

АНТИБИОТИКИ

Мишанина Людмила Александровна

Химиопрепараты биологического (преимущественно микробного), полусинтетического или синтетического происхождения, которые в малых концентрациях подавляют развитие или вызывают гибель чувствительных к ним микроорганизмов и опухолевых клеток во внутренней среде животного организма.

Высокая специфичность антибиотиков и их отличие от антисептиков определяются мишенями действия. Мишени действия антибиотиков являются уникальными для прокариот и отсутствуют у эукариот. Благодаря этому препараты этой группы отличаются значительной терапевтической широтой - разницей между концентрациями, оказывающими антибактериальное действие, и концентрациями, проявляющими токсические эффекты на организм человека.

1. По антимикробному спектру действия:

- узкого - на 1–2 вида бактерий;
- широкого - на несколько видов бактерий.

2. По происхождению:

– микробного происхождения:

из бактерий - грамицидин, полимиксин;

из грибов - пенициллин;

из актиномицетов - стрептомицин;

– растительного происхождения:

из высших растений - фитонциды, из семян редиса - рафанин, из чеснока - аллизин;

– животного происхождения - эритрин, эмолин;

– полусинтетические и синтетические.

3. По типу действия:

- бактериостатические (левомицетин, тетрациклины, линкозамиды, макролиды). Они ингибируют синтез белков и предотвращают размножение бактерий, но не вызывают их гибели. Бактериостатические антибиотики неэффективны у иммунокомпроментированных организмов;
- бактерицидные (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, рифампицин, полипептиды). Они уничтожают микроорганизмы, нарушая проницаемость ЦПМ или ингибируя синтез РНК. Для характеристики типа действия препарата определяют его минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) и минимальную бактерицидную концентрацию (МБК). Препарат является бактерицидным, если МБК равна МИК или превышает ее.

4. По направленности действия:

- противобактериальные;
- противопротозойные;
- противоопухолевые.

5. По химическому строению:

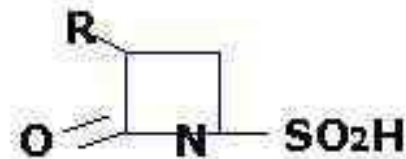
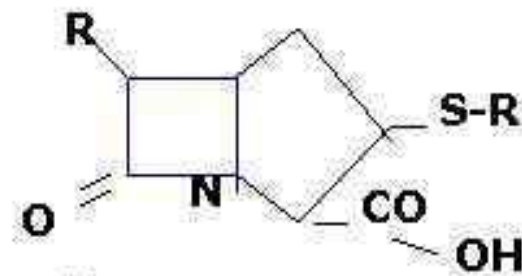
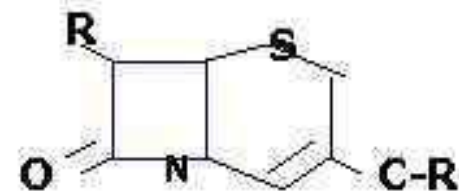
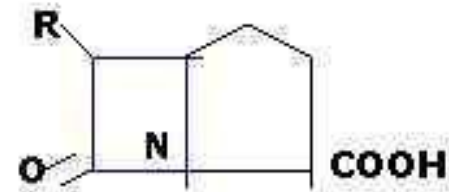
1. β -Лактамные антибиотики (β -лактамы)

Азотсодержащие гетероциклические соединения с β -лактамным кольцом. Блокируют синтез пенициллинсвязывающих белков, входящих в состав КС бактерий. Действуют бактерицидно на размножающиеся бактерии. Между отдельными представителями группы β -лактамов существуют значительные различия в уровне и спектре антибиотической активности.

К ним относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы.

β –лактамы антибиотики

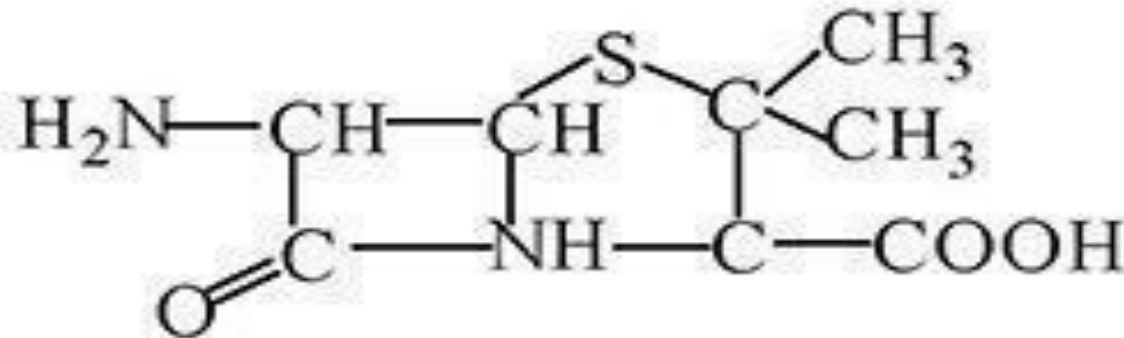
- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы



1.1. Пенициллины

Механизм действия: пенициллины обладают преимущественно бактерицидным эффектом. Они препятствуют синтезу пептидогликана, подавляют транспептидазную реакцию синтеза компонентов клеточной стенки.

Для преодоления широко распространённой среди микроорганизмов приобретённой устойчивости, связанной с продукцией β -лактамаз, разрушающих β -лактам, были разработаны защищённые пенициллины, включающие соединения, способные необратимо подавлять активность β -лактамаз (ингибиторы β -лактамаз).



6-аминопенициллановая кислота

Классификация пенициллинов

I поколение. Природные пенициллины, чувствительные к пенициллиназе: бензилпенициллина натриевая, калиевая и новокаиновая соли, феноксиметилпенициллин (V-пенициллин, пенициллин-ФАУ-Вольф-N, оспен), бензатин бензилпенициллин (бициллин I, ретарпен, экстенциллин), бензатин бензилпенициллин+бензилпенициллин (бициллин - 3, бициллин - 5).

II поколение. Полусинтетические пенициллины, устойчивые к пенициллиназе (изоксазолилпенициллины): оксациллин (оксациллина натриевая соль), флуклоксациллин, диклоксациллин, метициллин.

