


Антибиотики

Лекция 16

2020-2021 уч.год

Преподаватель Скворцова И.Е.

Антибиотики (антибактериальные препараты = АБП) – это вещества микробного происхождения, а также их полусинтетические и синтетические аналоги, способные избирательно подавлять рост или вызывать гибель патогенных микроорганизмов (бактерий, грибов, простейших и клеток некоторых опухолей) в организме больного.



Основа терапевтического действия АБП – подавление возбудителя болезни в результате воздействия на клеточные структуры и метаболические процессы микроорганизмов.

Высокая специфичность АБП и их отличие от антисептиков определяются мишенями действия.

- Основной недостаток АБП – формирование у микроорганизмов устойчивости к их воздействию:
- Модификация мишени действия АБП, что приводит к невозможности связываться с антибиотиком.
- Инактивация АБП в результате ферментативного разрушения или модификации.
- Активное выведение АБП из микробной клетки транспортными белками микроорганизмов.
- Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.
- Формирование метаболического «шунта» - замена ключевого фермента.

Природная резистентность – сохранение бактериями данного вида жизнеспособности в присутствии АБП в концентрациях, реально достижимых в организме человека.

Это постоянный видовой признак, который легко прогнозируется.

Приобретенная резистентность

Свойство отдельных штаммов данного вида бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях АБП, которые подавляют основную часть микробной популяции.

- Прогнозировать наличие приобретенной резистентности к тем или иным АБП у конкретного штамма невозможно
- Выявление приобретенной резистентности является непосредственной целью исследования антибиотикочувствительности бактерий.

Бета – лактамные антибиотики

- Характеризуются наличием бета - лактамного кольца в химической структуре и общим механизмом действия.
- Они подавляют синтез одного из основных компонентов транс- и карбоксипептидаз (пенициллинсвязывающих белков).

Основные механизмы устойчивости к бета- лактамам

Продукция микроорганизма гидролитических ферментов (бета-лактамаз)

Изменение структуры чувствительности мишени действия препаратов

Нарушение проницаемости внешней мембраны бактериальной клетки

Активное выведение антибиотиков

Природные пенициллины (бензилпенициллин)

- Активны в отношении гр⁺ и некоторых гр- бактерий со сложными питательными потребностями
- Чувствительны к действию бета-лактамаз гр⁺ и гр- бактерий

Метициллин и изоксалилпенициллины (оксациллин)

Активны в отношении гр⁺ микроорганизмов

Устойчивы к действию пенициллиназ
гр⁺бактерий

Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин)

- Активны в отношении гр⁺, а также Haemophilus spp, Neisseria spp, E.coli, Proteus spp.

Карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин)

- Активны в отношении гр⁺ и гр⁻ бактерий, включая большинство представителей *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*

Уреидопенициллины (азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин)

- Происхождение природное или полусинтетическое.
- Спектр действия – гр⁺ и гр⁻ бактерии, возбудители кишечных инфекций, клостридии и неспорообразующие анаэробы
- Активны в отношении синегнойной палочки
- Госпитальные штаммы обладают резистентностью

Ингибитор – защищенные пенициллины
(амоксициллин/клавулановая кислота,
ампициллин/сульбактам

- Комбинированные препараты антибиотиков и ингибиторов β -лактамаз, что позволяет преодолевать инактивацию химиопрепаратов ферментами бактерий.

Цефалоспориновые антибиотики

- Делят на I, II, III, IV поколения.
- Активны в отношении широкого круга гр⁺ (исключение – энтерококки) и гр- бактерий.

Первое поколение (цефалозолин, цефалексин, цефадроксил)

Спектр антимикробной активности обусловлен устойчивостью к гидролитическому действию стафилококковых β -лактамаз и чувствительностью к ним грамотрицательных бактерий. Высоко активны в отношении стрептококков, коринебактерий, пенициллиназопродуцирующих стафилококков, кишечной палочки, трепонем и клостридий. Недостатком является отсутствие антимикробной активности против целого ряда грамположительных возбудителей (серраций, провиденций, морганелл, цитробактеров, бактероидов), плохое проникновение через гематоэнцефалический и гематофтальмический барьеры, а также в ткани предстательной железы.

Второе поколение (цефамандол, цефаклор, цефуроксим) и подгруппа цефамицинов

Более активны в отношении гр – бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Shigella spp*, *Salmonella spp*, *Haemophilus spp*, *Neisseria spp*.
Характерная особенность – выраженная активность в отношении неспорообразующих анаэробов, особенно *Bacteroides fragilis*.

Третье поколение (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим)

Хорошо проходят через гематоэнцефалический барьер. Устойчивы к плазмидным β -лактамазам стафилококков, β -лактамазам широкого спектра гр-бактерий, хромосомным β -лактамазам класса А. Основное показание – тяжелые гнойно-септические осложнения, вызванные полирезистентными гр-бактериями. Слабо действуют на неспорообразующие анаэробы. При длительном применении угнетают нормальную микрофлору организма и с целью своевременной профилактики вторичной инфекции требуют контроля колонизационной резистентности.

