

Частная фармакология

Противомикробные средства

Терминология

- ▣ *Дезинфицирующие средства* – лекарственные препараты, применяемые для уничтожения возбудителей инфекционных заболеваний во внешней среде
- ▣ *Антисептические средства* – лекарственные препараты, применяемые для уничтожения возбудителей инфекционных заболеваний на поверхности тела
- ▣ *Химиотерапевтические средства* – средства, подавляющие жизнедеятельность возбудителей инфекционных заболеваний в макроорганизме (средства обладающие системным, резорбтивным действием)



Классификация антимикробных средств

- Дезинфицирующие и антисептические средства
- Химиотерапевтические средства
 - Антибиотики
 - Сульфаниламиды
 - Средства разной химической структуры (производные нитрофурана, 8-оксихинолина, имидазола, хиноксолина, нафтиридина, фторхинолоны)



Общие принципы химиотерапии

- ❑ Рациональный выбор препарата (в зависимости от чувствительности возбудителя заболевания, сопутствующих заболеваний)
- ❑ Раннее начало лечения
- ❑ Пути введения (в зависимости от локализации, тяжести патологического процесса, сопутствующих заболеваний и состояний)
- ❑ Выбор дозы для создания и поддержания терапевтической концентрации (в зависимости от массы, возраста, пола, сопутствующей патологии)
- ❑ Интервал введения (в зависимости от фармакокинетических свойств препарата)
- ❑ Длительность лечения (продолжение лечения до клинического и бактериологического выздоровления)
- ❑ Комбинированное лечение (в зависимости от типа возбудителя, тяжести патологического процесса)
- ❑ Использование препаратов для повышения иммунологической реактивности макроорганизма



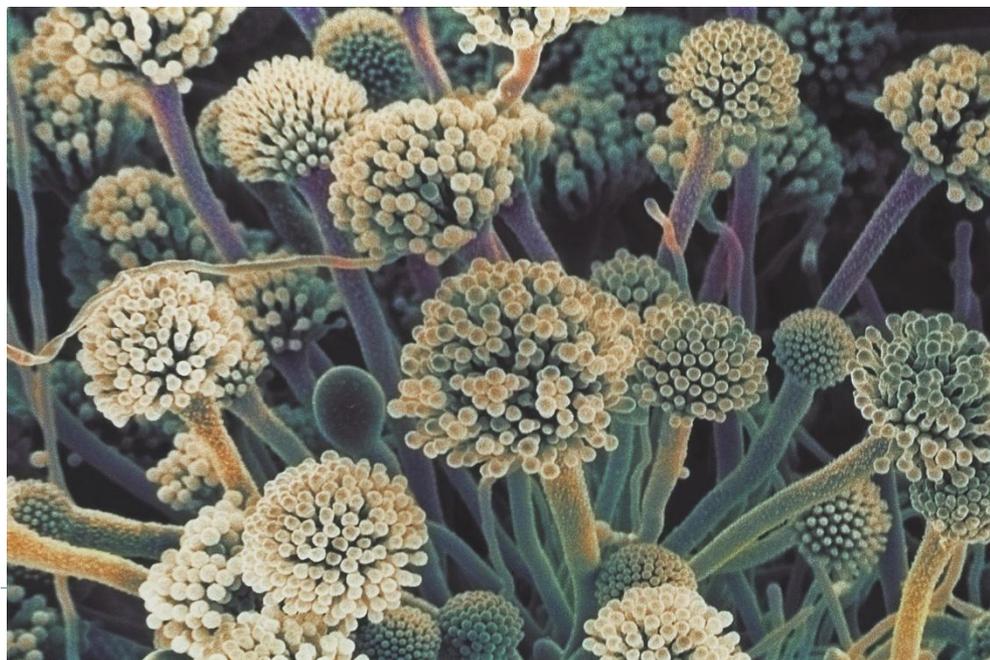
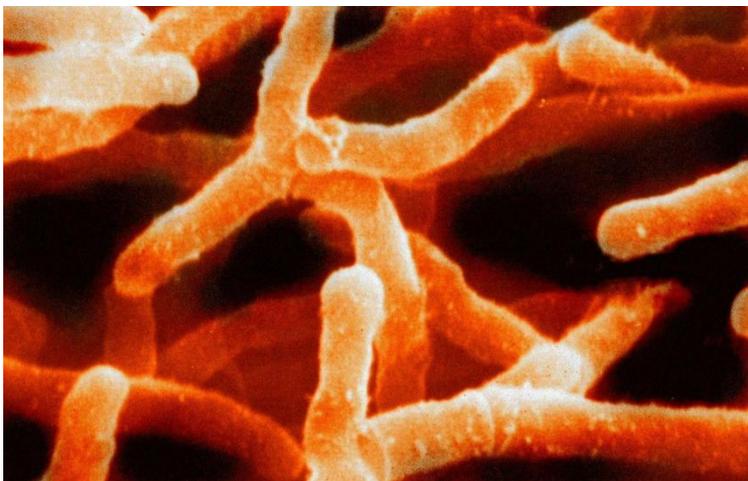
Антибиотики

