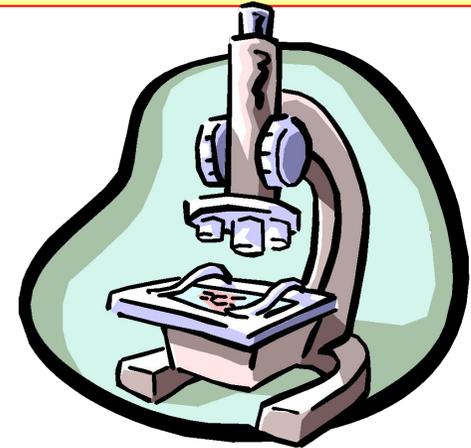
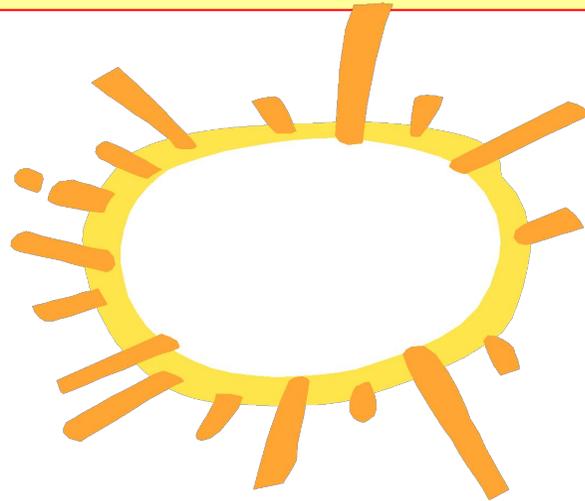


Лекция

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА



СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

КЛАССИФИКАЦИЯ:

1. Сульфаниламиды (бактеростатические)
2. Производные хиноксалина (бактерицидные)
3. Производные нитрофурана (бактерицидные)
4. Производные 8-оксихинолина
5. Производные нафтиридина (бактеростатические)
6. Группа хинолонов и фторхинолонов
5. Производные нитроимидазола (бактерицидные)

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

Уступают по активности антибиотикам, но имеют преимущества:

- 1 Малая токсичность (можно применять в амбулаторной практике)
- 2 Нет противопоказаний в детском возрасте
- 3 Относительно низкие цены

Препараты обладают бактериостатическим противомикробным эффектом (в условиях иммунодефицита не активны), активны только против делящихся штаммов.

Механизм действия СА:

1 Конкурентное ингибирование ПАБК.

Функция ПАБК - субстрат для построения фолиевой кислоты). ПАБК + птерин + глутаминовая кислота = дигидрофолиевая кислота. Реакцию катализирует фермент фолатсинтетаза. Дигидрофолиевая кислота + 2 протона водорода = тетрагидрофолиевая кислота (коэнзим F). Реакция идет под действием фермента фолатредуктазы. Коэнзим F необходим для активации одноуглеродных соединений, которые используются при синтезе азотистых оснований. Отсутствие или недостаток азотистых оснований приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот и, следовательно белков микробной клетки.

2 Конкурентное связывание птерина.

3 Ингибирование фолатсинтетазы.

Из механизма действия СА следует:

1. Препараты **действуют только в высоких концентрациях** (концентрация препарата в месте действия должна превышать концентрацию ПАБК в десятки и сотни раз)
2. СА **малотоксичны для животных клеток** (в том числе для клеток человека) из-за того, что в животных клетках не происходит синтез дигидрофолиевой кислоты (она захватывается готовой). Но в печени происходит гидрирование дигидрофолиевой кислоты под действием фолатредуктазы.
3. В средах с высокими концентрациями ПАБК противомикробная активность препаратов снижается (**нецелесообразно использовать в гнойном очаге**)
4. **Микроорганизмы становятся резистентным** к действию СА, если синтезируют ПАБК в больших количествах.

