



Основные принципы химиотерапии. Антибиотики.

Медико-биологический факультет

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

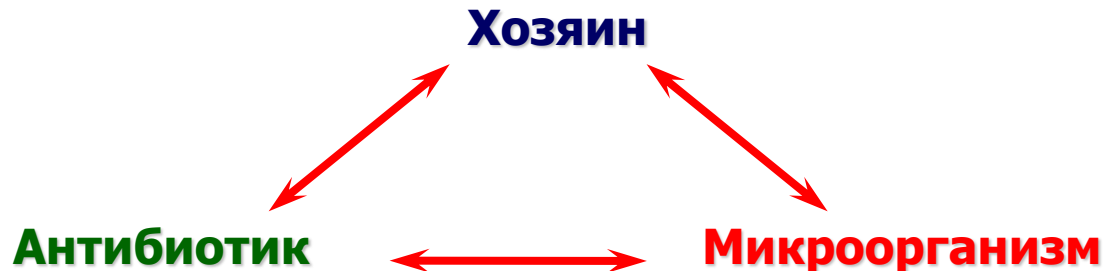
- Антисептики
- Дезинфицирующие средства
- Химиотерапевтические средства
 - **Антимикробные средства**
 - Антибиотики
 - Синтетические химиотерапевтические средства
 - Противоопухолевые средства
 - Противогрибковые средства
 - Противотуберкулезные средства
 - Противосифилитические средства
 - Антипротозойные средства
 - Противоглистныe средства
 - Противовирусные средства

АНТИБИОТИКИ

- это вещества микробного, животного и растительного происхождения и их синтетические аналоги, избирательно подавляющие рост и жизнедеятельность микроорганизмов, грибов, простейших и злокачественных клеток

ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

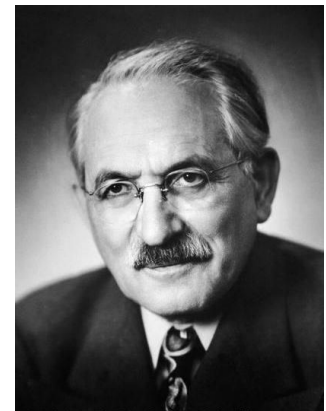
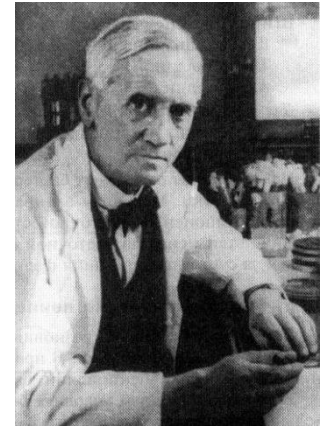
- Три элемента в лечении инфекций



- Идеальный химиотерапевтический препарат должен убивать или подавлять жизнедеятельность микроорганизма без повреждающего действия на клетки хозяина – **избирательная токсичность**

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

- В основе лежит явление **антибиоза**
- **П. Эрлих (1854-1915)** - основоположник химиотерапии - сальварсан для лечения сифилиса
- 1896 - **Gosio** - первый крист. антибиотик (микофеновая кислота) - сниж. развитие возбудителя сибирской язвы
- 1929 - **A. Fleming** - антибиоз грибка *Penicillium*
- 1940 - **Florey** и **Chain** выделили пенициллин в чистом виде - в 1946г. все трое получили Нобелевскую премию.
- 1942 - **З.В. Ермольева** наладила пром. произв. пенициллина в СССР - удостоена Сталинской премии
- 1944 - **З.А. Ваксман** (США) внедрил стрептомицин. Получил нобелевскую премию. Предложил термин «**Антибиотик**».
- Описано около 2 тыс АБ. С медицинской целью применяются 40-60.



ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- 1. точный клинический диагноз инфекционного заболевания**
 - ☐ знание наиболее вероятных возбудителей;
- 2. бактериологический диагноз с идентификацией возбудителя + анализ на чувствительность микроорганизма к антибиотику**
 - ☐ при установленном - препараты соответствующего спектра
 - ☐ при неизвестном - широкого спектра («зонтик»)
- 3. выбор наиболее активного и наименее токсичного препарата (препараты выбора и резерва);**
- 4. выбор рациональных путей введения с учетом фармакокинетических особенностей (всасываемость, проницаемость через барьеры, создание нужных концентраций в очаге инфекции);**
- 5. оптимальные дозы и частота введения препарата**
 - ☐ дозы, достаточные для создания в биологических жидкостях нужных БС или БЦ концентрациях
 - ☐ иногда ударная доза в начале;

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- 6. раннее начало лечения – меньше возбудителей, они чувствительнее к антибиотику;**
- 7. оптимальная продолжительность лечения**
 - ☐ при раннем окончании курса – рецидивы;
 - ☐ клиническое улучшение – не показатель для отмены препарата;
 - ☐ иногда необходимы повторные курсы терапии;
 - ☐ средний срок для банальных инфекций - не менее 5 и не более 10 дней. Свыше 10 дней – смена препарата для борьбы с резистентностью;
 - ☐ сифилис, туберкулез – лечение месяцы и годы;
- 8. знание особенностей проявления и частоты побочных явлений, особенно в условиях нарушения распределения и выведения;**
- 9. рациональная комбинация АБ.**