Антибиотики – вещества преимущественно биологического происхождения (биосинтетические), их полусинтетические или синтетические аналоги, оказывающие повреждающее действие на чувствительные к ним микроорганизмы



Источники сырья для а/б

- ❑ Плесневые грибы – пенициллины, цефалоспорины
- ❑ Лучистые грибы – стрептомицин, левомицетин, тетрациклин
- ❑ Бактерии – грамицидин
- ❑ Синтетические аналоги и производные природных антибиотиков



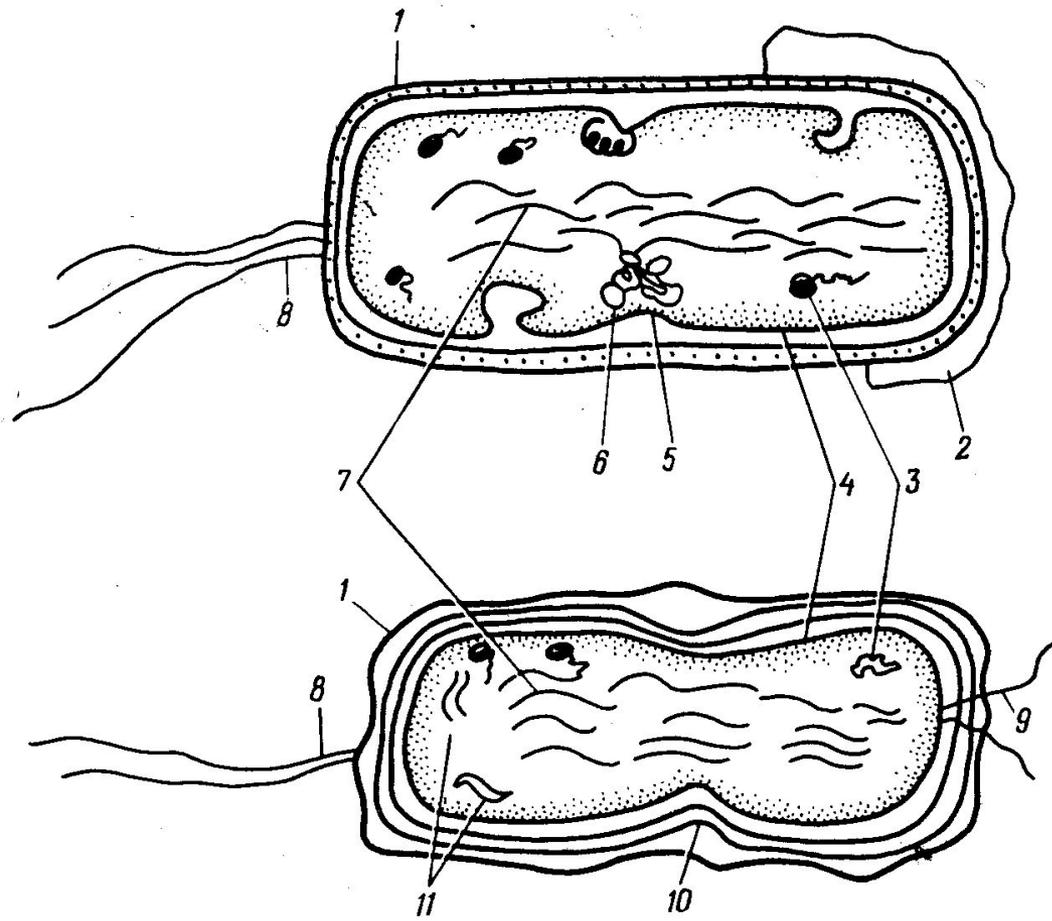


Рис. 40. Схема строения грамположительных (вверху) и грамотрицательных (внизу) бактерий:

- 1 — клеточная стенка, 2 — капсула, 3 — рибосомы,
- 4 — цитоплазматическая мембрана,
- 5 — перегородка, 6 — мезосомы, 7 — нуклеоид,
- 8 — жгутики, 9 — пили, 10 — перетяжка,
- 11 — внутрицитоплазматические мембраны



Рис. 41. Капсулы у бактерий

Бактерии

Грамположительные (грам +) бактерии

Муреиновый слой составляет 80% от массы клеточной стенки.

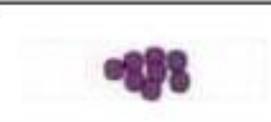
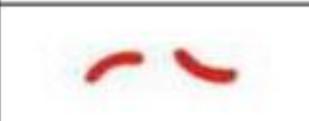
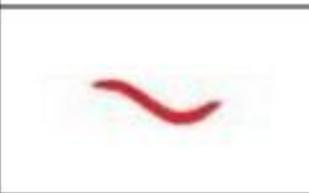
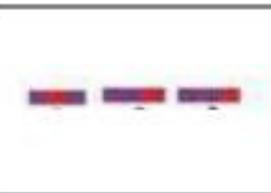
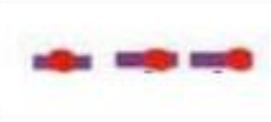
По Грамму они окрашиваются в синий цвет.

