



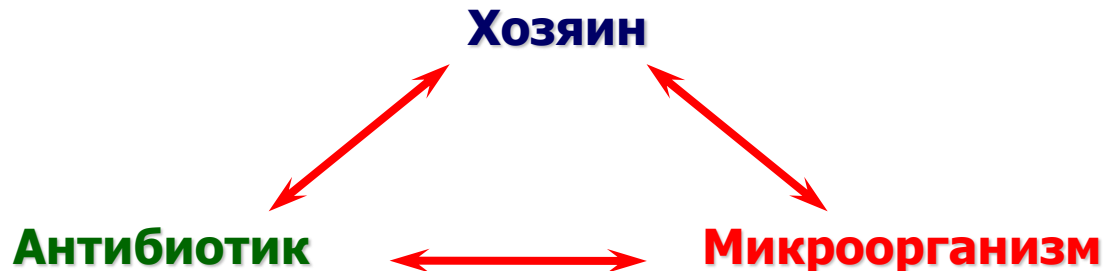
Основы химиотерапии. Антисептики. Антибиотики. Синтетические противомикробные средства.

АНТИБИОТИКИ

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

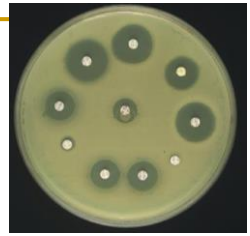
ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

- Три элемента в лечении инфекций



- 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 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

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
(*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)

