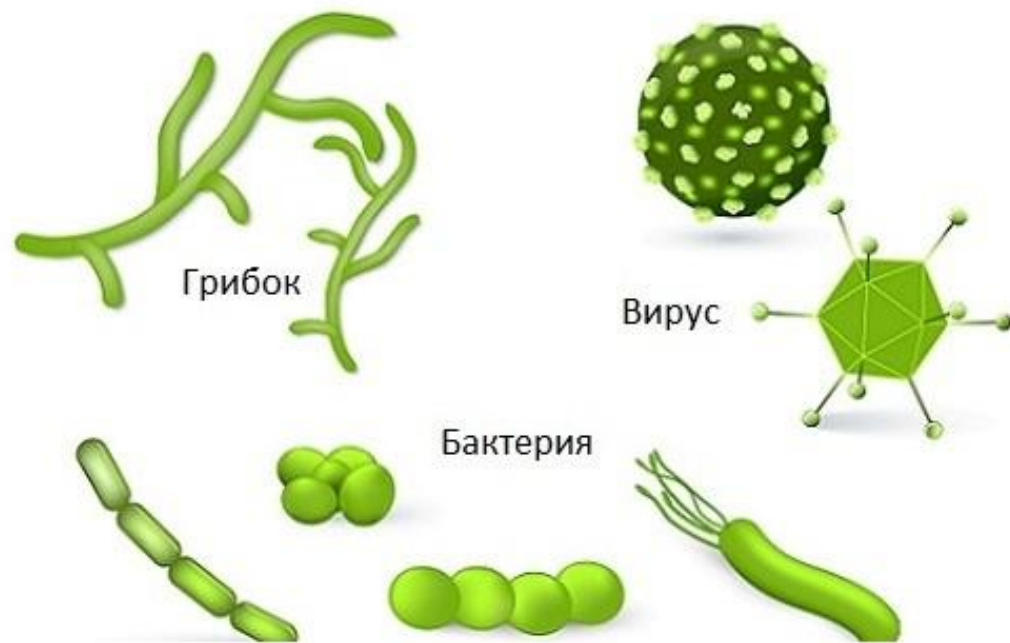


**ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА,
ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ
ИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

- В основе действия химиотерапевтических средств лежит принцип избирательного угнетения деления бактерий, простейших, вирусов, грибов, гельминтов и злокачественно трансформированных клеток без подавления пролиферации клеток макроорганизма.



- Лечение инфекционных, паразитарных болезней и злокачественных новообразований химиотерапевтическими средствами обозначают термином «химиотерапия»
- Термин «химиотерапия» был предложен *Паулем Эрлихом*.
- Он определил ее как «использование лекарственных веществ, поражающих паразита и не причиняющих вреда организму хозяина».



4. История открытия антибиотиков.

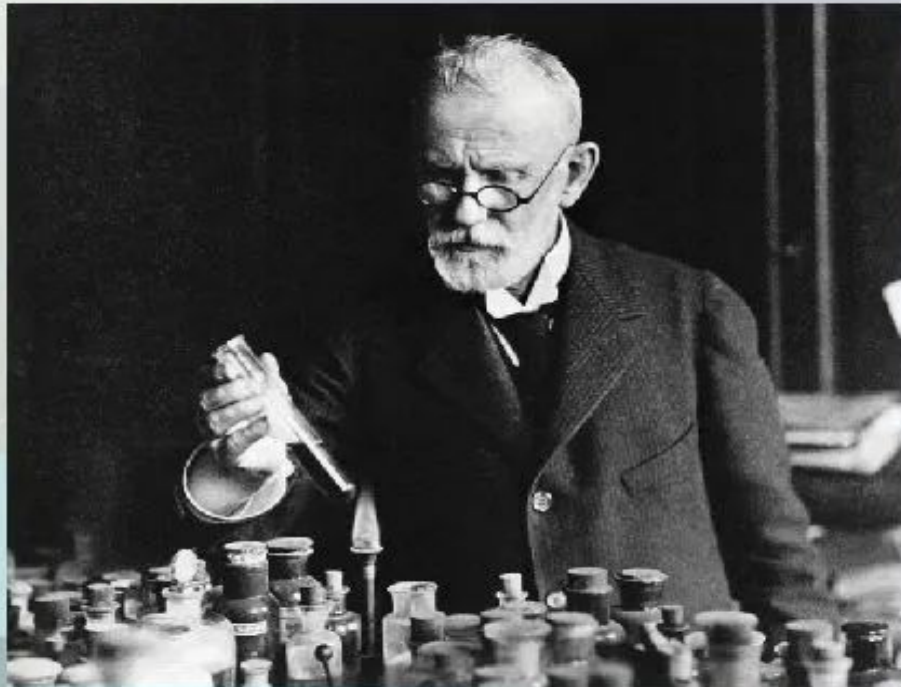
Пауль Эрлих (немецкий ученый)

