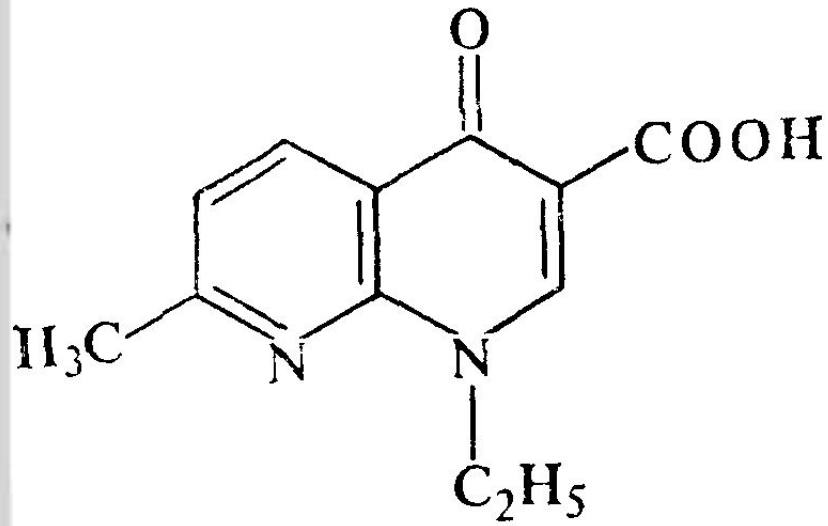
Антибиотики ингибирующие синтез нуклеиновых кислот

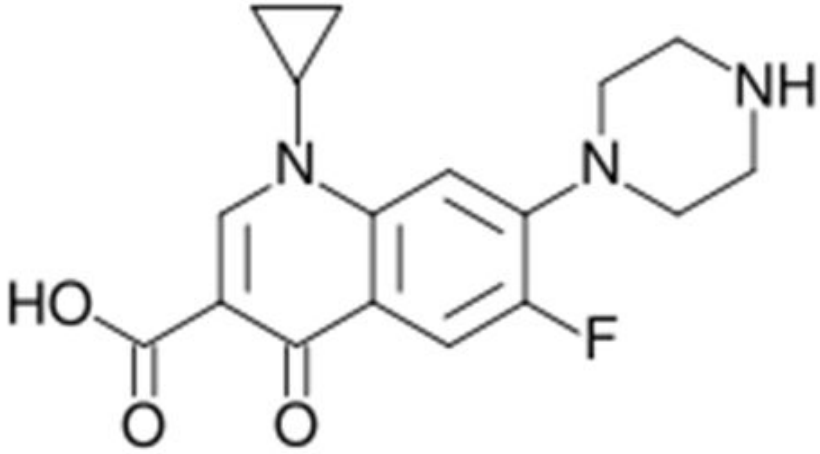
Фторхинолоны

Немного истории:

- 1960 годы – выделена Налидиксовая кислота
- Позже синтезирована Оксолиновая кислота с тем же спектром, но активнее в 2-4 раза
- Далее получили широкое использование введение атома фтора в 4 положение и пиперазиновое кольцо в 6, тем самым расширив спектр.

