

Лекция №6

АНТИБИОТИКИ

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

В зависимости от источников получения:

- **природные** (биосинтетические), продуцируемые микроорганизмами и низшими грибами
- **полусинтетические**, получаемые в результате модификации структуры природных антибиотиков.

Основные принципы антибактериальной терапии:

- *Наличие показаний к назначению антибиотиков (признаки бактериального воспаления –повышение t тела, лейкоцитоз в крови, увеличение СОЭ).*
- Первоначально выбор антибиотика эмпирически:
 - с учетом клиники;
 - возраста;
 - раннего лечения антибиотиками;
- Последующая лабораторная верификация возбудителя.

Мишенью действия антибиотиков являются микроорганизмы.

Микроорганизмы:

- грам «+»
- грам «-»
- Внутриклеточные микроорганизмы
- Анаэробы:
 1. бактероиды;
 2. клостридии;
 3. фузобактерии

- **Гр «+»:**

- Стрептококки:
- Стафилококки
- Энтерококки

- **Гр «-»:**

- Hemophilus influenza (гемофильная палочка):
- Моракселла (курящие)
- Klebsiella (палочка Фридендера) – в норме в кишечнике.
- Proteus (протей)
- E. Coli (кишечная палочка)
- Ps. aeruginosae .

- **Внутриклеточные микроорганизмы:**

Хламидии, уреоплазма, микоплазма, легионелла

По химическому строению выделяют следующие группы антибиотиков:

- β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы)
- Макролиды и близкие к ним антибиотики
- Аминогликозиды
- Тетрациклины
- Полимиксины
- Полиены (противогрибковые антибиотики)
- Препараты хлорамфеникола (левомицетина)
- Гликопептидные антибиотики
- Антибиотики разных химических групп

По характеру (типу) действия:

- **бактерицидные** (*фунги-или протозоацидным, в зависимости от возбудителя*). Вызывают полное разрушение клетки инфекционного агента.
- **бактериостатические** (*фунги-, протозоастатические*), Вызывают прекращение роста и деление клеток микробных агентов.

Бактерицидный или бактериостатический характер влияния антибиотиков на микрофлору во многом определяется особенностями механизма их действия.

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

- синтеза клеточной стенки микроорганизмов;
- проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки;
- внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке;
- синтеза РНК в микроорганизмах.

По спектру антимикробного действия антибиотики можно условно разделить на препараты:

широкого спектра действия (*действующие на грамположительную и грамотрицательную микрофлору: тетрациклины, левомицетин, аминогликозиды, цефалоспорины, полусинтетические пенициллины*)

узкого спектра действия:

- действующие преимущественно на грамположительную микрофлору (*биосинтетические пенициллины, макролиды*)
- действующие преимущественно на грамотрицательную микрофлору (*полимиксины*).

Кроме того, различают противогрибковые и противоопухолевые антибиотики.

По клиническому применению выделяют:

- **основные** антибиотики, с которых начинают лечение до определения чувствительности к ним микроорганизмов, вызвавших заболевание;
- **резервные**, которые применяют при устойчивости микроорганизмов к основным антибиотикам или при непереносимости последних.
- В процессе применения антибиотиков к ним может развиваться **устойчивость (резистентность) микроорганизмов**, т.е. способность микроорганизмов размножаться в присутствии терапевтической дозы антибиотика

**АНТИБИОТИКИ, ИНГИБИРУЮЩИЕ
СИНТЕЗ ПЕПТИДОГЛИКАНА В
МЕМБРАНЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ**

В-лактамы (пенициллины, цефалоспорины)

МД: ингибируют синтез пептидогликана клеточной мембраны бактерий.

Общие свойства В-лактамов:

- бактерицидное действие;
- низкая токсичность;
- хорошее распределение в тканях;
- выводятся через почки;
- широкий диапазон дозировок;
- перекрестная реакция (исключение: монобактамы).

Пенициллины

Классификация:

• **Природные:**

1. бензилпенициллин (Na и K соль):
2. бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль);
3. бензатин бензилпенициллин
 - бициллин – 1 (бензатин бензилпенициллин);
 - бициллин – 3 (бициллин 1 + бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаин);
 - бициллин – 5 (бициллин 1 + бензилпенициллин прокаин);

Узкий спектр действия: стрептококки, энтерококки, менингококки – гр «-», анаэробы, спирохеты, боррелия.

Показания: пневмония, бронхит, фарингит, ангина, менингит, сифилис, боррелиоз, профилактика ревматической лихорадки

4. феноксиметилпенициллин (профилактика инфекционного эндокардита, ревматизма, лечение фарингита).

