

**ВНИМАНИЕ!**

**Лекция началась !!!**

# *Химиотерапия*

## *Часть II*

к.м.н., доцент Хмара Л.Е.

# Бета-лактамы антибиотики.

# Цефалоспорины

- Бактерицидный тип действия
- Широкий спектр активности
- Стабильность к бета-лактамазам
- Пролонгированное действие
- Синергизм с аминогликозидами
- Простота и удобство дозирования
- Возможность применения в стационаре и поликлинике
- Небольшая частота побочных эффектов

# Цефалоспорины

Путь введения	I	II	III	IV
Парентеральный	цефалотин цефалоридин	цефуроксим цефамандол	цефотаксим цефоперазон # цефтазидим # цефтриаксон	цефпиром цефепим
энтеральный	цефалексин цефадроксил	цефаклор цефуроксима аксетил	цефподоксим проксетил цефетамед пивоксил цефиксим цефтибутен	-

# Цефалоспорины I поколения

- Г «+» кокки, кокки, продуцирующие бета-лактамазы
- Не активны в отношении гемофильной палочки
- Применяют при стафилококковой инфекции как альтернативу пеницилиназоустойчивым пеницилинам
- Предоперационная подготовка — для

# Цефалоспорины II поколения

- Повышенная активность в отношении G<sup>-</sup> «-» бактерий
- Стабильны в отношении бета лактамаз G<sup>-</sup> «-» бактерий
- Некоторые активны в отношении анаэробов
- Применяются при инфекциях дыхательных путей, синуситах, отитах, тонзиллитах, инфекциях мочевыводящих

# Цефалоспорины III поколения

- Имеют более высокую активность в отношении Г «-» энтеробактерий, гемофильной палочки, нейсерий по сравнению со 2 поколением
- Активны в отношении синегнойной палочки цефтазидим и цефоперазон
- Применяют для лечения тяжелых госпитальных и негоспитальных инфекций, вызванных Г «-» бактериями

# Цефалоспорины IV поколения

- Высокая активность в отношении Г «-» бактерий
- Высокоактивны в отношении синегнойной палочки
- На стафилококки активность сопоставима с I и II поколением
- Применяют при тяжелых инфекциях — пневмонии, сепсис, перитонит

# Сравнительная характеристика цефалоспоринов

поколе ние	спектр активности		устойчивость к $\beta$ -лактамазам	
	«+» микробиота	«-» микробиота	«+» микробиота	«-» микробиота
	I	++++	+/-	+
II	+++	+++	+	
III	+++ / +++	++++	++	++
IV	++++	++++	++	++

# Побочные эффекты цефалоспоринов

Аллергические реакции	Сыпь — 3-6% Зуд — 1-3% Анафилактический шок — менее 1%
Местные реакции	Флебиты — 3-4% Гиперемия и боль - 1-2%
ЖКТ	Диарея — 3-6% Тошнота — 3% Рвота — 2-3% Боли в животе - 1-1,5%
ЦНС	Головная боль — 1-5% Головокружение, парестезии, беспокойство - 1%
Отклонение в биохимических показателях крови	Увеличение трансаминаз — 3-8% Увеличение билирубина — 2% Увеличение мочевины - 1%
Гематологическая токсичность	Анемия — 1-2% Эозинофилия — 1-2% Лейкопения, тромбоцитопения - 0,5%

# Карбапенемы

<i>Препараты</i>	<i>Спектр активности</i>	<i>Побочные эффекты</i>
<b>Имипенем</b> <b>Меропенем</b>	<p>Г «-» бактерии, в том числе большинство штаммов синегнойной палочки</p> <p>Г «+» кокки, в том числе продуцирующие пенициллиназу и метициллинрезистентные штаммы</p> <p>Клостридии</p> <p>Лептоспиры</p> <p>Анаэробы не образующие споры (бактероиды, пептококки, пептострептококки)</p> <p>Постантибиотический эффект 2-9 часов</p>	<p>ЖКТ — боль в животе, тошнота, рвота, диарея</p> <p>Зуд, сыпь, крапивница</p> <p>Реакции на месте введения</p> <p>Кровь — эозинофилия, обратимая тромбоцитопения, нейтропения</p> <p>ЦНС — головная боль, парестезии</p>

# Монобактамы

<i>Препараты</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Спектр активности</i>
<b>Азтреонам</b>	<b>Бактерицидный</b> Нарушают синтез клеточной стенки	Г «-» кокки Г «-» бактерии эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, протей, гемофильная палочка, цитробактер, синегнойная палочка Перекрестная устойчивость к аминогликозидам

