



ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

***ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИСЕПТИКОВ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ.
СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.
β-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ***

СРЕДСТВА ДЛЯ БОРЬБЫ С ПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ И ПАРАЗИТАМИ

Не обладающие
избирательностью
противомикробного
эффекта

Обладающие
избирательностью
противомикробного
эффекта

ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ
СРЕДСТВА

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА

ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (*дезинфекционные препараты; de – устранение, infectio – заражение*) – препараты, применяемые для уничтожения возбудителей инфекционных болезней в окружающей среде.

Применяются в бактерицидных концентрациях для обеззараживания медицинского инструмента, аппаратуры, помещений, посуды, выделений больных

ДОЛЖНЫ:

- оказывать бактерицидный эффект, обладая широким спектром антимикробного и противопаразитарного действия
- характеризоваться малым латентным периодом действия, высокой активностью (*в том числе в присутствии биологических субстратов*)
- быть безопасными для человека и животных
- быть химически стойкими и доступными с точки зрения их производства и стоимости

НЕ ДОЛЖНЫ:

- повреждать дезинфицируемые предметы (*вызывать коррозию и т.п.*)
- желательное отсутствие неприятного запаха

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (*антисептики; anti – против, septicus – гнилостный*) – препараты, применяемые для уничтожения или задержки роста и размножения микроорганизмов на коже, слизистых оболочках, раневой поверхности.

Применяются преимущественно наружно для обеззараживания кожи, слизистых, ожоговой (раневой) поверхности. Отдельные препараты используют для воздействия на микроорганизмы, локализующиеся в ЖКТ (кишечные антисептики) и мочевыводящих путях (уроантисептики)

ДОЛЖНЫ:

- обладать минимальной всасываемостью с места нанесения
- обладать низкой токсичностью

НЕ ДОЛЖНЫ:

- повреждать ткани и ослаблять процесс регенерации
- обладать алергизирующим влиянием

NB!

Распространенным критерием оценки активности антисептиков является **ФЕНОЛОВЫЙ КОЭФФИЦИЕНТ** – соотношение концентраций фенола и применяемого антисептика, в которых вещества оказывают одинаковый противомикробный эффект

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА – лекарственные препараты избирательного действия, подавляющие возбудителей, попавших в организм человека.

Применяются для лечения и профилактики инфекций, а также санации носителей инфекции

ДОЛЖНЫ:

- избирательно нарушать развитие и размножение возбудителей инфекционных болезней и инвазий
- обладать большой широтой антимикробного действия
- обладать низкой токсичностью

К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ СРЕДСТВАМ ОТНОСЯТСЯ:

- антибиотики
- сульфаниламиды
- производные хинолона
- противосифилитические средства
- противотуберкулезные средства
- синтетические антибактериальные средства различного химического строения

КЛАССИФИКАЦИЯ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ И АНТИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

(по химическому строению)

1. НЕОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ:

- галоиды: хлорамин Б, хлоргексидин, раствор йода спиртовой
- окислители: раствор перекиси водорода
- кислоты и щелочи: кислота салициловая, кислота борная
- соли тяжелых металлов: серебра нитрат, меди сульфат

2. ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ:

- фенолы: фенол, резорцин
- нитрофураны: фурацилин, фуразолидон
- красители: бриллиантовый зеленый, этакридина лактат
- альдегиды и спирты: формальдегид, этанол
- детергенты: декаметоксин

3. АНТИБИОТИКИ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ: фюзафюнжин

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ И АНТИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

- **ГАЛОИДЫ** содержат элементарные галогены или высвобождают их, денатурируя белки и окисляя некоторые ферменты микроорганизмов
- **ОКИСЛИТЕЛИ** высвобождают кислород, который обеспечивает противомикробный и дезодорирующий эффект
- **НИТРОФУРАНЫ**, восстанавливая нитрогруппу в аминогруппу, являются акцепторами H^+ , что позволяет им нарушать перенос электронов с флавиновых ферментов на цитохром (*тормозят тканевое дыхание*)
- **КРАСИТЕЛИ** тормозят ферментативные процессы, образуя трудно растворимые комплексы

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ

дезинфицирующих и антисептических средств

- дезинфекция рук
- обеззараживание инструментария и предметов ухода за больными
- дезинфекция помещений
- обработка операционного поля
- инфекционные заболевания кишечника и мочевыводящих путей
- заболевания кожных покровов (инфицированные раны, ожоги, пролежни, рожистое воспаление, экзема)
- профилактика и лечение заболеваний полости рта и носоглотки
- гинекологические заболевания
- КОНЪЮНКТИВИТЫ

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ - синтетические противомикробные средства, по химической структуре представляющие собой производные амида сульфаниловой кислоты:



1. Сульфаниламиды системного (*резорбтивного*) действия:
 - непродолжительного действия: стрептоцид, сульфадимезин
 - средней продолжительности действия: сульфазин
 - длительного действия: сульфадиметоксин
 - сверхдлительного действия: сульфален
2. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника – фталилсульфатиазол (*фталазол*)
3. Сульфаниламиды для местного применения – сульфацетамид (*сульфацил-натрий*), сульфадиазин серебра (*дермазин*), сульфатиазол серебра (*аргосульфан*)
4. Комбинированные препараты – ко-тримоксазол (*ориприм, бисептол*), лидаприм

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ



ФАРМАКОЛОГИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ

СПЕКТР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

- бактерии (*патогенные кокки, кишечная палочка, шигеллы, холерный вибрион, клостридии*)
- хламидии (*возбудители трахомы, орнитоза*)
- актиномицеты
- простейшие (*плазмодии малярии, возбудители токсоплазмоза*)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- аллергические реакции
- диспепсические расстройства
- лейкопения, агранулоцитоз
- кристаллурия

Сульфаниламидам (СА) присущ бактериостатический характер антимикробного действия. Для достижения бактерицидного эффекта применяют комбинированные препараты СА:

NB!