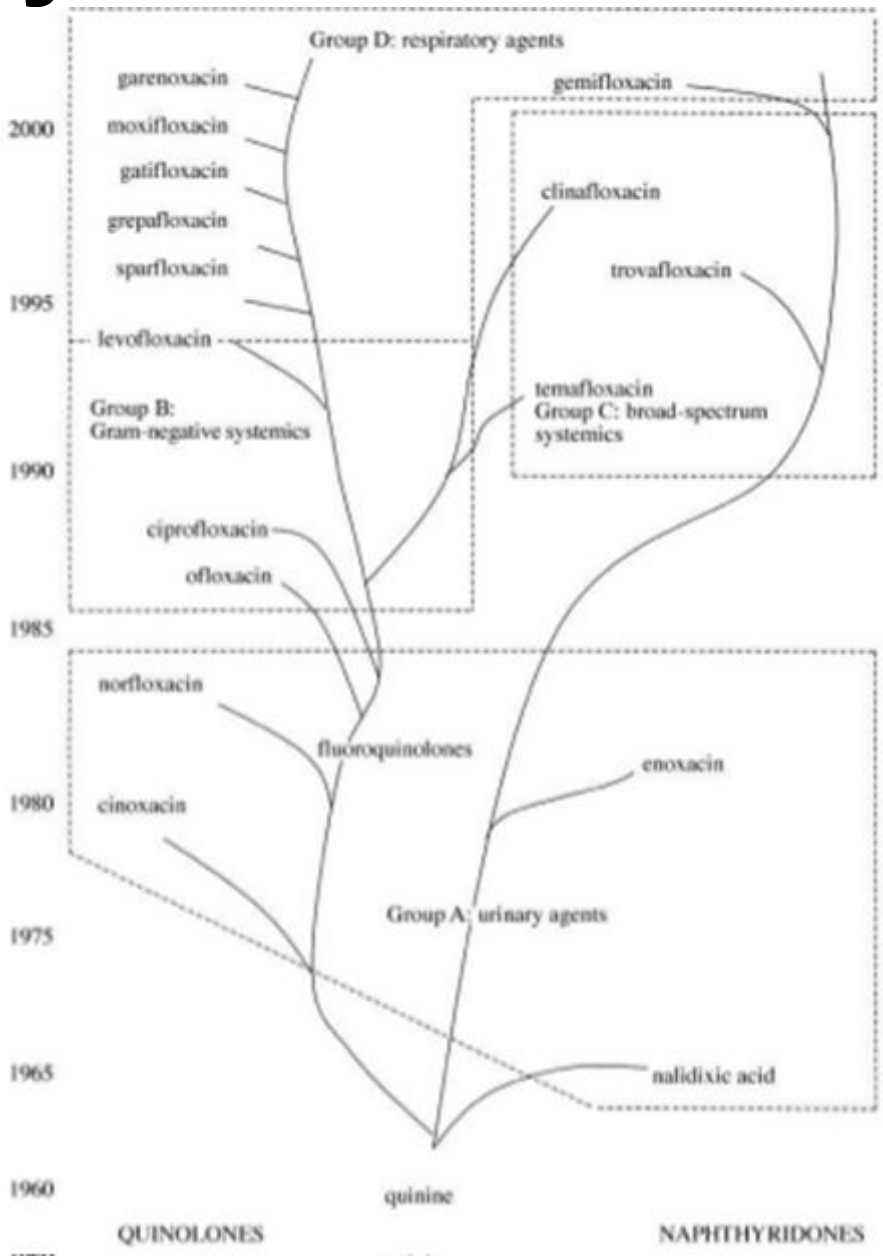


Налидиксовая кислота

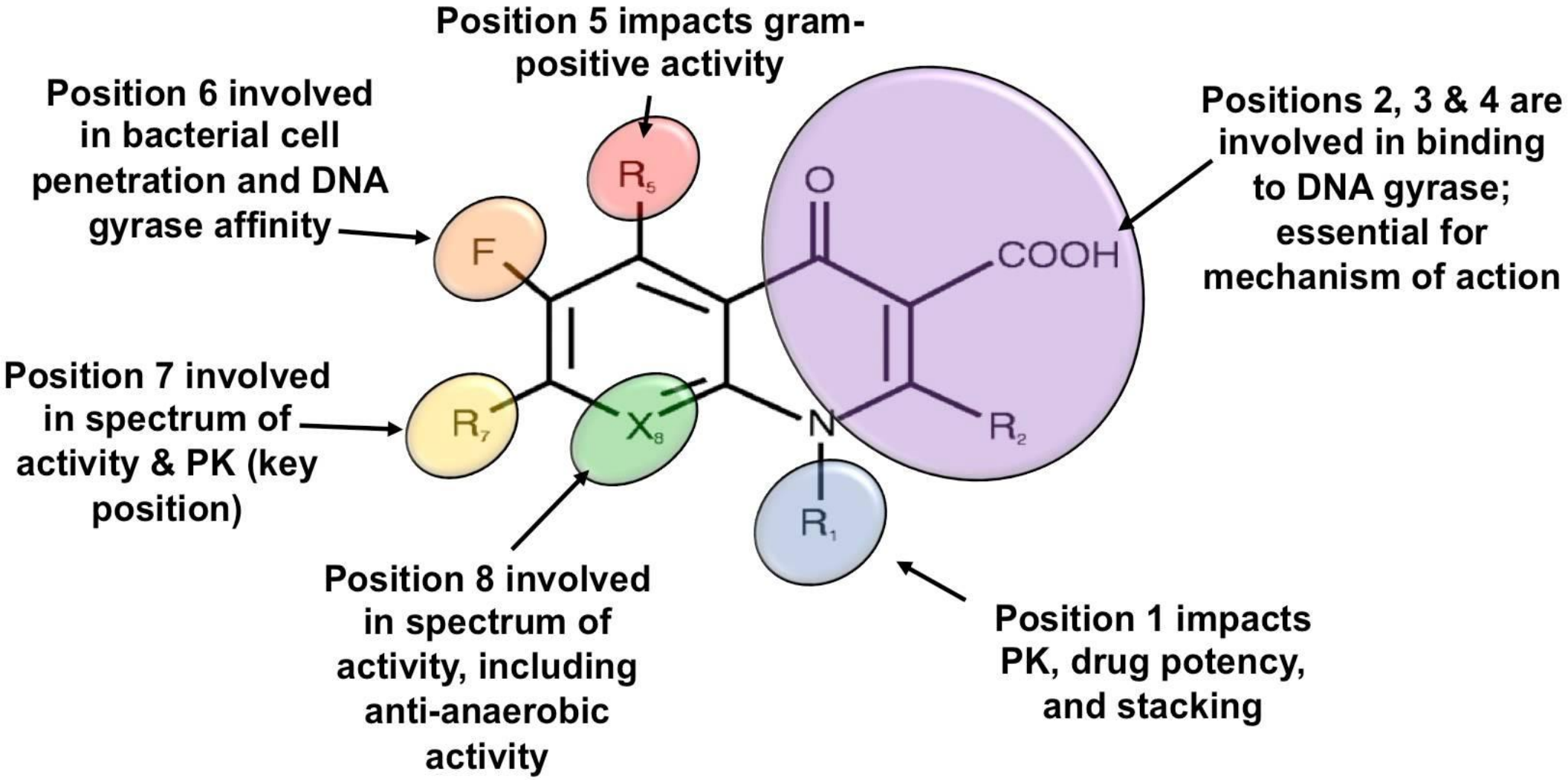


Ципрафлоксацин

Развитие группы препаратов



FQ Structure-Activity Relationship



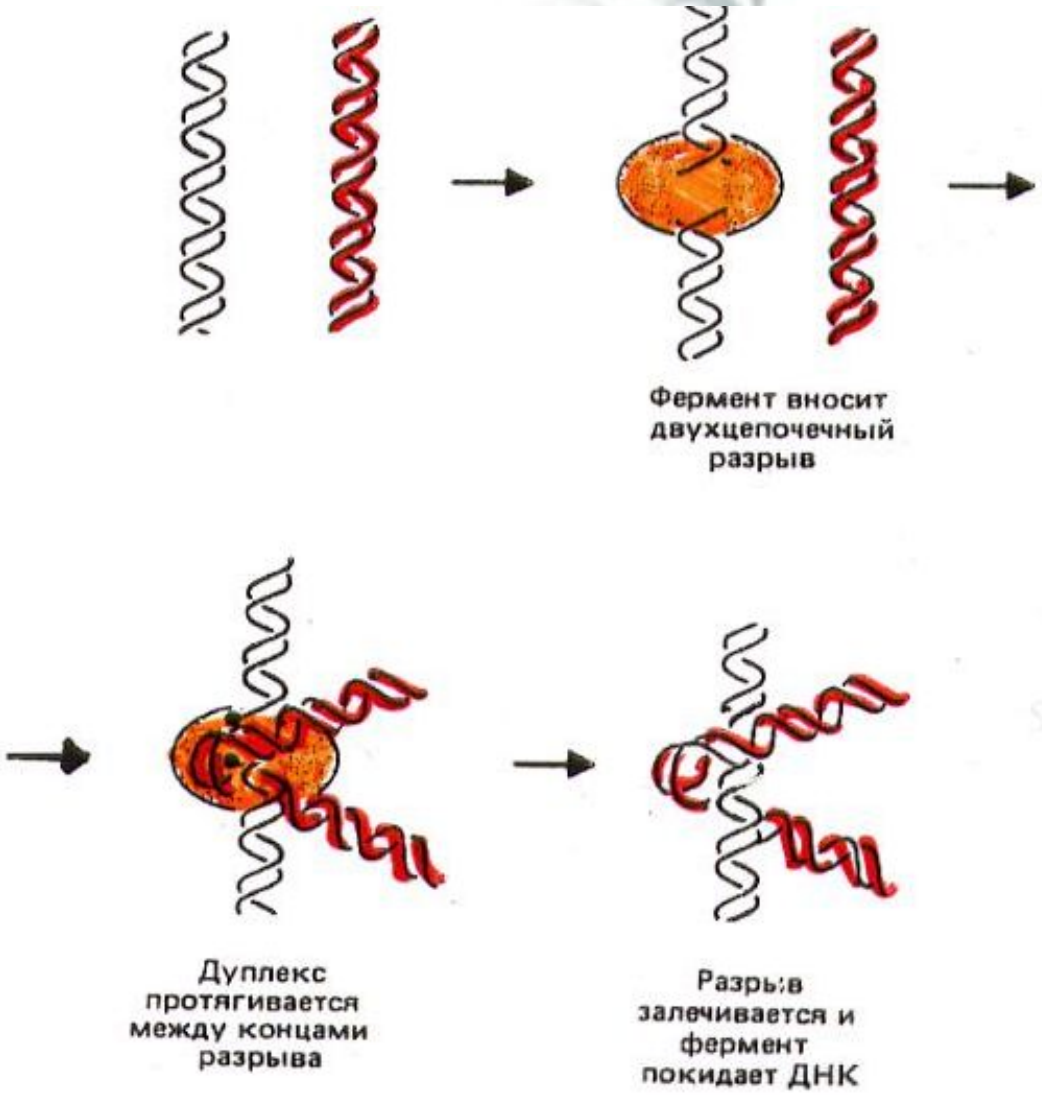
Механизм действия:

- Ингибируют **ДНК-гиразу** и **топоизомеразу IV**, нарушая синтез ДНК.
