

ГБПОУ МО «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ №1»
НАРО-ФОМИНСКИЙ ФИЛИАЛ

Дисциплина: **ФАРМАКОЛОГИЯ**

ЛЕКЦИЯ 5(оч). Химиотерапевтические средства. Антибиотики.

Преподаватель: кмн Сизова В.В



Список литературы:

1. Коновалов А. А. Фармакология. Курс лекций» (Коновалов, А. А. Фармакология. Курс лекций : учебное пособие для спо / А. А. Коновалов. — 4-е изд., испр. и доп. — Санкт-Петербург : Лань, 2021. — ISBN 978-5-8114-5978-0. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/155683— С. 51-61>).
2. Федюкович Н.И. Фармакология Стр. 99-139, 172-200

Инфекционный процесс — это ограниченное во времени сложное взаимодействие биологических систем **микро-(возбудитель) и макроорганизма**, протекающее в определенных условиях внешней среды, проявляющееся на субмолекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях и закономерно заканчивающееся либо гибелью макроорганизма, либо его полным освобождением от возбудителя.

Инфекционная болезнь — это конкретная форма проявления инфекционного процесса, отражающая степень его развития и имеющая характерные нозологические признаки. Для инфекционных болезней **характерны** специфичность этиологического агента, цикличность течения и формирование иммунитета.

Химиотерапевтические антибактериальные средства

- **Химиотерапевтические ЛС (ХТ ЛС)**— это ЛС, используемые для подавления жизнедеятельности и уничтожения микроорганизмов в тканях и средах пациента, обладающие избирательностью и этиотропным действием
- Химиотерапевтические препараты менее токсичны и имеют большую избирательность, чем антисептики.

Особенности антимикробных средств - «то, что нас не убивает, делает нас сильнее»

- ❑ Антимикробные препараты (АМП) относятся к этиотропным средствам, которые избирательно подавляют жизнедеятельность микроорганизмов.
- ❑ Мишень-рецептор находится не в тканях человека, а в клетке МИКРОорганизма.
- ❑ Активность АМП не является постоянной, а ↓ со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности)
- ❑ Резистентность — это опасность не только для пациента, но для многих других людей!!

Основные принципы химиотерапии
основаны на их рациональном использовании для получения оптимального лечебного эффекта и предупреждения побочного действия химиопрепаратов.

ПРИНЦИПЫ АНТИВОМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Компонент «**МИКРООРГАНИЗМ**» → учет факторов: чувствительность, резистентность, выживаемость

1. ограничение использования (строгие показания, отказ от АМП широкого спектра действия, длительной профилактики).
2. стратегические подходы к применению АМП:
 - раннее начало лечения
 - максимальная стартовая терапия (максимальные дозы до полного преодоления болезни - создание достаточной концентрации препарата в органе, который необходимо лечить)
 - оптимальная продолжительность лечения (двухэтапное применение АМП с переходом с парентерального на непарентеральный (как правило, пероральный путь введения)
 - комбинированная терапия.
 - защита антибиотика (ингибиторы)
 - периодическая замена препаратов недавно созданными или редко назначаемыми (резервными).

ПРИНЦИПЫ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Компонент «**МАКРООРГАНИЗМ**»

1. Состояние системы иммунитета (-статические, -цидные);
2. Наличие аллергии в анамнезе;
3. Наличие беременности, лактации;
4. Функция печени и почек (предвидеть возможные токсические эффекты);
5. Возраст. Среди возрастных аспектов важны следующие:
 - относительный дефицит глюкоронилтрансферазы у новорожденных приводит к накоплению левомицетина с последующим развитием сердечной недостаточности.
 - сульфаниламиды у новорожденных нарушают обмен билирубина.
 - тетрациклины у детей накапливаются в костной ткани и приводят к нарушению ее развития, окраске зубов.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