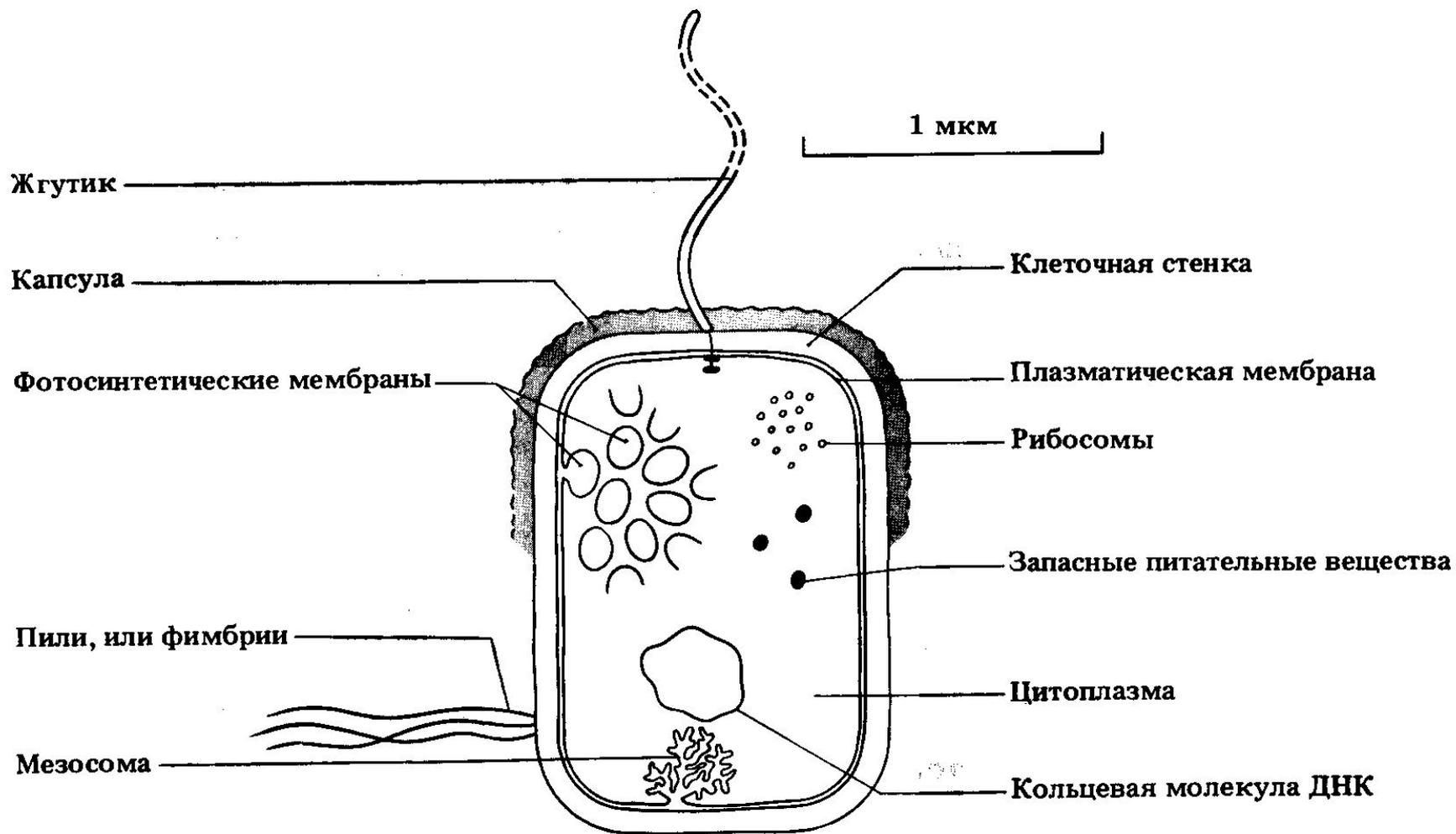
Клеточная стенка выглядит аморфно.

