

Тема: Антибіотики

- План:

- Історія антибіотикотерапії
- Вимоги до антибіотиків
- Класифікація і джерела отримання
- Механізм дії і небажана дія антибіотиків
- Антибіотики В-лактами

Антибіотики (*anti* – проти, *bios* – життя)

- речовини мікробного, рослинного і тваринного походження, які мають високу протимікробну активність, що базується на принципі антагонізму
- На відміну від інших хімотерапевтиків, антибіотики, потрапляючи у бактеріальні клітини, порушують в них основні метаболічні процеси, що призводить до їх загибелі.
- На сьогоднішній день поняття антибіотики чітко не визначено. До антибіотиків відносять також хімічні препарати налідіксанової та хінолонової кислот, відомі під назвою препарати групи фторхінолонів.

КОРОТКА ІСТОРІЯ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

- Індіанці племені Майя, *Авіцена* застосували зелену плісняву при лікуванні ран
- **1871 р** терапевт *В.О.Манасеїн* та дерматолог *О.Г.Полотебнов* виявили пригнічення зеленою пліснявою мікроорганізмів у живильному середовищі Пастера
- *І.І.Мечніков* виявив, що культура молочнокислих бактерій (на основі вчення Л.Пастера) гальмує розвиток гноєтворної флори кишечника
- **1928р** Англія *О.Флемінг* – пеніцилін (*Penicillium notatum*),
- **1940р.** Америка *Х.В.Флорі та Е.Б.Чейн* – очищений препарат
- **1941р,** Росія пеніцилін (*Penicillium crustosum*) *З.В.Ермол'єва*, промисловий випуск у **1942 р.**
- **1943 р.** був прийнятий термін "антибіотики"
- **1944 р.** Америка *З.Ваксман* виділив *стрептоміцин* із променевого гриба

Вимоги до створення антибіотиків

- Висока вибірковість антибіотичної дії у дозах не токсичних для макроорганізму
- Відсутність або повільний розвиток резистентності збудників до препарату в процесі його використання
- Збереження антимікробної дії в рідинах і тканинах організму
- Швидке всмоктування, розподіл і повне виведення. Створення високих концентрацій у зонах патологічного процесу
- Зручна лікарська форма, забезпечення максимального ефекту і стабільності у звичайних умовах зберігання

Розрізняють 10 груп антибіотиків

- 1. Препарати пеніциліну
- 2. Препарати цефалоспоруину
- 3. Препарати левоміцетину
- 4. Препарати тетрацикліну
- 5. Препарати поліміксину
- 6. Препарати аміноглікозидів
- 7. Препарати макролідів
- 8. Препарати фторхінолону
- 9. Препарати авермектину
- 10. Антибіотики різних груп

Вимоги до ростостимулюючих антибіотиків:

● *Не повинні:*

- всмоктуватися, або мають повільно всмоктуватись у *Ш.К.Т.*, для уникнення надходження їх залишків у харчові продукти тваринного походження
- застосовуватись у лікувальній (медичній, ветеринарній) практиці
- викликати перехресної резистентності мікроорганізму до інших антибіотиків, що застосовуються з лікувальною метою

