

ЛЕКЦИЯ на тему: «Химиотерапевтические средства»

Подготовила: доцент кафедры терапии и паразитологии АБиП, к. вет.н., Мельник Валентина Васильевна



Цель: изучить группы препаратов, относящихся к химиотерапевтическим средствам.

- План изучения лекции

- 1. Краткая история развития химиотерапии.
- 2. Классификации ХТС.
- 3. Принципы химиотерапии.
- 4. Побочные эффекты от применения ХТС.
- 5. Стратегия и тактика антибиотикотерапии.

Химиотерапевтические средства (ХТС)

Химиотерапевтические средства наиболее широко используют в медицине и ветеринарии, хотя они сравнительно «молодые» препараты, так как химиотерапия инфекционных и инвазионных болезней как направление появилось уже в наше столетие. Основоположник химиотерапии — П. Эрлих (1854-1915). В 1906 г. Он синтезировал и внедрил в практику первый химиопрепарат против сифилиса — сальварсан (от лат. *Salvare* — спасти). Именно он выдвинул и осуществил идею поиска лекарств, которые подобно «магическим пулям» убивали бы возбудителей болезни внутри организма, не причиняя вреда клеткам макроорганизма.

К химиотерапевтическим средствам в настоящее время относятся вещества, избирательно действующие на возбудителей болезней (бактерии, вирусы, клеточные паразиты, гельминты) и обладающие низкой (умеренной) токсичностью для макроорганизма, в силу чего возможно их введение непосредственно в организм (орально или парэнтерально).

История целенаправленного поиска и использования антибиотиков уходят в глубокую древность. По дошедшим до нас сведениям, ещё 3 500 лет назад в Китае пользовались заплесневелым творогом, а позднее и хлебом для лечения различных гнойных ран. В IX в.н.э. в Азербайджанской медицинской академии использовали различные растительные порошки с добавлением плесеней из хлеба, молочных продуктов, мёда.

Вплотную к открытию антибиотиков подошёл наш соотечественник А.Г. Полотебнов, сообщивший в 1872 году о лечении гнойных ран порошком из плесени спор гриба пенициллиум. Затем этим вопросом занимались Флеминг, Флори и Чейн (1940 г. получили химически чистый пенициллин), в нашей стране эту миссию выполнила Ермольева в 1942 г.

В настоящее время описано более 4 000 микроорганизмов, способных выделять антибиотические вещества. Вполне понятно, что их гораздо больше, в то же время в медицине и ветеринарии используется около 60 антибиотиков. Поиск этих уникальных лекарственных средств продолжается, как продолжается совершенствование технологии их получения с использованием генной инженерии.

Восьмидесятилетнее использование антибиотиков принесло громадную пользу здравоохранению и ветеринарии, которая, конечно, с лихвой перекрывает некоторые теневые эффекты этих препаратов. Эра антибиотиков продолжается.

Классификация ХТС в зависимости от действия на возбудителей заболеваний

1. Противомикробные средства:
 - антибиотики;
 - сульфаниламиды;
 - нитрофураны.
2. Противовирусные средства.
3. Противогрибковые средства.
4. Противопаразитарные средства:
 - а) антигельминтные средства:
 - противотрематодные;
 - противонематодные;
 - противоцестодные;
 - б) антипротозойные средства;
 - в) инсектоакарицидные средства.

Принципы химиотерапии

Химиотерапия инфекционных заболеваний осуществляется выше перечисленными группами химиотерапевтических средств. При выборе этих групп препаратов или химиотерапевтических средств (ТХС) необходимо учитывать:

1) химиотерапевтический индекс препарата (ТИ) — это отношение min терапевтической дозы к max переносимой дозе, выраженное в %:

$$ТИ = \frac{МГД}{МПД} \times 100\%$$

Чем ниже ТИ, тем выше лечебный эффект и ниже риск побочных эффектов.

- 2) Рациональный выбор лекарственных средств. Он базируется на основе клинического, бактериологического исследований, постановки диагноза, наличием или отсутствием аллергических реакций, чувствительности возбудителей к химиотерапевтическим средствам;
- 3) В отсутствие клинического улучшения в течение 2-3 дней препарат исключают из применения;
- 4) Выбор оптимальных доз, путей введения и интервалов между приёмами препарата, учитывают период полувыведения ($T^{1/2}$), а так же возраст, массу тела, состояние больного животного, локализацию и тяжесть инфекционного процесса, а также фармакокинетику с целью создания терапевтической концентрации препарата в крови.