- ко-тримоксазол (*сульфаметоксазол + триметоприм*)
- лидаприм (*сульфаметрол + триметоприм*)
- потесептил (*сульфадимезин + триметоприм*)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ СУЛЬФАНИАМИДОВ



АНТИБИОТИКИ (греч. *anti* – против и *bios* – жизнь) – вещества, образуемые микроорганизмами (бактериями, плесенями, грибами), НИЗШИМИ (лишайники) ИЛИ ВЫСШИМИ растениями и тканями животного организма, которые обладают способностью избирательно убивать (**бактерицидное действие**) или подавлять рост и размножение (**бактериостатическое действие**) возбудителей инфекционных заболеваний или клеток некоторых опухолей.

ВВ! В качестве лекарственных препаратов используют биосинтетические и полусинтетические производные природных антибиотиков, а также их синтетические аналоги.

Классификации антибиотиков

1

По механизму действия

2

По химической структуре

- β-лактамы
- гликопептиды
- тетрациклины
- макролиды
- аминогликозиды
- хлорамфениколы
- полиены
- полипептиды (полимиксины)

3

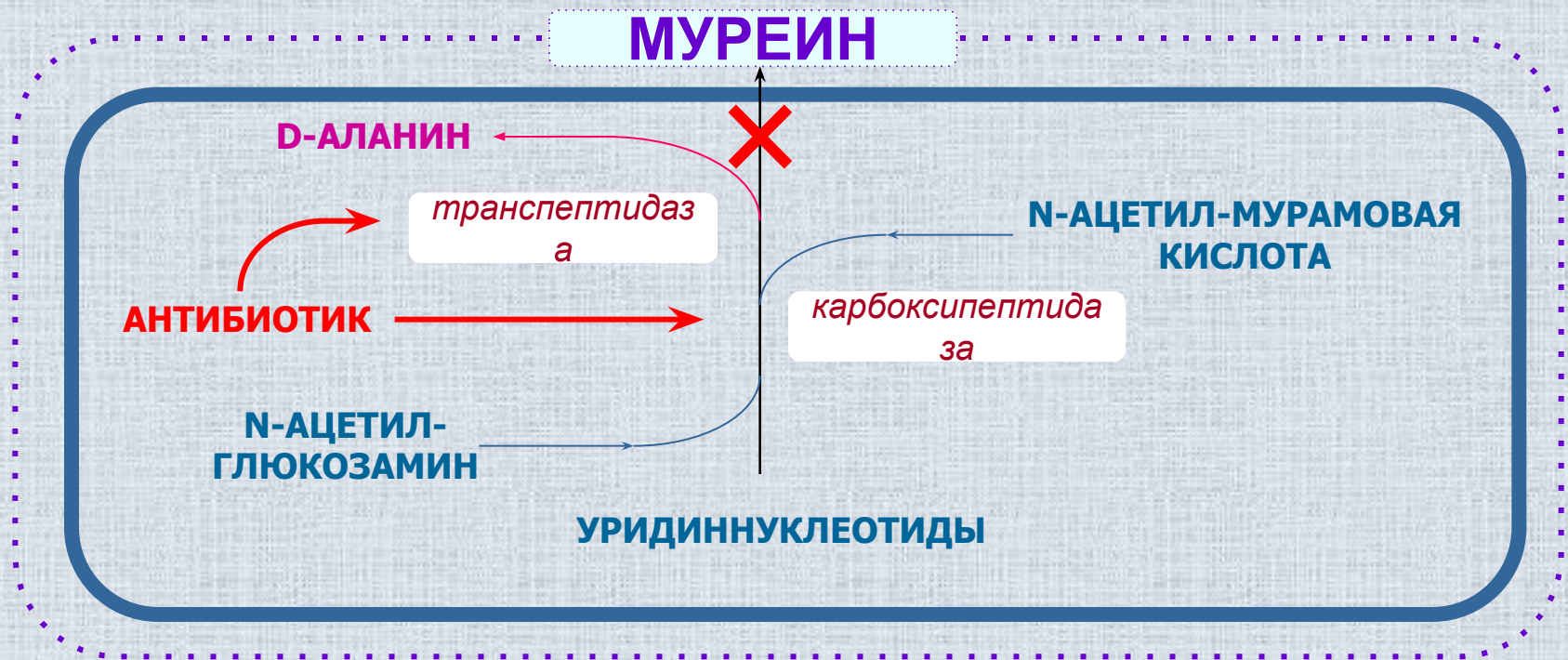
По характеру антибактериального действия

- бактерицидные
- бактериостатические

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ микроорганизмов

вследствие торможения активности ферментов транспептидазы и карбоксипептидазы, что нарушает образование и полимеризацию пептидогликана муреина – опорного полимера клеточной стенки. Так действуют **β-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ И ГЛИКОПЕПТИДЫ**.