- Кроме того, антибактериальная активность обусловлена влиянием на РНК бактерий, на стабильность их мембран

Механизм действия:

ДНК-Гираза

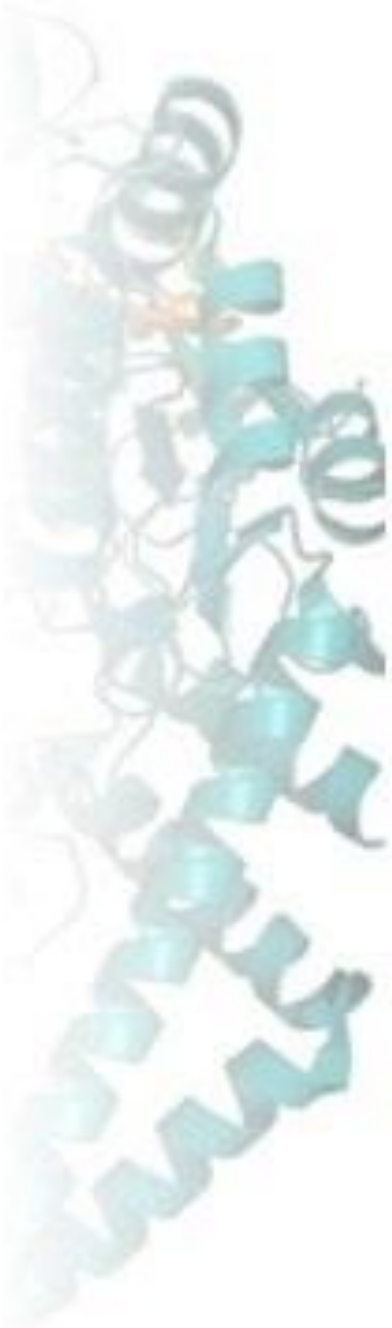
- Состоит из двух доменов 2GyrA and 2GyrB
- Структура закодирована в соответсвующих генах - GyrA and GyrB
- Фермент способен как катенировать, так и декатенировать ДНК.
- Защищает от возникновения структурных изменений перед репликативной вилкой