-основоположник химиотерапии;

-создал препарат Сальварсан для лечения сифилиса.

А. Флеминг (английский ученый)

-первооткрыватель антибиотика – пенициллина в 1929 г., Лизоцима в 1922г.)



Принципы химиотерапии:

- 1. При химиотерапии нужно использовать только тот препарат, к которому чувствителен возбудитель данной инфекционной болезни.**
- 2. Лечение химиотерапевтическими средствами следует начинать как можно раньше после начала заболевания. В начале заболевания микробные клетки находятся в состоянии активного роста и являются наиболее чувствительными к действию препарата. Кроме того, раннее начало лечения ограничивает возможность распространения инфекции.**

3. Необходимо выбрать **путь введения препарата** и соответствующие лекарственные формы с целью обеспечения наибольшего контакта химиотерапевтического средства с возбудителем заболевания.

4. **Лечение начинают с ударных доз** и продолжают максимально допустимыми дозами, точно соблюдая интервал между введениями отдельных доз препарата; при несоблюдении этого принципа может возникнуть обострение болезни и легче развивается лекарственная устойчивость микроорганизмов.

5. **Необходимо правильно определить оптимальную продолжительность лечения, доводить курс лечения до конца** во избежание рецидива болезни или перехода ее в хроническое течение.

6. Целесообразно проводить в ряде случаев **комбинированную химиотерапию**, так как это повышает эффективность лечения и уменьшает вероятность развития устойчивых форм микроорганизмов.

7. При необходимости следует проводить **повторные курсы лечения для профилактики рецидивов болезни**.

Химиотерапевтические средства, применяемые при инфекционных заболеваниях, по спектру действия классифицируют на следующие группы: **антибактериальные, противогрибковые, противовирусные, противопротозойные и противоглистные**.

Химиотерапевтические средства

АНТИБИОТИКИ

Антибиотики — это химиотерапевтические вещества биологического происхождения, избирательно угнетающие жизнедеятельность микроорганизмов.

При классификации антибиотиков используют различные принципы.



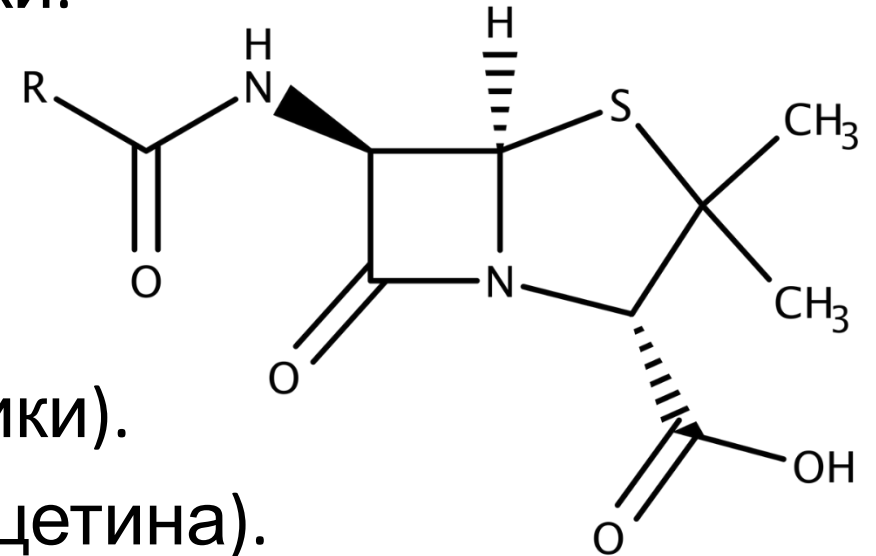
В зависимости от источников получения,
антибиотики разделяются на две группы:

- 1. Природные** (биосинтетические), продуцируемые микроорганизмами и низшими грибами, и
- 2. Полусинтетические**, получаемые в результате модификации структуры природных антибиотиков.