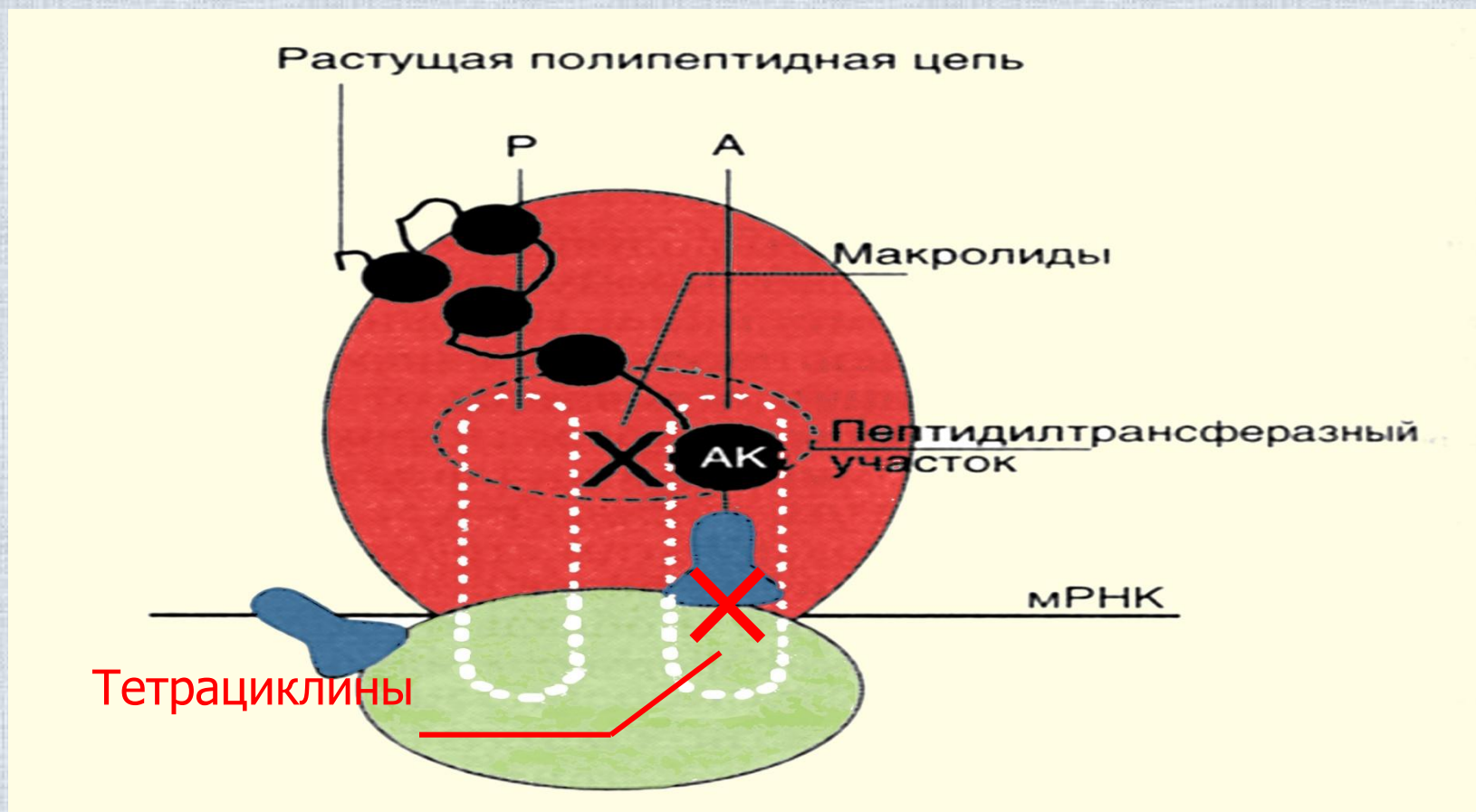
МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

2. НАРУШЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ вследствие:

- ❖ связывания эргостерола – основы цитоплазматической мембраны патогенных грибов (**ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ**)
- ❖ взаимодействия с клеточной мембраной микроорганизмов (по типу катионных детергентов), что приводит к снижению ее проницаемости и блокированию транспортных систем (**ПОЛИПЕПТИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ = ПОЛИМИКСИНЫ**).

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

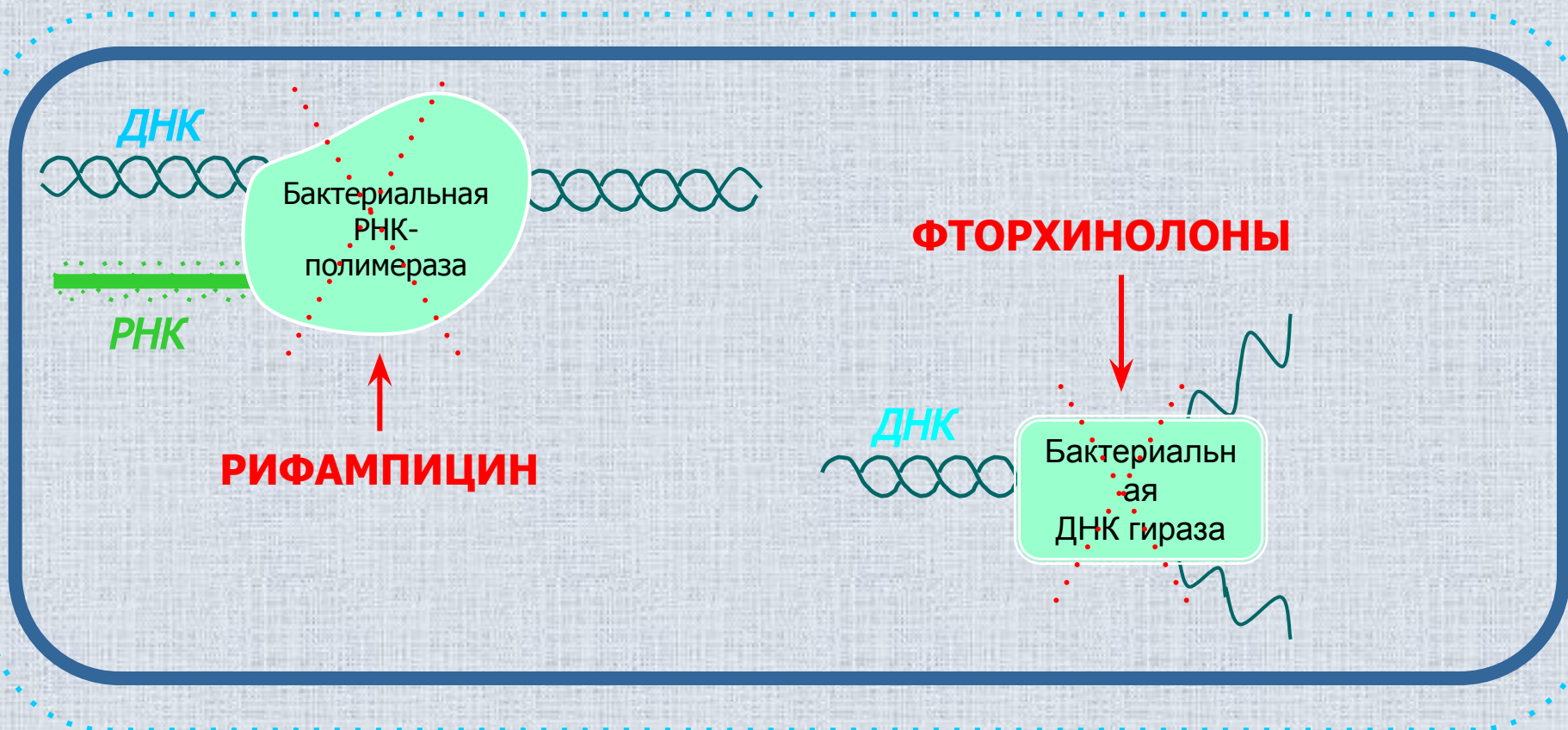
3. НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА БЕЛКА НА УРОВНЕ РИБОСОМ на уровне 30-S-субъединицы (**ТЕТРАЦИКЛИНЫ**) или 50-S-субъединицы рибосом (**МАКРОЛИДЫ И АЗАЛИДЫ**)