● *Повинні*

- проявляти антибактеріальну дію переважно на Гр+ збудників

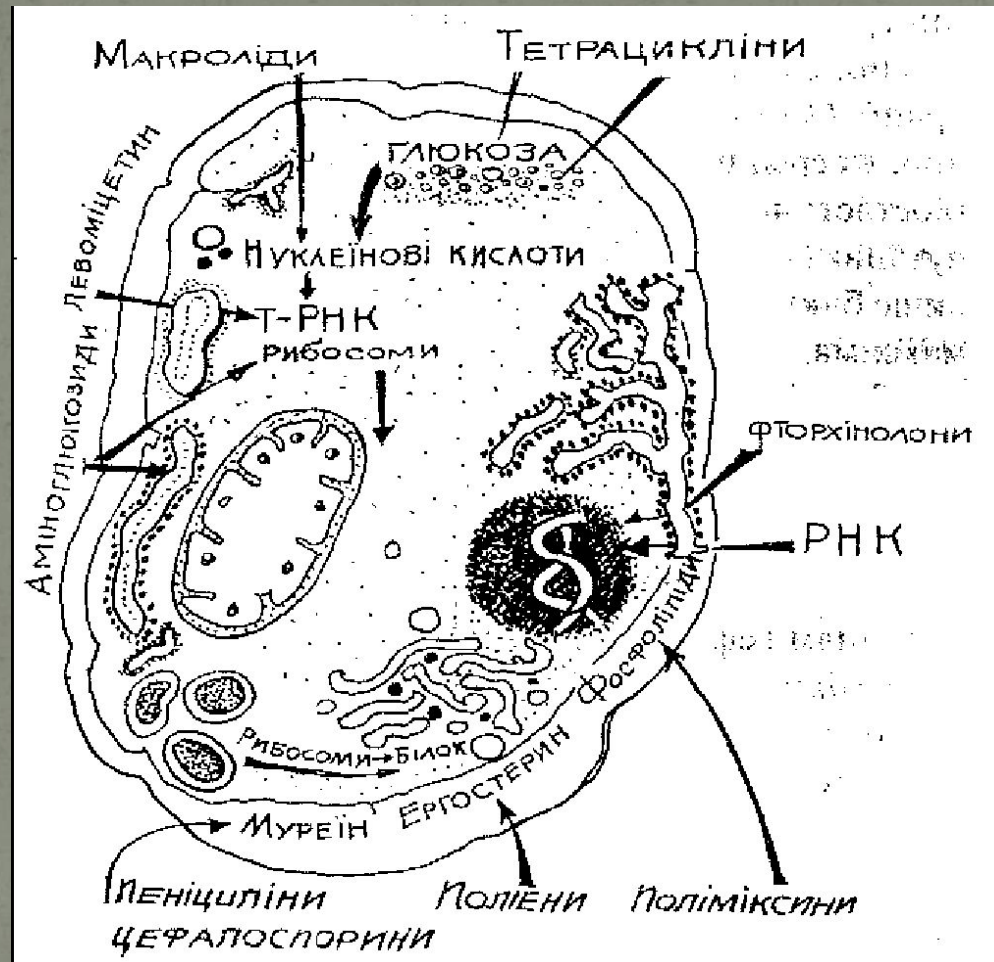
За спектром антимікробної дії:

- **Вузького спектру**
 - з переважним впливом на Гр+ бактерії (пеніциліни, макроліди)
 - з переважним впливом на Гр– бактерії (поліміксини)
- **Широкого спектру дії**
(тетрацикліни, левоміцетини; напівсинтетичні пеніциліни і макроліди, цефалоспорини, аміноглікозиди, азаліди)
- **Вибіркової дії:**
 - протимікозні (ністатин, леворин, амфотерицин, гризеофульвін та ін.)
 - протипухлинні (рубоміцину гідрохлорид, блеоміцин).

● Види дії антибіотиків

- Впливаючи на бактерії, антибіотики зумовлюють *бактеріостатичну дію* - сповільнюють ріст, розвиток і токсиноутворення або призводять до загибелі бактерій - *бактерицидна дія*.

За місцем прояву антимікробної дії антибіотики поділяються на 4 групи.