По химическому строению выделяют следующие группы антибиотиков:

1. **Бета-лактамы** (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы).
2. **Макролиды** и близкие к ним антибиотики.
3. **Аминогликозиды**.
4. **Тетрациклины**.
5. **Полимиксины**.
6. **Полиены** (противогрибковые антибиотики).
7. **Препараты хлорамфеникола** (левомицетина).
8. **Гликопептидные антибиотики**.
9. Антибиотики разных химических групп



Характер (тип) действия антибиотиков может быть

1. **Бактерицидным** (фунги-или протозоацидным, в зависимости от возбудителя), под которым понимается полное разрушение клетки инфекционного агента, и
2. **Бактериостатическим** (фунги-, протозоастатическим), которое проявляется прекращением роста и деления его клеток.

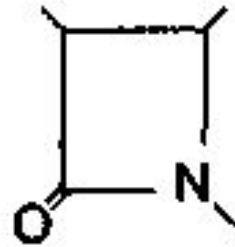
Противомикробное действие антибиотиков
развивается, в основном, как следствие нарушения:

1. Синтеза клеточной стенки микроорганизмов;
2. Проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки;
3. Внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке;
4. Синтеза РНК в микроорганизмах.

Механизм действия	Антибиотики	Преимущественный характер антимикробного действия
Нарушение синтеза клеточной стенки	β-лактамыды Гликопептидные антибиотики Циклосерин Бацитрацин	Бактерицидный
Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны	Полимиксины Полиеновые антибиотики	Бактерицидный
Нарушение внутриклеточного синтеза белка	Макролиды Тетрациклины Линкозамиды Левомецетин Аминогликозиды	Бактериостатический « « « Бактерицидный
Нарушение синтеза РНК	Рифампицин	Бактерицидный

БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

- Бета-лактамыные антибиотики - это лекарственные средства, имеющие в составе молекулы **бета-лактамыный цикл**: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.



β-лактамыное кольцо

- β-лактамыный цикл необходим для проявления противомикробной активности этих соединений. При расщеплении β-лактамыного цикла бактериальными ферментами (бета-лактамазами) антибиотики утрачивают антибактериальное действие.

- Все бета-лактамы обладают **бактерицидным** эффектом, в основе которого лежит угнетение ими синтеза клеточной стенки бактерий.
- Антибиотики этой группы нарушают синтез **пептидогликана**-биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Пептидогликан состоит из полисахаридов и полипептидов.

- Бета-лактамыные антибиотики **малотоксичны для макроорганизма**, так как мембраны клеток человека не содержат пептидогликана. Антибиотики этой группы эффективны преимущественно в отношении делящихся, а не «покоящихся» клеток, поскольку в клетках, находящихся в стадии активного роста, синтез пептидогликана происходит наиболее интенсивно.

