

# Основы химиотерапии и химиопрофилактики

# Химиотерапевтические средства

- К химиотерапевтическим средствам относят **противомикробные** и **противопаразитарные** вещества, которые воздействуют на микроорганизмы и паразиты, находящиеся в различных тканях и внутренних органах.
- Применяются для **лечения и профилактики** инфекционных и паразитарных болезней, **химиотерапии** злокачественных новообразований.

- Основоположником химиотерапии является немецкий ученый ***П. Эрлих***.
- Он первым в **1907 году** синтезировал ряд соединений мышьяка и доказал их избирательное действие на возбудителя ***сифилиса***.
- **1928 г.** – английский бактериолог ***А. Флеминг*** открыл штамм плесневого гриба пенициллина, выделяющего химическое вещество «пенициллин»

# Химиотерапия инфекционных заболеваний

- это лечение бактериальных, вирусных, грибковых, протозойных инфекций с помощью химиотерапевтических препаратов, которые **избирательно** подавляют жизнедеятельность соответствующих инфекционных агентов в организме человека.
- **Избирательность действия** химиотерапевтических препаратов заключается в губительном воздействии только на микроорганизмы, не затрагивая (или затрагивая минимально) клетки макроорганизма.

# Особенности лечения химиотерапевтическими препаратами

- Лечение химиотерапевтическими средствами имеет свои особенности, т.к. при его проведении необходимо учитывать взаимодействие **не двух, а трех факторов**: ЛС, возбудитель заболевания и больной.
- Химиотерапевтические средства устраняют **причину заболевания**, уничтожая возбудителя или задерживая его рост.
- Химиотерапевтические средства должны обладать **избирательностью действия**, т.е. губительны для возбудителя, при этом не опасны для человека.

# Классификация антимикробных препаратов

- По спектру действия:
  - Антибактериальные
  - Противогрибковые
  - Противопротозойные
  - Противовирусные
  - Противоопухолевые
- Антибактериальные:
  - Узкого спектра действия - активен в отношении только небольшого количества микроорганизмов (грам+ или грам-)
  - Широкого спектра действия – действует на большое количество представителей обеих групп

# Классификация антимикробных препаратов

- По типу действия:
  - ***Микробоцидное*** - вызывают ***гибель*** бактериальных клеток
  - ***Микростатическое*** - ***подавляют или задерживают*** их рост или размножение.

# Классификация антимикробных препаратов

- Антибактериальные химиотерапевтические препараты разделяют на:
  - **антибиотики**, получаемые на основе продуктов метаболизма микроорганизмов, избирательно подавляющие жизнедеятельность других микроорганизмов, а также некоторых опухолей;
  - **синтетические антибактериальные препараты разного химического строения**, не встречаемые в живой природе, сходные с антибиотиками по антибактериальной активности.



# Механизм действия антибактериальных средств

- **Избирательность** действия антибактериальных препаратов объясняется отсутствием в макроорганизме мишеней, на которые воздействуют эти лекарственные средства.
- Таким образом, сохраняется жизнеспособность клеток человека, а антибактериальный препарат действует не на все, а на **определенные микроорганизмы**.
- При этом ингибируются жизненно важные структуры и процессы в бактериальной клетке.

# Механизм действия антибактериальных средств

- По механизму действия различают следующие группы химиотерапевтических препаратов:
  - **ингибиторы синтеза клеточной стенки бактерий** -  $\beta$ -лактамы (пенициллин, цефалоспорины, карбапенемы), гликопептиды;
  - **ингибиторы синтеза белка** на рибосомах бактерий - аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, оксазолидиноны, левомицетин (рибосомы бактериальных клеток отличаются от рибосом человека, что обеспечивает избирательность действия этой группы препаратов);
  - **ингибиторы синтеза и функций ЦПМ** - полиены, полимиксин, имидазолы;
  - **ингибиторы синтеза и функции нуклеиновых кислот** - сульфаниламиды, нитрофураны, рифампицины, фторхинолоны.