III поколение: Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (аминопенициллины): ампициллин (росциллин, стандациллин, эпикоциллин), амоксициллин (апо-амокси, амосин, амоксикар, амоксил, амокси-вольф, амоцилекс, бактокс, грамокс-Д, данемокс, моксипал, жульфамокс, оспамокс, упсамокс, флемоксин, хиконцил, Э-мокс), бакампициллин, пивампициллин;

Преимущества аминопенициллинов перед природными состоит в чувствительности к ним гемофильной палочки

IV поколение: Карбоксипенициллины:
карбенициллин, карфециллин, тикарциллин;

V поколение:

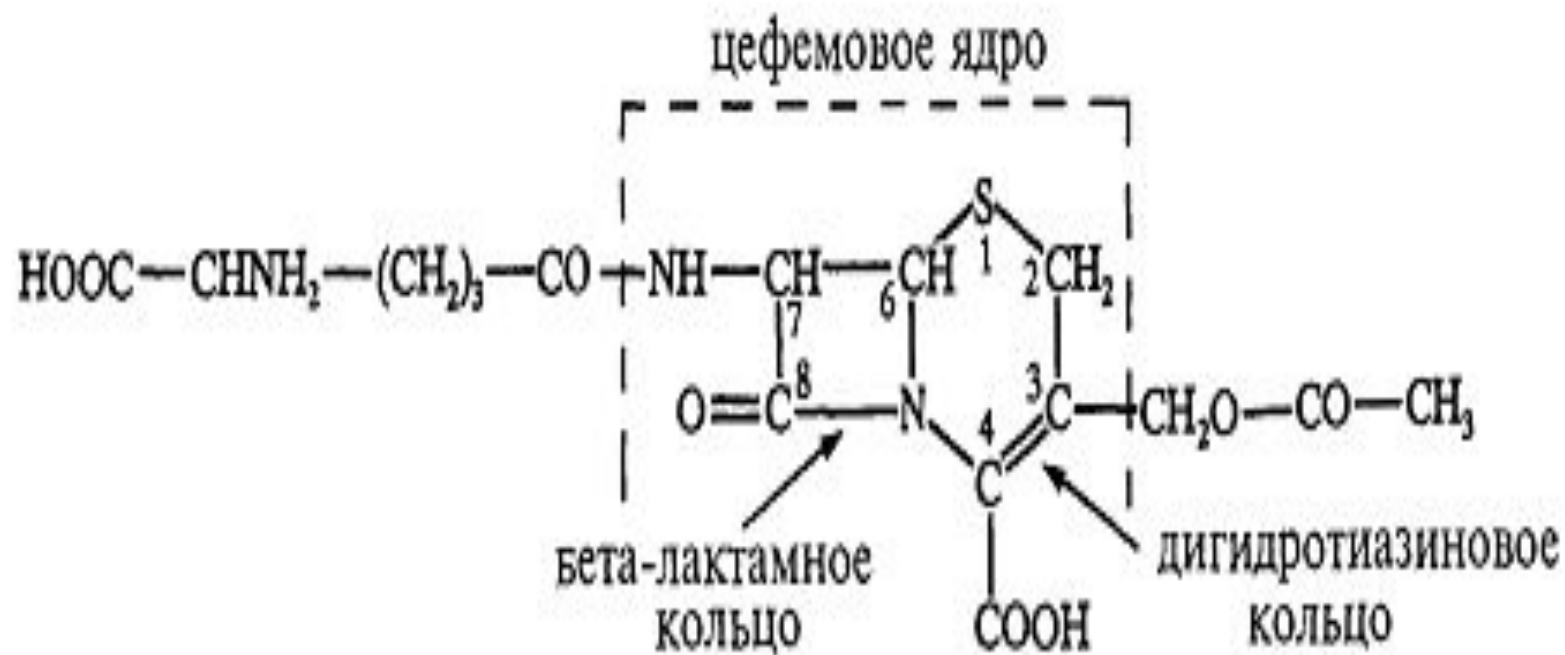
Уреидопенициллины: мезлоциллин, азлоциллин
(секуропен), пиперациллин (пипрацил);

VI поколение. Амидинопенициллины:
амдиноциллин;

1.2. Цефалоспорины

Проявляют бактерицидное действие, механизм которого связан с повреждением клеточной стенки бактерий, находящихся в стадии размножения, и высвобождением аутолитических ферментов, что приводит к их гибели.

Обладают широким спектром антимикробного действия, в том числе на пенициллинообразующие стафилококки, энтеробактерии.



