

## Основные принципы химиотерапии.

- Назначаются только тогда, когда НЕЛЬЗЯ БЕЗ НИХ ОБОЙТИСЬ;
- при выборе ХТС необходимо учитывать чувствительность возбудителя;
- лекарственную форму, дозу и кратность назначения препарата подбирают с целью максимально быстрого достижения терапевтической концентрации препарата в крови и очаге септического воспаления;
- продолжительность лечения - до очевидного выздоровления плюс три дня, но не более 10-14 дней;
- следует проводить контроль за лечением, в т.ч. с помощью лабораторных (микробиологических) методов исследования;
- необходимо учитывать возможность нежелательного действия ХТС на организм человека, в том числе на плод и при кормлении грудью;
- осуществлять рациональное комбинирование химиотерапевтических средств;
- при проведении химиотерапии у детей следует учитывать их анатомо-физиологические особенности;
- своевременно принимать меры по устранению или ослаблению побочных реакций химиотерапевтических средств;
- профилактическая химиотерапия проводится кратковременно (2-3 суток).

# Основные принципы химиотерапии

- Эффективность химиотерапии зависит от следующих условий:
  - 1) подбора химиопрепаратов;
  - 2) выбора пути введения;
  - 3) дозы и ритма введения;
  - 4) сочетания с другими методами лечения;
  - 5) усиления их терапевтического и уменьшения токсического действия;
  - 6) лечения осложнений.

# ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Антисептики
- Дезинфицирующие средства
- Химиотерапевтические средства
  1. **Антимикробные средства**
    - Антибиотики
    - Синтетические химиотерапевтические средства
  1. Противоопухолевые средства
  2. Противогрибковые средства
  3. Противотуберкулезные средства
  4. Противосифилитические средства
  5. Антипротозойные средства
  6. Противоглистные средства
  7. Противовирусные средства

# Химиотерапевтические средства

- *От антисептиков следует отличать химиотерапевтические средства. К химиотерапевтическим относят такие противомикробные вещества, которые применяются в основном для воздействия на микроорганизмы, находящиеся в различных органах и тканях человеческого организма. В противоположность антисептикам химиотерапевтические средства действуют более избирательно на микрофлору и относительно менее токсичны для организма человека.*
- *К химиотерапевтическим средствам относят такие противомикробные и противопаразитарные вещества, которые используются преимущественно для воздействия на микроорганизмы и паразитов, находящихся в различных тканях и внутренних органах. По сравнению с антисептиками химиотерапевтические вещества отличаются меньшей токсичностью для человека и большей избирательностью действия на возбудителей заболеваний. Последнее проявляется тем, что к каждому химиотерапевтическому средству чувствительны лишь определенные виды микроорганизмов. Таким образом, каждый химиотерапевтический препарат имеет свой спектр противомикробного или противопаразитарного действия.*

# Сульфаниламидные препараты

## 1. Сульфаниламиды для резорбтивного действия (хорошо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)

### • Короткого действия ( $t_{1/2} < 10 \text{ ч}$ )

сульфаниламид (стрептоцид), сульфатиазол (норсульфазол), сульфаэтидол (этазол), сульфакарбамид (уросульфан), сульфадимидин (сульфадимезин).

### • Средней продолжительности действия ( $t_{1/2} 10 - 24 \text{ ч}$ )

сульфадиазин (сульфазин), сульфаметоксазол.

### • Длительного действия ( $t_{1/2} 24 - 48 \text{ ч}$ )

сульфадиметоксин, сульфамонометоксин

### • Сверхдлительного действия ( $t_{1/2} > 48 \text{ ч}$ )

сульфаметоксипиразин (сульфален)

## 2. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника (плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)

фталилсульфатиазол (фталазол), сульфагуанилин (сульгин)

## 3. Сульфаниламиды для местного применения

сульфацетамид (сульфацил-натрий, альбуцид), сульфадиазин серебра, сульфатиазол серебра (аргосульфан)

## 4. Комбинированные препараты сульфаниламидов и салициловой кислоты

салазосульфопиридин (сульфасалазин), салазопиридазин (салазодин), Са-лазодиметоксин

## 5. Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом

ко-тримоксазол (бактрим, бисептол), лидаприм, сульфатон, потесептил

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Сульфаниламидные препараты значительно уступают современным антибиотикам и обладают сравнительно высокой токсичностью.
- При их применении возможны **нарушения системы крови** (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), **гепатотоксичность**, **аллергические реакции** (кожные сыпи, лихорадка, агранулоцитоз), **диспептические расстройства**. При кислых значениях pH мочи — **кристаллурия**.
- Для профилактики возникновения кристаллурии сульфаниламиды необходимо запивать щелочной минеральной водой или раствором соды.