- ❑ **Аллергические реакции** (от легких форм до тяжелых проявлений, вплоть до анафилактического шока).
- ❑ **Прямое токсическое (органотоксическое) действие препаратов:**
 - все аминогликозиды – **ото- и нефротоксичность**.
 - хлорамфеникол (левомицетин) может ↓ синтез белков не только в микробной клетке, но и в клетках костного мозга, → **развитию стойкой лейкопении**.
 - ципрофлоксацин (ципробай, цифран) - **токсическое действие на ЦНС**,
 - фторхинолоны могут обуславливать **появление артропатий**.
 - АМП, действующие на синтез белка и нуклеиновый обмен → ↓ **иммунную систему человека**;
 - тетрациклины нарушают формирование зубов и костей у плода, детей и подростков, вызывают гипоплазию эмали и желтую окраску зубов у взрослых.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

- ❑ **Опосредственные действием АМП**
 - фурагин, проникая через плаценту, вызывает гемолитическую анемию плода из-за **незрелости его ферментных систем**.
 - **реакции обострения** - применение бактерицидных АМП → к резкому ухудшению состояния, вплоть до развития эндотоксического шока. массовая гибель возбудителя (гр(-) бактерий) → освобождением большого токсических продуктов распада бактериальных клеток (чаще развивается у детей - механизмы процесса детоксикации развиты слабее, чем у взрослых).
 - **дисбактериоз** – нарушение качественного и количественного состава нормальной микрофлоры.

Химиотерапевтические средства

- **Антибактериальные**
 - Антибиотики
 - Синтетические химиотерапевтические пре-ты
 - Противотуберкулезные ср-ва
- **Противовирусные**
- **Противотуберкулёзные**
- **Противоглистные**
- **Противогрибковые**
- **Противопрозоидные**

К антибактериальным химиотерапевтическим средствам относят **антибиотики** и **синтетические** антибактериальные средства.

• Антибиотики

Бета-лактамы:
пенициллины
цефалоспорины
карбапенемы
монобактамы

Аминогликозиды
Тетрациклины
Макролиды
Линкозамиды
Левомидины

• Синтетические пре-ты

1. **Хинолоны / фторхинолоны**
2. **Сульфаниламидные препараты**
3. **Нитрофураны**
4. **Нитроимидазолы**
5. **Оксазолидиноны**

Характер (тип) действия противомикробных средств может быть **бактерицидным** – с полным разрушением клетки инфекционного агента, и **бактериостатическим**, которое проявляется прекращением роста и деления его клеток.

Противомикробное действие антибиотиков развивается, в основном, как следствие нарушения:

- 1) синтеза клеточной стенки микроорганизмов;
- 2) проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки;
- 3) внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке;
- 4) синтеза РНК в микроорганизмах.

Классификация антибактериальных средств по типу действия:

бактерицидные средства

- пенициллины
- цефалоспорины
- карбапенемы
- монобактамы
- гликопептиды
- фторхинолоны
- полимиксины
- нитроимидазолы
- ко-тримоксазол

бактериостатические средства

- макролиды
- тетрациклины
- линкозамины
- сульфаниламиды
- нитрофураны
- оксихинолины
- хлорамфеникол

Антибиотики — это химиотерапевтические вещества биологического происхождения, избирательно угнетающие жизнедеятельность микроорганизмов.



В зависимости **от источников получения**, антибиотики разделяются на группы:

- **природные** (биосинтетические), продуцируемые микроорганизмами и низшими грибами,
- **полусинтетические**, получаемые в результате модификации структуры природных антибиотиков
- **синтетические**.

По **спектру антимикробного действия** антибиотики различаются

- влияющие на грамположительные бактерии (Гр+)
- влияющие на грамотрицательные бактерии (Гр-)
- обладающие широким спектром действия, включающим Гр+ и Гр- бактерии и ряд других возбудителей инфекций