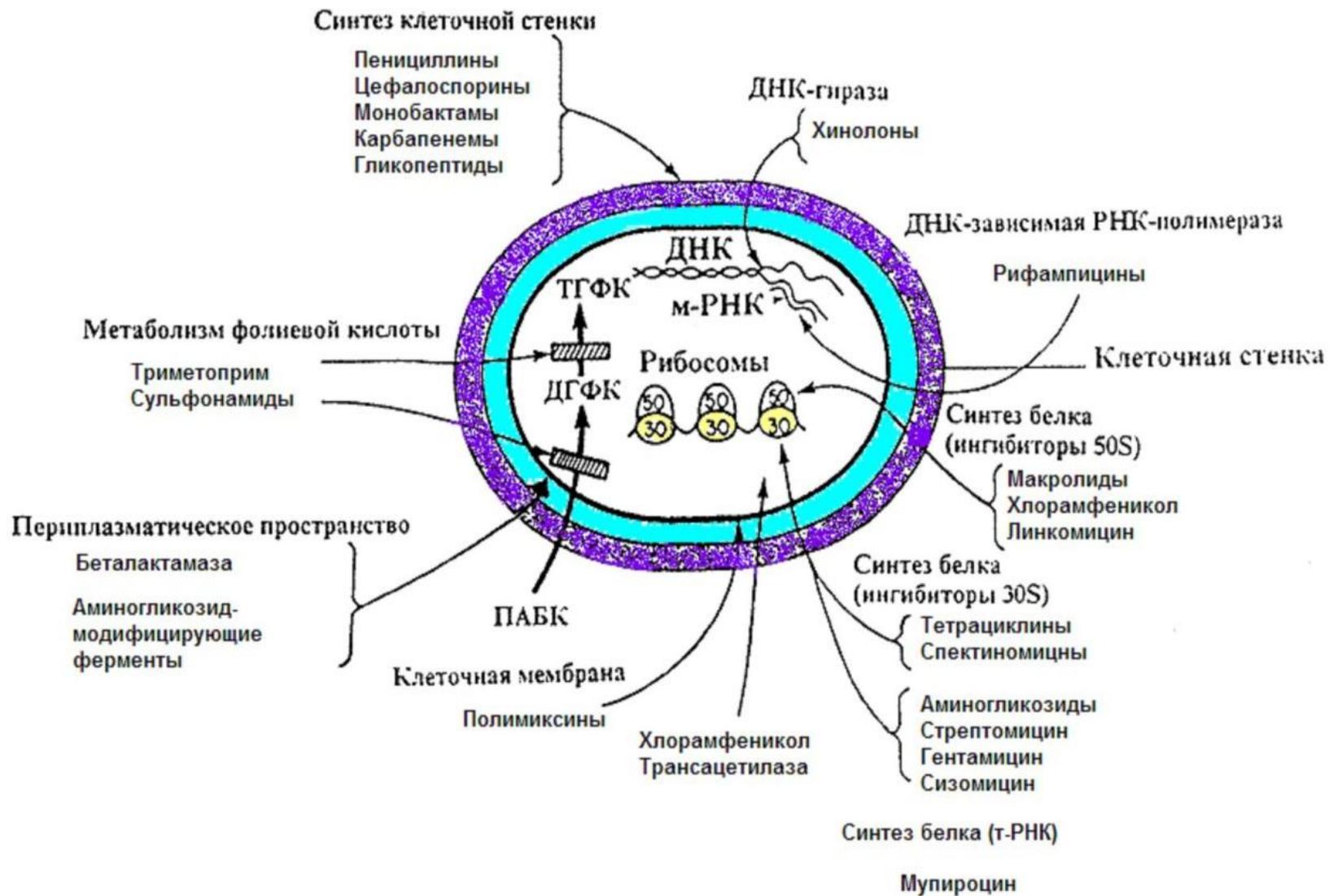
Граморицательные (грам -) бактерии

Муреиновый слой составляет 20% от массы клеточной стенки.