# Классификация антибиотиков

по источникам получения:

- 1. **Природные** – бактерии, грибки, актиномицеты, клетки низших или высших растений и млекопитающих.
- 2. **Синтетические** – созданы путем химических реакций – хлорамфеникол, саназин, тетрациклин.
- 3. **Полусинтетические** – получены в 2 этапа (природный+синтетический или синтетический+природный) – метициллин, оксациллин.

# Классификация антибиотиков по типу действия

- **Бактерицидное действие** – антибиотик вызывает гибель бактерий из за необратимых изменений микробных клеток (разрушают мембрану микробной клетки, денатурируют белки)
- **Бактериостатическое действие** – антибиотик задерживает рост и размножение бактерий ( угнетают активность ферментов, участвующих в обмене веществ )





## Механизм действия

- Пенициллины (и все другие  $\beta$ -лактамы) — обладают бактерицидным эффектом. Мишень их действия - пенициллиносвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана - биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.
- Поскольку пептидогликан и пенициллиносвязывающие белки отсутствуют у млекопитающих, специфическая токсичность в отношении макроорганизма для  $\beta$ -лактамов нехарактерна.

# Классификация антибиотиков по химическому строению

- Группа пенициллина
- Группа цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы
- Группа макролиды
- Группа тетрациклины
- Группа хлорамфениколы (левомицетина)
- Группа аминогликозиды
- Группа полимиксины

## Классификация антибиотиков по спектру противомикробного действия

Спектр противомикробного действия –

на какие микроорганизмы действует  
антибиотик

- **Узкого спектра действия**
  - Действуют преимущественно на Гр+ бактерии
  - Действуют преимущественно на Гр- бактерии
- **Широкого спектра действия-**  
действуют и на Гр+ и на Гр- бактерии, рикетсии
- **Противогрибковые антибиотики-**  
действуют на болезнетворные грибки

## II. Классификация антибиотиков по механизму биологического действия

- 1. Антибиотики, ингибирующие синтез клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, лизоцим).
- 2. Антибиотики, нарушающие функции мембран (полимиксины, грамицидины, хинин).
- 3. Антибиотики, избирательно подавляющие синтез (обмен) нуклеиновых кислот (актиномицины, рифамицины, новобиоцин).
- 4. Антибиотики, подавляющие синтез белка (аминогликозиды, тетрациклины, амфениколы, макролиды).
- 5. Антибиотики - ингибиторы окислительного фосфорилирования (грамицидины, полимиксины).

# ПРИРОДНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

## СПЕКТР ПРОТИВОМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ

1. **Грамположительные кокки** (стафилококки не продуцирующие пенициллиназу\*, стрептококки-бета-гемолитические и пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*))
2. **Грамотрицательные кокки** (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*)
3. ***Listeria monocytogenes***
4. **Дифтерийная палочка** (*Corynebacterium diphtheriae*)
5. **Сибиреязвенная палочка** (*Bacillus anthracis*)
6. **Анаэробы** (*Clostridium*)
7. **Спирохеты** (*Treponema pallidum*)

\* - до 60- 90% штаммов ***Staphylococcus aureus* и *epidermidis*** в настоящее время **устойчивы к бензилпенициллину**

# Спектр антимикробной активности полусинтетических пенициллинов

## Отличия от пенициллина по спектру активности:

- Действуют на ряд грамотрицательных бактерий: *E.coli*, индолотрицательные виды протей (*P.mirabilis*), сальмонеллы, шигеллы (последние часто резистентны), *H.influenzae*.
- Более активны в отношении энтерококков (*E.faecalis*) и листерий.
- Менее активны против стрептококков, пенициллиночувствительных стафилококков, спирохет, анаэробов.
- Ампициллин не активен против грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций, таких как синегнойная палочка (*P.aeruginosa*), клебсиеллы, серрации и многие другие. Разрушается стафилококковой пенициллиназой, поэтому не действует на PRSA.

