

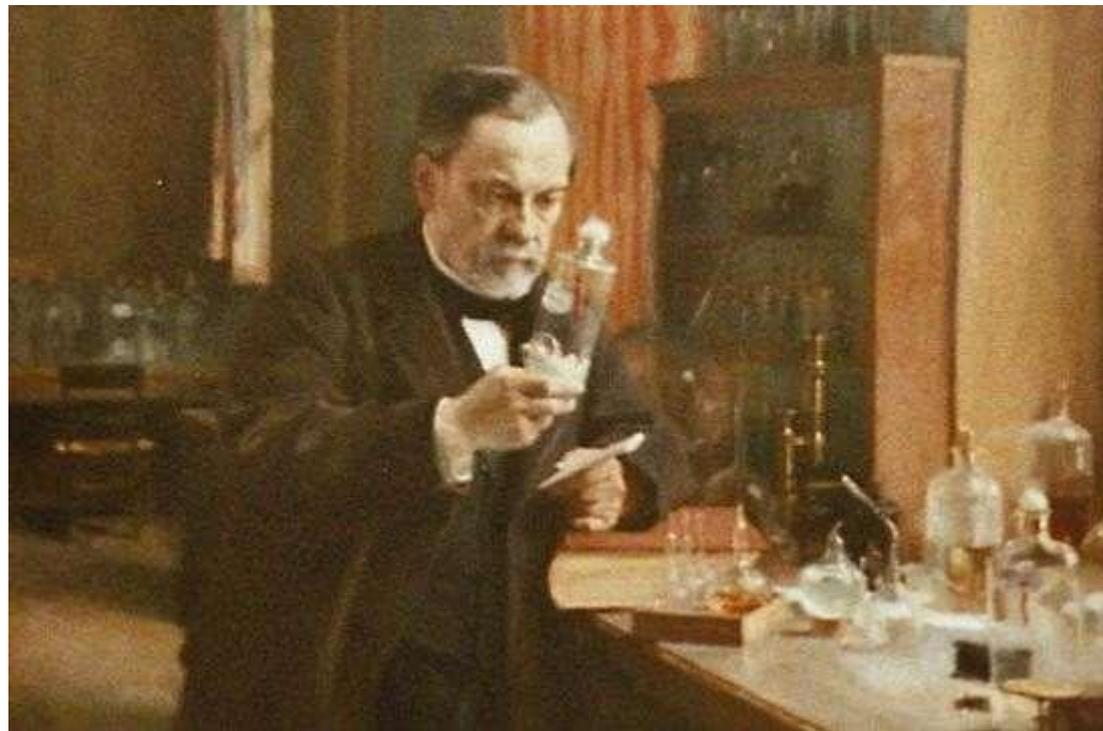
## Антибиотики. Противогрибковые средства.

Колледж  
Лечебное дело

- Антибиотики относятся к наиболее часто назначаемым группам лекарственных средств:
  - 100% хирургических больных;
  - 70-100% соматических.
- В России используется около 30 групп антибиотиков (более 200 препаратов).



# Антагонизм (конкуренция) микробов



- Неблагоприятное воздействие одного вида микроорганизмов на другой (бактериостатическое или бактерицидное).
- Впервые наблюдал **Л. Пастер** в 1887 г. (бактерии сибирской язвы погибали рядом с гнилостными бактериями).
- Микробы антагонисты встречаются повсюду : в почве, воде, воздухе, организме человека и животных.



## Проявления антагонизма:

- выделение неспецифических продуктов обмена (кислоты, щелочи, спирты, перекиси, аммиак и др.), действующих подобно антисептикам;
- продукция бактериоцинов - белково-подобных веществ, подавляющих особей гомологичных или близких видов;
- **взаимоотношение бактериофага и бактерии;**
- **выделение при росте летучих метаболитов** - сильный запах угнетает рост других микроорганизмов;
- **образование антибиотиков** - специфических продуктов обмена, подавляющих других микробов (межвидовые средства).

# "Жизнь - против жизни"



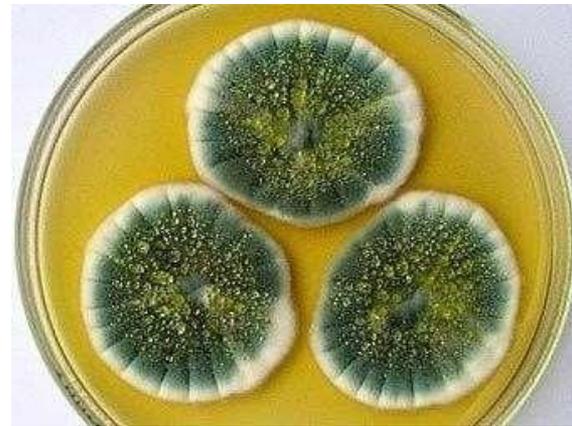
(1822-1895)

- Термин «антибиос» (греч. *anti*-против + *bios* жизнь), предложил **Луи Пастер**, вложив в него смысл «жизнь - против жизни», а не дословно «против жизни».
- Эре антибиотикотерапии предшествовал период разработки антимикробных химиопрепаратов.

# Английский микробиолог Александр Флеминг

В 1929 году открыл плесень *Penicillium notatum*, которая угнетала рост стафилококков; фильтрат культуральной жидкости назвал **пенициллином** (лат. *penicillium* - плесень).

(1881-1955)



# Английские ученые Флори и Чейн



ФЛОРИ Хоуард Уолтер  
(1898 - 1968)



ЧЕЙН Эрнст Борис  
(1906 - 1979)

- В 1940 году в Оксфордском университете, из гриба, предоставленного **А.Флемингом** получили **малотоксичный и эффективный пенициллин**.
- **Эрнст Чейн** - выделил стабильную форму пенициллина.
- **Говард Флори** - занимался испытанием его на животных.
- В 1943г **Г. Флори** и фирма «Мерк» в США запустили производство пенициллина.
- В 1945 году **Флеминг, Флори и Чейн** удостоены Нобелевской премии.

# Зинаида Виссарионовна Ермольева



- В 1942 г. получила **отечественный пенициллин** из шт. *Penicillium crustosum*.
- Он оказался продуктивнее английских и американских штаммов.
- При активном участии **З.В. Ермольевой** в 1943 году в России в промышленное производство запущен **отечественный пенициллин**.

*З.В. Ермольева и Говард Флори*  
(1944, Москва)





# Уникальные свойства антибиотиков:

**Антибиотики** – химиотерапевтические ЛС, микробного, животного или растительного происхождения, а так же их синтетические аналоги.

**Антибиотики** – избирательно подавляют рост и жизнедеятельность микроорганизмов, грибов, простейших и злокачественных клеток.

**ВВ!** т. е. антибиотики обладают избирательной токсичностью по отношению к чужеродным клеткам.

- **Мишень-рецептор** находится не в тканях человека, а в **клетке ми/о**.
- **Активность антибиотиков** не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием резистентности.
- **Резистентность** – неизбежное биологическое явление, предотвратить ее практически невозможно.
- **Антибиотикорезистентность** – это опасность не только для пациента, но для многих других людей.