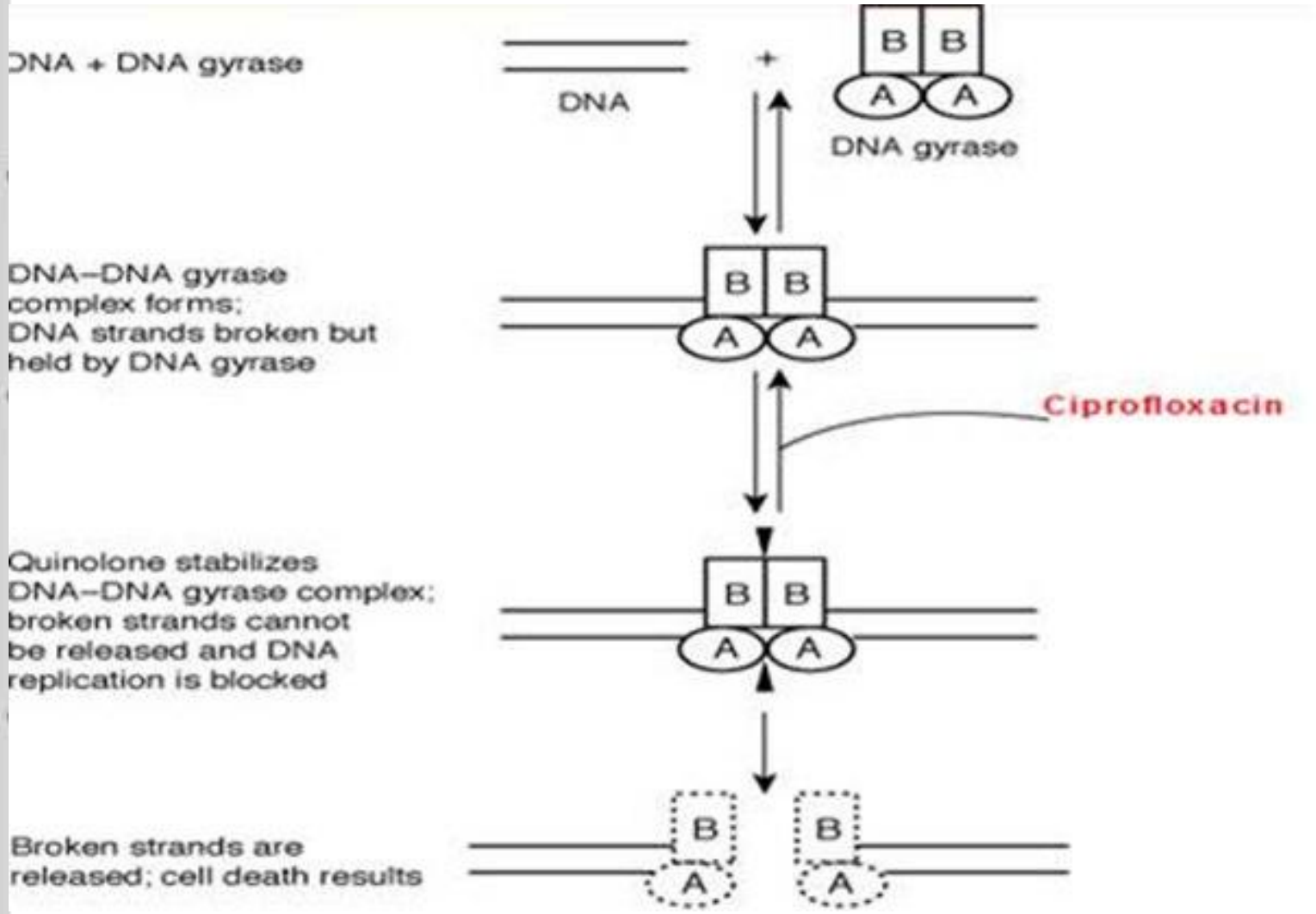
Механизм действия:

Топоизомераза IV

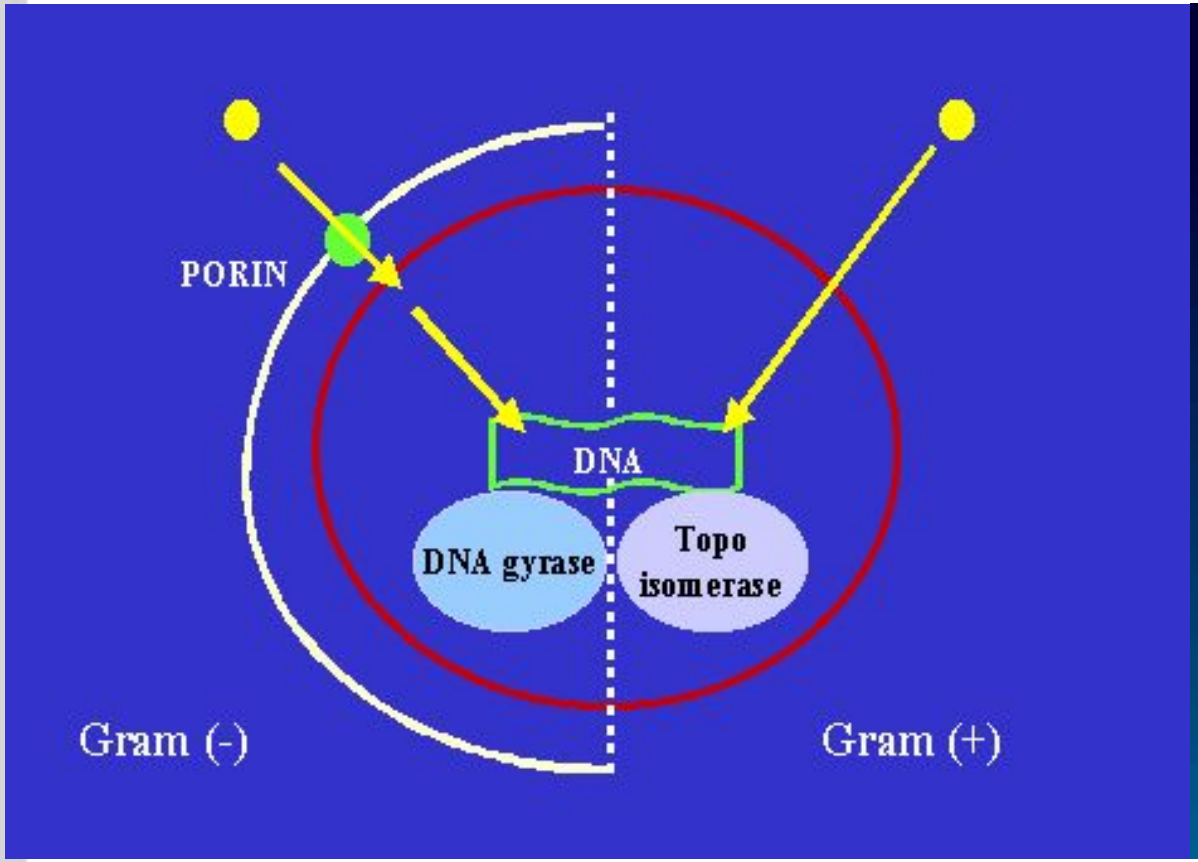
- Состоит из двух доменов ParC и двух доменов ParE
- Структура закодирована в соответсвующих генах – ParC и ParE
- Сильная АТФ-зависимая декатеназа
- Ответственна за удаление суперспирализированыых витков и отделение дочерней ДНК после репликации
- Защищает от возникновения структурных изменений после репликативной вилки