# Сравнительная оценка ряда пенициллинов

## **Биосинтетические пенициллины**

*Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка)*

- Непродолжительного действия (Бензилпенициллина натриевая/калиевая соль)
- Продолжительного действия (Бензилпенициллина новокаиновая соль, Бициллин-1, Бициллин-5)

*Для энтерального введения (кислотоустойчивы)*

Феноксиметилпенициллин

## **Полусинтетические пенициллины**

*Для парентерального и энтерального введения (кислотоустойчивы)*

- Устойчивые к действию пенициллиназы (Оксациллина натриевая соль, Нафциллин)
- Широкого спектра действия (Ампициллин, Амоксициллин)

*Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка)*

- Широкого спектра действия, включая синегнойную палочку (Карбенициллина динатриевая соль, Тикарциллин, Азлоциллин)

*Для энтерального введения (кислотоустойчивы)* (Карбенициллин инданил натрий, Карфециллин).

## Противопоказания к применению пенициллинов

- тяжелые нарушения функции почек и печени
- аллергический диатез, бронхиальная астма, поллиноз
- инфекционный мононуклеоз
- лимфолейкоз (амоксициллин, ампициллин)
- осторожно при беременности, лактации

## Побочные эффекты пенициллинов

- аллергические реакции
- диспепсия
- нейротоксичность (судороги при больших дозах)
- нарушение функции печени, почек (интерстициальный нефрит - оксациллин)
- дисбактериоз, суперинфекция (кандидоз)
- гематологические реакции



# Цефалоспорины

это **бета-лактамы** антибиотики, получены из грибов вида *Cephalosporinum*.

Механизм действия: нарушают синтез микробной стенки в момент митоза (роста и размножения).



# Антимикробная активность цефалоспоринов

- I поколение
    - цефазолин
    - цефалексин
  - II поколение
    - цефуроксим
  - III поколение
    - цефотаксим, цефтриаксон,  
цефтазидим, цефоперазон
    - цефиксим, цефтибутен
  - IV поколение
    - **цефепим**
- ограниченный спектр  
преим. Грам(+)
- широкий спектр  
Грамм(-) и Грамм(+)

## ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

имеют узкий спектр антимикробной активности. Наибольшее клиническое значение имеет их действие на грамположительные кокки, за исключением MRSA и энтерококков.



### **ЦЕФАЗОЛИН** Цефамезин, Кефзол, Рефлин, Нацеф, Тотацеф

Наиболее известный цефалоспориин I поколения.

### **ЦЕФАЛЕКСИН** Кефлекс, Оспексин, Лексин, Споридекс

### **ЦЕФАДРОКСИЛ** Дурацеф, Цефангин

### Показания

- Стрептококковый (БГСА) тонзиллофарингит.
- Стрептококковые и стафилококковые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов.

### Предупреждение

- Не следует использовать цефалексин при острых отитах и синуситах, так как он обладает низкой активностью по отношению к *H.influenzae* и плохо проникает в синусы и среднее ухо.

## ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II ПОКОЛЕНИЯ:

- *Расширение спектра* противомикробной активности в отношении **грамотрицательных бактерий**. *Стабильны к бета-лактамазам*, продуцируемым *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae*, большинством энтеробактерий, включая индолположительные штаммы протей
- Незначительно уступают ЦФ I поколения по влиянию на грамположительные кокки
- *Цефуроксим* единственный препарат II поколения, который проникает через ГЭБ и может использоваться для лечения менингитов.

## *Цефалоспорины III поколения*

1. Для парентерального введения —  
**цефотаксим (клафоран),  
цефтазидим (фортум),  
цефтриаксон (цефтриабол).**



2. Для приема внутрь —  
**цефиксим (супракс).**



Их вводят **1-2** раза в сутки.

**Спектр действия:** шире, чем у I и II поколений,  
более выражен в сторону грамотрицательной флоры.

# Цефалоспорины IV поколения

---

## Цефепим

- В отношении Гр (+) сходен с цефалоспоридами I – II
- В отношении Гр (-) сходен с цефалоспоридами III
- Сохраняет эффективность против некоторых резистентных к ЦСIII энтеробактерий
- Активен против *P.aeruginosa* (= цефтазидиму)

Режим дозирования: 2 г в сутки на 2-3 введения

## Механизм действия

Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий.

