

Основные принципы химиотерапии

Ст. преподаватель
Лавинский Николай Глебович

В основе действия химиотерапевтических средств лежит принцип избирательного угнетения деления

- бактерий,
- простейших,
- вирусов,
- грибов,
- гельминтов и
- злокачественно трансформированных клеток без подавления пролиферации клеток макроорганизма.

Такого рода лечение обозначают термином «химиотерапия».

История

- Основателем химиотерапии с полным правом должен считаться **Парацельс**, называемый «первым профессором химии от сотворения мира». Парацельс не без успеха применял для лечения инфекций человека и животных различные неорганические вещества (например, соли ртути и мышьяка). Основанное им направление называли «**Ятрохимией**» или «**врачебной химией**».
- После открытия Нового Света стало известно о свойствах коры дерева «кина-кина», излечивать малярию. Позднее из коры был выделен **хинин**.
- Таковую же славу снискало и другое заокеанское средство — **ипекакуана**, применявшееся индейцами для лечения «кروавых» поносов.

СТАНОВЛЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Честь разработки адекватных подходов к лечению инфекционных болезней принадлежит нашему соотечественнику. **Дмитрий Леонидович Романовский** в 1890 г. указал, что «истинна специфичность действия на самую сущность болезни, на производящего её паразита» заключается «в разрушительном действии на паразита» и для каждой инфекции должно быть найдено «вещество, которое при введении в заболевший организм окажет наименьший вред последнему вызовет наибольшее деструктивное действие в патогенном аспекте».

- термин «**ХИМИОТЕРАПИЯ**» принадлежит **Паулю Эрлиху**.
- **Пауль Эрлих** и его сотрудники испытали более **500 красителей**, в поисках вещества, способного защищать от гибели мышей, заражённых трипаносомами. Они выявили несколько красителей, обладавших бактерицидным эффектом *in vitro*, но не *in vivo*.

- **Теория волшебной пули.** Основываясь на собственных результатах изучения сальварсана (см. далее), «повреждающих» микробы и их токсины, а не собственные клетки организма, Эрлих разработал постулат о **«волшебной пуле» — веществе с минимальной органотропностью и максимальной паразитотропностью.** Этот постулат стал основным принципом поиска новых химиотерапевтических средств.

П. Эрлих. Разработка производных мышьяка.

- Неудача с красителями не остановила Эрлиха, им овладела другая идея — излечивать сифилис.
- К этому времени медицина обогатилась новым противотрипаносомозным средством *атоксил* (органическое производное мышьяка). Атоксил с успехом применил Роберт Кох для лечения сонной болезни, но через несколько месяцев выяснилось страшное побочное действие препарата — дегенерация зрительного нерва. Эрлиха это не смутило.

- Эрлих с легендарным упорством испытывал всё новые и новые производные атоксила. Успех ждал исследователя на 606-ом соединении. Он назвал его **сальварсаном** (спасающим), и, действительно, препарат спас жизни тысячам больным различными спирохетозами (сифилис, фрамбезия и др.).

Сульфаниламиды

- В 1908 г. австрийский химик П. Гельмо получил р-аминобензолсульфамид (сульфаниламид) из каменноугольной смолы.
- Химик фирмы «Байер» Х. Герляйн получил кирпично-красный краситель— хризоидин.
- *Уже в 1913 г. специалисты фирмы «Байер» установили его способность убивать различные бактерии.*
- *В 1932 г. фирма «ИГ Фарбениндустрие» запатентовала оранжево-красное вещество с необычным для красителей названием стрептозон (получивший название «пронтозил» или «красный стрептоцид»). Это ознаменовало рождение нового класса химиотерапевтических агентов. Препарат детально изучил выдающийся бактериолог **Г. Домагк.***
- Э. Фурно из парижского Пастеровского института показал, что действующим началом пронтозила является его бесцветная фракция. Под названием «белый стрептоцид» этот препарат стали широко тиражировать во многих странах.

АНТИБИОТИКИ

- Впервые идею о возможности применения существующего антагонизма между микробами для лечебных целей высказал **И.И. Мечников**.
- В 70-х годах XIX в. русские врачи В.А. Маннасеин и А.Г. Полотебнов установили бактерицидные свойства плесневых грибов (*Penicilium glaucum*) и эффективность экстрактов их культур при лечении инфицированных язв и ран.
- **Пастер** заметил, что конкуренция между микробами может блокировать патогенные свойства возбудителя.