ПОКАЗАНИЯ К КОМБИНИРОВАННОМУ ПРИМЕНИЮ АНТИБИОТИКОВ

- Тяжелая или генерализованная инфекция при неустановленном возбудителе;
- Инфекция у больных с агранулоцитозом, иммунодефицитом при неустановленном возбудителе;
- Ассоциация двух или более возбудителей и отсутствие средств, охватывающих в спектре действия все эти микроорганизмы
- Наличие слабочувствительных штаммов микроорганизмов

РАЦИОНАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ АБ

- **Оптимальной является комбинация двух бактерицидных или двух бактериостатических средств**
- **Нецелесообразно сочетать БЦ и БС средства, т.к. имеется вероятность ослабления действия первого**

БАКТЕРИЦИДЫ И БАКТЕРИОСТАТИКИ

- Термин «**Бактериостатик**» применим к препарату, тормозящему рост микроорганизмов:
 - тетрациклины, левомицетин, макролиды;
- «**Бактерицид**» – вызывает гибель бактерий:
 - пенициллины, цефалоспорины, полимиксины, аминогликозиды.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

■ АНТИБИОТИКИ с β -лактамным кольцом

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы

■ МАКРОЛИДЫ, АЗАЛИДЫ и СТРЕПТОГРАМИНЫ

- Эритромицин*, Рокситромицин* (*Рулид*),
Кларитромицин* (*Клацид, Лекоклер, Фромилид*),
Джозамицин* (*Вильпрафен*), Спирамицин
(*Ровамицин*), Мидекамицин* (*Макропен*)
- Азитромицин* (*Сумамед*)
- Пристинамицин (*Пиостацин*), Квинупристин
(*Синергид*)

■ ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- Тетрациклин*
- Доксициклин*

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

■ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИОКСИАМИНОФЕНИЛПРОПАНА

- Хлорамфеникол* (Левомецетин)

■ АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- Гентамицин*, Амикацин* (Амикин, Селемицин), Тобрамицин*,
Нетилмицин* (Нетромицин), Стрептомицин*, Канамицин*,
Фрамицетин*

■ ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПОЛИПЕПТИДЫ

- Полимиксины

■ ЛИНКОЗАМИДЫ

- Линкомицин*
- Клиндамицин* (Далацин)

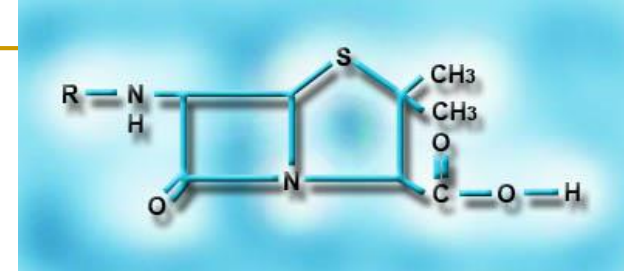
■ ГЛИКОПЕПТИДЫ

- Ванкомицин* (Ванкоцин)

■ Другие антибиотики

- Даптомицин*
- Рифампицин*
- Фузидовая кислота* (Фузидин)
- Фузафунжин

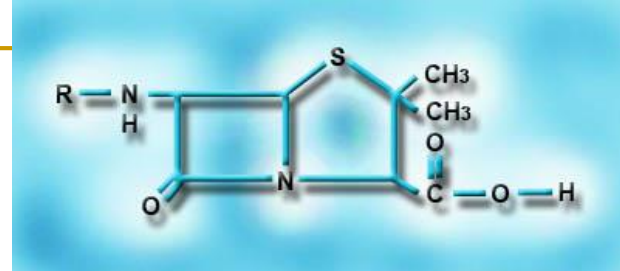
ГРУППА ПЕНИЦИЛЛИНА



■ Биосинтетические пенициллины

- Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка)
 - Непродолжительного действия
 - Бензилпенициллина Натриевая соль*
 - Продолжительного действия
 - Бензатина бензилпенициллин* (Бициллин 1, Ретарпен, Экстенциллин)
 - Комбинированные (Бициллин 3, Бициллин 5)
 - Бензилпенициллин прокаина*
- Для энтерального введения (кислотоустойчивые)
 - Феноксиметилпенициллин*
 - Бензатина феноксиметилпенициллин* (Оспен, Оспен 750)

ГРУППА ПЕНИЦИЛЛИНА



■ Полусинтетические пенициллины

□ Для парентерального введения

■ Антисинежнойные (*P.aeruginosa*)

- Карбокси – Карбенициллин*, Тикарциллин*
- Уреидо – Азлоциллин*, Пиперациллин*

□ Кислотоустойчивые

■ Антистафилококковые

- Оксациллин*

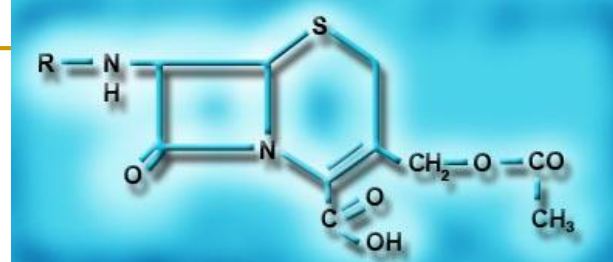
■ Расширенного спектра действия (амино-)