# Антибиотикотерапия

**Антибиотикотерапия** — это лечение инфекционных заболеваний с использованием антибиотиков, которые являются классом лекарственных препаратов, предназначенных для борьбы с бактериальными инфекциями.

Антибиотики **подавляют рост и размножение** бактерий или **уничтожают** их, что позволяет организму справиться с инфекцией и выздороветь.



# Принципы рациональной антибиотикотерапии

1. *Точный клинический диагноз* инфекционного заболевания (знание наиболее вероятных возбудителей).
2. *Выделение и идентификация* возбудителей заболеваний, тест на *антибиотикочувствительность*.
  - A. при установленном - препараты соответствующего спектра
  - B. при неизвестном - широкого спектра
3. Выбор *наиболее активного и наименее токсичного* препарата (препараты выбора и резерва);
4. определение *оптимальных доз* и частоты введения препарата
  - A. дозы, достаточные для создания в биологических жидкостях нужных бактериостатических и бактериоцидных концентраций
  - B. иногда ударная доза в начале;
5. выбор *рациональных путей введения* с учетом фармакокинетических особенностей (всасываемость, проницаемость через барьеры, создание нужных концентраций в очаге инфекции);



# Принципы рациональной антибиотикотерапии

6. Своевременное начало лечения:
  - A. Меньше возбудителей, они чувствительнее к антибиотику;
7. Необходимая продолжительность лечения:
  - A. при раннем окончании курса – рецидивы;
  - B. клиническое улучшение – не показатель для отмены препарата;
  - C. иногда необходимы повторные курсы терапии;
  - D. средний срок - не менее 5 и не более 10 дней. Свыше
    - A. 10 дней – смена препарата для борьбы с резистентностью;
  - A. сифилис, туберкулез – лечение месяцы и годы;
6. Рациональная комбинация АБ.



## Рациональная комбинация АБ

1. Следует комбинировать два бактерицидных или два бактериостатических химиотерапевтических ЛС.
2. Нецелесообразно сочетать бактерицидные препараты с бактериостатическими, т. к. бактериостатические препараты могут ослабить действие бактерицидных ЛП.



# Классификация антибиотиков

- **По происхождению: 5 групп**

1. из грибов (*пенициллин, цефалоспорины*),
2. из бактерий (*граммицидин С, стрептомицин, полимиксины*),
3. растительного происхождения (*лук, чеснок*) или
4. животного (*экмолин – из тканей рыб, эктерицид - из рыбьего жира*),
5. синтетические (*левомицетин*).

- **По направленности ингибирующего действия: 4 группы**

- антибактериальные,
- антифунгицидные,
- противопротозойные,
- противоопухолевые.



# Классификация антибиотиков

- **По химической структуре:**
  - Антибиотики с бетта-лактамным кольцом (беталактамы) (пеницилины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы);
  - Макролиды, азалиды и стрептограминны (Эритромицин\* Джозамицин\* Спирамицин\* Азитромицин\*, Пристамицин\*, Квинупристин\*);
  - Тетрациклины (Тетрациклин\*, Доксциклин\*);
  - Производные диоксиаминофенилпропана (Хлорамфеникол\*);
  - Аминогликозиды (Гентамицин\*, Амикацин\*, Тобрамицин\*, Нетилмицин\*, Канамицин\*);
  - Циклические полипептиды (Полимиксины);
  - Гликопептиды (Ванкомицин\*);
  - Другие антибиотики (Дантомицин, Рифампицин, Фузидовая кислота, Фузафунжин).



## Классификация антибиотиков по механизму действия:

- **По механизму действия: 4 группы** нарушающие:

- синтез клеточной стенки (*бета-лактамы, гликопептиды, липопептиды*),
- молекулярную организацию и синтез клеточных мембран (*полимиксины, полиены*),
- синтез белка на рибосомах бактерий (*аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, левомецетин*),
- синтез нуклеиновых кислот (*актиномицины- синтез РНК, рубомицин – синтез ДНК*).

- **По типу действия на микроорганизмы:**

- **Микробостатические (бактериостатические, фунгистатические)**  
Ингибируют рост и размножение, но не вызывают гибели микроорганизмов (макролиды);
- **Микробоцидные (бактерицидные, фунгицидные)** – убивают микроорганизмы (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды).



# Классификация антибиотиков по спектру действия

- Воздейств. на Гр<sup>+</sup> и прим. при системных инфекциях
  - биосинтетические пенициллины
  - карбапенемы
  - макролиды
  - фузидин
  - линкомицин
- Воздейств. на Гр<sup>-</sup> и прим. при системных инфекциях
  - стрептомицин
  - аминогликозиды
  - циклические полипептиды
- Воздейств. на Гр<sup>-</sup> и Гр<sup>+</sup> при сист. инф.
  - полусинтетические пенициллины (ампициллин, ампиокс и тд)
  - цефалоспорины
  - рифампицин
  - неомицин (местно)
- Противомикробные и противопаразитарные
  - тетрациклин
  - левомицетин
- противотуберкулезные
  - стрептомиин
  - циклосерин
  - рифампицин
    - на простейшие
      - тетрациклины
- противогрибковые
- противоопухолевые



## Чем обусловлена избирательная токсичность АБ?

- 1. Строением клеточной стенки бактерий.
- 2. Строением цитоплазматической мембраны бактерий.
- Строение рибосом бактерий.
- Строение ферментов, синтезирующих нуклеиновые кислоты