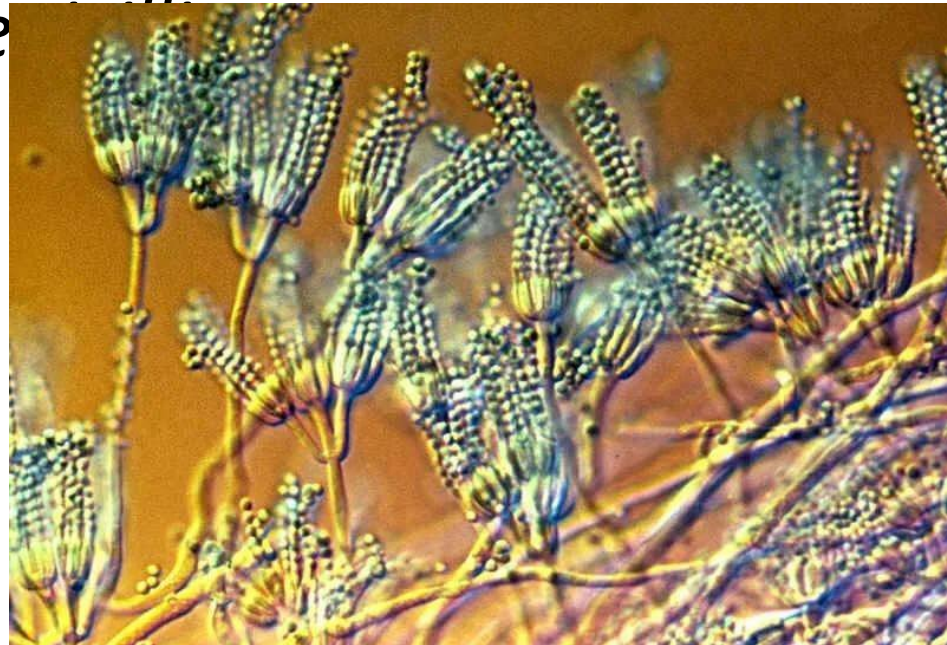


ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Все пенициллины по способу получения можно разделить на природные (биосинтетические) и полусинтетические.

Природные пенициллины

Природные пенициллины продуцируются различными видами плесневого гриба *Penicillium*





Спектр действия природных пенициллинов

включает преимущественно **грамположительные микроорганизмы**:

- **грамположительные кокки** (стрептококки, пневмококки; стафилококки, не продуцирующие пеницилиназу),
- **грамотрицательные кокки** (менингококки и гонококки),
грамположительные палочки (возбудители дифтерии, сибирской язвы; листерии),
- спирохеты (бледная трепонема, лептоспиры, боррелии),
анаэробы (кlostридии),
- актиномицеты.

I Природные пенициллины применяют при

- тонзиллофарингите (ангине), скарлатине, бактериальном эндокардите, пневмонии, дифтерии, менингите, гнойных инфекциях, газовой гангрене и актиномикозе.
- Препараты этой группы являются средствами выбора при лечении сифилиса и для профилактики обострений ревматических заболеваний.
- Все природные пенициллины разрушаются (β -лактамазами, поэтому их нельзя использовать для лечения стафилококковых инфекций, так как в большинстве случаев стафилококки вырабатывают такие ферменты.

Препараты природных пенициллинов классифицируют на:

1. Препараты для парентерального введения (кислотонеустойчивые)

- **Короткого действия**
- Бензилпенициллина натриевая и калиевая соли
- **Длительного действия**
- Бензилпенициллин прокаин (Бензилпенициллина новокаиновая соль), Бензатин бензилпенициллин (Бициллин-1), Бициллин-5

2. Препараты для энтерального введения (кислотоустойчивые)

- Бензилпенициллина натриевая и калиевая соли являются хорошо растворимыми препаратами бензилпенициллина.
- Быстро всасываются в системный кровоток и создают высокие концентрации в плазме крови, что позволяет их применять при острых, тяжелопротекающих инфекционных процессах.
- При внутримышечном введении препараты накапливаются в крови в максимальных количествах через 30-60 мин и практически полностью выводятся из организма через 3-4 ч, поэтому внутримышечные инъекции препаратов необходимо производить через каждые 3-4 ч.

- При тяжелых септических состояниях растворы препаратов вводят **внутривенно**. Бензилпенициллина натриевую соль вводят также под оболочки мозга (эндолюмбально) при менингитах и в полости тела - плевральную, брюшную, суставную (при плевритах, перитонитах и артритах). Подкожно применяют препараты для обкалывания инфильтратов.
- Бензилпенициллина **калиевую соль нельзя вводить эндолюмбально и внутривенно**, так как освобождающиеся из препарата ионы калия могут вызывать судороги и угнетение сердечной деятельности.



Полусинтетические пенициллины

- В процессе поиска более совершенных антибиотиков группы пенициллина на основе 6-АПК были получены полусинтетические препараты.
- Химические модификации 6-АПК проводились за счет присоединения различных радикалов к аминогруппе. Основные отличия полусинтетических пенициллинов от природных касаются кислотоустойчивости, устойчивости к пенициллиназе и спектра действия.

1. Препараты узкого спектра действия, устойчивые к действию пенициллиназы: Оксациллин, Диклоксациллин.

2. Препараты широкого спектра действия, не устойчивые к действию пенициллиназы: Ампициллин, Амоксициллин, Карбенициллин, Аз. ин, Мезлоциллин.



