

# **Антибиотики**

# Антибиотики

вещества природного происхождения, обладающие выраженной биологической активностью. Они могут быть получены из микробов, растительных и животных тканей, синтетическим путем

З.В.Ермольева

# Классификация антибиотиков

1. По степени воздействия
2. По происхождению
3. По механизму действия
4. По химическому строению

# По степени воздействия на бактериальную клетку

- Бактериостатические (группа тетрациклина, хлорамфеникол)
- Бактерицидные ( $\beta$ -лактамы, аминогликозиды)

# По происхождению

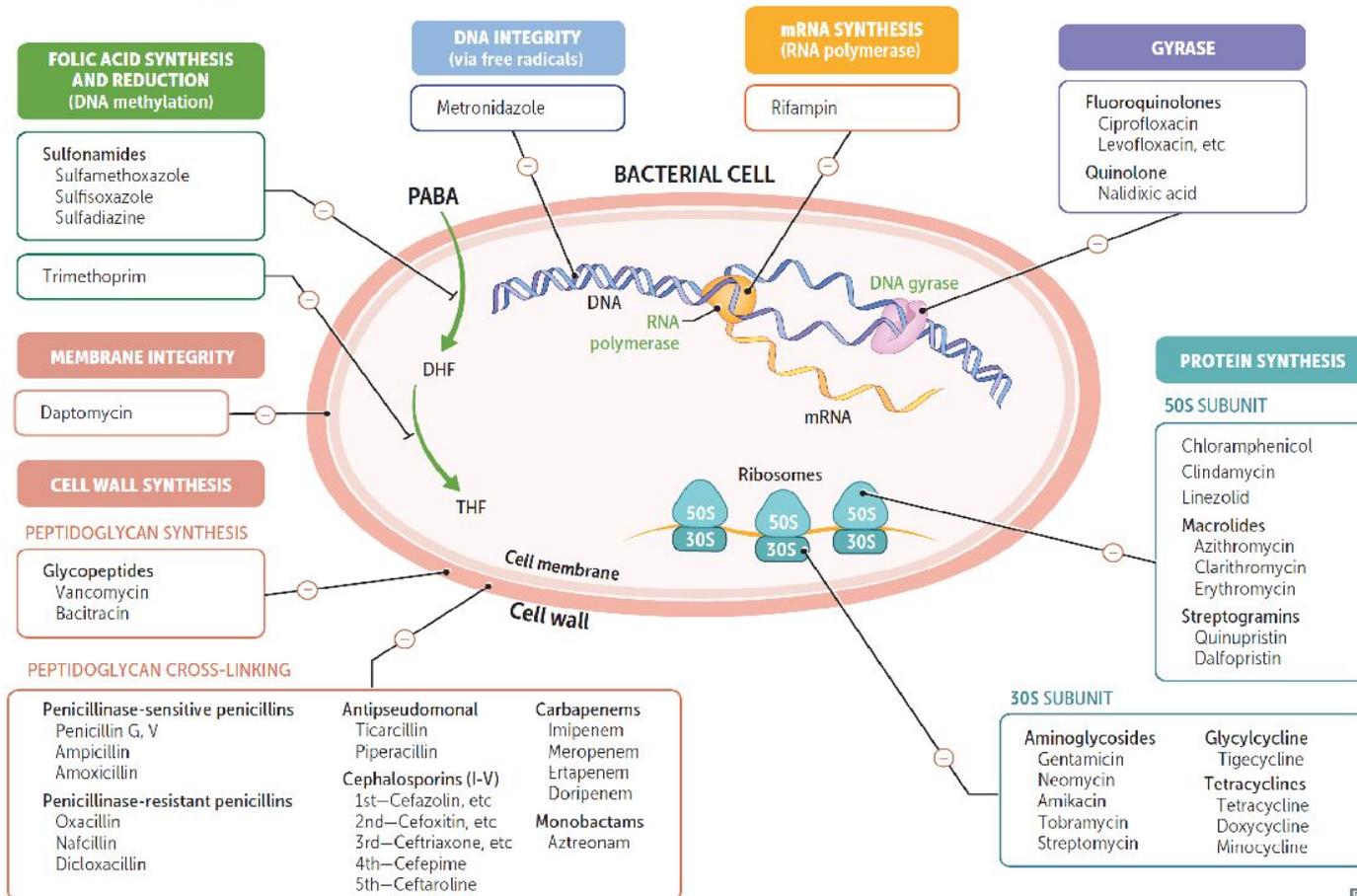
1. Антибиотики, полученные из **грибов**, например рода *Penicillium* (**пенициллин**), рода *Cephalosporium* (**цефалоспорины**)
2. Антибиотики, полученные из **актиномицетов**; группа включает около 80% всех антибиотиков. Среди актиномицетов основное значение имеют представители рода *Streptomyces*, являющиеся продуцентами **стрептомицина, эритромицина, левомицетина**.
3. Антибиотики, продуцентами которых являются собственно **бактерии**. Чаще всего с этой целью используют представителей рода *Bacillus* и *Pseudomonas*. Примерами антибиотиков данной являются **полимиксины, бацитрацины, грамицидин**
4. Антибиотики **животного** происхождения; из рыбьего жира получают эктерицид, из молок рыб – **экмолин**, из эритроцитов – эритрин
5. Антибиотики **растительного** происхождения. К ним можно отнести **фитонциды**, которые выделяют лук, чеснок, сосна, ель, сирень, другие растения. В чистом виде они не получены, так как являются чрезвычайно нестойкими соединениями
6. Полусинтетические и синтетические антибиотики