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

4. НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА И ОБМЕНА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

вследствие торможения активности ферментов ДНК-гиразы (ФТОРХИНОЛОНЫ), РНК-полимеразы (РИФАМПИЦИН), а также образования трудно диссоциируемых комплексов с ДНК клеток, угнетения их матричных функций (ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ)



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

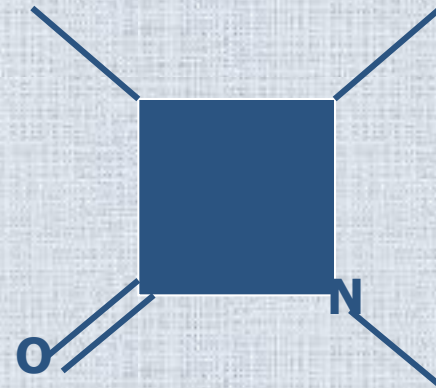
5. Антибиотики группы **ХЛОРАМФЕНИКОЛА**
(*левомицетины*) и **АМИНОГЛИКОЗИДЫ**
практически в равной степени:

- нарушают обмен нуклеиновых кислот
- нарушают синтез белков
- изменяют проницаемость ЦПМ микроорганизмов

β-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

К препаратам β-лактамных антибиотиков (β-лактамам), которые объединяет наличие в структуре β-лактамного кольца, относятся:

- ❖ ПЕНИЦИЛЛИНЫ
- ❖ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ
- ❖ КАРБАПЕНЕМЫ
- ❖ МОНОБАКТАМЫ



NB!

Сходство химической структуры *предопределяет одинаковый механизм действия всех β-лактамов* (нарушение синтеза клеточной стенки бактерий), а *также перекрестную аллергию к ним у некоторых пациентов.*

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

I. БИОСИНТЕТИЧЕСКИЕ

Бензилпенициллин (*Пенициллин G*)
Бензатин бензилпенициллин (*Ретарпен, Бициллин-1*)
Феноксиметилпенициллин (*V-пенициллин*)
Бензатин феноксиметилпенициллин (*Оспен*)

II. ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ

1. АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ

Оксациллин (*Оксациллин-КМП*)

2. ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ:

- *не влияющие на синегнойную палочку*

Ампициллин (*Пенибрин*)
Амоксициллин (*Флемоксин солютаб, Оспамокс*)

- *влияющие на синегнойную палочку*

Карбенициллин, Тикарциллин, Пиперациллин

III. ИНГИБИТОРОЗАЩИЩЕННЫЕ

Амоксициллин+Клавуланат (*Аугментин, Амоксиклав*)
Ампициллин+Сульбактам (*Уназин*)
Тикарциллин+Клавуланат (*Тиментин*)
Пиперациллин+Тазобактам (*Тазоцин*)

IV. КОМБИНИРОВАННЫЕ

Ампициллин+Оксациллин (*Ампиокс, Оксамп-натрий*)
Бициллин-3
(*бициллин-1+пенициллин G+бензилпенициллин-новокаин 1:1:1*)
Бициллин-5
(*бициллин-1+бензилпенициллин-новокаин 4:1*)
Руклокс (*Амолакт, Вампилокс*)
(*амоксициллин+клоксациллин+лактобактерии*)

ФАРМАКОЛОГИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

ПЕНИЦИЛЛИНЫ (И ВСЕ ДРУГИЕ В-ЛАКТАМЫ) ОБЛАДАЮТ
БАКТЕРИЦИДНЫМ ЭФФЕКТОМ

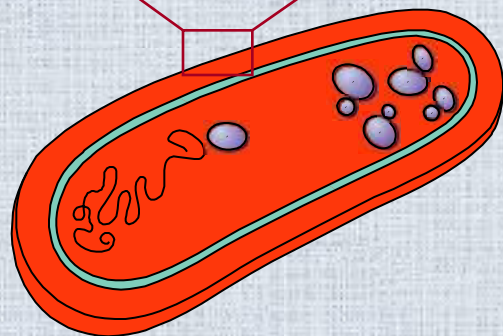
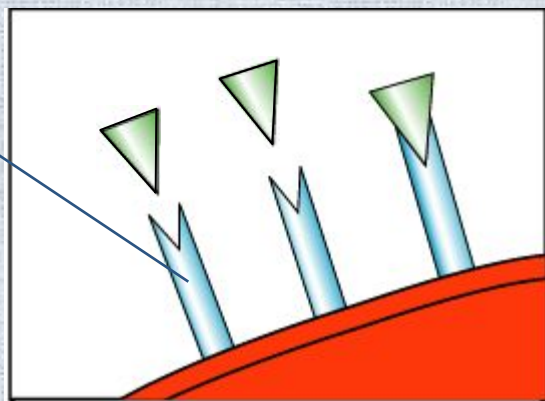
Мишень их действия - **пенициллиносвязывающие белки бактерий** (*транспептидазы и карбопептидазы*), выполняющие роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана (муреина) - биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. *β -лактамы образуют ацильную связь с активным центром транспептидазы и тем самым необратимо ингибируют ее. При этом связь $-CO-N-$ в β -лактамном кольце разрывается, и образуется пенициллоиновая кислота. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.*

NB!

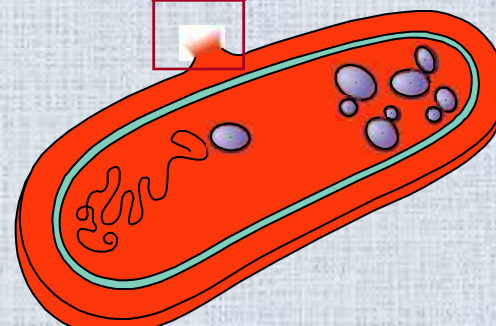
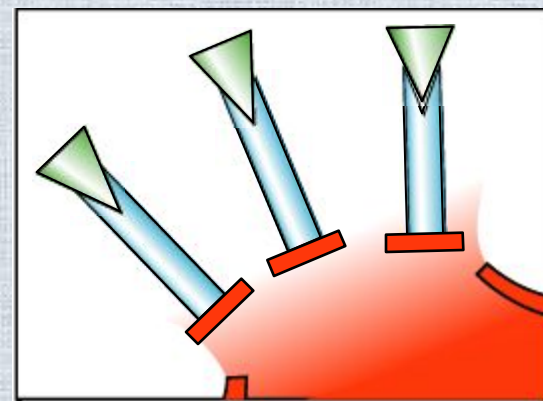
Пептидогликан и пенициллиносвязывающие белки отсутствуют у млекопитающих, поэтому специфическая токсичность в отношении макроорганизма для β -лактамов не характерна.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕТА-ЛАКТАМОВ

Пенициллинсвязывающие белки (ПСБ) клеточной стенки



Антибиотик связывается с ПСБ, нарушая синтез клеточной стенки



Клеточная стенка разрушается и бактерия погибает

Спектр антимикробной активности биосинтетических пенициллинов

- Гр⁺ - гноеродные кокки (*стафилококки, стрептококки, пневмококки*)
- Гр⁻ - кокки (*менингококки и гонококки*)
- клостридии газовой гангрены, столбняка и сибирской язвы
- спирохеты (*особенно трепонемы*)

НЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫ:

- возбудители кишечно-брюшнотифозной инфекции
- клебсиеллы
- риккетсии
- протей
- псевдомонады
- микоплазмы
- вибрионы
- вирусы и все виды патогенных грибов
- Гр⁺ - кокки, вырабатывающие β-лактамазы

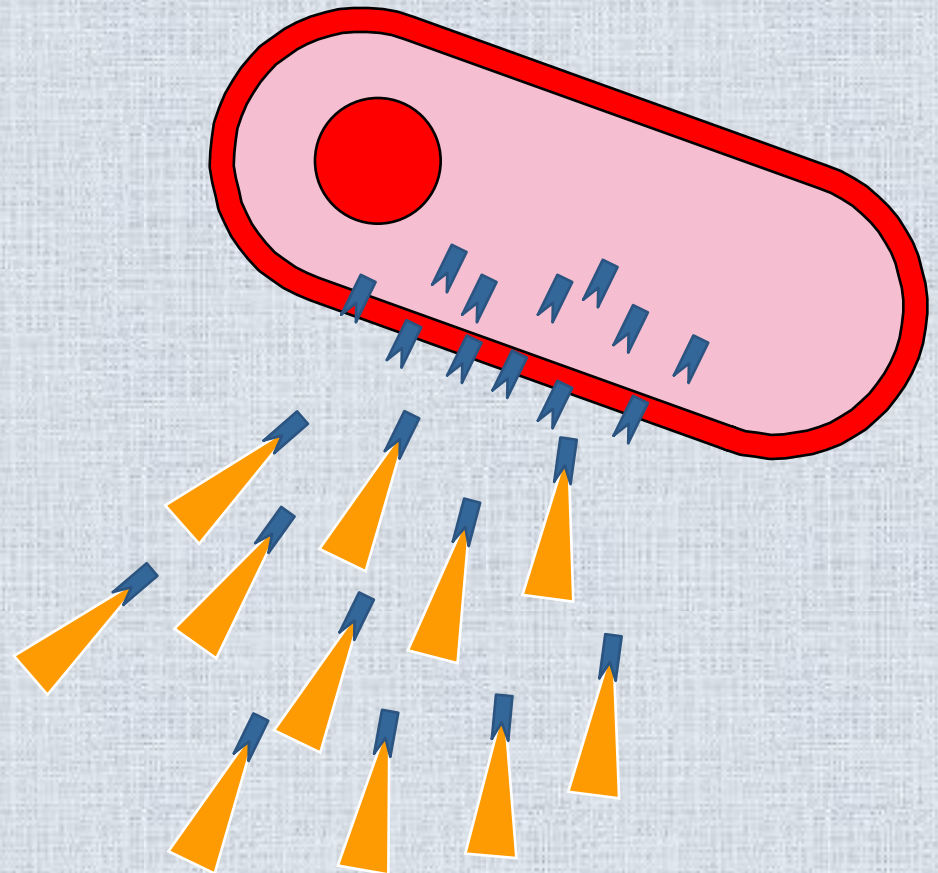
Спектр антимикробной активности полусинтетических пенициллинов