Джерела отримання антибіотиків:

Близько 80% виробляються штаммами різного виду
Streptomyces (Actinomyces)

Рідше – бактеріями, грибами, вищими рослинами і тваринними тканинами:

- Із *актиноміцет* утворюються аміноглікозиди, тетрацикліни, полієнові
- З *пліснявих грибів* – пеніциліни, гризеофульвін
- Із *бактерій* – поліміксин, граміцидин, бацитрацин
- Із *грибів* – фумагілін, фузидин
- Із *лишайників* – натрію уснінат, уснінова кислота
- Із *вищих рослин* – іманін (неоіманін), алліцин, рафанін, фітоалексини
- Із *тваринних тканин* – екмолін, лізоцим, ерїтрин, спермін, спермідин, круцин

Антимікробний вплив антибіотиків залежить від:

- *твердої переконаності лікаря у специфічній дії*
- *опірності макроорганізму*
- *характеру годівлі тварини*
 - **у голодних тварин пеніцилін, тетрациклін, левоміцетин підсилюють розщеплення білків, знижують окисно- відновні процеси**
- *перебігу хвороби*
 - **при хронічному курс лікування триваліший, а разові дози препаратів – менші. При небезпеці переходу гострого перебігу у хронічний, курс лікування продовжують**
- *комбінування з іншими хіміотерапевтичними речовинами*

Механізм антимікробної дії

- *виявляють бактеріостатичну дію*
- *різко знижують вірулентність мікроорганізмів, зберігаючи їх антигенність*
 - *самі збудники впливають на макроорганізм як "жива вакцина", активізуючи захисні фактори тваринного організму*
- *змінюють різні біохімічні реакції організму:*
 - *пригнічують окислення глюкози, фруктози, ксилози та інших цукристих сполук, знижують активність ферментів тирозину, фенілаланіну*

За механізмом дії, антибіотики:

- *Порушують синтез чи функцію оболонки мікробної клітини: блокують активність ферментів або їх входження в мономери пептидо-глікану одного із елементів білку (В-лактами, макроліди)*
- *Взаємодіють із білково-ліпідними комплексами, викликають дезорганізацію структури (ністатин, амфотерицин)*
- *Порушують проникність низькомолекулярних речовин (поліміксин)*
- *Змінюють синтез білку чи нуклеїнових кислот (аміноглікозиди, тетрацикліни, левоміцетини)*
- *Порушують синтез РНК на рівні РНК- полімерази (рифампіцин, рифаміцин)*
- *Порушують синтез ДНК на рівні ДНК-матриці (аміноглікозиди)*
- *Пригнічують тканинне дихання мікроорганізмів (кислота уснінова).*

- Для встановлення чутливості бактерій до антибіотиків застосовують різні тести:
 - *стандартні диски* з антибіотиками,
 - *метод розведення* та інші.
- Чутливість бактерій до антибіотиків може змінюватися залежно від багатьох причин. Тому для об'єктивної оцінки визначають індивідуальну чутливість бактерій в кожному конкретному випадку.

- **Доза** введеного антибіотика повинна забезпечити у вогнищі запалення таку концентрацію, яка б перевищувала рівень чутливості збудників до антибіотика і спричинила **бактерицидну дію**.
- **Не слід** вводити препарати у **дозах**, що забезпечують лише **суббактеріостатичну концентрацію**.
- Це може сприяти переходу хвороби у **хронічну** форму або спричинити **рецидив** захворювання після клінічного одужування.

- Введення антибіотиків у **надмірно високих дозах** нераціонально з економічних розрахунків та недоцільно з терапевтичних міркувань.
- При збільшенні дози препарату його лікувальна ефективність підвищується незначно, але час виведення препарату з організму збільшується, що забезпечує тривалу антимікробну дію.
- У **високих дозах** деякі синтетичні антибіотики діють **побічно на печінку та нирки.**

Небажана дія антибіотиків

- * Реакція організму за рахунок підвищення індивідуальної або видо-вікової чутливості тварин до антибіотику *(не пов'язана з кількістю препарату)*
- * Прямі токсичні реакції, **пов'язані з кількістю введеного препарату** і обумовлені органо тропністю та специфічним впливом на макроорганізм, типовим для окремих груп тварин. Найчастіше при цьому страждають *нирки, печінка, нервова, кровотворна системи і Ш.К.Т.*
- * Реакції за рахунок біологічних змін у макроорганізмі або у мікробному агенті – утворення лікарсько стійких штамів до збудників, *суперінфекція*