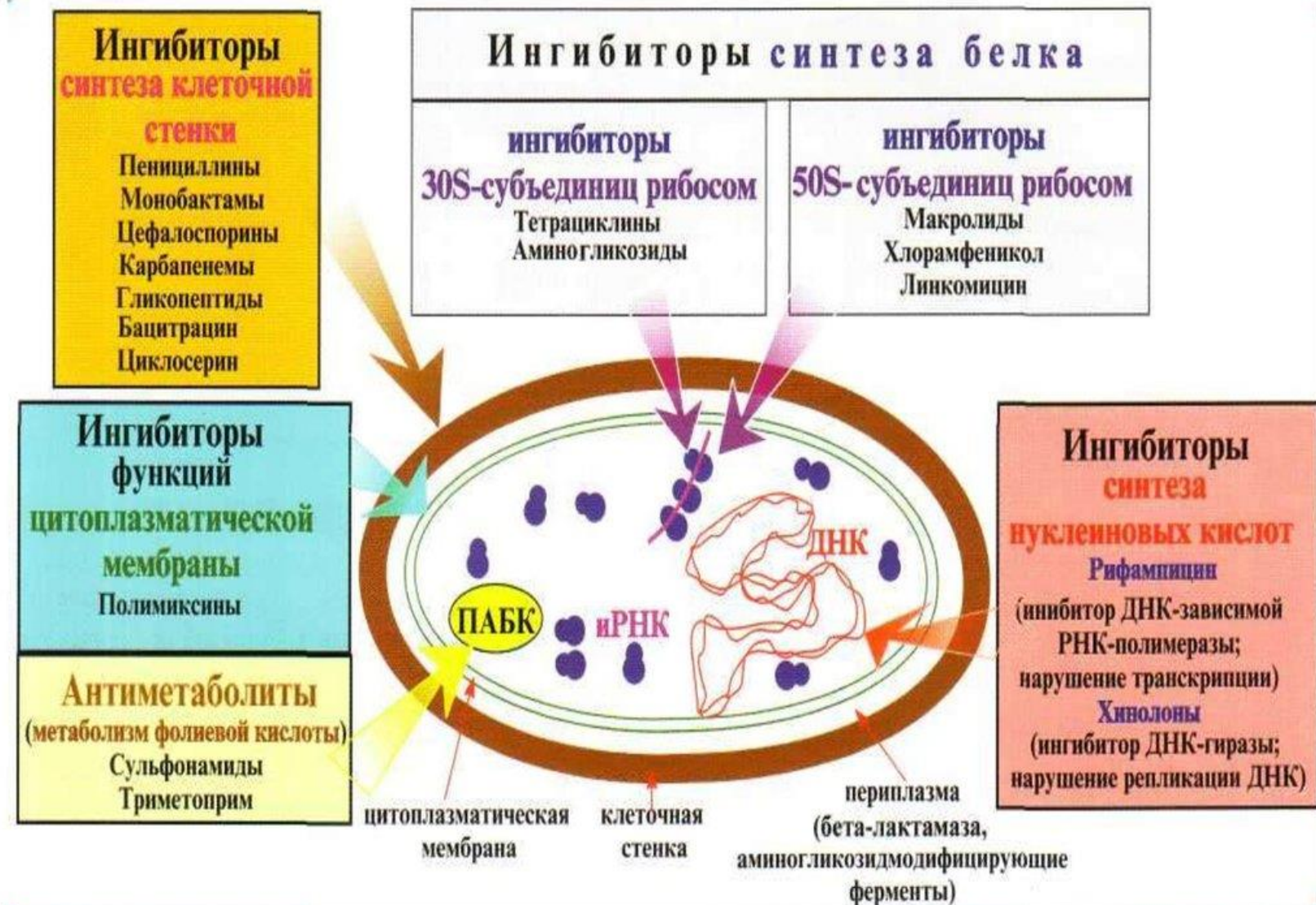
■ Другие антибиотики

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

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



КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

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

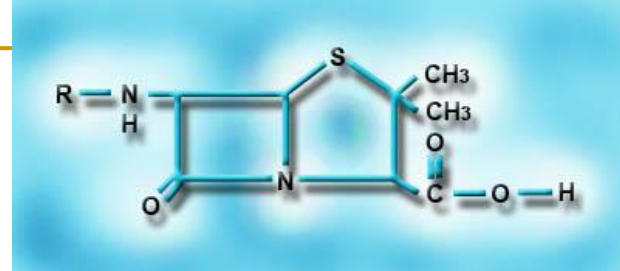
КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

- **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

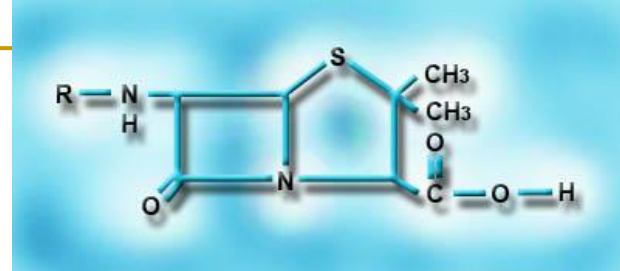
ГРУППА ПЕНИЦИЛЛИНА



■ Биосинтетические пенициллины

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

■ Антисинегнойные (*P.aeruginosa*)

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

□ Кислотоустойчивые

■ Антистафилококковые

- Оксациллин*

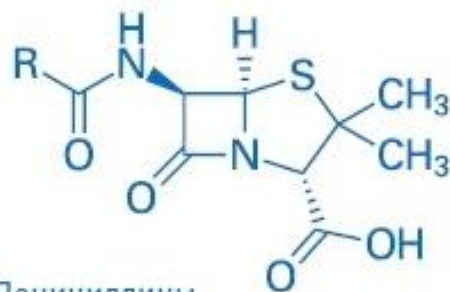
■ Расширенного спектра действия (амино-)

