

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

КАФЕДРА ФАРАМАКОЛОГИИ

История применения химиотерапевтических средств

- В развитии химиотерапии можно проследить 3 периода: до Эрлиха(до 1891 г.), Эрлиха и после 1935 г., когда были открыты сульфаниламиды и антибиотики
- Пауль Эрлих – немецкий врач, химик– в 1909 г. впервые открыл антибактериальный препарат сальварсан.
- Герхард Домагк в 1935 г. ввел в практику красный стрептоцид, в 1939 г. получил Нобелевскую премию.
- О. Блэк и У. Альсберг в 1910 г. и А. Флеминг в 1928 г. открыли антибактериальное действие плесени.
- Х. Флори и Э. Чейн в 1940 г. выделили чистый пенициллин из культуры плесени, в 1942 г. получили Нобелевскую премию.
- З.В. Ермолова в 1942 г. в СССР открыла пенициллин.
- С. Ваксман в 1944 г. выделил стрептомицин.
- Барц в 1948 г. выделил левомицетин.
- Дугар в 1948 г. открыл хлортетрациклин.
- В 1948 г. Броцу открыл цефалоспорин.

Химиотерапевтические средства

- Химиотерапевтические средства-это лекарственные вещества, используемые для подавления жизнедеятельности и уничтожения микроорганизмов в тканях и средах больного, обладающие избирательным, этиотропным(действующим на причину) действием

Антибиотики

- Антибиотики – это вещества, продуцируемые микроорганизмами, высшими растениями, животными тканями в процессе их жизнедеятельности, а также полученные синтетически или полусинтетически и обладающие способностью оказывать на микроорганизмы избирательное бактериостатическое или бактерицидное действие.