# По механизму действия

1. Ингибиторы синтеза клеточной стенки
2. Ингибиторы синтеза белка
3. Ингибиторы синтеза нуклеиновой кислоты
4. Ингибиторы обмена фолиевой кислоты
5. Ингибитор синтеза миколевой кислоты
6. Ингибитор синтеза арабингалактана
7. Повреждение цитоплазматической мембраны

# По механизму действия

## Antimicrobial therapy



# По механизму действия

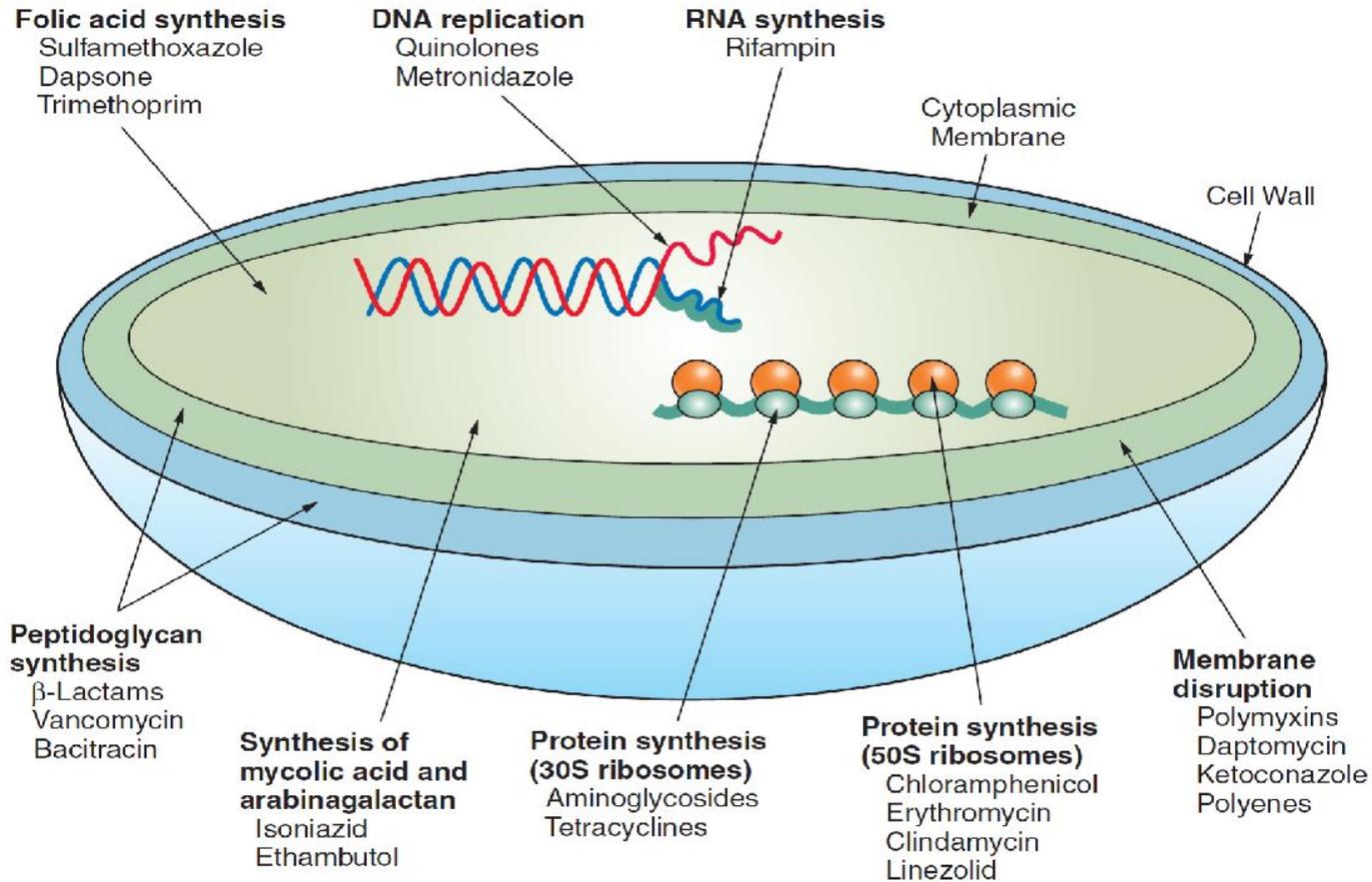


FIGURE 2.12. Sites of antibiotic activity.

# Ингибиторы синтеза клеточной СТЕНКИ

\*Poor activity against *Enterococcus faecalis*.

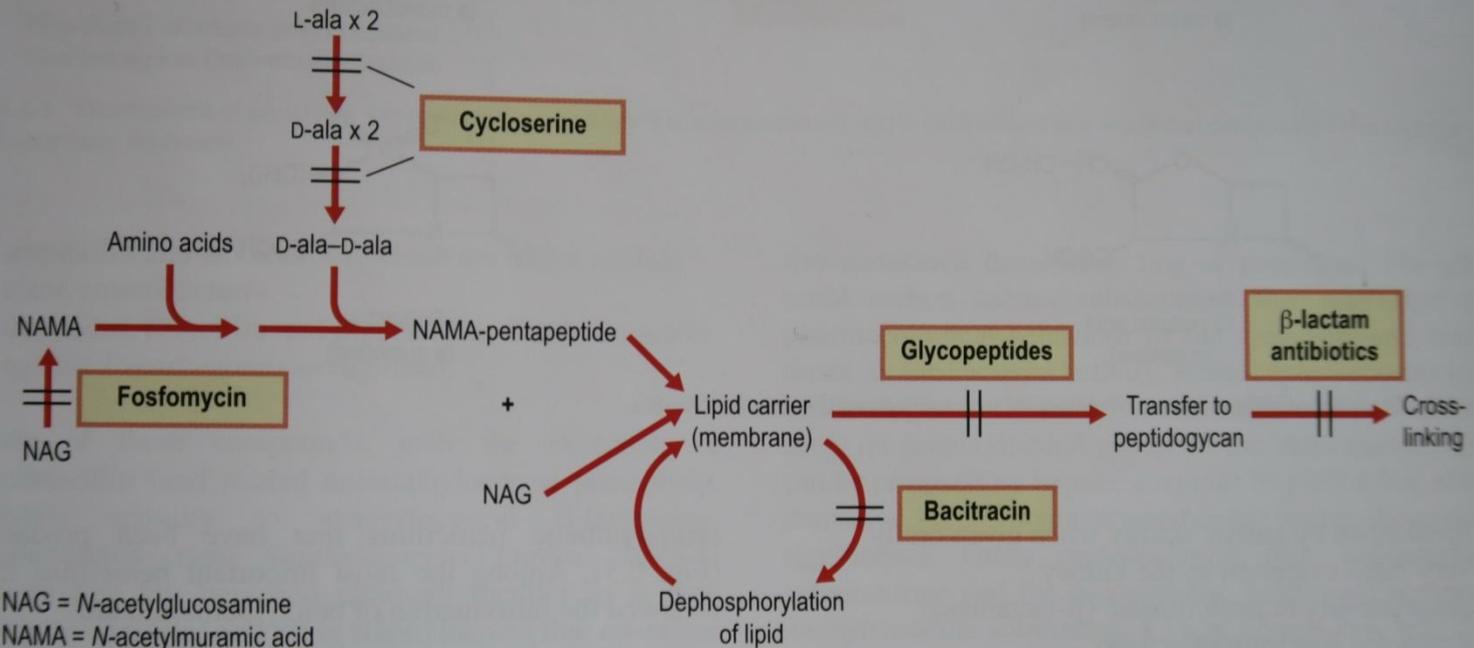


Fig. 5.1 Formation of bacterial cell wall peptidoglycan, showing the sites of action of inhibitors of the process.

