

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противомикробные средства

- Не избирательного действия:
 - Антисептики
 - Дезинфицирующие средства
- Избирательного действия:
 - Химиотерапевтические средства

**Химиотерапия - это применение
селективных цитотоксических средств,
действующих на
возбудителей инфекционных, паразитарных
заболеваний и опухолевые клетки.**

Ключевые понятия ХТ

Бактерицидное действие – вызывает гибель МО

Бактериостатическое действие- *торможение роста МО*

Постантибиотический эффект – *время возобновления роста бактерий после прекращения воздействия на них АБ средств*

МБК – *наименьшая концентрация АБ, которая in vitro вызывает гибель 99.9% МО в течение определенного времени (мкг/мл или мг/л); МБК₅₀*

МПК – *наименьшая [С] препарата, предотвращающая видимый рост культуры в течение 18-24 часов инкубации; МПК₅₀*

Чувствительный МО – *не имеет механизмов резистентности к ХС. Размножение подавляется средними ТД > МПК в 2-4-10 раз*

Резистентный МО – *имеет механизмы резистентности к ХС, рост не подавляется [С] препарата, оказывающей токсические эффекты in vivo.*

Ассоциированная/перекрестная резистентность- *устойчивость к препаратам одного химического класса АБ средств*

Препараты выбора/резерва

Ключевые понятия ХТ (продолжение)

- **Эмпирическая (вероятностная) антимикробная терапия** – начальная терапия инфекции до установления возбудителя
- **Комбинированная антимикробная терапия**- использование двух и более ХС для потенцирования или расширения спектра антимикробного действия
- **Ступенчатая (sequential, step-down) терапия**- 2-х этапное применение п/микробных препаратов с переходом с парентерального на пероральный путь введения
- **Противомикробная химиопрофилактика** –использование ХС с целью уменьшения риска возникновения инфекционных заболеваний/ осложнений
- **Антибиотики** – вещества биологического происхождения, избирательно угнетающие жизнедеятельность микроорганизмов
- **Пробиотики (эубиотики)** – бактериальные препараты на основе эубиотных микробных культур
- **Пребиотики**- неперевариваемые стимуляторы роста или метаболической активности одного или нескольких гр.МО

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

классификация

Антибактериальные:

антибиотики

синтетические антибактериальные препараты:

сульфаниламиды

хинолоны и фторхинолоны

нитроимидазолы

нитрофураны

оксихинолины

оксазолидиноны

производные хиноксалина

противосифилитические средства

противотуберкулезные средства

Противовирусные

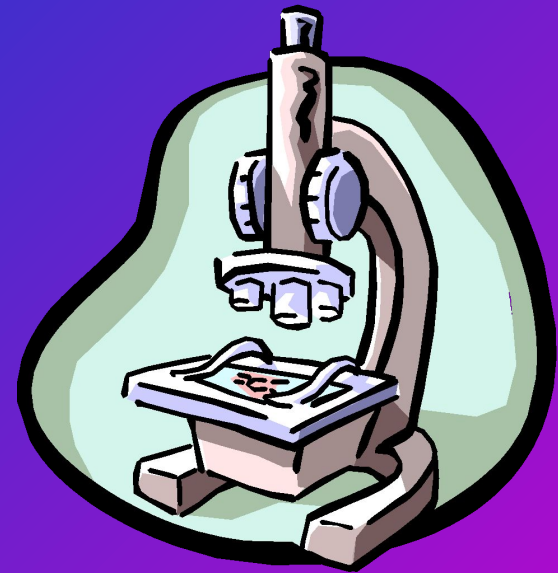
Противогрибковые

Антипротозойные

Противоглистные

Противоопухолевые

Антибактериальные средства (часть I)



Принципы классификации АБ средств

1. По химической структуре и происхождению (антибиотики, синт. противомикр. ср-ва)
2. По механизму действия
3. По типу действия (б/цидный – б/стат.)
4. По спектру действия (узкий/ широкий)
5. Основные/ резервные

Классификация антибактериальных средств по механизму действия:

- **Ингибиторы синтеза клеточной стенки м/о**

пенициллины	карбапенемы
цефалоспорины	монобактамы
гликопептиды	циклосерин

- **Препараты, нарушающие проницаемость клеточной мембраны или активноготранспорта**