- Позднее было показано, что такими свойствами обладают не только микробы, но и их стерилизованные продукты.
- Эти находки положили начало развитию двух направлений в подходе к лечению инфекций:
 - применение стерилизованных микробных культур (чему особый толчок дало открытие и применение туберкулина Коха)
 - особых ингибирующих агентов, продуцируемых микробами.

В последующем было установлено, что отдельные почвенные спорообразующие бактерии выделяют вещества, убивающие бактерии других видов.

Пенициллины

- Для этого направления ведущее значение имело случайное открытие **А. Флемингом** пенициллинов (1928). (в открытую чашку Петри со стафилококками нечаянно попала плесень *P. notatum*, образовавшая зону задержки роста).
- **Х. Флори и Э. Чейн** в 1940 г. выделили чистый пенициллин это и ознаменовало начало новой эры в химиотерапии.
- Первый отечественный пенициллин (крустозил) был получен **З.В. Ермольевой** из *P. crustosum* в 1942 г.
- 1942 год – начало промышленного выпуска пенициллина.

Безусловно, такой успех был невозможен без предшествующих многолетних исследований, в том числе и отечественных учёных. Интересный факт: в 1985 г. в архивах Лионского университета была найдена диссертация рано скончавшегося студента-медика (Эрнест Августин Дюшенё), за сорок лет до Флеминга подробно характеризующая открытый им препарат из плесени *P. notatum*, активный против многих патогенных бактерий.

Принципы химиотерапии

- Химиотерапевтические средства **назначаются только тогда, когда нельзя без них обойтись;**
- при выборе химиотерапевтического средства **необходимо исходить из чувствительности** к нему возбудителя заболевания;
- лекарственную форму, дозу и кратность назначения препарата подбирают с целью **максимально быстрого достижения терапевтической концентрации** препарата в крови и очаге септического воспаления;

- **продолжительность лечения должна быть должна быть до очевидного выздоровления плюс три дня, но не более 10 - 14 дней;**
- **контроль за лечением следует проводить, в т.ч. с помощью лабораторных (микробиологических) методов исследования;**
- **необходимо учитывать возможность нежелательного действия химиотерапевтических средств на организм человека, в том числе на плод у беременных, а также на новорожденных и при кормлении детей 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 должна проводиться кратковременно (не более 2-3 суток).

Комбинированная химиотерапия

проводится с целью:

- 1. отсрочить развитие резистентности микроорганизмов к препарату, особенно при хронических инфекциях (например, при туберкулезе);
- 2. для уменьшения тяжести и частоты развития побочных реакций;
- 3. для расширения спектра химиотерапевтической активности:
 - при смешанных инфекциях;
 - при необходимости начала лечения до установления точного лабораторного диагноза.

Комбинирование химиотерапевтических препаратов

Комбинировать химиотерапевтические препараты необходимо следующим образом:

- 1. Бактерицидные + бактерицидные.
- 2. Бактериостатические + бактериостатические.

Механизм действия

антибактериальных средств

Механизмы нарушения жизнедеятельности микроорганизмов антибактериальными средствами различны:

- **нарушение синтеза клеточной стенки** (пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, циклосерин);
- **нарушение структуры клеточных мембран** (полимиксины);
- **ингибирование синтеза белка в рибосомах** (обратимо - макролиды, тетрациклины, линкозамиды, левомицетин, фузидин, необратимо-аминогликозиды);
- **нарушение метаболизма фолиевых кислот** (рифампицин),

- Антибактериальные средства избирательно подавляют жизнедеятельность микробов. Это действие определяется строгой специфичностью по отношению к возбудителям инфекционного заболевания.
- Механизм гибели патогенных микроорганизмов в условиях инфицированного организма и излечения от инфекционного заболевания - сложный процесс, обусловленный противомикробной активностью антибактериальных препаратов, степенью чувствительности микробных штаммов и комплексными защитными факторами макроорганизма.

Антисептики и дезинфицирующие средства

Ст. преподаватель
Лавинский Николай Глебович

Антисептики и дезинфицирующие средства

- Лекарственные средства, не обладающие избирательностью на представителей микрофлоры (т.е. действующие на бактерии, грибы, иногда и на вирусы и простейшие), делят на две группы - **антисептики и дезинфицирующие вещества**.
- Провести четкую грань между этими группами нельзя. Одни и те же вещества в малых концентрациях применяются как антисептики, а в более высоких - как дезинфицирующие.
- Группа этих средств имеет исключительное значение для предотвращения распространения инфекций, особенно внутрибольничных.