**t a b l e 2.3** Properties of Antibacterial Agents

Mechanism of Action	Agent	Site of Action	Effect	Resistance*
Inhibitors of cell wall biosynthesis	Cycloserine	Peptidoglycan tetrapeptide side chain	Bactericidal	2
	Bacitracin	Membrane carrier molecule	Bactericidal	2
	β-Lactams			
	Penicillins	Peptidoglycan cross-linking	Bactericidal	1
	Cephalosporins	Peptidoglycan cross-linking	Bactericidal	1,2,3
	Carbapenems	Peptidoglycan cross-linking	Bactericidal	2,3
	Vancomycin	Translocation of cell wall intermediates	Bactericidal	2,3
Inhibitors of protein biosynthesis	Aminoglycosides			
	Streptomycin	30S ribosomal subunit	Bactericidal	1,2,3
	Kanamycin	30S ribosomal subunit	Bactericidal	1,2,3
	Gentamicin	30S ribosomal subunit	Bactericidal	1,2,3
	Tetracycline	30S ribosomal subunit	Bacteriostatic	1,2,3,4
	Spectinomycin	30S ribosomal subunit	Bacteriostatic	1,2
	Chloramphenicol	50S ribosomal subunit	Bacteriostatic	1,2,3
	Erythromycin	50S ribosomal subunit	Bacteriostatic	1,2,3,4
	Clindamycin	50S ribosomal subunit	Bacteriostatic	2,3
Linezolid	50S ribosomal subunit	Bacteriostatic	2	
Inhibitors of nucleic acid synthesis	Quinolones	DNA gyrase and Topoisomerase IV	Bactericidal	2,4
	Novobiocin	DNA gyrase and Topoisomerase IV	Bacteriostatic	
	Rifampin	DNA-dependent RNA polymerase	Bactericidal	2
	Metronidazole	Disrupts DNA	Bactericidal	2
Inhibitors of folate metabolism	Sulfonamides	Dihydropteroate synthetase	Bacteriostatic	2,3,5
	Dapsone	Dihydropteroate synthetase	Bacteriostatic	2
	Trimethoprim	Dihydrofolate reductase	Bacteriostatic	5
Inhibitor of mycolic acid synthesis	Isoniazid	Mycobacterial mycolic acid biosynthesis	Bactericidal	2
Inhibitor of arabinogalactan synthesis	Ethambutol	Arabinogalactan synthesis	Bacteriostatic	2
Alteration of cytoplasmic membrane	Polymyxins	Bacterial membrane permeability	Bactericidal	
	Colistin	Bacterial membrane permeability	Bactericidal	
	Daptomycin	Depolarization of membrane	Bactericidal	

\*1 Drug inactivation

2 Target site mutation

3 ↓ Uptake

4 ↑ Efflux

5 New plasmid-coded enzyme

# Механизмы развития лекарственной устойчивости

1. Не генетические: потеря специфических структур (например, отсутствие клеточной стенки у L-форм бактерий)
2. Генетические
  - Хромосомные, приводящие к повреждению рецептора для лекарственного препарата или изменению прохождения лекарственного препарата
  - Внехромосомные
    - ❖ R-плазида (кодирует ферменты, разрушающие антибиотик ( $\beta$ -лактамаза) или изменяющие лекарство (ацетилтрансфераза). Плазмиды могут также кодировать транспортные системы, осуществляющие активное выведение антибиотика

# Механизмы развития лекарственной устойчивости

Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:

1. Модификация мишени действия
2. Инактивация антибиотика
3. Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс)
4. Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки
5. Формирование метаболического "шунта"

# 1. Модификация мишени действия

- Основной мишенью действия макролидов, кетолидов и линкозалидов является 50S субъединица бактериальной рибосомы. У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования 23S-субъединицы рРНК
- Ведущим механизмом устойчивости к хинолонам/фторхинолонам является модификация мишеней - двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, опосредующих конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации

## 2. Инактивация антибиотика

- гидролиз одной из связей  $\beta$ -лактамного кольца ферментами  $\beta$ -лактамазами
- Ферменты, инактивирующие макролиды и линкозамиды
- Основным механизмом устойчивости к аминогликозидам является их ферментативная инактивация путем модификации