В ОТЛИЧИЕ ОТ БИОСИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ:

- эффективны в отношении грамотрицательных бактерий: *E.coli*, индолотрицательных видов протей (*P.mirabilis*), сальмонелл, шигелл (*последние часто резистентны*)
- более активны в отношении энтерококков (*E.faecalis*) и листерий
- менее активны в отношении стрептококков, пенициллиночувствительных стафилококков, спирохет, анаэробов
- ампициллин не активен в отношении грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций, таких как синегнойная палочка (*P.aeruginosa*), клебсиеллы, серрации и многие другие. Разрушается стафилококковой пенициллиназой

ФОРМИРОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К БЕТА-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ

Бактерии выделяют особые ферменты - **бета-лактамазы**, связывающие бета-лактамы и предотвращающие их взаимодействие с клеткой

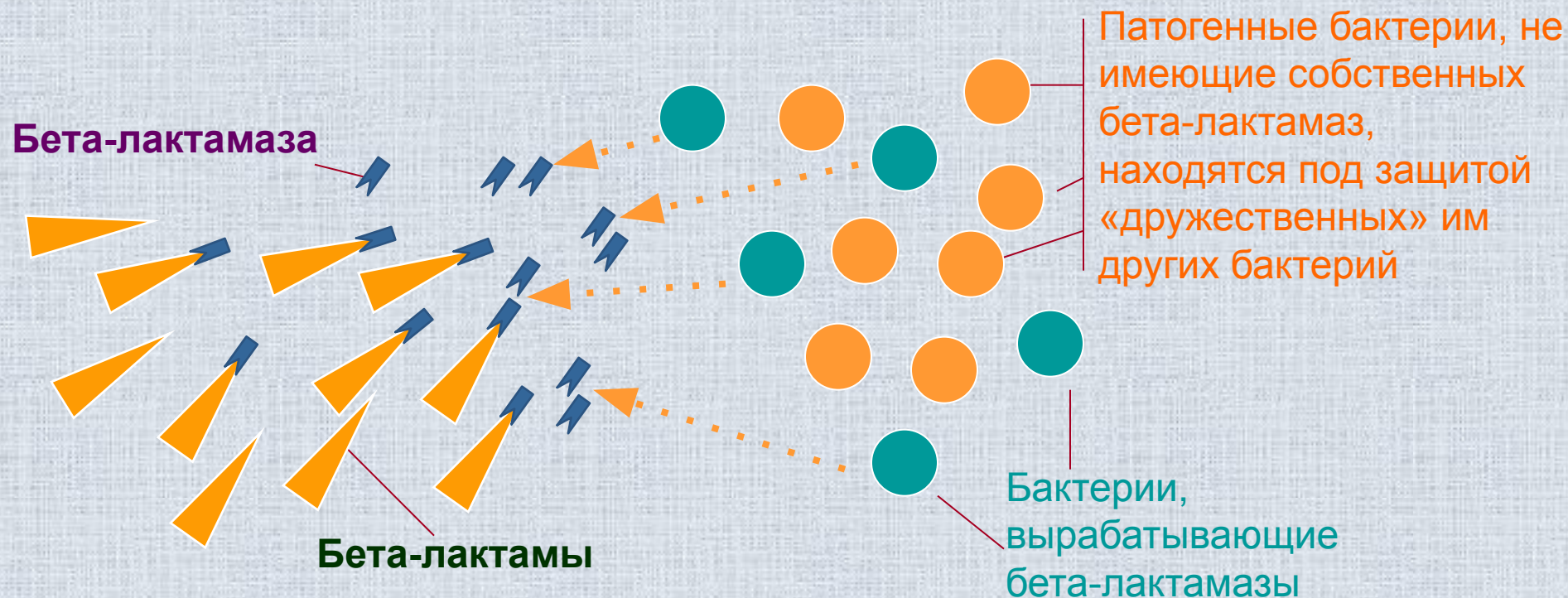


Бета-лактамаза



Бета-лактамные антибиотики

Бета-лактамазы одних бактерий защищают другие бактерии от действия бета-лактамов



ФАРМАКОЛОГИЯ «ИНГИБИТОРЗАЩИЩЕННЫХ» ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Для **преодоления** широко распространенной среди микроорганизмов приобретенной **устойчивости**, связанной с продукцией особых ферментов - **β -лактамаз**, разрушающих β -лактамны, - были разработаны **соединения, способные необратимо подавлять активность этих ферментов**, так называемые **ингибиторы β -лактамаз** - *клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам*. Они используются при создании комбинированных («ингибиторзащищенных») пенициллинов:

- Амоксициллин+Клавуланат (*Аугментин, Амоксиклав*)
- Ампициллин+Сульбактам (*Уназин*)
- Тикарциллин+Клавуланат (*Тиментин*)
- Пиперациллин+Тазобактам (*Тазоцин*)

