



**Основы химиотерапии.
Антисептики. Антибиотики.
Синтетические
противомикробные средства.**

**Колледж
Сестринское дело
Очно-заочная форма обучения**

АНТИБИОТИКИ

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

ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

- Три элемента в лечении инфекций

Хозяин

Антибиотик

Микроорганизм

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

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- 1. точный клинический диагноз инфекционного заболевания**
 - знание наиболее вероятных возбудителей;
- 2. Выделение и идентификация возбудителей заболеваний, изучение их антибиотикограмм**
 - при установленном - препараты соответствующего спектра
 - при неизвестном - широкого спектра
- 3. выбор наиболее активного и наименее токсичного препарата (препараты выбора и резерва);**
- 4. определение оптимальных доз и частоты введения препарата**
 - дозы, достаточные для создания в биологических жидкостях нужных БС или БЦ концентрациях
 - 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

- ❑ меньше возбудителей, они чувствительнее к антибиотику;

7. необходимая продолжительность лечения

- ❑ при раннем окончании курса – рецидивы;
- ❑ клиническое улучшение – не показатель для отмены препарата;
- ❑ иногда необходимы повторные курсы терапии;
- ❑ средний срок - не менее 5 и не более 10 дней. Свыше 10 дней – смена препарата для борьбы с резистентностью;
- ❑ сифилис, туберкулез – лечение месяцы и годы;

8. рациональная комбинация АБ.

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**

ПОКАЗАНИЯ К КОМБИНИРОВАННОМУ ПРИМЕНЕНИЮ 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

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.**

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
(Синерцид)

■ 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

ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

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

Механизм действия антибиотиков на бактерии



13

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**

β -ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

- **Пенициллины**
- **Цефалоспорины**
- **Карбапенемы**
- **Монобактамы**

ГРУППА ПЕНИЦИЛЛИНА

■ Биосинтетические пенициллины

- Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка)
 - Непродолжительного действия
 - Бензилпенициллина Натрия 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

■ Антисинегнойные (*P.aeruginosa*)

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

□ Кислотоустойчивые

■ Антистафилококковые

- Оксациллин*

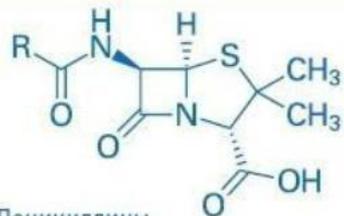
■ Расширенного спектра действия (амино-)

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

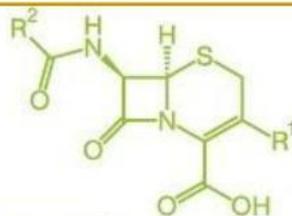
□ Комбинации с ингибиторами лактамаз

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

Медоклав,

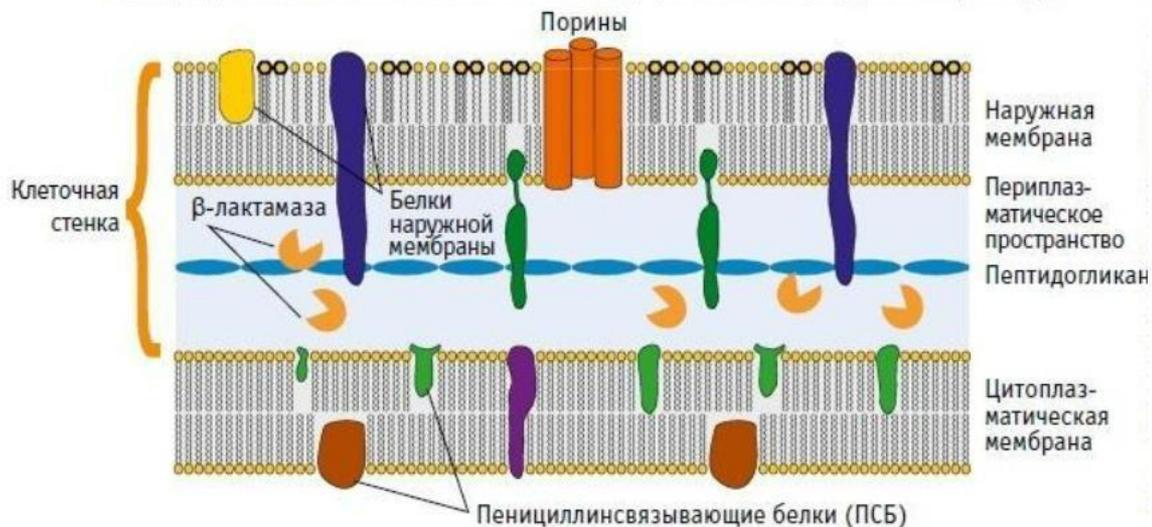


Пенициллины



Цефалоспорины

Бета-лактамы нарушают синтез микробной стенки и оказывают **бактерицидное действие** на чувствительные к ним микроорганизмы. Механизм действия бета-лактамов связан с необратимым ингибированием фермента транспептидазы, обеспечивающего образование пептидных связей между отдельными цепями пептидогликанов — «кирпичиков», из которых строится прочная клеточная стенка бактерий. Бактерии с «недостроенными» клеточными стенками подвергаются саморазрушению (лизису).