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

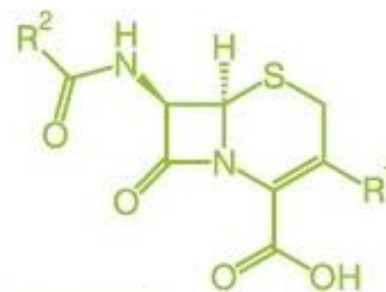
□ Комбинации с ингибиторами лактамаз

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

Медоклав,

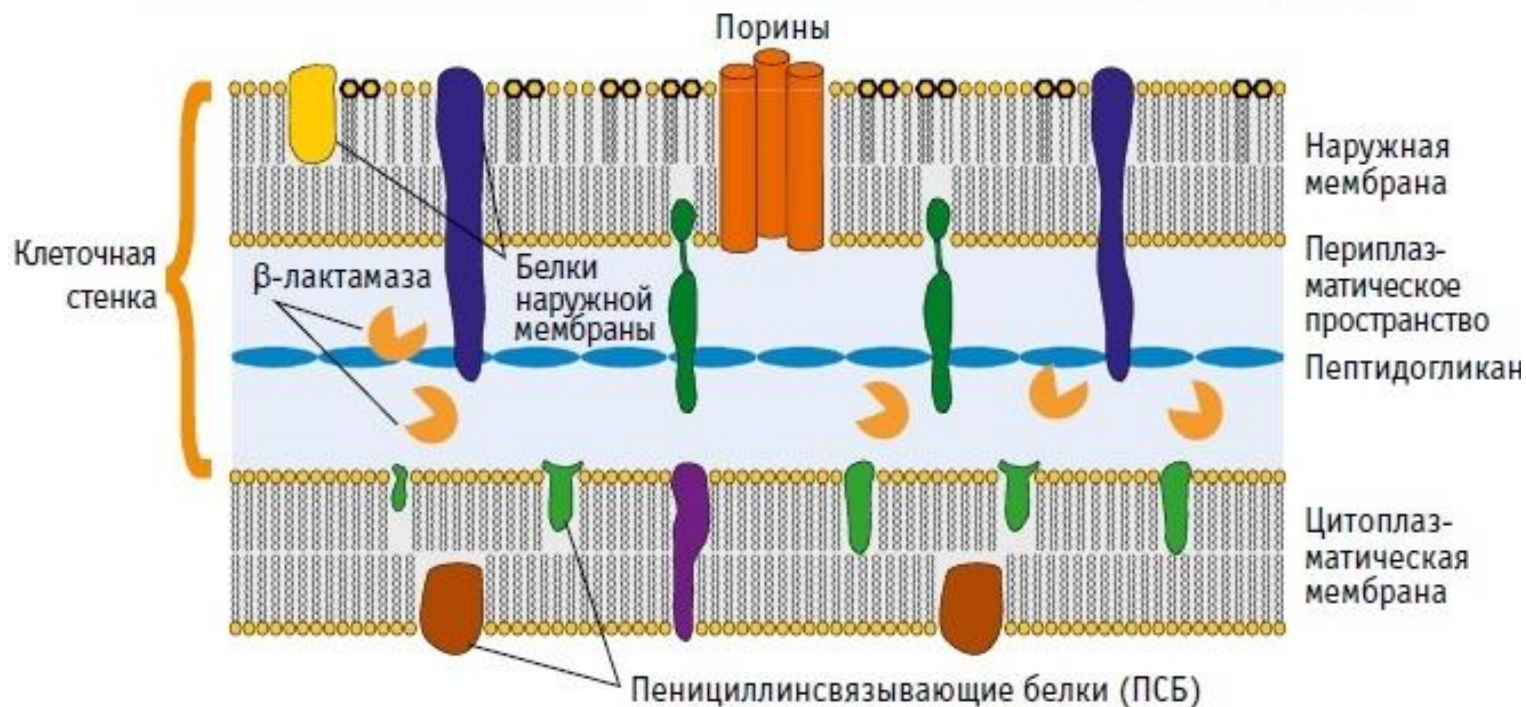


Пенициллины



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

- **амоксциллин в клинической практике имеет преимущества**
 - более высокие концентрации в крови, моче, мокроте
 - пища не влияет на всасывание
 - лучше переносится и реже вызывает диарею
- **амоксциллин - 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

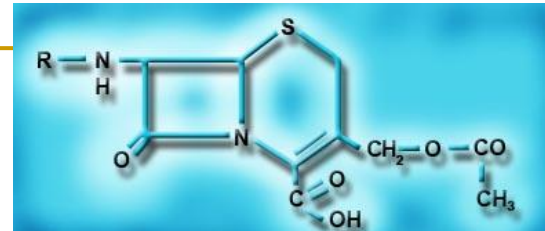
- Токсичность низкая, терапевтическая широта большая
- **ПЭ Аллергической природы** - у 1 - 10% больных
 - Обычно - через несколько дней после применения пенициллина
- кожные высыпания, дерматиты, лихорадка, более тяжелые формы с отеком слизистых оболочек, артритами, артралгией, поражением почек, эритродермией 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)	Цефепим* (Максипим)	Цефтоби- прола медокарил *
		Цефтриаксон* (Роцефин)		
		Цефоперазон* (Цефобид)		
		Цефоперазон/ сульбактам*		
		Цефтазидим*		
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 цефутоксим
- ◆ **3-е поколение** — более активны к Гр⁻ микрофлоре, чем к Гр⁺ (+ энтеробактерии), также к синегнойной палочке (цефоперазон, цефтазидим). Устойчивы к бета-лактамазам Гр⁻ бактерий и проникают в ЦНС
- ◆ **4-е поколение** — широкого спектра (Гр⁺ и Гр⁻ микрофлора, анаэробы и др.). Устойчивы к бета-лактамазам и проникают в ЦНС