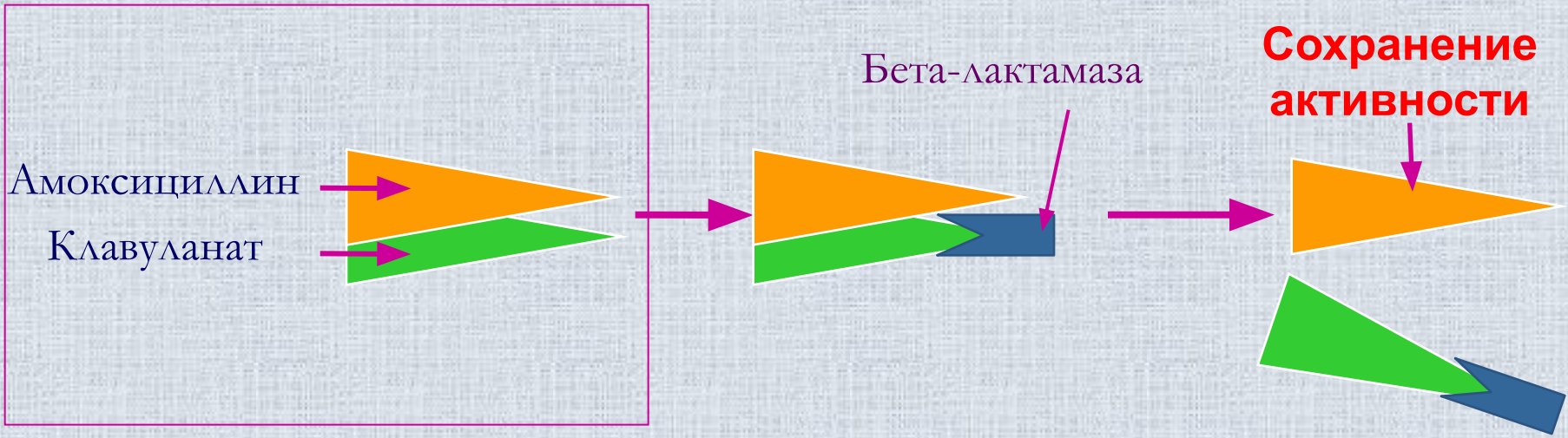
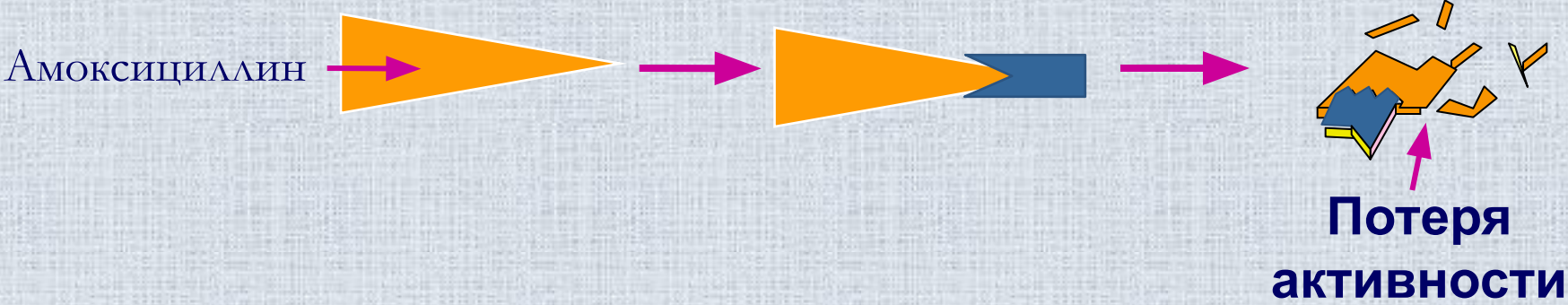
МЕХАНИЗМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИИ АМОКСИЦИЛЛИНА И КЛАВУЛАНАТА



КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА – ИНГИБИТОР БАКТЕРИАЛЬНЫХ β -ЛАКТАМАЗ

- КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА (открыта в 1972 г.) – продукт метаболизма актиномицетов *Streptomyces clavuligerus*. Ее молекулярная структура в значительной мере подобна структуре пенициллинов и цефалоспоринов
- КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА образует с ферментами (β -лактамазами) стабильные неактивные комплексы, что предотвращает разрушение антибиотиков
- КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА **не действует** на β -лактамазы I-типа, которые продуцируются штаммами *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* и *Pseudomonas*

КО-АМОКСИЦИЛЛИН (АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНАТ): ЗАЩИЩЕННЫЙ АМОКСИЦИЛЛИН



Цефалоспорины (классификация)

I Поколение

II Поколение

III Поколение

VI Поколение

Парентеральные

Цефазолин

Цефуроксим

Цефотаксим

Цефепин

(Зинацеф)

(Клафоран)

(Максипим)

Цефамандол

Цефтриаксон

Цефпиром

Цефокситин

(Роцифин)

(Кейтен)

Цефотетан

Цефтазидим

(Фортум)

Цефоперазон

Цефоперазон/

сульбактам

(Сульперазон)

Пероральные

Цефалексин

Цефаклор

Цефиксим

(Оспексин)

Цефуроксим

Цефтибутен

Цефадроксил

аксетил

(Цедекс)