Требования к антисептикам и дезинфицирующим средствам

Важными требованиями являются:

- малый латентный период действия,
- высокая активность, в том числе в присутствии биологических субстратов.
- отсутствие местного раздражающего действия на ткани,
- минимальная всасываемость с места их нанесения,
- отсутствие алергизирующего влияния,
- низкая токсичность,
- не должны повреждать обрабатываемые предметы.

Применение антисептиков и дезинфицирующих средств

- **Антисептики** применяют наружно на покровные ткани – кожу и слизистые оболочки, редко – для воздействия на микроорганизмы, локализующиеся в ЖКТ или мочевыводящих путях. Они оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие.
- **Дезинфицирующие вещества** применяют для обеззараживания медицинских инструментов, аппаратуры, помещений, посуды, выделений больных. Эффект их развивается быстро и является бактерицидным.

- **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ** антисептиков и дезинфицирующих веществ заключается в повреждении мембраны клеток микрофлоры, что может привести к остановке жизнедеятельности клетки (*бактериостатический эффект*) или ее гибели (*бактерицидный эффект*). Наиболее активные вещества вызывают, кроме того, коагуляцию белков клеток, что ведет к их гибели (*бактерицидный эффект*).

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИСЕПТИКОВ

- Детергенты.
- Производные нитрофурана.
- Антисептики ароматического ряда.
- Соединения металлов.
- Галогеносодержащие соединения.
- Окислители.
- Альдегиды и спирты.
- Красители.
- Кислоты и щелочи.
- Комплексные препараты.

Препараты

- **ДЕТЕРГЕНТЫ** – моющие средства, катионные мыла
 - Церигель
 - Роккал
- применяются для обработки рук хирурга, стерилизации инструментов, аппаратуры.
- **НИТРОФУРАНЫ (Фурацилин)** обладают широким спектром действия. Они оказывают действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также на некоторые простейшие. Применяют для обработки ран, кожи, слизистых оболочек, для промывания серозных и суставных полостей.

ГРУППА ФЕНОЛА

- **Фенол** действует на вегетативные формы бактерий, грибов. Используют для дезинфекции инструментов, различных предметов обихода, белья. В присутствии белков активность фенола не изменяется. Токсичен. Легко всасывается с поверхности кожи и слизистых. Применяют в форме 5% водного раствора.
- **Резорцин** – по антисептическим свойствам уступает фенолу. В малых концентрациях обладает кератопластическим действием, а в больших дозах – раздражающим и кератолитическим действием. Входит в состав препарата фукорцин.

- В состав **дегтя березового** входят фенол и его производные. Применяют в кожной клинике для лечения чесотки и ряда кожных заболеваний. Входит в состав линимента по Вишневскому А.В., а также мази Вилькинсона.
- **Ихтиол** – препарат из тканей рыб, содержащий фенолоподобные вещества. Входит в состав ихтиоловой мази, свеч.

КРАСИТЕЛИ

К красителям наиболее чувствительны грамположительные кокки.

- **Бриллиантовый зеленый** – высокоактивен, применяется при пиодермиях.
- **Метиленовый синий** применяется наружно в качестве антисептика, внутрь – при инфекциях мочевыводящих путей, парентерально – при отравлениях цианидами.
- **Этакридина лактат** при достаточной активности отличается медленностью действия. Применяют наружно а также для промывания полостей, мочевого пузыря.

ГРУППА ГАЛОГЕНОВ

- **Хлорамин Б** - имеет антисептическое и дезодорирующее действие. Применяется для обеззараживания выделений больного, предметов обихода, а также для обработки рук.
- **Пантоцид** – хлорсодержащий препарат, используемый для обеззараживания воды.
- **Хлоргексидин** – оказывает антибактериальное и фунгицидное действие. Применяют для обработки операционного поля рук хирурга, а также инструментов.

- **Раствор йода спиртовый 5%**
используют в качестве антисептика.
Раствором йода нельзя обрабатывать открытые раны. Кроме того, обладает раздражающими свойствами, что часто используют на практике (йодная сетка).
Имеются растворы йода (Йодинол, Йодинат), которые обладают меньшими раздражающими свойствами.
- **Раствор Люголя** – содержит 5% раствор йода на водной основе.
Применяется для смазывания горла и глотки при воспалительных процессах.
Лек. форма – аэрозоль.

СОЕДИНЕНИЯ МЕТАЛЛОВ.