полимиксины	полиены	азолы
-------------	---------	-------

- **Ингибиторы синтеза белка рибосомами**

макролиды	аминогликозиды
тетрациклины	линкозамиды
хлорамфеникол	

- **Ингибиторы ДНК-гиразы**

хинолоны	фторхинолоны
----------	--------------

- **Ингибиторы синтеза ДНК**

нитрофураны	производные хиноксалина
нитроимидазолы	производные 8-оксихинолина

- **Ингибиторы, действующие на метаболизм фолиевой кислоты**

сульфаниламиды

Классификация антибактериальных средств по типу действия:



бактерицидные средства

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



бактериостатические средства

- макролиды *
- тетрациклины
- линкозамиды
- сульфаниламиды
- нитрофураны
- оксихинолины
- хлорамфеникол

Классификация по спектру антибактериального действия:

1. Препараты, действующие преимущественно на ГР(+) и ГР(-) кокки и ГР(+) палочки:

природные и антистафилококковые пенициллины
цефалоспорины 1-го поколения
макролиды
гликопептиды
линкозамиды

2. Препараты активные в отношении ГР(+) и ГР(-) бактерий:

полусинтетические амино-, карбокси-, уреидопенициллины	
тетрациклины	цефалоспорины 2-го поколения
аминогликозиды	карбапенемы
хлорамфеникол	фторхинолоны

3. Препараты, действующие преимущественно на ГР(-) бактерии:

цефалоспорины 3-го поколения
полимиксины
монобактамы

Морфологическая классификация бактерий

Грамположительные

Кокки

Стафилококки

Стрептококки (в т.ч. энтерококки)

Палочки

Бациллы

Коринебактерии

Клостридии

Бактероиды

Грамотрицательные

Кокки

Нейссерии

Палочки

Кишечная группа (кишечная палочка, сальмонеллы, йерсинии, шигеллы, протей, клебсиеллы)

Псевдомонады (синегнойная палочка)

Гемофильная палочка

Легионеллы

Вибрионы

Помимо истинных бактерий, патогенными для человека могут быть так называемые атипичные микроорганизмы:

- Микобактерии
- Риккетсии
- Хламидии
- Микоплазмы

Основные потенциально патогенные м/о и связанные с ними заболевания

микроорганизмы	патологические состояния
пневмококк (<i>Str.pneumonia</i>)	пневмония, отит
стрептококки гр. А (<i>Str.pyogenes</i>)	ангина, стрептодермия, рожистое воспаление
<i>S. aureus</i> 	инфекции в гнойной хирургии (панариций, абсцесс, флегмона, мастит, остеомиелит), сепсис, деструктивная пневмония
<i>S. epidermidis</i>	сепсис, полимерассоциированные инф-и
энтерококки	перитонит, инфекции в гнойной хирургии
гемофильная палочка	пневмония, бронхит, синусит, отит
кишечная палочка (<i>E. coli</i>)	перитонит, инфекции в гнойной хирургии, пиелонефрит, цистит
клебсиеллы	пневмония (деструктивная), пиелонефрит,
энтеробактер	перитонит, нагноение ран, пиелонефрит, сепсис
протей	нагноение ран, пиелонефрит, цистит
синегнойная палочка	тяжёлые госпитальные инфекции
ацнетобактер	сепсис, пиелонефрит, хирургические инфекции

Принципы рациональной химиотерапии

1. Возбудитель должен быть чувствителен к антибиотику

Установление возбудителя – время...

-*менее тяжелые состояния* - возможна отсрочка на несколько дней

-*тяжелые состояния* (угроза жизни) – сразу после взятия материала на посев

-*очень тяжелые состояния* (лихорадка у больных с агранулоцитозом, сепсис, менингит, эндокардит, быстро прогрессирующая анаэробная или некротизирующая инфекция) – **немедленная** антимикробная терапия

Выбор препарата

Правило «наилучшего предположения» - таблицы с учетом региональных популяционных особенностей МО и паттернов антибактериальной чувствительности

Принципы рациональной химиотерапии (продолжение)

2. Если возбудитель не известен, используют препараты с широким спектром действия, либо с узким в случае большой вероятности предположения
 3. Лечение начинают с основной группы (препараты выбора) ЛС
 4. Определение дозы, *принцип ударных доз (!)*
 5. Применение адекватных режимов дозирования
 6. Рациональный путь введения (в зависимости от фармакокинетики препарата и тяжести состояния)
 - при тяжелых состояниях – в/вено, субарахноидально
 - в остальных случаях –в/ мышечно, перорально, местно.
- ! Критерий эффективности начатого лечения – практика (~3 суток)**