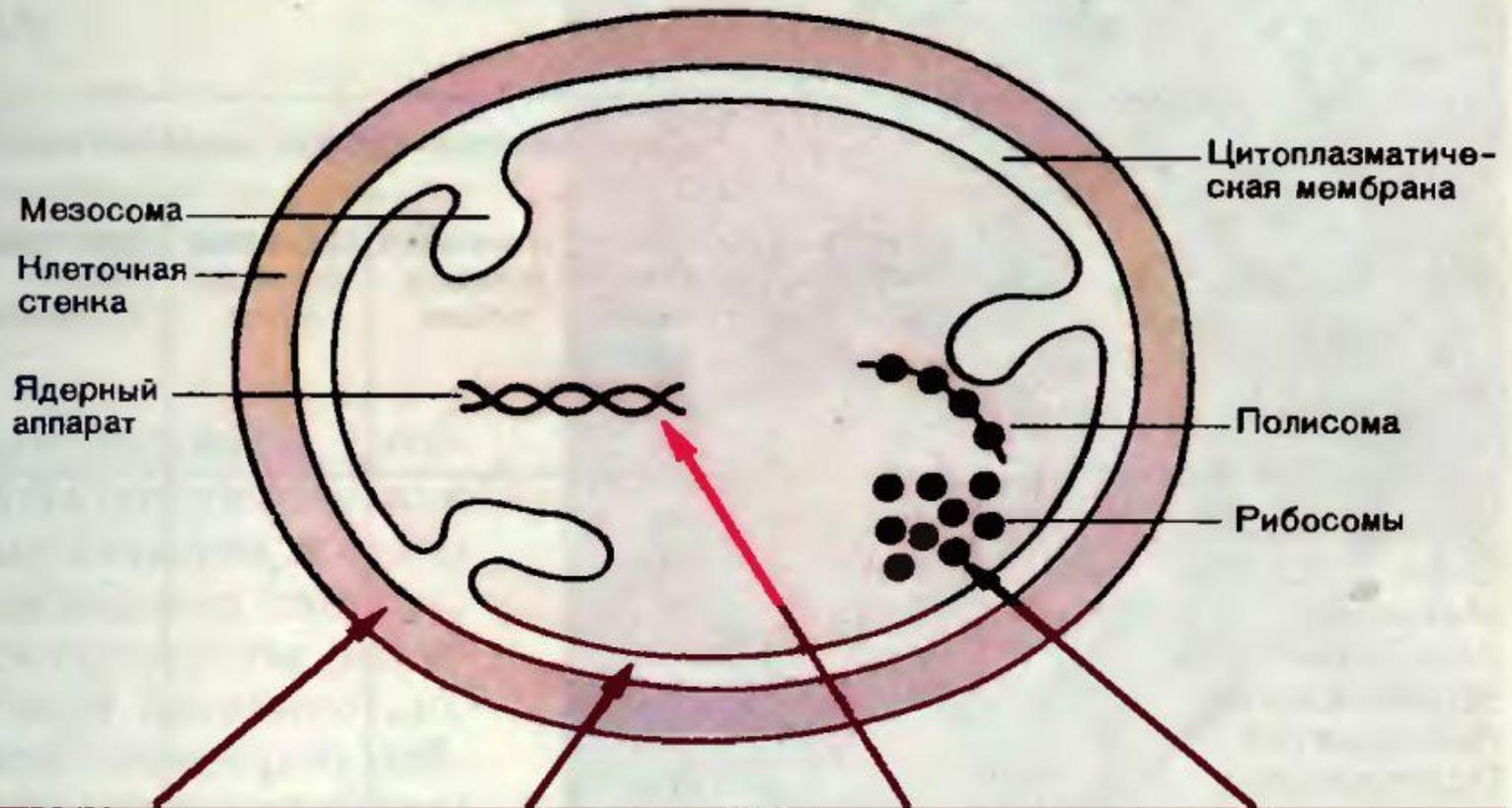
По Грамму они окрашиваются в красный цвет. Клеточная стенка четко выражена.

Тонкостенные грамотрицательные бактерии		Толстостенные грамположительные бактерии	
Менингококки		Пневмококки	
Гонококки		Стрептококки	
Палочки		Стафилококки	
Вибрионы		Палочки	
Кампилобактерии, хеликобактерии		Бациллы	
Спириллы		Клостридии	
Спирохеты		Коринебактерии	
Риккетсии		Микобактерии	
Хламидии		Актиномицеты	





Бактериальная клетка



Нарушение синтеза клеточной стенки	Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны	Нарушение синтеза РНК	Нарушение синтеза белка на уровне рибосом
ПЕНИЦИЛЛИНЫ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ЦИКЛОСЕРИН	ПОЛИМИКСИНЫ	РИФАМПИЦИН	ТЕТРАЦИКЛИНЫ ЛЕВОМИЦЕТИН МАКРОЛИДЫ АМИНОГЛИКОЗИДЫ

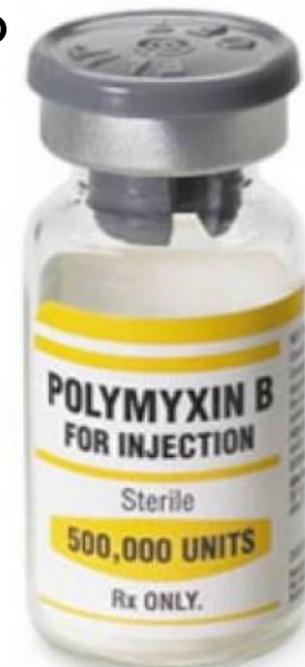
Классификация антибиотиков

- Антибиотики, нарушающие структуру и функцию клеточной стенки бактерий
 - Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы, монобактамы)
 - Не лактамные антибиотики (фосфомицин, ристомицин)
- Антибиотики, нарушающие строение и функцию цитоплазматической мембраны
 - Полимиксины
 - Полиеновые антибиотики
 - Гликопептиды
 - Аминогликозиды
- Антибиотики нарушающие синтез РНК (рифампицин)
- Антибиотики нарушающие синтез белка на уровне рибосом (Аминогликозиды, Тетрациклины, макролиды, Лидокаин, Хлорамфеникол, Фузидин)



Классификация антибиотиков (по спектру действия)

- С преимущественным действием на Гр+ м\о
 - Беталактамы АБ (пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы)
 - Макролиды и азалиды (эритромицин, макропен, азитромицин, кларитромицин)
 - Препараты, применяемые по специальным показаниям (рифампицин, линкозамин)
- С преимущественным действием на Гр- м\о
 - Аминогликозиды (амикоцин)
 - Полимиксины (полимиксин-В)
- Действующие на Гр+ и Гр- м\о
 - Тетрациклины
 - Левомецитин
- Противогрибковые антибиотики