Полусинтетические:

- **антистафилококковые:** (резистентны к В-лактамазе)
 - оксациллин;
 - диклоксациллин;
 - флуклоксациллин;
- **аминопенициллины:** (широкого спектра действия как природные, но шире гр «-»)
 - ампициллин;
 - амоксициллин; (+ анаэроб - *H. pylori*);
- **антисинегнойные:**
 - Карбоксипенициллины:
 - карбенициллин;
 - тикарциллин;
- **уреидопенициллины:**
 - азлоциллин;
 - пиперациллин.

Ингибитор-защищенные пенициллины:

- Микробные клетки способны вырабатывать ферменты В-лактамазы, которые разрушают В-лактамное кольцо в структуре антибиотика → резистентность микроорганизмов к антибиотикам.
- Для преодоления этого механизма резистентности получены соединения, инактивирующие В-лактамазы:
 1. клавулановая кислота (клавуланат);
 2. сульбактам;
 3. тазобактам.

- Эти соединения входят в состав комбинированных препаратов с пенициллином → **ингибитор-защищенные пенициллины:**

- **Амоксициллин / клавуланат** (ко-амоксиклав) аугментин, амоксиклав (гр +, гр -, анаэробы);
- **ампициллин / сульбактам** (уназин, сулациллин);
- **тикарциллин / клавуланат** (тиментин);
- **пиперациллин / тазобактам** (тазоцин).

Пенициллины

- Плохо проходят через ГЭБ, требуют коррекции при ХПН.

Нежелательные реакции:

- аллергические реакции;
- головная боль, тремор, судороги (при больших дозах и при ХПН);
- дисбактериоз, диспепсия, псевдомембранозный колит;
- «ампициллиновая» сыпь;
- кандидоз вагинальный или полости рта;
- электролитные изменения:
 - гиперК+емия – при применении К соли в больших дозах;
 - гиперNa+емия – большие дозы Na соли - ↑ АД, ↑ ХСН;
- повышение трансаминаз (АСТ, АЛТ)_(оксациллин + антисинегнойные пенициллины).

Цефалоспорины

Первое поколение – узкий спектр действия (гр +):

- Пероральные формы:
 - цефалексин;
 - цефадроксил (дурацеф);
 - цефрадин;
- Парентеральные формы:
 - цефазолин (кефзол, цефамезин, цефаприм);
 - цефалотин;

Второе поколение - широкий спектр действия (гр +, гр -):

- Пероральные формы:
 - цефуроксим аксетил (зиннат);
 - цефаклор (верцеф);
- Парентеральные формы:
 - цефуроксим (зинацеф, кетоцеф);
 - цефамандол (цефат);
- *антианаэробные:
 - цефатетан;
 - цефаксетин;
 - цефметазол;

Третье поколение – широкий спектр действия (больше гр -):

- per os:
 - цефтибутен (цедекс);
 - цефиксим (цефспан);
 - цефподоксим (орелокс);
- парентер.:
 - цефотаксим (лифоран, клафоран, цефабол);
 - цефтриаксон (роцефин, лонгацеф, цефтриабол);
 - цефоперазон (цефобид, медоцеф);
 - цефтазидим (фортум).

- **Четвертое поколение** широкий спектр действия (больше гр -, более В-лактомазоустойчивые):
- парентер.:
 - цефепим (максипим);
 - цефпиром (кейтен)
- **Комбинированные:** цефоперазон + сультактан – сульперазон.

Резистентны: энтерококки ко всем поколениям, MRSA.

Цефалоспорины

- Умеренно проникают через ГЭБ цефалоспорины 3-4 поколения (исключение цефобид)
- **Нежелательные реакции:**
- аллергические реакции, перекрестные с пенициллином;
- ↓ лейкоцитов, гемолитическая анемия;
- судороги (большие дозы + ХПН);
- антабусный эффект и увеличение кровоточивости —цефалоспорины 3-4 поколения;
- ↑ АЛТ, АСТ — цефоперазон, цефтриаксон;
- дисбактериоз, псевдомембранозный колит, кандидоз.

Карбапенемы

- Широкого спектра действия

!!!беременным и кормящим строго по показаниям, используют в педиатрии (меронем – можно детям до 3-х месяцев).

- имипенем / циластатин (тиенам);
- меропенем (меронем).

Умеренно через ГЭБ (при воспалении), требуют коррекции дозы при ХПН.

Нежелательные реакции:

- аллергические реакции, перекрестные с пенициллинами;
- флебиты;
- диспепсия;
- судороги (тиенам).

Монобактамы

- Узкий спектр действия (гр «-»),

Противопоказаны беременным и кормящим, детям возможно:

- азтреонам (азактам).

Умеренно проникают через ГЭБ, требуют коррекции дозы при ХПН и циррозе печени.

Нежелательные реакции:

- диспепсия;
- флебиты;
- аллергические реакции.