Механизм антимикробного действия в низких концентрациях связывают с блокированием сульфгидрильных групп ферментов микроорганизмов. В больших концентрациях оказывает вяжущий, раздражающий и прижигающий эффекты.

Местное действие солей металлов связано с денатурацией белка. Образующиеся при этом альбуминаты могут быть плотными и рыхлыми. При образовании плотных альбуминатов оказывают вяжущее действие, рыхлых альбуминатов – прижигающее действие.

У солей свинца наиболее выражены вяжущие свойства, у солей ртути – прижигающие.

- **Ртуты дихлорид** (сулема) применяется для обработки кожи рук, посуды, помещений. Он очень токсичен, проникает через кожу и слизистые, оказывает резорбтивное действие.
- **Ртуты оксицианид и ртути окись желтая** применяются при инфекциях глаз.
- **Препараты серебра – серебра нитрат, протаргол, колларгол.** Обладают антимикробным, вяжущим и противовоспалительным действием. Их применяют в офтальмологии, для промывания ран, мочеиспускательного канала и мочевого пузыря. Используются также наружно в качестве прижигающих.

- **К группе окислителей** относятся **калия перманганат и перекись водорода**. Обладают антисептическими и дезодорирующими свойствами.
- Принцип действия этих препаратов заключается в освобождении кислорода. Этот эффект особенно бурно протекает при соприкосновении перекиси водорода с открытой раной. Каталаза – фермент, находящийся в крови и всех клетках, разлагает перекись на воду и кислород. Происходит механическое очищение ран, язв, что связано с выделением пузырьков кислорода и образованием пены, действие кратковременное. Кроме того способствуют остановке кровотечения.

- Калия перманганат в присутствии органических веществ отщепляет атомарный кислород, который обеспечивает антимикробное и дезодорирующее действие. В больших концентрациях оказывает прижигающее действие. Применяют в растворах для полосканий, спринцеваний, орошения ран, промывания желудка.

АЛЬДЕГИДЫ И СПИРТЫ

- **Формальдегид** обладает сильным противомикробным и дезодорирующим действием. Применяют для обработки кожи при потливости, обладает умеренным раздражающим действием.
- **Гексаметилентетрамин**. Используют внутрь в качестве антисептика при инфекциях мочевыводящих путей.
- **Спирт этиловый** обладает выраженным противомикробным действием. Применяют для дезинфекции инструментов, обработки рук хирурга, операционного поля. Спирт вызывает денатурацию белка, наиболее эффективная его концентрация - 70%.

КИСЛОТЫ И ЩЕЛОЧИ.

- **Борная кислота** применяется для промывания слизистых оболочек, полоскания рта, но противомикробная активность низкая.
- **Раствор аммиака (0,5%)**, применяется для обработки рук хирурга. Кроме того, он может быть использован ингаляционно для рефлекторной стимуляции дыхания.

Комплексные препараты

Комплексные препараты содержат обычно комбинацию детергентов, третичных аминов, четвертичных аммониевых оснований, альдегидов, спиртов а также ферментов.

Некоторые препараты активны в отношении вирусов и микобактерий.

В зависимости от состава применяют:

- для мытья рук
- для обработки поверхностей
- для дезинфекции инструментария
- обеззараживания предметов и выделений

Средства дезинфицирующие:

- Форидрай
- Фориспот
- Формимикс-лайт
- Форэкс-хлор (комплит, дисолид)
- Форисерф (ультра)
- Формимикс (лайт)
- Фористил (лайт)

Средства для обработки рук

- Фори克林-софт
- Форисепт-софт
- Форизим
- Форисепт
- Фори克林-софт

Препараты для стерилизации оборудования

- Форицид
- Форицид-форте
- Фористил-форте

Препараты уничтожают бактерии, вирусы, микобактерии и простейших.

В состав этих препаратов входит глутаровый альдегид

Антибиотики

Ст. преподаватель
Лавинский Николай Глебович

АНТИБИОТИКИ

- Антибиотики [от греч. *anti-*, *против*, + *biosis*, *жизнь*] — химические вещества биологического и синтетического происхождения, *избирательно тормозящие рост и размножение или убивающие микроорганизмы, грибки и подавляющие злокачественный рост клеток.*

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

Антибиотики классифицируют и характеризуют по:

- их происхождению,
- химической структуре,
- механизму действия,
- спектру активности,

Различают также:

- основные антибиотики (препараты выбора - с которых начинают лечение)
- резервные, которые применяют при наличии устойчивости возбудителя к препаратам выбора.