Цефалоспорины

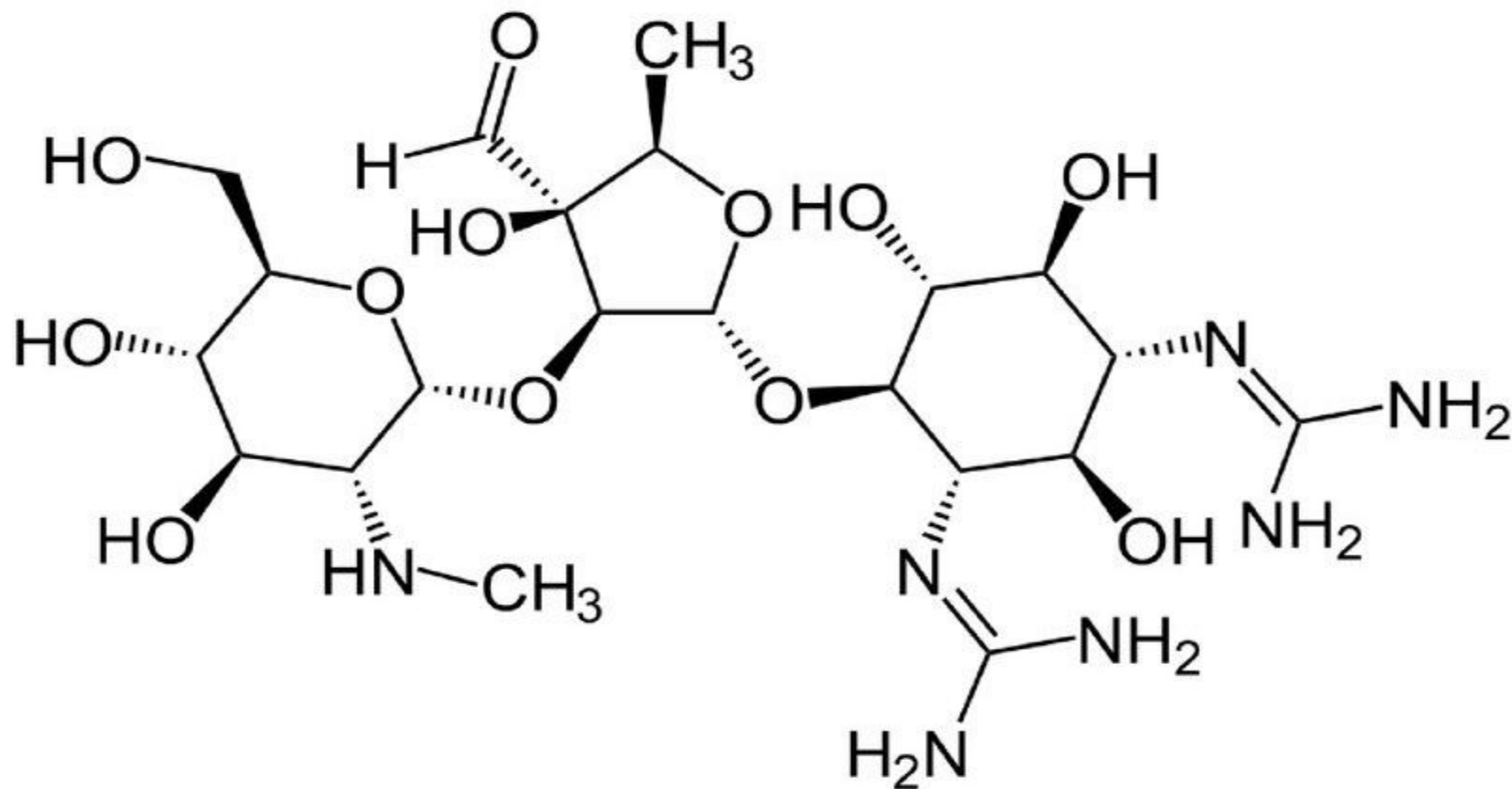
I поколения	Парэнтеральные Пероральные	<i>Цефазолин</i> <i>Цефалексин</i>
II поколения	Парэнтеральные Пероральные	<i>Цефуроксим</i> <i>Цефуроксим аксетил</i> <i>Цефаклор</i>
III поколения	Парэнтеральные С антисинегнойной активностью: Пероральные:	<i>Цефотаксим</i> <i>Цефтриаксон</i> <i>Цефоперазон</i> <i>Цефтазидим</i> <i>Цефиксим</i> <i>Цефтибутен</i>
IV поколения (активные в отношении <i>Ps.aeruginosa</i>)		<i>Цефепим</i> <i>Цефпиром</i>
V поколения С антисинегнойной активностью:		<i>Цефтаролина фосамил</i> <i>Цефтобипрол медокарил</i>
Ингибиторзащищенные С антисинегнойной активностью		<i>Цефотаксим/сульбактам</i> <i>Цефоперазон/сульбактам</i> <i>Цефепим/сульбактам</i> <i>Цефтолозан/тазобактам</i> <i>Цефтазидим/авибактам</i>

1.3. Карбапенемы (имипенем (тиенам), меропенем) обладают наиболее широким спектром антибактериальной активности из всех известных антибиотиков, в т. ч. в отношении штаммов, резистентных к пенициллинам, цефалоспорином и аминогликозидам.

1.4. Монобактамы (азтреонам). Активны только в отношении аэробных Грам– бактерий (по уровню активности соответствует цефалоспорином III поколения), резистентны к β -лактамазам.

2. АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Механизм действия: подавление синтеза белка путем необратимого связывания с 30S-субъединицей бактериальных рибосом.



Аминогликозидные антибиотики.

4 поколения (или генерации):

I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин.

II поколение: гентамицин (гарамицин).

III поколение: тобрамицин (небцин, бруламицин, обрацин), сизомицин, амикацин (амикин, биклин), нетилмицин (нетиллин, нетромицин).

IV поколение: изепамицин (исепацин).

Бактерицидная активность аминогликозидов сильно зависит от рН среды: они значительно менее эффективны в кислой или нейтральной среде, чем в слабощелочной (при рН около 7,5).

Активность аминогликозидов снижается в присутствии Ca^{2+} и Mg^{2+} .