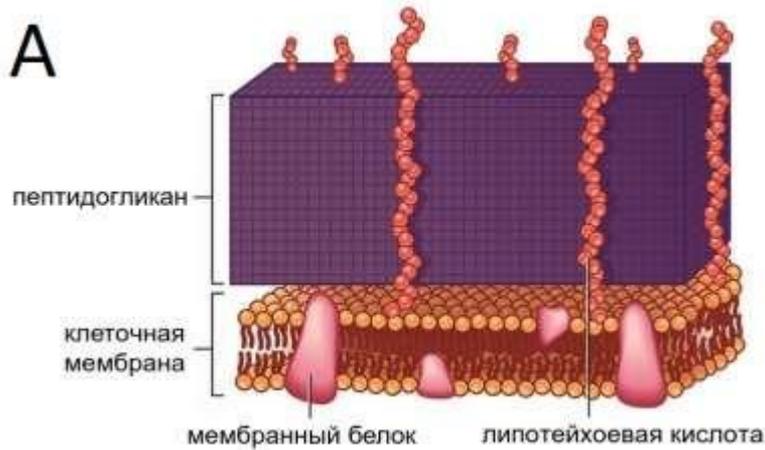
# Отличия клеток эукариот от прокариот

Признак	Прокариоты	Эукариоты
Организмы	Бактерии и цианобактерии (синезеленые водоросли)	Простейшие, грибы, растения, животные.
Клеточная организация	В основном, одноклеточные	В основном, многоклеточные, с выраженной дифференцировкой клеток и тканей
Размер клеток	1-10 мкм	10-100 мкм
Метаболизм или энергетический обмен	Аэробный или анаэробный	Аэробный
Органеллы	Отсутствуют или весьма малочисленные	Многочисленные
Рибосомы	Имеются 70s	Имеются 70s в органеллах, в цитоплазме 80s
Синтез РНК и белка	В цитоплазме	Разделен: транскрипция в ядре, трансляция в цитоплазме
Ядерная оболочка	Отсутствует	Имеется
Ядрышко	Отсутствует	Имеется
Генетический материал	Кольцевая ДНК, образующая нуклеоид	ДНК имеет линейную структуру связанную с белками и на определенном этапе организуется в хромосомы
Клеточная стенка	Имеется, жесткая. состоит из аминокислот и мурамидной кислоты (муреина)	У животных клеток - отсутствует, у растений имеется, но состоит из целлюлозы
Капсула	Имеется	Отсутствует
Цитоскелет	Отсутствует	Имеется
Способ поглощения веществ и их выделение	Адсорбция через мембрану	Фагоцитоз, пиноцитоз Экзоцитоз
Деление клеток	Бинарное (деление пополам)	Митоз, мейоз, гаметогенез
Жгутики	Простые, состоят из одной или нескольких нитей белка (флагеллина)	Сложные, состоят из микротрубочек (белок – тубулин)

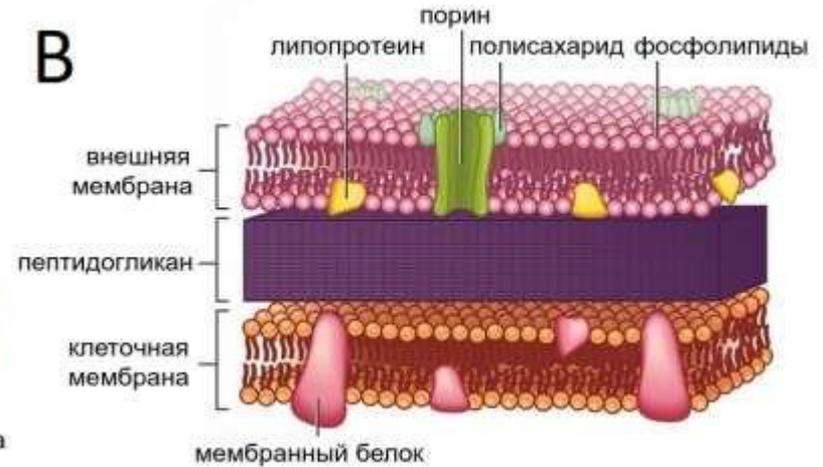
# Клеточная стенка бактерий



A



B



## Отличия грам+ и грам- бактерий

### грамположительные

1. Многослойный пептидогликан (40 - 90% массы клеточной стенки)
2. Тетрапептиды пептидогликана соединены пентаглициновыми мостиками
3. Есть тейхоевые кислоты
4. Нет наружной мембраны
5. Нет периплазматического пространства

### грамотрицательные

1. Однослойный пептидогликан (5 - 10% массы клеточной стенки)
2. Тетрапептиды соединены напрямую
3. Нет тейхоевых кислот
4. Есть наружная мембрана
5. Есть периплазматическое пространство

**Бета-лактамы** (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и другие), гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин и другие)

**Нарушение биосинтеза клеточной стенки** (ингибирование синтеза пептидогликанов на различных стадиях)

**Аминогликозиды** (гентамицин, амикацин, нетелмицин и другие), макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин и другие), линкозамы (клиндамицин и другие), тетрациклины (доксциклин и другие), фениколы (хлорамфеникол)

**Ингибиторы синтеза белка на уровне рибосом** (связывание с субъединицами рибосом, нарушение процесса считывания информации с РНК)

**Рифамицины** (рифампицин и другие)

**Нарушение биосинтеза РНК** (ингибиторы РНК-полимеразы)

**Фторхинолоны** (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин)

**Нарушение биосинтеза ДНК** (ингибиторы ДНК-гиразы и топоизомеразы IV)

**Нитроимидазолы** (метронидазол, орнидазол, тинидазол и другие)

**Нарушение биосинтеза ДНК** (связывание с ДНК и деградация ДНК продуктами восстановления нитроимидазолов)



# Антибиотики, влияющие на клеточную стенку МО

## **Бетта-лактамы антибиотики**

(пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и другие), гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин и другие)

- Ингибируют транспептидазную реакцию – образование поперечных пептидных связей между полимерными молекулами пептидогликана (т.е. нарушение образования пептидогликана)
- Нарушается создание бактериальной стенки;
- Это приводит к нарушению целостности микробной стенки и гибели бактерий .

У грам-отрицательных бактерий пептидогликановый слой выражен слабее (1-2 слоя). Функцию внешнего корсета у таких бактерий берет на себя дополнительная наружная липидная мембрана.

Через эту мембрану проникают только липофильные молекулы.

Гидрофильные вещества, к которым относятся и большинство антибиотиков, могут проникать через него только по особым порам, которые формирует специальный белок порин. Пенициллины, особенно природные, плохо проникают через эти поры. Это объясняет относительную устойчивость грам-отрицательных микробов к действию пенициллинов.



# Антибиотики, влияющие на цитоплазматическую мембрану

## Полимиксины

Проявляют свойства катионных детергентов.

- Связываясь с фосфолипидами клеточных мембран, будучи поверхностно активными веществами, вызывают нарушение их структуры и целостности, что сопровождается утратой барьерных функций мембран и разрушением микробных клеток.
- Бактерицидный эффект развивается быстро и наблюдается как в состоянии покоя, так и в процессе роста и размножения бактерий.
- Антимикробная активность полимиксинов **ограничена грамотрицательными бактериями.**