- Все полусинтетические пенициллины широкого спектра действия разрушаются бактериальными β -лактамазами (пенициллиназами), что значительно снижает их клиническую эффективность.
- Исходя из этого, были получены соединения, инактивирующие β -лактамазы бактерий.
- К ним относятся *клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам*.
- Они входят в состав комбинированных препаратов, содержащих полусинтетический пенициллин и один из ингибиторов β -лактамаз.
- Такие препараты получили название «**ингибиторзащищенных пенициллинов**».



ИНГИБИТОРОЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА



АМОКСИКЛАВ

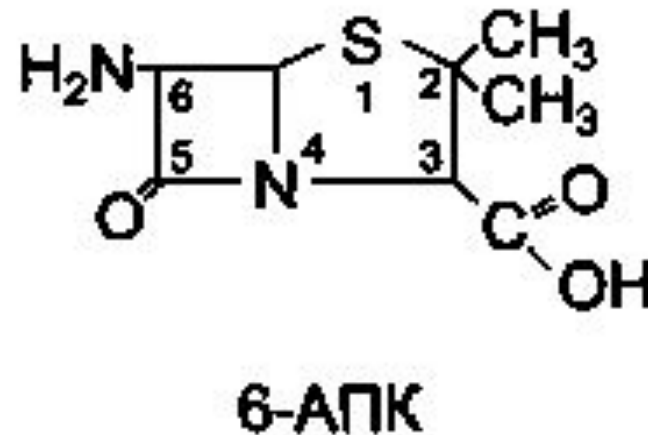
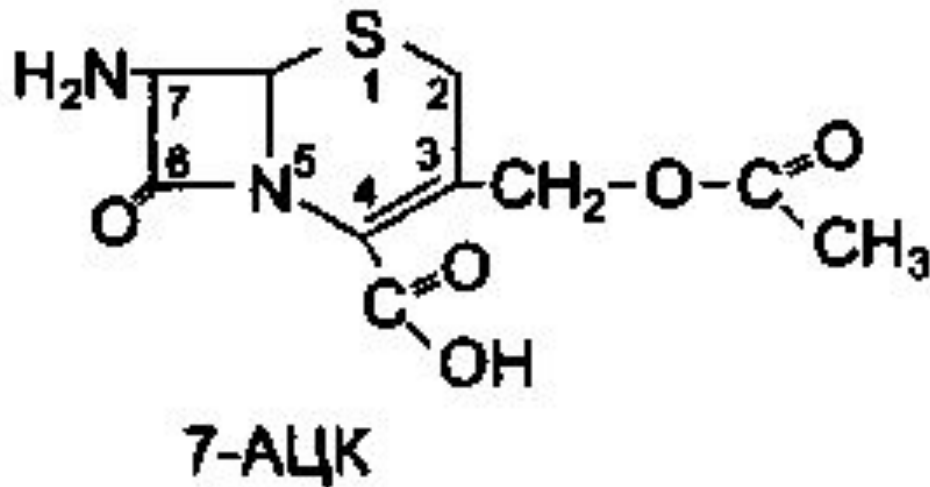
ВНУТРЬ, В ВЕНУ
КАПЕЛЬНО

АУГМЕНТИН



ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

К цефалоспоринам относится группа природных и полусинтетических антибиотиков, имеющих в своей основе 7-аминоцефалоспорановую кислоту (7-АЦК).



Классификация цефалоспоринов

Путь введения	Поколения цефалоспоринов			
	I	II	III	IV
Парентеральны й (внутривенно, внутримышечно)	Цефазолин	Цефурокси м	Цефотаксим Цефтриаксо н Цефтазидим Цефоперазо н	Цефепим Цефпиро м
Пероральный	Цефалексин Цефадрокси л	Цефурокси м- аксетил Цефаклор	Цефиксим	