Классификация по химической структуре и механизму действия

БАКТЕРИЦИДНЫЕ	БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИЕ
НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ ПЕПТИДОГЛИКАНА КЛ-й СТЕНКИ: β-лактамы АБ: > Пенициллины ; > Цефалоспорины . > Карбапенемы > Монобактамы Гликопептидные антибиотики Ванкомицин ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ - Аминогликозиды Грамицидин МЕТАБОЛИЗМ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ Рифамицин	НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ БЕЛКА РИБОСОМАМИ: ☐ Макролиды и азалиды — антибиотики со сложной циклической структурой. ☐ Левомецетины ☐ Линкозамиды Тетрациклины. ☐ Оксазолидиноны ☐ Фузидин-натрий,

β- лактамные антибиотики (β-ла)

- Имеют общее строение – бета-лактамное кольцо
- Механизм действия: нарушают синтез пептидогликана - основного компонента клеточной стенки бактерий
- Действие бактерицидное.
- Механизмы резистентности к β-ла:
 - а) модификация мишени (белков клеточной мембраны бактерий)
 - б) ферментативная инаktivация (β-лактамазы)



- Классификация**
Биосинтетические (естественные) Gr(+)
 А. Кислотоустойчивые: феноксиметилпенициллин*
 Б. Кислотонеустойчивые
 > короткого типа действия:
 бензилпенициллина* натрия и калия соли
 > длительного типа действия:
 бензатина бензилпенициллин*
 (бициллин – 1), бициллин – 3, бициллин – 5



Полусинтетические

1. Пенициллиназоустойчивые – (активные в основном в отношении Gr(+) м/о): оксациллин*,
2. Препараты широкого спектра действия – аминопенициллины (активные в отношении большинства Gr(+) и Gr(-) м/о, кроме синегнойной палочки: Ампициллин*, амоксициллин*
3. Ингибитор-защищенные пенициллины (содержащие ингибиторы β-лактамаз: клавулановая кислота, сульбактам)
 Амоксиклав, аугментин = амоксициллин + клавулановая кислота*
 Сультамициллин = ампициллин + сульбактам
4. Комбинированные Ампиокс (ампициллин+окситацин)

Общие свойства:

- бактерицидное действие;
- низкая токсичность;
- выведение в основном через почки;
- широкий диапазон дозировок;
- перекрестная аллергия между всеми пенициллинами и частично цефалоспоридами и карбапенемами.



Пути введения и формы выпуска:

- Пероральный (таблетки, капсулы, суспензии)
- Инъекции в/м, в/в (порошок во флаконах, который разводится новокаином или водой для инъекций)

Rp.: Benzylpenicillini-natrii 1000000 ED

D.t.d. N 40 in flac.

S. Вводить в/м по 1 флакону 4 раза в день. Растворить в 0,5% р-ре новокаина.

Rp.: Bicillini-5 1500000 ED

D.t.d. N 3 in flac.

S. Вводить в/м по 1 флакону 1 раз в 4 недели. Растворить в 3 мл воды для инъекций, перемешать до получения взвеси.

Rp.: Ampicillini trihydratis 0,25

D. t. d. N. 60 in caps. gel.

S. По 2 капсулы 4 раза в сутки

Rp.: Tab. Ampicillini trihydratis 0.25 N 24

D.S. По 1 таблетке через каждые 4 часа.

β-лактамные антибиотики -

Цефалоспорины — это обширная группа полусинтетических бета-лактамных антибиотиков, происходит от природного препарата цефалоспорина С.

Общие свойства:

- бактерицидное действие;
- широкий терапевтический диапазон;
- перекрестная аллергия у 5–10% пациентов с аллергией на пенициллин;
- не действуют на энтерококки, листерии;
- разрушаются β-лактамазами расширенного спектра;
- синергизм с аминогликозидами (усиливают нефротоксичность)



Принято делить на поколения (1-4) и по способу введения (парентеральные и пероральные)



КЛАССИФИКАЦИЯ

1-е поколение Гр «+»

А. Пероральные препараты:

цефалексин*

В. Парентеральные препараты:

цефазолин* (кефзол)

2-е поколение Гр «-» Гр «+»

А. Пероральные препараты:

цефуроксим

В. Парентеральные препараты:

цефуроксим*, цефамандол.

3-е поколение Гр «-»

А. Пероральные препараты: цефиксим.