Показания для β – лактамных антибиотиков:

- Пневмония
- Бронхит
- Инфекции бронхов и легких
- Фарингит
- Ангина
- Гастрит, язвенная болезнь (в составе эрадикационной терапии Хеликобактер пилори)
- Инфекции кожи и мягких тканей (стрептодермии, абсцессы)
- Сепсис
- Менингит
- Сифилис

Антибиотики, нарушающие синтез
белка

Аминогликозиды

поколения:

I

II

III

Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
Канамицин	Нетилмицин	

Механизм действия

Бактерицидное действие - нарушение синтеза белка на рибосомах

Неэффективны в отношении внутриклеточных паразитов!

Спектр активности

Дозозависимая бактерицидность в отношении :

- семейства Enterobacteriaceae
- Стафилококков (кроме метициллинрезистентных)

Показания

- Эмпирическая терапия (часто в сочетании с β -лактамами)
- Специфическая терапия:
 - Чума(стрептомицин)
 - Туляремия (стрептомицин, гентамицин)
 - Бруцеллез (стрептомицин)
 - Туберкулез (стрептомицин, канамицин)
- Антибиотикопрофилактика (деконтаминация colon)

Противопоказания

- Гиперчувствительность к аминогликозидам

Побочные реакции

- ↓ СКФ, дизурия
- Ототоксичность
- Вестибулотоксичность
- Блокада нервно-мышечной передачи
- Общие нарушения со стороны ЦНС
- Аллергические реакции -редко

С осторожностью

- Беременность (стрептомицин!)
- Грудные и недоношенные дети
- Старческий возраст
- Нефропатология
- Паркинсонизм, миастения, ботулизм(!)

Левомицетины

- Левомецетин (хлорамфеникол)

в связи с серьезными неблагоприятными эффектами в отношении кроветворения левомецетин, как правило, относят к антибиотикам резерва, применяется только при неэффективности других антибиотиков

- Синтомицин

Механизм действия

**Бактериостатическое действия, в
высоких дозах – бактерицидное:**

- ингибируют синтез белков в клетках бактерий
- ингибируют пептидилтрансферазу.

Спектр активности

Активен в отношении Гр+ флоры:

- [Staphylococcus](#) spp.
- [Streptococcus](#) spp

Гр- флоры :

- [Neisseria gonorrhoeae](#) [Neisseria meningitidis](#)
- [Escherichia coli](#)
- [Haemophilus influenzae](#)
- [Salmonella](#) spp. [Shigella](#) spp.
- [Klebsiella](#) spp.
- [Serratia](#) spp.
- [Yersinia](#) spp.
- [Proteus](#) spp.
- [Rickettsia](#) spp.
- Spirochaetaceae
- некоторых крупных вирусов.

Показания

- Брюшной тиф
- Сальмонеллезы
- Риккетсиозы
- Пневмония
- Абсцесс легкого
- Менингит
- Трахома
- Туляремия
- Хламидиоз

Противопоказания

- Нарушение функции кроветворения
- Тяжелые заболевания печени и/или почек
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
- Беременность

Побочные эффекты

- Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия.
- Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, метеоризм.
- Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: периферический неврит, неврит зрительного нерва, головная боль, депрессия, спутанность сознания, делирий, зрительные и слуховые галлюцинации.
- Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек.
- Местные реакции: раздражающее действие (при наружном или местном применении).
- Прочие: вторичная грибковая инфекция, коллапс (у детей до 1 года).
- Доказана канцерогенность — в больших дозах статистически достоверно вызывает лейкемию

С осторожностью

- Пациенты пожилого возраста
- Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы
- Пациенты, имеющие склонность к развитию аллергических реакций

Макролиды

14-членные	15-членные	16-членные
Природные		
Эритромицин		Спирамицин
		Джозамицин
		Мидекамицин
Полусинтетические		
Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат
Рокситромицин		

Механизм действия

Бактериостатическое действие- нарушение синтеза белка на рибосомах

Спектр активности

Активны в отношении:

- Гр+ кокков, в т.ч. *S. aureus* (кроме MRSA)
- Возбудителей коклюша, дифтерии, моракселлы
- *Campylobacter*
- *Mycoplasma*, *ureaplasma*
- *Chlamydia* и др.

Неактивны в отношении семейств:

- *Enterobacteriaceae* spp.
- *Pseudomonas* spp.
- *Acinetobacter* spp.