Спектр действия СА - широкий:

1. Грамм (-) и Грамм (+) кокки,
2. Грамм (-) бактерии,
3. Возбудитель холеры,
4. Хламидии (возбудитель трахомы),
5. Простейшие (возбудитель малярии и токсоплазмоза),
6. Актиномицеты (возбудители глубоких системных микозов).

Ограниченное действия в отношении:

1. Синегнойной палочки,
2. Бруцеллы,
3. Энтерококков.

Классификации СА

1 По всасыванию

<p>Плохо всасываются (оказывают только местное действие)</p>	<p>Хорошо всасываются</p>
<p>Фталазол, Сульгин, Дисульфурмин, Салазопроизводные (Салазопиридазин)</p>	<p>Все остальные</p>

2 По длительности эффекта

Тип действия	Среднего
Период полувыведения	10-24 ч
Ударная доза	2-3 г.
Поддерживающая доза	1-2 г.
Частота приема	2-4 в сутки
	Сульфазин, Метилсульфазин, Сульфаметоксазол

2 По длительности эффекта (продолжение)

Тип действия	Длительного
Период полувыведения	>24 ч
Ударная доза	1-2
Поддерживающая доза	0.5-1
Частота приема	1 в сутки
	Сульфамометаксин, Сульфапиридазин, Фтазин, Сульфадиметоксин

Сульфапиридазин и Сульфадиметоксин прочно связываются с белками плазмы, что приводит к накоплению (кумуляции) препаратов - пролонгированному действию

2 По длительности эффекта (продолжение)

Тип действия	Сверхдлительного
<u>Экстремальные случаи:</u>	
Ударная доза	1
Поддерживающая доза	0.25
Частота приема	<u>1 в сутки</u>
<u>Хронические случаи:</u>	
Ударная доза	2
Поддерживающая доза	2
Частота приема	<u>1 раз в неделю</u>
	Сульфален

СА длительного и сверхдлительного действия – более токсичны

Бактрим (Бисептол)

Триметоприм (80 мг) - ингибитор фолатредуктазы +
СА (400 мг) - ингибирует фолатсинтетазу.

За счет комбинированного действия Бисептол
действует на 60-95% штаммов (обычные препараты
действуют на 60% штаммов).

Метаболизируется в токсические вещества (эпоксиды).

Побочное действие: Лейкопения, агранулоцитоз,
тромбоцитопения.

Противопоказания:

- 1 Беременность
- 2 Заболевания кроветворных органов

Применение сульфаниламидов

- 1 Инфекции мочевыводящих путей (кишечная палочка, протей) - острые и хронические циститы, пиелиты.
- 2 Бактериальная дизентерия (не всасывающиеся СА - Фталазол, Сульгин). В тяжелых случаях назначается Бисептол (2 таблетки 2 раза в день в течении 5 дней).
- 3 Профилактика менингококковой инфекции
- 4 Инфекции желчевыводящих путей (холецистит, холангит) - применяется Сульфален, Сульфапиридазин.
- 5 Рожистое воспаление - местное и системное применение
- 6 Инфекции глаз (конъюнктивиты, блефариты) - применяется Альбуцид
- 7 Инфекции верхних дыхательных путей.
- 8 Трахома (местно и системно)
- 9 Малярия - Сульфазин (+ противомаларийные препараты др. групп)
- 10 Токсоплазмоз (+ кортикостероиды)
- 11 Глубокие микозы
- 12 Сепсис - Этазол-натрий, Норсульфазол-натрий (1-2 г 5-10% раствора).
- 13 Неспецифический язвенный колит

Салазопроизводные

Распадаются на салазовую кислоту (противовоспалительное действие) и сульфаниламид (противомикробное действие).