### **3. Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс)**

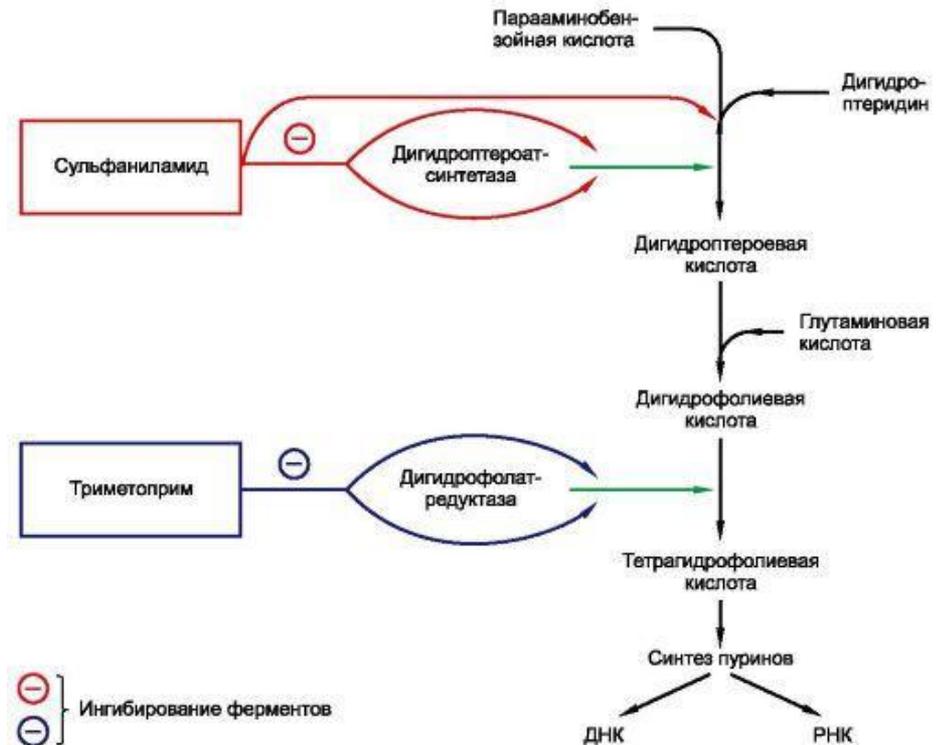
- Активное выведение макролидов, линкозамидов и тетрациклинов осуществляют транспортные системы

# 4. Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки

- Проникновение аминогликозидов через внешнюю и цитоплазматическую мембраны бактерий является сложным процессом. Низкая природная чувствительность к аминогликозидам некоторых микроорганизмов (например, *Burkholderia cepacia*) связана именно с недостаточной проницаемостью для antimicrobных препаратов внешней мембраны этих микроорганизмов. Их мутации, приводящие к изменению структуры липополисахарида у *E.coli* и *P.aeruginosa*, могут обусловить значительное повышение устойчивости к аминогликозидам
- Природная устойчивость к аминогликозидам анаэробов объясняется тем, что транспорт этих антибиотиков через цитоплазматическую мембрану связан с системами переноса электронов, которые у анаэробов отсутствуют. По этой же причине факультативные анаэробы в условиях анаэробноза, становятся значительно более устойчивыми к аминогликозидам, чем в аэробных условиях
- Практически важным фактом является природная устойчивость к аминогликозидам стрептококков и энтерококков, связанная с преимущественно анаэробным метаболизмом этих бактерий и, соответственно, невозможностью транспорта антибиотиков к чувствительным мишеням. При совместном воздействии на микробную клетку аминогликозидов и  $\beta$ -лактамов последние нарушают структуру цитоплазматической мембраны бактерий и облегчают транспорт аминогликозидов. В результате этого между  $\beta$ -лактамами и аминогликозидами проявляется выраженный синергизм

# 5. Формирование метаболического "шунта"

- Резистентность к триметоприму может являться результатом приобретения генов дигидрофолатредуктазы, нечувствительной (или малочувствительной) к ингибированию, а устойчивость к сульфаниламидам - генов дигидроптератсинтетазы