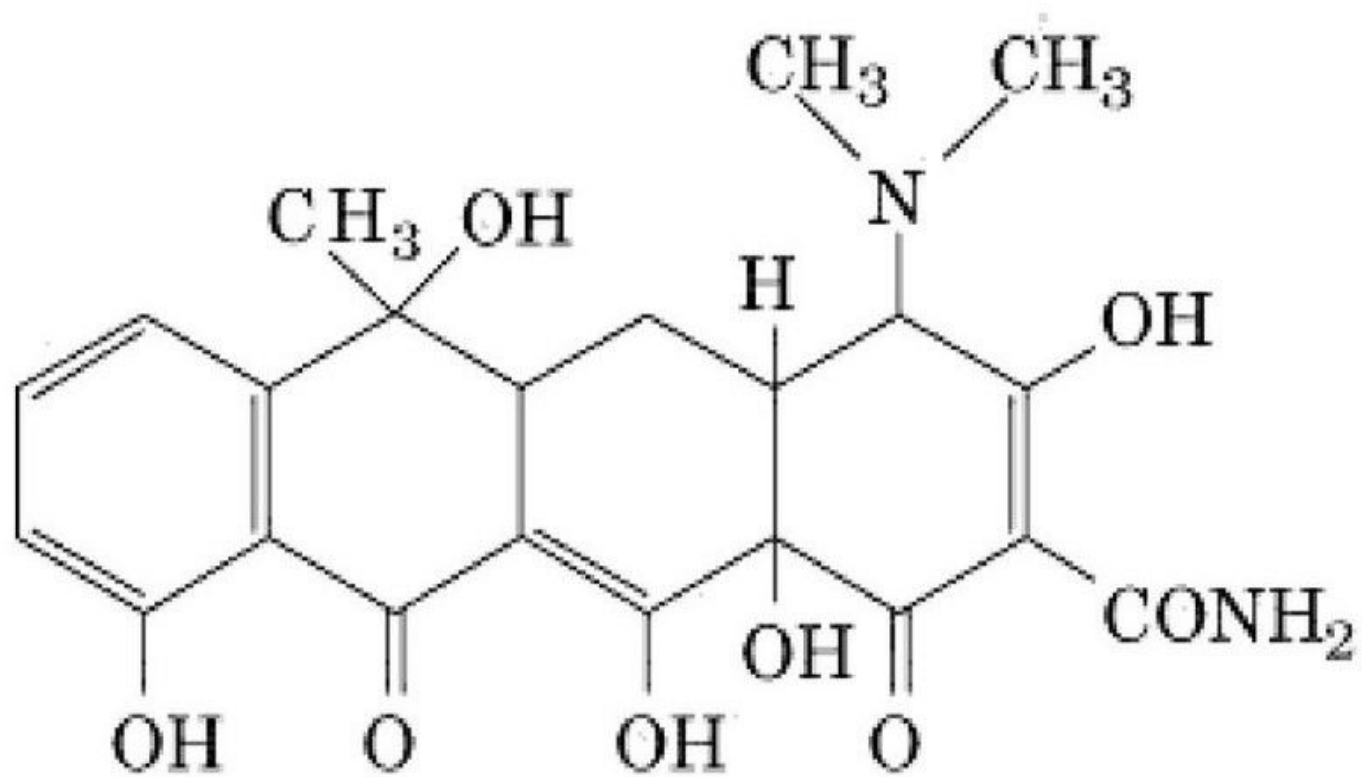
Для действия аминогликозидов необходимы аэробные условия. Поэтому данные препараты не действуют на анаэробные микроорганизмы, а также недостаточно эффективны в плохо кровоснабжаемых, гипоксемичных или некротизированных тканях, в полостях абсцессов и кавернах.

Аминогликозиды практически не всасываются из ЖКТ, их вводят внутримышечно или внутривенно. Выводятся почками, создавая в моче очень высокие концентрации.

Их применяют в сочетании с пенициллинами широкого спектра действия или цефалоспорины III поколения при тяжелых нозокомиальных инфекциях, острых инфекциях мочевыводящих путей, менингите, кишечном сепсисе, перитоните.

3. Тетрациклины

Механизм действия: ингибция биосинтеза белка путем связывания с 30S-субъединицей бактериальных рибосом.



Классификация тетрациклинов

природные

- **тетрациклин**
- **окситетрациклин**
- **хлортетрациклин**

полусинтетические

- **ДОКСИЦИКЛИН**
(вибрамицин)
- **МЕТАЦИКЛИН**
(рондомицин)

По уровню активности тетрациклины близки между собой, несколько большей активностью отличаются миноциклин и доксициклин.

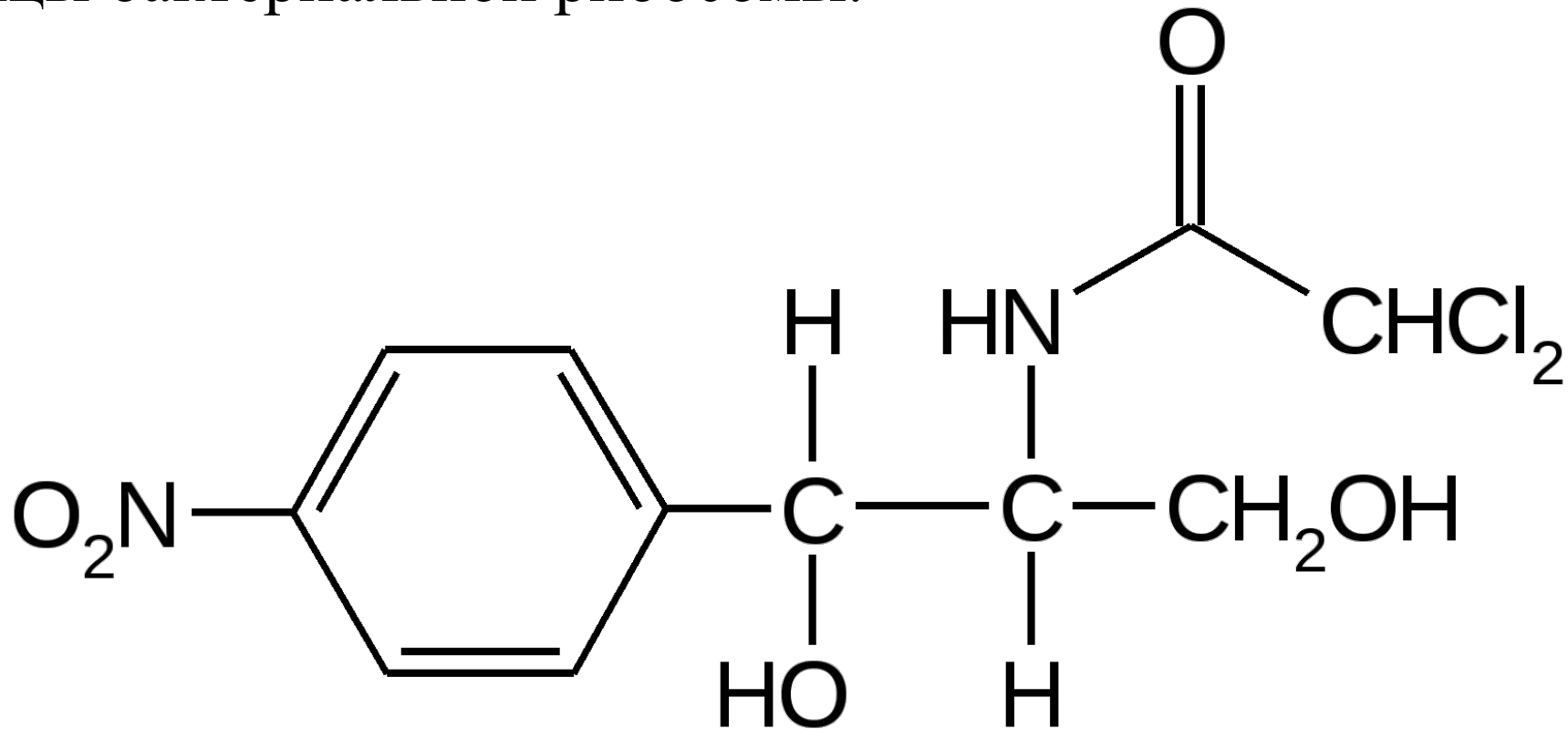
Тетрациклины кумулируются в костной ткани, нефротоксичны.