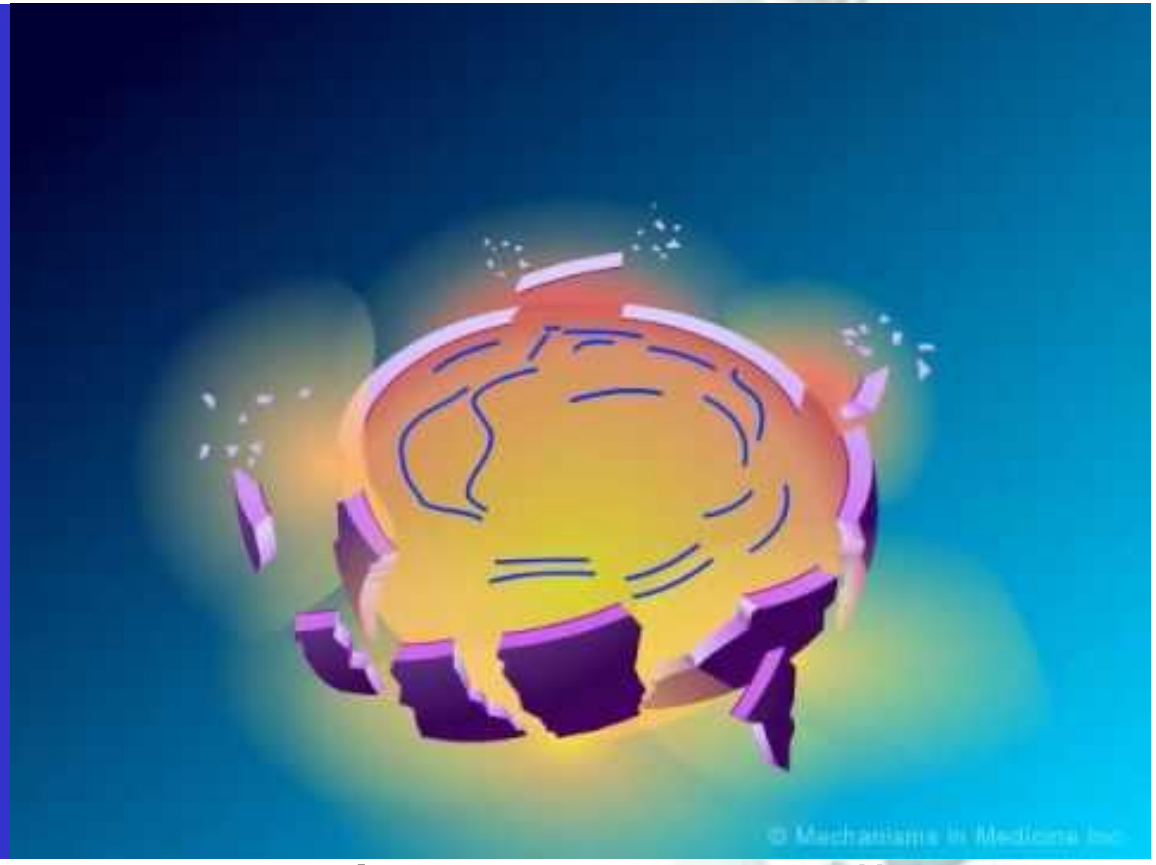


Механизм действия:



Механизм действия:





По типу действия – обладают выраженной **бактерицидной** активностью.

Классификация и спектр активности:

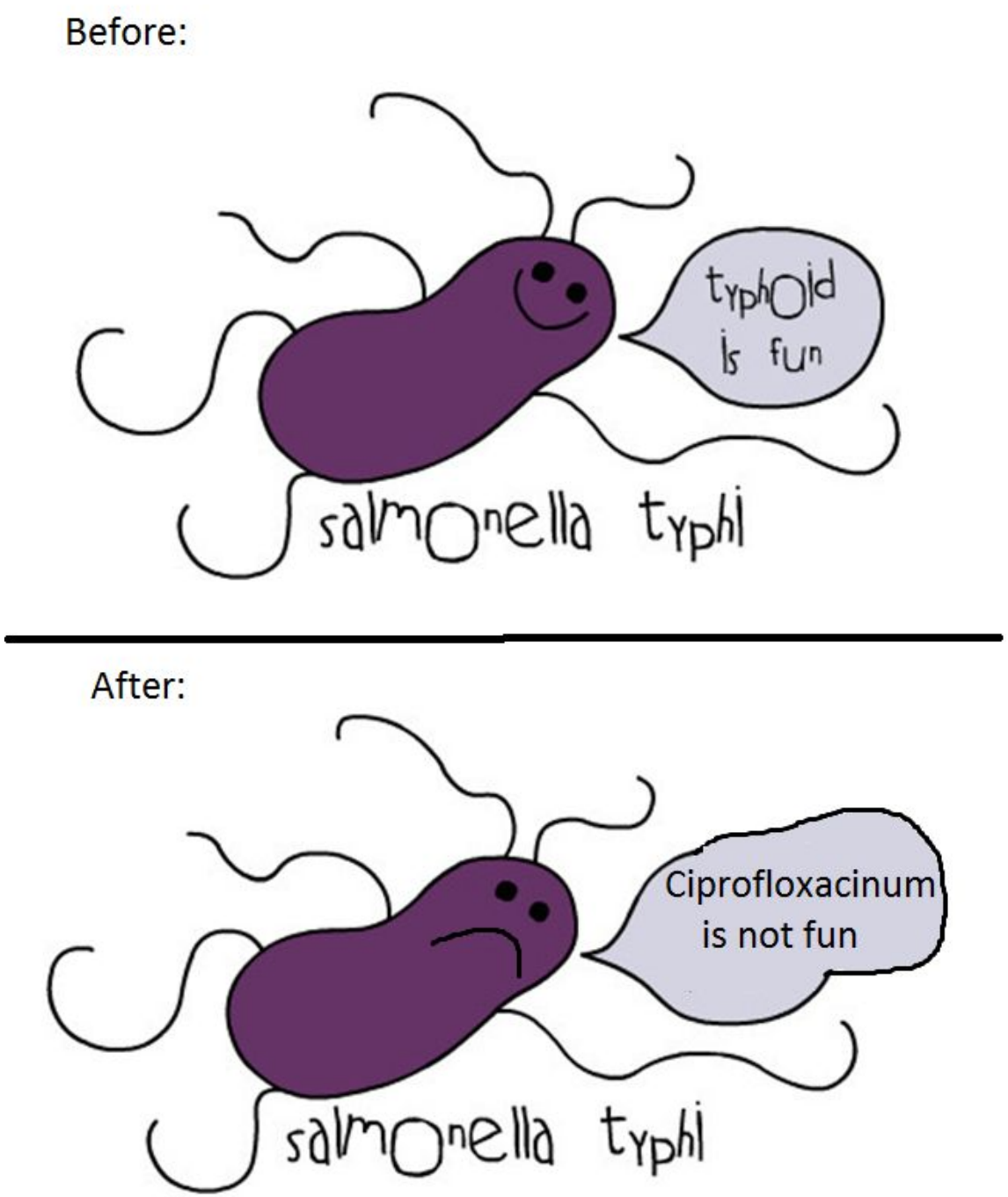
Таблица 1. Классификация хинолонов/фторхинолонов

Поколение	Препарат	Спектр активности
I — нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота	В основном грамотрицательная микрофлора (семейство Enterobacteriaceae)
II — грамотрицательные фторхинолоны	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Пефлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин	Грамотрицательная микрофлора. *S.aureus*, низкая активность против *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae*
III — респираторные фторхинолоны	Левофлоксацин Спарфлоксацин Темафлоксацин*	Активность против *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae*
IV — респираторные + антианаэробные фторхинолоны	Тровафлоксацин* Клинафлоксацин* Моксифлоксацин Гемифлоксацин** BMS-284756**	Активность против *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae*, анаэробов

Примечания: * — отозван с рынка; ** — на стадии клинических испытаний.

Особенности:

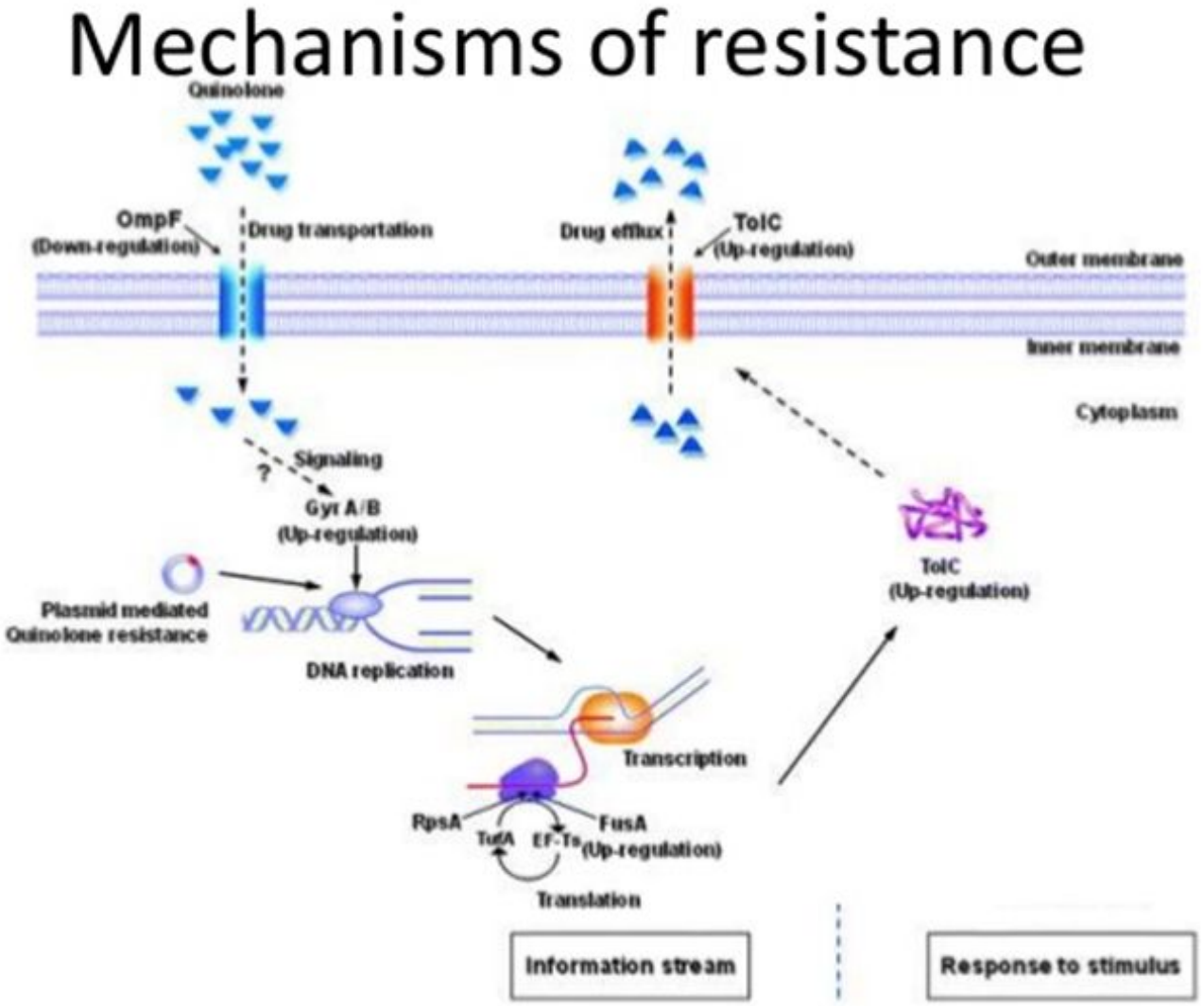
- накапливаются в клетках с макрофагальной активностью в концентрациях больше плазменных в 4-8 раз
- и в их составе проходят через гистогематические барьеры (**включая ГПБ**)
- в низких концентрациях попадают в грудное молоко.
- Способны резко подавлять антифагоцитарные свойства бактерий.
- проявляют