- 5) Возможно раннее начало лечения. Для этого в первые дни заболевания назначают препараты широкого спектра действия. Первое введение — ударная доза (разовая в 2-3 раза увеличенная), но необходимо строго учитывать кратность введения. Например: препарата пенициллина элиминируются за 6 ч.
- 6) Определение оптимального курса лечения. При острых инфекционных заболеваниях действие химиотерапевтических средств проявляется быстрее, поэтому требуется более короткая интенсивная терапия, она должна ещё продолжаться 2-3 дня после исчезновения клинических признаков (5-7 дней).
При подострых и хронических инфекциях химиотерапевтические средства действуют медленнее, вследствие чего курс терапии продолжительный, а при необходимости его повторяют. Преждевременная отмена препаратов из группы химиотерапевтических средств способствуют возникновению рецидивов (7-10 дней перерыв 5 дней).
- 7) Комбинированное назначение химиотерапевтических средств используют с целью усиления лечебного эффекта, ослабления побочного действия и уменьшения вероятности развития устойчивых форм микробов (2-3 средства). Назначенные препараты должны обладать одним спектром действия, один из которых должен усиливать действие другого и устранять побочные эффекты. К ним более медленно развивается резистентность микроорганизмов. Показателями для комбинированного назначения химиотерапевтических средств служат:
 - тяжёлые инфекции;
 - смешанные инфекции вызываемые разными возбудителями;
 - необходимость предупредить развитие устойчивых форм микроорганизмов.

Классификация антибиотиков по происхождению:

Производные грибов — основной арсенал

- лучистые грибы — из них получают: пенициллины; цефалоспорины.
- актиномицеты — аминогликозиды
- стрептомицеты — тетрациклины, полиены, макролиды, стрептомицины.

Бактериального происхождения

- полипептиды

Растительного происхождения:

- из бессмертника песчаного получают - аренадин,
- из зверобоя — иманин,
- из хинного дерева - хинин,
- из шалфея — сальвин,

Животного происхождения:

- из молоков рыб получают — экмолин, а из экмолина синтезируют экмоновоциллин,
- из лейкоцитов — интерферон,
- из яичного белка — лизоцим.

Классификация антибиотиков по направленности действия

- Антимикробное или антибактериальное действие — пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, левомицетины, аминогликозиды, макролиды;
- Противогрибковое действие (фунгистатики и фунгициды)— полиены (нистатин, леворин, амфотерицин и др.);
- Противоопухолевые антибиотики — рубомицин, бруниомицин, оливомицин;
- Противопаразитарные — некоторые макролиды (ивомек, ивермектин, сококс и др.).
- Противовирусные – амиксин, амизон, циклоферон, ацикловир, полиоксидоний, ингавирин и др.

Классификация антибиотиков по типу действия

- Бактериостатики (приостанавливают рост и развитие микробов)
цефалоспорины, тетрациклины, левомицетины, макролиды и др.;
- Бактерицидные (убивают)
пенициллины, стрептомицины, полимиксины, некоторые аминогликозиды.

Классификация антибиотиков (а/б) по механизму действия:

- а/б, ингибирующие клеточную стенку микроорганизмов: пенициллины, цефалоспорины;
- а/б, ингибирующие синтез белка на уровне рибосом микроорганизмов: тетрациклины, левомицетины, макролиды, аминогликозиды;
- а/б, подавляющие синтез РНК: оливомицин, рифампицин;
- мембраноактивные: полиены - нистатин, леворин и др., полипептиды, полимиксины;
- нарушающие синтез ДНК: рубомицин;
- угнетающие процессы дыхания в микробной клетке: нитрофураны – фурагин, фуракрилин, фурацилин, фуразолидон и др.

На микроорганизмы действуют особые биологически активные вещества, выделяемые из массы продуктов обмена продуктов лучистых грибов, которые получают в чистом виде. Активность этих веществ измеряется в единицах действия (ЕД, %).

За 1 ЕД принимают минимальное количество антибиотиков, выраженное в микрограммах (мкг), которое подавляет рост и развитие стандартного штамма тест-микроба, (чаще на плотных средах).

В 1 ЕД может содержаться разное количество активного вещества в микрограммах.

1 ЕД = 1 мкг в тетрациклинах, аминогликозидах, макролидах.

1 грамм выше указанных а/б = 1 млн ЕД.

1 ЕД = 0,640 мкг — в пенициллинах, цефалоспоридах, нативных препаратах.

Классификация антибиотиков по химической структуре

I группа — антибиотики гетероциклической структуры, имеющие β -лактонное кольцо:

- пенициллины;
- цефалоспорины;

II группа — антибиотики, структура которых включает лактонное кольцо:

- эритромицин;
- олеандромицин;

III группа — антибиотики, структурную основу которых составляет четыре конденсированных ядра бензола:

- тетрациклины;

IV группа — производные ароматического ряда или производные нитробензола:

- Левомецетины или хлормецетины (хлорамфениколы).

V группа — антибиотики, содержащие аминсахара:

- аминогликозиды;
- макролиды;
- полиены;
- анзамицины.

VI группа — антибиотики из группы циклических полипептидов (содержат аминокислоты):

- полимиксины;
- грамицидин и др.

В большинстве случаев антибиотики назначают отдельно или в комбинации с сульфаниламидами, нитрофуранами, гормональными препаратами, витаминами.

В основном назначают препараты синергистического действия. При длительном применении антибиотиков появляются устойчивые штаммы микроорганизмов и эта устойчивость наследуется.

Классификация антибиотиков в зависимости от применения

- I группа — препараты *общего действия* на организм. Пути введения парентерально и энтерально. Относят основной арсенал антибиотиков.
- II группа — препараты (локального) *очагового применения*. Вводят в очаг инфекции, абсцесс и т.д.
- III группа — препараты *местного назначения*. Наносят на кожу, слизистые оболочки, на раневую поверхность, при дерматитах.

Побочные эффекты от применения антибиотиков:

- **Общие эффекты**, свойственные многим группам антибиотиков:
 - аллергическая реакция, крапивница, дерматиты, фарингиты,
 - авитаминозы;
 - у жвачных животных - атония и гипотония преджелудков;
 - переход острого течения заболевания в хроническое;
 - дисбактериозы с одновременным проявлением кандидомикоза.
- **Специфические эффекты**, свойственные каждой группе а/б, например: левомицетины обладают гематотоксическим эффектом, тетрациклины – гепатотоксическим, аминогликозиды – ототоксическим и т.д.

Стратегия и тактика антибиотикотерапии

Они направлены на повышение терапевтической эффективности антибиотиков, уменьшение их побочного действия на организм и снижение выработки устойчивости к ним у патогенных микроорганизмов. Это достигается тактическими (ближайшими) и стратегическими (на перспективу) мероприятиями.

Тактические мероприятия:

- Обязательное определение чувствительности микроорганизмов;
- Необходимо раннее начало лечения;
- Использование достаточных терапевтических доз препаратов;
- Соблюдение курса применения препаратов (не менее 4-5 дней);
- Использование сочетания синергидных препаратов;
- Выбор рациональных путей введения антибиотиков;
- Знание сроков циркуляции препаратов в организме;
- Учёт проявления побочных эффектов.

Стратегические мероприятия

направлены на более длительное сохранение лечебной ценности антибиотиков, что может быть достигнуто путем использования повседневных и резервных антибиотиков.

Инфекции	Антибиотики повседневные	Антибиотики резервные
Стафилококкозы	Пенициллины, тетрациклины	Гентамицин
Сальмонеллезы	Тетрациклины, неомицин	Левомецетин
Колибактереллезы	Тетрациклины, неомицин	Левомецетин
Пастереллезы	Пенициллины, тетрациклины	Гентамицин
Респираторный микоплазмоз	Тетрациклины, макролиды (подгруппа тилозины)	Гентамицин
Псевдомонозы	Полимиксины	Гентамицин

Если к этой схеме добавить сульфаниламиды и нитрофураны, то можно еще более длительно использовать те или иные препараты.

После применения курса лечения антибиотиками убой животных на мясо разрешен:

- через 1 сутки после прекращения лечения: пенициллином, олеандомицином, эритромицином;
- через 3 суток - после терапии левомицетином (хлорамфениколом), тетрациклином;
- через 6 суток – при лечении бициллином -3;
- через 7 суток - после стрептомицина, канамицина, гентамицина, неомицина:
- через 21 день – после инъектирования бициллина– 5;
- через 1 месяц - после применения дитетрациклина, дибиомицина.

Мясо животных подвергшихся лечению и вынужденно убитых используют только после предварительной обработки.

Если химиотерапевтические средства использовались в период вакцинации, то вакцинацию нужно повторить.

Спасибо за внимание