# Антибиотики, подавляющие синтез нуклеиновых кислот

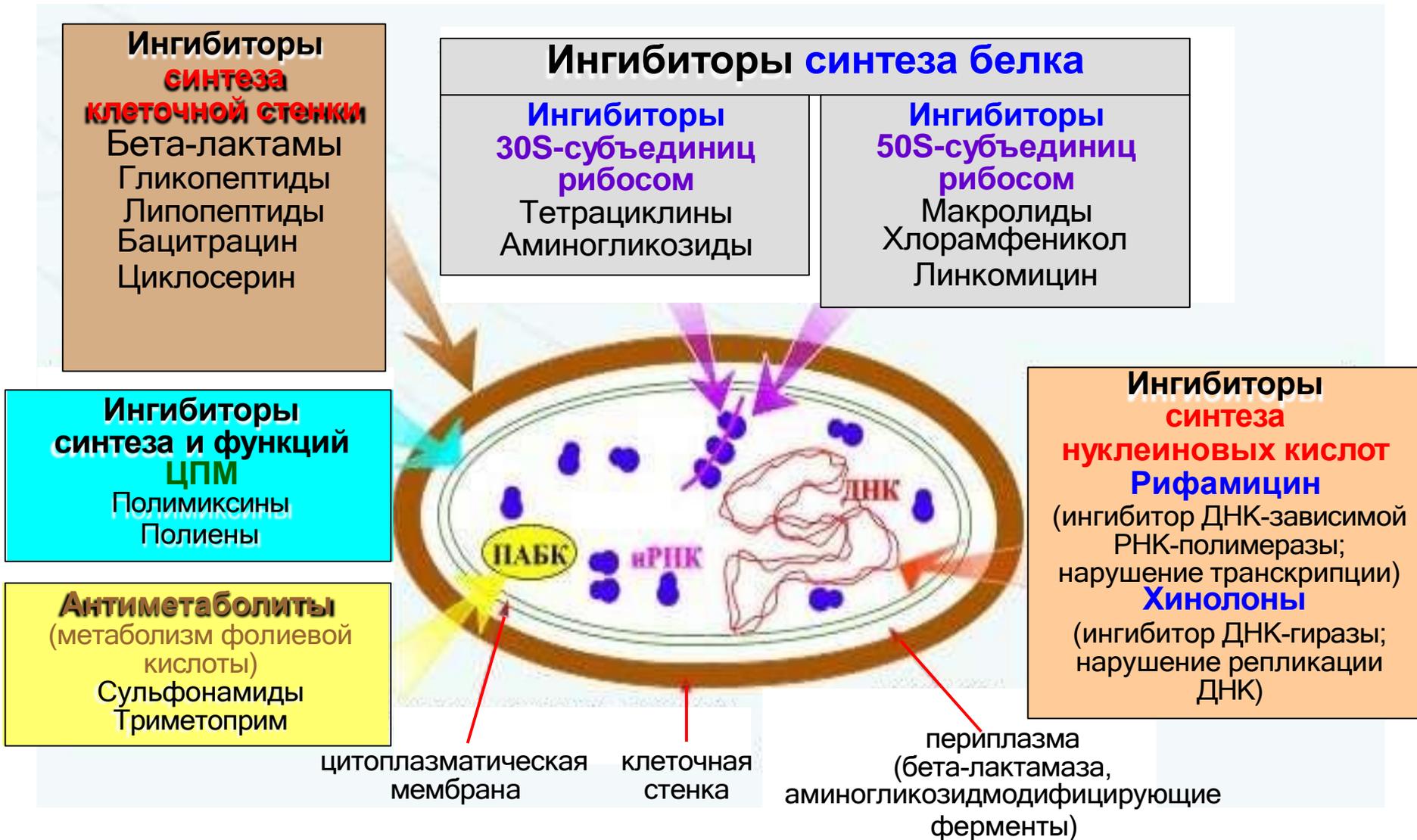
Эта группа антибиотиков включает:

- аминогликозиды
- хлорамфеникол
- тетрациклины и глицилциклины
- макролиды
- линкозамиды

Данные препараты угнетают процессы

- Репликации (удвоение ген. материала клетки)
- Транскрипции (образование РНК с ДНК)
- Трансляции (образование белка на рибосомах)

# Механизм действия антибиотиков на бактерии



# Осложнения и побочные действия антибиотиков

## Для макроорганизма:

- **аллергические реакции** (зуд, покраснение, астма, анафилактический шок), для предупреждения ставят кожные пробы;
- **токсическое действие:** на печень, почки, органы кроветворения, слух, ЖКТ, нервную систему (стрептомицин - на слух, тетрациклин на печень, левомицетин на кроветворные органы); эндотоксический шок;
- **иммунодепрессивное действие:** нарушение антителообразования приводит к рецидивам, повторным заболеваниям;
- **тератогенное действие тетрациклин** - уродство плода;
- **феномен Герца-Геймера** (реакция обострения) - интоксикация, вызванная эндотоксином, выделяющимся при массовой гибели ГР- микроорганизмов;
- **дисбиоз** (дисбактериоз).

## Для микроорганизмов:

- формирование атипичных форм (L-форм);
- образование а/б резистентных (часто) и а/б зависимых (редко) форм микроорганизмов.

# Механизм устойчивости бактерий к антибиотикам

- **Природная и приобретенная устойчивость.**

**Природная** - врожденный видовой признак (отсутствие мишени для антибиотика или ее недоступность).

**Приобретенная** - связана с адаптацией к антибиотикам и возникает в результате мутаций в геноме;

## **Реализация приобретенной устойчивости**

- Изменение структуры мишеней (модификация) и рецепторных зон оболочек клетки (образование L-форм).
- Недоступность мишени (снижение проницаемости ЦПМ или выброс антибиотика из клеточных мембран).
- Инактивация антибиотика бактериальными ферментами.
- Включение коллатеральных путей обмена.

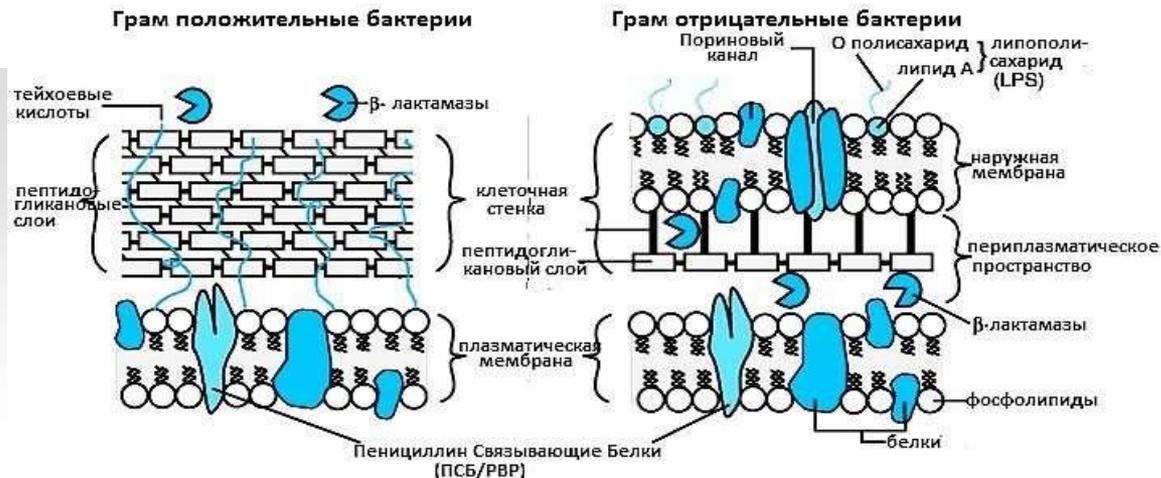
# Механизмы резистентности: важнейший механизм - ферментативный

## Продукция ферментов:

- разрушающих антибиотик, таких как  **$\beta$ -лактамазы** (разрушают  $\beta$ -лактамное кольцо);
- модифицирующих антибиотик (добавляются новые химические группы, инактивирующие антибиотик).