- Ампициллин*
- Амоксициллин* (Флемоксин солютаб, Хиконцил)

□ Комбинации с ингибиторами лактамаз

- Амоксициллин/клавуланат* (Аугментин, Медоклав, Амоксиклав, Флемоклав Солютаб, Ранклав)
- Тикарциллин/клавуланат* (Тиментин)
- Пиперациллин/тазобактам* (Тазоцин)

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

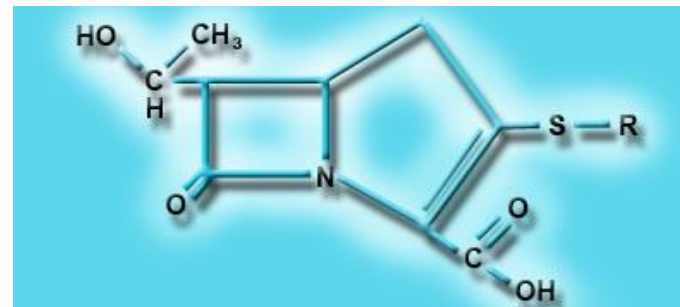


Поколение I	Поколение II	Поколение III	Поколение IV	Поколение V Анти-MRSA-цефемы
Парентеральные				
Цефазолин* (Кефзол)	Цефуроксим* (Зинацеф, Кетацеф, Аксетин)	Цефотаксим* (Клафоран)	Цефепим* (Максипим)	Цефтобипрола медокарил*
		Цефтриаксон* (Роцефин)		
		Цефоперазон* (Цефобид)		
		Цефоперазон/сульбактам*		
		Цефтазидим*		
Пероральные				
Цефалексин* (Орацеф)	Цефуроским аксетил*	Цефиксим* (Супракс)		
Цефадроксил*	Цефаклор*	Цефтибутен* (Цедакс)		

КАРБАПЕНЕМЫ И МОНОБАКТАМЫ

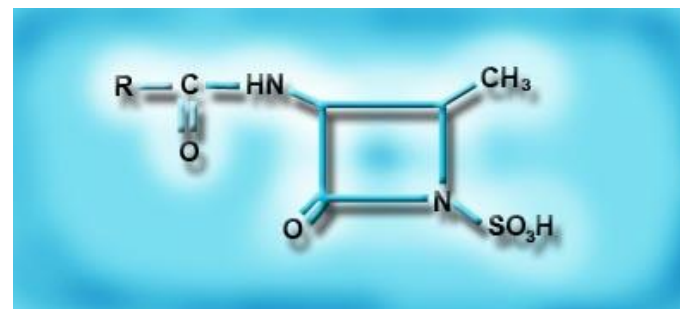
■ Карбапенемы

- Имипинем/циластатин (Тиенам)
- Дорипинем*
- Меропенем* (Меронем)
- Эртапенем* (Инванз)



■ Монобактамы

- Азтреонам* (Азтреабол)



ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

- обусловлена отличиями клетки бактерий от клетки хозяина:
 - строение клеточной стенки бактерий
 - строение ЦПМ бактерий
 - строение рибосом бактерий
 - строение ферментов, синтезирующих нуклеиновые кислоты