## Спектр активности

В ряду от I к V поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов.

Общим для всех цефалоспоринов является отсутствие значимой активности в отношении энтерококков и *L.monocytogenes*.

# КАРБАПЕНЕМЫ И МОНОБАКТАМЫ

## Классификация

### 1. КАРБАПЕНЕМЫ

1.1 Имипинем-циластатин (Конет, Тиенам)

1. 2. Меропенем (меронем)

### 2. МОНОБАКТАМЫ

2.1. Азтреонам (Азактам)





# Карбапенемы ( $\beta$ -лактамыные антибиотики)

## ➤ Фармакокинетика

**Карбапенемы** применяются только **парентерально**. Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах. При воспалении оболочек мозга проникают через гематоэнцефалический барьер. Не метаболизируются, **выводятся** преимущественно **почками** в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности возможно значительное замедление их элиминации.

## ➤ Фармакодинамика

### Механизм действия

Как и все  $\beta$ -лактамыные антибиотики **карбапенемы** ингибируют пенициллин-связывающие белки бактериальной стенки, нарушая таким образом ее синтез и приводя к гибели бактерий.

### Особенности карбапенемов

- Выраженная устойчивость к действию  $\beta$ -лактамаз. Тип действия – бактерицидный.
- Медленное развитие резистентности микроорганизмов. Исключением являются синегнойная палочка, стафилококки.
- Сверхширокий спектр действия.
- Выраженный постантибиотический эффект.
- Антибиотики сверхглубокого резерва!
- Относительно низкая токсичность и хорошая переносимость.

**Карбапенемы** устойчивы к разрушению бактериальными  $\beta$ -лактамазами, что делает их эффективными в отношении многих микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp. и *Enterobacter* spp., которые устойчивы к большинству  $\beta$ -лактамыных антибиотиков. Спектр действия **карбапенемов** включает фактически все клинически значимые патогенные микроорганизмы (большинство аэробных и анаэробных Г+ и Г- бактерий)

# МОНОБАКТАМЫ

## ■ АЗТРЕОНАМ

### ■ *Азактам*

■ Имеет узкий спектр активности, действует бактерицидно на грамотрицательную флору, включая *P.aeruginosa*, однако аналогично пенициллинам и цефалоспорином разрушается БЛРС. Кроме того, инактивируется  $\beta$ -лактамазами, которые вырабатываются стафилококками и бактероидами.

- Несмотря на структурное сходство монобактамов с пенициллинами и цефалоспорином, перекрестной аллергии с этими группами антибиотиков не отмечается.

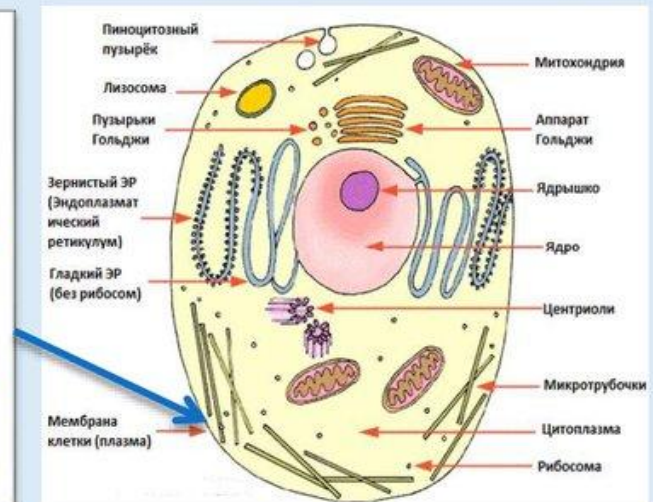
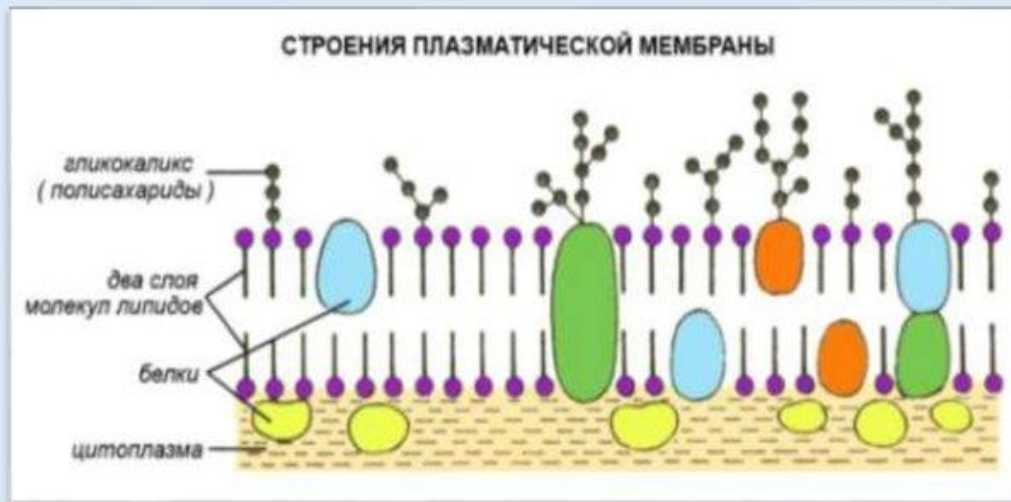
### ■ **Нежелательные реакции**