У Гр- эти ферменты локализуются в периплазматическом пространстве.

У Гр+ взаимодействуют с антибиотиком внеклеточно.





# Требования к применению антибиотиков

- **Эффективность** в низких концентрациях:
  - выраженный бактериостатический и (или) бактерицидный эффект.
- **Стабильность** в организме и в различных условиях хранения.
- **Низкая токсичность** или ее отсутствие.
- **Отсутствие побочных эффектов**, прежде всего- иммунодепрессивного действия.

Аллерготоксикодермия,  
вызванная **эритромицином**:  
эритема с крупнопластинчатым  
шелушением на щеках





## Требования к применению антибиотиков

### Основные:

- максимальное антимикробное действие на возбудителя в минимальных концентрациях;
- специфичность антимикробного действия;
- безвредность для организма хозяина;
- сохранение активности в биологическом организме;
- медленное привыкание;
- сохранение активности при длительном хранении.

### Дополнительные:

- хорошая растворимость и выводимость,
- сохранение активности в выделениях организма;
- выведение из организма определенными путями.

# **$\beta$ -лактамыные антибиотики**

Пенициллины, Цефалоспорины, Карбапенемы, Монобактамы

# Пенициллины

## Природные или биосинтетические пенициллины (получаемые из культуральной жидкости):

*Для парентерального введения  
(разрушаются в кислой среде желудка):*

Непродолжительного действия:

- Бензилпенициллина Na соль\*

Продолжительного действия:

- Бензатина бензилпенициллин\* (Бициллин 1)
- Комбинированные (Бициллин 3, Бициллин 5)
- Бензилпенициллин прокаина\*

*Для энтерального введения:  
(кислотоустойчивые):*

Феноксиметилпенициллин\*

Бензатина

феноксиметилпенициллин\*

(Оспен)

**Бактерицидные. Нарушение синтеза  
клеточной стенки.**

# Полусинтетические пенициллины

**Для парентерального введения**

Антисинегнойные (Карбенициллин, Азлоциллин)

Кислотоустойчивые (Антистафилококковые:

Оксациллин; Расшир. спектра. действия: Ампициллин, Амоксициллин)

Комбинация с ингибиторами лактамаз:

(Амоксициллин+клавуланат (Амоксиклав))

# Спектр активности биосинтетических пенициллинов

Природные пенициллины активны в отношении главным образом **грамположительных бактерий.**

К ним чувствительны:

стрептококки  
стафилококки (кроме продуцирующих  $\beta$ -лактамазу)  
коринебактерии (включая дифтерийную палочку)  
большинство анаэробных бактерий (в том числе возбудители столбняка, газовой гангрены, а также некоторых видов актиномицетов)  
сибироязвенные бациллы  
спирохеты (трепонемы, в том числе *T. pallidum* – возбудитель сифилиса, боррелии и лептоспиры), а также некоторые грамотрицательные бактерии рода *Neisseria*, в том числе менингококки и гонококки.

К природным пенициллинам устойчивы:

- семейство кишечных бактерий (кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы, протей, клебсиеллы), микобактерии туберкулеза, вирусы, риккетсии, простейшие.
- Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди *стафилококков*. Ее возникновение связано прежде всего с продукцией  $\beta$ -лактамаз.

# Побочное и токсическое действие пенициллинов:

## Аллергической природы

-У 1-10% больных

-Кожные высыпания, дерматиты, лихорадка, отек слизистых, анафилактический шок.

**Лечение:** отмена препарата, адреналин, глюкокортикоиды, пенициллаза.

## Неаллергической природы

ЦНС: головная боль, тремор, судороги, псих. раст-ва.

ЖКТ: боли в животе, тошнота и т.д.

Кровь: снижение гемоглобина, нейтропения, наруш. агрегации тромбоцитов.

**Суперинфекция** – повторное заражение новым инфекционным заболеванием в условиях незавершённого инфекционного заболевания, вызванное другим м/о, обычно устойчивым к антибиотику, который принимался для лечения первого инфекционного процесса.

# Цефалоспорины

Поколение I	Поколение II	Поколение III	Поколение IV	Поколение V
<b>Парентеральные</b>				
<b>Цефазолин*</b> (Кефзол)	<b>Цефуроски м*</b> (Зинацеф, Кетацеф, Аксетин)	<b>Цефотаксим*</b> (Клафоран)	<b>Цефепим*</b> (Максипим)	<b>Цефтобипр ола медокарил *</b>
		<b>Цефтриаксон*</b> (Роцефин)		
		<b>Цефоперазон*</b> (Цефобид)		
		<b>Цефоперазон / сульбактам*</b>		
		<b>Цефтазидим*</b>		
<b>Пероральные</b>				
<b>Цефалексин*</b> (Орацеф)	<b>Цефуроски м аксетил*</b>	<b>Цефиксим*</b> (Супракс)		
<b>Цефадроксил *</b>		<b>Цефтибутен*</b> (Цедакс)		

- Занимают первое место среди всех антимикробных средств по частоте применения.
- Широкий спектр действия (практически все м/о, кроме энтерококков).
- Бактерицидны.
- Устойчивы к действию многих бетта-лактамаз.
- Хорошо переносятся.
- Мало побочных эффектов.

# Характеристика отдельных групп цефалоспоринов

- ◆ **1-е поколение** — Гр<sup>+</sup> кокки (кроме энтерококков), некоторые Гр<sup>-</sup> бактерии. Не устойчивы к бета-лактамазам и не проникают через ГЭБ
- ◆ **2-е поколение** — как и в предыдущем поколении, но активность к Гр<sup>-</sup> флоре более выражена (+ эшерихии, гемофильная палочка). Стойки к цефалоспориномам Гр<sup>-</sup> микроорганизмов. Через ГЭБ проникает только цефуроксим
- ◆ **3-е поколение** — более активны к Гр<sup>-</sup> микрофлоре, чем к Гр<sup>+</sup> (+ энтеробактерии), также к синегнойной палочке (цефоперазон, цефтазидим). Устойчивы к бета-лактамазам Гр<sup>-</sup> бактерий и проникают в ЦНС
- ◆ **4-е поколение** — широкого спектра (Гр<sup>+</sup> и Гр<sup>-</sup> микрофлора, анаэробы и др.). Устойчивы к бета-лактамазам и проникают в ЦНС

# Карбапенемы и Монобактамы

Карбапенемы (Имипинем, Дорипинем, Меропенем, Эртапенем)

## Имипенем

-Один из самых широких спектров действия.

-Антибиотик резерва для лечения тяжелых внутрибольничных инфекций (сепсис, перитонит, пневмония).

-Показан для больных с иммунодефицитом.

## Монобактамы (Азтреонам)

-Активен в отношении Гр(-) бактерий.

-устойчив к действию бета-лактамаз.

-препарат резерва при инфекциях, вызванных Гр(-) м/о.