Резистентность к тетрациклинам вырабатывается быстро, при этом наблюдается практически полная перекрестная резистентность. В связи с широким распространением резистентности к тетрациклинам среди микроорганизмов и появлением других высокоактивных антибиотиков **клиническое значение препаратов данной группы в последнее время снизилось.**

4. Левомицетин (хлорамфеникол)

Хлорамфеникол - природный антибиотик, левомицетин - его синтетический аналог.

Механизм действия: подавление биосинтеза белка в результате связывания с пептидилтрансферазой - одним из компонентов 50S-субъединицы бактериальной рибосомы.

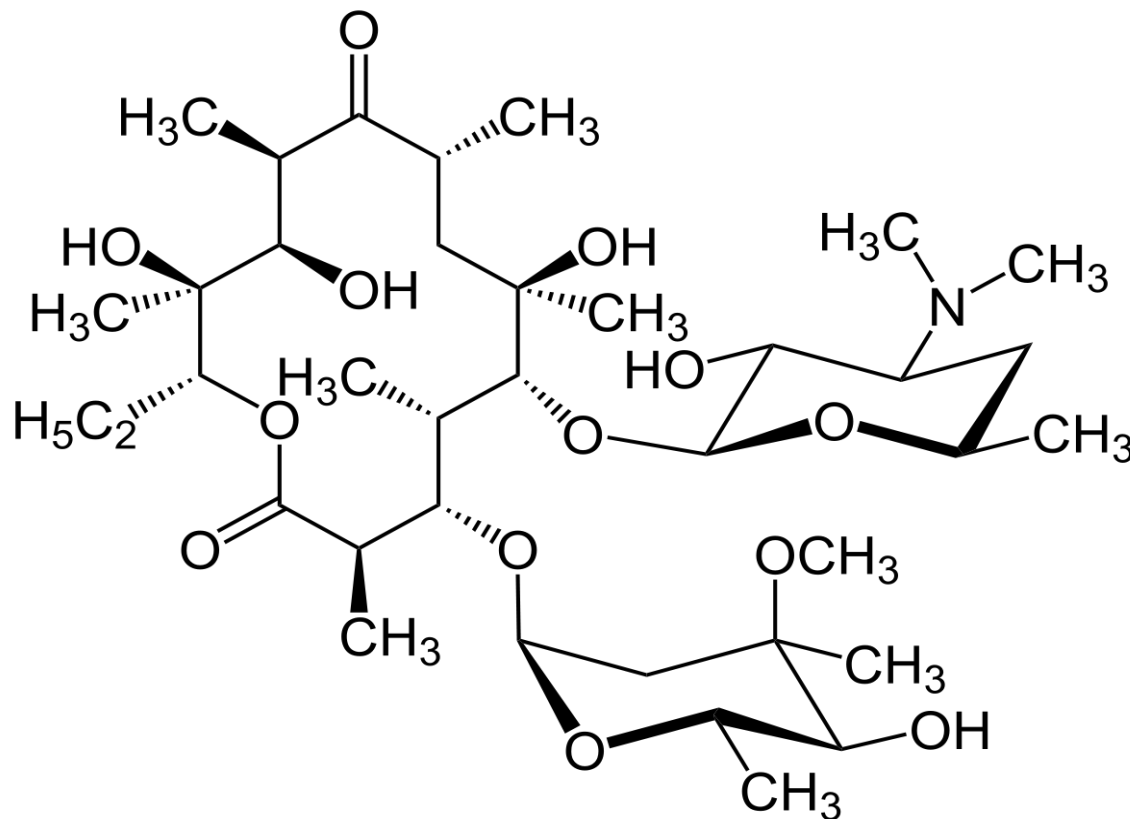


Левомецетин - бактериостатический антибиотик широкого спектра действия, активен в отношении большинства Грам+ и Грам- аэробных и анаэробных микроорганизмов.

Крайне токсичен и часто оставляет тяжёлые побочные эффекты при применении внутрь. В связи с этим практически не применяется и **рекомендуется только при отсутствии альтернатив для лечения серьёзных инфекций**. Наиболее опасное осложнение применения хлорамфеникола - необратимая апластическая анемия.

5. Макролиды и азолиды

Механизм действия: подавление биосинтеза белка в результате связывания антибиотиков с 50S-субъединицей рибосом. Действуют бактериостатически, на некоторые чувствительные микроорганизмы оказывают бактерицидный эффект.



МАКРОЛИДЫ

Классификация

I ПОКОЛЕНИЕ

Эритромицин,
Олеандомицин

II ПОКОЛЕНИЕ

Спирамицин
Рокситромицин
Джозамицин
Кларитромицин
Медекамицин

III ПОКОЛЕНИЕ

Азитромицин

14-членные	15-членные	16-членные
Природные		
<i>Эритромицин</i> <i>Олеандомицин</i>		<i>Спирамицин</i> <i>Джозамицин</i> <i>Мидекамицин</i>
Полусинтетические		
<i>Рокситромицин</i> <i>Кларитромицин</i>	<i>Азитромицин</i>	

Наиболее чувствительны к макролидам аэробные Грам+ кокки и палочки, а также некоторые Грам– аэробы (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria*).

Большое значение имеет активность макролидов в отношении микроаэрофилов - *Campylobacter*, *Helicobacter*.