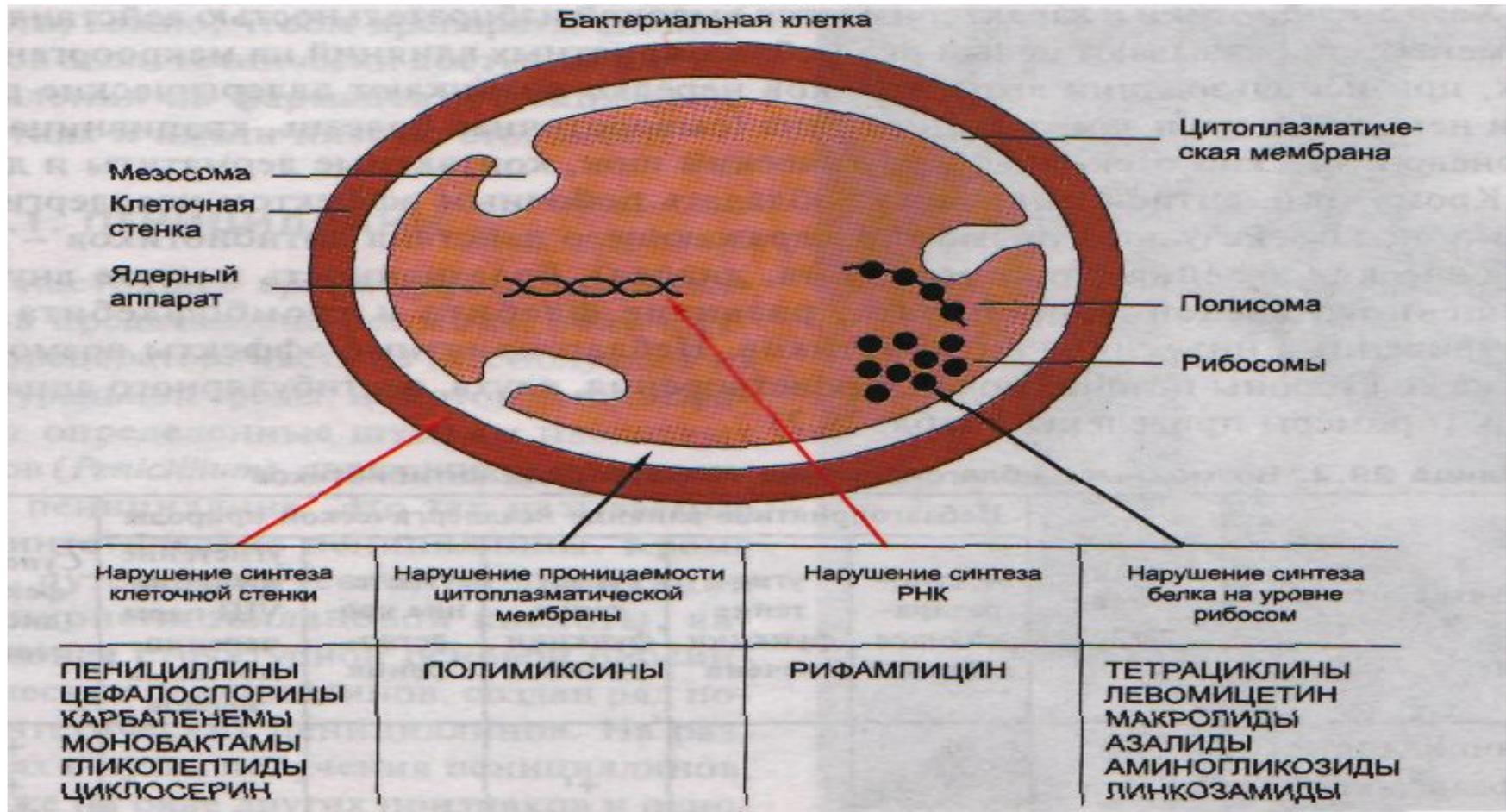
Общие принципы антибиотикотерапии

1. Антибиотики надо назначать в соответствии с чувствительностью к ним возбудителей заболевания.
2. Препарат нужно назначать в такой дозе и так вводить, чтобы обеспечить его среднюю терапевтическую концентрацию в тканях и жидкостях макроорганизма на протяжении всего курса терапии.
3. Выбор антибиотика, его дозы и пути введения должен исключить или существенно уменьшить повреждающее действие на макроорганизм.