# Гликопептиды

Ванкомицин\*

# Гликопептиды

## Ванкомицин

Спектр антимикробной активности включает практически всех **грамположительных аэробных** и анаэробных бактерий: стафилококков, стрептококков, пневмококков, энтерококков, анаэробных пептострептококков, пептококков, клостридий (в том числе *C. difficile* – возбудителя антибиотик ассоциированного псевдомембранозного колита), листерий, коринебактерий.

Грамотрицательные бактерии не чувствительны (за исключением *Flavobacterium meningosepticum*).

Практически не всасывается из ЖКТ и в расчете на резорбтивное действие вводится парентерально.

Бактерицидный. Нарушение синтеза **клеточной стенки.**

## Показания к Ванкомицину

Тяжелые, угрожающие жизни инфекции, такие, например, как сепсис, эндокардит, вызванные метициллинорезистентными стафилококками. тяжелые инфекции, вызванные метициллиночувствительными стафилококками и другими грамположительными бактериями, при аллергии к  $\beta$ -лактамным антибиотикам антибиотикоассоциированный псевдомембранозного колит, вызванный *S. difficile*, при неэффективности или непереносимости метронидазола.

# Побочные реакции Ванкомицина

**Многочисленны** и существенно зависят от дозы, длительности применения и возраста пациента:

- Нарушение функций почек,
- ЦНС (головокружение, головная боль, понижение слуха, вестибулярные нарушения),
- местные реакции (боль, жжение в месте введения, флебит),
- Аллергические реакции (сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок),
- Кровь (лейкопения, тромбоцитопения),
- ЖКТ (тошнота, рвота, диарея),
- При быстром внутривенном введении возможно развитие артериальной гипотензии, тахикардии и гиперемии лица и верхней половины туловища (**синдром красного человека**), что связывают с массивным высвобождением гистамина из тучных клеток под влиянием ванкомицина.

# Циклические пептиды

Полипептиды

# Полимиксины

Полимиксин М сульфат, Полимиксин В, Колистиметат натрия

Антимикробная активность **ограничена грамотрицательными бактериями.**

Они проявляют **активность** в отношении энтеробактера, эшерихий, клебсиелл, сальмонелл, шигелл, большинства штаммов синегнойной палочки.

**Не чувствительны** к действию полимиксинов протей, грамположительные и грамотрицательные кокки, патогенные анаэробы, микобактерии, грибы.

Полимиксины не всасываются из ЖКТ и плохо абсорбируются при их нанесении на кожу, в том числе поврежденную, и слизистые оболочки. При парентеральном введении плохо проникают через тканевые барьеры и распределяются в основном внеклеточно.

**Бактерицидный. Нарушение структуры цитоплазматической мембраны.**

Аминогликозиды, Амфениколы,  
Тетрациклины, Макролиды,  
Линкозамиды

Антибиотики, нарушающие синтез белка.

# АМИНОГЛИКОЗИДЫ

В настоящее время выделяют 3 поколения аминогликозидов:

- I поколение – стрептомицин, неомицин, канамицин.
- II поколение – гентамицин, тобрамицин.
- III поколение – амикацин.

Показатели	1-е поколение	2-е и 3-е поколения
<b>Антимикробный спектр</b>	Появление резистентных штаммов (микобактерии и др.)	Шире (+ стафило- и стрептококки, протей, сальмонеллы, шигеллы, синегнойная палочка)
<b>Химиотерапевтический спектр</b>	Туберкулёз, туляремия, бруцеллёз, чума, лепра, эндокардит, перитонит	Кишечные и мочевых путей инфекции, перитонит, менингит, сепсис, пневмония, плеврит, эмпиема
<b>Фармакокинетика</b>	Не всасываются в ЖКТ (только парентерально); не проникают в ЦНС и ткани глаза; $T_{1/2}$ — 6–8 ч и более; выведение в основном почками	

**Побочные реакции:** • нефротоксичность • ототоксичность • вестибулотоксичность • головная боль, сонливость, судороги, парестезии • аллергические реакции • нервно-мышечная блокада • при внутривенном введении – флебиты.

**Бактерицидный. Нарушение синтеза белка.**

# Амфениколы

(производные диоксиаминофенилпропана)

## Хлорамфеникол

-активен как против аэробных, так и анаэробных, грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

**-чувствительны** пневмококки, менингококки, гонококки, стафилококки, гемофильная палочка, эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, легионеллы, иерсинии, возбудители дифтерии, коклюша, сибирской язвы, бруцеллеза, чумы, спирохеты (в том числе *T. pallidum*), риккетсии, актиномицеты, анаэробы.

**-не действует** на энтерококки, синегнойную палочку, протей, микобактерий, хламидий, простейших, грибы. Многие микроорганизмы, ранее чувствительные (более 30% стафилококков, 50-90% шигелл, 10% сальмонелл), приобрели устойчивость к хлорамфениколу.

**Бактериостатический > бактерицидный. Нарушение синтеза белка**

# Применения и побочные реакции Хлорамфеникола

## Показания

- бактериальный менингит
- абсцесс мозга
- генерализованные формы сальмонеллезов
- брюшной тиф
- риккетсиозы: ку-лихорадка, пятнистая лихорадка скалистых гор, сыпной тиф
- интраабдоминальные инфекции
- инфекции органов малого таза

## Побочные реакции

Угнетение функций красного костного мозга.  
«Серый синдром» новорожденных.  
нарушение функции ЖКТ (тошнота, рвота, диарея)  
нейротоксическое действие: сонливость, головная боль, периферический полиневриты, при длительном применении – неврит зрительного нерва.  
кожно-аллергические реакции  
Дисбактериоз, суперинфекция.

# Тетрациклины

## Тетрациклин\*, Диоскициклин\*

Антибиотиками с **широким спектром** антимикробной активности.

Они являются бактериостатическими для многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая пневмококки, менингококки, листерии, гемофильные палочки, иерсинии, кампилобактеры (в том числе *H. pylori*), бруцеллы, бартонеллы, вибрионы (в том числе холерный), сибирской язвы, чумы, туляремии и т.д.

Тетрациклины действуют на некоторых **простейших** (малярийный плазмодий).

**Бактериостатический. Нарушение синтеза белка.**

# Побочные эффекты Тетрациклинов.

Тетрациклины **токсичные вещества!!!** У них нет той избирательности действия, которая характерна для  $\beta$ -лактамных антибиотиков.

Образование нерастворимых тетрациклин-кальциевых комплексов в костях, дентине с **подавлением роста костей**, появлением коричневых пятен 40 на зубах, и т.п. Эти эффекты наблюдаются у детей, которые лечились тетрациклином и в случаях, когда беременная мать получала такое лечение.