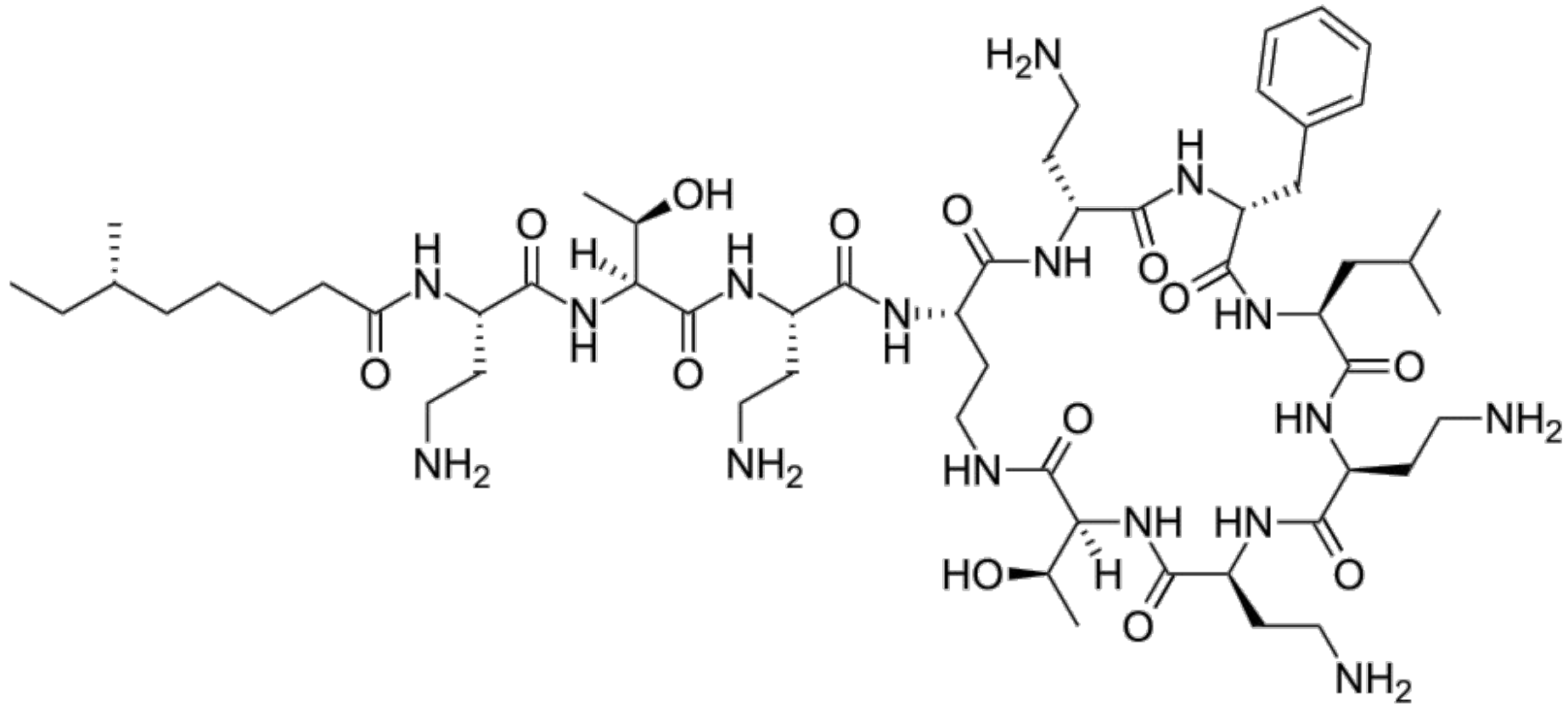
В отношении *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* только азитромицин проявляет умеренную активность.

Макролиды высокоактивны против факультативных или облигатных внутриклеточных паразитов: *Chlamydia*, *Ureaplasma*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Treponema*, *Borrelia*.

Макролиды относятся к числу **наименее токсичных антибиотиков**.

6. Полимиксины

Механизм действия основан на влиянии на цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки за счёт взаимодействия с фосфолипидами. Повреждение её структуры приводит к изменению проницаемости для внутри- и внеклеточных компонентов.



Антибактериальная активность полимиксинов распространяется только на грамотрицательную микрофлору. Основное клиническое значение имеет активность полимиксинов в отношении *P. Aeruginosa* и *Klebsiella* (в частности, пневмонии, абсцессы легких, менингиты, сепсис).

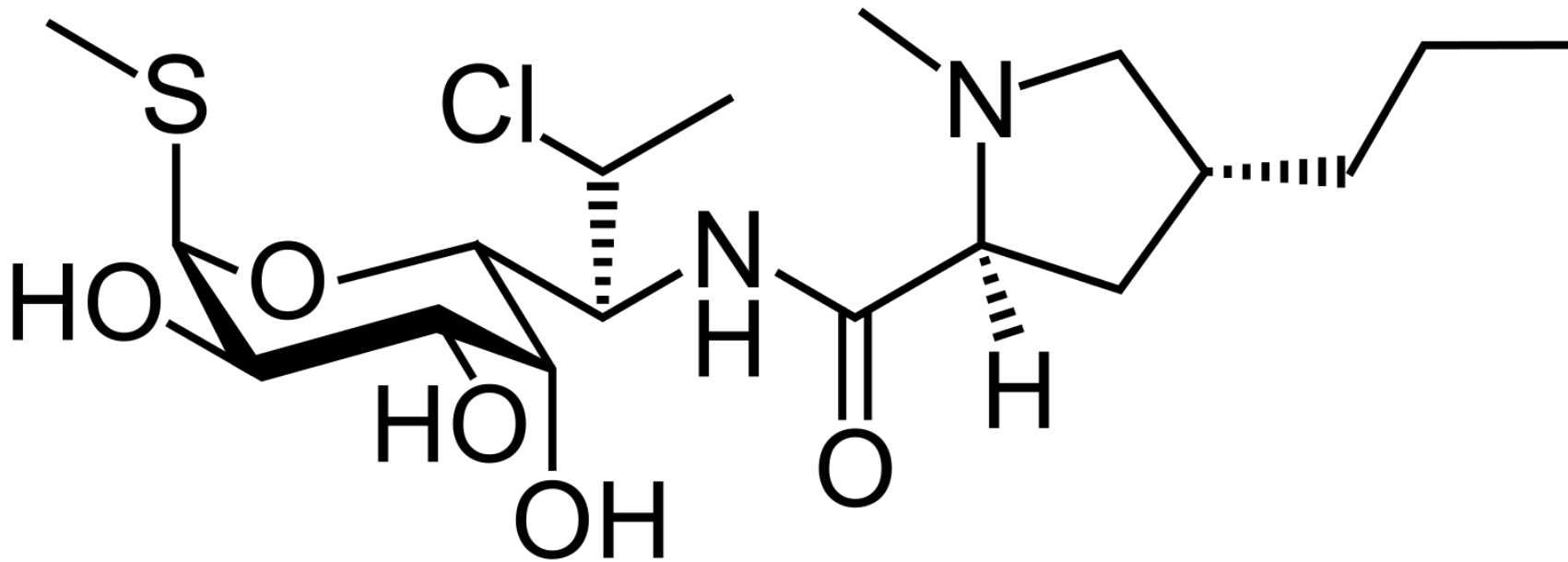
При колибактериозах применяют только в случае неэффективности других антибиотиков. Наиболее эффективными антибиотиками из данной группы являются полимиксины Е (колистин) и В.