Показания

- Инфекции дыхательной системы
- Коклюш
- Дифтерия
- ИППП
- Тяжелая угревая сыпь (эритромицин, азитромицин)
- Инфекционный гастрит
- Профилактика и лечение микобактериоза у больных со СПИД

Противопоказания

- Гиперчувствительность к макролидам
- Беременность
- Грудное вскармливание

Побочные реакции

- ЖКТ: боли, тошнота, рвота, диарея
- Печень: ↑ активности трансаминаз, холестааз, гепатит
- ЦНС: головная боль, головокружение
- Сердце: аритмогенное действие (редко)
- Местные реакции: флебит и тромбофлебит (нельзя вводить струйно конц. растворы!)
- Аллергические реакции

С осторожностью

- Дети до 1 года
- Почечная и печеночная недостаточность

Тетрациклины

Использование ограничено в связи с появлением большого количества резистентных штаммов и многочисленными нежелательными реакциями

- *Природный* – Тетрациклин
- *Полусинтетический*- Доксициклин

Механизм действия

Бактериостатическое действие – нарушение синтеза белка, связывание Mg, Ca

Спектр активности

Активны в отношении:

- Гр- и Гр+ кокков
- Возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза
- Холерного вибриона
- Риккетсий

Неактивны в отношении:

- Синегнойной палочки
- Патогенных грибов

на 1981 год

Показания

- Хламидийные инфекции
- Угревая сыпь
- Особо опасные инфекции (в сочетании с стрептомицином)
- Антропозоозы
- Сифилис(при аллергии к пенициллину)
- Лептоспироз
- Профилактика малярии

Противопоказания

- Дети до 8-ми лет
- Беременные и кормящие женщины
- Патология почек и печени

Побочные реакции

- ЖКТ: боли, тошнота, рвота, диарея
- ЦНС: головокружение, ↑внутричерепного давления
- Печень: развитие стеатоза
- Аллергические реакции, фотосенситизация
- Местные реакции: тромбофлебиты
- Дисбиозы, нарушение формирования костей, дисколорация зубов, почернение языка, атрофия сосочков языка и т.д.

Линкосамиды

Обладают узким спектром антимикробной активности, быстро развивается резистентность, возможна перекрестная резистентность с макролидами

Природный- Линкомицин

Полусинтетический- Клиндамицин

Механизм действия

Бактериостатическое действие – ингибирование синтеза белка на рибосомах

Бактерицидное действие - в отношении высокочувствительных МО

Спектр активности

Активны в отношении:

- Стафилококков (кроме MRSA)
- Стрептококков
- Пневмококков
- Неспорообразующих анаэробов
(пептококки, бактероиды, фузобактерии)
- Токсоплазмы, пневмоцисты
(клиндамицин)

Показания

- Инфекция нижних дыхательных путей
- Инфекция кожи, диабетическая стопа
- Инфекция МПС
- Инфекция *P.falciparum* (плазмодий)

Противопоказания

- Заболевания ЖКТ (связанные с применением АБ)
- Гиперчувствительность к линкосамидам
- Беременность
- Грудное вскармливание

Побочные реакции

- ЖКТ: боли, диарея, тошнота, рвота, *псевдомембранозный колит*
- Аллергические реакции
- Гематологические реакции: нейтропения, тромбоцитопения

С осторожностью

- Неонатология – синдром фатальной асфиксии (бензиловый спирт в составе р-ра для инъекций клиндамицина)

Противотуберкулезные
противоспирохетные
противовирусные
средства

Противотуберкулезные средства



Противотуберкулёзные препараты — препараты активные по отношению к палочке Ко́ха

Большинство противотуберкулезных препаратов оказывают бактериостатическое, а не бактерицидное действие. Препараты не оказывают воздействия на туберкулезные микобактерии, находящиеся в инкапсулированных очагах казеоза и кавернах с выраженной фиброзной стенкой, так как казеоз и фиброзная ткань лишены кровеносных сосудов, по которым препараты могли бы проникнуть в очаги поражения.

Противотуберкулезные средства

Высокой эффективности (I группа) :

Синтетические средства – производные ГИНК (гидразиды изоникотиновой кислоты):

изониазид (тубазид)

-фтивазид

-салюзид

Антибиотики группы рифамицина:

-рифампицин(бенемидин, римпин, тибидин)

Противотуберкулезные средства

Средней эффективности (II группа):

Синтетические средства:

- этамбутол (комбктол, эбутол)
- этионамид (миобид, региницид)
- протионамид (петеха, проницид)
- пиразинамид (линамид, макрозид, пирафад)

Антибиотики:

- стрептомицина сульфат
- канамцина сульфат
- цикloserин (коксерин, майзер)
- капреомицин (капастат)

Противотуберкулезные средства

Умеренной эффективности (III группа):

Синтетические средства:

-натриевая соль парааминосалициловой кислоты (ПАСК-натрий)

-тиоацетозон (тибон)

По противомикробному спектру указанные группы средств различаются весьма существенно.

Синтетические средства действуют только на микобактерии туберкулеза. На прочие микроорганизмы они не влияют. В то же время антибиотики, применяемые при лечении туберкулеза, характеризуются широким противомикробным спектром действия.

Тип действия – бактериостатический (некоторые препараты дают бактерицидный эффект, зависит от концентрации).

Привыкание микроорганизма быстрое.