**Поражение ЖКТ** – стоматит, глоссит, изъязвление пищевода, диспепсические расстройства, связанные с прямым раздражающим действием тетрациклинов. С другой стороны, тетрациклины подавляют чувствительные колиформы микробов и могут вызвать усиление роста и повышение численности синегнойной палочки, протей, стафилококков, клостридий, кандид. Это может привести к **функциональным кишечным расстройствам, анальному зуду, кандидомикозу полости рта, энтероколиту с шоком и смертью.**

## Побочные эффекты Тетрациклины.

**Гепатотоксичность.** Тетрациклины могут ухудшать функцию печени, особенно у пациентов с исходно нарушенной ее функцией, во время беременности, почечной недостаточности и при применении в больших дозах (более 2,0 в день).

**Поражение почек.** Это особенно характерно при применении длительно хранившихся тетрациклинов и связано, как полагают, с образованием токсичных эпиангидросоединений этих антибиотиков. Проявляется полиурией, жаждой, глюкозурией и другими симптомами, напоминающими диабет (синдром Фанкони).

# Побочные эффекты Тетрациклины.

**Фотосенсибилизация.** Систематическое введение тетрациклинов может индуцировать повышенную чувствительность к солнечному свету.

При внутривенном введении возможно развитие **флебитов, тромбозов** вен. Быстрое внутривенное введение может вызвать **сердечную недостаточность, коллапс** (из-за связывания ионов кальция в крови), особенно у детей и пожилых.

**Вестибулярные расстройства:** головокружение, тошнота, рвота.

У детей раннего возраста может повышаться внутричерепное давление и возникать симптомы раздражения мозговых оболочек: **тяжелые головные боли, рвота**, иногда – **летальный исход**.

# Макролиды

**Таблица 1. Классификация макролидов**

	14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные	Эритромицин		Спирамицин Джозамицин Мидекамицин
Полусинтетические	Кларитромицин Рокситромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат

## **Спектр антимикробной активности**

-узкий, включает в основном грамположительные и некоторые из грамотрицательных микроорганизмов и напоминает таковой у природных пенициллинов.

**Бактериостатический. Нарушение синтеза белка.**

# Спектр действия макролидов

Макролиды **активны в отношении:**

грамположительных кокков (стафилококков, кроме метициллинорезистентных штаммов, пневмококков, стрептококков)

некоторых грамотрицательных кокков (гонококков)  
возбудителей коклюша, дифтерии, моракселл, листерий, спирохет, гемофильной палочки

внутриклеточно паразитирующих бактерий (легионелл, кампилобактерий, хламидий, микоплазм, уреаплазм)

атипичных микобактерий

анаэробов.

Микроорганизмы семейства кишечных бактерий, псевдомонады и ацинетобактеры, а также энтерококки

**устойчивы к макролидам**

# Побочные действия макролидов

## Побочные эффекты при применении макролидов

	Реакции в месте введения	Боль и воспаление в месте введения препарата
Частые (≥ 1/100- < 1/10)	Центральная и периферическая нервная система	Головокружение/вертиго; головная боль; сонливость; судороги
	Желудочно-кишечный тракт	Тошнота, рвота; частый жидкий стул; абдоминальные боли и спазмы
Нечастые (≥ 1/1 000- < 1/100)	Центральная нервная система	Парестезии, астения, бессонница, повышенная возбудимость, обморок, агрессивность, беспокойство, нервозность
	Сердечно-сосудистая система	Сердцебиение, аритмия, включая желудочковую тахикардию, увеличение интервала QT, двунаправленная желудочковая тахикардия, снижение АД
	Желудочно-кишечный тракт	Диарея, метеоризм, расстройства пищеварения, холестатическая желтуха, гепатит, изменение значений лабораторных тестов функций печени, запор, изменение цвета языка
	Органы чувств	Шум в ушах, обратимое нарушение слуха вплоть до глухоты (при приеме в высоких дозах в течение длительного времени), нарушение зрения, нарушение восприятия вкуса и запаха
	Кровь	Лейкопения, нейтропения, эозинофилия, тромбоцитопения
	Кожа	Кожные высыпания, зуд, крапивница
Очень редкие (≥ 1/10 000- < 1/1 000 000)	Мочевыделительная система	Нефрит, острая почечная недостаточность
		Ангионевротический отек, фотосенсибилизация, анафилактическая реакция, включая отек (в редких случаях)

## Линкозамиды

К линкозамидам относится природный антибиотик линкомицин и его полусинтетический аналог клиндамицин.

Наиболее чувствительные стафилококки (кроме метициллинорезистентных), стрептококки, пневмококки и неспорообразующие анаэробы: пептококк, пептострептококк, фузобактерии, бактероиды.

Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших: токсоплазм, пневмоцист, плазмодиев.

Альтернативные, чаще **резервные антибиотики.**

Бактериостатический. Нарушение синтеза белка.

# Противогрибковые ЛС

Это лекарственные средства, которые используются для лечения микозов – заболеваний, вызываемых микроскопическими грибами.

# Классификация микозов

В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОРАЖЕНИЯ МИКОЗЫ ПОДРАЗДЕЛЯЮТ НА ЧЕТЫРЕ ГРУППЫ:

1) **СИСТЕМНЫЕ, ИЛИ ГЛУБОКИЕ, МИКОЗЫ** (КОКЦИДИОИДОЗ, ГИСТОПЛАЗМОЗ, КРИПТОКОККОЗ, СЕВЕРОАМЕРИКАНСКИЙ И ЮЖНОАМЕРИКАНСКИЙ БЛАСТОМИКОЗЫ), ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, ЧАСТОЙ ДИССЕМИНАЦИЕЙ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ В ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЕЙ.

2) **ПОДКОЖНЫЕ, ИЛИ СУБКУТАННЫЕ, МИКОЗЫ** (СПОРОТРИХОЗ, ХРОМОМИКОЗ, МУДУРОМИКОЗ), ПРИ КОТОРЫХ ПОРАЖАЮТСЯ КОЖА, ПОДКОЖНАЯ КЛЕТЧАТКА, ФАСЦИИ, КОСТИ.

3) **ЭПИДЕРМОМИКОЗЫ**, ВОЗБУДИТЕЛЯМИ КОТОРЫХ ЯВЛЯЮТСЯ ДЕРМАТОФИТЫ, ПОРАЖАЮЩИЕ ЭПИДЕРМИС, ВОЛОСЫ, НОГТИ. ЭТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НАЗЫВАЮТ ЕЩЕ ДЕРМАТОМИКОЗАМИ.

4) **ПОВЕРХНОСТНЫЕ МИКОЗЫ, ИЛИ КЕРАТОМИКОЗЫ** (РАЗНОЦВЕТНЫЙ ЛИШАЙ, ЧЕРНЫЙ ЛИШАЙ, БЕЛАЯ ПЬЕДРА - ТРИХОСПОРОЗ И ЧЕРНАЯ ПЬЕДРА), ПРИ КОТОРЫХ ПОРАЖАЮТСЯ ЛИШЬ ВОЛОСЫ И РОГОВОЙ СЛОЙ ЭПИДЕРМИСА.