Химиотерапевтический спектр цефалоспоринов

- ◆ Инфекции, вызванные Гр⁺ микрофлорой (1-е поколение) и Гр⁻ микрофлорой (2–4-е поколение), костно-суставной системы, мягких тканей, урогенитальных путей, пневмонии, отиты и пр.
- ◆ Септицемия (3–4-е поколение)
- ◆ Менингит (3–4-е поколение)
- ◆ Синегнойная инфекция и др.

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

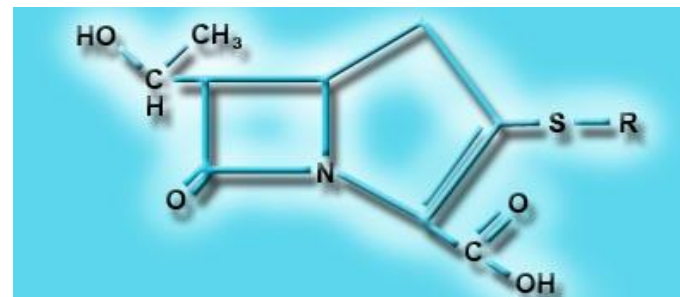
ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- **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

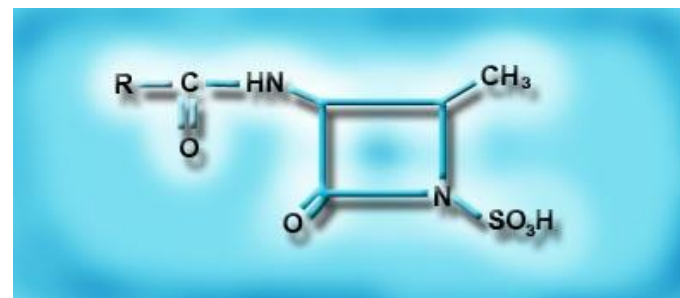
■ Карбапенемы

- 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

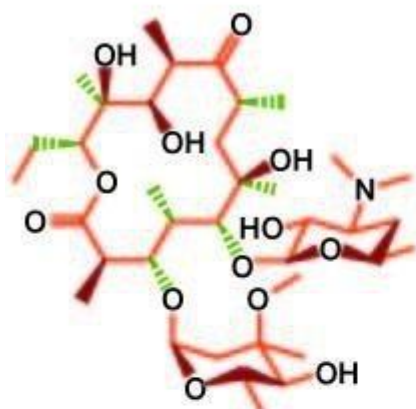
АЗТРЕОНАМ

- **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	15-членные	16-членные
Природные		
Эритромицин*		Спирамицин (Ровамицин) Джозамицин* (Вильпрафен) Мидекамицин* (Макропен)
Полусинтетические		
Кларитромицин* (Клацид, Клабакс, Фромилид) Рокситромицин* (Рулид, Роксептин, Роксолит)	(азакиды) Азитромицин* (Зитролид, Сумамед)	Мидекамицина ацетат
Стрептограмины		
	Пристинамицин* (Пиостацин), Квинупристин (Синерцид)	

СТРОЕНИЕ МАКРОЛИДОВ НА ПРИМЕРЕ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ДАННОЙ ГРУППЫ



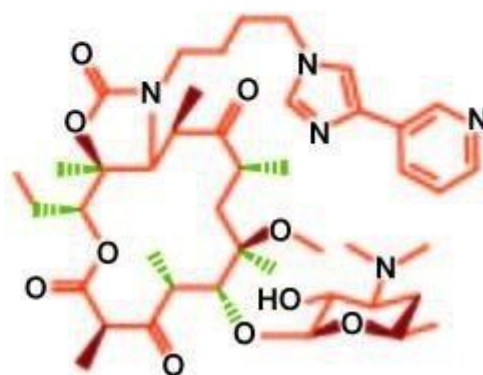
Эритромицин
(14-членный макролид)



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, уреаплазмы, анаэробы (исключая *B. fragilis*).