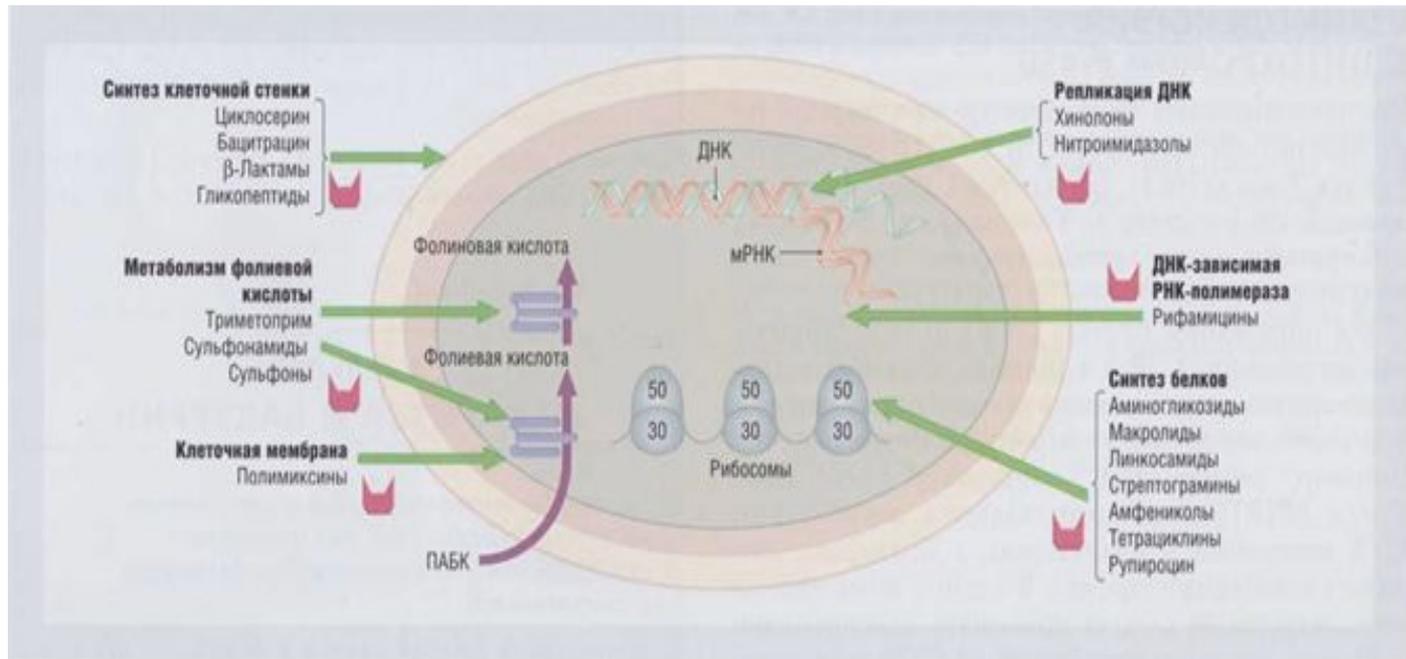
Классификация антибактериальных средств

- Антибиотики
- Сульфаниламиды
- Хинолоны
- Разные синтетические средства
- Противосифилитические средства
- Противотуберкулезные средства

Механизм действия антибиотиков



Место действия различных антибиотиков



ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота;
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота;
ПАБК — парааминобензойная кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота.

Классификация антибиотиков по механизму действия

1. Бактерицидные препараты нарушающие синтез микробной стенки (бета-лактамы, гликопептиды)
2. Бактерицидные препараты нарушающие функции цитоплазматической мембраны (полимиксины)
3. Бактерицидно-бактериостатические препараты нарушающие функции цитоплазматической мембраны и синтез белков и нуклеиновых кислот (макролиды, аминогликозиды)
4. Бактериостатические препараты нарушающие синтез белков и нуклеиновых кислот (левомицетины, тетрациклины, линкозамиды, фузидин, рифампицин, сульфаниламиды)

Классификация по спектру действия

- С преимущественным действием на грамположительные микроорганизмы (линкозамиды, синтетические пенициллины, фузидин, ванкомицин)
- С преимущественным действием на грамотрицательные микроорганизмы (монобактамы, циклические полипептиды)
- Широкого спектра действия (аминогликозиды, левомецетины, тетрациклины, карбапенемы, цефалоспорины)

Бета-лактамыные антибиотики

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы: имипенем, меропенем
- Монобактамы: азтреонам

Классификация пенициллинов

- Пенициллины природные: бензилпенициллин (калиевая, натриевая и новокаиновая соли), бициллин 1 и 5, феноксиметилпенициллин
- Пенициллины полусинтетические: аминопенициллины: ампициллин, амоксициллин
- Изоксазолпенициллины: оксациллин, клоксациллин
- Карбоксипенициллины: карбенициллин, тикарциллин
- Уреидопенициллины: азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин

Цефалоспорины (ЦС)

- ЦС – производные 7-аминоцефалоспороановой кислоты, выделенной из *Cephalosporium*.
- Впервые ЦС выделен в 1948 году Brotzu из плесени *Cephalosporium*.
- ЦС – антибиотики широкого спектра действия.
- Побочные эффекты ЦС: аллергия (18%), головная боль, тошнота, стоматит, глоссит, гепатотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность, лейкопения, тромбоцитопения, флебит при в/в введении.

Классификация цефалоспоринов

Поко- ление	Парентеральные	Оральные
1	Цефазолин (кефзол), цефалотин, цефалоридин	Цефалексин (кефлекс), цефадроксил, цефрадин
2	Цефуроксим (зинацеф), цефамандол, цефокситин	Цефаклор, цефуроксим- аксетил
3	Цефотаксим (клафоран), цефтриаксон, цефоперазон, цефтазидим (фортум)	Цефиксим, цефподоксим, цефтибутен
4	Цефпиром, цефепим (максипим)	

Спектр действия бета-лактамов

Группы препаратов	Показания
Природные пенициллины	Пневмококковые, менингококковые и гонококковые инфекции, сифилис, клещевой боррелиоз, лептоспироз
Изоксазолпенициллины	Стафилококковые инфекции
Аминопенициллины	Инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, хеликобактериоз желудка
Карбоксипенициллины, уреидопенициллины	Синегнойные инфекции
Цефалоспорины	Действуют на все микроорганизмы, кроме энтерококков, хламидий и микоплазм.
Карбапенемы	Все бактериальные инфекции
Монобактамы	Инфекции, вызванные кишечной палочкой, клебсиеллами, ролтеем, морганеллами