СПЕКТР АКТИВНОСТИ БИОСИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

- **Гр(+)** - стрептококки группы А, В и С, пневмококки
- **грамотрицательные кокки (гонококк, менингококк)**
- **некоторые анаэробы (Clostridia spp., Fusobacterium spp., Peptococci)**
- **спирохеты (Treponema, Borrelia, Leptospira)**
- **мало активны в отношении энтерококков**
- **большинство штаммов стафилококков (85-95%) в настоящее время вырабатывают бета-лактамазы и устойчивы к действию природных пенициллинов**

ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОПЕНИЦИЛЛИНОВ

- **амоксициллин в клинической практике имеет преимущества**
 - более высокие концентрации в крови, моче, мокроте
 - пища не влияет на всасывание
 - лучше переносится и реже вызывает диарею
- **амоксициллин - в амбулаторной практике**
 - инфекции ЛОР-органов, острые инфекции почек и мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит, простатит), некоторые кишечные (сальмонеллез)
- **ампициллин - препарат выбора при дизентерии**

ПОБОЧНОЕ И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

- Токсичность низкая, терапевтическая широта большая
- **ПЭ Аллергической природы** - у 1 - 10% больных
 - Обычно - через несколько дней после применения пенициллина
- кожные высыпания, дерматиты, лихорадка, более тяжелые формы с отеком слизистых оболочек, артритами, артралгией, поражением почек, эритродермией и другими нарушениями
- анафилактический шок
 - падает АД, возможны бронхоспазм, боли в области живота, отек мозга, потеря сознания и др.
- **Лечение:**
 - отмена препарата, обеспечение дыхательной проходимости, оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикоиды
 - Пенициллиназа, разрушающая пенициллины

ПОБОЧНОЕ И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Неаллергической природы

- **ЦНС:** головная боль, тремор, судороги (чаще у детей на карбенициллин), психические расстр. (на большие дозы бензилпенициллин прокаина)
- **ЖКТ:** боли в животе, тошнота и т.д.
- **Печень:** ↑ акт. трансаминаз
- **Гематологические реакции (оксациллин)** снижение уровня гемоглобина, нейтропения, нарушение агрегации тромбоцитов
- **Почки:** транзиторная гематурия у детей (оксациллин)
- **Суперинфекции** - повторное заражение новым инфекционным заболеванием в условиях незавершившегося инфекционного заболевания, вызванное другим микроорганизмом, обычно устойчивым к лекарственному веществу, которое применялось для лечения первичной

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Поколение I

Поколение II

Поколение III

Поколение IV

Поколение V

Парентеральные

Цефазолин*
(Кефзол)

Цефуруксим*
(Зинацеф,
Кетацеф,
Аксетин)

Цефотаксим*
(Клафоран)
Цефтриаксон*
(Роцефин)
Цефоперазон*
(Цефобид)
Цефоперазон/
сульбактам*
Цефтазидим*

Цефепим*
(Максипим)

Цефтобипр
ола
медокарил
*

Пероральные

Цефалексин*
(Орацеф)

Цефуроксим аксетил*

Цефиксим*
(Супракс)

Цефадроксил
*

Цефаклор*

Цефтибутен*
(Цедакс)

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 цефалоспориномам 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

25

Химиотерапевтический спектр цефалоспоринов

- ◆ Инфекции, вызванные G_r^+ микрофлорой (1-е поколение) и G_r^- 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.



ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

- занимают первое место среди всех антимикробных средств по частоте применения
- широкий спектр антимикробного действия
 - с учетом всех препаратов этой группы охватывают практически все микроорганизмы **за исключением энтерококков**
- бактерицидный механизм действия
- небольшая частота резистентности микроорганизмов, устойчивость к действию многих бета-лактамаз
- хорошая переносимость и небольшая частота побочных эффектов
- простота и удобство дозирования, особенно у новых препаратов

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- у значительного процента больных вызывают аллергические реакции
- иногда - перекрестная аллергия с пенициллинами
- возможно поражение почек (цефалоридин и цефрадин)
- возможна небольшая лейкопения
- местное раздражающее действие (цефалотин)
- при внутримышечном введении - боль, инфильтраты, при внутривенном – флебиты
- суперинфекции, псевдомембранозный колит
- диспепсические явления

КАРБАПЕНЕМЫ И МОНОБАКТАМЫ

■ Карбапенемы

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

■ Монобактамы

- Азтреонам* (Азтреабол)

КАРБАПЕНЕМЫ

- **Имипенем** - внедрен в 1986 году - сочетается с циластатином (ингибитор почечной дегидропептидазы-1)
- один из самых широких спектров среди всех антибиотиков
- высоко активен в отн. Гр(+) кокков (стрептококки, пневмококки), большинства Гр(-) бактерий (Enterobacteriaceae, гемофильная палочка, синегнойная палочка, моракселла, гонококки, менингококки, ацинетобактер, легионелла), анаэробов (включая *B.fragilis*), актиномицетов.
- умеренно активен в отн. стафилококков и энтерококков, листерий
- антибиотик резерва для лечения тяжелых внутрибольничных инфекций (сепсис, перитонит, пневмония), особенно при устойчивости к другим антибиотикам или при неустановленном возбудителе
- Показан у больных с агранулоцитозом, иммунодефицитом.
- **Меропенем** - не разрушается почечной дегидропептидазой-I

АЗТРЕОНАМ

- **внедрен в 1987 году**
- **активен в отношении аэробных Гр(-) бактерий, включая синегнойную палочку**
- **по спектру и силе действия на Гр(-) бактерии сходен с аминогликозидами, однако лучше переносится и меньше побочных эффектов**
- **устойчив к действию бета-лактамаз Гр(-) бактерий**
- **препарат резерва при инфекциях различной локализации, вызванных аэробными Гр(-)**
 - **при непереносимости пенициллинов или цефалоспоринов, при ограничениях к применению аминогликозидов (пожилой возраст, нарушение функции почек).**

МАКРОЛИДЫ, АЗАЛИДЫ и СТРЕПТОГРАМИНЫ

14-членные

Эритромицин*

15-членные

Природные

16-членные

Спирамицин

(Ровамицин)