Четвертое поколение (цефепим, цефниром)

Относительно устойчивы к гидролизу хромосомными β -лактамазами класса C, плазмидными β -лактамазами расширенного спектра. У них более выражена способность проникать через клеточную стенку гр- бактерий. Высоко активны в отношении стрептококков, стафилококков (за исключением оксациллинрезистентных штаммов), энтеробактерий, псевдомонад. Умеренно активны в отношении энтерококков.

Монобактамы (азтреонам)

Синтетический антибиотик, обладающий бактерицидной активностью в отношении гр – аэробных возбудителей: семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp*, *Neisseria spp*. Резистентны к большинству микробных β -лактамаз. К недостаткам относят перекрестную резистентность с аминогликозидами, слабую активность в отношении многих анаэробов.

Карбапенемы (имипенем, меропенем)

Спектр действия распространяется практически на всех основных возбудителей гнойно-септических инфекций, включая пенициллинрезистентные стафилококки и стрептококки. Активны в отношении возбудителей анаэробной инфекции.

Недостатком является слабая активность в отношении микроорганизмов рода *Proteus*, *Serratia*, *Haemophilus*.

Показания к применению – тяжелые госпитальные инфекции различной локализации, вызванные мультирезистентными штаммами возбудителей.

Аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, гентамицин)



Хинолоны (нефторированные и фторированные)

- Ингибирование ферментов ДНК-гиразы и ДНК-топоизомеразы (репликация ДНК), препятствует спирализации ДНК и приводит к необратимым нарушениям клеточного метаболизма
- Резистентность связана с мутацией генов ДНК-гиразы, нарушение проницаемости клеточной стенки и активное выведение из бактериальной клетки

Макролиды

- Классификация основана на структуре макролактонного кольца, составляющего ядро препаратов этой группы:
- 14-членные: эритромицин, кларитромицин, олеандомицин;
- 15-членные: азитромицин
- 16-членные: спирамицин, мидекамицин, миокамицин

Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин)

- Подавляют синтез белка, связывая рибосомы. Действуют на гр⁺ бактерии, обладают низкой токсичностью, Эффективны в отношении клостридий и неспорообразующих анаэробов.
- Синергичны с тетрациклинами
- Антагонисты макролидов.
- Не активны в отношении гр-микроорганизмов

Тетрациклины (окситетрацилин, метациклин, миноциклин)

Характерная особенность – эффективность в отношении внутриклеточно расположенных возбудителей (хламидий, микоплазм, риккетсий).

Недостаток – возрастание антибиотикорезистентности бактерий к тетрациклинам: стафилококков, пневмококков, энтерококков, пиогенных стрептококков и гр-бактерий. При аллергии к антибиотикам пенициллиновой группы тетрациклины используют как альтернативные препараты.

Гликопептиды (ванкомицин)

Антибиотик узкого спектра действия.

Обладает бактерицидной активностью против стафилококков и стрептококков, клостридий, пептострептококков, коринебактерий.

Механизм действия – подавление биосинтеза пептидогликана.

Недостаток – отсутствие антимикробной активности против гр- бактерий и внутриклеточных возбудителей.

Ингибиторы синтеза фолиевой кислоты (сульфаниламиды)

- Механизм связан с нарушением синтеза фолиевой кислоты и компонентов, содержащих пара-аминобензойную кислоту. ПАБК замещается сульфаниламидами.
- Высокая токсичность (гепатотоксичен)
- Лекарственная устойчивость
- Чаще – местного действия (ожоги, пролежни, язвы)

Нитрофураны

- Активны в отношении гр⁺ и гр⁻ бактерий, хламидий, грибов *Candida*.
- Неэффективны против ИСМП
- Механизм основан на ингибировании синтеза нуклеиновых кислот, разрушении мембраны и клеточной стенки
- Узкого спектра действия

Рифамицины

- Широкого спектра бактерицидного действия
- Действуют на гр⁺. Гр⁻ и внутриклеточных возбудителей, особенно – микобактерий (туберкулез, проказа)
- Механизм- ингибирование (подавление) синтеза РНК (транскрипция)
- Не активны в отношении большинства энтеробактерий и неферментирующих гр⁻ бактерий

Хлорамфеникол (амфениколы)

- Подавляет биосинтез белка на уровне трансляции. Действие в основном бактериостатическое. На пневмококки, менингококки и гемофильную палочку – бактерицидное.
- Резистентность микроорганизмов вызвана синтезом плазмидных ферментов
- Высокотоксичны, угнетают гемопоэз.
- Синтомицин применяется наружно при воспалительных процессах

Фузидиевая кислота (фузидин)

- Активен против стафилококков
- Подавляет синтез белка в микробной клетке
- Хорошо проникает в ткани и жидкости, кроме ликвора,
- Применяют при стафилококковых инфекциях кожи и мягких тканей

Нитроимидазолы (метронидазол)

- Механизм – повреждение молекулы ДНК,
- Активные в отношении неспорообразующих анаэробов,
- Применяют при анаэробных инфекциях ЦНС, ЛОР – заболеваний, женских половых органов, протозойных инвазиях

До следующей лекции...



Download from
Dreamstime.com

This watermarked comp image is for previewing purposes only.



54018253



Orensila | Dreamstime.com