Изониазид

Спектр действия: внутриклеточные микобактерии туберкулеза и возбудитель проказы.

Механизм действия: Нарушает синтез миколовых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза; угнетает синтез нуклеиновых кислот.

Тип действия: туберкулоцидный

Показания: все формы туберкулеза

Побочные эффекты: нейротоксичность (невриты, поражение зрительного нерва) бессоница, судороги, психические нарушения, расстройства памяти, нарушения равновесия

сухость в полости рта, тошнота, рвота, запор, легкая анемия
аллергия (редко)

нарушение функций печени и почек

Противопоказания: эпилепсия; почечная и печеночная недостаточность

Этамбутол

Механизм действия: подавляет синтез нуклеиновых кислот (особенно РНК); угнетает синтез клеточной стенки.

Тип действия: туберкулостатический

Показания: все формы туберкулеза (при устойчивости к препаратам I группы)

Побочные эффекты: нейротоксичность (невриты, поражение зрительного нерва) нарушение функций печени и почек

Противопоказания: нарушение зрения
гепатиты

Циклосерин

Спектр действия: широкий

Механизм действия: нарушает синтез клеточной стенки; угнетает активность ферментов D-аланинрацемазы и D-аланинсинтетазы→нарушается образование дипептида D-аланил- D-аланина, необходимого для построения клеточной стенки бактерии.

Тип действия: бактерицидный

Показания: не переносимость или не эффективность прочих противотуберкулезных средств.

Побочные эффекты: нервно-психические нарушения (головная боль, головокружение, судороги, тремор, возбуждение или депрессия, психозы.)

Противопоказания: почечная недостаточность; заболевания ЦНС

Противопоказания: гастриты, язвенная болезнь желудка 12-ти перстной кишки, гепатит, тяжелые заболевания почек.

Натрия пара – аминосалицилат(ПАСК)

Механизм действия: конкурентный антагонизм с пара- аминобензойной кислотой, необходимой для роста и размножения микобактерий туберкулеза

Тип действия: бактериостатический

Показания: все формы туберкулеза

Побочные эффекты: язвенообразное действие

нарушения функций
печени и почек

аллергические реакции

Тиоацетазон

Показания: внелегочной туберкулез, проказа.

Побочные эффекты: угнетение кроветворения, поражение печени и почек, диспепсические расстройства, аллергические реакции

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ
Антибиотики, нарушающие синтез
нуклеиновых кислот

Рифамицины

Оказывают выраженное действие на микобактерии туберкулеза и лепры, в высоких концентрациях активны в отношении грамотрицательных микроорганизмов

- *Природные* - Рифамицин
- *Полусинтетические* – Рифампицин

Механизм действия

Бактериостатическое действие,
в больших концентрациях - **бактерицидное**:
ингибируют ДНК-зависимую РНК-полимеразу (ее β -
субъединицу)

Резистентность:

1. Плазмиды
2. Мутации: groV (изменения последовательности ароматических аминокислот)

Спектр активности

Антибиотик широкого спектра действия, с наиболее выраженной активностью в отношении микобактерий туберкулеза, атипичных микобактерий различных видов, грамположительных кокков.

Грамотрицательные кокки

- *N.meningitidis* и *N.gonorrhoeae* (нейсерии)

Активен в отношении *H.influenzae*, *H.ducreyi*, *Bordetella pertussis*, *B.anthraxis*, *L.monocytogenes* (листерия), *F.tularensis* (францизелла), легионелл, риккетсий.

Показания

- туберкулез легких и других органов
- Различные формы лепры
- бронхит, пневмония, вызываемые полирезистентными (устойчивыми к большинству антибиотиков) стафилококками
- остеомиелите
- инфекции моче- и желчевыводящих путей
- острая гонорея
- другие заболевания, вызванные чувствительными к рифампицину возбудителями.

Противопоказания

- Дети грудного возраста
- Беременность
- Желтуха
- Заболевания почек со снижением выделительной функции,
- Гепатит
- Повышенная чувствительность к препарату
- Внутривенное введение противопоказано при легочно-сердечной недостаточности и флебите.

Побочные эффекты

- ЖКТ: понижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (как правило, временные).
- Печень: повышение активности трансаминаз и уровня билирубина в крови; редко - лекарственный гепатит.
- Аллергические реакции: сыпь, эозинофилия, отек Квинке; кожный синдром (в начале лечения), проявляющийся покраснением, зудом кожи лица и головы, слезотечением.
- Гриппоподобный синдром: головная боль, лихорадка, боль в костях (чаще развиваются при нерегулярном приеме).
- Гематологические реакции: тромбоцитопеническая пурпура (иногда с кровотечением при интермиттирующей терапии); нейтропения (чаще у пациентов, получающих рифампицин в комбинации с пиразинамидом и изониазидом).
- Почки: обратимая почечная недостаточность.