Джозамицин*

(Вильпрафен)

Мидекамицин*

(Макропен)

Полусинтетические

Кларитромицин*

(Клацид, Клабакс,
Фромилид)

Рокситромицин*

(Рулид, Роксептин,
Роксолит)

(азалиды)

Азитромицин*

(Зитролид, Сумаamed)

Мидекамицина ацетат

Стрептограмины

Пристинамицин*

(Пиостацин),

Квинупристин

(Синерцид)

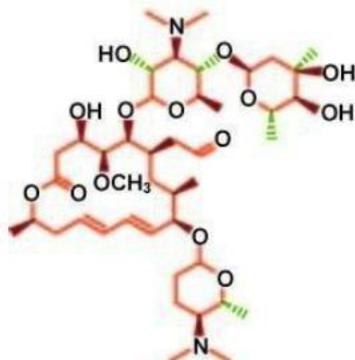
СТРОЕНИЕ МАКРОЛИДОВ НА ПРИМЕРЕ РАЗЛИЧНЫХ
ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ДАННОЙ ГРУППЫ



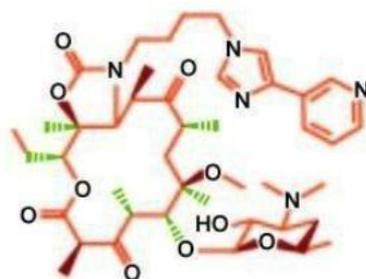
Эритромицин
(14-членный макролид)



Азитромицин
(15-членный макролид)
(азалиды)



Спирамицин
(16-членный макролид)



Телитромицин
(14-членный макролид)
(кетолиды)

СПЕКТР АКТИВНОСТИ МАКРОЛИДОВ

- активны в отношении Гр(+) кокков (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*)
- в последние годы отмечено нарастание резистентности, но 16-членные в некоторых сохраняют активность в отношении пневмококков и пиогенных стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным препаратам
- действуют на возбудителей коклюша и дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, анаэробы (исключая *B. fragilis*).

ПРИМЕНЕНИЕ МАКРОЛИДОВ

Средства выбора при:

- крупнозная пневмония амбулаторно
- атипичная пневмония, включая микоплазменную, хламидиозную, легионеллезную
- стрептококковые инфекции (фарингит, тонзиллит, скарлатина, рожа)
- неспецифический уретрит
- дифтерия
- коклюш
- в случае повышенной чувст. и устойчив. к пеницилинам

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МАКРОЛИДОВ

- хорошо переносятся
- считаются одними из наиболее безопасных
- симптомы ЖКТ
 - тошнота, тяжесть в эпигастрии
- реже
 - холестатический гепатит (>10 дней)
 - аллергические реакции

ЭРИТРОМИЦИН

- по спектру напоминает бензилпенициллин, но у эритромицина он несколько шире
- из ЖКТ всасывается неполно, в кислой среде желудка частично разрушается
- длительность действия 4 - 6 ч ($T_{1/2}$ 1.5-2.5)
- выделяется с желчью и частично почками.
- применение ограничено, так как быстро развивается устойчивость микроорганизмов
- относят к антибиотикам резерва
- побочные эффекты
 - диспепсические нарушения, аллергические реакции, суперинфекции

КЛАРИТРОМИЦИН

- в 2 - 4 раза активнее эритромицина в отн. стафилококков и стрептококков
- + эффективен при инфекциях, вызванных *Micobacterium avium intracellulare* и *Helicobacter pylori*
- хорошо всасывается, в том числе после приема пищи
- в ткани мозга не проходит
- частично метаболизируется в печени с образованием активного метаболита
- выделяется почками
- действует более продолжительно, чем эритромицин $T_{1/2}$ 3-7ч.

АЗИТРОМИЦИН

- широкий спектр, превосходит эритромицин по влиянию на гемофильную палочку, внутриклеточные возб (хламидии, микоплазмы), Гр(-) кокки
- высокая степень внутриклеточного проникновения
- быстро всас. C_{max} через 2-4 часа, накопл. в тканях даже после исчезновения из плазмы, $T_{1/2}$ 35-55ч, терапевт. конц. сохр. 5-7 дней после приема

Применение

- инфекции верхних дыхательных путей, пневмонии (500 мг 1 р/д в теч 3 дней), у детей 10мг/кг в 1й день, 5 мг/кг – во 2й и 3й день.
- уретриты, цервициты неосложненные (хламидии (острый), гонококки) 1,0-1,5 однократно (или 0,5-1,0 – 1й день, 0,25 – 2й и 3й день)
- ранний сифилис – 500 мг в течение 10 дней

побочные эффекты – мало – сыпь, диарея.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- **Биосинтетические:** окситетрациклина дигидрат (террамицин, тетран, тархоцин), тетрациклин (десхлорбиомицин), демеклоциклин
- **Полусинтетические:** метациклина гидрохлорид (рондомицин), доксициклина гидрохлорид (вибрамицин), миноциклин.
- **Тетрациклины обладают бактериостатическим эффектом, который связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке. Широкий спектр.**
- **Применение**
 - Эффективны при **риккетсиозах, сыпном тифе, пневмонии, вызванной микоплазмами, при инфицировании хламидиями** (пневмонии, пситтакозе, трахоме и др.), **при гонорее, сифилисе, возвратном тифе, бруцеллезе, туляремии, холере,** при **бациллярной и амёбной дизентерии, при кокковой инфекции, при лептоспирозах и т.д.** Тетрациклины используют при развитии устойчивости микроорганизмов к пенициллинам и стрептомицину или при сенсibiliзации больного к этим антибиотикам.
 - Назначают их чаще всего внутрь с интервалами 4 - 8 ч.
- **Нежелательные реакции**
 - ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
 - Кости: нарушение образования костной ткани, замедление линейного роста костей (у детей).
 - Зубы: дисколорация (желтое или серо-коричневое окрашивание), дефекты эмали.
 - Метаболические нарушения: нарушение белкового обмена с преобладанием катаболизма, нарастание азотемии у пациентов с почечной недостаточностью.
 - Печень: гепатотоксичность, вплоть до развития жировой дистрофии или некроза печени. Факторы риска: исходные нарушения функции печени, беременность, быстрое в/в введение, почечная недостаточность.
 - Фотосенсибилизация: сыпь и дерматит под влиянием солнечного света. Аллергические реакции (перекрестные ко всем тетрациклинам): сыпь, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.