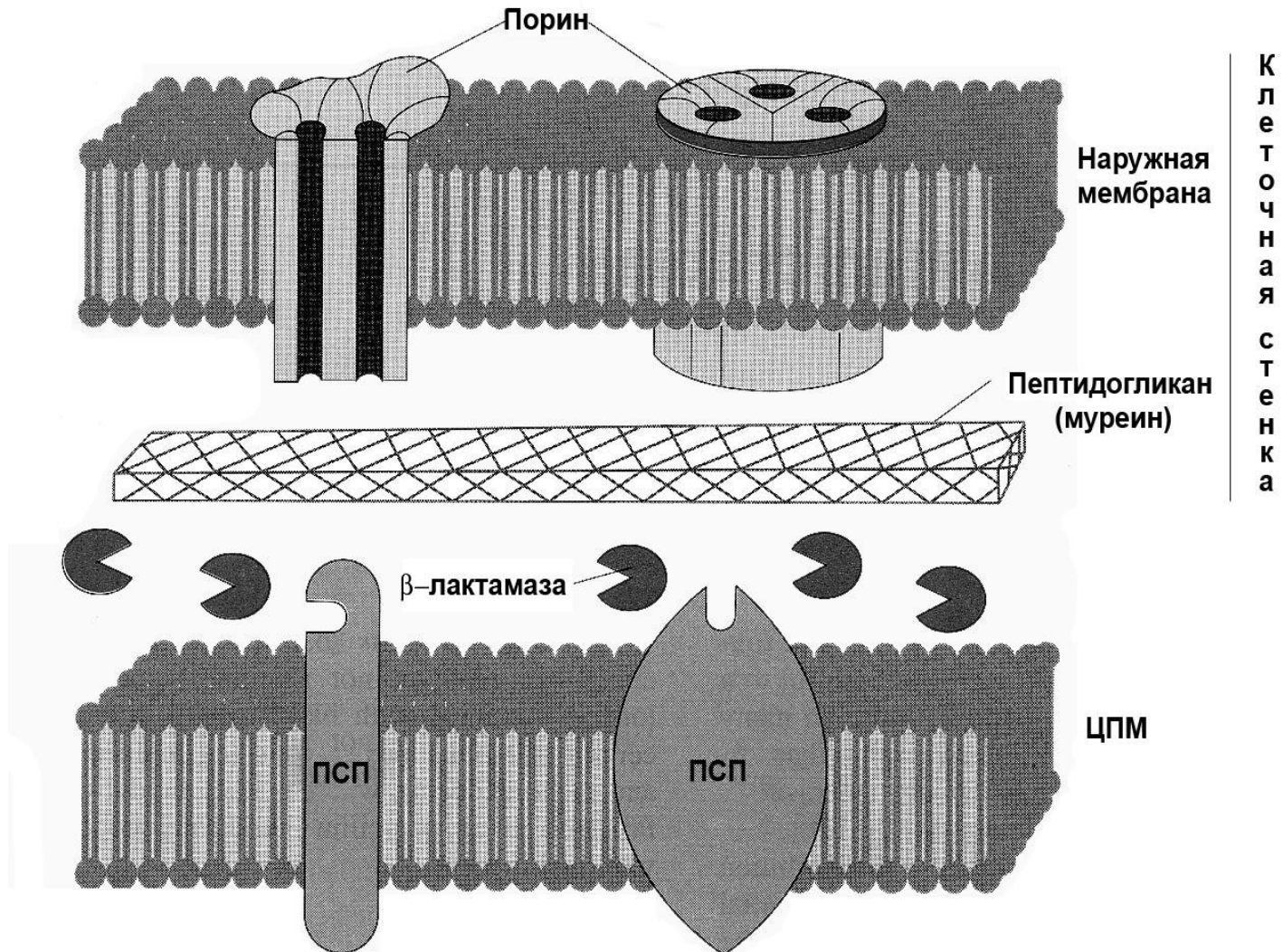
КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

- **АБ, угнетающие синтез бактериальной стенки**
 - **все β -лактамы**
 - **ванкомицин**
 - **циклосерин**
- **АБ, нарушающие функции клеточной мембраны**
 - **полимиксины**
 - **полиены (амфотерицин В)**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

- **АБ, нарушающие синтез белка**
 - **действующие на 30S субъединицу рибосом**
 - **аминогликозиды**
 - **тетрациклины**
 - **действующие на 50S субъединицу рибосом**
 - **левомицетин**
 - **макролиды**
- **АБ, действующие на синтез нуклеиновых кислот**
 - **рифампицин**
 - **хинолоны**
 - **сульфаниламиды**

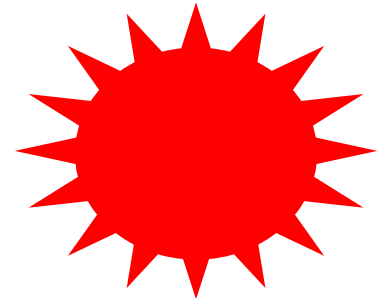
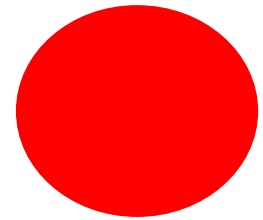
КЛЕТОЧНАЯ СТЕНКА ГР(-) БАКТЕРИЙ



ПСП – пенициллин-связывающие протеины

АБ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КЛЕТОЧНУЮ СТЕНКУ

- Связь с ПСП;
- Ингибирование реакции транспептидирования;
- Тормозится синтез пептидогликана;
- Образование псевдоподий
- Активация литических энзимов;
- Лизис бактерии в изотонической среде.



АБ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦП МЕМБРАНУ

- ЦПМ явл. барьером избирательной проницаемости и контролирует гомеостаз клеток. При ее повреждении - гибель клетки;
- ЦПМ бактерий более рыхлая, из нее легче вымыв. компоненты;
- ЦПМ грибов содержит вместо холестерина эргостерол;
- Полимиксин избирательно действует на фосфатидил-этаноламин подобно катионным детергентам, вымывая его, после чего ЦПМ разрушается;
- Полимиксины – действуют на Гр(-) бактерии;
- Полиены (амфотерицин В) – на грибы.