# Преодоление лекарственной устойчивости

1. соблюдение принципов рациональной химиотерапии
2. создание новых химиотерапевтических средств, отличающихся механизмом антимикробного действия и мишенями
3. постоянная ротация (замена) используемых в данном лечебном учреждении или на определенной территории химиопрепаратов (антибиотиков)
4. комбинированное применение бета-лактамных антибиотиков совместно с ингибиторами бета-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам)

# Принципы рациональной антимикробной терапии

1. Антимикробная терапия должна назначаться строго по показаниям (т. е. только в тех случаях, когда без нее нельзя обойтись) и с учетом противопоказаний (например повышенной чувствительности или аллергической реакции к препаратам той или иной группы)
2. Выбор препарата для химиотерапии может проводиться в различных вариантах; при этиологически расшифрованных заболеваниях выбор препарата должен определяться с учетом чувствительности возбудителя (антибиотикограмма), выделенного от данного конкретного больного в результате бактериологического исследования; при выделении возбудителя без определения его чувствительности к химиопрепаратам или при эмпирической инициальной химиотерапии заболевания с неидентифицированным, но предполагаемым возбудителем выбор препарата для химиотерапии должен основываться на показателях антибиотикочувствительности соответствующих микроорганизмов — наиболее вероятных возбудителей данной нозологической формы заболевания по данным литературы или при ориентации на данные о региональной чувствительности тех или иных инфекционных агентов — возбудителей данного заболевания
3. лечение должно проводиться строго по схеме, рекомендованной для выбранного химиопрепарата (способ и кратность введения препарата, длительность лечения), а также с учетом коэффициента увеличения концентрации препарата в целях создания эффективных концентраций препарата непосредственно в органах и тканях (примерно 4 МПК — минимальная подавляющая концентрация, определенная методом серийных разведений)
4. длительность приема химиопрепаратов должна составлять, как минимум, 4—5 дней в целях профилактики формирования устойчивости возбудителя к данному препарату, а также формирования бактерионосительства (при дерматомикозе, кандидозе и

# Осложнения антимикробной терапии

- Общие (крапивница, анафилактический шок, ангионевротический отек, дисбактериоз)
- Местные (гиперемия в месте инъекции)

# Определение чувствительности к антибиотикам

## 1. Диффузионные методы

- с использованием дисков с антибиотиками
- с помощью E-тестов

## 2. Методы разведения

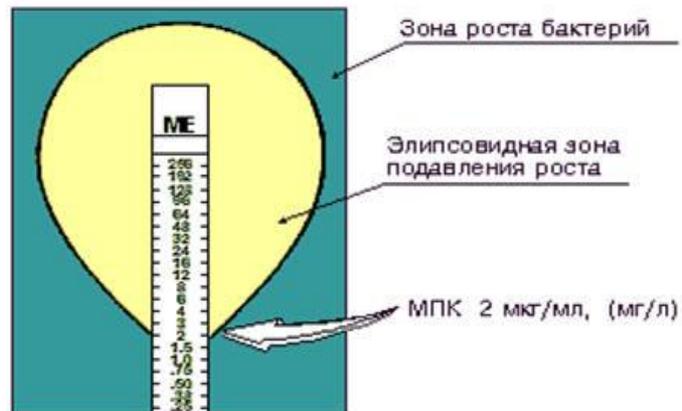
- разведение в жидкой питательной среде (бульоне)
- разведение в агаре