Противопоказания бета-лактамов

Группы препаратов	Противопоказания
Природные, амино- и изоксазолпенициллины	Аллергия к пенициллинам
Карбокси- и уреидопенициллины	Аллергия к пенициллинам, сердечная и почечная недостаточность, колит
Цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы	Аллергия к бета-лактамам

Классификация макролидов

- 1 поколение: эритромицин, олеандомицин
- 2 поколение: спиромицин, рокситромицин (рулид), кларитромицин (клацид), джозамицин
- 3 поколение: азитромицин (сумамед)

Классификация аминогликозидов

1 поколение: стрептомицин,
неомицин, канамицин

2 поколение: гентамицин,
тобрамицин, нетилмицин

3 поколение амикацин

4 поколение изепамицин

Побочные эффекты

Макролидов	Аминогликозидов
<ul style="list-style-type: none">• Диспепсия• Стоматит, гингивит• Холестаз, желтуха• Флебит при в/в введении	<ul style="list-style-type: none">• Ототоксичность (10-25%)• Нефротоксичность (8-26%)• Нейро-мышечная блокада• Нарушение всасывания из кишечника• Аллергические реакции• Флебиты при в/в введении

Классификация хинолонов

- **Нефторированные хинолоны:** налидиксовая кислота, оксалиновая кислота, пипемидиевая кислота
- **Фторхинолоны:**
 - 1 поколение: норфлоксацин (нолицин), ломефлоксацин (максаквин), офлоксацин (таривид), пефлоксацин (абактал), цiproфлоксацин (ципролет), флероксацин, энаксацин
 - 2 поколение: левофлоксацин (таваник), спарфлоксацин, руфлоксацин, эноксацин
 - 3 поколение: моксифлоксацин (авелокс), клинафлоксацин, тровафлоксацин

Основные свойства фторхинолонов

- 1. широкий спектр антибактер.действия
- 2. бактерицидный тип действия
- 3. устойчивость к бета-лактамазам
- 4. высокая противомикробная активность
- 5. медленное привыкание микроорганизмов
- 6. высокая биодоступность при приеме внутрь
- 7. продолжительность действия 12 часов и более
- 8. низкая токсичность и хорошая переносимость

Спектр действия

- Широкий спектр действия, активны в отношении большинства грамотрицательных бактерий: кокки (гоно и менингококки), кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, гемофильная и синегнойная палочки, хламидии, клебсиеллы, псевдомонады, легионеллы, бруцеллы.
- Не действуют на спирохеты, листерии, анаэробы.

Побочные эффекты хинолонов и фторхинолонов

Хинолонов	Фторхинолонов
<ul style="list-style-type: none">• Диспепсия• Аллергии• Йодизм, бромизм• Невриты	<ul style="list-style-type: none">• Диспепсия• Аллергии, фотосенсибилизация• Гепатотоксичность• Нейротоксичность• Артралгии• Дисбактериоз

Показания к применению фторхинолонов

- Инфекции мочевыводящих путей, инфекции передаваемые половым путём, кишечные инфекции, инфекции желчевыводящих путей, хирургические, гинекологические инфекции, инфекции ЦНС, туберкулёз, профилактика инфекций (эндокардит, офтальмологические инфекции, оперативные вмешательства и др.)

Бактерициды и их побочные эффекты

Группы препаратов	Побочные эффекты
Нитроимидазолы: метронидазол, тинидазол, орнидазол	Диспепсия, кариес Аллергические реакции Лейкопения, нейтропения Гепатотоксичность Тератогенность
Полипептиды: полимиксин М и В	Нефротоксичность Нейротоксичность Нейро-мышечная блокада Томбоцитопения Гипокалиемиа, гипокальциемиа

Бактериостатики

Классификация тетрациклинов:

- Естественные: окситетрациклин, тетрациклин
- Полусинтетические: метациклин, доксициклин, моноциклин

Классификация хлорамфениколов:

левомицетин-основание, левомицетин-стеарат, левомицетин-пальминат, левомицетин-сукцинат