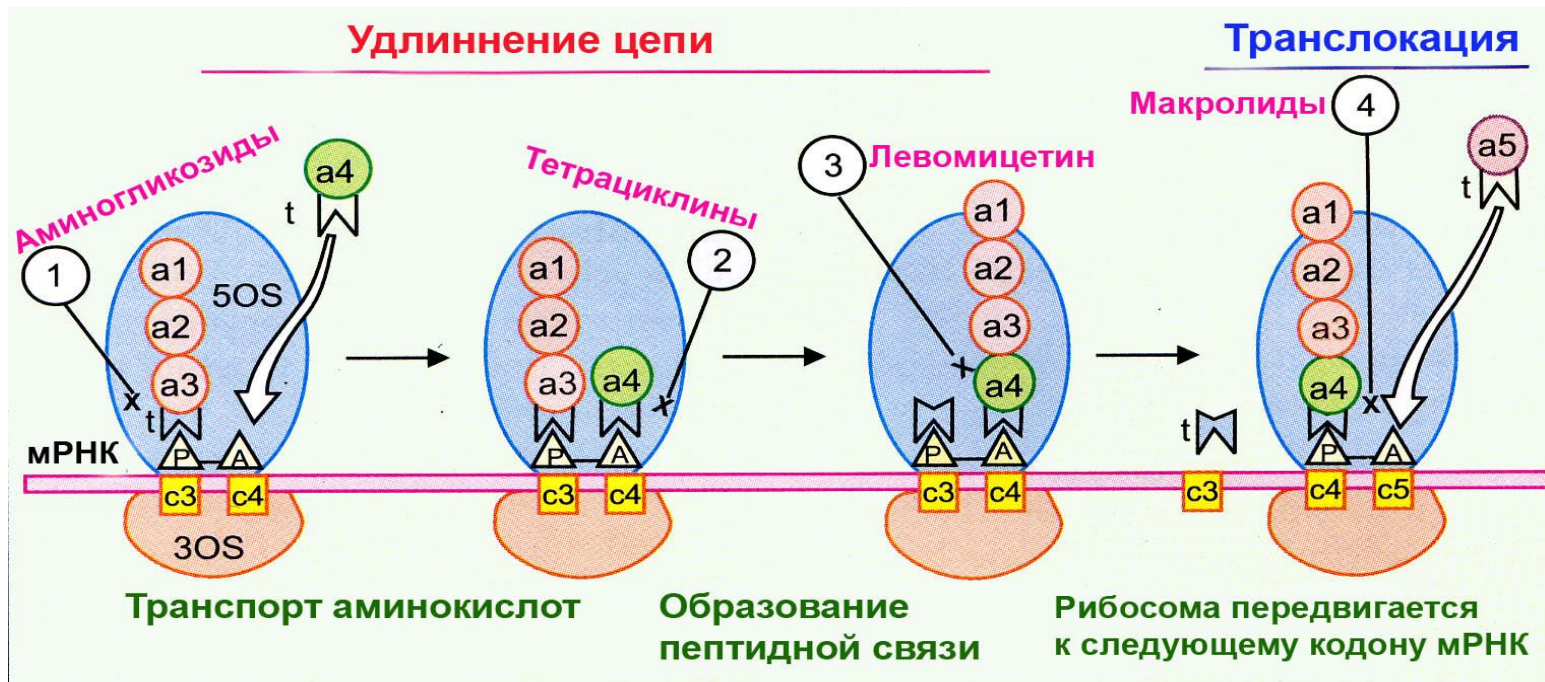
СТРОЕНИЕ РИБОСОМ БАКТЕРИЙ

- Рибосомы — цитоплазматические нуклеопротеиновые структуры, отвечающие за синтез белка на матричной РНК
- Они отличаются у прокариот и эукариот
- Бактериальная рибосома состоит из 50S и 30S субъединиц
- Рибосома млекопитающих — из 60S и 40S субъединиц