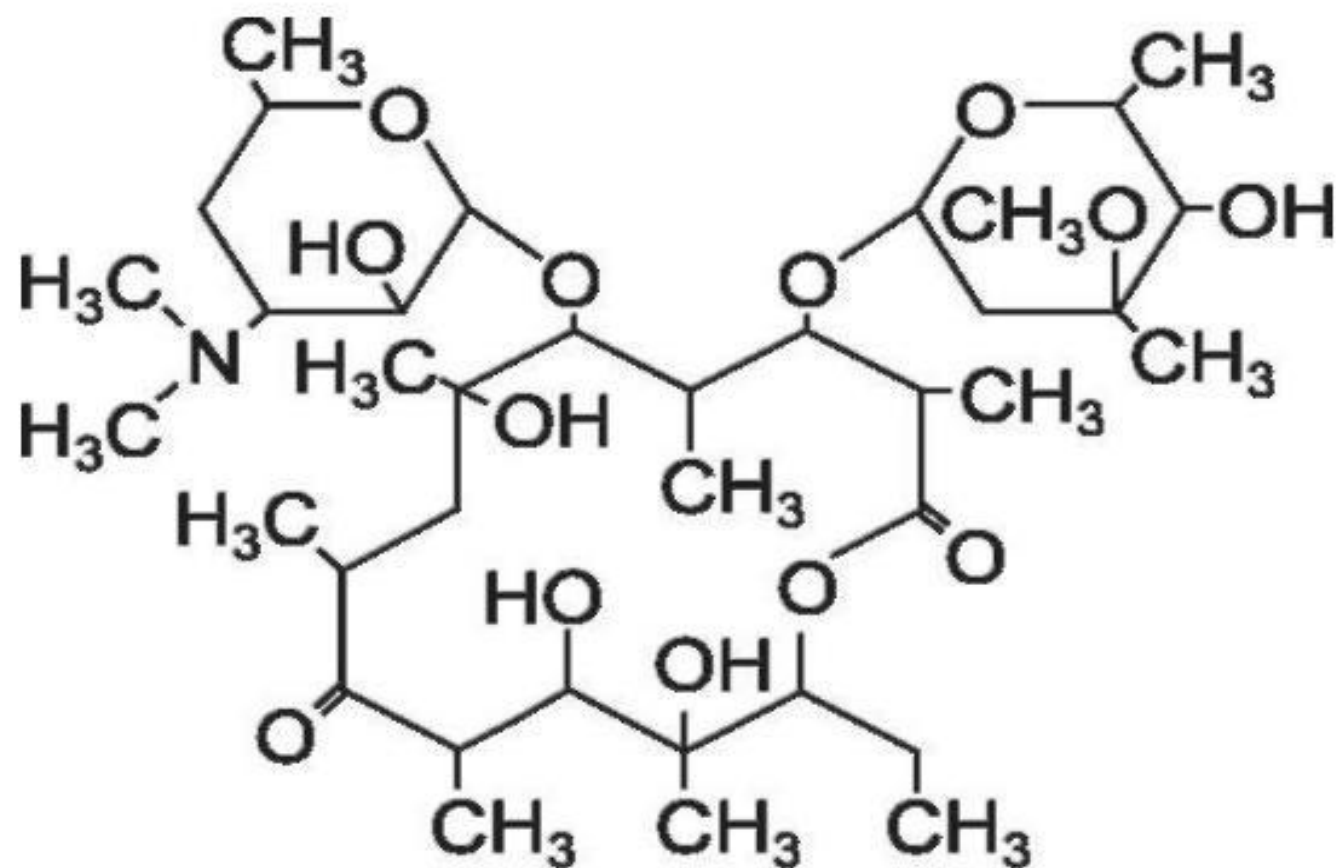
- При применении цефалоспоринов возможно развитие **аллергических реакций** (крапивница, лихорадка, сывороточная болезнь, анафилактический шок).
- Больным, имеющим в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, не должны назначаться цефалоспорины. Из неаллергических осложнений возможно нарушение функции почек, что наиболее характерно для цефалоспоринов I поколения. В редких случаях цефалоспорины вызывают лейкопению.
- При приеме пероральных цефалоспоринов могут возникать диспептические явления. При внутримышечном введении цефалоспоринов могут

Цефалоспорины



Макролиды

основу химической структуры составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с различными сахарами



Эритромицин

К этой группе антибиотиков относятся:

- ❖ Эритромицин
- ❖ Олеандомицин
- ❖ Рокситромицин
- ❖ Кларитромицин
- ❖ Азитромицин
- ❖ Спирамицин
- ❖ Джозамицин
- ❖ Мидекамицин



Для антибиотиков-макролидов характерны следующие общие свойства:

1. Способность нарушать синтез микробных белков на уровне рибосом.
2. Преимущественно **бактериостатический** тип действия. В высоких концентрациях оказывают бактерицидное действие на пневмококков, возбудителей коклюша и дифтерии.
3. Высокая активность в отношении грамположительных кокков (стрептококков, стафилококков) и внутриклеточных возбудителей (хламидий и микоплазм).
4. Способность проникать внутрь клеток и создавать высокие внутриклеточные концентрации.
5. **Низкая токсичность** для макроорганизма.