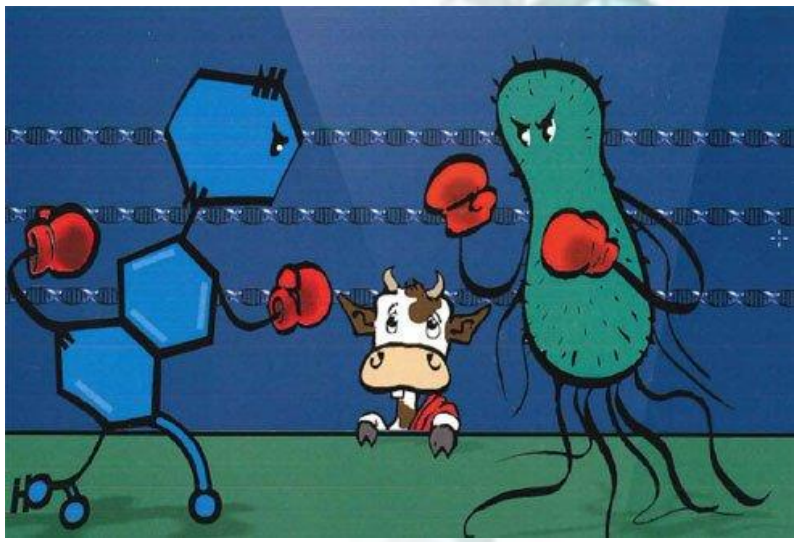
Из этих особенностей вытекают противопоказания

- Беременность
- Кормление грудью
- Детский возраст

Резистентность:



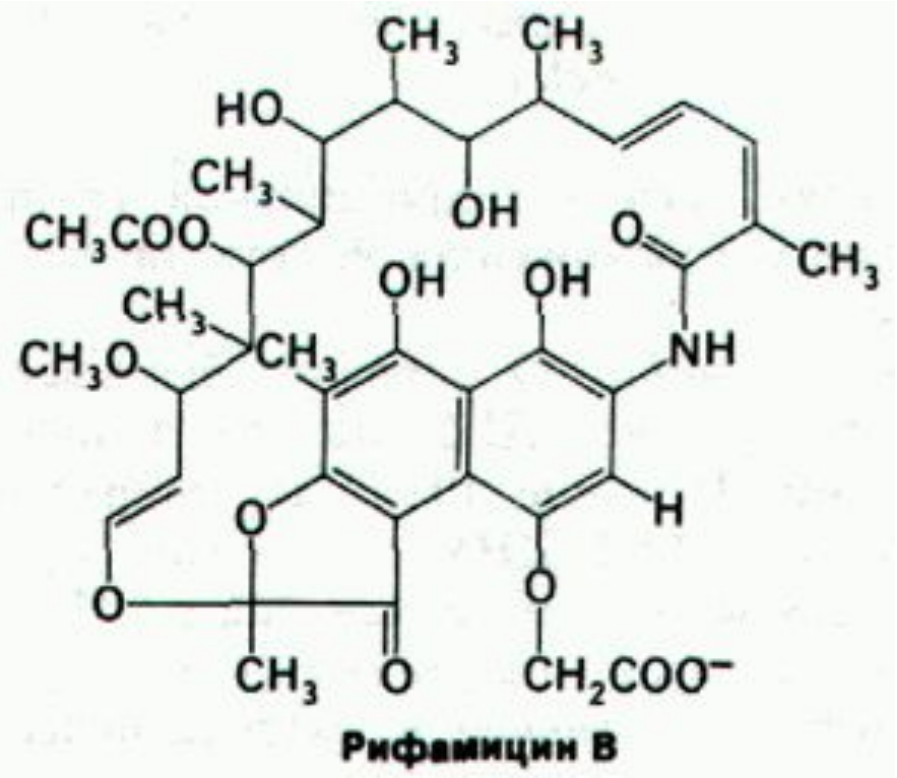
Резистентность к препаратам старших поколений **практически не выявлена.**

