

ВНИМАНИЕ!

Лекция началась !!!

Химиотерапия

Часть II

к.м.н., доцент Хмара Л.Е.

Бета-лактамы антибиотики.

Цефалоспорины

- Бактерицидный тип действия
- Широкий спектр активности
- Стабильность к бета-лактамазам
- Пролонгированное действие
- Синергизм с аминогликозидами
- Простота и удобство дозирования
- Возможность применения в стационаре и поликлинике
- Небольшая частота побочных эффектов

Цефалоспорины

Путь введения	I	II	III	IV
Парентеральный	цефалотин цефалоридин	цефуроксим цефамандол	цефотаксим цефоперазон # цефтазидим # цефтриаксон	цефпиром цефепим
энтеральный	цефалексин цефадроксил	цефаклор цефуроксима аксетил	цефподоксим проксетил цефетамед пивоксил цефиксим цефтибутен	-

Цефалоспорины I поколения

- Г «+» кокки, кокки, продуцирующие бета-лактамазы
- Не активны в отношении гемофильной палочки
- Применяют при стафилококковой инфекции как альтернативу пеницилиназоустойчивым пеницилинам
- Предоперационная подготовка — для

Цефалоспорины II поколения

- Повышенная активность в отношении G⁻ «-» бактерий
- Стабильны в отношении бета лактамаз G⁻ «-» бактерий
- Некоторые активны в отношении анаэробов
- Применяются при инфекциях дыхательных путей, синуситах, отитах, тонзиллитах, инфекциях мочевыводящих

Цефалоспорины III поколения

- Имеют более высокую активность в отношении Г «-» энтеробактерий, гемофильной палочки, нейсерий по сравнению со 2 поколением
- Активны в отношении синегнойной палочки цефтазидим и цефоперазон
- Применяют для лечения тяжелых госпитальных и негоспитальных инфекций, вызванных Г «-» бактериями

Цефалоспорины IV поколения

- Высокая активность в отношении Г «-» бактерий
- Высокоактивны в отношении синегнойной палочки
- На стафилококки активность сопоставима с I и II поколением
- Применяют при тяжелых инфекциях — пневмонии, сепсис, перитонит

Сравнительная характеристика цефалоспоринов

поколение	спектр активности		устойчивость к β -лактамазам	
	«+» микрофлора	«-» микрофлора	«+» микрофлора	«-» микрофлора
	I	++++	+/-	+
II	+++	+++	+	
III	+++ / +++	++++	++	++
IV	++++	++++	++	++

Побочные эффекты цефалоспоринов

Аллергические реакции	Сыпь — 3-6% Зуд — 1-3% Анафилактический шок — менее 1%
Местные реакции	Флебиты — 3-4% Гиперемия и боль - 1-2%
ЖКТ	Диарея — 3-6% Тошнота — 3% Рвота — 2-3% Боли в животе - 1-1,5%
ЦНС	Головная боль — 1-5% Головокружение, парестезии, беспокойство - 1%
Отклонение в биохимических показателях крови	Увеличение трансаминаз — 3-8% Увеличение билирубина — 2% Увеличение мочевины - 1%
Гематологическая токсичность	Анемия — 1-2% Эозинофилия — 1-2% Лейкопения, тромбоцитопения - 0,5%

Карбапенемы

<i>Препараты</i>	<i>Спектр активности</i>	<i>Побочные эффекты</i>
Имипенем Меропенем	<p>Г «-» бактерии, в том числе большинство штаммов синегнойной палочки</p> <p>Г «+» кокки, в том числе продуцирующие пенициллиназу и метициллинрезистентные штаммы</p> <p>Клостридии</p> <p>Лептоспиры</p> <p>Анаэробы не образующие споры (бактероиды, пептококки, пептострептококки)</p> <p>Постантибиотический эффект 2-9 часов</p>	<p>ЖКТ — боль в животе, тошнота, рвота, диарея</p> <p>Зуд, сыпь, крапивница</p> <p>Реакции на месте введения</p> <p>Кровь — эозинофилия, обратимая тромбоцитопения, нейтропения</p> <p>ЦНС — головная боль, парестезии</p>

Монобактамы

<i>Препараты</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Спектр активности</i>
Азтреонам	Бактерицидный Нарушают синтез клеточной стенки	Г «-» кокки Г «-» бактерии эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, протей, гемофильная палочка, цитробактер, синегнойная палочка Перекрестная устойчивость к аминогликозидам

