

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, сульфонометоксин

• 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 рН 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 β -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 β -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. **Сибирязвенная 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 (амоксциллин, 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 цефалоспорино 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 (β -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 неизменном виде, поэтому при почечной недостаточности возможно значительное замедление их элиминации.

➤ Фармакодинамика

Механизм действия

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

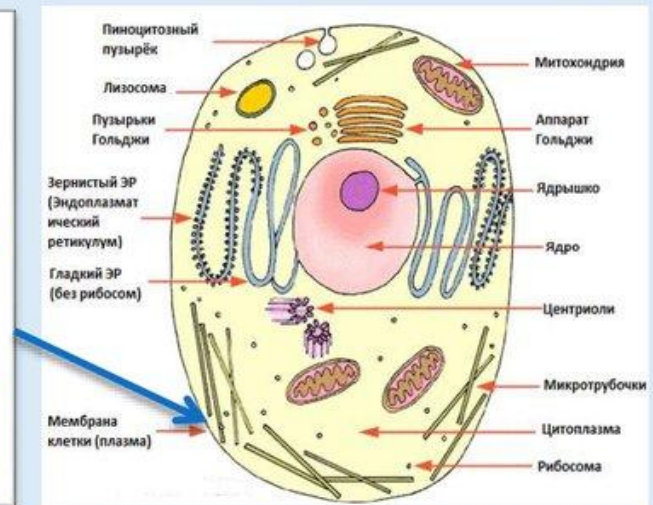
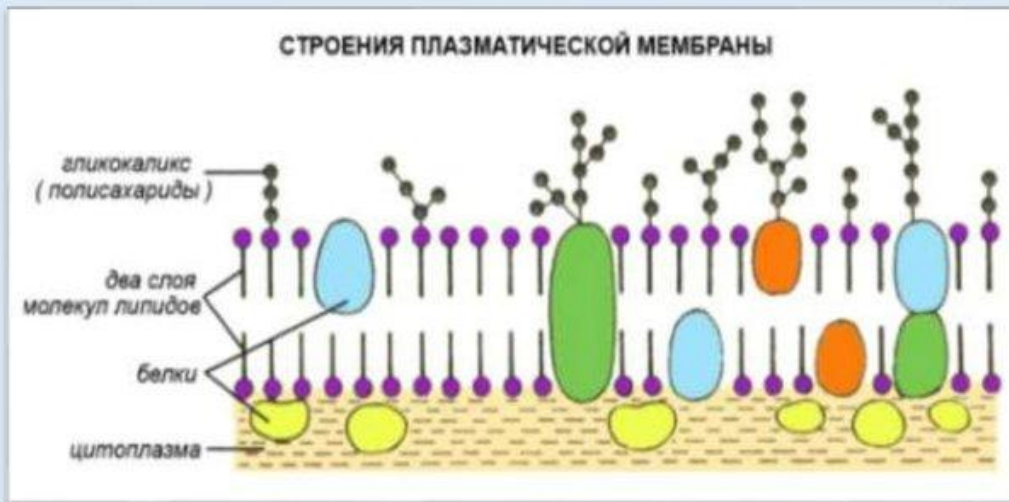
МОНОБАКТАМЫ

■ АЗТРЕОНАМ

■ *Азактам*

- Имеет узкий спектр активности, действует бактерицидно на грамотрицательную флору, включая *P.aeruginosa*, однако аналогично пенициллинам и цефалоспорином разрушается БЛРС. Кроме того, инактивируется β -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** ($1 \text{ нм} = 10^{-3} \text{ микрона}$)

- Ингибиторы функции цитоплазматических

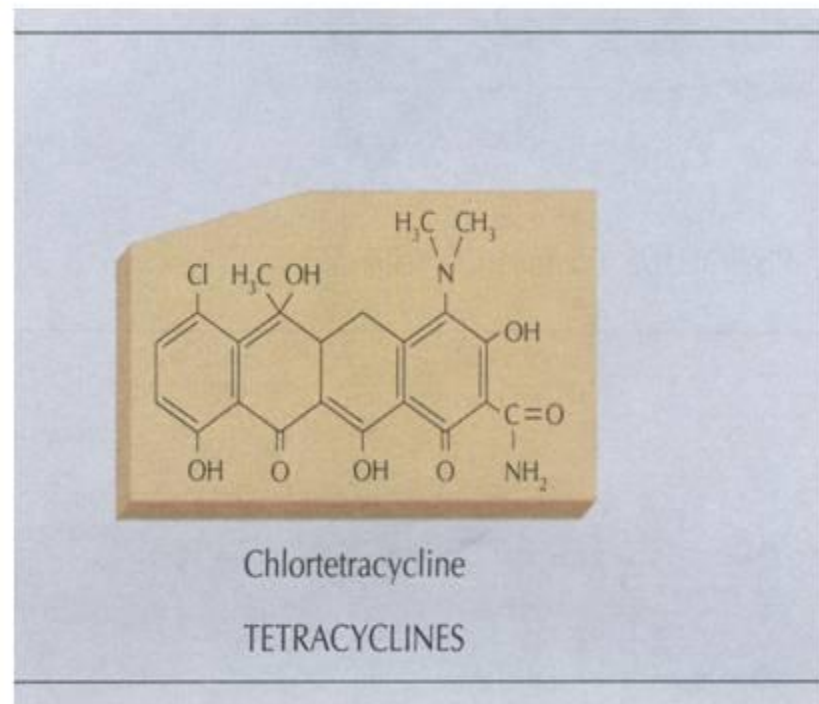
мембран- ЦПМ служит селективно проницаемым барьером, нарушение ее функций приводит к выходу из клетки белков, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, ионов с последующей ее гибелью. К препаратам этой группы относят полимиксины, полиеновые антибиотики, и грамицидины.

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

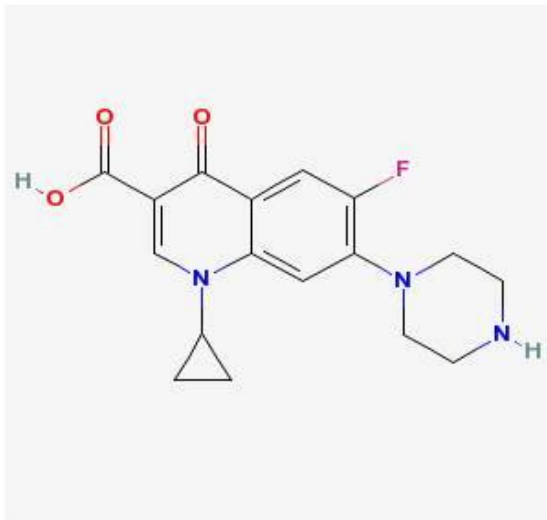
Бактерицидное действие, обусловленное:

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>
Стрептомицин Канамицин Неомицин	Гентамицин Тобрамицин Нетилмицин	Амикацин

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