# Макролиды

<i>Препараты</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Спектр активности</i>
<p><b>«Старые»</b>  <b>Эритромицин 14</b>  <b>Олеандомицин 14</b>  <b>«Новые»</b>  <b>Азитромицин 15</b>  <b>Йозамицин 16</b>  <b>Спирамицин 16</b>  <b>Рокситромицин 14</b>  <b>Мидекамицин 16</b>  <b>Кларитромицин 14</b>  <b>Натамицин</b></p>	<p><b>Бактериостатический</b>  <b>Нарушают синтез белка микробной клетки — связывают 50S субъединицу рибосом</b>  <b>Снижают активность т-РНК — нарушают образование полисомальных комплексов</b></p>	<p>Г «+» кокки — стафилококки, стрептококки, пневмококки  Г «-» кокки — гонококки, менингококки  Г «+» палочки — клостридии, коринебактерии  Г «-» палочки бордетеллы, бруцеллы, гемофильная палочка  Спирохеты  Внутриклеточные патогены  Азитромицин + шигеллы, сальмонеллы, кишечная палочка, бактериоиды, энтерококки, трихомонады  Кларитромицин + геликобактер  Мидекамицин + синегнойная палочка  Натамицин п/грибковая активность</p>

# Макролиды

- Постантибиотический эффект — действие, сохраняемое после удаления препарата — результат необратимого изменения рибосом микроорганизмов
- СубМПК эффекты — действие на микроорганизмы концентраций, не превышающих МПК (субингибирующие концентрации)
- Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие

# Применение макролидов

- Инфекции дыхательных путей
- ЛОР инфекции
- Инфекции костей и мягких тканей
- ИППП
- Детские инфекции — коклюш, дифтерия
- Язвенная болезнь желудка и 12 пк
- Одонтогенные инфекции
- Токсоплазмоз — спиромицин

# Линкозамиды

<i>Препараты</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Спектр активности</i>
<b>Линкомицин</b> <b>Клиндамицин</b>	<b>Бактериостатический</b> Нарушают синтез белка в микробной клетке, связывая активность 50S-субъединиц рибосом. (как у макролидов)	<ul style="list-style-type: none"><li>•Г(+) кокки (в том числе продуцирующие пенициллиназу);</li><li>•микоплазмы;</li><li>•анаэробы не образующие споры</li><li>•Г(-) бактерии</li></ul>

# Линкозамиды — побочные эффекты

- Тромбофлебиты
- Раздражение кишечника
- Аллергические реакции
- Гепатотоксичность
- Быстрое введение — нервно-мышечный блок — не назначают с препаратами, нарушающими нервно-мышечную передачу (миорелаксанты, аминогликозиды, препараты магния)

# Гликопептиды

<i>Препараты</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Спектр активности</i>
<b>Ванкомицин</b> <b>Тейкопланин</b>	<b>Бактерицидный</b> Нарушают синтез клеточной стенки, т.к. образуют комплексы с различными пептидными структурами ЦПМ микроорганизмов	Распространяется на большинство Г (+) бактерий, включая пенициллиназо-устойчивые и метициллин-резистентные

# Гликопептиды применение

- Препараты резерва при тяжелых заболеваниях, вызванных чувствительной флорой (сепсис, эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония, менингит, болезни инфицированных катетеров, шунтов, клапанов)
- Строго соблюдать режим дозирования
- Терапевтический мониторинг

# Гликопептиды - токсичность

- Псевдоаллергическая реакция — синдром красной шеи
- Нефротоксичность
- Ототоксичность (снижение слуха на высокочастотные звуки)
- Гематологическая токсичность — нейтропения через 1 неделю после начала лечения
- Тромбофлебит

# Левомецетин

<i>Механизм действия</i>	<i>Особенности</i>	<i>Спектр активности</i>
<b>бактериостатический</b> Связывает 50S рибосом — нарушают синтез белка микробной клетки	<ul style="list-style-type: none"><li>•способны хорошо преодолевать барьеры</li><li>•быстро всасываются, распределяются</li><li>•обладают <b>выраженной токсичностью</b></li></ul>	<b>Г «+»</b> <b>КОККИ И ПАЛОЧКИ</b> Г «-» палочки, вибрионы Внутриклеточные возбудители Г «-» анаэробы

# Левомицетин - применение

- Бактериальный менингит, абсцесс мозга
- Сальмонеллез, тиф, паратиф
- Анаэробная инфекция
- Риккетсиозы
- ООИ (чума, туляремия, бруцеллез)

# Левомецетин — побочные эффекты

- Миелотоксичность
- У детей «Серый синдром» - отравление неметаболизированным левомецетином
- Раздражение ЖКТ, аноректальный синдром
- ЦНС спутанность сознания, слуховые, зрительные галлюцинации
- Расстройство кровообращения
- Неврит зрительного нерва — обратимая

