенициллин

- Обладает высокой антибактериальной активностью, но спектр его действия ограничен.
- Относится к антибиотикам, действующим преимущественно на грамположительные бактерии.
- К бензилпенициллину резистентны кишечные бактерии, микобактерии туберкулеза, вирусы, риккетсии, простейшие, дрожжеподобные грибы.
- Все соли бензилпенициллина предназначены для парентерального применения, так как они разрушаются в кислой среде желудка.

- Бензилпенициллина Na или K соль - хорошо растворимы. Действуют 3-4 часа.
- Применяют для леч-я гнойно-воспал-х процессов, раневой инфекции, пневмоний, бронхитов, ангин, дифтерии, сифилиса и др. Для леч-я менингита вводят в спинномозг. канал (Na соль).
- В качестве длительно действующих препаратов применяют плохо растворимые соли бензилпенициллина (бензилпенициллина новокаиновая соль, бициллины). Их вводят внутримышечно, и они медленно всасываются из места введения. Создание депо препаратов в мышечной ткани позволяет поддерживать необходимые концентрации антибиотиков в крови длительное время.

- Бензилпенициллина новокаиновая соль – малорастворимая соль бензилпенициллина с органическим основанием- новокаином – д-вует до 24 часов
- Бициллин-1- соль бензилпенициллина с дибензилэтилендиамином – д-вует 7-10 дней
- Бициллин-5- смесь 4 частей бициллина и 1 части новоциллина– вводят 1 раз в месяц
- Феноксиметилпенициллин назначается перорально 4-6 раз в сутки
- Все биосинтетические пенициллины разрушаются пенициллиназой

Полусинтетические пенициллины

- **Оксациллин**-устойчив к пеницилиназе, стоек в кислой среде, по спектру ПМД-аналогичен бензилпенициллину, действует 4-6 ч, назначается внутрь и парэнтерально, не проникает через ГЭБ.
- **Нафциллин**-аналогичен оксациллину, высокоактивен, проникает через ГЭБ.

- **Полусинтетические пенициллины широкого спектра** действия подразделяются на следующие группы:

I. Препараты, не влияющие на синегнойную палочку

Аминопенициллины

- Ампициллин Амоксициллин

II. Препараты, активные в отношении синегнойной палочки

Карбоксипенициллины

- Карбенициллин Тикарциллин

- Карфециллин

Уреидопенициллины

- Пиперациллин Азлоциллин

- Мезлоциллин

Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия, не влияющие на синегнойную палочку

- **Ампициллин**-спектр ПМД шире, влияет не только на грамположительные, но и на грамотрицательные микроорганизмы (сальмонеллы, шигеллы, некоторые штаммы протей, кишечную палочку, палочку Фридлиндера, палочку инфлюэнцы). В отношении грамположительных бактерий он уступает по активности бензилпенициллину (как и все другие полусинтетические пенициллины), но превосходит оксациллин. Разрушается пенициллиназой. Кислотоустойчив. Назнач. внутрь и парэнтерально с интервалом 4-8 ч.

- **Ампиокс** - комбинированный препарат ампициллина с оксациллином.
- **Амоксициллин** - аналогичен по активности и спектру действия ампициллину, но абсорбируется из кишечника более полно. Вводят его только энтерально.

Полусинтетические пенициллины широкого спектра активные в отношении синегнойной палочки

- Карбенициллин по спектру ПМД сходен с ампициллином, но активнее д-вует на все виды протей и синегнойную палочку.
- В кислой среде желудка препарат разрушается; всасывается в незначительной степени. Поэтому его вводят внутримышечно и внутривенно. Через ГЭБ проникает плохо. Продолжительность д-вия 4—6 ч.