- Гепатотоксичность (желтуха, гепатит).
- Нейротоксичность.

### ■ **Показания**

- Главное клиническое значение азтреонама заключается в действии на аэробные грамотрицательные бактерии, включая *P.aeruginosa*; в ряде случаев выступает как альтернатива аминогликозидам.
- Инфекции НДП (нозокомиальная пневмония), включая муковисцидоз.
- Инфекции МВП.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Сепсис.

# Цитоплазматическая мембрана (плазмолемма)



- Все клетки имеют цитоплазматическую мембрану
- Строение цитоплазматической мембраны и мембран всех органоидов сходно и имеет **липопротеидную структуру**
- **Липиды** (фосфолипиды) в мембране образуют двойной внутренний слой
- **Белки** располагаются на внешней и внутренней поверхности мембраны (**периферические**), некоторые пронизывают всю ее толщину или погружены на разную глубину в липидный слой (**интегральные**)
- **Основное свойство** - **избирательная проницаемость** (полупроницаемость)
- Толщина мембраны составляет **7—8 нм** ( $1 \text{ нм} = 10^{-3}$  микрона)

**- Ингибиторы функции цитоплазматических**

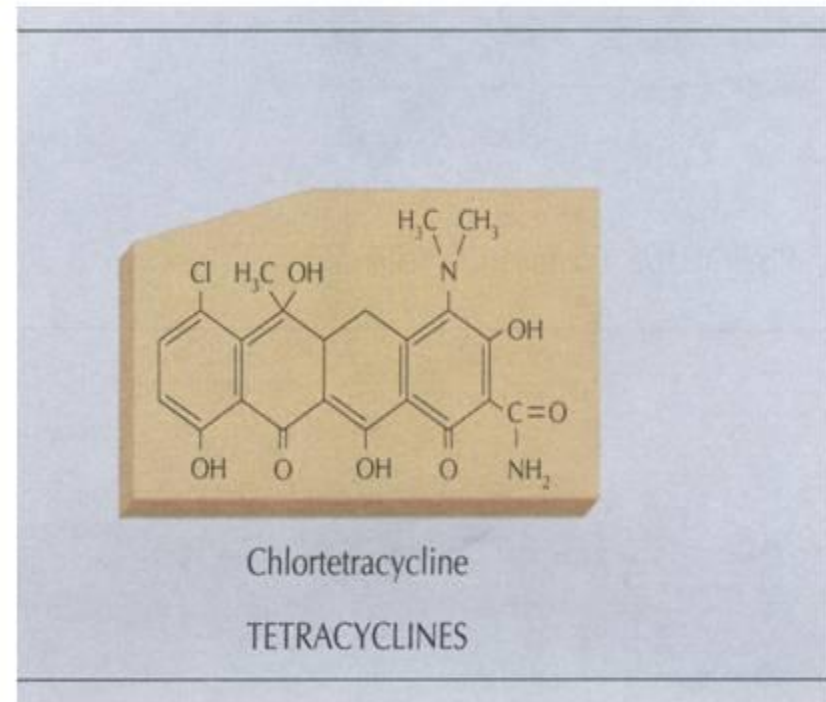
**мембран-** ЦПМ служит селективно проницаемым барьером, нарушение ее функций приводит к выходу из клетки белков, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, ионов с последующей ее гибелью. К препаратам этой группы относят полимиксины, полиеновые антибиотики, и грамицидины.