Побочные эффекты

Тетрациклинов	Левомецетинов
<ul style="list-style-type: none">• Миелотоксичность (лейкопения, анемия, тромбоцитопения)• Гепатотоксичность• Поражение зубов• Остановка роста у детей• Сердечная недостаточность при в/в введении• Менингизм• Дисбактериоз, суперинфекция• Ототоксичность	<ul style="list-style-type: none">• Миелотоксичность (лейкопения, анемия, тромбоцитопения)• Гемолиз• Серый синдром новорожденный• Дисбактериоз, суперинфекция

Классификация сульфаниламидов

- 1. Для резорбтивного действия** (хорошо всасывающиеся):
 - Непродолжительного действия: сульфадимезин, этазол, сульфазин, уросульфан
 - Длительного действия: сульфапиридазин, сульфадиметоксин
 - Сверхдлительного действия: сульфален
- 2. Действующие в просвете кишечника** (плохо всасывающиеся): фталазол
- 3. Для местного применения:** сульфацил-натрий (альбуцид), сульфазин
- 4. Комбинированные препараты:** ко-тримоксазол (сульфаметоксазол+триметоприм), лидаприм (сульфаметрол+триметоприм), сульфатон (сульфамонометоксин+триметоприм)

Применение сульфаниламидов

Показания	Побочные эффекты
<ul style="list-style-type: none">• Пневмоцистная пневмония при СПИДе• Мочевые инфекции• Токсоплазмоз, бруцеллез• Кишечные инфекции	<ul style="list-style-type: none">• Нефротоксичность• Метгемоглобинемия• Гипербилирубинемия, желтуха• Синдром системной красной волчанки• Аллергические реакции• Невриты• Фолиевый дефицит• Тератогенность

Проблемы антибиотикорезистентности

- Основным ограничением эффективности антимикробных препаратов является способность микроорганизмов вырабатывать устойчивость (резистентность) к их действию. Резистентность бывает естественной (врожденной) или приобретенной. Этот процесс ускоряется при необоснованном и избыточном применении антимикробных препаратов в качестве средств профилактики в медицине, средств самолечения широкими кругами населения, средств лечения и стимуляции роста животных и птиц в сельском хозяйстве.
- Другим феноменом является формирование устойчивости не только у микробов, но и среди представителей сапрофитной микрофлоры, не являющихся этиологически значимыми. Этот феномен получил название «сопутствующий ущерб» антибиотикотерапии.

Проблемы антибиотикорезистентности

- Распространение антибиотикорезистентных возбудителей инфекций находится в прямой зависимости от количества назначаемых антибиотиков и широты их антимикробного спектра. Определяющим составляющим сдерживания антибиотикорезистентности является разумное ограничение потребления антибиотиков в амбулаторной практике и рационализация их использования.

Типы антибиотикорезистентности

- По биохимическому механизму различают 4 типа резистентности.
- 1. Энзиматическая инактивация антибиотиков. Ферменты, опосредующие резистентность, могут разрушать активный центр препаратов (β -лактамазы) или вызывать их модификации, приводящие к утрате биологической активности (таким образом инактивируются аминогликозиды, макролиды, левомецетин, клиндамицин).
- 2. Изменение структуры чувствительных к действию антибиотиков мишеней. Изменение структуры бактериальных гираз в результате мутаций опосредует резистентность к хинолонам, РНК-синтетаз-резистентность к рифампицину, пенициллинсвязывающих белков – к бета-лактамам, рибосом – к аминогликозидам и макролидам

Типы антибиотикорезистентности

- 3. Формирование «обходного» пути метаболизма при синтезе микроорганизмом фермента, нечувствительного к ингибции (резистентность к сульфаниламидам).
- 4. Снижение проницаемости микробной стенки (одна из причин формирования полирезистентных штаммов)

Классификация нитрофуранов

- Нитрофурал (фурацилин)
- Нитрофурантоин (фурагин)
- Фуралтадон (фуразолин)
- Нифурател (макмирор)
- Нифуроксазид (эрссефурил)
- Фуразидин (фурагин)
- Фуразолидон

Нежелательные эффекты нитрофуранов

- Диспепсия
- Аллергии
- Артериальная гипертензия
- Нейротоксикоз
- Гепатотоксичность, холестаза
- Антабусоподобный эффект (непереносимость алкоголя)
- Гемолиз у новорожденных