Побочные эффекты:

- 1 Диспептические расстройства
- 2 Нарушения центральной нервной системы (1%)
- 3 Аллергии (5-10%)
- 4 Нарушение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения)
- 5 Гемолитическая анемия (редко)
- 6 Полиневриты (исчезают после отмены)
- 7 Поражения почек (5%). Выражается в ознобе (повышение температуры), гематурии, болях в пояснице.

Сульфаниламиды могут выпадать в осадок, их ацетилированные производные плохо растворимы в кислой среде. **Меры профилактики побочных явлений:** Щелочное питье, не рекомендуются кислые продукты (уменьшение риска кристаллурии). Назначается сода (5-10 г/сутки) и поливитаминные препараты (особенно витамины группы В).

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА

1. **Хиноксидин** (таблетки),
2. **Диоксидин** (внутривенно, внутрь полостей).

Препараты обладают бактерицидным действием и применяются при тяжелых формах гнойно-некротических процессов.

Спектр действия - широкий: протей, синегнойная палочка, палочка Фридлиндера, кишечная палочка, стафилококк, стрептококки, стафилококки, возбудители газовой гангрены и дизентерии. Действует на штаммы, устойчивые к антибиотикам и сульфаниламидам.

Применяются:

- 1 Инфекций мочевыводящих путей
- 2 Желчевыводящих путей
- 3 Легких и плевры
- 4 Сепсис
- 5 Местное применение при ожогах и язвах.

В детской практике не показаны.

Побочное действие:

- 1 Диспептические расстройства
- 2 Аллергии
- 3 Судороги икроножных мышц

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

Фурациллин,
Фурадонин,
Фуразолидон,
Фуразолин,
Фурагин

По противомикробной активности близки к антибиотику Тетрациклину.
По механизму - нарушение митохондриального дыхания, ингибирование цикла трикарбоновых кислот.

Спектр действия широкий:

1. Гр (-) и Гр (+) бактерии,
2. Патологические грибы,
3. Крупные вирусы,
4. Трихомонады,
5. Лямблии.

Достоинства нитрофуранов:

1. Высокая противомикробная активность,
2. Широкий спектр,
3. Низкая токсичность,
4. Малая скорость развития устойчивости.

Кинетика - через 3 часа в моче определяются следующие доли исходного количества препарата:

Фурадонин 25%

Фуразолидон 8%

Фурациллин 1%

Фурадонин

Применяется внутрь для лечения инфекций мочевыводящих путей, при сепсисе, перитоните. Местно - для промывания гнойных ран.

Фурацилин

Обработка операционного поля, лечение химических и термических ожогов. Местное лечение тонзиллитов и отитов (полоскание), конъюнктивитов (глазные капли), инфекций мочевыводящих путей.

Фуразолидон

Применяется внутрь для лечения бактериальной дизентерии, сальмонеллеза, трихомониаза.

ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

Хинозол - местное лечение гнойных ран и язв.

Энтеросептол, Мексаформ (комбинированный препарат с Энтеросептолом),

Мексаза - лечение бактериальных дизентерий, диспепсий, связанных с бактериями.

5-НОК - лечение инфекций мочевыводящих путей (применяется редко по причине аллергий).

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОСЕМИКАРБАЗОНА

Фарингосепт - местное лечение тонзиллитов, стоматитов, подготовка к операциям на ротовой полости, носоглотке.

ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТИРИДИНА

Налидиксовая кислота, Невипрамон, Неграм.

Обладают бактериостатическим действием, активны в отношении Гр (-) флоры, хорошо всасываются. Применяются для лечения инфекций мочевыводящих путей, холециститов, энтероколитов. Быстро развивается устойчивость.

Группа хинолонов/фторхинолонов

Бактерицидный эффект, Концентрационно-зависимые, главное - $D_{сут}$.