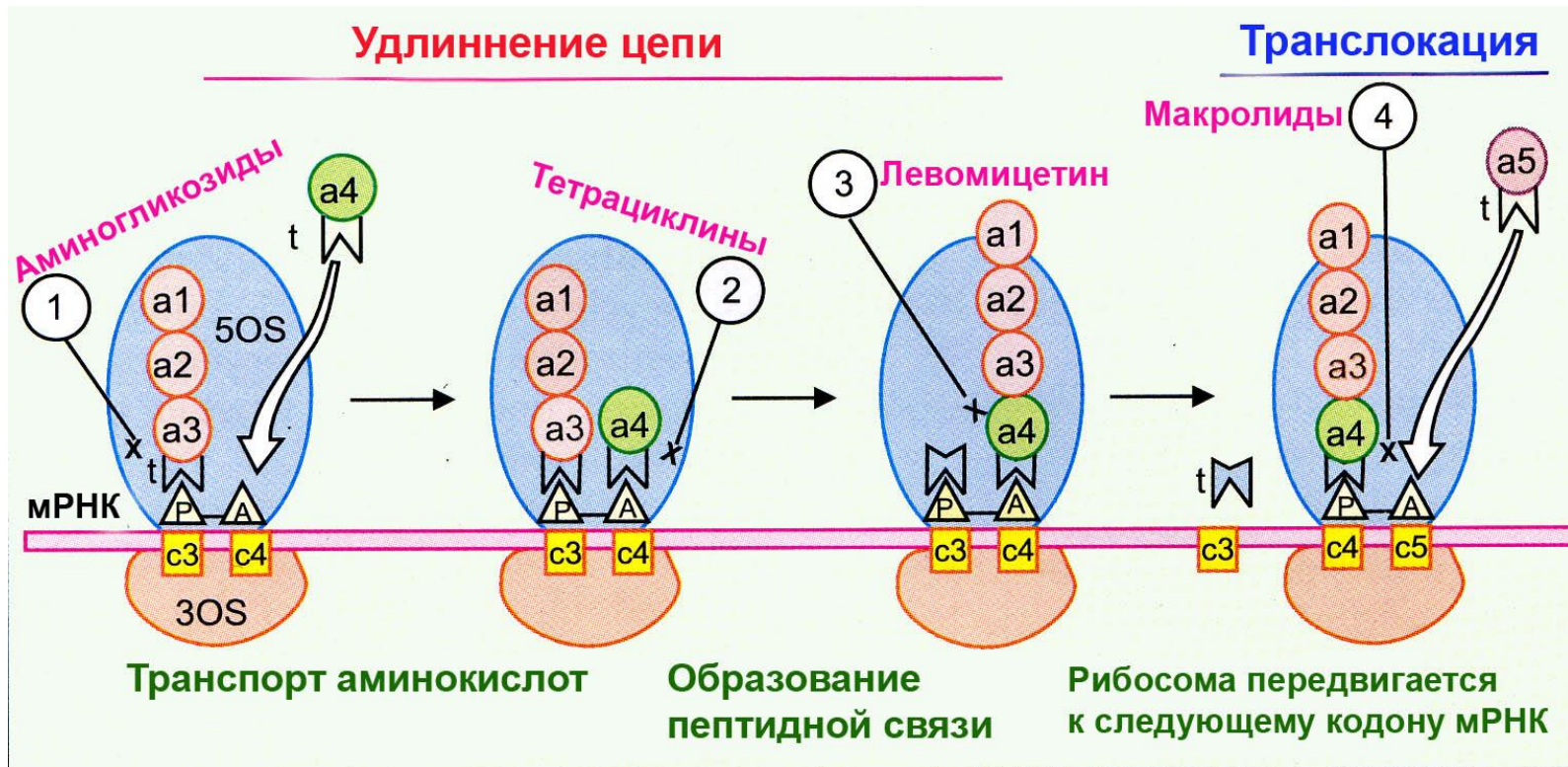
3D модель рибосомы (А.А. Спирин, 1998)

АБ, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ БЕЛКА



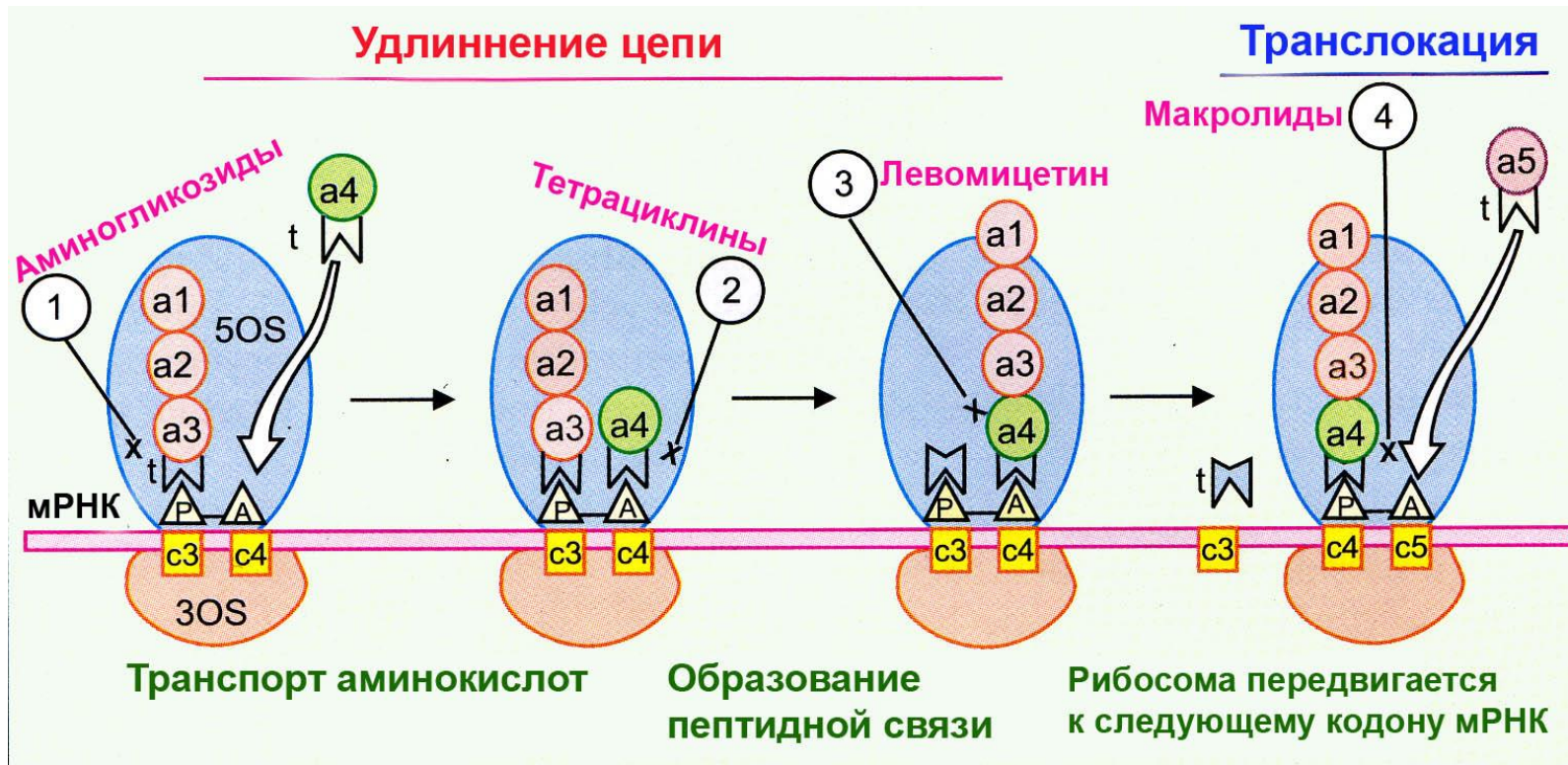
- На одной из цепей ДНК синтезируется мРНК (иРНК) (**транскрипция**), явл. посредником передачи генетической информации с ДНК к месту синтеза.
- мРНК прикрепл. к 30S субъединице рибосомы, а сборка аминокислот в полипептидную цепь происходит на 50S.
- Синтез белка (**трансляция**) происходит на полирибосоме (комплекс мРНК и неск. рибосом).
- Считывание информации с мРНК происходит с пом. тРНК (t)