# Диффузионные методы

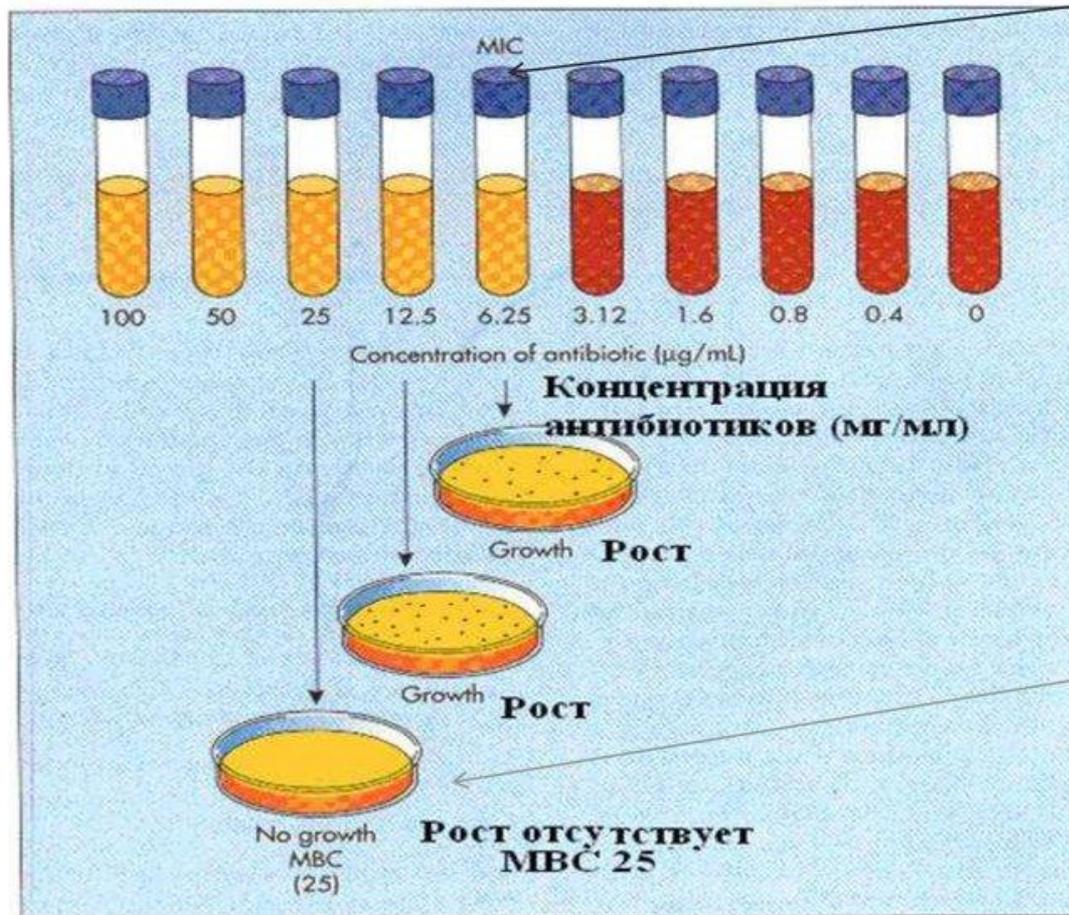
## Диски с антибиотиками



## Количественный E-тест



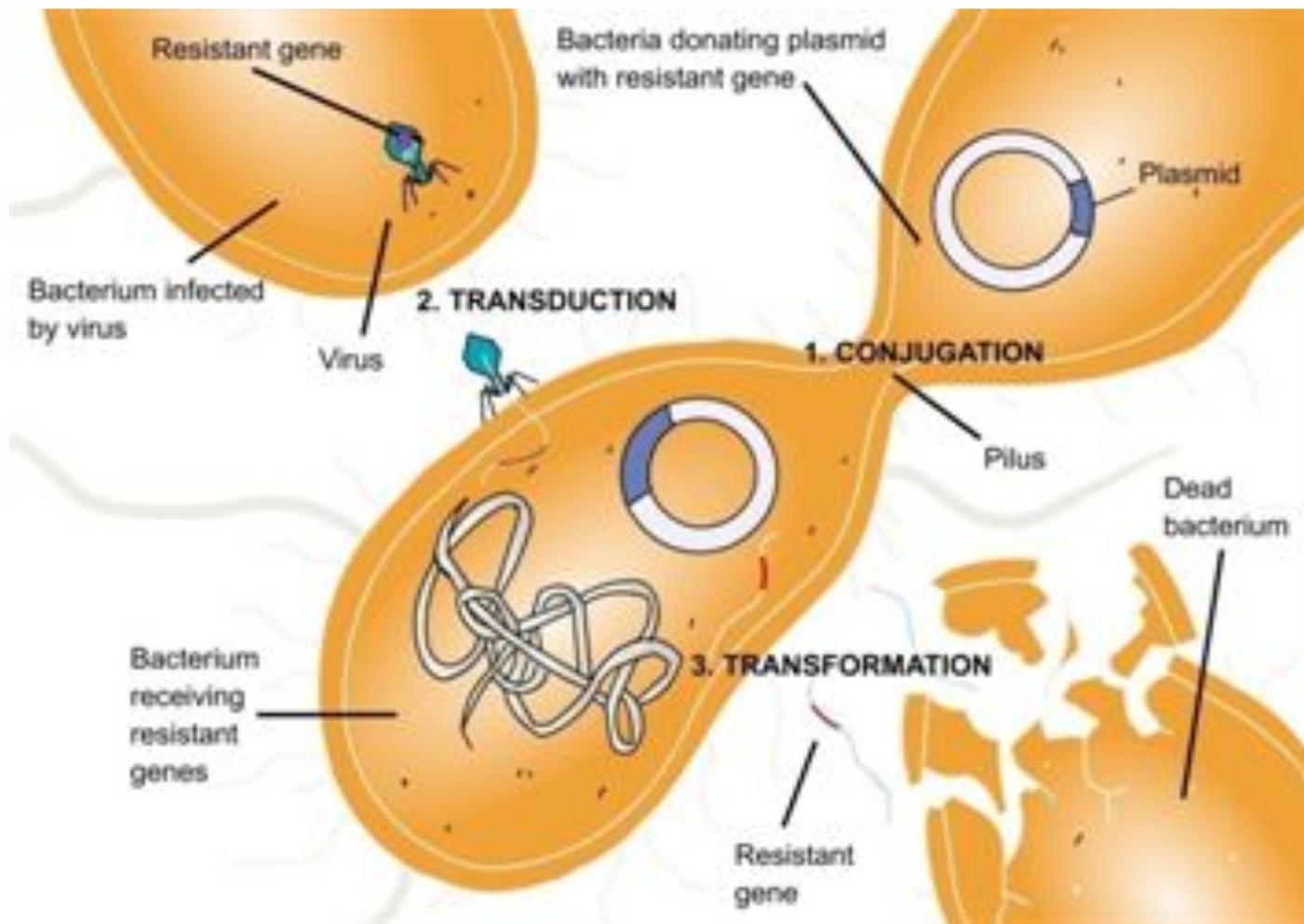
# Определение чувствительности к антибиотикам методом серийных разведений.