I поколение (нефторированные хинолоны):

3 кислоты - налидиксовая, пипемидовая (Уротракин)

узкий спектр, препараты 2-го ряда при инфекции МВП и кишечника

Гр « - »

II поколение (фторхинолоны):

Гатифлоксацин (Гатиспан), Гемифлоксацин (Фактив),

Левифлоксацин (Таваник, Флорацид, Элефлокс), Ломефлоксацин,

Моксифлоксацин, Норфлоксацин, Офлоксацин (Заноцин,

Офлоцид), Пефлоксацин, Спарфлоксацин, Ципрофлоксацин

(Ципролон, Цифран ОД).

Гр « - »

Гр « + »

ципрофлоксацин + тинидазол = Цифран СТ

ПРОИЗВОДНЫЕ ФТОРХИНОЛОНА

Препарат	Ципро- флокс-ацин	Нор- флокс-ацин	О- флокс-ацин	Пе- флокс-ацин
$T_{1/2}$	4 часа	4 часа	7 часов	10 часа
Доза внутрь	0.25-0.75	0.4-0.6	0.2-0.4	0.2
Доза в/в	0.2	-	0.2	0.2

Все препараты применяются 2 раза в сутки

Спектр противомикробной активности очень

широкий, близок к цефалоспорином 4-го поколения

Механизм действия

Угнетения фермента ДНК-гиразы (отвечает за образование суперспирали) - раскручивание суперспирали (дополнительно действует на связи, образуемые этим ферментом) - неконтролируемый рост - разрушение микробной клетки.

Препараты эффективны в отношении:

1 Гр (-): кишечной палочки, клебсиеллы, протей, шигеллы, сальмонелл, энтеробактера, легионеллы, псевдомонады, гемофильной палочки, возбудителя менингита.

2 Гр (+) - эффективность переменна:

Золотистый и эпидермальный стафилококк - все препараты, а стрептококк групп А,В,С, пневмококк - офлоксацин и ципрофлоксацин.

3 Анаэробы (переменное действие): клостридия, бактероиды

4 Прочие: хламидия, микобактерия туберкулеза

Достоинства препаратов данной группы:

1 Очень широкий спектр

2 Хорошо проникают в органы и ткани, в том числе в спинномозговую жидкость (особенно при воспалении - легче в 1.5-2.0 раза).

3 Накапливаются в макрофагах

4 Можно вводить парэнтерально и энтерально (на 1-м этапе лечения - внутривенно, на 2-м этапе лечения - внутрь).

5 Незначительно связываются с белками - большие концентрации активного вещества

6 Действуют на штаммы, резистентные к другим антибиотикам.

7 Обладают бактерицидным действием - можно вводить при иммунодефиците.

8 Можно сочетать с пенициллинами, цефалоспоринами, аминогликозидами, клиндомицином, эритромицином, метронидазолом, ванкомицином.

Вследствие этих свойств фторхинолоны относятся к антибиотикам резерва

Применение:

1 Инфекции дыхательных путей ("уличные" - пневмококк, микоплазма, легионелла, "госпитальные" - синегнойная палочка, энтеробактер, протей)

2 Инфекции мочевыводящей системы (кишечная палочка, протей, энтерококк)

3 Инфекции половой системы (хламидия, гонококк, уреаплазма (+ Тетрациклин)).

4 Хирургические инфекции (аппендицит, перитонит, холецистит, панкреатит (внутривенно)).

5 Остеомиелит и гнойный артрит -
Ципрофлоксацин и Пефлоксацин

6 Бактериальные кишечные инфекции (шигелла, сальмонелла тифа)

Побочное действие (1-5%):

- 1 Диспептические расстройства
- 2 Головная боль
- 3 Артралгия
- 4 Фотосенсибилизация кожи
- 5 Эозинофилия

Противопоказания:

1. Беременность (применять по жизненным показаниям)
2. Дети до 14 лет (во время созревания костей препараты накапливаются в хрящевой зоне, что приводит к нарушениям скелета)
3. Эпилепсия (абсолютное противопоказание, так как препараты обладают антагонизмом ГАМК - могут вызвать судороги)

Лекарственные взаимодействия (1-4)

При одновременном применении с антацидами и другими препаратами, содержащими ионы магния, цинка, железа, висмута, может снижаться биодоступность хинолонов вследствие образования невсасывающихся хелатных комплексов.