Макролиды

Препараты	Механизм действия	Спектр активности
<p>«Старые» Эритромицин 14 Олеандомицин 14 «Новые» Азитромицин 15 Йозамицин 16 Спирамицин 16 Рокситромицин 14 Мидекамицин 16 Кларитромицин 14 Натамицин</p>	<p>Бактериостатический Нарушают синтез белка микробной клетки — связывают 50S субъединицу рибосом Снижают активность т-РНК — нарушают образование полисомальных комплексов</p>	<p>Г «+» кокки — стафилококки, стрептококки, пневмококки Г «-» кокки — гонококки, менингококки Г «+» палочки — клостридии, коринебактерии Г «-» палочки бордетеллы, бруцеллы, гемофильная палочка Спирохеты Внутриклеточные патогены Азитромицин + шигеллы, сальмонеллы, кишечная палочка, бактериоиды, энтерококки, трихомонады Кларитромицин + геликобактер Мидекамицин + синегнойная палочка Натамицин п/грибковая активность</p>

Макролиды

- Постантибиотический эффект — действие, сохраняемое после удаления препарата — результат необратимого изменения рибосом микроорганизмов
- СубМПК эффекты — действие на микроорганизмы концентраций, не превышающих МПК (субингибирующие концентрации)
- Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие

Применение макролидов

- Инфекции дыхательных путей
- ЛОР инфекции
- Инфекции костей и мягких тканей
- ИППП
- Детские инфекции — коклюш, дифтерия
- Язвенная болезнь желудка и 12 пк
- Одонтогенные инфекции
- Токсоплазмоз — спиромицин

Линкозамиды

<i>Препараты</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Спектр активности</i>
Линкомицин Клиндамицин	Бактериостатический Нарушают синтез белка в микробной клетке, связывая активность 50S-субъединиц рибосом. (как у макролидов)	<ul style="list-style-type: none">• Г(+) кокки (в том числе продуцирующие пенициллиназу);• микоплазмы;• анаэробы не образующие споры• Г(-) бактерии

Линкозамиды — побочные эффекты

- Тромбофлебиты
- Раздражение кишечника
- Аллергические реакции
- Гепатотоксичность
- Быстрое введение — нервно-мышечный блок — не назначают с препаратами, нарушающими нервно-мышечную передачу (миорелаксанты, аминогликозиды, препараты магния)

Гликопептиды

<i>Препараты</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Спектр активности</i>
Ванкомицин Тейкопланин	Бактерицидный Нарушают синтез клеточной стенки, т.к. образуют комплексы с различными пептидными структурами ЦПМ микроорганизмов	Распространяется на большинство Г (+) бактерий, включая пенициллиназо-устойчивые и метициллин-резистентные

Гликопептиды применение

- Препараты резерва при тяжелых заболеваниях, вызванных чувствительной флорой (сепсис, эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония, менингит, болезни инфицированных катетеров, шунтов, клапанов)
- Строго соблюдать режим дозирования
- Терапевтический мониторинг

Гликопептиды - токсичность

- Псевдоаллергическая реакция — синдром красной шеи
- Нефротоксичность
- Ототоксичность (снижение слуха на высокочастотные звуки)
- Гематологическая токсичность — нейтропения через 1 неделю после начала лечения
- Тромбофлебит

Левомецетин

<i>Механизм действия</i>	<i>Особенности</i>	<i>Спектр активности</i>
бактериостатический Связывает 50S рибосом — нарушают синтез белка микробной клетки	<ul style="list-style-type: none">• способны хорошо преодолевать барьеры• быстро всасываются, распределяются• обладают выраженной токсичностью	Г «+» КОККИ И ПАЛОЧКИ Г «-» палочки, вибрионы Внутриклеточные возбудители Г «-» анаэробы

Левомицетин - применение

- Бактериальный менингит, абсцесс мозга
- Сальмонеллез, тиф, паратиф
- Анаэробная инфекция
- Риккетсиозы
- ООИ (чума, туляремия, бруцеллез)

Левомецетин — побочные эффекты

- Миелотоксичность
- У детей «Серый синдром» - отравление неметаболизированным левомецетином
- Раздражение ЖКТ, аноректальный синдром
- ЦНС спутанность сознания, слуховые, зрительные галлюцинации
- Расстройство кровообращения
- Неврит зрительного нерва — обратимая