Классификация антибиотиков (по виду действия)

- Преимущественно бактерицидное действие (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды), фунгицидное действие (полиены)
- Преимущественно бактериостатическое действие (макролиды, левомицитин, тетрациклины)

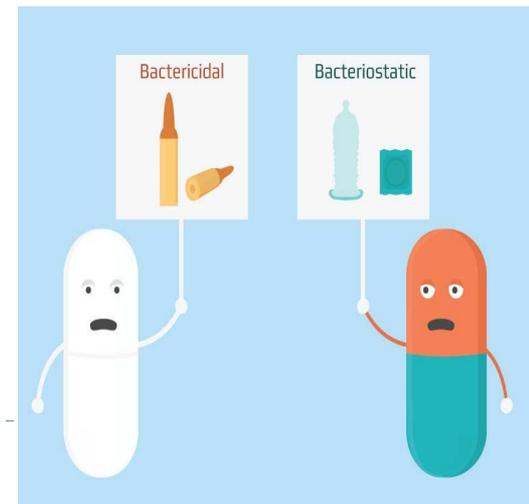
МПК (*минимальная подавляющая концентрация*) – наименьшее количество АБ, полностью подавляющее видимый рост бактерий *in vitro*.

МБК – *минимальная концентрация антибиотиков*, которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,99% м\о от исходного уровня в течение определенного периода времени



Общие принципы антибиотикотерапии

- Раннее начало
- Путь введения (в зависимости от локализации и тяжести процесса)
- Выбор дозы для создания терапевтической концентрации (масса тела, сопутствующие заболевания)
- Интервал введения (в зависимости от фармакокинетических свойств препарата)
- Длительность лечения (один препарат не более 5-7 дней)
- Комбинированное лечение (применяется при смешанной инфекции и угрозе жизни, чаще сочетаются бактерицидное с бактерицидным, бактериостатическое с бактериостатическим)
- Повышение иммунологической реактивности организма



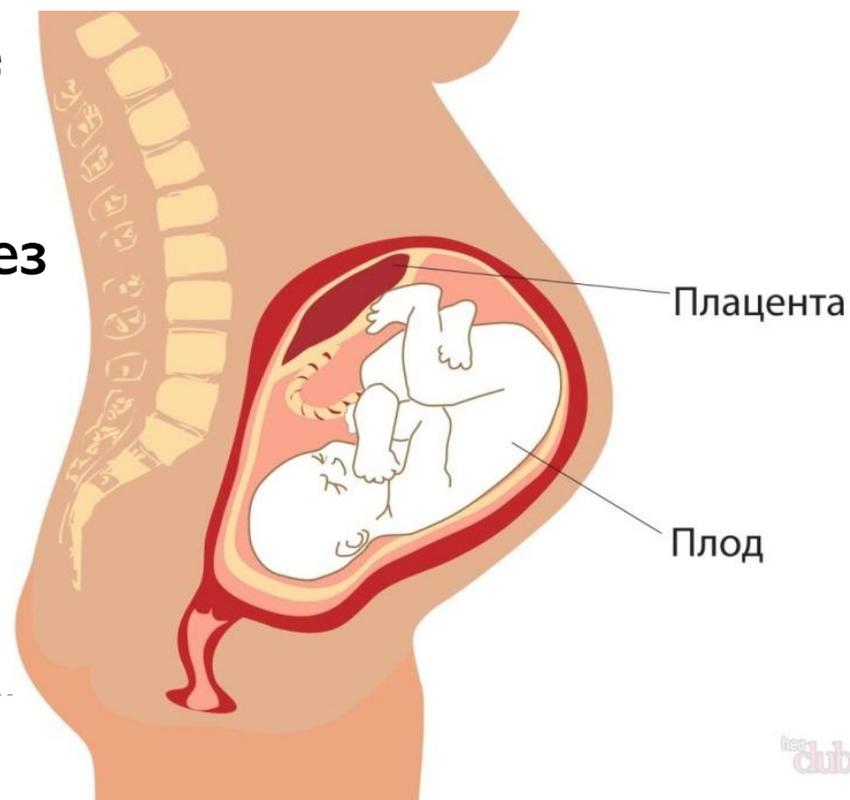
Нежелательные эффекты антибиотикотерапии

- Развитие полирезистентности у м\о
- Развитие аллергических реакций
- Развитие реакции обострения заболевания (эндотоксический шок при применении бактерицидных антибиотиков)
- Прямые органотоксические эффекты
- Развитие суперинфекции
- Мутагенное, тератогенное, эмбрио- и фетотоксическое действия



Общие требования к антибиотикам

- Устойчивость к м\о, мутировавшим в процессе применения антибиотиков
- Широта спектра антибактериального действия
- Наименьшая токсичность для макроорганизмов
- Пролонгированное действие
- Кислотоустойчивость
- Способность проникать через гистогематические барьеры (ГЭБ, плацента)