ПРИМЕНЕНИЕ МАКРОЛИДОВ

Средства выбора при:

- круппозная пневмония амбулаторно
- атипичная пневмония, включая микоплазменную, хламидиозную, легионеллезную
- стрептококковые инфекции (фарингит, тонзиллит, скарлатина, рожа)
- неспецифический уретрит
- дифтерия
- коклюш
- в случае повышенной чувст. и устойч. 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 сенсибилизации 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.

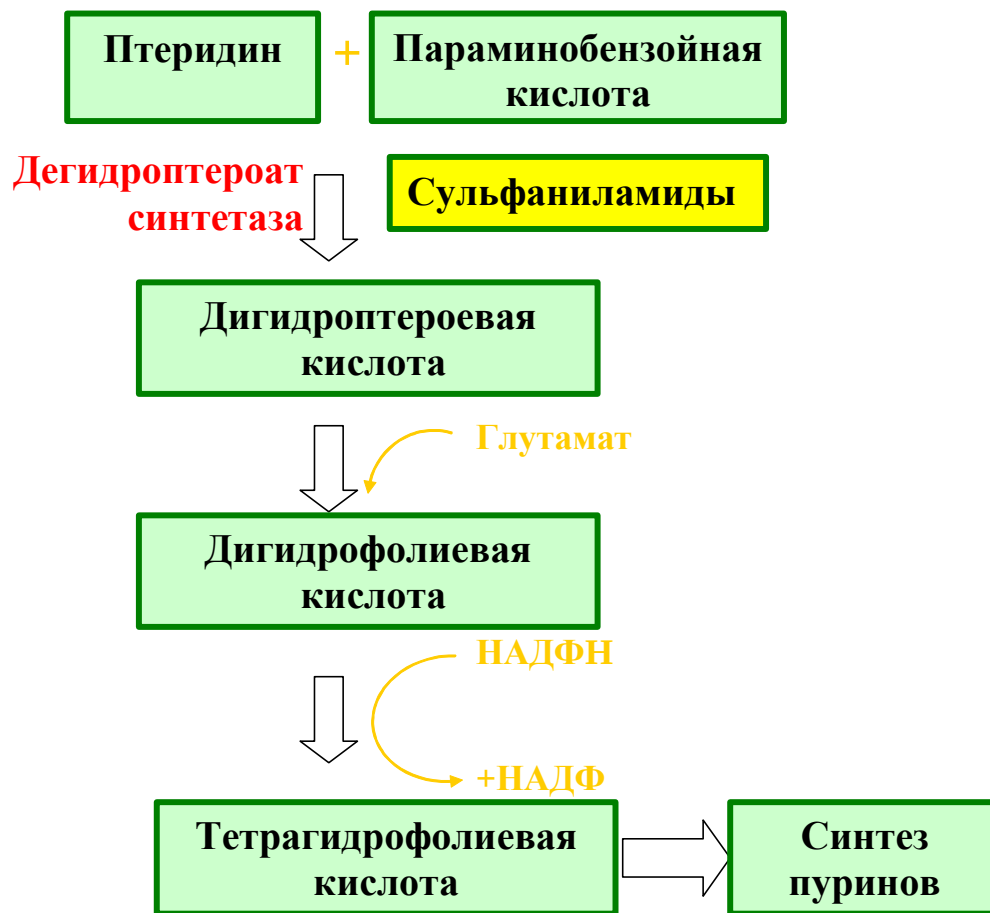
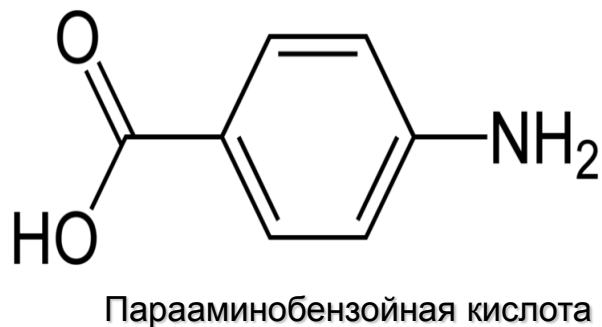
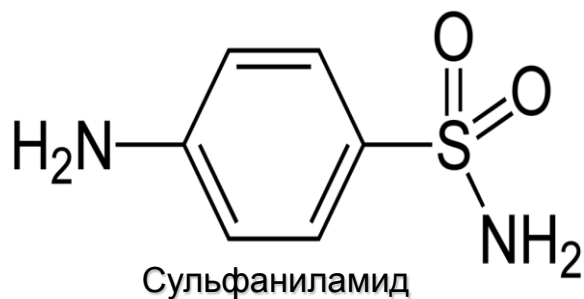
Синтетические химиотерапевтические средства