Антибіотики β - лактами

- **Препарати групи пеніциліну**
- **Цефалоспорини**
- **Монобактами**
- **Карбапенеми**

Пеніциліни β - лактами

- Група природних антибіотиків, в основі будови яких лежить *β-амінопеніциланова кислота*, яка складається із *тіазолідонового* і *β-лактамового* ланцюгів
- Продукт життєдіяльності зеленої плісняви гриба пеніциліума:

Penicillium notatum

Penicillium crustosum

Penicillium chrysogenum

Розрізняють 4 типи пеніцилінів: G, F, X, K

Класифікація за походженням

I. Природні (отримують біосинтетично)

II. Напівсинтетичні пеніциліни

- **I. Біосинтетичні пеніциліни поділяються**
- 1. Препарати для парентерального введення:
 - а) короткочасної дії – *бензилпеніциліну натрієва і калієва солі*
 - б) продовженої дії – *біцилін 1, 3, 5, екмоновоцилін, бензилпеніциліну новокаїнова сіль*
- 2. Препарати для введення всередину:
феноксиметилпеніцилін, феноксиметилпеніцилін бензатин

Природні пеніциліни продовженої дії

- *Бензилпеніцилін новокаїнова сіль діє протягом 8-12 год. Її вміст в організмі дещо менше ніж Na і K солей. Новокаїн підвищує анафілактичні властивості препарату*
- *Біцилін 1 (дібензилетилендіамінова сіль бензилпеніциліну)*
- *Біцилін 5 суміш 4-х частин біциліну1 і 1- частини бензилпеніциліну новокаїнової солі*
- *Екмоновоцилін (комбінація бензилпеніциліну новокаїнової солі з екмоліном)*

II. Напівсинтетичні препарати пеніциліну:

- 1. Стійкі до дії β - лактамаз: *метицилін, диклоксацилін, нафіцилін*. Ефективні щодо штамів стафілококу стійких до бензилпеніциліну.
- 2. Стійкі до дії β - лактамаз і кислотостійкі: *оксациліну натрієва сіль*
- 3. Препарати широкого спектру дії:
 - а) не впливають на синьогнійну паличку: *ампіцилін, ампіокс, амоксицилін*
 - б) впливають на синьогнійну паличку: *карбеніциліну динатрієва сіль, азлоцилін, мезлоцилін та інші*

Механізм антимікробної дії пеніцилінів:

- *Порушують утворення клітинної оболонки, шляхом пригнічення синтезу її складника – мукопептиду муреїну.*
- *Це призводить до розладу життєдіяльності бактерій, припинення їх поділу, розчинення і загибелі*
- *Клітини тварин і людини не мають щільної цитолеми із вмістом муреїну, тому вони **не чутливі** до пеніцилінів*

Властивості пеніцилінів

- Мають **найвищий** хіміотерапевтичний індекс та **найнижчий** рівень токсичності
- Більш ефективні щодо молодих форм бактерій. Лікувальний ефект сильніше виявляється при гострому перебігу, менш ефективні щодо хронічного
- Слабше діють на збудників розміщених усередині клітини та сильніше на бактерії, які локалізуються в крові та міжклітинному просторі
- мають **бактерицидну дію** і високу активність щодо **Грам+** мікроорганізмів
- До них повільно розвивається стійкість мікрофлори
- мають низьку токсичність, деякий загально стимулюючий вплив на макроорганізм та хорошу переносність при тривалому застосуванні
- Не мають матеріальної кумуляції

Розподіл пеніцилінів

- У відносно високих концентраціях накопичується в печінці, нирках, легенях
- Погано проходять через гемато-енцефалічний бар'єр та у порожнину суглобів
- У незначних концентраціях знаходяться у міокарді, мозку, кістках, лікворі, синовії
- Через плацентарний бар'єр проходять, але у тканинах плоду містяться у менших кількостях, ніж у крові матері