- Создан новый препарат - **Карбенициллин инданил натрий**, обладающий кислотоустойчивостью и предназначенный для энтерального введения (при инфекциях мочевыводящих путей).
- Препараты **карфециллин** и **тикарциллин** аналогичны карбенициллину. Карфециллин в отличие от карбенициллина кислотоустойчив и вводится внутрь. Тикарциллин активнее карбенициллина, особенно по влиянию на синегнойную палочку.

Побочные эффекты

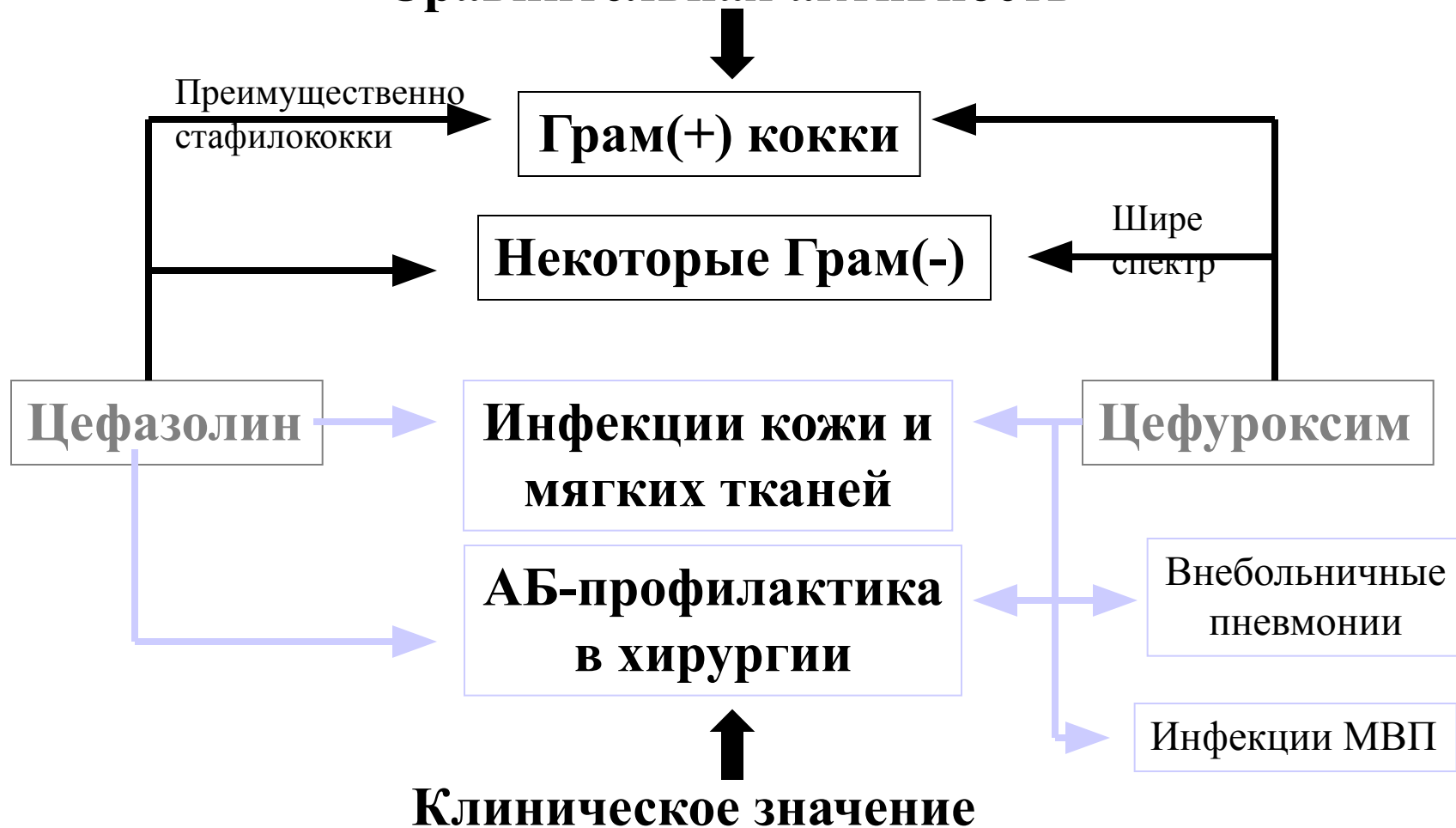
- Аллергические р-ции (разной интенсивности)
- Раздражающее действие: глосситы, стоматит, тошнота, понос, инфильтраты, асептический некроз, флебиты.
- Нейротоксическое действие (арахноидит, энцефалопатия)
- Редко - на сердце, печень, дисбактериоз

