

# ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЛС



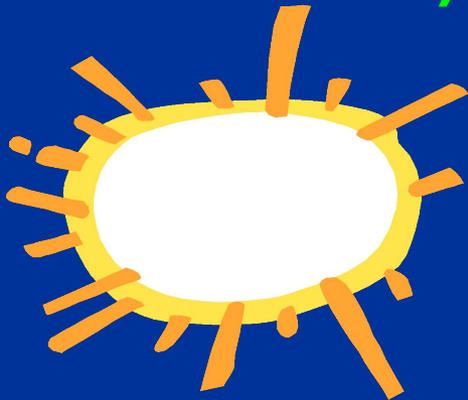
**Антибиотики** (греч. *anti* – против и *bios* – жизнь) – это вещества, образуемые микроорганизмами (*бактериями, плесенями, грибами*), низшими (*лишайники*) или высшими растениями и тканями животного организма, которые обладают способностью избирательно

- убивать (*бактерицидное действие*)
- или подавлять рост и размножение (*бактериостатическое действие*) возбудителей инфекционных заболеваний или клеток некоторых опухолей.

**В качестве лекарственных препаратов-антибиотиков используют также полусинтетические и биосинтетические производные природных антибиотиков, а также их синтетические аналоги.**

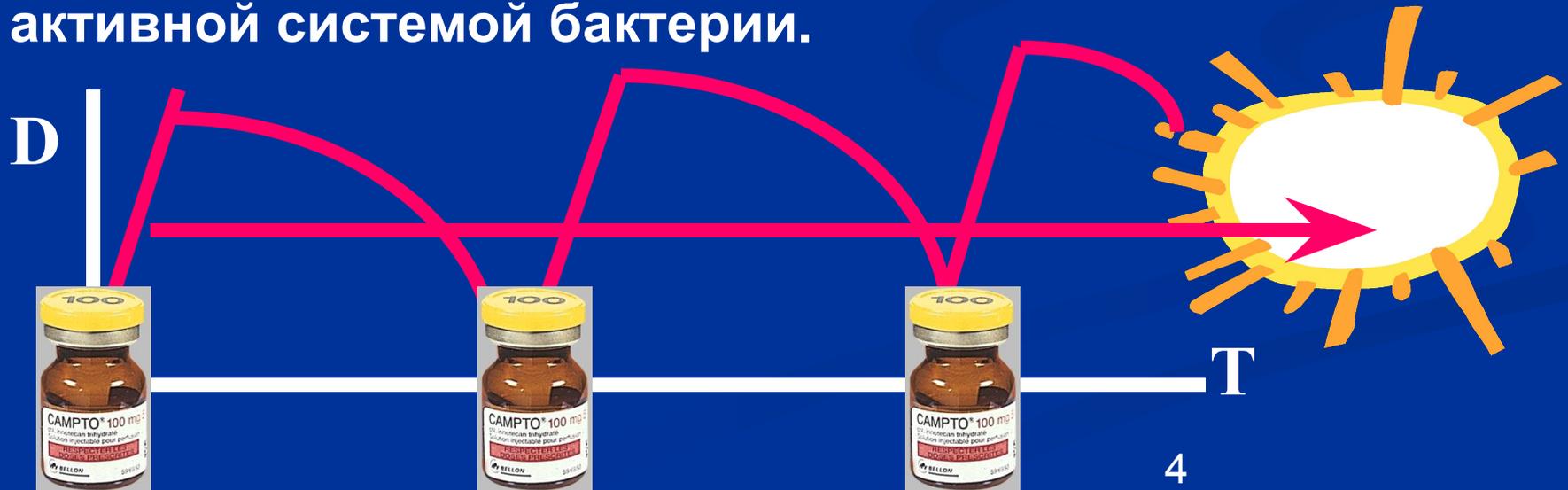
# Особенности антибиотиков

1. Мишень-рецептор находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма.
2. Активность антибиотиков не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено лекарственной устойчивостью (резистентности).