АБ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА УРОВНЕ 30S



- **Аминогликозиды** – связ. со специф. рецепторным протеином (P12) на 30S, блок норм. активность инициаторного комплекса обр. белка $\Rightarrow$ нарушение считывания мРНК $\Rightarrow$ включение ошибочных аминокислот $\Rightarrow$ образование нефункционального белка + разрушение полисом до моносом
- **Тетрациклины** – нарушают связывание аминоацил-тРНК с рибосомально-матричным комплексом $\Rightarrow$ нарушается дальнейшее включение новых аминокислот в строящуюся пептидную цепь.

АБ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА УРОВНЕ 50S



- **Левомецетин** – ингибирует пептидилтрансферазу ⇒ нарушает включение новых аминокислот в строящуюся пептидную цепь
- **Макролиды** – влияют на образование инициаторных комплексов синтеза пептидной цепи и на аминоацилтранслокацию
- **Линкомицин** действует также, как макролиды

АБ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

- Ингибирование ДНК- или РНК-полимеразы
 - Специфический ингибитор бактериальной РНК-полимеразы – **рифампицин** – нарушает синтез РНК бактерий

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ



БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ

изменение мишени	Ферментативная ин-активация	нарушение проницаемости стенки	активное выведение из клетки (эффлюкс)	формирование метаболического шунта
β -лактамы	β -лактамы	β -лактамы		
аминогликозиды	аминогликозиды	аминогликозиды		
фторхинолоны		фторхинолоны	фторхинолоны	
макролиды	макролиды			
тетрациклины	тетрациклины	тетрациклины	тетрациклины	
рифампин				
сульфаниламиды				сульфаниламиды

Ошибки антибиотикотерапии, вызывающие резистентность

- **Нерациональное лечение простудных вирусных заболеваний;**
- **Нерациональная профилактика инфекционных заболеваний (холера и т.д.);**
- **Назначение недостаточных доз или раннее прерывание курса лечения;**
- **Чрезмерное использование сильных антибиотиков широкого спектра;**
- **Применение антибиотиков широкого спектра в животноводстве и птицеводстве.**

Черный список бактерий, против которых скоро могут перестать действовать антибиотики

Название	Устойчивость
1-я группа приоритетности – самый высокий риск развития устойчивых бактерий	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	к карбапенемам
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	к карбапенемам
<i>Enterobacteriaceae</i>	к карбапенемам, вырабатывают бета-лактамазы расширенного спектра
2-я группа приоритетности – высокий риск развития устойчивых бактерий	
<i>Enterococcus faecium</i>	к ванкомицину
<i>Staphylococcus aureus</i>	к метициллину, умеренно чувствительны или устойчивы к ванкомицину
<i>Helicobacter pylori</i>	к кларитромицину
<i>Campylobacter</i> spp.	к фторхинолонам
<i>Salmonellae</i>	к фторхинолонам
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	к цефалоспорином, фторхинолонам
3-я группа приоритетности – средний риск развития устойчивых бактерий	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	к пенициллину
<i>Haemophilus influenzae</i>	к ампициллину
<i>Shigella</i> spp.	к фторхинолонам

1я категория - антибиотики ДОСТУПА

Бета-лактамы (Beta-lactam medicines)	
Амоксициллин (amoxicillin)	Цефотаксим (cefotaxime)*
Амоксициллин + клавулановая кислота (amoxicillin + clavulanic acid)	Цефтриаксон (ceftriaxone)*
Ампициллин (ampicillin)	Клоксациллин (cloxacillin)
Бензатина бензилпенициллин (benzathine benzylpenicillin)	Феноксиметилпенициллин (phenoxymethylpenicillin)
Бензилпенициллин (benzylpenicillin)	Пиперациллин + Тазобактам (piperacillin + tazobactam)*
Цефалексин (cefalexin)	Прокаин-бензилпенициллин (procaine benzyl penicillin)
Цефазолин (cefazolin)	Меропенем (meropenem)*
Цефиксим (cefixime)*	