Цефалоспорины

- По противомикробному спектру цефалоспорины относятся к антибиотикам широкого спектра действия. Они устойчивы к стафилококковой пенициллиназе, но многие из цефалоспоринов разрушаются β -лактамазами, продуцируемыми некоторыми грамотрицательными микроорганизмами (нередко этот тип β -лактамаз называют цефалоспориназами).

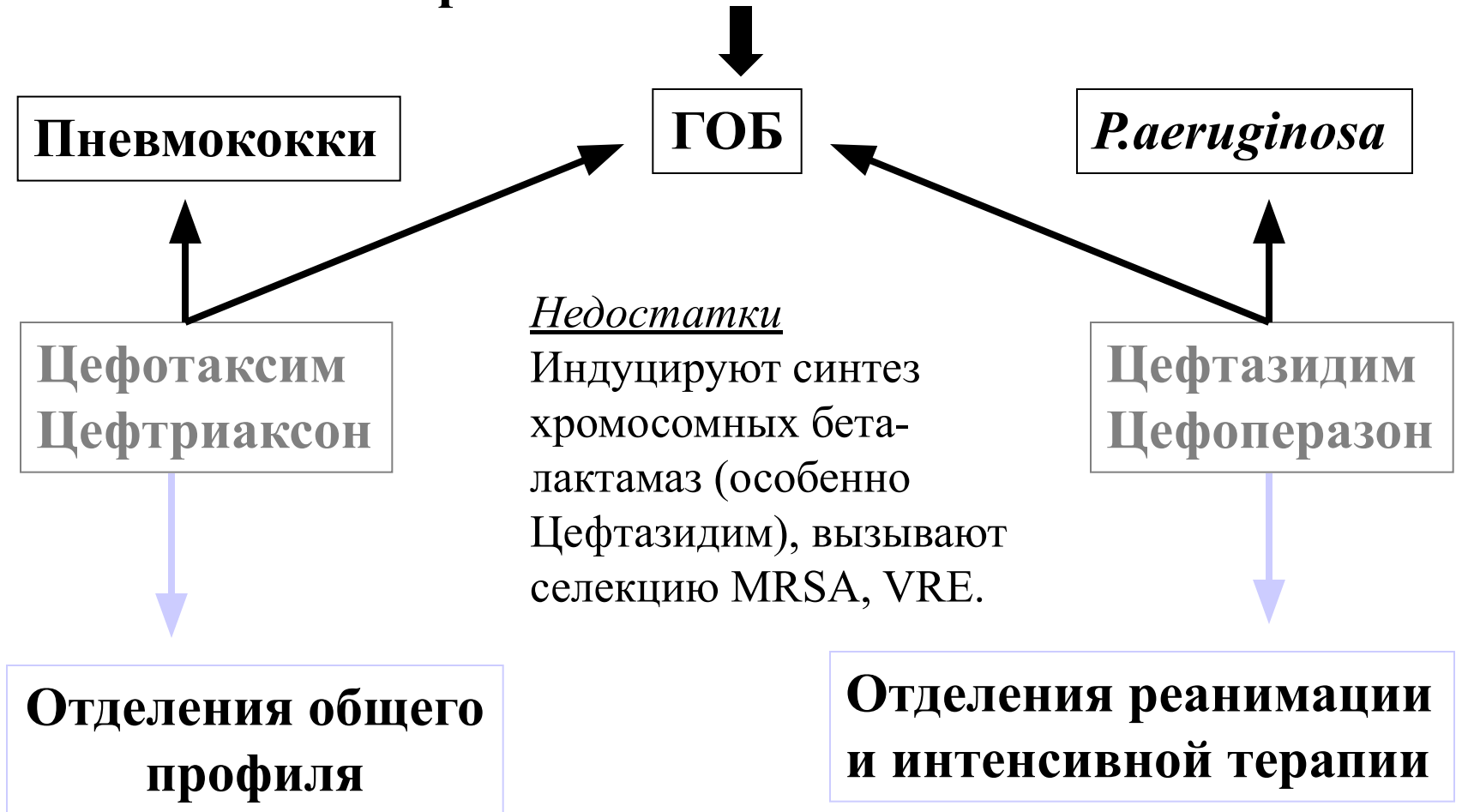
Цефалоспорины I-II поколения

Сравнительная активность



Цефалоспорины III поколения

Сравнительная активность



Цефалоспорины IV поколения (цефепим)

**Сочетают в себе
антимикробную активность
Цефалоспоринов I-III поколений**

Исходя из путей введения:

- Для парэнтерального применения –
 - цефалотин, цефалоридин, цефотаксим и др.
- Для энтерального применения
 - цефалексин, цефаклор и др.

Действуют 6-8 часов.

Применение цефалоспоринов

- При заболеваниях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами (например, при инфекциях мочевых путей), при инфицировании грамположительными бактериями в случае неэффективности или непереносимости пенициллинов (препараты резерва). При катаральной пневмонии (возбудитель — палочка Фридлендера — *Klebsiella pneumoniae*) цефалоспорины являются препаратами выбора.

Побочные эффекты

- аллергия, перекрестная сенсибилизация с пенициллинами
- поражение почек
- местнораздражающее действие - боль, инфильтраты, флебиты
- суперинфекция
- при энтеральном применении - диспепсические явления
- иногда - лейкопения

Карбапенемы