Макролиды применяются для лечения

- ✓ стрептококкового тонзиллофарингита,
- ✓ пневмонии (в том числе — «атипичной», вызванной микоплазмами, хламидиями и легионеллами),
- ✓ коклюша, дифтерии, скарлатины,
- ✓ инфекций кожи и мягких тканей, хламидиоз
- ✓ микоплазменной инфекции,
- ✓ инфекций полости рта,
- ✓ а также с целью круглогодичной профилактики ревматизма (при аллергии на пенициллины).



АМИНОГЛИКОЗИДЫ



Группа аминогликозидов представлена природными и полусинтетическими препаратами, которые принято классифицировать по поколениям:

Аминогликозиды I поколения: стрептомицин, неомицин, канамицин.

Аминогликозиды II поколения: гентамицин, тобрамицин, сизомицин.

Аминогликозиды III поколения: амикацин.

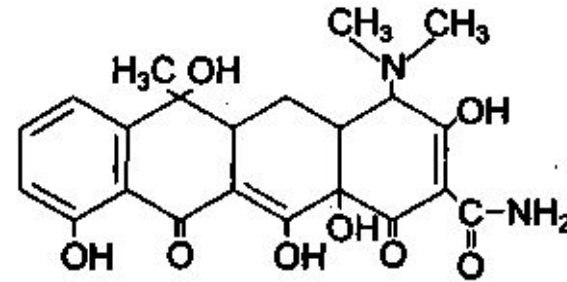
К общим свойствам аминогликозидов относятся следующие:

1. Способность нарушать синтез белка в микробной клетке
способность нарушать проницаемость цитоплазматической мембраны микроорганизмов;
2. Бактерицидный тип действия;
3. Широкий спектр антибактериального действия с преимущественным влиянием на грамотрицательную флору;
4. Высокая токсичность для человека, которая выражается в специфическом повреждении почек (**нефротоксический эффект**), слухового и вестибулярного аппарата (**ототоксический эффект**), угнетении нервно-мышечной передачи, проявляющимся ослаблением дыхания, снижением мышечного тонуса и двигательной функции;



- Применяют аминогликозиды при **инфекциях** различной локализации, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, при синегнойной инфекции, а также при туберкулезе, чуме, туляремии, бруцеллезе.
- Аминогликозиды I поколения в настоящее время применяются ограниченно в связи с быстрым развитием устойчивости микрофлоры и высокой токсичностью.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ



Тетрациклин

К группе тетрациклинов относятся природные и полусинтетические антибиотики, структурную основу которых составляют 4 конденсированных шестичленных кольца.

Классифицируют тетрациклины в зависимости от способа получения:

А. Природные (биосинтетические) антибиотики:

тетрациклин, окситетрациклин.

Б. Полусинтетические антибиотики: *метациклин,*

доксациклин.

Общие свойства тетрациклинов следующие:

1. Способность ингибировать синтез микробных белков на уровне рибосом.
2. Бактериостатический тип действия.
Тетрациклины наиболее активны в отношении размножающихся микроорганизмов;
3. Широкий спектр противомикробного действия;

Общие свойства тетрациклинов следующие:

4. Высокая активность в отношении внутриклеточных микроорганизмов;
5. Большая липофильность, обеспечивающая препаратам высокую степень всасывания из ЖКТ, способность преодолевать биологические барьеры и накапливаться в тканях;
6. Способность связывать, в хелатные комплексы двухвалентные ионы - железа, кальция, магния, цинка.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ короткого действия

ОКСИТЕТРАЦИКЛИН – таблетки, мазь с ГК «Оксикорт»

ТЕТРАЦИКЛИН – таблетки, мазь глазная и для кожи

Кратность приема – 4 раза в сутки



ТЕТРАЦИКЛИНЫ

пролонгированного действия

Полусинтетические:

**ДОКСИЦИКЛИН (ВИБРАМИЦИН, ЮНИДОКС СОЛЮТАБ) –
таблетки, капсулы**

Кратность приема – 1 раз в сутки, в 1-й день – двойная доза



- Как антибиотики широкого спектра действия тетрациклины применяются при многих инфекционных заболеваниях.
- В первую очередь тетрациклины показаны при бруцеллезе, риккетсиозах (сыпной тиф), чуме, холере, туляремии. Тетрациклины назначают при заболеваниях, вызываемых **кишечной палочкой** (перитониты, холециститы и др.), дизентерийной палочкой (бациллярная дизентерия), спирохетами (сифилис), хламидиями (трахома, орнитоз, мочеполовой хламидиоз и др.), микоплазмами (возбудителями атипичной пневмонии).
- Тетрациклины также используют для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

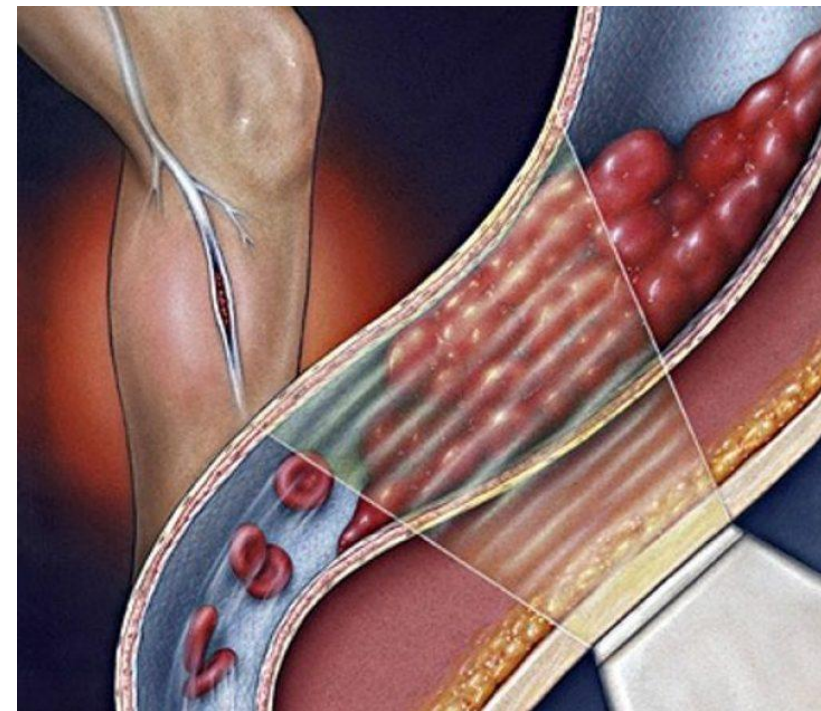
- Тетрациклины обычно назначают внутрь (в капсулах или таблетках, покрытых оболочкой). Препараты короткого действия назначают 4 раза в сутки, длительного - 1-2 раза в сутки.
- Кроме того, при тяжелых формах гнойно-септических заболеваний растворимые соли тетрациклинов вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно, в полости тела).



- При применении тетрациклинов нередко возникают *побочные эффекты* аллергической и неаллергической природы.
- Наиболее частым проявлением *аллергических реакций* является кожная сыпь и крапивница, в редких случаях могут возникнуть отек Квинке и анафилактический шок.



- Из побочных эффектов **неаллергической природы** следует отметить раздражающее действие на слизистые пищеварительного тракта (тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, диарея) при пероральном применении, а при внутривенном введении в случае попадания на стенку вены - **образование тромбофлебитов**.
- Тетрациклины оказывают **гепатотоксическое** действие, особенно выраженное при нарушении функций печени.





- Антибиотики данной группы оказывают **общее катаболическое действие**: угнетают синтез белка, способствуют выведению из организма аминокислот, витаминов и других соединений.
- Тетрациклины депонируются в костной ткани, в том числе в тканях зубов, и образуют труднорастворимые комплексы с кальцием, в связи, с чем нарушается образование скелета, происходит окрашивание и повреждение зубов.
- По этой причине тетрациклины не следует назначать детям до 12 лет и беременным.