Принципы рациональной фармакотерапии (продолжение)

7. Учет факторов пациента:

Аллергологический анамнез

Функции печени и почек

Иммунокомпетентность

Переносимость АБ при пероральном приеме; комплаентность

Тяжесть состояния

Возраст, пол (беременность, вскармливание грудью, оральные контрацептивы)

Противопоказания

Пример: инфекция мочевыводящих путей у пациентки в первом триместре беременности, возбудитель резистентен к ампициллину, чувствителен к нитрофурантоину, гентамицину, тетрациклину, ко-тримоксазолу, цефалексину

Принципы рациональной химиотерапии (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

8. Оптимальная продолжительность противомикробной терапии (КУРСОВАЯ ТЕРАПИЯ)

Стрептококковый фарингит - 10 суток

Острый неосложненный гонококковый уретрит -1-3 дня

Острый неосложненный цистит – 3 дня

Эндокардит, вызванный *Str. Viridans* – 2-4 недели,
вызв. *Staph.* – 4-6 нед.

Туберкулез легких – 6-9-12 мес.

Для предупреждения побочных реакций, развития суперинфекции или резистентности продолжительность лечения должна соответствовать периоду эрадикации возбудителя.

Основные принципы химиотерапии (продолжение)

9. Профилактика осложнений:

- развитие резистентности:

- при монотерапии продолжительность лечения не более 10-14 дней, затем замена препаратом основной/резервной гр.
- комбинации препаратов
- избегать стандартных схем лечения в стационарах

- развитие дисбактериоза

- кандидоз – назначение флюконазола, нистатина (более 10 дней)
- дисбактериоз – назначение эубиотиков (бифидобактерин, лактобактерин, колибактерин и т.п.)

- развитие гиповитаминоза

- полноценное питание
- прием поливитаминов

Комбинированная антибиотикотерапия

Цель:

- ✓ Предупреждение развития резистентных штаммов
- ✓ Расширение спектра противомикробной активности (терапия микст-инфекций)
- ✓ Усиление противомикробного эффекта при тяжелых состояниях
- ✓ Снижение токсичности отдельных АБ

Правила:

1. Нельзя комбинировать бактерицидные и бактериостатические АБ

1 гр. б/цидн. на покоящиеся клетки –аминогликозиды, полимиксины, фторхинолоны

2 гр. б/цидн. на делящееся клетки – бета-лактамы, рифамицины

3.гр. б/статич. – макролиды, тетрациклины и т.д.

1гр.+2гр.; 1гр.+3гр. 2гр.+3гр.- ?

2. Нельзя совместно использовать АБ со сходными ПЭ

Побочные эффекты ХТ

Реакции раздражения и гиперчувствительности:

Аллергические реакции: *лихорадка, ангионевротический отек, сывороточная болезнь, анафилактический шок.*

Кожные реакции: *кореподобная сыпь, крапивница, геморрагическая сыпь (пурпура), узловатая и мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, контактный дерматит*

Ротовая полость: *сухость, жжение, болезненность, зуд ротовой полости и языка, стоматит, острый глоссит, хейлит, черный или коричневый налет на языке*

ЖКТ: *тошнота, рвота, диарея*

Осложнения химиотерапии (продолжение)

Биологические реакции (связаны с ХТ действием АБ)

Дисбактериоз – подавление, изменение спектра микрофлоры кишечника, колонизация патогенной микрофлорой:

энтероколиты (Staph., Pseudomonas, Proteus)

псевдомембранозный колит (Clostr.difficile),

кандидоз (оральный, фарингеальный, ректальный, перианальный/ вагинальный)

Суперинфекция – поражение других органов и систем

Иммунодепрессия (+ иммуностимуляторы)

Реакции обострения (реакция Яриша-Герсгеймера): бактериолиз, эндотоксиновый шок (антигистамины, кардиотоники)

Осложнения химиотерапии (продолжение)

Токсические реакции (органотоксичность)

Нервная система:

парестезии (стрептомицин, полимиксин)

нарушение сна или эмоционального статуса (фторхинолоны)

периферические невриты (нитрофурантоин, аминогликозиды)

психозы или судороги (циклосерин)

угнетение дыхания (полимиксины, аминогликозиды, колистин)

Кровь:

апластическая анемия (с/а, нитрофураны, пенициллины)

гиперкалиемия (K соль пенициллина G)

гипернатриемия и гипокалиемический алкалоз (карбенициллин, тикарциллин)

ЖКТ: *желтуха, гепатит* (макролиды, тетрацикл.)

Устойчивость МО

Природная

- отсутствие у МО мишени действия
- отсутствие клинической эффективности
- постоянный, прогнозируемый признак МО

Пример: устойчивость микоплазм к β -ЛА (нет пептидогликанового слоя)

Приобретенная

- обусловлена генетически
- не обязательно сопровождается снижением эффективности
- непостоянный признак МО

Причины развития устойчивости

1. Модификация мишени действия

(модификация ПСБ у **β -ЛА**;

утрата или повреждение L-белков 30S субъединицы бактериальной рибосомы у **аминогликозидов**,

измененный рецепторный сайт 50S субъединицы у **макролидов**,

мутация в генах дигидроптератсинтетазы у **сульфаниламидов**)

2. Инактивация антибиотика

(беталактамазы, аминогликозидтрансфераза, хлорамфеникол-ацетилтрансфераза и т.п.)

3. Нарушение проницаемости внешних стр-р клетки МО

(утрата «пориновых каналов» Гр- МО - **β -ЛА**;

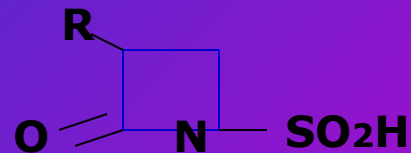
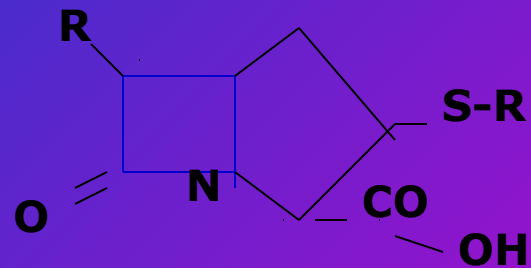
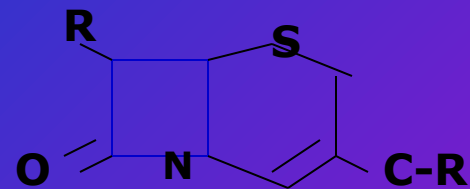
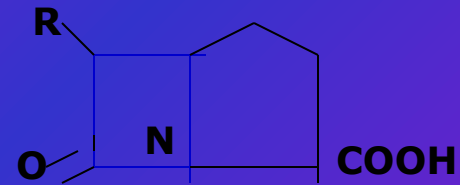
мутации на внешней мембране – **аминогликозиды**;

4. Активное выведение (эффлюкс) (карбапенемы, хинолоны, макролиды, линкозамиды, тетрациклины)

5. Формирование метаболического «шунта» (триметоприм, *c/a*)

β –лактамы антибиотики

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы



Классификация пенициллинов

природные

- бензилпенициллин
- феноксиметилпенициллин
- бензатилпенициллин

полусинтетические

устойчивые к бета-лактамазам (антистафилококковые)

- метициллин
- оксациллин
- клоксациллин
- диклоксациллин

аминопенициллины (расширенного спектра)

- ампициллин
- амоксициллин

карбокспенициллины (антисинегнойные)

- карбенициллин
- тикарциллин

уреидопенициллины (антисинегнойные)