ПРОИЗВОДНЫЕ ДИОКСИАМИНОФЕНИЛПРОПАНА

- Хлорамфеникол* (Левомецетин)
- Механизм действия связан с его влиянием на рибосомы и угнетением синтеза белка. Ингибирует также пептидилтрансферазу.
- Широкий спектр действия: Гр+ и Гр- бактерии, в том числе семейство кишечных бактерий, палочки инфлюэнцы и др., а также риккетсии, хламидии, возбудители бруцеллеза, туляремии.
- Применение
 - антибиотик резерва, применяется только в отдельных случаях при неэффективности других антибиотиков. Основные показания к его назначению - **брюшной тиф, пищевые токсикоинфекции (сальмонеллезы) и риккетсиозы**. Иногда его используют при заболеваниях, вызванных палочкой инфлюэнцы (например, при менингите, при инфицировании мочевыводящих путей), при бруцеллезе и ряде других инфекций.
 - Местно используют также синтомицин - синтетический рацемат левомецетина.
- Нежелательные реакции.
 - Кровь. может вызывать выраженное угнетение кроветворения, сопровождающееся ретикулоцитопенией, гранулоцитопенией и в тяжелых случаях апластической анемией, которая обычно заканчивается смертельным исходом. Применение левомецетина требует регулярного контроля картины крови. Для того, чтобы уменьшить возможность угнетения кроветворения, антибиотик следует назначать в течение возможно короткого периода времени. Повторные курсы лечения не рекомендуются.
 - ЖКТ наиболее часто возникает раздражение слизистых оболочек (тошнота, понос), в том числе аноректальный синдром (с соответствующей локализацией раздражения).
 - Аллергические реакции в виде кожных высыпаний, лихорадки и др.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- Один из ранних классов антибиотиков. Стрептомицин был получен в 1944 г.
 - I поколение Стрептомицин* Неомицин Канамицин*
 - II поколение Гентамицин* Тобрамицин* Нетилмицин*
 - III поколение Амикацин*
- Механизм действия связывают с непосредственным влиянием на рибосомы и угнетением синтеза белка. Хактерицидный эффект.
- Для II и III поколения характерна дозозависимая бактерицидная активность в отношении Гр- семейства Enterobacteriaceae (E. coli, Proteus spp и др.), а также Гр- палочек (P. aeruginosa, Acinetobacter spp.). Аминогликозиды активны в отношении стафилококков, кроме MRSA.
- Стрептомицин и канамицин действуют на M. tuberculosis. Стрептомицин и гентамицин действуют на энтерококки. Стрептомицин активен против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза.
- Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также инфекционного эндокардита. Стрептомицин и канамицин используют при лечении туберкулеза. Неомицин как наиболее токсичный среди аминогликозидов применяется только внутрь и местно.
- Нежелательные реакции
- Нейротоксичность:
 - Ототоксичность: понижение слуха, шум, звон или ощущение «заложенности» в ушах. Вестибулотоксичность: нарушение координации движений, головокружение.
 - Нервно-мышечная блокада: угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц. Меры помощи: в/в введение кальция хлорида или антихолинэстеразных препаратов.
- Почки: нефротоксический эффект может проявляться повышенной жаждой, значительным увеличением или уменьшением количества мочи, понижением клубочковой фильтрации и повышением уровня креатинина в сыворотке крови.
- Нервная система: головная боль, общая слабость, сонливость, подергивание мышц, парестезии, судороги.
- Местные реакции флебит при в/в введении отмечаются редко.

ЛИНКОЗАМИДЫ

- **Линкомицин* Клиндамицин* (Далацин)**
- **Узкий спектр антимикробной активности. Используются при инфекциях, вызванных Гр+ кокками (резерв). У микрофлоры, особенно стафилококков, быстро развивается резистентность.**
- **Оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами.**
- **Показания**
 - **Стрептококковый тонзиллофарингит. Инфекции НДП: аспирационная пневмония, абсцесс легкого» эмпиема плевры. Инфекции кожи и мягких тканей**
 - **Интраабдоминальные инфекции: перитонит, абсцесс.**
 - **Инфекции органов малого таза: эндометрит, аднексит, сальпингоофорит, негонорейный абсцесс маточных труб и яичников, пельвиоцеллюлит, послеоперационные анаэробные вагинальные инфекции.**
- **Нежелательные реакции**
 - **ЖКТ: боль в животе, диарея, тошнота, рвота, псевдомембранозный колит (чаще при использовании клиндамицина) (развиваются понос со слизистыми и кровянистыми выделениями, боли в области живота, лихорадка).**
 - **Аллергическая реакция: сыпь, покраснение кожи, зуд.**
 - **Гематологические реакции: нейтропения тромбоцитопения**