Тетрациклины

<i>Препараты</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Спектр активности</i>
<p>естественные : Тетрациклин Окситетрациклин Хлортетрациклин</p> <p>полусинтетические Метациклин Доксициклин Миноциклин Морфоциклин</p>	<p>Бактерио-статический</p> <p>Нарушают синтез белка</p>	<p>Г(+) и Г(-) кокки и палочки</p> <p>Спирохеты: трепонемы, лептоспиры.</p> <p>Внутриклеточные патогены: хламидии, риккетсии, микоплазмы</p> <p>Некоторые простейшие: амебы, трихомонады, кокцидии</p>

Тетрациклины - применение

- Препараты резерва
- ООИ — чума, холера, бруцеллез, туляремия, боррелиоз, сибирская язва, сыпной тиф)
- Остеомиелиты
- Хламидиоз, микоплазмоз

Тетрациклины - токсичность

- Повреждение быстрорегенерирующих тканей
- Катаболическое действие — гипотрофии
- Гепатотоксичность
- Нарушение развития костей , зубов
- Быстрое введение — СС коллапс
- У детей раннего возраста менингизм
- Синдром Фанкони (при длительном хранении)

Аминогликозиды - очень токсичны!!!

<i>Препараты</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Спектр активности</i>
<p>I. поколение (с 1943 г.)</p> <ul style="list-style-type: none">- Стрептомицин- Мономицин- Канамицин <p>II. поколение (с 1962 г.):</p> <ul style="list-style-type: none">- Гентамицин- Тобрамицин- Сизомицин <p>III. поколение:</p> <ul style="list-style-type: none">- Амикацин- Нетилмицин- Дибекацин	<p>Бактериостатический</p> <p>Нарушают синтез белка в микробной клетке</p> <p>Изменяют проницаемость ЦПМ микроорганизмов</p>	<p>Г(-) палочки</p> <p>возбудитель туберкулеза.</p> <p>II и III поколение действуют на синегнойную палочку</p> <p>анаэробы не чувствительны!!</p>

Спектиномицин

Механизм действия	Спектр активности	Побочные эффекты
<p data-bbox="19 364 637 678">Ингибирует синтез белка микробной клетки — связывает 30S рибосом — бактериостатический тип действия</p> <p data-bbox="19 756 637 963">Нарушает проницаемость ЦПМ — бактерицидный тип действия</p>	<p data-bbox="685 371 1265 1042">Г «-» микроорганизмы Наибольшая чувствительность в отношении Neisseria gonorrhoeae</p>	<p data-bbox="1294 371 1903 1092">Диспептические явления</p> <p data-bbox="1294 556 1903 699">Аллергические реакции</p> <p data-bbox="1294 742 1903 1092">При курсовом применении — повышение уровня трансаминаз</p>

Полимиксины - очень токсичны!!!

<i>Препараты</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Спектр активности</i>
<ul style="list-style-type: none">- Полимиксин В- Полимиксин М (колистатин)- Бацитрацин	<p>Бактерицидный</p> <p>Как детергенты нарушают ЦПМ</p>	<p>Г(-) бактерии</p>

Полимиксины токсичность

- Нейротоксичность — нарушение нервно-мышечной передачи, зрения, слуха
- Нефротоксичность
- Препараты резерва для лечения пневмонии, сепсиса, эндокардита
- Инфекции толстого и тонкого кишечника
- Местное применение — обработка ран, ожоговых поверхностей
- Осложненные инфекции мочевыводящих

Классификация токсичности антибиотиков

Антибиотики широкого дозирования	Антибиотики ограниченного дозирования	Антибиотики строгого дозирования
Доза может быть увеличена в 5-10 раз от средней	Доза может быть увеличена в 3-4 раз от средней	Доза может быть максимально превышена в 1,5 раза от средней
ПЕНИЦИЛЛИНЫ (кроме антисинегнойных)	ЦЕФАЛОСПОРИНЫ МАКРОЛИДЫ МОНОБАКТАМЫ КАРБАПЕНЕМЫ ФОСФОМИЦИН	АМИНОГЛИКОЗИДЫ ПОЛИМИКСИНЫ ЛЕВОМИЦЕТИН ЛИНКОЗАМИДЫ ТЕТРАЦИКЛИНЫ ГЛИКОПЕПТИДЫ ПОЛИЕНЫ РИСТОМИЦИН ГРИЗЕОФУЛЬВИН

*Продолжение
следует.....*