С осторожностью

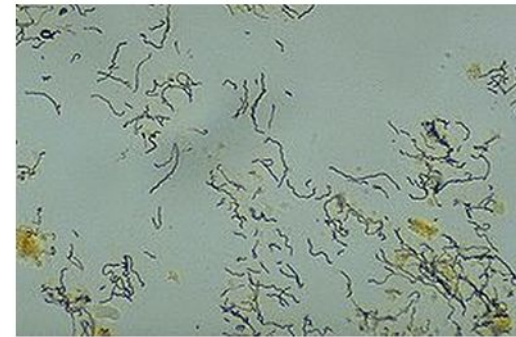
- Беременность
- Лактация
- Новорожденные и недоношенные дети
- Пожилой возраст
- Пациенты, страдающие алкоголизмом
- Пациенты с заболеваниями печени

Противоспирохетозные средства

Противоспирохетозные препараты — препараты, активные в отношении сифилиса



Спирохеты



Научная классификация

Царство: Бактерии

Тип: **Spirochaetes**

Класс: **Spirochaetes**

Порядок: **Спирохеты**

Латинское название

Spirochaetales BUCHANAN, 1917

Семейства

- *Brachyspiraceae*
- *Brevinemataceae*
- *Leptospiraceae*
- *Spirochaetaceae*

Противоспирохетные средства

Антибиотики:

антибиотики выбора:

Препараты бензилпенициллина

другие антибиотики:

Цефалоспорины

Макролиды

Препараты висмута:

-бийохинол

-бисмоверол

Препараты мышьяка:

-осарбон

Антибиотики, нарушающие
функции цитоплазматической
мембраны

Полиены (ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ)

Полиены обладают самым широким среди противогрибковых препаратов спектром активности *in vitro*.

Полиены активны также в отношении некоторых простейших — трихомонад (натамицин), лейшманий и амёб (амфотерицин В).

- Амфотерицин В
- Пимафуцин
- Нистатин
- Леворин

Механизм действия

В зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие:

связыванием препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.

Спектр активности

Полиены обладают самым широким среди *противогрибковых* препаратов спектром активности *in vitro*.

При системном применении (амфотерицин В) чувствительны

- *Candida species* (среди *C.lusitaniae* встречаются устойчивые штаммы),
- *Aspergillus* spp. (*A.terreus* может быть устойчивым)
- *Cryptococcus neoformans*
- возбудители мукомикоза (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.),
- *S.Schenckii* (споротрих Шенки)
- возбудители эндемических микозов (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*)

Однако при местном применении (нистатин, леворин, натамицин) они действуют преимущественно на *Candida spp.*

Полиены активны также в отношении некоторых простейших : трихомонад (натамицин), лейшманий и амёб (амфотерицин В).

Показания

Нистатин, леворин

Кандидоз кожи

Кандидоз полости рта

Кандидоз кишечника

Кандидозный
вульвовагинит

Натамицин

Кандидоз кожи

Кандидоз полости рта

Кандидоз кишечника

Кандидозный
вульвовагинит

Кандидозный
баланопостит

Трихомонадный
вульвовагинит

Амфотерицин В

инвазивный кандидоз

аспергиллез

криптококкоз,

споротрихоз

мукормикоз

трихоспороз

фузариоз

феогифомикоз

Противопоказания

- ***Для всех полиенов***

Аллергические реакции на препараты группы полиенов.

- ***Дополнительно для амфотерицина В***

1. Нарушения функции печени.

2. Нарушения функции почек.

3. Сахарный диабет.

Все противопоказания относительны, поскольку амфотерицин В практически всегда применяется по жизненным показаниям.

Побочные эффекты

Нистатин, леворин, натамицин

- ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- Аллергические реакции: сыпь, зуд, синдром Стивенса–Джонсона (редко).
- Раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения.

Амфотерицин В

- *Реакции на в/в инфузию:* лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, гипотензия.
- *Почки:* нарушение функции — понижение диуреза или полиурия.
- *Печень:* возможен гепатотоксический эффект.
- *Нарушения электролитного баланса:* гипокалиемия, гипомагниемия.
- *Гематологические реакции:* чаще всего анемия, реже лейкопения, тромбоцитопения.
- *ЖКТ:* боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея.
- *Нервная система:* головная боль, головокружение, парезы, нарушение чувствительности, тремор, судороги.
- *Аллергические реакции:* сыпь, зуд, бронхоспазм.