# Принципы антибактериальной терапии

Для эффективного и в то же время безопасного лечения инфекционных и паразитарных болезней следует учитывать **основные принципы антибактериальной терапии.**

- 1. микробиологический** - при химиотерапии необходимо пользоваться тем ЛС, к которому **чувствителен** возбудитель данной инфекционной болезни. Поэтому необходимо прежде всего установить точный диагноз и **чувствительность возбудителя** к лекарственному средству - **антибиотикограмму**
  - Лечение необходимо начинать как можно раньше после начала заболевания. При серьезных инфекциях, особенно внутрибольничных, когда очевидно наличие множественных возбудителей, следует как можно раньше начать лечение антибиотиками широкого спектра действия.

# Принципы антибактериальной терапии

- 2. Фармакологический** - дозы препаратов, пути и кратность введения, длительность лечения должны быть достаточными для эффективного воздействия на возбудителя
- 3. Клинический** - учитывают на сколько препарат будет безопасен для пациента с учетом индивидуальных особенностей состояния больного. При выборе антибиотика следует учитывать особенности его фармакокинетики (проникновение в различные органы, ткани, среды, через плаценту, в грудное молоко, скорость элиминации и др.), нежелательные эффекты и противопоказания.
- 4. Фармацевтический** – учитывать сроки годности и правила хранения препарата
- 5. Эпидемиологический** – учитывать состояние резистентности микробных штаммов, циркулирующих в данном отделении, стационаре

# Принципы антибактериальной терапии

- Необходимо знать разовые и суточные дозы антибиотиков, кратность введения, а также сроки лечения антибактериальными средствами при различных локализациях инфекции.
- Большинство инфекций поддается лечению одним лекарственным средством, но в ряде случаев рекомендуется комбинированная антимикробная терапия: когда возбудитель неизвестен или чувствительность возбудителя к антимикробным средствам варьирует, для достижения синергизма, при тяжелых и смешанных инфекциях, для уменьшения токсичности ЛС, т.к. в комбинациях берутся более низкие дозы каждого ЛС и в некоторых других случаях.
- Лечение острой неосложненной инфекции должно продолжаться не менее 72 часов после нормализации температуры и улучшения состояния. При локализованных инфекционных процессах, при сепсисе необходима более длительная терапия.
- Отменять ЛС необходимо одновременно, чтобы не возникало резистентных штаммов возбудителя.

# Основные причины, приводящие к утрате чувствительности микроорганизмов к антибиотикам

- а) микробы начинают вырабатывать ферменты, которые разрушают антибиотики, например бета-лактамазы, разрушающие пенициллиновые и цефалоспориновые антибиотики;
- б) изменяется проницаемость цитоплазматической мембраны микробов для антибиотиков (тетрациклинов, аминогликозидов, бета-лактамов), и препараты уже не могут проникать внутрь клетки и оказывать свое действие;
- в) у микроорганизмов изменяется структура определенных участков рибосом, белков или ферментов, с которыми ранее связывались антибиотики, что приводит к утрате эффекта (аминогликозиды, макролиды).

Возможны и другие причины, а также сочетание у одного микроба разных способов реализации устойчивости к антибиотикам.

# Борьба с развитием устойчивости

- **Преодолеть устойчивость** позволяет комбинированное применение антибиотиков, сочетание антибиотиков группы бета-лактамов с веществами, ингибирующими бета-лактамазы.
- Разработан и ряд **организационных мер**, предупреждающих быстрое развитие устойчивости:
  - запрет на применение антибиотиков без достаточных оснований,
  - строжайшее соблюдение асептики (режима), чтобы ограничить распространение резистентных штаммов по больнице и др.
- В качестве лечебных мероприятий должны включаться средства, **активизирующие защитные силы организма** – витамины, адаптогены, иммуностимуляторы.
- Необходимо также принимать меры по устранению или ослаблению нежелательного побочного действия химиотерапевтических ЛС.

# Осложнения, возникающие при лечении антибиотиками

- Связанные с **прямым отрицательным воздействием на организм человека** – токсическое действие.
  - Они связаны с химическим строением ЛС и их способностью поражать отдельные органы.
  - Их степень зависит от дозы и частоты применения.
  - Особенно подвержены дети, беременные, пациенты с нарушениями функций печени и почек.