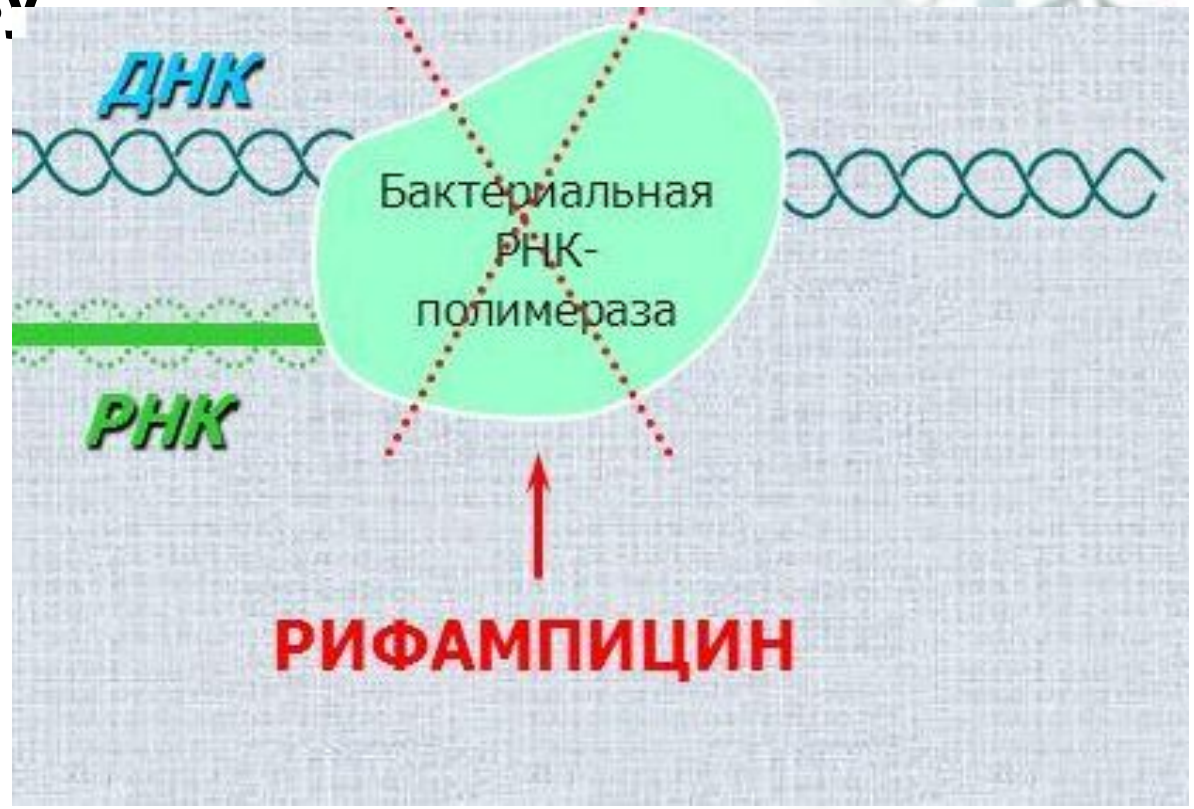


Рифампицин

1957 г. выделены рифампицины.

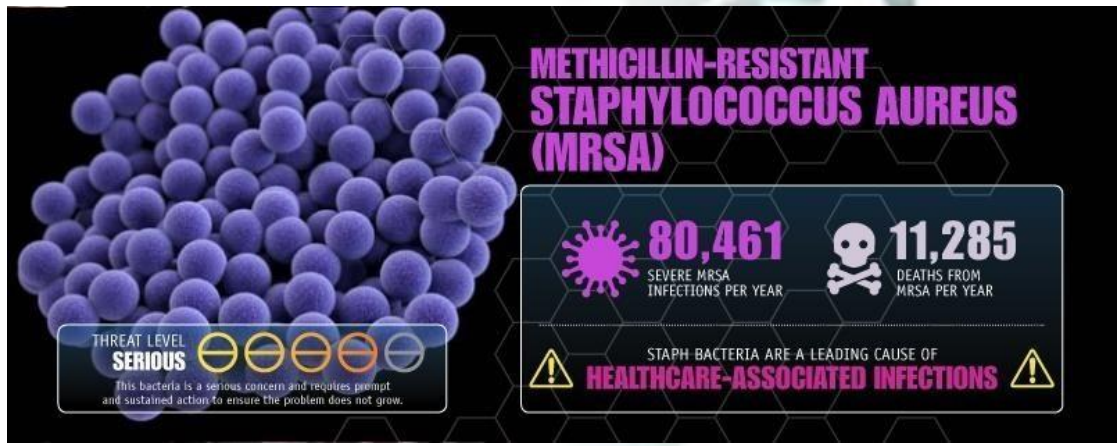
Механизм действия: ингибируют бактериальную **ДНК-зависимую РНК полимеразу**





Спектр активности:

- Микобактерии:*M.tuberculoisis, M.leprae*, "атипичные" микобактерии (*M.avium, M.kansasii, M.marinum* и др.).
- Грам(+) кокки:стрептококки, включая многие пенициллинорезистентные пневмококки;
  стафилококки, включая PRSA и многие MRSA.
  Энтерококки устойчивы.
- Грам(-) кокки: гонококки, менингококки.
- Грам(-) палочки: *H.influenzae* (включая штаммы, устойчивые к ампициллину и хлорамфениколу), легионеллы, *F.tularensis*.
- Бактерии кишечной группы (*E.coli*, сальмонеллы и др.) малочувствительны.



Особенности Рифампицина:

- Быстро развивается устойчивость
- Рифампицин оказывает вирулицидное действие на вирус бешенства, подавляет развитие рабического энцефалита; в связи с этим его используют для комплексного лечения бешенства в инкубационном периоде
- Имеет коричнево красный цвет, способен окрашивать мочу, слезную жидкость, мокроту в красный цвет. ЭТО НЕ