- пиперациллин
- азлоциллин

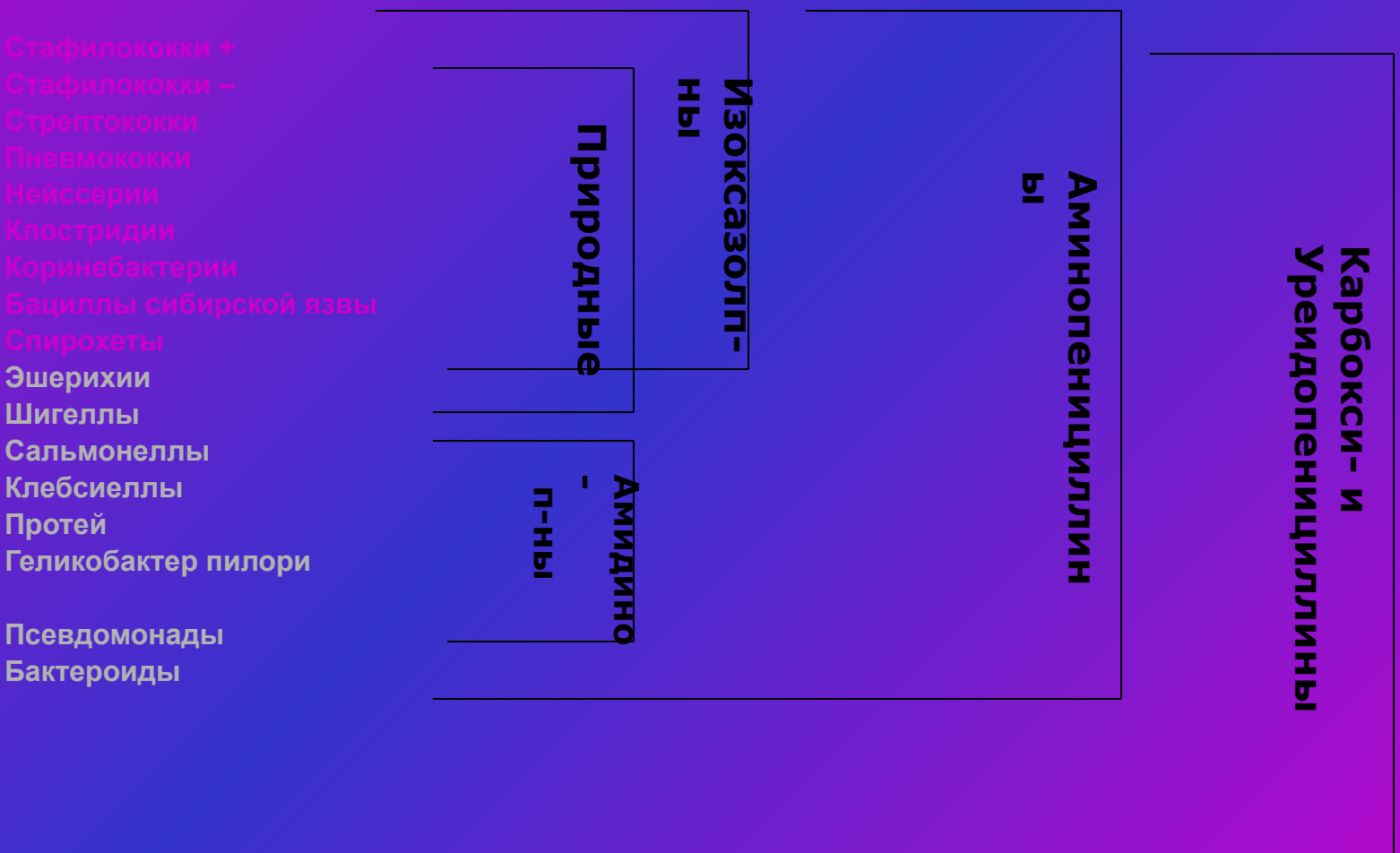
защищённые пенициллины

- амоксициллин/клавуланат
- тикарциллин/клавуланат
- ампициллин/сульбактам
- пиперациллин/тазобактам

Общая характеристика группы

- Бактерицидное действие
- Низкая токсичность
- Широкий диапазон дозировок
- Хорошее распределение в организме, выведение преимущественно через почки
- Перекрестная аллергия между всеми пенициллинами и частично - цефалоспорины и карбапенемами

Спектр активности пенициллинов



	Спектр антибактериальной активности	Показания к назначению
<p>природные пенициллины</p>	<p>Гр(+) кокки: стрептококки, энтерококки</p> <p>Стафилококки – устойчивы!</p> <p>ГР (-) кокки: менингококки, гонококки (бол-во устойчивы)</p> <p>Гр(+) палочки: листерии, возб. дифтерии, сибирской язвы</p> <p>спирохеты, анаэробы</p>	<ul style="list-style-type: none"> • инфекции, вызванные БГСА: рожа, скарлатина, острая ревмат. лих-ка и др. • бактериальный эндокардит • сифилис • лептоспироз, боррелиоз, сибирская язва • анаэробные инф-и
<p>антистафилоккокковые пенициллины</p>	<p style="text-align: center;">+</p> <p>PRSA стафилококки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • стафилококковые инфекции (кроме инфекций MRSA)