# Классификация противогрибковых ЛС

## I. Противогрибковые антибиотики:

- системного действия – амфотерицин В, гризеофульвин
- местного действия – нистатин, натамицин

## II. Синтетические противогрибковые средства:

- противогрибковые азолы
  - для системного применения – кетоконазол, флуконазол, итраконазол)
  - для местного применения – клотримазол, миконазол, бифоназол, эконазол
- противогрибковые средства разной химической природы:
  - Эхинокандины – каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин
  - Аллиламины – тербинафин, нафтифин
  - Циклопирокс

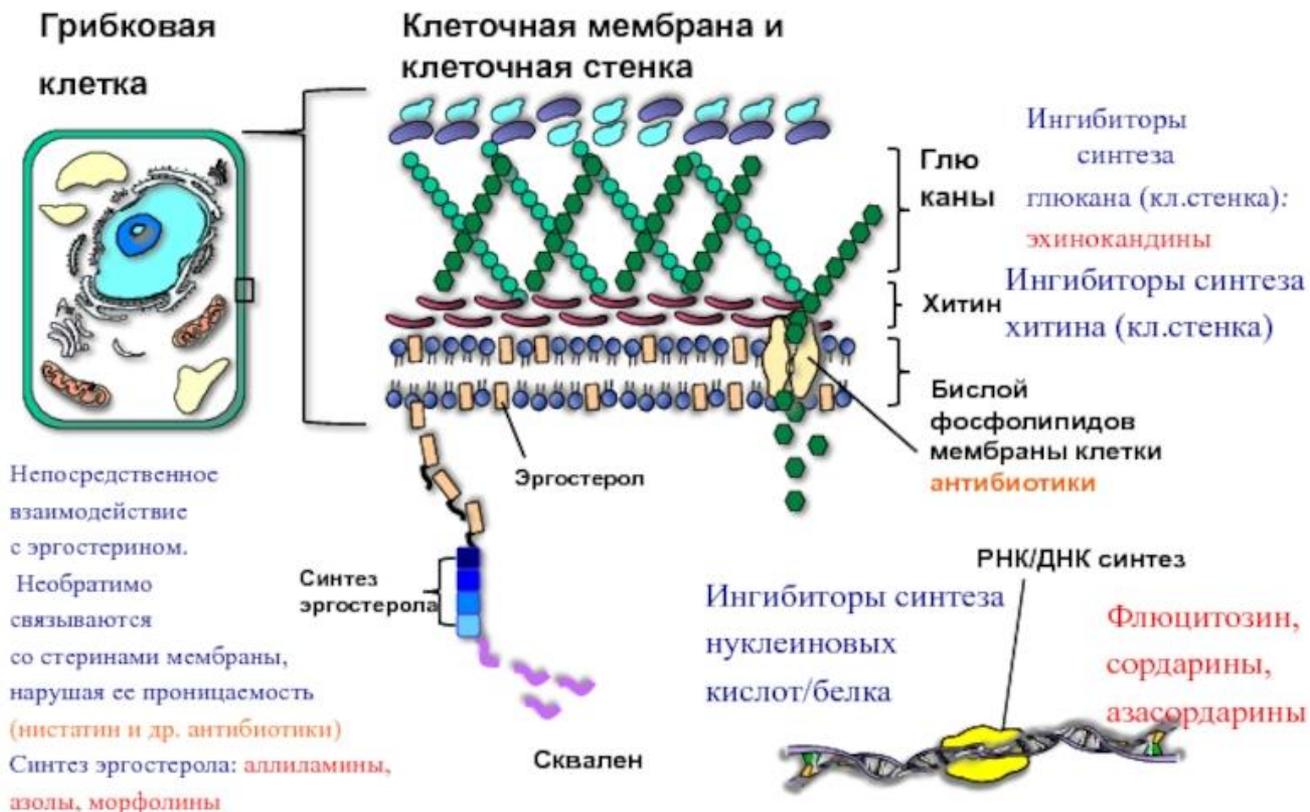
## Противогрибковые препараты (антимикотики)

*Противогрибковые средства (антимикотики) — лекарственные средства, обладающие фунгицидным или фунгистатическим действием и применяемые для профилактики и лечения микозов.*

1. **Полиеновые антибиотики:** **нистатин** (Макмирор, Нистатин, Цервугид), **амфотерицин В** (Амфотрет, Амфолип)
2. **Производные имидазола:** **миконазол** (Неотризол, Клион-Д, Лименда), **кетоконазол** (Дермазол, Ливарол, Ливогин, Низорал), **клотримазол** (Кандид-В6, Клотримазол, Клomezол, Клофан), **бутоконазол** (Гинофорт), **тернидазол** (Тержинан), **сертаконазол** (Залаин овули, Сертаконазол), **фентиконазол** (Ломексин), изоконазол, эконазол, бифоназол, оксиконазол.
3. **Производные триазола:** **флуконазол** (Дифлюкан, Микосист, Флунол, Флюзак, Флуконазол, Дифлазон), **итраконазол** (Итракон, Есзол, Орунгал, Спорагал, Спораксол, Фунит), вориконазол.
4. **Аллиламины** (производные N-метилнафталина): **тербинафин** (Ламифен, Микофин, Тербинафин, Фунготек), нафтифин
5. **Эхинокандины:** каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин
6. **Препараты других групп:** циклопироксоламин (Циклопирокс), гризеофульвин, аморолфин, флуцитозин.

# Мишени противогрибковых препаратов

**ФУНГИЦИДНОЕ  
ИЛИ  
ФУНГИСТАТИЧЕСКОЕ  
ДЕЙСТВИЕ**



# Механизм действия противогрибковых препаратов

Препарат	Механизм действия	Спектр действия
Полиены ( <i>амфотерицин В, нистатин, леворин</i> )	Связывают эргостеролы мембраны	Широкий спектр действия
<u>Азолы</u> ( <i>миконазол, кетоконазол, флюконазол</i> )	Угнетают синтез эргостерола	Широкий спектр действия
Аналог нуклеозида <i>5-фторцитозин</i>	Угнетает синтез ДНК и РНК	<i>Candida spp., Cryptococcus spp., Aspergillus spp.</i>
Гризаны ( <i>гризеофульвин</i> )	Угнетают функции микрогубочек	Дерматофиты
Алиламины ( <i>натифине, тербинафин</i> )	Угнетают окислительные процессы в мембране	Дерматофиты

*По показаниям к применению все противогрибковые средства можно разделить на 3 группы*

**Средства для лечения системных микозов**

- Амфотерицин В – а/б
- Микогептин – а/б
- Миконазол
- Кетоконазол
- Флуконазол
- Итраконазол

**Средства для лечения кандидамикозов**

- Амфотерицин В – а/б
- Нистатин – а/б
- Леворин – а/б
- Флуконазол
- клотримазол
- миконазол

**Средства для лечения дерматомикозов**

- Гризеофульвин - а/б
- Тербинафин
- Клотримазол
- Миконазол
- Эконазол
- Кетоконазол
- Тербинафин
- нитрофунгин

## 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



Спасибо за  
внимание!