В. Парентеральные препараты:

цефотаксим* (клафоран),

цефтазидим*, цефоперазон

(цефобид), цефтриаксон*

4-е поколение:

Парентеральные препараты:

цефпиром, цефепим*

ОСОБЕННОСТЬ

1-е поколение

➢ обладают активностью против Гр «+» (++++),

Гр «-» (+)

➢ разрушаются β - лактамазами,

➢ плохо проникают через ГЭБ,

➢ нефротоксичны (цефалоридин), вызывают тубулярный почечный некроз при назначении высоких доз, (у больных с ХПН или одновременно получающих петлевые диуретики).

2-е поколение

➢ устойчивы к действию β - лактамаз → Гр «-»

(++), Гр «+» (+++)

➢ неэффективны при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, протеем.

3-е поколение Гр «-» (++) Гр «+» (+)

➢ устойчивы к β - лактамазам, высокоэффективны в отношении синегнойной палочки, анаэробной инфекции,

➢ хорошо проникают через ГЭБ.

➢ В настоящее время рассматривают как препараты резерва.

4-е поколение Гр «-» (++++), Гр «+» (++)

➢ имеют большую по сравнению с другими цефалоспорины активность в отношении синегнойной палочки.

➢ устойчивы к β - лактамазам

Нежелательные реакции.

В целом цефалоспорины хорошо переносятся, но возможны

- **Аллергические реакции** — крапивница, кореподобная сыпь, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, анафилактический шок. У пациентов с аллергией на пенициллины риск развития аллергических реакций на цефалоспорины (особенно I поколения) увеличивается в 4 раза.
- **Гематологические реакции.** Может отмечаться положительная проба Кумбса, в редких случаях — лейкопения, эозинофилия. При применении цефоперазона возможно развитие гипопротромбинемии.
- **Дисульфирамоподобный эффект** (цефоперазон, цефамандол, цефотетан) при приеме алкоголя (покраснении кожных покровов, учащении сердцебиения, затруднении дыхания, проявлениях дурноты, головокружения, рвоты).
- **Повышение активности** трансаминаз.
- **Флебиты** (чаще при использовании цефалотина).
- **Диспептические и диспепсические** расстройства.

Rp.: Cefazolini-natrii 0.5

D.t.d. N 10 in flac.

S. Содержимое 1 флакона развести в 2 мл воды для инъекций. По 2 мл в/м через 8 часов.



Rp.: Ceftriaxoni 0,5

D.t.d.N.10 in flac.

S. В/м, 1 в сут. Растворить в прилагаемом растворителе.



Rp.: Cefepimi 1,0

D. t. d. N 20 in flac.

S. Содержимое флакона развести в 3 мл 0,5% раствора новокаина, вводить внутримышечно 2 раза в день.



Лекарственные взаимодействия

Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими β-лактамами ввиду их антагонизма.

Не рекомендуется смешивать карбапенемы в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.



Карбапенемы Гр «+» Гр «-»

применяют при тяжелых инфекциях, включая **внутрибольничные**. Используют как **антибиотики резерва** и для первоочередной эмпирической терапии при жизнеугрожающих состояниях.

1 поколение: Имипенем (разрушается дегидроперидазой, поводится вместе с циластином, который её нейтрализует).

Вводят **в/м и в/в** каждые 8-12 ч

По сравнению с меропенемом **более** активен в отношении **Гр+ кокков**, но **менее** активен в отношении **Гр- палочек**. Имеет широкие показания, но не применяется при менингите

2 поколение: Меропенем (устойчив к дегидроперидазе)

Вводят **в/в** каждые 8 ч

Отличия от имипенема:

- более активен в отношении Гр- бактерий;
- менее активен в отношении стафило- и стрептококков;
- не инактивируется в почках;
- не обладает просудорожной активностью;
- реже вызывает тошноту и рвоту;
- не применяется при инфекциях костей и суставов, бактериальном эндокардите;
- не применяется у детей до 3 мес



β-лактамы

Монобактамы: (моноклические β-лактамы)

МНН: Азтреонам – нет регистрации

В РФ «**Азтреабол**» для в/м и в/в

Препарат резерва, узкого спектра действия, назначаемый в сочетании с препаратами, активными в отношении Гр «-» кокков (оксациллин, цефалоспорины, линкосамиды, ванкомицин), и анаэробов (метронидазол)



Гр «-» аэробы

Макролиды

Природные антибиотики, характеризующихся наличием в молекулах лактонного кольца, соединенного с одним или несколькими углеводными остатками.