# Условия действия антибиотиков

- 1) Биологически важная для жизнедеятельности бактерий система должна реагировать на воздействие низких концентраций препарата через определенную точку приложения (наличие «мишени»)
- 2) Антибиотик должен обладать способностью проникать в бактериальную клетку и воздействовать на точку приложения;
- 3) Антибиотик не должен инактивироваться раньше, чем вступит во взаимодействие с биологически активной системой бактерии.



# ПЕНИЦИЛЛИНЫ

## Классификация

### 1. Природные

#### 1.1. Короткого действия

Бензилпенициллина натриевая соль

Феноксиметилпенициллин

#### 1.2. Депопрепараты

Бензатинбензилпенициллин (Бицилин-1, ретрапен)

Бицилин-5

### 2. Полусинтетические

#### 2.1. Антистафилококковые

Оксациллин

Клоксациллин

Флуклоксациллин

#### 2.2. Широкого спектра действия

Ампициллина тригидрат

Амлоксициллина тригидрат

#### 2.3. Анитисинегнойные

Карбенициллин

Азлоциллин

#### 2.4. Комбинированные

Уназин (Ампициллин + сульбактам)

Амоксиклав (Амоксициллин + клавулановая кислота)



# ТИПИЧНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

**Со стороны ЦНС:** нейротоксичность, головная боль, повышение возбудимости, судорги, кома, симптомы менингизма.

**Со стороны ЖКТ:** диспепсия, дисбиоз, диарея, тошнота, рвота, псевдомембранозный колит, глоссит, стоматит.

**Со стороны крови, печени и почек:** анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гепатотоксичность, нефротоксичность, интерстициальный нефрит.

**Со стороны водно-электролитного обмена:** нарушение водно-электролитного баланса, гипокалиемия, гипонатриемия.

**Аллергия:** анафилактический шок, ангионевротический отек, аллергический контактный дерматит

# МЕХАНИЗМ ПЭ

**Нейротоксичность пенициллинов** – результат проникновения их в ликвор и головной мозг.

**Аллергические реакции** – пенициллины выполняют роль гаптенов. Полный АГ формируется путем связывания гаптена с протеинами плазмы крови или клеточными компонентами.

**Прерывание беременности** – ампициллин угнетает биосинтез эстриола

**Реакция Яриша-Герксгеймера** – результат высвобождения пирогенов из микробных клеток (при их гибели) и клеток хозяина. Сопровождается гипертермией, имеет аллергическую природу и развивается в результате продукции пирогенных лимфокинов в ответ на образование иммунных комплексов Пенициллины + АГ

## МЕХАНИЗМ ПЭ (продолжение)

**Кровотечения** – Пенициллины снижают активность VIII фактора свертывающей системы крови.

**Кровотечения, вызванные карбенициллином** – влияние на тромбоциты и снижение коагуляционного потенциала за счет воздействия на процесс превращения фибриногена в фибрин.

**Кардиотоксичность бензилпенициллина** – угнетение тканевого дыхания.

**Псевдомембранозный колит** вызывают анаэробные бактерии *Clostridium difficile* (3% здоровых людей). Пенициллины приводят к избыточному размножению данных бактерий, с последующей продукцией их токсинов, вызывающих диарею.

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

**Со стороны ЦНС:** острые заболевания ЦНС; периферические невриты

**Со стороны ССС:** заболевания крови, лимфолейкоз, кровотечения, гипертензия, сердечная недостаточность, перикардит.

**Со стороны ЖКТ, печени и почек:** диарея, стоматит, колит, энтерит, заболевания почек, печени.

**Со стороны органов дыхания:** эмпиема, фарингит, активный туберкулез легких, бронхиальная астма.

**Прочие:** повышенная чувствительность к новокаину и сульфаниламидам, беременность, период грудного вскармливания, алкоголь, артрит, экзема, заболевания эндокринных желез.

**NB!!!**

**Бициллин 1, бициллин -5** необходимо вводить только в/м.

**Бензилпенициллина натриевую соль** можно вводить в/м, в/в, в/а и в различные полости организма больного. При в/м – менее токсична.