Полмиксины – нарушают осмотическую резистентность ЦПМ;

Полиеновые антибиотики (нистатин, леворин, амфотерицин В) продуцируют виды *Streptomyces*. Эти антибиотики применяю как противомикробные препараты, так как они связывают эргостерол ЦПМ клетки гриба, что приводит к потере клеткой низкомолекулярных соединений.

# 3.3. АБ, нарушающие синтез белка на рибосомах бактериальной клетки

- Аминогликозиды
- Тетрациклины
- Левомецитин
- Макролиды



# МАКРОЛИДЫ



**Природные:** эритромицин, мидекамицин  
**Полусинтетические:** азитромицин, кларитромицин

**Нарушают синтез белка на рибосомах бактерий**

**Оказывают бактериостатическое действие.**

**Относятся к тканевым АБ. Способны проникать внутрь клеток организма и разрушать микробы, не имеющие клеточной стенки. Дополнительно оказывают иммуномодулирующее и противовоспалительное действие**

**Обладают широким спектром действия**

**Относительно безопасны, относятся к наименее токсичным АБ.**

# АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- I поколения **стрептомицин канамицин**
- II поколения **гентамицин тобромицин**
- III поколения **амикацин**

**Оказывают бактерицидное действие.**

**Нарушают синтез белка рибосомами.**

**Спектр действия чрезвычайно широк и включает даже возбудителей туберкулеза (стрептомицин, канамицин).**

**Основным недостатком является их высокая токсичность.**

**Антибиотики из этой группы обладают нефротоксичностью (поражение почек), гепатотоксичностью (поражение печени), ототоксичностью (могут вызвать глухоту).**



# Аминогликозиды (АМГ)

## Механизм действия

Бактерицидное действие, обусловленное:

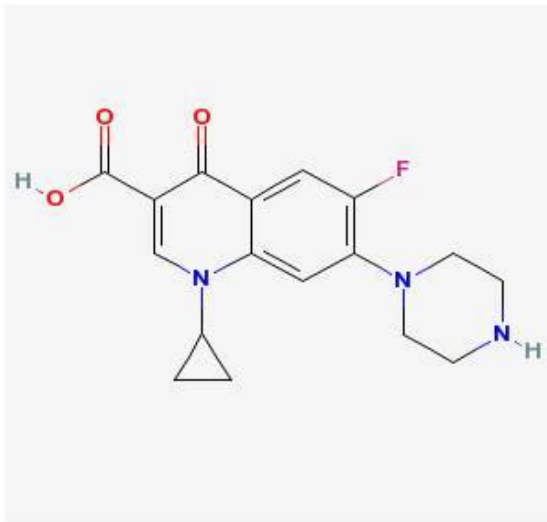
1. нарушением синтеза белка рибосомами в бактериальной клетке
2. повышением проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки

## Классификация

<i>I ПОКОЛЕНИЕ</i>	<i>II ПОКОЛЕНИЕ</i>	<i>III ПОКОЛЕНИЕ</i>
<b>Стрептомицин Канамицин Неомицин</b>	<b>Гентамицин Тобрамицин Нетилмицин</b>	<b>Амикацин</b>



# ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ.



- **Первые хинолоны - нали-**
- **диксовая кислота.**
- **Фторхинолоны**
- **Ципрофлоксацин**
- **Офлоксацин**
- **Норфлоксацин.**
- **«Респираторные фторхинолоны»**
- **Левифлоксацин, моксифлоксацин.**



# ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

- **Рифампицин** –нарушает синтез бактериальной РНК, блокируя фермент РНК полимеразу.
- **Активны в отношении**
- **M.tuberculosis,**
- **N.meningitidis,**
- **H.influenzae.**
- **Окрашивает при выведении в оранжевый цвет мочу, слюну.**



# Механизм действия антибиотиков на микробную клетку

