

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЛС



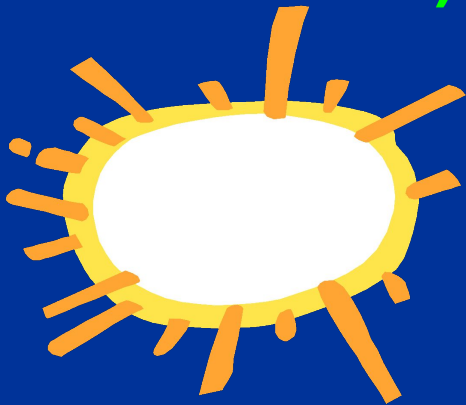
Антибиотики (греч. *anti* – против и *bios* – жизнь) – это вещества, образуемые микроорганизмами (*бактериями, плесенями, грибами*), низшими (*лишайники*) или высшими растениями и тканями животного организма, которые обладают способностью избирательно

- 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 устойчивости (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 β -лактамными антибиотиками ввиду их антагонизма.

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

β-лактамные 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 β -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»

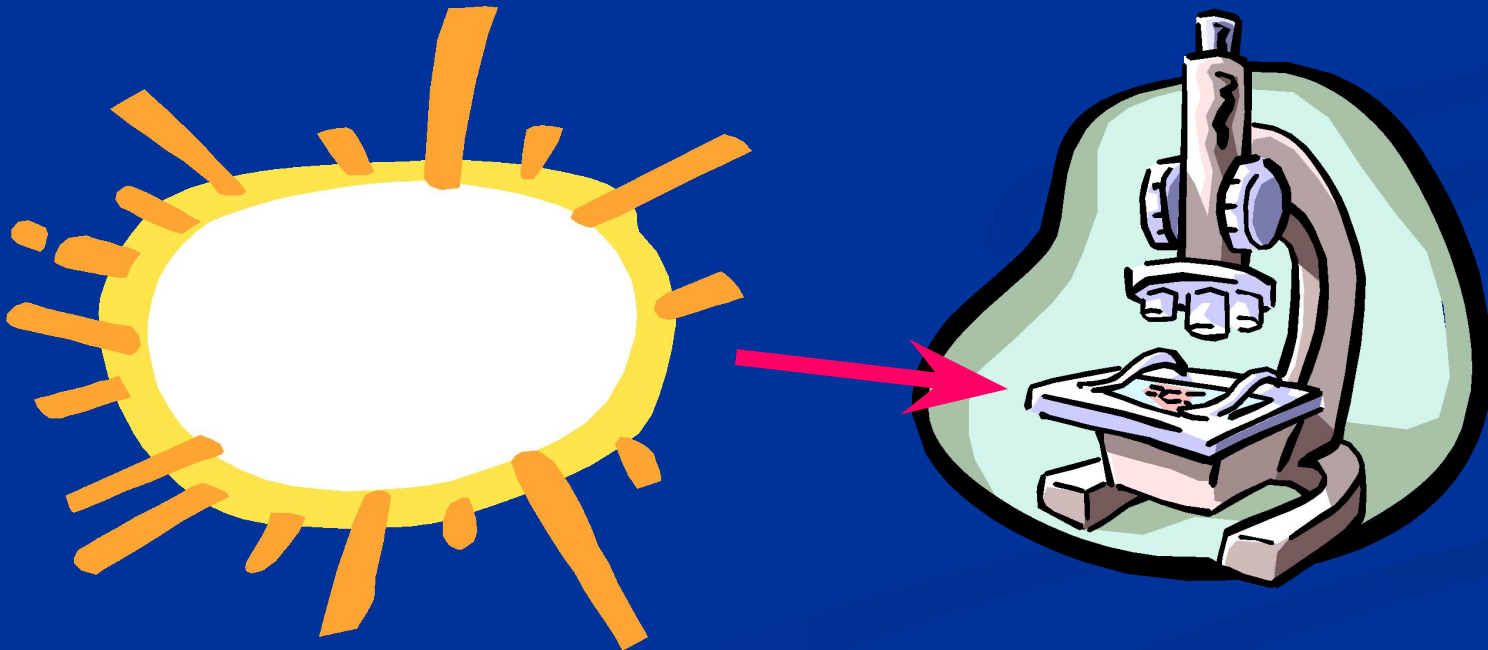
1. Материал для микробиологической диагностики следует брать до начала лечения.
2. Учет факторов - возраст, переносимость до начала эмпирической терапии



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 β -лактамных антибиотиков β -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.