**Перед едой назначают** – **флуклоксациллин, феноксиметилпенициллин**; во время еды – **хеликоцин** ( с большим количеством воды); независимо от приема – **ампициллина тригидрат, амоксициллина тригидрат**.

**АНТИДОТОМ**  
**ДЛЯ ПЕНИЦИЛЛИНОВ**  
**ЯВЛЯЕТСЯ**  
**ПЕНИЦИЛЛИНАЗА**

# КАРБАПЕНЕМЫ И МОНОБАКТАМЫ

## Классификация

### 1. КАРБАПЕНЕМЫ

1.1 Имипинем-циластатин (Конет, Тиенам)

1. 2. Меропенем (меронем)

### 2. МОНОБАКТАМЫ

2.1. Азтреонам (Азактам)



# ТИПИЧНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

**Со стороны ЦНС:** нейротоксичность, парестезии, галлюцинации, боли в мышцах и костях, спутанность сознания, нарушение сна, судороги, депрессия

**Со стороны ССС и крови:** тахи-, брадиаритмии, СН, ИМ, анемия, эозинофилия, нейтропения, тромбоцитопения, тромбофлебиты, увеличение в крови концентрации мочевины и креатинина.

**Со стороны ЖКТ, печени и почек:** диспепсия, гепатотоксичность: повышение уровня билирубина, ЩФ, ЛДГ, повышение активности трансаминаз; олиго-анурия, ложноположительная реакция мочи на глюкозу; запор, холестатический гепатит.

# ТИПИЧНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

*(продолжение)*

**Прочие:** аллергические реакции, отек квинке, синдром Стивенса Джонсона, у 1% больных моча окрашивается в красный цвет.



# МЕХАНИЗМ ПЭ

**Дисбиоз** – качественное и количественное изменение нормальной микрофлоры организма человека в результате угнетения ее антибиотиками.

**Нейротоксичность** – результат антагонизма карбапенемов и монобактамов с гамма-аминомасляной кислотой.

**Гематотоксичность** – угнетение превращения вит. К в его активную форму и препятствует его синтезу за счет подавления нормальной кишечной микрофлоры.

**Кандидоз** – результат нарушения динамического равновесия между дрожжеподобными грибами рода *Candida* и бактериями – антагонистами, что приводит к заселению кандидами ЖКТ, слизистых, кожных покровов.



# NB!!!

- **повышается токсичность** меропенема, азтреонама при комбинировании с фуросемидом.
- **азтреонам фармацевтически** несовместим с гепарином и метронидазолом.
- **суспензию карбапенемов** хранят в холодильнике не более 4 ч.
- **р-р меропенема** нельзя замораживать и вводить только в/в, только в/м.
- **окрашивание р-ра имипенем-циластатина** от желтого до бесцветного не влияет на его активность.
- **меропенем** выделяется с грудным молоком.

# Лекарственные взаимодействия

!!!!

Карбапенемы **нельзя** применять в сочетании с другими  $\beta$ -лактамными антибиотиками ввиду их антагонизма.

Не рекомендуется смешивать карбапенемы в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.

# β-лактамыные антибиотики -

## Цефалоспорины

I поколение

Парентеральные

Цефазолин

Пероральные

Цефалексин

Цефадроксил

СПЕКТР: преимущественно

**Гр « + »** – гноеродные кокки



## II поколение

### *Парентеральные*

- Цефуроксим
- *Пероральные*
- Цефуроксим  
аксетил
- Цефаклор

более выраженная  
антибактериальная  
активность к **Гр « - »**  
флоре

## III поколение

### *Парентеральные*

- Цефотаксим
- Цефтриаксон
- Цефтазидим
- Цефоперазон

### *Пероральные*

- Цефиксим
- Цефтибутен

**Гр « - »**

## IV поколение

### *Парентеральные*

Цефепим, Цефпиром

Активны в отношении некоторых штаммов, устойчивых к III поколению цефалоспоринов. Более высокая устойчивость к  $\beta$ -лактамазам широкого и расширенного спектра действия.