С осторожностью

- Беременность
- Лактация
- Пациенты пожилого возраста
- Пациенты с заболеваниями печени и/или почек

Полимиксины

Узкий спектр активности и высокая
токсичность

Полимиксин В – для парентерального
введения

Полимиксин М – лечение кишечных
инфекций

Механизм действия

Бактерицидное действие – разрушение
цитоплазматической мембраны

Спектр активности

Активны в отношении Гр- МО:

- E.coli
- Сальмонелла
- Шигелла
- Клебсиелла
- Синегнойная палочка
- H.Influenzae
- Бактероидов

Неактивны в отношении:

- Протей, серрации, Гр- кокки и вся Гр+ флора

Фармакокинетика

- Не всасываются в ЖКТ и при местном применении
- Плохо проникают в желчь, синовию, воспалительные экссудаты
- Не проходят ГЭБ
- Не метаболизируется
- Выводится с мочой
- $T_{1/2}$ – 3-4 ч

Полимиксин М полностью выводится ЖКТ

Показания

Полимиксин В:

- Синегнойная палочка (резистентная к аминогликозидам, цефалоспорином)
- Тяжелая госпитальная инфекция, вызванная Гр-флорой (кроме протейной!)

Полимиксин М – не используется

Противопоказания

- Почечная недостаточность
- Миастения
- Ботулизм

Побочные реакции

- Почки: нефротоксичность, о. тубулярный некроз
- ЦНС: парестезии, головокружения, нарушение сознания, слуха

Возможна блокада нервно-мышечной передачи

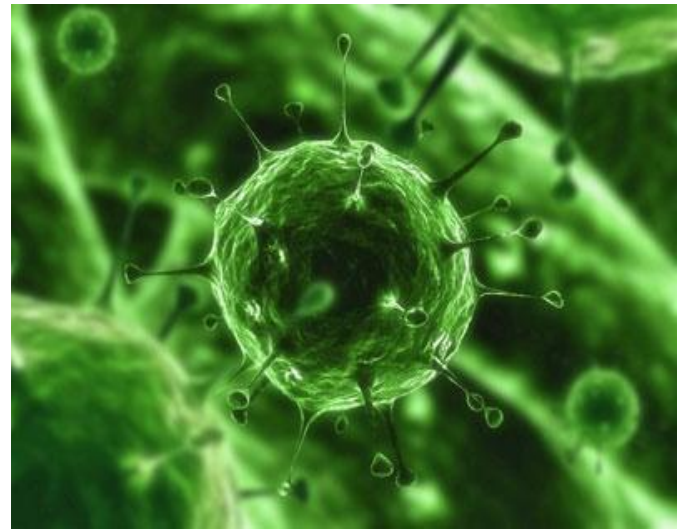
- Местные реакции: болезненность, тромбофлебиты
- Аллергические реакции

С осторожностью

- Беременность и кормление грудью
- Дети
- Лица старческого возраста

Противовирусные средства

Вирус (от лат. virus — яд) — простейшая форма жизни, микроскопическая частица, представляющая собой молекулы нуклеиновых кислот (ДНК или РНК), заключённые в белковую оболочку и способные инфицировать живые организмы.



Противовирусные средства

Синтетические средства:

Аномальные нуклеозиды (аналоги нуклеозидов):

- ацикловир (зовиракс, виролекс)
- ганцикловир (цимевен)
- видарин
- идоксуридин (офтан-IDU, керецид)
- азидомитидин (зидовудин, ретровин)

Производные адамантана:

- ремантадин (римантадин, альгирем)
- мидантан (амантадин)

Производные нафталина:

- оксолин (диоксотетрагидрокси-тетрагидронафталин)

Производные тиосемикарбазона:

- метисазон (марборан)

Производные фосфономуравьиной кислоты:

- фоскарнет (триаптен, фоскавир)

Противовирусные средства

Биогенные противовирусные средства – интерфероны:

Интерфероны природного происхождения:

- интерферон человеческий лейкоцитарный
- интерферон альфа (альфаферон)

Рекомбинантные интерфероны:

- реальдирон (нитрон А, интерферон альфа-2b)
- реаферон (роферон, интерферон альфа-2a)

Интерфероногены (индукторы эндогенного синтеза интерферона):

- неовир (оксодигидроакридинилацетат натрия)
- арбидол
- амиксин (тилорон)
- полудан (полеадениловая кислота+полуридиловая кислота)
- циклоферон (меглюмина акридонацетат)
- мегосин

Классификация по особенностям противовирусного действия:

Средства, действующие на ДНК-содержащие вирусы:

Действующие на вирусы герпеса:

- ацикловир
- фоскарнет
- видарабин
- идоксуридин

Действующие на цитомегаловирусы:

- ганцикловир
- фоскарнет

Действующие на вирусы натуральной оспы:

- метисазон

Действующие на вирусы гепатита В и С:

- реальдирон

Средства, действующие на РНК-содержащие вирусы:

Противоретровирусные средства:

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ:

Нуклеозидные соединения:

-азидотимидин

-ставудин (зерид)

Ненуклеозидные соединения:

-невирапин (вирамун)

-делавирдин (рескриптор)

-эфавиренц (сустиван)

Ингибиторы ВИЧ-протеазы:

-саквинавир

-нельфинавир (вирасепт)

-ритонавир

Классификация по особенностям противовирусного действия:

Противогриппозные средства:

Ингибиторы вирусного белка М2:

-ремантадин

-мидантан

Ингибиторы вирусной нейраминидазы:

-занамивир (реленца)

-осельтамивир (тамифлу)

Ингибиторы вирусной РНК-полимеразы:

-рибавирин

Разные средства:

-арбидол

-оксолин

Принципы химиотерапии:

1. Проникновение вирусов в эукариотические клетки снижает эффективность противоопухолевой терапии, т.к. нуклеиновые кислоты утрачивают черты специфичности.