Пенициллины

Механизм бактерицидного действия

- Необратимое ингибирование фермента, участвующего в синтезе компонентов клеточной стенки Гр⁺ бактерий



Классификация пенициллинов

- Биосинтетические (препараты короткого действия) – бензилпенициллина- натриевая и калиевая соли, феноксиметилпенициллин, депо-препараты пенициллинов (Бициллин I, Бициллин 5)
- Полусинтетические
 - Изоксазолилпенициллины – оксоциллин, клоксациллин, флуклоксациллин
 - Аминопенициллины – ампициллин, амоксициллин
 - Антисинегнойные – карбоксипенициллины – карбинициллин, тикарциллин
 - Комбинированные и ингибиторзащищенные – ампиокс, хеликоцит (амоксициллин + метранидазол), амоксиклав (амоксициллин + клавуланат), ампициллин + сульбактам



Фармакокинетика пенициллинов

- Всасывание (парентерально, per os) – натошак или через 1 час после еды, биодоступность 30-50%; применяются per os, в\м, в\в, в спинномозговой канал
 - Связь с белками – различная
 - Распределение – высокие концентрации отмечаются в печени, легких, почках, репродуктивных органах; более низкие концентрации – глаза, предстательная железа, ЦНС, слизистые оболочки; низкие концентрации – костная ткань
 - Время поддержания терапевтической концентрации (биосинтетические пенициллины: 3-4 часа; депо-препараты: 2-4 недели; полусинтетические: 6-8 часов)
 - Биотрансформация – практически не метаболизируется
 - Выведение – почки, печень, слюна, грудное молоко
-



Химиотерапевтический спектр (показания к применению)

- Гнойные инфекции
- Пневмонии
- Ревматизм
- Бактериальный менингит
- Гонорея
- Спирохетозы
- Актиномикозы
- Сибирская язва
- Дифтерия
- Газовая гангрена
- Синегнойные инфекции



Преимущества пенициллинов

- Низкая токсичность
- Относительно широкий спектр антимикробного действия, особенно у последних поколений
- Могут использоваться как “стартовые” препараты до получения данных о виде возбудителя и его чувствительности



Преимущества антибиотиков пенициллинового ряда

- Низкий уровень токсичности
 - **Высокий бактерицидный эффект!!!**
 - Дешевизна
- Полусинтетические пенициллины:**
- Устойчивость к пенициллиназе
 - Кислотоустойчивость (возможно применение внутрь)
 - Широкий спектр действия

Недостатки пенициллинов (нежелательные действия)

- Аллергические реакции (имеются перекрестные реакции с цефалоспоридами)
- Эндотоксическая реакция
- Суперинфекция
- Нейротоксичность при высоких дозах
- Местное раздражающее действие (флебиты, инфильтраты, диспепсия)

Побочные действия пенициллинов

1. Аллергические реакции.
2. Возникновение болезненности на месте введения, при внутримышечном введении, поэтому препараты лучше разводить в растворе новокаина.
3. Флебиты возможны при внутривенном введении.
4. Диспепсические расстройства при приеме внутрь.



Формы выпуска

- Таблетки, капсулы (для полусинтетических пенициллинов)
- Порошок для приготовления растворов для в\в, в\м введения во флаконах

Кратность введения: 4-8 раз в сутки



Цефалоспорины (классификация)

Механизм действия как у пенициллинов – нарушение постройки клеточной стенки бактерий

- ▣ *Первое поколение* – цефазолин, цефалексин; отличаются преимущественным действием на Гр⁺ м\о; кратность приема: 3-4 раза в день; только для парентерального применения
 - ▣ *Второе поколение* – цефуроксим, цефоксетин; действуют на Гр⁺ и Гр⁻ флору; применяются 3-4 раза в день; есть таблетированные формы
 - ▣ *Третье поколение* – цефотаксим, цефтриаксон; действуют на Гр⁺ и Гр⁻ флору; применяются 2 раза в день; возможно парентеральное и пероральное введение
 - ▣ *Четвертое поколение* – цефипин; влияют на Гр⁺ и Гр⁻ флору, устойчивы к цефалоспориназе; большая широта антимикробного действия; применяются 1-2 раза в день парентерально
-



Макролиды

- Механизм действия - нарушение синтеза белков микробной клетки
- Фармакокинетика – в больших концентрациях накапливается в бронхиальном дереве – применяются при инфекциях дыхательных путей
- Побочные эффекты – аллергические реакции, гепато- и эмбриотоксичность, суперинфекция, фотодерматит, диспептические явления
- Обладают малой токсичностью, широко применяются в педиатрии



Поколения макролидов

- ▣ *Первое поколение* – эритромицин; спектр действия Гр+; форма выпуска: таблетки, капсулы, растворы, мазь; кратность приема: 4-6 раз в день; показания: инфекции дыхательных путей, пневмония, ЛОР инфекции
- ▣ *Второе поколение* – медакамицин, макропен, азитромицин, кларитромицин, рокситрамицин; кратность приема: 1-2 раза в день; форма выпуска: таблетки, капсулы, суспензии; курс 3-5 дней; показания как и у первого поколения + ЯБЖ (язвенная болезнь желудка)



АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- Широкий спектр действия, Гр+, Гр-, бацилла Коха

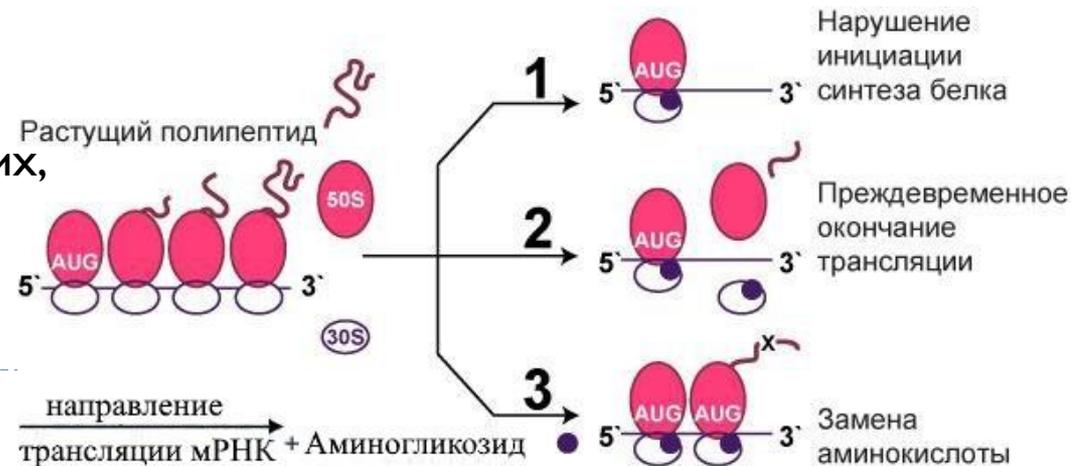
Механизм действия:

- Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны, нарушение функции рибосом – нарушение синтеза белков микробной клеткой, обладают бактерицидным действием

Показания:

- Применяются как антибиотики второй линии, при неэффективности “стартовой” терапии (высоко токсичные ЛС – препараты “резерва”)
- Кишечные инфекции
- Сепсис
- тбс (туберкулез)
- Послеоперационные инфекции
- Раневые инфекции
- Инфекции (МВП) мочевыводящих, (ЖВП) желчевыводящих и дыхательных путей

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АМИНОГЛИКОЗИДОВ



Аминогликозиды

Основные побочные эффекты:

- Ототоксичность (поражение слухового нерва – глухота)
- Нефротоксичность
- Аллергические реакции

НЕЭФФЕКТИВНЫ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВ, СТРЕПТОКОККОВ, АНАЭРОБОВ. НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ КАК СТАРТОВЫЙ АНТИБИОТИК В СЛУЧАЕ «ДОМАШНИХ», ОСОБЕННО КРУПОЗНЫХ ПНЕВМОНИЙ.

Пути введения: в\м - кратность введения 2 раза в день, курс лечения около 5 дней



Поколения аминогликозидов

- ▢ *Первое поколение* – стрептомицин, канамицин, мономицин
- ▢ *Второе поколение* – гентамицин
- ▢ *Третье поколение (полусинтетические препараты)* – амикацин, тобрамицин



Тетрациклины

- Очень широкий спектр действия, Гр+, Гр-, анаэробные м\о (газовая гангрена, сибирская язва)

Механизм действия:

- Нарушение синтеза белка микробной клетки

Показания к применению:

- Используются как препараты второй линии при кишечных инфекциях, сибирской язве, газовой гангрене, гонорее, сифилисе, инфекции МВП, ЖВП и дыхательных путей (высокотоксичные антибиотики, препараты “резерва”)
-
- 

Тетрациклины

Побочные эффекты:

- Гепатотоксичность
- Нарушение развитие зубов и костно-мышечной системы у детей
- Фотосенсибилизация
- Тератогенное действие (уродство плода)

Противопоказания:

- Заболевания печени
- Беременность
- Лактация
- Дети до 12-ти лет



Формы выпуска

- Таблетки, капсулы, раствор в ампулах, мази, глазные мази

Примеры тетрациклинов:

- Доксициклин
- Тетрациклин
- Метациклин



Левомицетин

- Широкий спектр действия, Гр+, Гр-, анаэробы

Механизм действия:

- нарушение синтеза белка микробной клетки (м\к)

Основные показания к применению:

- Анаэробные инфекции
- Бактериальный менингит, при условии чувствительности возбудителя

- По способу дыхания бактерии делятся на две группы:

1. Аэробы – для дыхания используют кислород.

2. Анаэробы – для дыхания кислород не используют.

Левомицетин

Основные побочные эффекты:

- Угнетение кроветворения (апластическая анемия)

Формы выпуска: таблетки, капсулы, растворы в ампулах, мази, глазные капли