Показания - лечение тяжелых нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентной флорой; инфекций на фоне нейтропении.

# ТИПИЧНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

**Со стороны ЦНС:** головокружение, парестезии, судорги, галлюцинации

**Со стороны крови:** гематотоксичность, обратимая лейкопения, тромбоцитопения, острый в/сосудистый гемолиз

**Со стороны ЖКТ, печени, почек:** дисбиоз, диспепсия, псевдомембранозный колит, кандидоз, нефротоксичность. Гепатотоксичность (*дисульфирамоподобный эффект*).

**Аллергия:** анафилактический шок, ангионевротический отек, аллергический контактный дерматит

# Дисульфирамоподобный эффект

Появление диареи, тошноты, тахикардии, покраснения лица – при применении цефалоспоринов совместно со спиртными напитками

Причина: снижение активности дегидрогеназы ацетальдегида. Наблюдается чаще при назначении цефоперазона.

# Группа аминогликозидов

## I поколение:

Стрептомицин, Неомицин, Канамицин

## II поколение:

Гентамицин, Тобрамицин, Нетилмицин

## III поколение:

Амикацин

Гр « + »    Гр « - » аэробы

# ТИПИЧНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

**Со стороны ЦНС:** нейротоксичность, головная боль, ототоксичность, парастезии, сонливость.

**Со стороны ССС:** артериальная гипертензия, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, флебиты (при в/в введении).

**Со стороны ЖКТ, печени, почек:** тошнота, рвота, диарея, дисбактериоз, нефротоксичность, транзиторное повышение активности трансаминаз.

**Прочие:** аллергические реакции, кожная сыпь, зуд, синдром «красного человека», отек, жжение в местах введения.

# МЕХАНИЗМ ПЭ

**Ототоксичность** – результат дегенеративного действия на нейроэпителий, проводниковые отделы и клетки ядер преддверно-улиткового анализатора.

**Нефротоксичность** – связана с накоплением препаратов в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек и вызванным ими разрушением лизосом. Нарушением функции ферментов, что приводит к возникновению *интерстициального нефрита*.

**Синдром «красного человека»** – результат массивного высвобождения гистамина из тучных клеток при в/в введении гликопептидов

# НВ!!!

-  **Нефротоксичность** зависит от величины дозы препарата и длительности лечения (более 7-10 дней); одновременного или последовательного применения 2-х и более аминогликозидов, а также наличие в анамнезе заболеваний почек, ССС.
-  **Стрептомицин** несовместим с курареподобными препаратами, глюкозой, тиосульфатом натрия. Извращает действие аналептиков рефлекторного типа действия.
-  **Канамицин, Амикацин** нельзя принимать с «петлевыми диуретиками».
-  **Гентамицин** несовместим с фенобарбиталом, преднизолоном. Его ототоксичность наблюдается при использовании препарата наружно на обожженую поверхность.
-  **Гликопептиды** нельзя сочетать с аминогликозидами, полимиксином, этакриновой кислотой.
-  **Неомицина сульфат** нельзя принимать совместно с наркотическими анальгетиками (остановка дыхания).

# Группа тетрациклинов

Природные: тетрациклин

Полусинтетические: доксициклин

Сохраняют клиническое значение при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, боррелиозах и некоторых особо опасных инфекциях, тяжелой угревой сыпи.

## Механизм действия

Обладают бактериостатическим эффектом, нарушая синтез белка в микробной клетке.

## Основным ПЭ тетрациклинов

1. **Гепатотоксичность**, повышение активности ферментов печени, холестаза, лекарственный гепатит.
2. **Нарушение зубной и костной ткани**

### Причина:

гепатотоксичность: результат митохондриальной цитопатии и жировой дистрофии печени

нарушение зубной и костной ткани: результат образования хелатных соединений с фосфорнокислым кальцием в костях и зубах. Тетрациклины, проникая через плаценту или попадая с грудным молоком, накапливаются в молочных зубах и костях, что приводит к долговременному изменению цвета зубов, гипоплазии эмали, замедлению продольного роста костей.