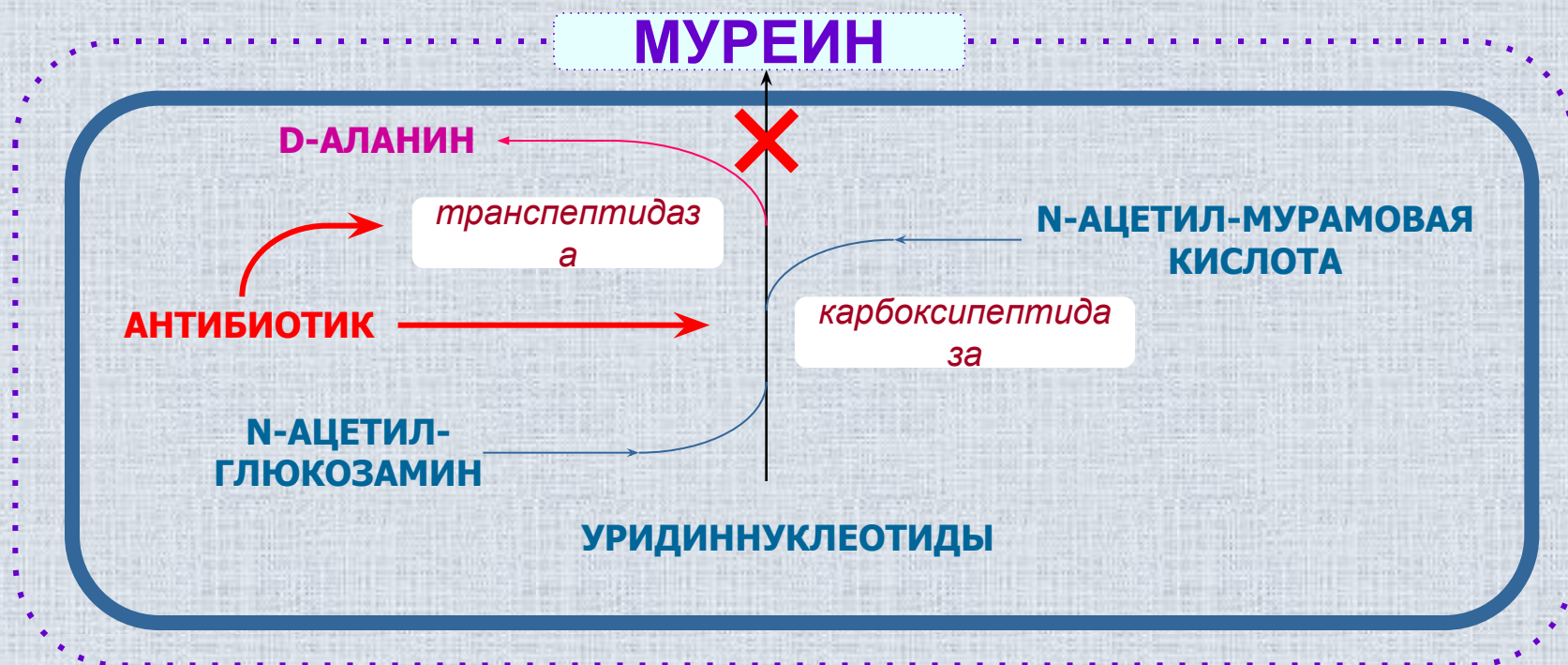
(Дурацеф)

(Зиннат)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

ОБЛАДАЮТ БАКТЕРИЦИДНЫМ ЭФФЕКТОМ

Мишень их действия - **пенициллинсвязывающие белки бактерий** (транспептидазы и карбопептидазы), выполняющие роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана (муреина) - биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий.



АНТИМИКРОБНЫЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- I-е поколение: действуют преимущественно на G^+ – грамположительные кокки
- II-е поколение: более выраженная антибактериальная активность к G^+ – флоре
- III-е поколение: **цефотаксим**, цефтазидим, цефтриаксон, цефоперазон, цефиксим – **высокоактивны в отношении G^- – микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы**, а также влияют на палочку сине-зеленого гноя (*Pseudomonas aeruginosa*), серации и протей; «защищенный» цефалоспорин: **сульперазон (цефоперазон + сульбактам)**
- IV-е поколение: широкий спектр антибактериального действия, более активны, чем цефалоспорины I, II, III-го поколений вследствие избирательного сродства к пенициллинсвязывающим белкам оболочки микроорганизмов, высокоустойчивы к бактериальным β -лактамазам.

КАРБАПЕНЕМЫ

1. Препараты I поколения

- ❖ имипинем (*разрушается дегидропептидазой!*)
- ❖ тиенам (*имипинем + циластатин*)

2. Препараты II поколения

- ❖ меропинем (*меронем*). *Устойчив к дегидропептидазе*

НАРУШАЮТ СИНТЕЗ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ микроорганизмов вследствие торможения активности ферментов транспептидазы и карбоксипептидазы, что угнетает образование и полимеризацию пептидогликана муреина – опорного полимера клеточной стенки.

АНТИМИКРОБНЫЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ КАРБАПЕНЕМОВ

- Практически все клинически значимые Гр⁺ - и Гр⁻ - аэробные и анаэробные микроорганизмы (*самый большой среди всех химиотерапевтических препаратов*)
- Карбапенемы II поколения хорошо проникают также в цереброспинальную жидкость.

МОНОБАКТАМЫ

АЗТРЕОНАМ

- узкий спектр антибактериальной активности (используется для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой)
- устойчив ко многим β -лактамазам, продуцируемым аэробной грамотрицательной флорой
- клиническое значение имеет активность азтреонама в отношении многих микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, энтеробактер, клебсиелла, протей, серрация, цитробактер, провиденция, морганелла) и *Ps.aeruginosa*, в том числе в отношении нозокомиальных штаммов, устойчивых к аминогликозидам и цефалоспорином
- не действует на ацинетобактер, грамположительные кокки и анаэробы

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ β -ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ

Инфекционные процессы с обязательным учетом особенностей фармакокинетики и чувствительности возбудителей:

- острые гнойно-воспалительные процессы (*перикоронарит, дентоальвеолярный абсцесс, флегмона, периостит*)
- одонтогенный сепсис
- гайморит
- артрит височно-нижнечелюстного сустава
- тяжелые инфекционные поражения слизистой полости рта
- профилактика инфекционных осложнений после травматических стоматологических операций

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- аллергические реакции (*сыпь, эозинофилия, анафилактический шок*)
- возможны нейротоксические реакции (*повышение судорожной готовности мозга, парестизии*)
- нефротоксичность
- нарушение кроветворения (*агранулоцитоз, панцитопения*)
- псевдомембранозный (*или геморрагический*) колит
- суперинфекция (*кандидоз*)



Спасибо !

Дякую !