Полимиксин М применяют при вяло текущих местных процессах (инфицированных ожогах, пролежнях, некротических язвах и т. п.) в виде мазей и растворов.

Обладают выраженной нефро- и нейротоксичностью.

7. Линкозамиды

Действие обусловлено подавлением в бактериальных клетках синтеза белка. Связывает нуклеотидную субъединицу 23S большой субъединицы бактериальной рибосомы 50S и приводит к преждевременной диссоциации комплекса пептидил-тРНК с рибосомы.



Используются при инфекциях, вызванных грам⁺ кокками и неспорообразующей анаэробной флорой. Их обычно сочетают с антибиотиками, влияющими на грамотрицательную флору (например, аминогликозидами).

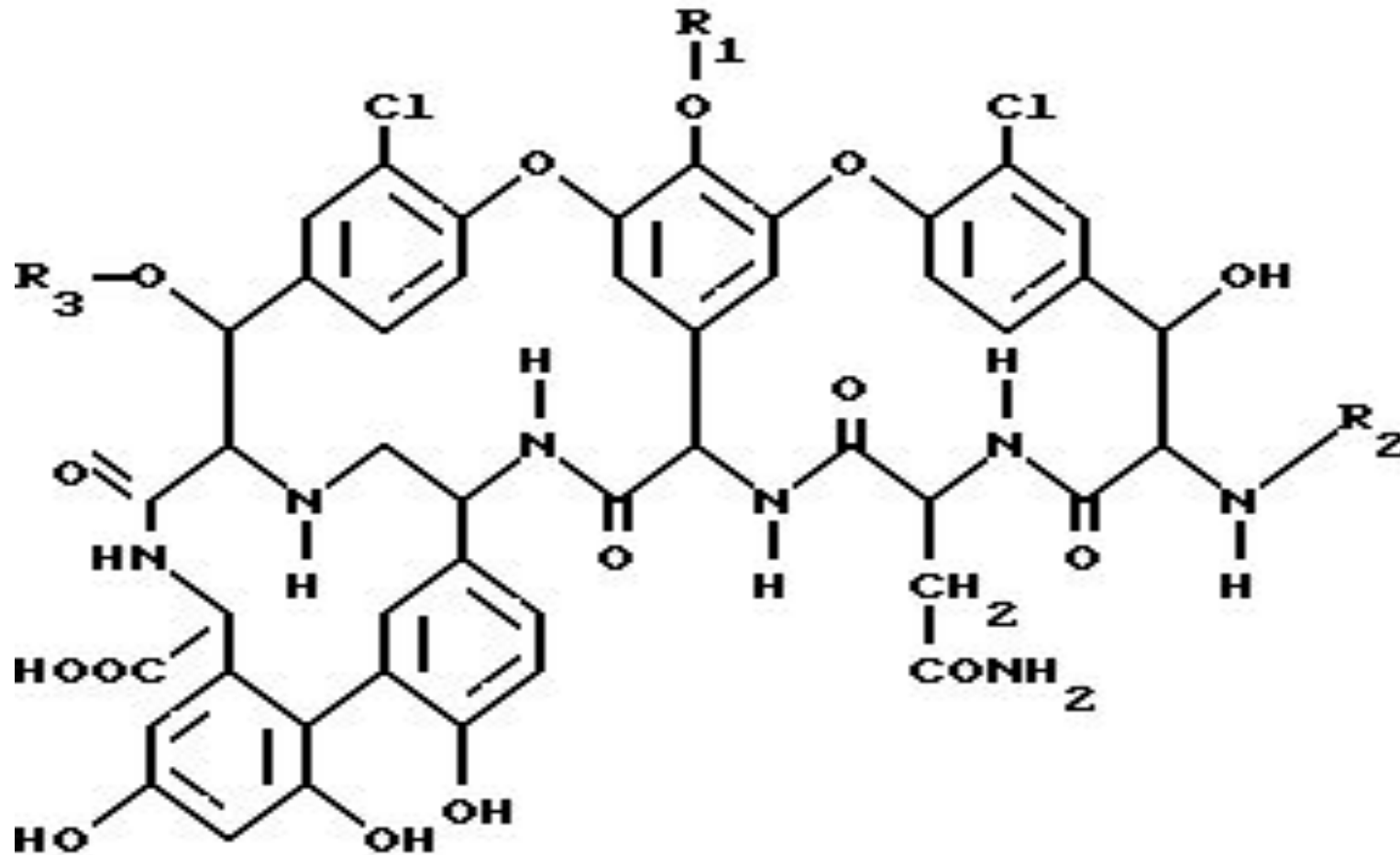
К ним относятся линкомицин, клиндамицин, пирлимицин.

Линкозамиды устойчивы к действию соляной кислоты желудочного сока.

8. Гликопептидные антибиотики

Механизм действия: нарушают синтез клеточной стенки бактерий.

Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков действуют бактериостатически.



Гликопептиды активны в отношении грам⁺ аэробных и анаэробных микроорганизмов: стафилококков, стрептококков, пневмококков, энтерококков, пептострептококков, листерий, коринебактерий, клостридий.