Виділення пеніцилінів:

- Переважно нирками та у невеликій кількості – з жовчю, слиною, молоком
- При порушенні функції нирок тривало циркулюють в організмі, а при гострому нефриті – виведення прискорюється
- **Швидкість виділення залежить від виду тварин:**

найбільша – у овець, найменша – у свиней, В.Р.Х. і коні займають проміжне положення

Має значення вік: у новонароджених телят і поросят виведення уповільнюється

Вплив на макроорганізм:

- Знищують збудників інфекції (Гр.+ : стрептококи, стафілококи, пневмококи, диплококи, спірохети тощо).
- До них стійкі бактерії кишечно-тифозної групи, бруцели, мікобактерії, найпростіші, віруси, майже усі гриби та рикеції
- Посилують фагоцитарну активність лімфоцитів
- Активізують окисно-відновні процеси в тканинах
- Підвищують загальну резистентність організму

Для посилення дії та розширення спектру – поєднують із поліміксином, аміноглікозидами: гентаміцином, канаміцином, неоміцином

- *Несумісні із тетрациклінами, левоміцетином, йодом, спиртом, фенолом, гліцерином, іонами важких металів*
- *Зберігають активність у присутності крові та гною*
- *лужне та кисле середовище, окисники, вітаміни гр. В швидко інактивують дію природних та окремих напівсинтетичних антибіотиків*

Показання до використання:

- Інфекційні захворювання, викликані чутливою мікрофлорою: *рожа свиней, мит коней, сибірка, лептоспіроз, ЕМКАР, актиномікоз, чума собак, дифтерія курей*
- пневмонія, тяжкі форми бронхіту
- гострий і хронічний остеомиєліт
- інфекція сечових та жовчних шляхів
- сепсис
- гнійні ураження шкіри

Протипоказання до використання:

Підвищена індивідуальна чутливість, алергічні захворювання, мікоз.

Найбільш чутливі свині, менш – вівці та В.Р.Х., найменш – собаки, коти і кури

- * **Алергічні реакції** (дерматит, кропив'янка, кон'юнктивіт, еозинофілія, рідко – анафілактичний шок). Частіше бувають у коней, собак і кролів породи "шиншила"
- * **Нейротоксична дія, нефротоксична** – у напівсинтетичних при введенні у максимальних дозах
- * **Можливий розвиток дисбактеріозу, кандидозу**
- * **При в/м введенні ветбіцину** дрібним тваринам можливе **запалення і некроз**

Антибіотики групи цефалоспоринів

- *β-лактамні* антибіотики, в основі будови яких лежить *7 аміно цефалоспоринова кислота*
- Перший антибіотик *Цефалоспорин С* виділений із гриба *Cephalosporinum acremonium*
- Основні їх властивості порівняно із пеніцилінами: вища стійкість відносно *β - лактамаз* (ферментів, що руйнують пеніциліни), ширший спектр дії (впливають також і на *Грам – бактерії*)

Класифікація залежно від будови і прояву дії

- 1 покоління : *цефазолин, цефалотин, цефалексин*
- 2 покоління: *цефуроксим, цефотіам, цефаклор*
- 3 покоління: *цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон*
- 4 покоління: *цефметазол, цефпірон*

Особливість дії цефалоспоринів

- **1 покоління** мають високу *антистафілококову* активність (включаючи штами стійкі до *бензилпеніциліну*) відносно усіх видів *стрептококів*, **за виключенням ентерококів та гонококів**
- **2 покоління** дія аналогічно препаратам 1 покоління та проти *ешеріхій, клебсіел, протей*
- **3 покоління** мають більш ширший спектр дії і вищу активність щодо **Грам – збудників**
- **4 покоління** стійкі до плазмідних і хромосомних ***β-лактамаз***, активні також відносно *анаеробів і бактероїдів*. Мають меншу активність відносно **Грам + збудників**