Источники антибиотиков

Природные антибиотики продуцируют

- некоторые классы грибов
- бактерии.

Кроме того, применяют:

- химически модифицированные природные антибиотики (полусинтетические)

Классификация антибиотиков по химической структуре

- β -лактамы антибиотики:
 - Пенициллины,
 - цефалоспорины,
 - Карбапенемы
 - Монобактамы.
- макролидные антибиотики:
 - группа эритромицина
 - азакиды

- Тетрациклины (4 конденсированных 6-членных кольца)
- Производные диоксиаминофенилпропана (хлорамфеникол - левомицетин)
- Аминогликозиды
- Циклические полипептиды
- Линкозамины
- Гликопептиды
- Фузидиевая кислота
- Антибиотики разных групп

Механизмы действия антибиотиков

- нарушение синтеза клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, циклосерин);
- нарушение структуры и проницаемости клеточных мембран (полимиксины);
- ингибирование синтеза белка в рибосомах (обратимо - макролиды, тетрациклины, линкозамиды, левомицетин, фузидин, необратимо-аминогликозиды);
- нарушение метаболизма фолиевых кислот и синтеза РНК (рифампицин).

Классификация антибиотиков по спектру действия

- Антибиотики, обладающие узким спектром действия влияющие только на грамположительные бактерии (биосинтетические пенициллины, макролиды).
- Антибиотики, обладающие узким спектром действия влияющие только на грамотрицательные бактерии (полимиксины)

- Антибиотики, обладающие широким спектром действия влияющие на грамотрицательные и грамположительные бактерии и ряд других возбудителей инфекций (тетрациклины, левомицетин, аминогликозиды, полусинтетические пенициллины).

β -ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ .

- Основной химической структуры этой группы является бета-лактамное кольцо.
- Все препараты этой группы действуют бактерицидно.
- Механизм действия антибиотиков заключается в нарушении синтеза пептидогликана в микробной клетке.
Антибиотики ингибируют:
 - транспептидазу пептидогликана, что блокирует образование пептидогликана;
 - эндогенный ингибитор, что активировывает муреингидролазу, расщепляющую пептидогликан.

Эти процессы приводят к нарушению строения или разрушению клеточной стенки бактерии.

Организм человека не содержит пептидогликан, поэтому токсичность препаратов низкая.

Классификация пенициллинов

- Выделяют *природные (биосинтетические)* и *полусинтетические* пенициллины.
- Первые выделены из грибков, вторые синтезированы путем модификации молекулы природных пенициллинов.
- К биосинтетическим пенициллинам относятся:
 - **Бензилпенициллин** (Na и K соли – кислотонеустойчивы)
 - **Бензатинпенициллин (бициллин 1 и 5)** Длительного д-вия.

– Феноксиметилпенициллин п/о

Большинство штаммов стафилококков, стрептококков, пневмококков, грамотрицательных кокков (гонококк, менингококк) (85-95%) в настоящее время вырабатывают бета-лактамазы и устойчивы к действию природных пенициллинов.

К полусинтетическим пенициллинам относятся:

- пенициллины, резистентные к пенициллиназе:
 - **Оксациллин, Диклоксациллин**
Кислотоустойчивы
- пенициллины широкого спектра действия, не устойчивые к действию пенициллиназы
- Аминопенициллины:
 - **Ампициллин, амоксициллин.**
Обладают широким спектром действия и кислотоустойчивостью.
 - Комбинированные препараты - **ампиокс, ампиклокс**

- Карбоксипенициллины:

Карбенициллин.

Кислотонеустойчив

Карфециллин, Тиккарциллин.

Вводятся парентерально

- Уреидопенициллины:

Азлоциллин, Пипероциллин

Карбоксипенициллины и

уреидопенициллины активны в отношении синегнойной палочки (антисинегнойные пенициллины).

- Комбинации полусинтетических пенициллинов и ингибиторов бета-лактамаз:
 - Амоксиклав, Аугментин (амоксициллин+клавулоновая кислота)
 - Уназин (ампициллин+сульбактам)
 - Тазоцин (пипероциллин+тазобактам)

Побочные эффекты пенициллинов

- Малотоксичны
- Большая широта терапевтического действия
- Аллергические реакции (вплоть до анафилактического шока)
- Тошнота, воспаление слизистой ротовой полости, болезненность
- Инфильтраты при внутримышечном введении
- Флебиты и тромбофлебиты – при внутривенном введении.