Могут замедлять элиминацию метилксантинов и повышать риск их токсических эффектов.

При сопутствующем применении НПВС, производных нитроимидазола и метилксантинов повышается риск нейротоксических эффектов.

Лекарственные взаимодействия (2-4)

Хинолоны проявляют антагонизм с производными нитрофурана, поэтому следует избегать комбинаций этих препаратов.

Хинолоны I поколения, ципрофлоксацин и норфлоксацин могут нарушать метаболизм **непрямых антикоагулянтов** в печени, что приводит к увеличению протромбинового времени и риску кровотечений. При одновременном применении может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Лекарственные взаимодействия (3-4)

Повышают кардиотоксичность препаратов, удлиняющих интервал QT на электрокардиограмме, так как увеличивается риск развития сердечных аритмий.

При одновременном назначении с глюкокортикоидами повышается риск разрывов сухожилий, особенно у пожилых.

Лекарственные взаимодействия (4-4)

При назначении ципрофлоксацина, норфлоксацина и пефлоксацина совместно с препаратами, **ощелачивающими мочу** (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), увеличивается риск кристаллурии и нефротоксических эффектов.

При одновременном применении с **азлоциллином и циметидином** в связи со снижением канальцевой секреции замедляется элиминация фторхинолонов и повышаются их концентрации в крови.

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СПИРОХЕТОЗОВ - трепанематозы

1 **Базовая группа** (наиболее выраженный эффект) - природные пенициллины (Бензилпенициллина калиевая, натриевая и новокаиновая соль, Бициллин-1,3,5) Развития устойчивости возбудителя сифилиса не установлено. Применяются на всех стадиях лечения.

2 **Резервные** (при непереносимости пенициллина)

Полусинтетические пенициллины: Оксациллин и Ампициллин

Цефалоспорины 1-го поколения

Тетрациклины: Тетрациклин, Олететрин, Доксициклин (Вибромицин)

Макролиды: Эритромицин

Препараты Висмута: Бийохинол и Бисмоверол применяются для лечения скрытых форм (поздних) и третичных форм. Бийохинол и Бисмоверол уступают пенициллинам по активности, в чистом виде не помогают (применяются в комплексной терапии).

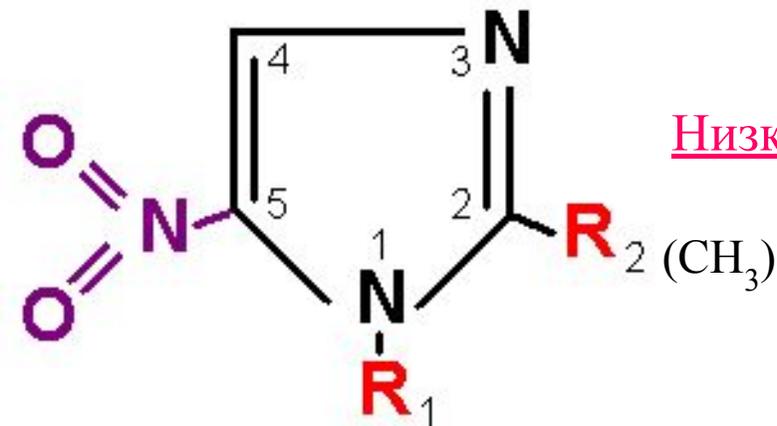
Побочные эффекты:

1 Поражение слизистых и кожи

2 Поражение печени и почек (редко)

J01XD03

Низкомолекулярные 5-нитро-имидазолы (12)



ПРЕПАРАТЫ

Метронидазол (60-е гг.)

Тинидазол

Секнидазол

Орнидазол (90-е гг.)