Классификация бактериостатиков

- 8-оксихинолины: нитроксолин (5-НОК)
- Гликопептиды: ванкомицин, тейкопланин
- Оксазолиденоны: линезолид
- Фузидиевая кислота
- Линкозамиды: линкомицин, клиндамицин

Побочные эффекты бактериостатиков

Группы препаратов	Побочные эффекты
8-оксихинолины	Диспепсия
Гликопептиды	Ототоксичность, нефротоксичность, аллергии, миелотоксичность
Оксазолиденоны	Аллергии
Фузидиевая кислота	Диспепсия, аллергия, желтуха
Линкозамиды	Псевдомембранозный колит, гепатотоксичность, миелотоксичность, аллергии

Классификация противотуберкулезных средств

- Синтетические средства: изониазид, пиразинамид, этионамид, протионамид, этамбутол, тиацетазон, натрия пара-аминосалицилат, бепаск
- Антибиотики: рифампицин, циклосерин, стрептомицин, канамицин, флоримицин

Побочные эффекты туберкулостатиков

Препараты	Побочные эффекты
Изониазид	Судороги, невриты, аллергия
Рифампицин	Диспепсия, желтуха, аллергия, суперинфекция
Стрептомицин	Невриты, ототоксичность, аллергия, суперинфекция
Этамбутол	Неврит, слепота, аллергия
Этионамид	Диспепсия, аллергия
Канамицин	Глухота, нефротоксичность, аллергия, суперинфекция
Циклосерин	Судороги, аллергия
ПАСК	Диспепсия, аллергия

Классификация противогрибковых средств

Для лечения **системных микозов**:

- Антибиотики: амфотерицин В, микогептин, гризеофульвин
- Имидазолы: миконазол, кетоконазол
- Триазолы: итраконазол, флуконазол
- Другие средства: тербинафин, нитрофунгин, йодиды

Для лечения **кандидамикоза**:

- Антибиотики: нистатин, леворин, амфотерицин В
- Имидазолы: миконазол, клотримазол

Побочные эффекты противогрибковых средств

Препараты	Побочные эффекты
Антибиотики системного действия	Диспепсия, лихорадка, артериальная гипотензия, нефротоксичность, анемия, нейротоксичность, аллергия, тромбофлебит
Имидазолы	Тромбофлебит, диспепсия, анемия, гипонатриемия, лейкопения, аллергия
Триазолы	Диспепсия, гепатотоксичность, сыпь, головная боль, аллергия
Йодиды	Йодизм, аллергия
Тербинафин, нитрофунгин	Диспепсия, артралгия, крапивница

Классификация противовирусных средств

1. Синтетические средства:

- Аналоги нуклеозидов: ацикловир, ганцикловир, зидовудин, видарабин, трифлуридин, идоксуридин
- Адамантаны (блокаторы M2-каналов): мидантан, амантадин, ремантадин
- Другие средства: арбидол, фоскарнет, метисазон, оксолин, амиксин, саквинавир, рибавирин

2. Биологические вещества: интерферон-альфа, -бета, -гамма

Показания и побочные эффекты противовирусных средств

Препараты	Показания	Побочные эффекты
Аналоги нуклеозидов	Герпес, СПИД, цитомегаловирус, ветряная оспа	Диспепсия, нейротоксичность, нефротоксичность
Блокаторы M2-каналов	Грипп типа А и В	Головная боль, раздражительность
Интерфероны, рибавирин, ламивудин	Гепатит В и С, рассеянный склероз	Гриппоподобный синдром, анемия, лейкопения, диспепсия

Противопротозойные средства

- **Противомалярийные средства:** хингамин, примахин, хлоридин, хинин, сульфаниламиды, мефлохин
- **Противоамебные средства:** метронидазол, эметин, тетрациклины, хиниофон
- **Противолямблиозные средства:** метронидазол, фуразолидон, акрихин, аминохинол
- **Противотрихомоназные средства:** метронидазол, тинидазол, трихомонацид, фуразолидон
- **Противотоксоплазмозные средства:** хлоридин, сульфадимезин, пентамидин
- **Противолейшманиозные средства:** солюсурьмин, натрия стибоглюконат, метронидазол