1я категория - антибиотики ДОСТУПА

Антибиотики других групп	
Амикацин (amikacin)	Гентамицин (gentamicin)
Азитромицин (azithromycin)	Метронидазол (metronidazole)
Хлорамфеникол (chloramphenicol)	Нитрофурантоин (nitrofurantoin)
Ципрофлоксацин (ciprofloxacin)*	Стрептомицин (spectinomycin) (EML only)
Кларитромицин (clarithromycin)*	Сульфаметоксазол + триметоприм (sulfamethoxazole + trimethoprim)
Клиндамицин (clindamycin)*	Ванкомицин, оральные формы (vancomycin, oral)*
Доксициклин (doxycycline)	Ванкомицин, для парентерального введения (vancomycin, parenteral)*

2я категория - антибиотики НАБЛЮДЕНИЯ

Фторхинолоны	ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин
Цефалоспорины третьего поколения (с ингибитором бета-лактамазы или без него)	цефиксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим
Макролиды	азитромицин, кларитромицин, эритромицин
Гликопептидные антибиотики	тейкопланин, ванкомицин
Пенициллины с антипсевдомонадной активностью с ингибиторами бета-лактамазы	пиперациллин + тазобактам
Карбапенемы	меропенем, имипенем + циластатин
Пенемы	фаропенем

Зя категория - антибиотики РЕЗЕРВА

Азтреонам	
Цефалоспорины 4-го поколения	цефепим
Цефалоспорины 5-го поколения	цефтаролин
Полимиксины	полимиксин В, колистин
Фосфомицин (IV)	
Оксазолидиноны	линезолид
Тигециклин	
Даптомицин	

ОСЛОЖНЕНИЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- **Реакции гиперчувствительности (аллергические)**
- **Токсические реакции**
- **Побочные реакции, связанные со специфической активностью антибиотиков**
 - **Суперинфекции**
 - **Бактериолиз**

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

- **сугубо индивидуальные реакции на аллерген (АБ).
Возникновение не зависит от дозы АБ, но усиливается при ее увеличении**
- **АР, опасные для жизни:**
 - анафилактический шок
 - ангионевротический отек гортани
 - бронхоспазм
- **АР, не опасные для жизни:**
 - кожный зуд, крапивница, сыпи
 - астматич. приступы
 - отек квинке
 - ринит, глоссит, конъюнктивит
 - эозинофилия

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

- **Определение сенсibilизации к антибиотикам**
- **Анамнез**
- **Кожная проба**
- **Серологические реакции**
- **Пенициллиназа**

ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

- **связаны с органотропностью АБ. Степень реакции зависит то продолжительности лечения и дозы АБ**
- **ОПАСНЫЕ ДЛЯ ЖИЗНИ (токсическое действие на кровь):**
 - **гипопластическая анемия (левомицетин, амфотерицин)**
 - **апластическая анемия (левомицетин)**
 - **гемолитическая анеимия (стрептомицин, левомицетин)**
 - **агранулоцитоз (левомицетин, ристомин)**

ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

■ НЕ ОПАСНЫЕ ДЛЯ ЖИЗНИ:

□ Нейротоксическое действие

- поражения слухового нерва (мономицин, канамицин, стрептомицин)
- действие на вестибулярный аппарат (стрептомицин, флоримицин, неомицин, гентамицин)
- поражение зрительного нерва (стрептомицин, левомицетин, циклосерин, полимиксин)
- полиневриты (стрептомицин, полимиксин, амфотерицин)
- нервно-мышечный блок (аминогликозиды, полимиксин)

ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

- ❑ **Нефротоксическое действие**
 - полимиксины, неомицин, мономицин, стрептомицин, цефалоридин
- ❑ **Гепатотоксическое действие**
 - тетрациклин, эритромицин, рифампицин
- ❑ **Токсическое действие на ЖКТ (тошнота, рвота, анорексия, боли в области живота, диарея)**
 - тетрациклины, эритромицин, фузидин
- ❑ **Эмбриотоксическое действие - за 3-6 недель до родов противопоказаны:**
 - левомецетин, тетрациклин, стрептомицин, канамицин
- ❑ **Канцерогенное действие**
- ❑ **Действие на костную ткань.**

Суперинфекции

- Антибиотик-ассоциированная диарея
- Кандидозы (ротовой, фарингеальный, интестинальный, вагинальный)
 - Тетрациклины, карбокси- и уреидопенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны
- Псевдомембранозный колит
 - Тетрациклины, пенициллины

Классификация АБ по спектру действия

- **Воздейств. на Гр+ и прим. при системных инфекциях**
 - биосинтетические пенициллины
 - карбапенемы
 - макролиды
 - фузидин
 - линкомицин
- **Воздейств. на Гр- и прим. при системных инфекциях**
 - стрептомицин
 - аминогликозиды
 - циклические полипептиды
- **Воздейств. на Гр- и Гр+ 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**