β-лактамы антибиотики

2. Цефалоспорины

- Группа природных и полусинтетических антибиотиков, имеющих в основе 7-аминоцефалоспориновую кислоту.
- Имеют одинаковый с пенициллинами механизм и тип антибактериального действия, высокую активность, перекрестные аллергические реакции с пенициллинами.
- Устойчивы к действию пенициллиназ, имеют широкий спектр антибактериального действия.

- Высокая популярность этих препаратов объясняется наличием многих положительных качеств:
 - широкий спектр антимикробного действия, с учетом всех препаратов этой группы, охватывающий практически все микроорганизмы за исключением энтерококков;

- бактерицидный механизм действия;
 - небольшая частота резистентности микроорганизмов, устойчивость к действию многих бета-лактамаз;
 - хорошая переносимость и небольшая частота побочных эффектов;
 - простота и удобство дозирования, особенно у новых препаратов.

Классификация цефалоспоринов

Цефалоспорины принято классифицировать по поколениям (I – IV), внутри которых выделяют группы для парэнтерального и энтерального введения.

I поколение цефалоспоринов

- Цефазолин для парентерального пути введения
- Цефалексин для перорального пути введения
цефадроксил

Эти препараты влияют преимущественно на грамположительную флору и похожи по спектру и силе действия с аминопеницилинами.

Применяют при инфекциях кожи и мягких тканей а также профилактики послеоперационных осложнений

II поколение цефалоспоринов

- Цефуроксим для парентерального пути введения
- Цефуроксим-аксетил для перорального
- Цефаклор пути введения

Отличаются от препаратов I поколения более высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий.

Применяют при инфекциях кожи и мягких тканей а также профилактики послеоперационных осложнений, а также при инфекциях дыхательных путей, мочевыделительного тракта.

III поколение цефалоспоринов

- Цефотаксим для парентерального
- Цефтриаксон пути введения
- Цефтазидим
- Цефоперазон
- Цефиксим для перорального
пути введения

Имеют более высокую активность в отношении различных грамотрицательных бактерий по сравнению с цефалоспоридами II поколения.

Обладают высокой устойчивостью к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий.

Цефтазидим обладает иммуностимулирующим действием.

IV поколение цефалоспоринов

- Цефепим (Максипим) для парентерального
- Цефперон (Кейтен) пути введения

У препаратов более широкий спектр действия, чем у препаратов предыдущих поколений.

Они высоко активны в отношении большинства грамотрицательных бактерий, в том числе продуцирующих бета-лактамазы.

Применяются при лечении различных госпитальных инфекций (нижних дыхательных путей, почек и мочевыводящих путей, брюшной полости, кожи и мягких тканей), в том числе жизнеопасных

Препараты, содержащие цефалоспорины и ингибиторы бета-лактамаз

- **Цефоперазон/Сульбактам (сульперазон).**

Сульбактам обладает свойством необратимо инактивировать широкий спектр бета-лактамаз. Сульбактам связывает эти ферменты и защищает цефоперазон от действия бета-лактамаз

Побочные эффекты цефалоспоринов

- Цефалоспорины хорошо переносятся.
- Аллергические реакции встречаются нечасто (около 2%); может наблюдаться перекрестная аллергия с пенициллинами (около 8% больных).
- Могут наблюдаться побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), главным образом, при применении цефалоспоринов для приема внутрь или препаратов, выделяющихся с желчью (цефоперазон, цефтриаксон).

- Парентеральное применение цефалоспоринов сопровождается болезненностью в месте инъекции и флебитами.
- Цефалоспорины, содержащие в боковой цепи N-метилтиотетразоловую группу (цефамандол, цефоперазон, цефотетан, цефметазол, моксалактам) оказывают влияние на свертывание крови и могут привести к развитию гипопротромбинемии и геморрагическому синдрому.
- Вызывают непереносимость алкоголя.

Карбапенемы

- Имипенем/Циластатин
- Меропенем

Циластатин не обладает противомикробными свойствами, но ингибирует почечный фермент дегидропептидазу-1, инактивирующий имипенем.

Имеют широкий спектр действия

Устойчивы к действию большинства бета-лактамаз.

Применяют при тяжелых инфекциях дыхательных путей, сепсисе, менингите, перитоните. Вводят внутримышечно

- **Имипенем**, наряду с **пиперациллин/тазобактамом** обладает самым широким спектром антимикробного действия среди всех применяющихся в настоящее время антибактериальных препаратов. Не активен в отношении метициллинрезистентных стафилококков, а также хламидий, микоплазм.