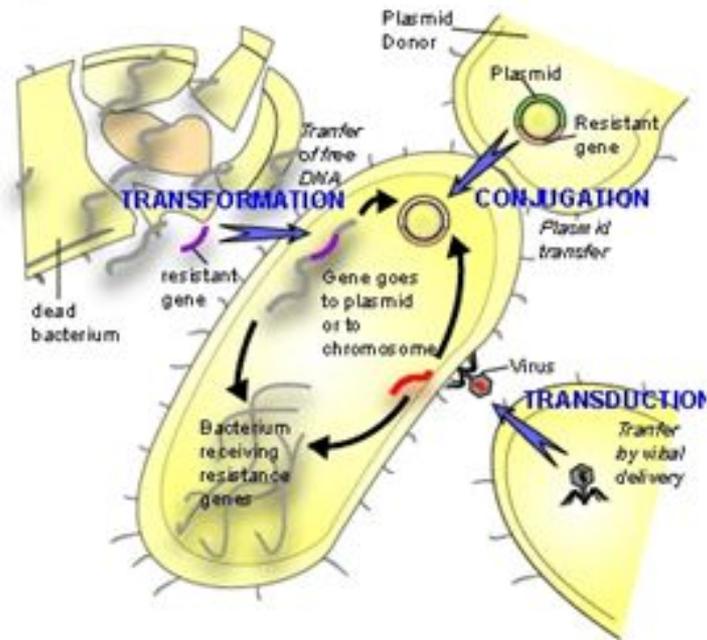
Пробирка с видимым отсутствием роста бактерий при наименьшей концентрации антибиотика – МИК(МПК) – минимальная ингибирующая концентрация

При посеве материала из пробирок с видимым отсутствием роста бактерий на питательные среды обнаруживается рост колоний  
При посеве из пробирки с концентрацией 25 мкг/мл рост бактерий отсутствует – МБК- минимальная бактерицидная концентрация антибиотика

МИК(МПК) и МБК – критерии активности антибиотика



**Fig.2 : Mechanism of resistance in MRSA**



Source:  
Foster T. J. (2004). The *Staphylococcus aureus* "superbug".  
*J Clin Invest*, 114(12), 1693-1696.

## Историческая справка

- 1941 открытие пенициллина
- 1944 устойчивость *S.aureus* к пенициллину
- 1959 начало применения метициллина
- 1961 устойчивость *S.aureus* к метициллину
- 1968 – 1970 вспышки госпитальных инфекций в Европе и США, вызванные MRSA
- 1968 применение ванкомицина для лечения MRSA
- 1996 в Японии описан vancomycin resistant *S. aureus* (VSSA)