Параметри фармакокінетики різняться за:

- Швидкістю всмоктування, залежно від шляху введення та за швидкістю прояву ефекту

- метаболізмом

- елімінацією

1 покоління: *цефазолин, цефалотин*

(парентерально); практично не всмоктуються при внутрішньому введенні за винятком *цефалексину*

2 покоління: *цефуроксим* вводять *в/в і в/м* (не всмоктується при введенні всередину)

3,4 покоління призначають лише парентерально (*в/в*)

Механізм бактерицидної дії

Пов'язаний із пошкодженням клітинної мембрани бактерій, які знаходяться у стадії розмноження, що обумовлено специфічним пригніченням ферментів клітинних мембран

Показання до використання

- Гострі та хронічні інфекції органів дихання
- Артрити, септичні процеси шкіри, ранова інфекція, сепсис, післяопераційна інфекція
- Клінічні і субклінічні мастити
- Гострі та хронічні ураження органів травлення
- Хвороби сечовидільної системи та метрити, вагініти
- Сальмонельоз, пастерельоз, колібактеріоз

Побічна дія:

- Алергічні явища (*кропив'янка, ангіо-невротичний набряк, анафілактичний шок*). Частіше препарати 1 і 2 поколінь.
- Порушення кровотворення (*агранулоцитоз, нейтропенія, еозинофілія*).
- Патологія печінки (*зміна рівня АСТ і АЛТ*)
- Патологія нирок (*нефрит, уремія, олігурія*)
- Енцефалопатія
- Диспепсичні явища (*діарея, коліти, дисбактеріоз, кандидоз*)
- Більш токсичні препарати вітчизняного виробництва

Карбапенеми

- **КАРБАПЕНЕМИ** клас β -лактамних антибіотиків (1993-2007р.), що мають у своїй структурі β -лактамний ланцюг, безпосередньо не зв'язаний з тiazолідиновим кільцем.
- Карбопенеми були спочатку розроблені з тієнаміцину, природньо отриманого продукту із *Streptomyces cattleya*.
- **К.** значно краще та швидше, за інші β -лактамні антибіотики, проникають у мікробну клітину, оскільки їх молекули значно менші.
- У них дуже висока спорідненість до пеніцилінзв'язувальних білків.
- Ці ознаки певною мірою зумовлюють надширокий спектр антибактеріальної активності

- Відомо два покоління карбапенемів:
- 1-ше — *іміпенем, тієнам,*
- 2-ге — *меропенем*
- Механізм дії *К.*, подібно до інших β -лактамних антибіотиків, *полягає у порушенні синтезу мікробної клітини у момент мітозу*, враховуючи те, що вони значно краще та швидше надходять у мікробну клітину.
- Мають надширокий спектр антибактеріальної активності, який включає майже всі клінічно значущі патогенні мікроорганізми: *більшість аеробних та анаеробних грампозитивних і грамнегативних бактерій*, у тому числі більшу частину видів, що продукують β -лактамази.

- *K.* здатні швидше надходити крізь зовнішню мембрану грамнегативних бактерій та чинити відносно них виражений постантибіотичний ефект, який триває 7–10 год.
- На відміну від інших β -лактамних антибіотиків, тільки у *K.* постантибіотична дія спрямована як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії.
- Особливість дії *K.* — здатність пригнічувати вироблення та вивільнення ендотоксинів ГР- флорою, що попереджає виникнення серйозних гемодинамічних порушень.