Ниморазол

Панидазол,

Ронидазол

R₁

CH₂CH₂OH

CH₂CH₂SO₂C₂H₅

CH₂CH(OH)CH₃

CH₂CH(OH)CH₂Cl

T_{1/2}

7

11,5

20

13

Биодоступность 90 %, проникновение в ткани, жидкости и внутрь клеток – 70-94% от уровня в крови.

TC_{max} = 2 часа.

Связь с белками – 15%

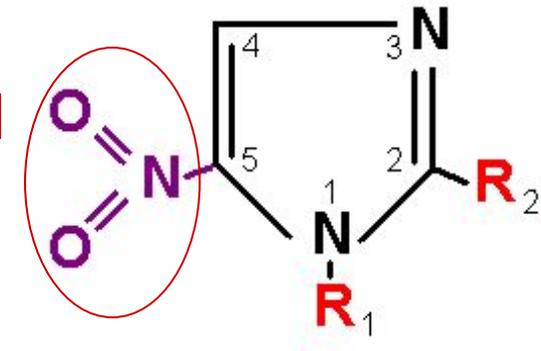
Выведение метаболитов:

Почки – 65 %

Желчь – 22 %

Атом галогена в молекуле орнидазола обеспечивает ему высокую биодоступность, способность проникать внутрь клеток и преодолевать микробную резистентность.

МЕХАНИЗМ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИМИДАЗОЛОВ



Восстановление нитрогруппы микробными
нитроредуктазами в анаэробных условиях

- Синтез свободных радикалов, повреждающих ДНК
- Нарушение репликации и транскрипции ДНК →
- Угнетение синтеза белка и деградация микробной ДНК
- Нарушение клеточного дыхания

Орнидазол

Спектр активности:

Простейшие

Трихомонады (*Trichomonas vaginalis*),

Лямблии (*Lamblia intestinalis*, *Giardia lamblia*),

Амебы (*E.histolytica*), **Лейшмании** (*Leishmania* spp.).

Облигатные и факультативные анаэробы

(Грам «+», Грам «-», микроаэрофилы)

Бактероиды (включая *Bacteroides fragilis*),

Клостридии (включая *Clostridium difficile*),

Фузобактерии, Эубактерии, Пептострептококки,

Пептококки (*P.niger*), **Гарднереллы** (*G.vaginalis*).

Не влияет на: **аэробные бактерии, микобактерии, грибы, вирусы и прионы**

Показания к назначению

Трихомоноз, бак.вагиноз, неспецифический уретрит, лямблиоз, балантидиаз, амебиаз.

Периоперационная профилактика при интраабдоминальных вмешательствах.

Анаэробные или смешанные аэробно-анаэробные инфекции различной локализации: брюшная полость; малый таз; кожа; мягкие ткани; кости и суставы; нижние дыхательные пути; полость рта; ЦНС и др.

ДОЗА -3x1 или 1x2 (5 дней), детям – 25 мг/кг однократно

Отличия Орнидазола от Метронидазола

Трихопол (метронидазол, Польфарма С.А.) – лидер среди фальсификатов ЛП в РФ в I полугодии 2006 года.

Эффективность при трихомониазе - 93 - 100% (у метронидазола – 73 - 95 %)

Безопасность: лучшая переносимость.
У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не нужна коррекция дозы.
Не увеличивает интервал Q-T, не аритмогенен.
Нет сульфирамоподобных реакций на алкоголь.

Удобство применения:
Более короткий курс лечения (не 7 дней, а 5 дней).

Орнидазол

Взаимодействия

- + Расширяет возможности β -лактаминов, фторхинолонов, макролидов, аминогликозидов, ванкомицина, СА.
- Вытесняет из связи с альбуминами непрямые антикоагулянты и противоэпилептические средства

Противопоказания

- Гиперчувствительность, заболевания ЦНС
- Беременность (I триместр) и лактация