Имипенем является антибиотиком резерва и предназначен для лечения тяжелых внутрибольничных инфекций (сепсис, перитонит, пневмония), особенно при устойчивости микробов к другим антибиотикам или при неустановленном возбудителе.

Меропенем, имеющий сходные с имипенемом микробиологические свойства и клиническую эффективность. В отличие от имипенема, меропенем не разрушается почечной дегидропептидазой-1 и применяется без циластатина.

Монобактамы

- **Азтреонам**

Препарат обладает бактерицидным действием и активен только в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Устойчив к действию бета-лактамаз грамотрицательных бактерий.

Азтреонам плохо всасывается при приеме внутрь; при парентеральном введении хорошо проникает в ткани, но плохо через гематоэнцефалический барьер

Препарат может назначаться для лечения инфекций различной локализации, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, особенно при непереносимости пенициллинов или цефалоспоринов, при наличии ограничений к применению аминогликозидов (пожилой возраст, нарушение функции почек).

АНТИБИОТИКИ ДРУГИХ ГРУПП

Аминогликозиды

Антибиотики бактерицидного и широкого спектра действия. Механизм действия связан с необратимым связыванием антибиотика с 30 S субъединицей рибосом в цитоплазме бактериальной клетки, в результате чего нарушается нормальный процесс считывания информации с РНК и образования белка. Все аминогликозиды действуют **только на внеклеточные микроорганизмы.**

Выделяют аминогликозиды трех поколений.

I поколение: стрептомицин, канамицин.

II поколение: гентамицин.

III поколение: тобрамицин, нетилмицин, амикацин, сизомицин.

- Препараты I поколения аминогликозидов в настоящее время практически не используются в клинической практике
- Препарат II поколения – **гентамицин**, является наиболее часто применяемым аминогликозидом. Препарат широкого спектра действия.
- Аминогликозиды III поколения обладают сходным с гентамицином спектром, но действуют также на микробы, устойчивые к последнему.
- Самый активный антибиотик - **нетилмицин**

- Все аминогликозиды очень плохо всасываются при приеме внутрь и назначаются только парентерально. Аминогликозиды неравномерно проникают в органы и ткани.
- Для аминогликозидов характерен небольшой терапевтический диапазон, т.е. разница между минимальной эффективной и минимальной токсической концентрациями.
- Аминогликозиды назначают в случае тяжелых, главным образом внутрибольничных инфекций (сепсис, эндокардит, пиелонефрит, перитонит), часто в комбинации с бета-лактамами антибиотиками.

Побочные эффекты аминогликозидов

- **Аминогликозиды являются потенциально токсичными антибиотиками.** Наиболее серьезными побочными эффектами являются **нефротоксичность** (как правило, обратимая) и **ототоксичность** (часто необратимая), проявляющаяся снижением слуха (вплоть до глухоты) и **вестибулярными расстройствами.**
- В последние годы проведены экспериментальные и контролируемые клинические исследования, показавшие, что при введении больным **суточной дозы аминогликозидов в один прием**, риск развития нефротоксического действия препаратов существенно снижается без уменьшения выраженности клинического эффекта

Макролиды

Содержат макроциклическое лактонное кольцо

Природные вещества:

- Эритромицин
- Олеандомицин
- Спирамицин
- Джозамицин
- Мидекамицин

Полусинтетические вещества

- Кларитромицин
- Рокситромицин
- Азитромицин
- Диритромицин

Наиболее часто применяемым препаратом является эритромицин. К нему чувствительны Грам+ и Грам-кокки, палочки дифтерии, хламидии, микоплазмы

Эритромицин – антибиотик резерва.

Макролиды подавляют синтез белка в бактериальной клетке, обратимо связываясь с 30 S субъединицей рибосом.

В зависимости от вида микроорганизма и концентрации антибиотика макролиды действуют бактерицидно или бактериостатически.

Тетрациклины

Антибиотики широкого спектра действия.

- Тетрациклин
- Окситетрациклин
- Морфоциклин
- Метациклин
- Доксициклин
- Миноциклин

Различают препараты короткого действия (6-8 час) – тетрациклин и окситетрациклин и длительного (12-24 час) – остальные.

Тетрациклины ингибируют синтез белка в микробной клетке, обратимо связываясь с 30 S субъединицей рибосом.

Обладают бактериостатическим типом действия.

Активны в отношении внутриклеточных микроорганизмов, дизентерии, брюшного тифа, спирохет, возбудителей чумы, холеры, риккетсий, хламидий.