Имипенем - высокоактивный полусинтетический антибиотик с широким спектром действия. Эффективен в отношении многих аэробных и анаэробных бактерий. Угнетает синтез клеточной стенки и оказывает бактерицидное действие. Устойчив к β -лактамазам, но разрушается дегидропептидазой-1 проксимальных почечных канальцев. Для устранения этого синтезирован ингибитор дегидропептидазы-1 - циластатин. Комбинированный препарат имипенема с циластатином — тиенам (примаксин). Вводят его внутривенно с интервалом 6 ч. Побочные эффекты: тошнота, рвота, судороги, аллергические реакции.

- Меропенем от имипенема отличается устойчивостью к дигидропептидазе-1. Стабилен в отношении большинства β -лактамаз. По механизму, характеру и спектру противомикробного действия аналогичен имипенему. Применяется при тяжелых инфекциях различной локализации: пневмонии, перитоните, менингите, сепсисе, также при обострении хронического бактериального бронхита, при неосложненной инфекции мочевыводящих путей и кожи. Вводят внутримышечно и внутривенно через 8 или 12 ч.
- Побочные эффекты: аллергические реакции, раздражающее действие в месте введения, диспепсические явления, обратимые нарушения лейкопоэза, головная боль, дисбактериоз.

Монобактамы

- Азтреонам устойчив в отношении β -лактамаз, продуцируемых рядом грамотрицательных бактерий. На грамположительные бактерии и анаэробы не действует. Угнетает синтез клеточной стенки и оказывает бактерицидный эффект. Вводится парентерально. Применяется при инфекциях мочевыводящего тракта, дыхательных путей, кожи и др. Побочные эффекты: диспепсические нарушения, кожные аллергические реакции, головная боль, возможна суперинфекция, редко гепатотоксическое действие.