Противомаларийные средства

- Гематошизотропные средства: хингамин (делагил), галохин (циклохин), гидроксихлорохин (плаквенил), амодиахин (камохин), хлоридин (пириметамин), хинин, мефлохин, сульфаниламиды (сульфазин, сульфапиридазин, сульфадиметоксин, сульфален, сульфадоксин), сульфоны (дапсон), тетрациклины (доксциклин)

Противомаларийные средства

- Гистошизотропные средства:
хлоридин, примахин
- Гамонотропные средства:
примахин, хлоридин

Побочные эффекты противомаларийных средств

Препараты	Побочные эффекты
Хингамин	Дерматит, диспепсия, головокружения, ретинопатия, лейкопения, желтуха
Хинин	Головокружение, глухота и слепота, нефротоксичность, диспепсия, диарея, аллергии
Мефлохин	Головная боль, головокружение, сыпь, диспепсия, судороги
Примахин	Диспепсия, метгемоглобинемия, лейкопения, агранулоцитоз, гемолиз

Средства для лечения амебиаза

- Амёбициды универсальные: метронидазол
- Амёбициды прямого действия: хиниофон
- Амёбициды непрямого действия:
тетрациклины
- Амёбициды, действующие на амёб в печени и стенке кишечника: эметина гидрохлорид (ипекакуана)
- Амёбициды, действующие на амёб в печени: хингамин

Побочные эффекты противоамебных средств

Препараты	Побочные эффекты
Хиниофон	Диарея, неврит зрительного нерва
Метронидазол	Гепатотоксичность, аллергии
Эметин	Тахикардия, аритмия сердца, боли в сердце, гипотония, диспепсия, диарея, слабость, тремор, невралгия, гепатотоксичность, нефротоксичность
Тетрациклины	Гепатотоксичность, миелотоксичность

Противоглистные средства

- Клеточные яды: четыреххлористый этилен
- Нейро-мышечные блокаторы круглых червей: пирантел, пиперазин, левомизол, нафтамон
- Нейро-мышечные блокаторы плоских червей: пракзиквантел, фенасал, битионол
- Средства, действующие на энергетические процессы гельминтов: аминоакрихин, пирвиний, левамизол (декарис), мебендазол (вермокс)

Препараты для лечения нематодозов

Гельминтозы	мебендазол	пирантел	альбендазол	левализол	пиперазин	нафтамон	пирвиний	празиквантел
Аскаридоз (аскариды)	+	+	+	+	+	+		
Энтеробиоз (острицы)	+	+	+		+		+	
Трихоцефалез (власоглав)	+		+					
Анкилостомидоз (анкилостомы)	+	+	+	+		+		
Стронгилоидоз (угрицы)	+		+		+			+
Трихостронгилоидоз (трихостронгилиды)		+	+	+	+	+		

Препараты для лечения цестодозов и трематодозов

Гельминтозы	фенасал	Трихло-рофен	Амино-акрихин	Празик-вантель
Дифиллоботриоз (широкий лентец)	+	+	+	+
Тениоз (вооруженный цепень)		+		+
Тениаринхоз (невооруженный цепень)	+	+	+	+
Гименолепидоз (карликовый цепень)	+	+	+	+
Метагонимоз (метагонимы)				+

Препараты для лечения внекишечных гельминтозов

Гельминтозы	Инвер- мектин	дит- разин	мебен- дазол	Празик- вантель	Анти- монил	Хлок- сил	Битио- нол	Альбен- дазол
Филяриотоз	+	+						
Трихинеллез			+					
Шистосомоз				+	+			
Фасциолез						+	+	
Описторхоз				+	+	+		
Клонорохоз				+	+	+		
Парагонимоз				+		+	+	+
Цистицеркоз			+					+
Эхинококкоз		+						+

Побочные эффекты противоглистных препаратов

Эффекты	Пирантел	Левамизол	мебендазол	Празиквантель	Пиперазин	Нафтомон	Фенасал	Альбендазол
Диспепсия	+		+	+	+		+	
Аллергия			+					
Головная боль	+			+	+			+
Бессонница								+
Диарея	+					+		+
Иммунодефицит		+						