

# **ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**



# Химиотерапевтические препараты

= лекарственные средства, которые избирательно подавляют развитие и размножение микроорганизмов в организме человека

# Важнейшие группы химиопрепаратов и механизм их действия

- ▶ Антибиотики
- ▶ Сульфаниламидные препараты
  - антиметаболиты фолиевой кислоты
- ▶ Органические и неорганические соединения металлов, серы и др.
  - инактивация ферментов микроорганизмов
- ▶ Препараты нитрофуранового ряда
  - нарушение биоэнергетических процессов бактериальной клетки

# АНТИБИОТИКИ



# Антибиотики

= препараты природного или синтетического происхождения, обладающие избирательной способностью подавлять или задерживать рост микроорганизмов

# Классификация антибиотиков по источнику получения

- ▶ Природные микробные
- ▶ Природные растительные
- ▶ Природные животного происхождения
- ▶ Полусинтетические
- ▶ Синтетические

# Природные микробные антибиотики

1. **Грибкового происхождения** – пенициллины (*Penicillium*) и цефалоспорины (*Cephalosporium*).
2. **Актиномицетного происхождения** – 80% антибиотиков (*Streptomyces*), актиномицеты: стрептомицин, тетрациклин, актиномицины
3. **Бактериального происхождения** (*Bacillus*, *Pseudomonas*): грамицидин, полимиксин, тиротрицин.

# Природные антибиотики растительного происхождения

- ▶ **Низшие растения** (лишайники) - усниновая кислота
- ▶ **Высшие растения** – фитонциды.

# Природные антибиотики животного происхождения

- ▶ Животные теплокровные  
позвоночные - лизоцим, эритроин,  
спермин
- ▶ Животные холоднокровные,  
позвоночные - экмолин, скваламин
- ▶ Насекомые - иридомирмецин,  
педерин

# Классификация антибиотиков по химической структуре

- ▶ I класс:  $\beta$ -лактамы
  - пенициллины
  - Цефалоспорины
  
- ▶ II класс: макролиды и линкозамиды
  - эритромицин
  - линкомицин

# Классификация антибиотиков по химической структуре

## ▶ III класс: **аминогликозиды**

- стрептомицин
- гентамицин,
- канамицин,

## ▶ IV класс: **тетрациклины**

- доксициклин

# Классификация антибиотиков по химической структуре

## ▶ V класс: полипептиды

- ПОЛИМИКСИН

## ▶ VI класс: полиены

- НИСТАТИН
- АМФОТЕРИЦИН В

# Классификация антибиотиков по химической структуре

- ▶ VII класс: рифамицины
  - Рифампицин
- ▶ Дополнительная группа
  - левомицетин
  - гризеофульвин

# Классификация антибиотиков по механизму действия

1. Нарушающие синтез клеточной стенки (β-лактамы)
2. Нарушающие структуру и синтез ЦПМ (полимиксин, полиены)

# Классификация антибиотиков по механизму действия

3. **Нарушающие синтез белка** – наиболее многочисленная группа (аминогликозиды, тетрациклины, макролиды)

4. **Нарушающие структуру и синтез нуклеиновых кислот**

- ▶ ДНК (хинолоны)
- ▶ РНК (рифампицин)

# Классификация антибиотиков по спектру действия

## 1. Узкого спектра действия

– действуют на отдельные виды или группы видов

## 2. Широкого спектра действия

– действуют на многие виды микроорганизмов

# Классификация антибиотиков по спектру действия

- ▶ *Антибактериальные* - цефалоспорины, – полимиксины
- ▶ *Антифунгальные* (противогрибковые), антимикотики
- ▶ *Противопротозойные* - метронидазол (трихопол)
- ▶ *Противоопухолевые* – рубомицин, актиномицин С, брунеомицин

# Классификация антибиотиков по типу действия

1. **Бактерицидные** (микробоцидные)  
– убивают бактерии (микроорганизмы)
2. **Бактериостатические** (микробостатические)  
– угнетают рост бактерий (микроорганизмов), но не убивают их

# Осложнения антибиотикотерапии

## Со стороны макроорганизма

### 1. Токсические реакции:

- ▶ прямое токсическое действие (органотропное),
- ▶ феномен обострения (Герца-Геймера).

### 2. Дисбактериоз:

- ▶ вторичные эндогенные инфекции, вызванные условно-патогенной микрофлорой,
- ▶ повышение восприимчивости к патогенным микробам.

### 3. Иммунопатологические реакции:

- ▶ аллергические,
- ▶ иммунодефицит.

### 4. Тератогенное действие.

# Осложнения антибиотикотерапии

## Со стороны микроорганизма

1. **Появление атипичных форм бактерий,** которые трудно идентифицировать (например – L-форм).
2. **Формирование антибиотикоустойчивости:**
  - ▶ через 1 – 3 года применения нового антибиотика появляются устойчивые бактерии,
  - ▶ через 10 – 20 лет применения нового антибиотика формируется полная устойчивость к препарату.

# **Определение чувствительности бактерий к антибиотикам**



# Метод дисков

Засев тестируемого штамма на чашку Петри газоном



Наложение стандартных дисков с антибиотиками



Инкубация

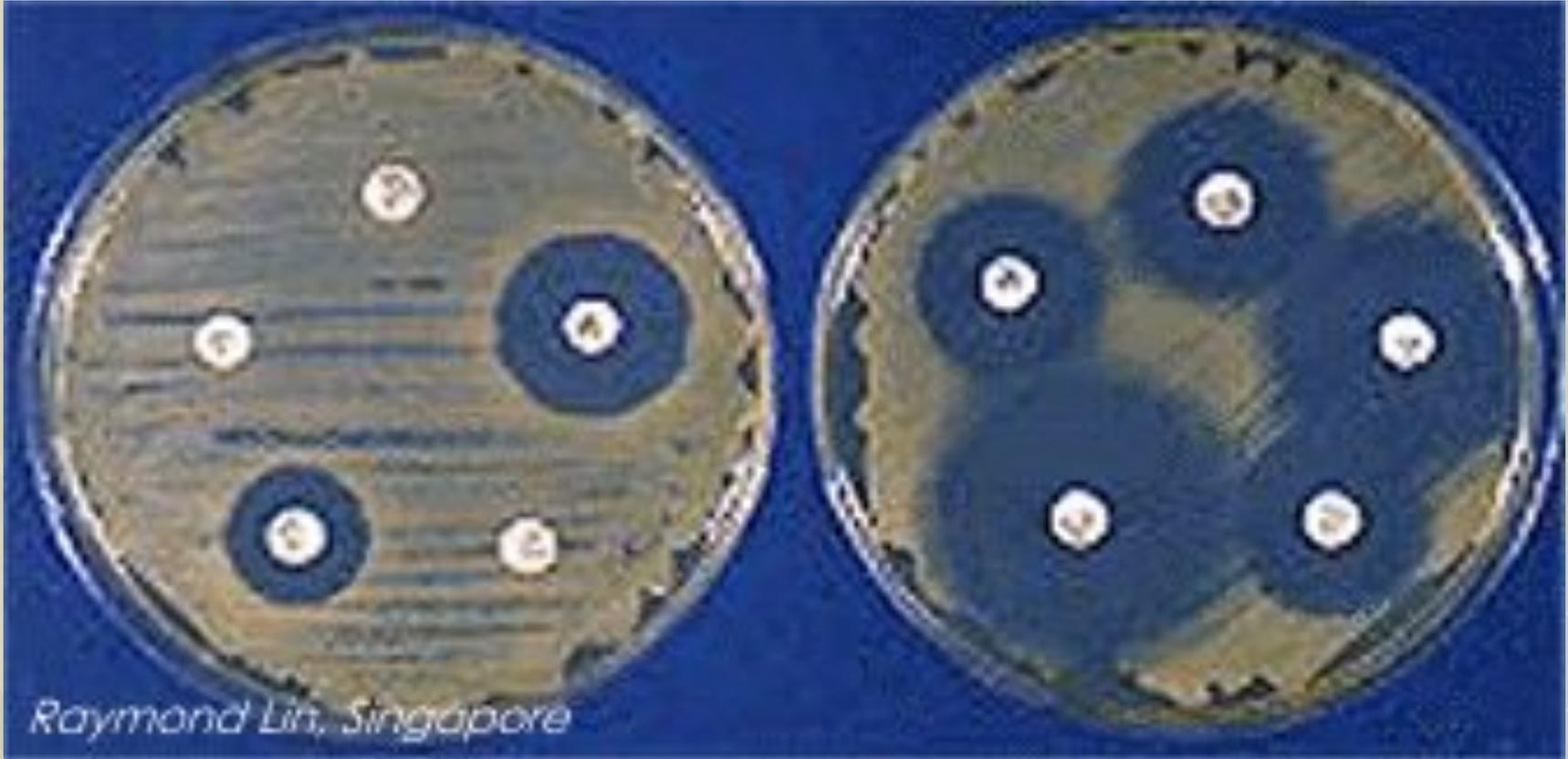


Замер зоны (диаметра) задержки роста



Вывод о чувствительности тестируемого штамма к каждому из применяемых антибиотиков (антибиотикограмма)

- ▶ высокая
- ▶ средняя
- ▶ низкая
- ▶ резистентность



*Raymond Lim, Singapore*

# Метод серийных разведений

Приготовление серии (обычно 8) двойных разведений антибиотика в питательной среде



Засев сред с разведениями антибиотика тестируемым штаммом



Инкубация



Учёт **бактериостатической концентрации** (**МИК – минимальной ингибирующей концентрации**) антибиотика по отношению к тестируемому штамму (максимальное разведение, в котором еще не наблюдается рост тестируемого штамма)



# Метод серийных разведений



Высев из разведений, в которых не наблюдается рост тестируемых штаммов на питательную среду без антибиотика



Инкубация



Учёт **бактерицидной концентрации** (МБК – **минимальной бактерицидной концентрации**) антибиотика по отношению к тестируемому штамму (максимальное разведение, высев из которого на питательную среду без антибиотика не дал роста).

# Химиотерапевтические препараты

- ▶ — вещества, созданные путем химического синтеза, не встречаются в живой природе, но похожи на антибиотики по механизму, типу и спектру действия.
- ▶ Наиболее значимые препараты:
  - \* **Сульфаниламиды**
  - \* **Аналоги изоникотиновой кислоты**
  - \* **Хинолоны и фторхинолоны**
  - \* **Имидазолы и нитроимидазолы**
  - \* **Нитрофураны**

# Сульфаниламиды

- ▶ основу их молекулы составляет **парааминогруппа**, поэтому они являются антагонистами парааминобензойной кислоты, необходимой бактериям для синтеза фолиевой кислоты (предшественника пуриновых и пиримидиновых оснований).
- ▶ бактериостатики,
- ▶ спектр действия – широкий: активны в отношении **стрептококков, менингококков, гонококков, кишечной палочки, возбудителей трахомы.**

# Сульфаниламиды

- ▶ Наиболее широко применялись *норсульфазол, сульфазин, сульфадимезин, сульфапиридазин, сульфамоно- и сульфадиметоксин.*
- ▶ В урологии используют *уросульфан.*
- ▶ В последнее время роль сульфаниламидов снижается из-за появления устойчивых штаммов.
- ▶ Единственным препаратом этой группы, который продолжает широко использоваться, является *Ко-тримоксазол (бактрим, бисептол).*

# Аналоги изоникотиновой кислоты

- ▶ = гидразиды (*изониазид, фтивазид, тубазид, метазид*),
- ▶ производные тиамида изоникотиновой кислоты (*этионамид, пропионамид*)
- ▶ обладают бактериостатическим действием в отношении микобактерий туберкулеза.

# Хинолоны

- ▶ = препараты, блокирующие процессы репликации и транскрипции.
- ▶ Первый препарат этого класса – **налидиксовая кислота** – ограниченный спектр действия, быстро развивается резистентность, применяется при лечении инфекций мочевыводящих путей (**производные хинолонтрикарбоновых кислот, производные хиноксалина**).

# Фторхинолоны

- ▶ ***ципрофлоксацин, норфлоксацин***
- ▶ фторированные соединения
- ▶ обладают бактерицидным действием,
- ▶ спектр - широкий,
- ▶ имеют разные способы введения,
- ▶ хорошо переносятся,
- ▶ высоко активны в месте введения.

# Имидазолы и нитроимидазолы

- ▶ **Имидазолы (клотримазол)**-  
противогрибковые препараты, действуют  
на уровне цитоплазматической  
мембраны.
- ▶ **Нитроимидазолы (метранидазол,  
трихопол)** – ДНК-тропные препараты.  
Особенно активны против анаэробных  
бактерий и простейших ( трихомонады,  
лямблии, дизентерийная амеба). Тип  
действия – микробоцидный.

# Нитрофураны

- ▶ *фуразолидон, фурациллин*
- ▶ ДНК-тропные препараты.
- ▶ Тип действия – цидный, спектр – широкий.
- ▶ Накапливаются в моче в высоких концентрациях.
- ▶ Применяются как уросептики для лечения инфекций мочевыводящих путей.

# Проблемы химиотерапии вирусных инфекций

По химическому составу и механизмам действия различают:

- ▶ химиопрепараты,
- ▶ интерфероны,
- ▶ индукторы эндогенных интерферонов,
- ▶ иммуномодуляторы.

# Противовирусные химиопрепараты

- ▶ – синтетические лекарственные средства, механизм действия которых заключается в избирательном подавлении отдельных этапов репродукции вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма.

# Основные противовирусные химиопрепараты:

## ▶ 1. Аномальные нуклеозиды:

- азидотимидин, ацикловир, ганцикловир, видарабин, идоксуридин, рибавирин, трифлюридин, цитарабин
- используются при инфекциях: герпес 1 и 2, герпес-зостер, РС-вирус, гепатит С, аденовирусные кератиты, цитомегалия, СПИД.

# Основные противовирусные химиопрепараты:

## ▶ 2. Производные адамантана:

- адопромин, амантадин, дейтифорин, ремантадин, тромантадин
- используются при инфекциях: грипп А и В, парагрипп, РС-вирус, герпес.

## ▶ 3. Синтетические аминокислоты:

- амбен, аминокапроновая кислота
- используются при инфекциях: ОРВИ, грипп А и В, парагрипп, РС-вирус.

# Основные противовирусные химиопрепараты:

## ▶ 4. Аналоги пирофосфата:

– фоскарнет

- используются при инфекциях: герпес 1 и 6, цитомегалия, гепатит В, СПИД.

## ▶ 5. Производные тиосемикарбазона:

– марборан, метисазон

- используются при оспе.

# Основные противовирусные химиопрепараты:

## ▶ 6. Вирулицидные препараты:

- оксолин, теброфен, флюореналь
- используются при инфекциях: грипп, герпес, риниты, аденовирусные кератиты.

## ▶ 7. Прочие препараты:

- пандовир, хельпин, арбидол
- используются при инфекциях: герпес, ветряная оспа, грипп А и В, ОРВИ.

# Интерфероны

- ▶ Белки со сходными свойствами, выделяемые клетками организма в ответ на вторжение вируса.
- ▶ Благодаря интерферонам клетки становятся невосприимчивыми по отношению к вирусу.
- ▶ В зависимости от типа клеток, в которых они образуются различают  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ -интерфероны

# Человеческий лейкоцитарный интерферон



# Индукторы интерферона

- ▶ — это вещества природного или синтетического происхождения, стимулирующие в организме человека продукцию собственного интерферона, который способствует формированию защитного барьера, препятствующего инфицированию организма вирусами и бактериями, а также регулирует состояние иммунной системы и ингибирует рост злокачественных клеток.
- ▶ Примеры: карбоксиметилакридон — СМА, неовир, полудан, амиксин, циклоферон, тилорон, кагоцел, йодантипирин, ридостин, алпизарин (магниферрин)

# Иммуномодуляторы

- ▶ — природные или синтетические вещества, способные оказывать регулирующее действие на иммунную систему.
- ▶ По характеру их влияния на иммунную систему их подразделяют на **иммуностимулирующие** и **иммуносупрессивные**.

# *ВАКЦИНЫ*

- ✓ препараты,  
содержащие антиген и  
применяемые для  
создания активного  
иммунитета.

# Общая классификация вакцин

- ▶ Живые (аттенуированные).
- ▶ Убитые (инактивированные).
- ▶ Химические:
  - компонентные или субклеточные (бактериальные)
  - субъединичные или субвирионные (вирусные).
- ▶ Молекулярные (анатоксины).
- ▶ Нового поколения:
  - синтетические,
  - генно-инженерные

# Живые вакцины (аттенуированные)

- **Получение:**
- отбор стойких спонтанных или индуцированных мутантов с пониженной вирулентностью и сохраненной иммуногенностью (*вакцинный штамм*).

# Живые вакцины (аттенуированные)

## Общая характеристика:

- поствакцинальный иммунитет ~ постинфекционному (т.к. формируется в результате *вакцинального процесса* – размножении в организме вакцинного штамма и воздействия его на иммунокомпетентные клетки),
- в большинстве случаев вводятся однократно,
- при иммунодефицитных состояниях – крайне опасны

# Убитые вакцины (инактивированные)

## Получение:

- инаktivация микроорганизма температурой, УФ или химическими веществами в условиях, исключающих денатурацию его антигенов.

# Убитые вакцины (инактивированные)

## *Общая характеристика:*

- более безопасны, но менее эффективны, чем живые вакцины

# ХИМИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ

(компонентные или субклеточные и  
субъединичные или субвирионные)

## ПОЛУЧЕНИЕ:

выделение протективных антигенов из **бактерий** (компонентные или субклеточные вакцины) или из **вирусов** (субъединичные или субвирионные вакцины) физико-химическими методами: осаждение спиртами, высаливанием нейтральными солями, хроматографическими способами, ультрацентрифугированием.

# ХИМИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ

*(компонентные или субклеточные и  
субъединичные или субвирионные)*

## *Общая характеристика:*

- наиболее безопасны,
- эффективность зависит от конкретного препарата

# Молекулярные вакцины (анатоксины или токсоиды)

## ▶ ПОЛУЧЕНИЕ:

- обработка белкового токсина 0,3% формалином при 37°C на протяжении 30 дней;
- в результате белковый токсин теряет свою ядовитость, но сохраняет иммуногенность.

## ▶ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА:

- самые эффективные вакцины.

# *Генно-инженерные или рекомбинантные вакцины:*

- ▶ Ген, отвечающий за выработку антигена патогенного микроорганизма вносят в геном клетки дрожжей или вируса осповакцины
- ▶ вакцина против гепатита В

# Применение вакцин

- ▶ Для профилактики  
(вакцинопрофилактика)
- ▶ Для лечения  
(вакцинотерапия)

# *Лечебно-профилактические сыворотки*

- Иммунная сыворотка («Диаферм») – содержит повышенную концентрацию антител
- Иммуноглобулин – содержит минимальное количество балластных веществ

# *Лечебно-профилактические сыворотки и иммуноглобулины*

✓ Гетерологичные  
(лошадиные)

✓ Гомологичные

ГОМОЛОГИЧНЫЕ лечебно-профилактические  
сыворотки и иммуноглобулины

**ДОНОРСКИЕ**

**ПЛАЦЕНТАРНЫЕ**

Специально  
иммунизи-  
рованных  
доноров

Обычные

# Нормальный человеческий иммуноглобулин

- Плацентарные  
сыворотки

- Обычные  
сыворотки  
(донорские)

Гомологичные