14-членные :

Природные - Эритромицин

Полусинтетические - Кларитромицин,
Рокситромицин

15-членные (азалиды):

Полусинтетические – Азитромицин (Азивок, Сумамед)

16-членные :

Природные - Мидекамицин

Полусинтетические - Мидекамицина ацетат

Основной способ применения пероральный, и некоторые наружно в мазях.

Запивают щелочным питьем



Общие свойства:

- способность нарушать синтез микробных белков в рибосомах;
- преимущественно бактериостатическое действие;
- активность против Гр⁺ кокков (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы);
- высокие концентрации в тканях (в 5–100 раз выше плазменных);
- низкая токсичность;
- отсутствие перекрестной аллергии с β-лактамами.

Показания к применению

1. Нетяжелые формы бронхитов, тонзиллитов, отитов, синуситов; стрептодермия, рожа, лимфангит, мастит.
2. Коклюш и дифтерия.
3. Хламидиоз и микоплазмоз.
4. Первичный сифилис и гонорея.
5. Холециститы, холангиты, энтериты, колиты.
6. Токсоплазмоз (препарат выбора спирамицин).

Азитромицин(сумамед)

Rp.: Caps. Azithromycini 0,025 N 6

D.S. Внутрь 1-й день 2 к., затем по 1 к. 1 р/д

Эритромицин - таблетки

Rp.: Erythromycini 0,25

D. t. d. N 20 in tab.

S. По 1-2 таблетки 4 раза в день.

Азитромицин(сумамед)

Rp.: Caps. Azithromycini 0,5 N 6

D.S. Внутрь 1-й день 2 к., затем по 1 к. 1 р/д

Эритромицин - таблетки

Rp.: Erythromycini 0,5

D. t. d. N 20 in tab.

S. По 1-2 таблетки 4 раза в день.



Линкозамиды

Природные: линкомицин

Его полусинтетический аналог:

клиндамицин

Общие свойства:

- ингибируют синтез белка в микробной клетке (действуют подобно макролидам);
- бактериостатическое действие;
- узкий спектр активности: ГР+ кокки и неспорообразующие анаэробы;
- перекрестная устойчивость микрофлоры к обоим препаратам;
- высокие концентрации в костях и суставах;
- плохое проникновение через ГЭБ;
- отсутствие перекрестной аллергии с β-лактамами;
- относительно частое развитие антибиотико-ассоциированной (C. Difficile -ассоциированной) диареи.



Аминогликозиды

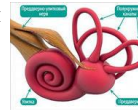
вырабатываются определенными штаммами актиномицетов.

Механизм действия: Нарушают структуру и функцию цитоплазматической мембраны и синтез РНК на уровне рибосом.

Спектр действия — широкий. Они влияют на

- Гр- палочки (эшерихии, клебсиеллы, сальмонеллы, шигеллы, протей, гемофильные палочки),
- Гр+ кокки (золотистые стафилококки), грамотрицательные кокки бактерии франциселлы (возбудители туляремии),
- микобактерии **туберкулеза**, дизентерийные амебы, лейшмании и трихомонады.

Существенным недостатком является их **нефро- и ототоксичность**, т.е. оказывает влияние на функции **VIII пары черепно-мозговых нервов (преддверно-улитковый)**, на ткань внутреннего уха и вызывает **снижение слуха и глухоту**, вызывают вестибулярные расстройства.