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

Синтетические химиотерапевтические средства

синтетические вещества из разных классов химических соединений:
сульфаниламиды, производные нитрофурана, 8-оксихинолина, нитроимидазола, избирательно подавляющие в организме человека развитие и размножение возбудителей инфекционных болезней

Класс химических соединений

Представители

**СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ**

сульфацил-натрий*, сульфадимезин
(сульфадимедин), сульфаметоксазол,
сульфадиазин серебра*

ХИНОЛОНЫ/ФТОРХИНОЛОНЫ

Налидиксовая кислота, ломефлоксацин*,
норфлоксацин*, офлоксацин*

**ОКСИХИНОЛИНА
ПРОИЗВОДНЫЕ**

Нитроксолин*

НИТРОФУРАНЫ

Фурацилин*, нитрофурантоин* (фурадонин),
фуразолидон*

**ХИНОКСАЛИНА
ПРОИЗВОДНЫЕ**

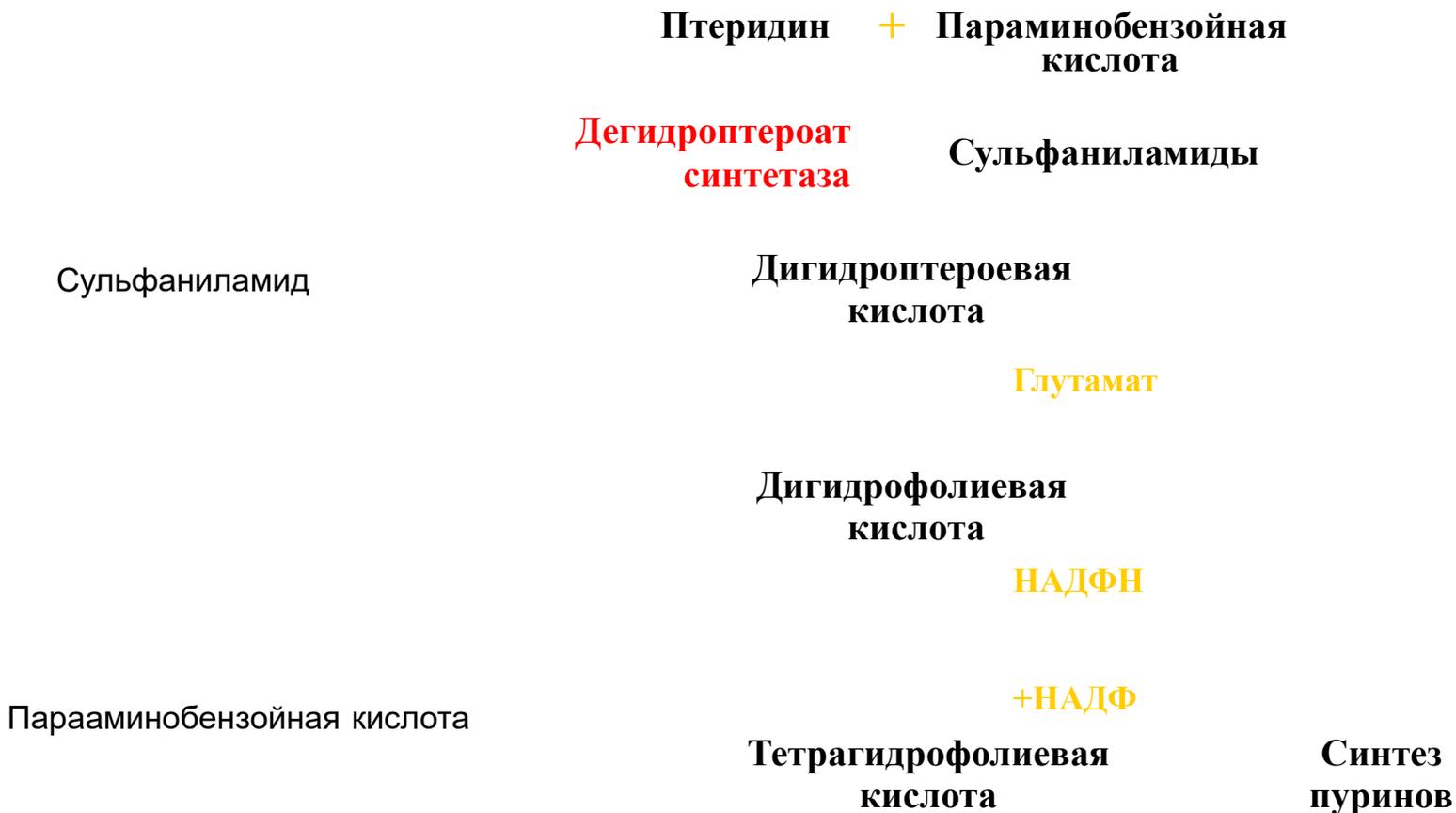
Диоксидин*

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Линезолид* (зивокс)

Сульфаниламидные препараты

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (синоним СУЛЬФАНИЛАМИДЫ) — синтетические химиотерапевтические средства широкого спектра действия из группы производных амида сульфаниловой кислоты (сульфаниламида).