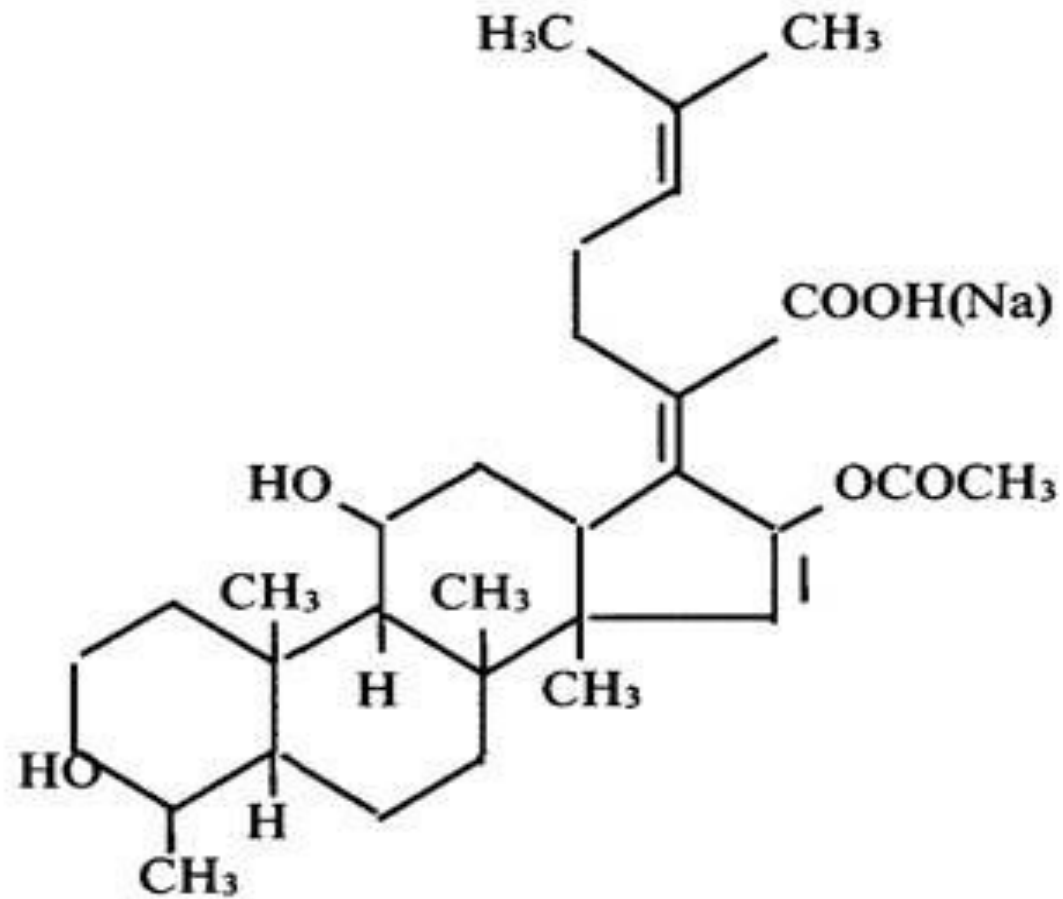
Грам- микроорганизмы устойчивы к гликопептидам.

Значимые гликопептидные антибиотики: ванкомицин, тейкопланин, телаванцин, блеомицин, рамопланин, декапланин.

Гликопептиды не метаболизируются, выводятся почками в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция доз.

9. Стероидной структуры: фузидиевая кислота (фузидин)

Механизм действия: подавление синтеза белка путем связывания с G-фактором. Оказывает бактериостатическое действие.



Фузидиевая кислота активна только в отношении Грам⁺ бактерий, наибольшее значение имеет ее активность в отношении метициллинрезистентных стафилококков.

Ограничения: новорожденные, особенно недоношенные (риск развития билирубиновой энцефалопатии), нарушение функции печени.

Механизмы резистентности микроорганизмов к антибиотикам

Штамм микроорганизмов считается резистентным к антибиотику, если его рост не подавляется минимальной концентрацией антибиотика, которая обычно подавляет рост бактерий этого вида.

Виды резистентности к антибиотикам

- 1. Естественная (природная) резистентность** обуславливается одним из следующих механизмов:
 - отсутствием у микроорганизма мишени для действия антибиотика (например, пенициллины, подавляющие синтез КС бактерий, не действуют на микоплазм, не имеющих КС);
 - недоступностью мишени для действия антибиотика вследствие первично низкой проницаемости КС;
 - ферментативной инактивацией антибиотика.

2. Приобретенная резистентность - свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Прогнозировать наличие приобретенной резистентности к антибиотикам у конкретного штамма бактерий невозможно.

Приобретенная резистентность по механизму может быть фенотипической и генетической.

Фенотипическая резистентность носит временный характер и возникает под влиянием внешней среды:

1. Метаболически неактивные микроорганизмы могут быть фенотипически резистентны.

2. Бактерии могут терять специфические рецепторы для антибиотика и становиться резистентными к нему (например, микроорганизмы, чувствительные к пенициллину, могут переходить в L-формы, не имеющие КС, во время курса пенициллинотерапии. При реверсии к родительским бактериальным формам, синтезирующим КС, они вновь становятся чувствительными к пенициллину).

Генетическая резистентность связана с изменением генетического аппарата микробной клетки. Она носит стойкий, наследственный характер.

Пути возникновения генетической резистентности:

1. Повышение уровня экспрессии генов, детерминирующих резистентность, в результате спонтанных мутаций в локусе, контролирующем чувствительность к антибиотику. Частота спонтанных мутаций низкая, однако при огромном числе клеток в бактериальной популяции вероятность возникновения изменения, приводящего к превращению чувствительных к антибиотику клеток в резистентные, достаточно велика.

Присутствие антибиотика является селективным фактором, обеспечивающим отбор резистентных мутантов, у которых наблюдается увеличение активности систем выведения антибиотика, утрата или снижение экспрессии пориновых каналов.

2. Перенос резистентности между различными видами бактерий с помощью генетических рекомбинаций и распространение резистентных клонов бактерий.

а) приобретение новой генетической информации - R-плазмид, определяющих множественную резистентность к антибиотикам. R-плазмиды, распространяясь среди бактерий путем конъюгации, формируют своеобразный генофонд лекарственной резистентности микроорганизмов (например, резистентность современных стафилококков к пенициллину доходит до 100 %);

б) передача резистентности от донора к реципиенту при трансформации или трансдукции (например, микроорганизмы, не продуцирующие антибиотики, могут получить гены инактивирующих ферментов от бактерий-продуцентов).

Спасибо за внимание!