# Тетрациклины

<i>Препараты</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Спектр активности</i>
<p><b>естественные :</b> Тетрациклин Окситетрациклин Хлортетрациклин</p> <p><b>полусинтетические</b> Метациклин Доксициклин Миноциклин Морфоциклин</p>	<p><b>Бактерио-статический</b></p> <p>Нарушают синтез белка</p>	<p><b>Г(+) и Г(-) кокки и палочки</b></p> <p>Спирохеты: трепонемы, лептоспиры.</p> <p><b>Внутриклеточные</b> патогены: хламидии, риккетсии, микоплазмы</p> <p><b>Некоторые простейшие:</b> амебы, трихомонады, кокцидии</p>

# Тетрациклины - применение

- Препараты резерва
- ООИ — чума, холера, бруцеллез, туляремия, боррелиоз, сибирская язва, сыпной тиф)
- Остеомиелиты
- Хламидиоз, микоплазмоз

# Тетрациклины - токсичность

- Повреждение быстрорегенерирующих тканей
- Катаболическое действие — гипотрофии
- Гепатотоксичность
- Нарушение развития костей , зубов
- Быстрое введение — СС коллапс
- У детей раннего возраста менингизм
- Синдром Фанкони (при длительном хранении)

# Аминогликозиды - очень токсичны!!!

<i>Препараты</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Спектр активности</i>
<p><b>I. поколение (с 1943 г.)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Стрептомицин</li><li>- Мономицин</li><li>- Канамицин</li></ul> <p><b>II. поколение (с 1962 г.):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Гентамицин</li><li>- Тобрамицин</li><li>- Сизомицин</li></ul> <p><b>III. поколение:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Амикацин</li><li>- Нетилмицин</li><li>- Дибекацин</li></ul>	<p><b>Бактериостатический</b></p> <p>Нарушают синтез белка в микробной клетке</p> <p>Изменяют проницаемость ЦПМ микроорганизмов</p>	<p>Г(-) палочки</p> <p>возбудитель туберкулеза.</p> <p>II и III поколение действуют на синегнойную палочку</p> <p>анаэробы не чувствительны!!</p>

# Спектиномицин

<b>Механизм действия</b>	<b>Спектр активности</b>	<b>Побочные эффекты</b>
<p data-bbox="19 364 589 678"><b>Ингибирует синтез белка микробной клетки — связывает 30S рибосом — бактериостатический тип действия</b></p> <p data-bbox="19 756 647 963"><b>Нарушает проницаемость ЦПМ — бактерицидный тип действия</b></p>	<p data-bbox="685 371 1226 585"><b>Г «-» микроорганизмы</b></p> <p data-bbox="685 606 1265 1042"><b>Наибольшая чувствительность в отношении <i>Neisseria gonorrhoeae</i></b></p>	<p data-bbox="1294 371 1903 514">Диспептические явления</p> <p data-bbox="1294 549 1845 699">Аллергические реакции</p> <p data-bbox="1294 735 1845 1092">При курсовом применении — повышение уровня трансаминаз</p>

# Полимиксины - очень токсичны!!!

<i>Препараты</i>	<i>Механизм действия</i>	<i>Спектр активности</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Полимиксин В</li><li>- Полимиксин М (колистатин)</li><li>- Бацитрацин</li></ul>	<p><b>Бактерицидный</b></p> <p>Как детергенты нарушают ЦПМ</p>	<p><b>Г(-) бактерии</b></p>

# Полимиксины токсичность

- Нейротоксичность — нарушение нервно-мышечной передачи, зрения, слуха
- Нефротоксичность
- Препараты резерва для лечения пневмонии, сепсиса, эндокардита
- Инфекции толстого и тонкого кишечника
- Местное применение — обработка ран, ожоговых поверхностей
- Осложненные инфекции мочевыводящих

# Классификация токсичности антибиотиков

<b>Антибиотики широкого дозирования</b>	<b>Антибиотики ограниченного дозирования</b>	<b>Антибиотики строгого дозирования</b>
Доза может быть увеличена в 5-10 раз от средней	Доза может быть увеличена в 3-4 раз от средней	Доза может быть максимально превышена в 1,5 раза от средней
<b>ПЕНИЦИЛЛИНЫ</b> (кроме антисинегнойных)	<b>ЦЕФАЛОСПОРИНЫ</b> <b>МАКРОЛИДЫ</b> <b>МОНОБАКТАМЫ</b> <b>КАРБАПЕНЕМЫ</b> <b>ФОСФОМИЦИН</b>	<b>АМИНОГЛИКОЗИДЫ</b> <b>ПОЛИМИКСИНЫ</b> <b>ЛЕВОМИЦЕТИН</b> <b>ЛИНКОЗАМИДЫ</b> <b>ТЕТРАЦИКЛИНЫ</b> <b>ГЛИКОПЕПТИДЫ</b> <b>ПОЛИЕНЫ</b> <b>РИСТОМИЦИН</b> <b>ГРИЗЕОФУЛЬВИН</b>

*Продолжение  
следует.....*