Классификация сульфаниламидных препаратов

В соответствии с особенностями фармакокинетики и применения среди сульфаниламидных препаратов различают соответствующие подгруппы:

Подгруппы

Препараты короткого действия (время полувыведения менее 10 ч)

Препараты средней продолжительности действия (время полувыведения 10—24 ч)

Препараты длительного действия (время полувыведения от 24 до 48 ч)

Препараты сверхдлительного действия (время полувыведения более 48 ч)

Препараты, плохо всасывающиеся в ЖКТ

Препараты для местного применения

Представители

Сульфадимедин (сульфадимезин)*

Сульфаметоксазол*, Сульфаметоксазол+триметоприм (Ко-тримаксозол, Бактрим, Бисептол)

Сульфадиметоксин

Сульфален

Фталазол

Сульфадиазин* (сульфаргин*), сульфацетамид* (сульфацил натрия*)

Спектр действия СА

- а) бактерии - Гр(+) и Гр(-) патогенные кокки, кишечная палочка, возбудители дизентерии (шигеллы), холерный вибрион, возбудители газовой гангрены (кlostридии), возбудители сибирской язвы, дифтерии, катаральной пневмонии, инфлюэнцы;
- б) хламидии - возбудители трахомы, орнитоза, паховой лимфогранулемы;
- в) патогенные грибы - актиномицеты, кокцидии, гистоплазмы
- г) простейшие - возбудитель токсоплазмоза, плазмодии малярии.
- Особенно активны сульфаниламиды в отношении пневмококков, менингококков, гонококков, некоторых типов гемолитических стрептококков, а также возбудителей бактериальной дизентерии.
- Однако резистентность множества бактерий к СА стала в наши дни очень распространенной, что значительно снижает клиническую нагрузку на них.

Применение сульфаниламидов

- **Клиническое применение ограничено из-за развития множества резистентных штаммов и появления более эффективных и менее токсичных антибиотиков. Назначаются главным образом при непереносимости антибиотиков или развитии к ним привыкания.**
- **Могут применяться:**
 - Инфекции мочевыводящих путей
 - токсоплазмоз
 - инфекции дыхательных путей, вызванных *Nocardia asteroides*
 - некоторые инфекции, распространяющиеся половым путем
 - альтернативные средства при хламидийных пневмониях
 - профилактика среднего отита
 - в основном используется комбинация сульфаниламидов с триметопримом

В странах с растущей экономикой в связи с доступностью и низкой стоимостью сульфаниламидов эти препараты используются для лечения инфекций дыхательных путей, синусита, бронхита, пневмонии, среднего отита и бактериальной дизентерии.

Сульфаметоксазол + Триметоприм

- Бисептол (Polfa, Pharmaceutical work, Польша),
- Септрин (Glaxo-Wellcome, Великобритания);
- Бактрим (F.Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария),
- Ко-тримоксазол (Россия)

Назначают внутрь (после еды) взрослым и детям старше 12 лет по 1-2 таблетки (для взрослых) 2 раза в день, в тяжелых случаях — по 3 таблетки 2 раза в день; детям в возрасте от 2 до 5 лет по 2 таблетки (для детей); от 5 до 12 лет по 4 таблетки (для детей) 2 раза в день. Формы выпуска: таблетки для взрослых, содержащие по 0,4 г сульфаметоксазола и 0,08 г триметоприма; таблетки для детей, содержащие 0,1 г сульфаметоксазола и 0,02 г триметоприма. Хранение: список Б. Показания к назначению Инфекции мочевых путей при уровне резистентности < 20% (цистит, пиелонефрит), сальмонеллез, стафилакокковые инфекции, вызванные MRSA, нозокомиальные инфекции, вызванные *S. Malthophilia*, листериоз (в сочетании с ампициллином), нокардиоз, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз, бруцеллез.

Птеридин + Параминобензойная кислота

Дегидроптероат
синтетаза

Сульфаметакозол

Дигидроптеревая
кислота

Глутамат

Дигидрофолиевая
кислота

НАДФН

Дегидрофолат
редуктаза

Триметоприм

+НАДФ

Тетрагидрофолиевая
кислота

Синтез
пуринов

Фторхинолоны

В 1962 г. был синтезирован первый представитель класса 4-хинолон – 3 карбоновой кислоты – налидиксовая кислота, которая имеет ограниченный спектр антибактериальной активности, к ней быстро развивается резистентность и основное показание – это лечение инфекции мочевых путей. Только при введении молекулы фтора в производные хинолина удалось получить соединение с очень высокой антибактериальной активностью, широким спектром действия и очень хорошими фармакокинетическими характеристиками.

Различают:

- **монофторированные соединения (ципрофлоксацин*, офлоксацин*, пефлоксацин*),**
- **дифторированные (ломефлоксацин*)**
- **трифторированные соединения (флероксацин, темафлоксацин).**

В клинической практике наиболее изучены и широко применяются монофторированные соединения. В настоящее время фторхинолоны наряду с цефалоспоридами занимают одно из ведущих мест в лечении бактериальных инфекций.

Согласно рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения:

I поколение:

- Налидиксовая кислота* (Невиграмон, [Chinoïn, Венгрия], Неграм [KRKA d.d., Словения])
- Пипемидовая кислота* (Пимидель [KRKA d.d., Словения])

II поколение:

- Ломефлоксацин* (Моксаквин)
- Норфлоксацин* (Нолицин [Россия, KRKA d.d., Словения], Норбактин [ranbaxy Laboratories Ltd, Индия], Гиравлок [Medochemie Ltd, Кипр], Норилет [Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия], Нормакс [Ипка Лабораторис, Индия])
- Офлоксацин* ([Россия], Офлоксин [Zentiva a.s., Чешская Республика], Таривид [Aventis Pharma Ltd., Индия, Aventis Pharma Deutschland GmbH, Германия], Заноцин, заноцин ОД [Ranbaxy Laboratories Ltd, Индия])
- Пефлоксацин* (Пефлоксацин-АКОС [Россия], Абактал [Lek d.d., Словения])
- Ципрофлоксацин* ([Россия], Ципробай [Bayer HealthCare AG, Германия], Ципринол [KRKA d.d., Словения], Медоциприн [Medochemie Ltd, Кипр])

III поколение:

- Левофлоксацин* (Таваник [Hjtchst Marion Roussel GmbH, Германия], Элефлос [Ranbaxy Laboratories Ltd, Индия])
- Спарфлоксацин*

IV поколение:

- Моксифлоксацин* (Авелокс [Bayer HealthCare AG, Германия])
- Гемифлоксацин* (Фактив [Россия])

Фторхинолоны

- **Бактерицидное действие**
- **Спектр активности:**
 - **Анаэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы: Enterobacteriaceae, включая Citrobacter diversus, C. freundii, C. koseri; Enterobacter aerogenes, E. cloacae, Escherichia coli; Klebsiella oxytoca, K. ozaenae, K. pneumoniae; Morganella morganii, Proteus mirabilis, P. vulgaris; Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, P. stuartii, Salmonella enteritidis, S. typhi, Shigella boydii, Sh. dysenteriae. Sh. flexneri; Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus; Yersinia enterocolitica; устойчивые к пенициллину Neisseria gonorrhoeae, продуцирующие бета-лактамазу Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis.**
 - **Простейшие: Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae.**

Фторхинолоны

показания к применению

- **бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами:**
- **заболевания дыхательных путей:**
 - **острый и хронический бронхит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь;**
- **инфекции ЛОР-органов;**
- **инфекции почек и мочевыводящих путей (у парализованных пациентов): цистит, пиелонефрит;**
- **инфекции органов малого таза и половых органов – простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит; гонорея;**
- **бактериальные инфекции ЖКТ, сальмонеллез;**
- **инфекции кожи и мягких тканей – инфицированные язвы, раны, ожоги, абсцессы; костей и суставов – остеомиелит, септический артрит**

Препараты группы хинолонов/фторхинолонов.

- **Хинолоны I поколения (нефторированные)**
 - **Налидиксовая кислота*** - активна только в отношении Гр-
 - **Пипемидовая (пипемидиевая) кислота***
 - более широкий спектр, более длительный $T_{1/2}$
- **Хинолоны II - IV поколений (фторхинолоны)**
 - **Ципрофлоксацин* (II) $T_{1/2}$ 4-6ч**
 - Наиболее активный фторхинолон в отношении большинства грамотрицательных бактерий
 - Превосходит другие фторхинолоны по активности в отношении Синегнойной палочки (*P. Aeruginosa*)
 - **Офлоксацин* (II) $T_{1/2}$ 4.5-7ч**
 - Наиболее активный фторхинолон II поколения в отношении хламидий и пневмококков.
 - **Пефлоксацин* (II) $T_{1/2}$ 8-13ч**
 - Несколько уступает по активности *in vitro* ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину
 - Лучше других фторхинолонов проникает через ГЭБ
 - Образует активный метаболит – норфлоксацин
 - **Норфлоксацин* (II) $T_{1/2}$ 3-4ч**
 - Системно применяется только для лечения инфекций МВП, простатита, гонореи и кишечных инфекций (шигеллез).
 - Местно - при инфекциях глаз и наружного уха

Препараты группы хинолонов/фторхинолонов.

- **Хинолоны II - IV поколений (фторхинолоны)**
 - **Ломефлоксацин* (II) T_{1/2} 7-8ч**
 - Малоактивен в отношении пневмококка, хламидий, микоплазм.
 - Чаще, чем другие фторхинолоны, вызывает фотодерматиты.
 - **Левифлоксацин* (III) T_{1/2} 6-8ч**
 - Левовращающий изомер офлоксацина.
 - В два раза более активен *in vitro*, чем офлоксацин, в том числе в отношении грамположительных бактерий, хламидий, микоплазм и микобактерий.
 - Лучше переносится, чем офлоксацин
 - **Спарфлоксацин* (III) T_{1/2} 18-20ч**
 - По спектру активности близок к левифлоксацину.
 - Высокоактивен в отношении микобактерий.
 - Превосходит другие фторхинолоны по длительности действия.
 - Чаще, чем другие фторхинолоны, вызывает фотодерматиты.
 - **Моксифлоксацин* (IV) T_{1/2} 12ч**
 - Превосходит другие фторхинолоны по активности против пневмококков, включая полирезистентные; хламидий, микоплазм, анаэробов.

Побочные эффекты фторхинолонов

- **Артралгии**
- **Возбуждение ЦНС (ажитация, спутанность сознания, острый психоз, галлюцинации, тремор, судороги), токсическое действие на ЦНС (головокружение, головная боль, нарушение сна)**
- **Удлинение Q-T интервала**
- **Реакции гиперчувствительности - сыпь, зуд кожи, отечность**
- **Нефротоксичность, гепатотоксичность**
- **Псевдомембранозный колит (сильные спастические боли в животе, тяжелая диарея с водянистым или кровавым стулом)**
- **Реакции со стороны ЖКТ – боль в животе, диарея, тошнота, рвота**
- **Фотосенсибилизация – может появляться через 3 недели после прекращения лечения**

Фторхинолоны

противопоказания

- **Гиперчувствительность, псевдомембранозный колит, детский возраст (до 18 лет - завершения формирования скелета), беременность, период кормления грудью.**
- **С осторожностью – выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, психические заболевания, судорожный синдром, эпилепсия, выраженная почечная и/или печеночная недостаточность, пожилой возраст.**
- **БЕРЕМЕННОСТЬ: FDA категория C, проходит через плаценту. НЕ ПРИМЕНЯТЬ!**
- **Кормление грудью: проникает в грудное молоко – НЕ ПРИМЕНЯТЬ!**

ОКСИХИНОЛИНА ПРОИЗВОДНЫЕ

- Препараты этого ряда обладают антибактериальным и антипротозойным действием.
- 5-нитро-8-оксихинолин — нитроксолин* (5-НОК).
- Препарат обладает широким спектром антибактериального действия, оказывает угнетающее влияние на некоторые грибы (дрожжеподобные и др.).
- Быстро всасывается из кишечника. Выделяется в неизменном виде с мочой, где он накапливается в бактериостатических концентрациях.
- Применяют при инфекциях мочевыводящих путей. Назначают внутрь.
- Из побочных эффектов возможны диспепсические явления. Следует учитывать, что при приеме нитроксолина моча приобретает ярко желтый цвет.