● Препарати:

- Біапінем
- Ертапенем
- Дорипенем
- Фаропенем
- Меропенем
- Іміпенем

● Властивості *карбапенемів*

- Надзвичайно широкий спектр дії
- Невисокий рівень резистентності до них мікроорганізмів
- Одні із сучасних антибіотиків для багатьох бактеріальних інфекцій, таких як кишкова паличка (*E. Coli*) і *Klisitla psevdomonia*.
- добре розподіляються в організмі, створюючи терапевтичні концентрації у багатьох тканинах та секретах.
- При запаленні оболонок мозку проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр
- К. не метаболізуються, виводяться переважно нирками у незміненому вигляді

● *Побічні ефекти:*

- суперінфекція,
- артеріальна гіпотензія (при швидкому внутрішньовенному введенні),
- тремор, судоми (як правило при прийомі тіенаму),
- алергічні реакції (рідко буває перехресна алергія з іншими β -лактамними антибіотиками),
- диспептичні явища, псевдомембранозний коліт,
- флебіти, тромбофлебіти (при введенні у вену),
- зміни з боку системи крові,
- нефротоксичність (частіше при застосуванні імпенему),
- збільшення активності печінкових ензимів.

● *Показання до застосування*

- тяжкі інфекції, викликані полірезистентною та змішаною мікрофлорою, а саме:
- інфекції нижніх дихальних шляхів (*пневмонія, абсцес легень, емпієма плеври*),
- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів,
- інтраабдомінальні інфекції,
- інфекції органів малого таза,
- сепсис,
- інфекції шкіри та м'яких тканин,
- бактеріальні інфекції у хворих з нейтропенією.
- К. застосовують *тільки парентерально.*

● *Протипоказані*

- за гіперчутливості до них (а також циластатину),
- з обережністю слід призначати при захворюваннях печінки та нирок (корекція дози).
- За винятком життєвонебезпечних станів, К. не рекомендують при вагітності та лактації.
- К. не застосовують разом з іншими β -лактамними антибіотиками через їх антагонізм.
- між К. і гепарином та аміноглікозидами спостерігається фармацевтична несумісність (не вводять у одному шприці або інфузійній системі);
- із засобами, які блокують канальцеву екскрецію, уповільнюється виведення К.,

- **Монобактами** — група β -лактамних антибіотиків, в основі яких лежить моноциклічне β -лактамне кільце.
- Особливість структури молекули **M.** полягає в тому, що в її основі лежить просте β -лактамне кільце, яке, на відміну від пеніцилінів і цефалоспоринів, не з'єднане з тiazолідиновим чи дигідротіазиновим кланцюгом.
- Молекулярна структура **M.** забезпечує їх високу стійкість по відношенню до β -лактамаз.
- До групи **M.** належить **азтреонам (азактам)**, який виділено з культури *Chromobacterium violaceum*.
- **M.** виявляють постантибіотичний ефект і зменшують вираженість явища ендотоксикозу.

- Механізм дії М. полягає у тому, що вони *пригнічують синтез компонентів клітинної стінки бактерій* і завдяки цьому виявляють бактерицидну дію.
- **Азтреонам** активний відносно великої кількості грамнегативних бактерій, у т.ч. кишкової палички, сальмонели, шигели, ентеробактерії, клостридії, клебсієли, протею та синьогнійної палички, гемофільної палички інфлюенци, гонококів, менінгококів. ин.

● *Показання до застосування*

- *М.* є резервною групою антибіотиків для лікування тяжких інфекцій.
- *М.* призначають при тяжких інфекціях: *менінгіті, бронхіті, пневмонії, сепсисі, інфекціях сечовивідних шляхів, інфекціях шкіри та м'яких тканин, викликаних ГР- флорою, стійкою до цефалоспоринів III покоління, аміноглікозидів II–III покоління, антисиньогнійних пеніцилінів:.*

- ***Протипоказання:***

- Тяжкі порушення функції нирок, печінки,
- Підвищена чутливість,
- Період вагітності та лактації
- Не змішувати в одному шприці з препаратами, які містять пробенецид
- небажано комбінувати з нефротоксичними антибіотиками