Хорошо всасываются из ЖКТ, накапливаются в тканях.

Способны образовывать хелатные комплексы с двухвалентными ионами.

Побочные эффекты тетрациклинов

- Аллергические реакции
- Раздражение оболочек ЖКТ
- При введении в вену – тромбофлебиты
- Гепатотоксичность
- Катаболический эффект (выведение из организма аминокислот, витаминов и др.
- Депонируются в костной и зубной ткани, что вызывает нарушение образования скелета, окрашивание и повреждения зубов.
- Дисбактериоз и суперинфекции.

Линкозамины

- Линкомицин
- Клиндамицин

Механизм антимикробного действия линкозаминов заключается в подавлении белкового синтеза бактерий путем обратимого связывания с 50 S субъединицей рибосом, что приводит к нарушению образования пептидных связей.

Тип действия – бактериостатический.

Препараты активны, главным образом, в отношении анаэробов, включая *V.fragilis*, а также стафилококков и стрептококков.

Клиндамицин в несколько раз активнее линкомицина в отношении анаэробных микроорганизмов, а также лучше всасывается при приеме внутрь.

Линкозамины являются препаратами выбора при лечении инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами (инфекция брюшной полости и малого таза, эндометрит, абсцессы легкого и иной локализации). В качестве альтернативных средств применяются при стафилококковой инфекции.

Побочные эффекты линкозаминов

- Наиболее частыми побочными эффектами являются явления:
 - со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), среди которых наиболее опасен псевдомембранозный колит.
 - поражения печени,
 - аллергические реакции,
 - лейкопения.

Гликопептиды

- Ванкомицин
- Тейкопланин

Гликопептиды нарушают синтез клеточной стенки бактерий.

Гликопептиды обладают бактерицидным действием.

Гликопептиды высоко активны в отношении стафилококков (в том числе метициллинрезистентных), стрептококков, пневмококков, энтерококков (включая *E. faecium*), коринебактерий. Практически все штаммы грамположительных кокков (включая метициллинрезистентных стафилококков) чувствительны к гликопептидам; в процессе их применения не наблюдается развития резистентности бактерий.

Гликопептиды являются препаратами выбора при лечении инфекций, вызванных резистентными стафилококками или энтерококками. Ванкомицин при приеме внутрь используется для лечения псевдомембранозного колита, возникающего при применении некоторых антибиотиков.

Ванкомицин обладает нефротоксическими и ототоксическими свойствами, особенно при длительном применении (свыше 10 дней); реже наблюдаются аллергические реакции, нейтропения, тромбоцитопения, тромбофлебит.

Хлорамфеникол

-левомицетин

Антибиотик широкого спектра действия. Нарушает синтез белка в бактериальной клетке, обратимо связываясь с 50 S субъединицей рибосом.

В настоящее время хлорамфеникол не является средством выбора и рассматривается только в качестве альтернативного средства при резистентности к другим антибиотикам.

Объяснением являются следующие причины:

- бактериостатический характер действия, в результате чего повышен риск развития устойчивых форм в процессе лечения;
- сроки применения препарата ограничены 10-14 днями из-за риска развития токсических эффектов;
- большая частота побочных эффектов (тошнота, рвота, диарея), требующих отмены препарата;
- риск развития не частых, но потенциально очень серьезных побочных эффектов (апластическая анемия, агранулоцитоз, периферические невриты, неврит зрительного нерва, нарушение функции дыхания у новорожденных).

Полимиксины

- Полимиксин В
- Полимиксин Е (колистин)

Механизм действия полимиксинов связан с повреждением цитоплазматической мембраны микробной клетки.

Полимиксины высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Не активны в отношении грамположительных микроорганизмов и анаэробов.

Полимиксины являются высокотоксичными препаратами, поэтому их применение в настоящее время ограничено случаями тяжелой грамотрицательной инфекции (в основном синегнойная палочка, клебсиелла, энтеробактер) при устойчивости ко всем остальным антибактериальным средствам.

Наиболее тяжелые побочные эффекты при применении полимиксинов - нефротоксичность, нейротоксичность, аллергические реакции, лихорадка, диарея

АЗАЛИДЫ

- Азалиды — антибиотики широкого спектра. Наиболее известен *азитромицин*, способный депонироваться в фагоцитах и действовать на поглощённые ими бактерии, а также легко проникать в различные клетки организма. Механизмы антимикробной активности аналогичны таковым у макролидов.

Благодарю за внимание!