НИТРОФУРАНЫ

- Нитрофураны эффективны в отношении микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидам.
- Фурацилин* - в качестве антисептика для наружного применения
- Фуразолидон* - при кишечных инфекциях (бациллярной дизентерии, паратифе, токсикоинфекциях), а также при трихомонадном кольпите и лямблиозе.
- Может вызывать диспепсические явления, аллергические реакции.
- Нитрофурантоин* (Фурадонин). для лечения инфекций мочевыводящих путей Он быстро всасывается и выделяется в значительном количестве почками, где создаются бактериостатические и бактерицидные концентрации препарата.
- Так же как фуразолидон, может нарушать аппетит, вызывать тошноту, рвоту. У некоторых больных наблюдаются аллергические реакции.
- С целью уменьшения побочных эффектов при приеме производных нитрофурана рекомендуется обильное питье, противогистаминные препараты, витамины группы В.

ХИНОКСАЛИНА ПРОИЗВОДНЫЕ

- **диоксидин* и хиноксидин**
- **обладают широким спектром антимикробного действия, включая вульгарного протeya, синегнойную палочку, патогенные анаэробы и др. Активны в отношении бактерий, устойчивых к другим химиотерапевтическим средствам.**
- **применяют при тяжелых гнойно-воспалительных процессах. Назначают только взрослым в условиях стационарного лечения под контролем врача.**
- **довольно токсичны и нередко вызывают побочные эффекты - диспепсические расстройства, головная боль, головокружение, озноб, судорожные сокращения мышц и др.**

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

- **Линезолид***
- **действует на Грам(+) кокки, устойчивые ко многим другим антибиотикам, в том числе на MRSA, пенициллинорезистентные пневмококки и ванкомицинорезистентные энтерококки.**
- **Грамотрицательная флора устойчива**
- **Применяют при стафилококковых и пневмококковых инфекциях при устойчивости к другим антибиотикам: инфекции НДП - внебольничная и нозокомиальная пневмония; инфекции кожи и мягких тканей; Энтерококковые инфекции, вызванные ванкомицинорезистентными штаммами *E.faecalis* или *E.faecium*.**
- **Побочные эффекты**
- **диспепсические явления, нарушения вкуса, головные боли, умеренная гематотоксичность (обратимая анемия, тромбоцитопения), транзиторное повышение активности трансаминаз, ЩФ.**

АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

- К **антисептическим средствам** относятся препараты, применяемые для обеззараживания кожи, слизистых оболочек, ожоговых и раневых поверхностей. Отдельные антисептики используют при инфекциях мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта.
- **Дезинфицирующими средствами** называют вещества, применяемые для воздействия на микроорганизмы, находящиеся в окружающей человека среде: в помещениях, на одежде, предметах ухода за больными, в выделениях инфекционных больных (гной, мокрота, фекалии и т.п.).
- Некоторые **антисептики** в более высоких концентрациях обладают **дезинфицирующими** свойствами.
- **Не обладают избирательностью** действия.
- Обладают **широким спектром действия** (микроорганизмы, простейшие, грибы, крупные вирусы), в том числе в присутствии биологических субстратов.

АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Требования:

- Должны быть высокоактивными;
- Большая широта терапевтического действия;
- Малый латентный период;
- Отсутствие местного раздражающего действия;
- Минимальная всасываемость с места нанесения;
- Низкая токсичность для макроорганизма;
- Низкое аллергизирующее влияние;
- Должны быть химически стойкими, доступными в производстве;
- Не терять активность присутствие биологических субстратов;
- Желательно не обладать неприятным запахом;
- Дезинфицирующие - не должны повреждать обрабатываемые предметы (краска, коррозия).

АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Механизм действия

- Денатурация белка
- Нарушение проницаемости плазматической мембраны
- Торможение ферментов, необходимых для жизнедеятельности организма

АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Точки приложения в стоматологии

- **Обеззараживание кожи, слизистых, тканей зуба (обработка кариозных полостей, корневых каналов)**
- **Обработка раневой поверхности**
- **Дезинфекция стоматологического инструментария**

АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

В стоматологии применяются следующие группы антисептиков:

- **галогеносодержащие средства:**
 - **препараты йода (йод, йодоформ, йод+калия йодид (йодинол, люголя раствор), повидон-йод(бетадин));**
 - **препараты хлора (хлорамин Б);**
- **окислители (калия перманганат и перекись водорода);**
- **слабые кислоты (борная кислота);**
- **слабые щелочи (натрия тетраборат);**
- **соединения тяжелых металлов (цинка оксид, колларгол, протаргол, серебра нитрат);**

АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

- красители (бриллиантовый зеленый, метилтиониния хлорид (метиленовый синий), этакридин);
- катионные детергенты (мирамистин, хлоргексидин, бензалкония хлорид);
- продукты переработки нефти, синтетические бальзамы (поливинокс, трибромфенолят висмута+деготь);
- препараты растительного (календулы настойка, сангвинарин+хелеритрин (сангвиритрин), эвкалипта шарикового листьев экстракт (хлорофиллипт), эвкалипта прутовидного экстракт (эвкалимин)) и животного (лизоцим) происхождения.