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	Представители
Препараты короткого действия (время полувыведения менее 10 ч)	Сульфадимедин (сульфадимезин)*
Препараты средней продолжительности действия (время полувыведения 10—24 ч)	Сульфаметоксазол*, Сульфаметоксазол+триметоприм (Ко-тримаксозол, Бактрим, Бисептол)
Препараты длительного действия (время полувыведения от 24 до 48 ч)	Сульфадиметоксин
Препараты сверхдлительного действия (время полувыведения более 48 ч)	Сульфален
Препараты, плохо всасывающиеся в ЖКТ	Фталазол
Препараты для местного применения	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

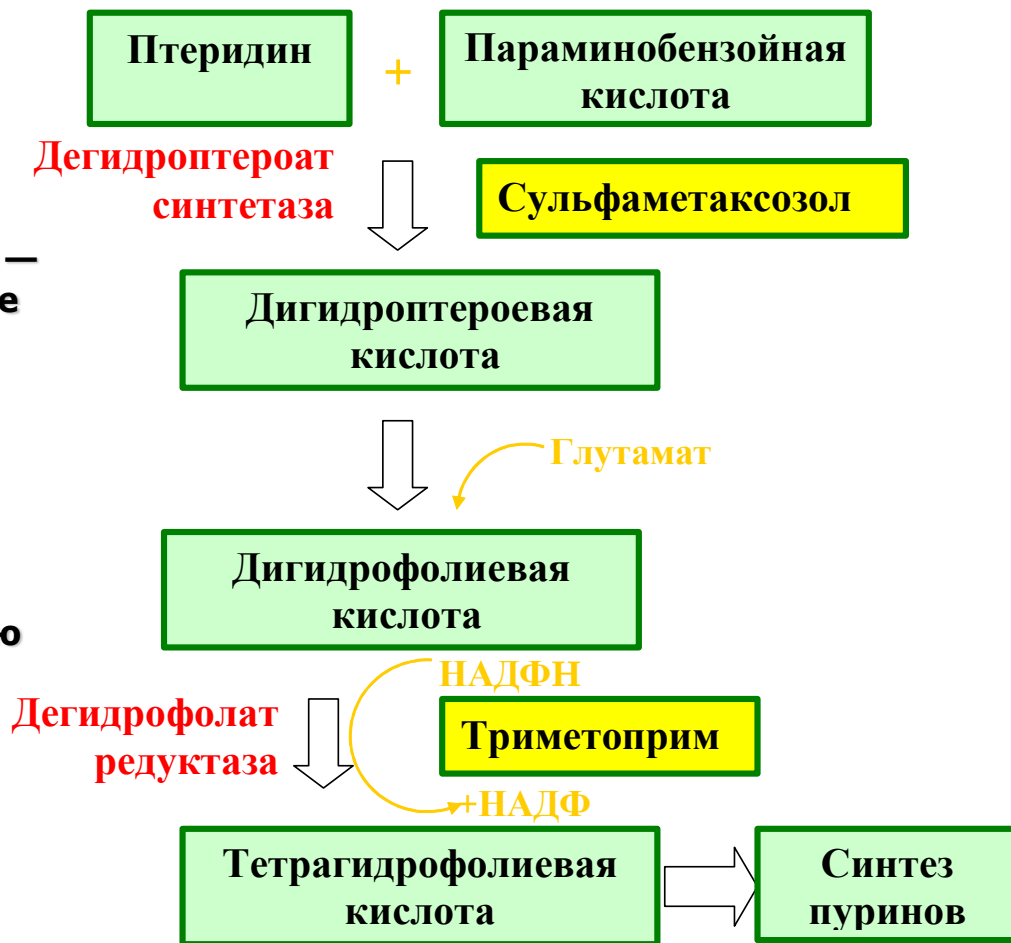
- **Клиническое применение ограничено из-за развития множества резистентных штаммов и появления более эффективных и менее токсичных антибиотиков. Назначаются главным образом при непереносимости антибиотиков или развитии к ним привыкания.**
- **Могут применяться:**
 - Инфекции мочевыводящих путей
 - токсоплазмоз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



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**, [Chinoin, 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], **Гираблок** [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])

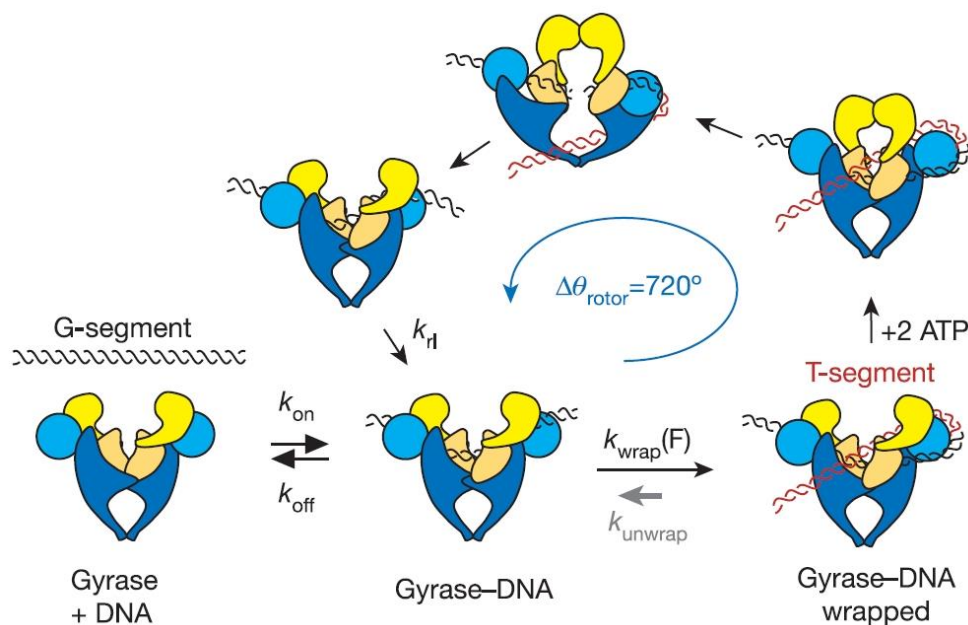
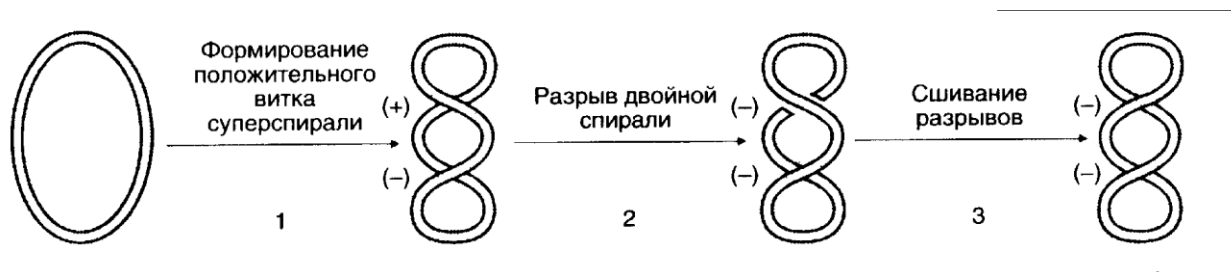
III поколение:

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

IV поколение:

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

Схема действия ДНК-гиразы и механизм действия хинолонов



ДНК-гираза связывается с двумя участками двойной спирали и формирует положительный (+) виток суперспирали. После этого фермент разрывает один участок двойной спирали, а другой проводит через образовавшийся разрыв (2). Затем разрыв сшивается, и образуется отрицательный (-) виток суперспирали (3). Хинолоны препятствуют образованию и сшиванию разрывов под действием ДНК-гиразы.

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.

□ Левофлоксацин* (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 левофлоксацину.
- 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 неизмененном 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 протей, 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.**

ОКСАЗОЛИДИНЫ

- **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 алергизирующее 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 (йодиол, 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 (лизозим) происхождения.