	Спектр антибактериальной активности	Показания к назначению
<p>аминопенициллины</p>	<ul style="list-style-type: none"> • как природные +Gr (-) бактерии: E. coli, P. mirabilis, H. influenzae сальмонеллы, шигеллы (последние часто резистентны), • энтерококки (E.faecalis) и листерии • менее активны против стрептококков, пенициллиночувствительных стафилококков, спирохет, анаэробов <p>Разрушаются стафилококковой пеницилиназой, поэтому не активны против PRSA</p>	<ul style="list-style-type: none"> •инфекции ВДП (острый средний отит, острый синусит) •инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония)

Сравнительная характеристика амоксициллина и ампициллина

	ампициллин	амоксициллин
путь введения	<i>per os, в/в, в/м</i>	<i>per os</i>
биодоступность при приёме внутри	<i>40%</i>	<i>90%</i>
влияние пищи на абсорбцию из ЖКТ	<i>снижает в 2 раза</i>	<i>не влияет</i>
антибактериальная активность	<i>менее активен</i>	<i>активнее в 5-7 раз</i>
уровень в мокроте	<i>низкий</i>	<i>высокий</i>
уровень в моче	<i>высокий</i>	<i>очень высокий</i>
Уровень в нижних отделах ЖКТ	<i>высокий</i>	<i>низкий</i>
нежелательные реакции	<i>диарея (часто)</i>	<i>диарея (редко)</i>

	Спектр антибактериальной активности	Показания к назначению
<p>Антисинегнойные пенициллины</p>	<ul style="list-style-type: none"> • синегнойная палочка (P.Aeruginosa) <u>антисинегнойная активность:</u> карбенициллин < тикарциллин = азлоциллин < пиперациллин • ампициллиноустойчивые ГР (-) м/о энтеробактер, протей, морганелла • ГР(-) неспорообразующие анаэробы <p style="text-align: center;">менее активны против ГР (+) кокков, PRSA устойчивы</p>	<ul style="list-style-type: none"> • синегнойная инфекция

Комбинированные препараты, содержащие пенициллины и ингибиторы β - лактамаз

- **Амоксициллин/клавулонат** - Аугментин, Амоксиклав.
 - препарат первой линии при внебольничных инфекциях дыхательных путей
- **Ампициллин/сульбактам** - Сультамициллин, Уназин. -----
 - эффективен при смешанной хирургической инфекции, в том числе профилактически
- **Тикарциллин/клавулонат** (Тиментин) и **пиперациллин/тазобактам** (Пипракс).
 - широкий спектр активности, за исключением MRSA, грамотрицательных гиперпродуцентов хромосомных β - лактамаз и некоторых продуцентов β - лактамаз расширенного спектра
 - лечение тяжелых стационарных инфекций, в том числе в режиме монотерапии

Нежелательные реакции

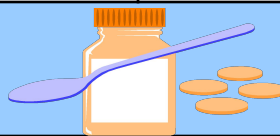
- ✓ **Аллергические реакции:** крапивница, сыпь, отёк Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок
- ✓ **ЦНС:** головная боль, тремор, судороги
- ✓ **ЖКТ:** тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при применении ампициллина и защищённых пенициллинов)
- ✓ **Нарушения электролитного баланса:** гиперкалиемия (высокие дозы бензилпенициллина калиевой соли, совместное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами К, иАПФ), гипернатриемия (карбоксипенициллины, высокие дозы бензилпенициллина натриевой соли)
- ✓ **Реакции в месте введения:** болезненность и инфильтраты при в/м введении (особенно бензилпенициллина калиевая соль), флебиты при в/в (чаще карбенициллин)

Противопоказания

- ❑ **Аллергические реакции в анамнезе**
- ❑ **I триместр беременности**
(амоксциллин/клавуланат)
- ❑ **Осторожность при сердечной и почечной недостаточности**
(карбоксипенициллины, высокие дозы бензилпенициллина натриевой соли)

Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
парентеральные			
Цефазолин (кефзол)	цефуроксим цефамандол цефотетан	цефотаксим цефтриаксон цефтазидим цефоперазон	цефепим
пероральные			
цефалексин цефадроксил	цефуроксим аксетил	цефиксим цефтибутен	