*Например,*

гликопептиды (*ванкомицин* и др.) и аминогликозиды (*гентамицин* и др.) оказывают токсическое **воздействие на слуховой нерв**, вплоть до полной потери слуха;

**нефротоксичностью** обладают аминогликозиды, полимиксины, сульфаниламиды;

угнетают кроветворение – левомецетины, сульфаниламиды и т.д.

Аминогликозиды, тетрациклины, фторхинолоны (*ципрофлоксацин*, *норфлоксацин* и др.) опасны для развивающегося **плода** (токсическое и тератогенное действие) и могут оказывать на



# Осложнения, возникающие при лечении антибиотиками

- Общие (**неспецифические**) осложнения, возникающие при воздействии на иммунную систему - чаще всего проявляются в виде **аллергических реакций** разной формы и тяжести (сыпь на коже, зуд, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок).
  - В большинстве случаев эти осложнения наблюдаются при лечении бета-лактамами (**пенициллинами**), особенно у детей, страдающих аллергическими заболеваниями.

# Осложнения, возникающие при лечении антибиотиками

- Осложнения, связанные с **противомикробным действием антибиотиков**.
  - При длительном назначении антибиотиков внутрь подавляется нормальная микрофлора кишечника, нарушается синтез некоторых витаминов, угнетается иммунитет.
  - Кроме того, при гибели чувствительной к антибиотику кишечной палочки создаются благоприятные условия для размножения других микроорганизмов, устойчивых к антибиотику, например, золотистого стафилококка и дрожжеподобных грибов типа *Candida*.
  - Нарушения нормального баланса микрофлоры называется **дисбактериозом**.
  - В условиях дисбактериоза грибы, которые обычно являются сапрофитами, приобретают патогенные свойства и вызывают поражение слизистой оболочки кишечника и других органов.
  - Возникают кандидамикозы. Для профилактики и лечения кандидамикозов используются специальные противомикробные средства (нистатин и др.)

# Профилактика дисбактериоза

- Для профилактики и лечения дисбактериозов применяются **пробиотики**.
- Они представляют собой высушенные ЛС микроорганизмов кишечной флоры человека. Попадая в кишечник, микроорганизмы оживают и создают нормальную микрофлору, подавляя рост патогенных микроорганизмов.
- Их выпускают в виде сухих микробных масс во флаконах, ампулах, капсулах, таблетках, пакетах для перорального применения:
  - Бифидумбактерин,
  - Колибактерин,
  - Лактобактерин,
  - Линекс,
  - Биофлор и др.
- Их принимают за 20-30 минут до еды. Применяют при дисбактериозах, кишечных инфекциях, колитах, энтероколитах.

# Осложнения, возникающие при лечении антибиотиками

- **Эндотоксический (терапевтический) шок** – явление, которое возникает при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, и сопровождается временным ухудшением клинического состояния больного.
- Введение антибиотиков вызывает гибель и разрушение клеток грамотрицательных бактерий и высвобождение больших количеств **эндотоксина**

# Побочное действие антимикробных средств на микроорганизмы

- **Антибиотикорезистентность** – устойчивость микроорганизмов к антимикробным химиопрепаратам
- Резистентность м.б. **природной** и **приобретенной**
- **Природная устойчивость** - является постоянным видовым признаком и связана с отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или ее недоступностью.

*Например,*

*β-лактамы не действуют на микоплазмы, так как у этих микроорганизмов отсутствует клеточная стенка.*

*Грамотрицательные бактерии, имеющие малопроницаемую для крупных молекул мембрану, устойчивы к пенициллинам.*

# Побочное действие антимикробных средств на микроорганизмы

- **Приобретенная устойчивость** - свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть бактериальной популяции.
- Эта проблема весьма важна в медицине, особенно для борьбы с *внутрибольничными инфекциями*, вызываемыми высокорезистентными штаммами возбудителей.
- Формирование лекарственной устойчивости обусловлено генетически (*r-генов, R-плазмид*).
- Гены, кодирующие устойчивость к антибиотикам, могут располагаться как в хромосоме бактериальной клетки, так и в плазмидах и подвижных генетических элементах.
- Плазмиды могут передаваться между бактериями разных видов, поэтому может происходить быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности.