**ЛЕКЦИЯ 9: ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.**

**АНТИБИОТИКИ**

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

♦ Антибиотики

♦ Сульфаниламиды

♦ Разной химической структуры — производные:

• нафтиридина. Хинолоны. Фторхинолоны

• имидазола (метронидазол, тинидазол)

• 8-оксихинолина (хлорхинальдол, нитроксолин и др.)

• нитрофурана (фуразолидон, фурадонин и др.)

• хиноксалина (диоксидин, хиноксидин)

♦ По специальным показаниям:

• противотуберкулезные

• противосифилитические

• противопротозойные

• противомикозные

• противогельминтозные

• противовирусные

• противоопухолевые

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ

• **Рациональный выбор препарата** (в зависимости от чувствительности возбудителя заболевания, сопутствующих заболеваний, анамнеза и др.)

• **Раннее начало лечения**

• **Путь введения** (в зависимости от локализации, тяжести патологического процесса, сопутствующих заболеваний)

• **Выбор дозы** для создания терапевтической концентрации (в зависимости от массы, возраста, пола, сопутствующей патологии и др.)

• **Интервал введения** (в зависимости от фармакокинетических свойств препарата)

• **Длительность лечения** (принцип «шлейфа» — продолжение лечения до клинического и бактериологического выздоровления)

• **Комбинированное лечение**

• **Повышение иммунологической реактивности организма** (пробиотики, витаминопрепараты, иммуномодуляторы)

**АНТИБИОТИКИ**

Вещества преимущественно биологического происхождения (биосинтетические), их полусинтетические и синтетические аналоги, оказывающие повреждающее или губительное действие на чувствительные к ним микроорганизмы

По происхождению

• *Плесневые грибы* — пенициллины, цефалоспорины и др.

• *Лучистые грибы* — стрептомицин, левомицетин, тетрациклин

• *Бактерии* — грамицидин

• *Синтетические* аналоги и производные природных антибиотиков.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

По химической структуре

♦ Бета-лактамные — бета-лактамное кольцо (пенициллины, цефалоспорины, карбепенемы, монобактамы)

♦ Макролиды — лактонное кольцо (эритромицин) и азалиды (азитромицин)

♦ Тетрациклины — 4 кольца (тетрациклин, доксициклин и др.)

♦ Аминогликозиды — содержащие аминосахара (стрептомицин, гентацимин и др.)

♦ Линкозамиды (линкомицин и др.)

♦ Производные диоксиаминофенилпропана (левомицетин)

♦ Полимиксины — циклические полипептиды (полимиксин В)

♦ Полиены (амфотерицин В, нистатин и др.) и другие.

По антимикробному спектру

* С преимущественным действием на Гр+ микрофлору:
  + бета-лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, бета-лактамоподобные)
  + макролиды и азалиды
  + по специальным показаниям (рифампицины, линкозамины и др.)
* С преимущественным действием на Гр- микрофлору:
  + аминогликозиды
  + полимиксины
* Действующие на Гр+ и Гр- микрофлору:
  + тетрациклины
  + левомицетин
* Действующие на Гр+ и Гр- микрофлору и применяемые наружно
* Противогрибковые (полиены и др.)
* Противоопухолевые

По механизму действия

* Нарушение синтеза белков клеточной стенки: пенициллины, цефалоспорины, ристомицин и др.
* Нарушение проницаемости клеточной стенки: полимиксины, полиены
* Нарушение синтеза нуклеиновых кислот: рифампицин, гризеофульвин, противоопухолевые и др.
* Нарушение синтеза белка клетки: макролиды, аминогликозиды, тетрациклины, левомицетин, линкомицин и др.

По виду действия

* **Преимущественно бактерицидное** — пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и **фунгицидное действие** — полиены
* **Преимущественно бактериостатическое** — тетрациклины, левомицетин, макролиды

**Минимальная подавляющая концентрация** (МПК) — наименьшая концентрация антибиотика (в мг/л или мкг/мл), которая полностью подавляет видимый рост бактерий *in vitro*.

**Минимальная бактерицидная концентрация** (МБК) — наименьшая концентрация антибиотика (в мг/л или мкг/мл), которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9 % микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

• **Рациональный выбор антибиотика** (в зависимости от чувствительности возбудителя заболевания, сопутствующих заболеваний, аллергологического, медикаментозного анамнеза и др.)

• **Раннее начало лечения**

• **Путь введения** (в зависимости от локализации и тяжести процесса, сопутствующих заболеваний)

• **Выбор дозы для создания терапевтической концентрации** (в зависимости от массы тела, возраста, сопутствующих заболеваний)

• **Интервал введения** (в зависимости от фармакокинетических параметров)

• **Длительность лечения**: согласно рекомендациям ВОЗ, 1 препарат не более 5–7 дней; принцип «шлейфа»

**Постантибиотический эффект** (ПАЭ) — подавление жизнедеятельности микроорганизмов, продолжающееся после прекращения контакта с антибиотиком (минуты, часы)

• **Комбинированное лечение**: оправдано при смешанной инфекции, угрозе жизни чаще — бактерицидный с бактерицидным, бактериостатик с бактериостатиком

• **Повышение иммунологической реактивности организма** (пробиотики, витаминопрепараты, иммуномодуляторы)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

♦ **Развитие полирезистентности у микроорганизмов** (биологическая, видовая, вторичная, персистирующая, перекрестная)

♦ **Развитие аллергических реакций** (немедленного типа — бета-лактамные и др.; замедленного типа)

♦ **Прямые органотоксические эффекты** (нейро-, гепато-, миело-, нефротоксичность, гастроинтестинальные нарушения и др.)

♦ **Развитие реакции обострения** (эндотоксической)

♦ **Развитие суперинфекции** (кандидомикоз, стафилококкоз,гиповитаминоз)

♦ **Мутагенное, тератогенное, эмбрио- и фетотоксическое действие**

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И КРИТЕРИИ РАЗЛИЧИЯ АНТИБИОТИКОВ

• Устойчивость к микроорганизмам, мутировавшим в процессе применения антибактериальных средств

• Широта спектра антибактериального действия

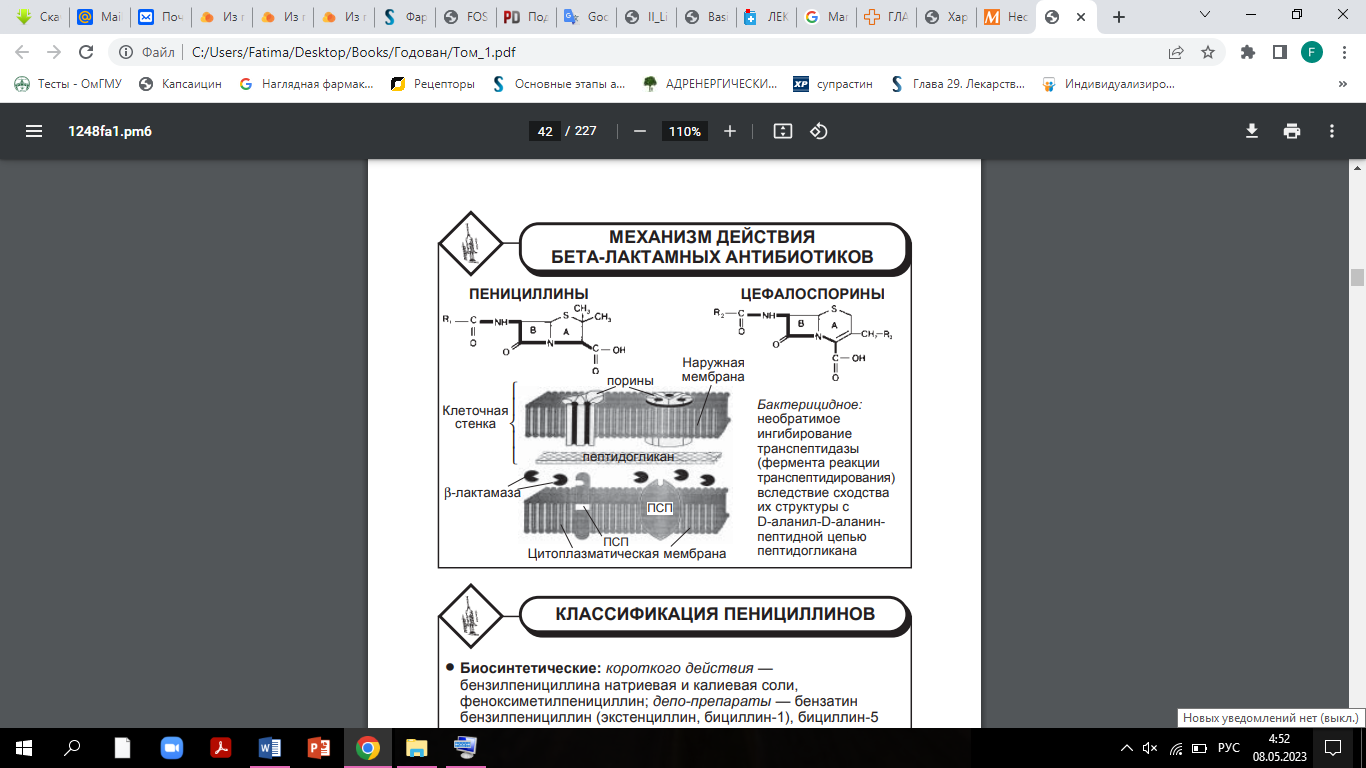
• Наименьшая токсичность для макроорганизма

• Пролонгирование действия

• Кислотоустойчивость

• При необходимости — проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ**



КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

• **Биосинтетические**: короткого действия —

бензилпенициллина натриевая и калиевая соли,

феноксиметилпенициллин; депо-препараты — бензатин

бензилпенициллин (экстенциллин, бициллин-1), бициллин-5

• **Полусинтетические**:

изоксазолилпенициллины — оксациллин, клоксациллин,

флуклоксациллин

аминопенициллины — ампициллин, амоксициллин

антисинегнойные — карбоксипенициллины

(карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллины

(азлоциллин, пиперациллин)

комбинированные и ингибиторозащищенные — ампиокс,

хеликоцид (амоксициллин + метронидазол), амоксиклав

(амоксициллин + клавуланат), ампициллин + сульбактам,

тикарциллин + клавуланат, пиперациллин + тазобактам и др.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ПЕНИЦИЛЛИНОВ

**Различия**

♦ Фармакокинетические параметры (кислотоустойчивость, Т1/2 и др.)

♦ Устойчивость к бета-лактамазе (пенициллиназе)

♦ Широта антибактериального спектра

Природные: кокки, не продуцирующие пенициллиназу (стрептококки, пневмококки, стафилококки, гонококки, менингококки), анаэробы (пептострептококки, клостридии), спирохеты, актиномицеты

Все кислотонеустойчивы, кроме феноксиметилпенициллина!

**Аминопенициллины**: более широкий спектр (+ эшерихии,

шигеллы, сальмонеллы, протеи, Helicobacter), но не

устойчивы к бета-лактамазам. Все кислотоустойчивы!

♦ **Оксациллин, клоксациллин**: тот же спектр, что и у природных,

но устойчивость к бета-лактамазам (антистафилококковые).

Все кислотоустойчивы! Резистентность!

♦ **Карбокси- и уреидопенициллины**: большинство

энтеробактерий и синегнойная палочка, но менее активны

в отношении Гр+ флоры. Не устойчивы к бета-лактамазам.

Все кислотонеустойчивы!

♦ **Комбинированные**: расширение спектра (+ клебсиела,

протей, бактероиды) за счет комбинации с ингибиторами

пенициллиназы — клавулановая кислота, сульбактам

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ СПЕКТР ПЕНИЦИЛЛИНОВ

При заболеваниях, вызванных чувствительными к пенициллинам возбудителями

• Гнойные инфекции

• Пневмония

• Ревматизм

• Менингит бактериальный

• Гонорея

• Спирохетозы

• Актиномикозы

• Сибирская язва

• Дифтерия

• Газовая гангрена

• Синегнойная инфекция и т. д.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

♦ Аллергические реакции (немедленного! и замедленного типа).

Перекрестная аллергическая реакция с цефалоспоринами!

♦ Эндотоксическая реакция (реакция обострения) — бензилпенициллин при сифилисе

♦ Суперинфекция

♦ Нейротоксичность (высокие дозы)

♦ Местнораздражающее действие (флебиты, инфильтраты, диспепсия)

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

* 1-е поколение: цефалоридин, цефазолин (кефзол), цефалотин; кислотоустойчивые — цефалексин, цефрадин
* 2-е поколение: цефокситин, цефамандол, цефпрозил; кислотоустойчивые — цефуроксим, цефаклор
* 3-е поколение: цефотаксим (клафоран), цефтриаксон, цефтизоксим, цефтазидим и др.; кислотоустойчивые — цефиксим, цефтибутен
* 4-е поколение: цефипин, цефпиром

**Различия**

• Фармакокинетические параметры (кислотоустойчивость, Т1/2 и др.)

• Устойчивость к цефалоспориназе

• Широта спектра антибактериального действия

• Проникновение через ГЭБ

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

♦ **1-е поколение** — Гр+ кокки (кроме энтерококков), некоторые Гр- бактерии. Не устойчивы к бета-лактамазам и не проникают через ГЭБ

♦ **2-е поколение** — как и в предыдущем поколении, но активность к Гр- флоре более выражена (+эшерихии, гемофильная палочка). Стойки к цефалоспориназам Гр- микроорганизмов. Через ГЭБ проникает только цефуроксим

♦ **3-е поколение** — более активны к Гр- микрофлоре, чем к Гр+ (+ энтеробактерии), также к синегнойной палочке (цефоперазон, цефтазидим). Устойчивы к бета-лактамазам Гр- бактерий и проникают в ЦНС

♦ **4-е поколение** — широкого спектра (Гр+ и Гр- микрофлора, анаэробы и др.). Устойчивы к бета-лактамазам и проникают в ЦНС

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ СПЕКТР ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

♦ Инфекции, вызванные Гр+ микрофлорой (1-е поколение) и Гр- микрофлорой (2–4-е поколение), костно-суставной системы, мягких тканей, урогенитальных путей, пневмонии, отиты и пр.

♦ Септицемия (3–4-е поколение)

♦ Менингит (3–4-е поколение)

♦ Синегнойная инфекция и др.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

• Аллергические реакции немедленного и замедленного типа, в том числе перекрестные с пенициллинами!

• Суперинфекция

• Гепато- и нефротоксичность

• Гематологические реакции (лейкопения, гипотромбопения и др.), особенно 3-е поколение

• Местнораздражающее действие (флебиты, инфильтраты, диспепсия)

ДРУГИЕ БЕТА-ЛАКТАМЫ

КАРБАПЕНЕМЫ — имипинем, меропинем

• Спектр действия — Гр+ кокки, менинго- и гонококки, шигелла, сальмонелла, кишечная и синегнойная палочки, клостридии, протей, энтеробактерии, гемофильная палочка, серрация

• Применяются в качестве антибиотиков резерва при тяжелых инфекциях, вызванных устойчивыми штаммами, при смешанных инфекциях

• Побочное действие — аллергические реакции, нейро- и гепатотоксичность, псевдомембранозный колит, местнораздражающее действие

МОНОБАКТАМЫ — азтреонам

• Спектр действия — аэробная Гр- микрофлора

• Применяется как антибиотик резерва при инфекциях, вызванных Гр- штаммами, устойчивыми к цефалоспоринам, аминогликозидам

• Побочное действие — кожные аллергические реакции, диспепсия, диарея, дисбактериоз, эозинофилия и др

МАКРОЛИДЫ И АЗАЛИДЫ

* 1-е поколение: эритромицин, олеандомицин
* 2-е и 3-е поколения: рокситромицин, спирамицин, кларитромицин, джозамицин;

азалиды — азитромицин

**Механизм действия** — бактериостатический (в больших концентрациях бактерицидный); нарушение синтеза белка бактериальной клетки посредством связывания с 50S субъединицей рибосом и ингибирования процесса транслокации

**Антимикробный спектр** — Гр+ микрофлора (стафило-, пневмо-, стрептококки), возбудители коклюша и дифтерии, листерии, спирохеты, некоторые микобактерии, легионеллы, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, амебы, анаэробы и крупные вирусы

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

± 1-е поколение — стрептомицин, мономицин, канамицин, неомицин

± 2-е и 3-е поколения — гентамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, фрамицетин и др.

**Механизм действия** — бактерицидный; необратимое угнетение синтеза белка бактериальной клетки — связывание с 30S-субъединицей рибосом приводит к нарушению

встраивания аминокислот в белки и образованию нефункционального белка

**Антимикробный спектр** — преимущественно Гр- микрофлора:

эшерихии, клебсиеллы, кишечная палочка, возбудители дизентерии, бруцеллёза, туляремии, туберкулёза, чумы, лепры.

Обладают антибиотическим эффектом

НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

♦ Ототоксичность (особенно 1-е поколение)

♦ Нефротоксичность

♦ Миорелаксантное действие

♦ Аллергические реакции

♦ Суперинфекция

♦ Местнораздражающее действие

♦ Эмбриотоксичность

♦ Быстрое развитие резистентности, вплоть до появления зависимых штаммов (стрептомицинзависимые)

ПОЛИМИКСИНЫ В и Е

Механизм действия — бактерицидный; нарушают проницаемость клеточной стенки и транспортные механизмы, связываясь с мембраной клетки бактерий

Антимикробный спектр — Гр- микрофлора

Фармакокинетика — не всасываются в ЖКТ, при парентеральном введении плохо проникают в ткани, не проникают в живые клетки; выведение почками

Нежелательные эффекты — высокая нефрои нейротоксичность (парестезии, головокружение, нарушение координации движений), дыхательный паралич и др.

Применяются — местно (кожа, слизистые, в плевральную, суставную полости и др.)

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

• Биосинтетические — тетрациклин, окситетрациклин

• Полусинтетические — метациклин, доксициклин (вибрамицин)

• Комбинированные — олететрин, эрициклин

**Механизм действия** — бактериостатический; нарушение синтеза белка бактериальной клетки — связывание с 30Sсубъединицей рибосом приводит к нарушению пептидной цепи; образование хелатных соединений с металлами вызывает угнетение ферментных систем

— широкий: Гр+ и Гр- микрофлора, возбудители чумы, холеры, дизентерии, бруцеллёза, туляремии, малярии, риккетсии, спирохеты, актиномицеты, некоторые простейшие и др.

**Химиотерапевтический спектр**

• Препараты выбора при инфекциях, вызванных микоплазмами, хламидиями, риккетсиями, некоторыми спирохетами

• Эффективны при дизентерии, бруцеллёзе, туляремии, чуме, холере, менингите, малярии, кишечных инфекциях и желчных путей

**Фармакокинетика**

Всасывание в тонком кишечнике — от 30 до 100%; связь с белками — 40–80%; хорошо проникают (кроме цереброспинальной жидкости); могут откладываться в костной и зубных тканях; легко проникают через плаценту; Т1/2 — 6–12 ч и более; выведение почками, кишечником, c молоком, слюной. Для полусинтетических свойственен энтеропеченочный цикл метаболизма.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТЕТРАЦИКЛИНОВ

♦ Суперинфекция

♦ Гастроинтестинальные расстройства (глоссит, стоматит, диарея, проктит и пр.)

♦ Гепато- и нефротоксичность

♦ Гематологические отклонения (тромбоцито-, нейтропения, эозинофилия)

♦ Катаболическое действие на макроорганизм

♦ Аллергические реакции

♦ Нарушение образования костной ткани и тканей зуба (хелатные соединения).

Противопоказаны до 12 лет!

♦ Тератогенность

♦ Фотосенсибилизация

♦ Перекрестная резистентность

ЛЕВОМИЦЕТИН (ХЛОРАМФЕНИКОЛ)

**Механизм действия** — бактериостатический; нарушение синтеза белка бактериальной клетки — связывание с 50Sсубъединицей рибосом и блокада пептидилтрансферазы приводит к нарушению пептидной цепи

**Антимикробный спектр** — широкий: Гр+ и Гр- микрофлора, риккетсии, спирохеты, крупные вирусы, бактероиды и др. Резистентность возникает редко

**Применяется** — при угрозе жизни и тяжелых состояниях в связи с сальмонеллёзными инфекциями (тиф), менингитом, сепсисом, при устойчивости микрофлоры к другим антибиотикам

**Фармакокинетика** — хорошо всасывается, связь с белками — 30 %, хорошо проникает во все ткани, Т1/2 — 6–8 ч; биотрансформация — конъюгация и восстановление; выведение почками

НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕВОМИЦЕТИНА

• Миелотоксичность (лейкопения, агранулоцитоз, ретикулоцитопения, апластическая анемия вплоть до летального исхода!). Контроль крови каждые 2 дня!

• «Серый синдром новорожденных»

• Суперинфекция

• Гастроинтестинальные расстройства (глоссит, стоматит, диарея и пр.)

• Гепато- и нефротоксичность

• Реакция обострения (при брюшном тифе)

• Аллергические реакции

• Нейротоксичность (неврит глазного нерва)