# Лекарственные взаимодействия

При приеме внутрь одновременно с **антацидами, содержащими кальций, алюминий и магний, с натрия гидрокарбонатом и холестирамином** может снижаться их биодоступность вследствие образования невсасывающихся комплексов и повышения рН желудочного содержимого. Поэтому между приемами перечисленных препаратов и антацидов необходимо соблюдать интервалы 1-3 ч.

Не рекомендуется сочетать тетрациклины **с препаратами железа**, поскольку при этом может нарушаться их взаимное всасывание.

# Лекарственные взаимодействия

**Карбамазепин, фенитоин и барбитураты** усиливают печеночный метаболизм доксициклина и снижают его концентрацию в крови, что может потребовать коррекции дозы данного препарата или замены его на тетрациклин.

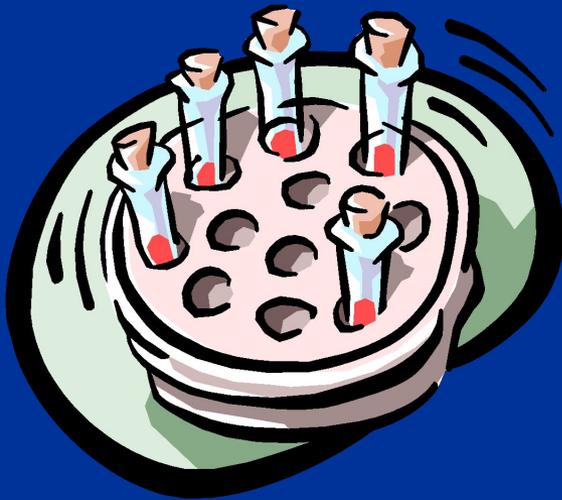
При сочетании с тетрациклинами возможно снижение надежности **эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов.**

Тетрациклины могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов вследствие ингибирования их метаболизма в печени, что требует тщательного контроля протр. времени.

# Принципы рационального назначения антибиотиков (1-2)

## Компонента «больной»

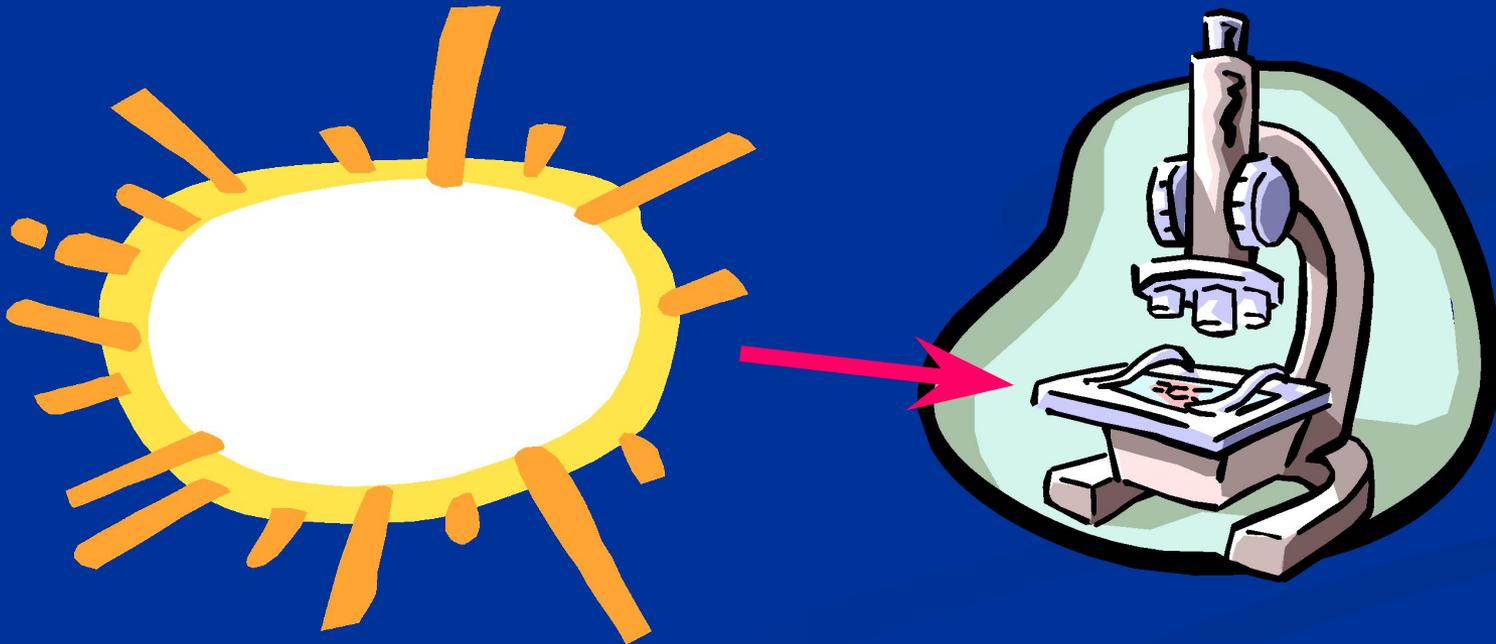
1. Материал для микробиологической диагностики следует брать до начала лечения.
2. Учет факторов - возраст, переносимость до начала эмпирической терапии