Общая характеристика группы

- Бактерицидное действие
- Низкая токсичность
- Широкий диапазон дозировок
- Широкий спектр антимикробного действия с учётом всех препаратов данной группы, активны в отношении всех м/о, кроме энтерококков, листерий, MRSA
- Перекрестная аллергия у 5-10% пациентов с аллергией на пенициллины
- Синергизм с аминогликозидами

Относительная антибактериальная активность

поколения цефалоспоринов	активность в отношении	
	ГР (+) бактерий	ГР (-) бактерий
I	++++	+
II	+++	++
III	+	+++
IV	++	++++

Показания

• Цефалоспорины I поколения:

- периоперационная профилактика в хирургии
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей лёгкой и средней тяжести

• Цефалоспорины II поколения:

- инфекции средней тяжести (внебольничные - монотерапия, госпитальные - в комбинации)
- профилактика бактериемии перед вмешательствами на органах малого таза и толстой кишке (антианаэробная активность)

• Цефалоспорины III поколения:

- тяжелые внебольничные и госпитальные инфекции различной локализации

• Цефалоспорины IV поколения:

- тяжелые госпитальные инфекции, вызванные полирезистентными штаммами

Нежелательные реакции

- ✓ *Аллергические реакции:* крапивница, кореподобная сыпь, лихорадка, анафилактический шок
- ✓ *Гематологические реакции:* в редких случаях – лейкопения, эозинофилия
- ✓ *Дисульфирамоподобный эффект* (цефоперазон, цефамандол, цефотетан) при приёме алкоголя
- ✓ *Повышение активности трансаминаз*
- ✓ *Флебиты (чаще цефалотин)*
- ✓ *Диспепсические расстройства*

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к цефалоспорином в анамнезе**

Карбапенемы

- **Имипенем/циластатин**
(Тиенам)
- **Меропенем**

Карбапенемы

Общая характеристика группы

- Бактерицидное действие
- Применяются только парентерально
- Сверхширокий спектр антибактериальной активности
- Приобретенная резистентность развивается редко

Показания

- **монотерапии тяжелых госпитальных инфекций, вызванных полирезистентными штаммами**

Применяются:

- 1) в случае неэффективности цефалоспоринов и фторхинолонов
- 2) как средства первого ряда при особо тяжелых инфекциях в отделениях реанимации

Нежелательные реакции

- ✓ *Аллергические реакции*
- ✓ *Местные реакции: флебит, тромбофлебит*
- ✓ **ЦНС: головокружения, нарушение сознания, тремор, судороги** (как правило при использовании имипенема)
- ✓ **ЖКТ: глоссит, гиперсаливация, тошнота, рвота, в редких случаях - псевдомембранозный колит**

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к карбапенемам в анамнезе**
- Тиенам нельзя применять при аллергической реакции на циластатин**

Сравнительная характеристика имипенема и меропенема

Признак	Имипенем	Меропенем
Активность против ГР + бактерий	Более активен	Менее активен
Активность против ГР - бактерий	Менее активен	Более активен
Фармакокинетика	Сходная	Сходная
Безопасность	Может вызывать судороги	Не вызывает судороги
Путь введения	В/в капельно, в/м	В/в струйно
Стоимость (доза, курс)	Менее высокая	Более высокая

Монобактамы

Азтреонам

Общая характеристика

- Бактерицидное действие
- Преимущественная активность в отношении ГР(-) м/о (в том числе продуцирующих бета-лактамазы)
Отсутствие активности против синегнойной палочки и грамположительной флоры
- Применяется только парентерально

Показания

- *Препарат резерва для лечения инфекций различной локализации, вызванных ГР(-) аэробными м/о: урологические инфекции (пиелонефрит, цистит, гонорея, простатит, уретрит), пневмония, менингит, сепсис.*

Устойчивость довольно высока, поэтому мало подходит для эмпирической терапии

Нежелательные реакции

- ✓ *Аллергические реакции* (значительно реже, чем при приёме других монобактамов)
- ✓ *ЖКТ*: тошнота, рвота, диарея
- ✓ *Печень*: желтуха, гепатит
- ✓ *Местные реакции*: флебит, боль, отёчность в месте введения

Противопоказания

- повышенная чувствительность в анамнезе.