Аминогликозиды:

I поколение:

Стрептомицин, Канамицин

II поколение:

Гентамицин

III поколение:

Амикацин

IV поколение:

Изепамицин



Гр «+»

Гр «-» аэробы

Современные подходы к применению аминогликозидов

- Традиционно аминогликозиды вводились 2–3 раза в сутки
- При однократном режиме введения клиническая эффективность не снижается, а частота нежелательных реакций даже может уменьшаться.
- Однократное в/в (капельно 15-20 минут) введение применяется при большинстве показаний.



Стрептомицина сульфат - флаконы

Rp.: Streptomycini sulfatis 0,5

D. t. d. N 20

S. Содержимое флакона развести в 2 мл 0,5 % р-ра новокаина, в/м 1-2 раза в сутки.

Гентамицин - раствор для инъекций

Rp.: Sol. Gentamycini sulfatis 4% - 1 ml

D. t. d. N 10 in ampull.

S. По 1 мл в/м 3 раза в день.

Rp.: Ung. Neomycini sulfatis 2% - 15,0

D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Показания к применению тетрациклинов

Сыпной тиф, газовая гангрена, дизентерия, чума, холера, бруцеллез, туляремия, хламидиоз, сибирская язва. Доксициклин влияет на хеликобактер пилори.

Назначают тетрациклин обычно внутри 4 раза в день, пролонгированные – 2 раза в день, местно в виде глазной мази - тетрациклин, внутривенно – доксициклин.

Тетрациклины - **токсичные препараты**.

1. Повреждение быстроделющихся клеток: угнетение кроветворения (миелотоксичность), нарушение сперматогенеза, а также деления клеток ЖКТ (стоматит, эрозии, язвы).
2. Гепатотоксичность и нефротоксичность.
3. Нарушение развития костей и зубов у детей



Тетрациклины

1. Природные тетрациклины: **тетрациклин**

2. Полусинтетические тетрациклины:

доксициклин (вибрамицин, юнидокс)

ментациклин (рондомицин)



Общие свойства:

- бактериостатическое действие;
- очень широкий спектр активности, но высокий уровень вторичной резистентности многих бактерий;
- перекрестная устойчивость микроорганизмов ко всем препаратам группы;
- тетрациклины хорошо проникают внутрь клеток и действуют на внутриклеточные микроорганизмы — хламидии, легионеллы, микоплазмы, риккетсии;
- высокая частота нежелательных реакций.

Rp.: Ung. Tetracyclini ophthalmici 1% - 3,0

D.S. Глазная мазь.

Rp.: Tetracyclini hydrochloridi 0,25

D.t.d.N. 20 in caps. gel.

S. По 1 капсуле 4 раза в день.



Rp.: Doxycyclini hydrochloridi 0,1

D. t. d. N 10 in caps.

S. по 1 капсуле в сутки после еды.



Левомицины

Левомицетин — синтетический аналог природного антибиотика **хлорамфеникола**.

Антибиотик **широкого спектра** действия (Гр⁺ и Гр⁻, риккетсии, спирохеты, хламидии).

Неактивен в отношении анаэробов, синегнойной палочки и простейших.

Механизм антимикробного действия связан с нарушением синтеза белка микроорганизмов.

Применяется ограниченно из-за тяжелых нежелательных реакций и вторичной резистентности многих возбудителей



Левомицетин (формы выпуска)



Показания к применению

Левомицетин следует назначать только при тяжелых инфекциях:

1. Менингит, тяжелая пневмония, вызванная гемофильной палочкой.
2. Брюшной тиф, **дизентерия**, сальмонеллез.
3. Внутриглазная инфекция.
4. Бруцеллез, туляремия.

Левомицетин назначают внутрь, внутривенно, внутримышечно или в форме аэрозоля в легкие, ректально, в виде глазных капель, наружно в виде мази линимента. Кратность – 4 раза в сутки.

Левомицетин — токсичный препарат
(**запрещен в ряде стран**)

1. Миелотоксическое действие.
2. Аллергические реакции.
3. Диспепсические расстройства.
4. Дисбактериоз.

Спасибо за внимание!