# Принципы рационального назначения антибиотиков (3)

## Компонента «микроорганизм»

3. Учет факторов - чувствительность, резистентность, устойчивость, выживаемость



# Принципы рационального назначения антибиотиков (4-5)

## Компонента «врач»

4. Необходимо иметь современную и объективную информацию о препаратах

5. Комплаентность с больным, контроль выполнения назначений



# Принципы рационального назначения антибиотиков (6-7)

## Общие принципы

6. Максимальные дозы до полного преодоления болезни; предпочтительный способ введения препаратов — парентеральный. Местное и ингаляционное применение антибактериальных препаратов должно быть сведено до минимума.

7. Периодическая замена препаратов недавно созданными или редко назначаемыми (резервными).

# Принципы рационального назначения антибиотиков (8-10)

## Общие принципы

8. Проведение программы циклической замены антибактериального препарата.
9. Комбинированное использование препаратов, к которым развивается устойчивость.
10. Не следует заменять один антибактериальный препарат на другой, к которому существует перекрестная устойчивость.

# МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ микроорганизмов к антимикробным препаратам

- модификация мишени действия препаратов (например, образование атипичных пенициллинсвязывающих белков у стафилококков ведет к появлению штаммов MRSA, а конформация на уровне M2-каналов вирусной частицы – к появлению вируса гриппа типа А, устойчивого к ремантадину);
- ферментативная инактивация (гидролиз  $\beta$ -лактамных антибиотиков  $\beta$ -лактамазами некоторых Гр + и Гр - бактерий, инактивация аминогликозидов аминогликозид модифицирующими ферментами);

# МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ микроорганизмов к антимикробным препаратам

- активное выведение (эффлюкс, выброс) препаратов из микробной клетки (так, синегнойная палочка может активно выводить карбапенемы и фторхинолоны);
- снижение проницаемости внешних структур микробной клетки (может быть причиной резистентности синегнойной палочки и других бактерий к аминогликозидам, а также грибов *Candida* некоторых видов к триазоловым противогрибковым препаратам.

**АНТИБИОТИК = мутаген → мутация**  
(скачкообразное изменение наследственности) → и образование R-плазмид и транспозонов, которые кодируют резистентность.

**Плазмиды резистентности** обычно представлены внехромосомными молекулами ДНК. Плазмиды могут включать один или более генов, кодирующих синтез ферментов, осуществляющих инактивацию или модификацию ЛС, а также опосредующих быструю элиминацию ЛС из клетки. Гены множественной устойчивости могут также кодировать транспозоны, интегрированные в плазмиды. R-факторы могут придать устойчивость к одному или нескольким ЛС одновременно. Плазмиды способны вызывать состояние резистентности передачей соответствующих дочерних популяций плазмид посредством бактериальной конъюгации или трансдукции.