2. Противовирусные средства оказывают выраженное профилактическое и относительно слабое лечебное действие.

Противовирусные средства обладают высокой токсичностью.

Аномальные нуклеозиды

Механизм действия: некоторые вирусы, проникая внутрь клеток хозяина используют собственные вирусные ферменты обмена нуклеиновых кислот – полимеразы. Выделяют 2 компонента:
Аномальные нуклеозиды блокируют специфические ферменты вирусов

Сами нуклеозиды вмешиваются в синтез полинуклеотидов.
Используются для лечения.

Например: ацикловир проникает в клетку под действием тимидинкиназы вирусов → начинается фосфорилирование -
образуется

ацикловирмонофосфат → ацикловирдифосфат → ацикловиртрифосфат,
который блокирует ДНК-полимеразу, идет образование
аномальных полинуклеотидов.

Показания: вирус простого герпеса

Препараты более эффективны для профилактики и менее эффективны для терапии.

Рибавирин

Механизм действия: подавляет активность вирусных РНК-полимераз. В виде монофосфата препарат блокирует образование гуаниновых нуклеотидов, в виде трифосфата блокирует РНК-полимеразу.

Показания: инфекции, вызванные РС-вирусами:
тяжелая пневмония новорожденных
герпес
гепатит С
грипп А и В

Видарабин

Показания: вирус простого герпеса; вирусный гепатит; корь; оспа

Идоксуридин

Применяется только местно при герпетических поражениях глаз

Ганцикловир

Механизм действия: проникает в клетку и фосфорилируется под действием фосфотрансфераза.

Эффективен при цитомегаловирусных инфекциях.

Препарат очень токсичен.

Азидотимидин

Механизм действия: блокирует обратную транскриптазу ВИЧ

Побочные эффекты: диспепсия

повышенная утомляемость

аллергия

нарушения функций печени

лейкопения/нейтропения

Противопоказания для анормальных нуклеозидов: аллергия, беременность, лактация

Производные адамантана

Механизм действия: обладают сродством к клеточной мембране эукариотических клеток. Противовирусный эффект реализуется за счет блокирования ионных каналов, сопровождается нарушением способности вирусов проникать в клетку и высвобождать рибонуклеопротеид.

Показания: грипп А и В

Производные нафталина

Механизм действия: мало изучен, известно, что оксалин оказывает вирусоцидное действие на внеклеточно расположенные вирусы.

Показания: профилактика гриппа, ОРВИ и герпеса

Побочные эффекты: связаны с местнораздражающим действием – жжение и зуд

Производные фосфомуравьиной кислоты

Механизм действия: блокирует ДНК-полимеразу обратной транскриптазы, нарушает синтез нуклеиновых кислот вируса.

Показания: герпес, грипп А, гепатит, цитомегаловирус, ВИЧ-инфекция, некоторые онкогенные вирусы.

Побочные эффекты: нефротоксичность, импотенция.

Производные тиосемикарбазона

Механизм действия: нарушает синтез структурных белков вируса на этапе внутриклеточного паразитирования → нарушение сборки вириона.

Показания: профилактика оспы

Побочные эффекты: головокружения

Противопоказания: гастриты

язвенная болезнь желудка

гепатиты

нефриты

Ингибиторы вирусной нейроминидазы

Механизм действия: блокируют проникновение вируса в клетку, нарушают репликацию вируса.

Показания: грипп А и В

Арбидол

Механизм действия: нарушает слияние липидной оболочки вируса с эукариотической клеткой;
нарушает синтез ДНК и РНК.

Показания: профилактика и лечение гриппа А и В

ОРВИ

Обладает противовирусной, интерферогенной активностью.

Интерфероны

Механизм действия: повышают устойчивость клеток к поражению вирусами; вызывают образование рибосомами клеток макроорганизма ряда ферментов, которые ингибируют иРНК и ее трансляцию в вирусный белок → угнетение репродукции вируса.

Показания: профилактика вирусных инфекций

**Побочные эффекты: ↑ температуры
развитие эритемы и
болезненность в месте введения препарата
прогрессирующая
утомляемость
угнетение кроветворения (в
больших дозах)
аллергические реакции
(редко)**