

Тема занятия:
Микробиологические основы
химиопрофилактики и
химиотерапии инфекционных
болезней.

- **Домашнее задание:**

- Основы микробиологии и иммунологии / К.С. Камышева. – Ростов н / Д: Феникс, 2020. с.130-141
- Подготовка реферативных сообщений по теме: «Побочные реакции химиопрепаратов на организм человека».

- Понятие о химиопрепаратах

- **1. Требования, Предъявляемые К Химиотерапевтическим Средствам**

- Одним из крупнейших достижений медицины второй половины XX века является широкое использование *химиотерапии*.
- ***Химиотерапия*** — это лечение *инфекционных и опухолевых заболеваний химическими препаратами*, не являющимися продуктами реакции организма и возбудителя.
- Препараты, используемые для химиотерапии, называются химиотерапевтическими.

- К ним предъявляют ряд требований.

Химиотерапевтический препарат должен обладать:

- *этиотропностью*, т. е. подавлять жизнедеятельность и развитие возбудителя болезни или опухолевых клеток, или уничтожать его в тканях и средах организма.
- Вся химиотерапия в целом всегда является *этиотропной*, т. е. направленной на причину заболевания – микроорганизм-возбудитель заболевания или опухолевую клетку;

- химиопрепараты должны достаточно хорошо *растворяться в воде*, так как только в таком виде они могут быть доставлены во внутреннюю среду организма.
- Для того чтобы соответствовать именно этому условию, для химиотерапии довольно часто используются соответствующие производные основного действующего вещества.
Малорастворимые или нерастворимые вещества пригодны только для местного применения;

- химиотерапевтические препараты, с одной стороны, должны быть достаточно стабильны во внутренней среде организма, но, с другой стороны, они не должны иметь **кумулятивного эффекта** (способности накапливаться в макроорганизме);

- вещества, используемые для химиотерапии, должны быть *безвредны*.

Несмотря на то, что любой химиотерапевтический препарат обладает тем или иным побочным действием на организм человека, это действие должно быть по возможности минимальным, а ***тератогенный*** (способность вызывать образование отклонений в развитии) и ***мутagenный*** (способность вызывать мутации) эффекты по возможности отсутствовать.

- Это требование к качеству химиопрепаратов (безвредность) оценивается **химиотерапевтическим индексом**, который представляет собой *отношение минимальной терапевтической дозы препарата к максимально переносимой*.
- Очевидно, что, чем меньше химиотерапевтический индекс, тем лучше препарат; если же индекс больше или равен 1, то такое вещество не может быть использовано как средство химиотерапии.

- Нередко в клинической практике понятия «**химиотерапия**» и «**антибиотикотерапия**» используются как синонимы.
- Однако это неверно, так как антибиотики – только один из классов химиотерапевтических препаратов, и, следовательно, антибиотикотерапия – только один из видов химиотерапии.
- В настоящее время известно несколько сотен химиотерапевтических препаратов, и постоянно ведется поиск все новых и новых веществ.

- **Характеристика основных групп химиопрепаратов: сульфаниламидов, антибиотиков. Возможные осложнения при химиотерапии.**
- ***По химическому строению выделяют несколько групп химиотерапевтических препаратов.***
- **1. Производные Мышьяка, Сурьмы И Висмута**
- Производные ***мышьяка, сурьмы и висмута*** – это группа химиотерапевтических веществ – производных соответствующих соединений. В настоящее время они практически не используются, хотя эта группа по-прежнему вполне может успешно применяться для местной терапии многих заболеваний.
Эти соединения были первыми препаратами для этиотропной терапии и применялись для лечения паразитарных инфекций (сонная болезнь) и сифилиса.

2. Сульфаниламиды

- **Сульфаниламиды** – к этой группе относятся многочисленные *производные сульфаниловой кислоты*. Они были открыты и используются с 30-х годов XX века, но и к настоящему времени *многие из них достаточно эффективны*:

- сульфаметоксазол (гантанол),
- сульфаметизол (руфол),
- сульфацетамид (альбуцид),
- сульфадиметоксин (препарат пролонгированного действия) и другие.

Механизм их действия состоит в том, что они являются структурными аналогами *парааминобензойной кислоты* и нарушают синтез *фолиевой кислоты*, а через него – синтез ДНК, т. е. являются микробными антиметаболитами (будучи близки по структуре, заменяют то или иное соединение, принимающее участие в микробном метаболизме).

3. Диаминопиримидины

- ***Диаминопиримидины*** – препараты этой группы *также являются антиметаболитами*. Но поскольку они подменяют пиримидиновые основания, то и спектр их действия шире, чем у сульфаниламидов. *К ним относятся:*
 - триметоприм,
 - пириметамин (антипротозойный препарат),
 - тетраоксоприм.

4. Нитрофурановые Препараты

- *Нитрофурановые препараты* – это производные пятичленного гетероциклического соединения – фурана. К ним относятся:
 - фурациллин,
 - фурагин,
 - фуразолидон,
 - нитрофурантоин (фурадонин),
 - нитрофаразон,
 - солафур и другие.

Механизм их действия состоит в одновременной *блокаде* нескольких *ферментных систем* микробной клетки.

• 5. **Хинолоны**

- **Хинолоны** – это группа химиотерапевтических веществ, полученных на основе:

- собственно хинолонов (препараты группы налидиксовой кислоты):

- налидиксовая кислота (неграм, невиврамон),
- цинноксацин (цинобак);

- производных хинолонов:

- 4-аминохинолон (оксолипиновая кислота),
- 8-аминохинолон (нитроксолин– 5-НОК);

- и фторхинолонов:

- офлоксацин (заноцин, таривид),
- норфлоксацин (норбактин),
- ципрофлоксацин (цифран, ципробай, ципролет),
- ломефлоксацин (максаквин).

- Механизм действия хинолонов состоит в *нарушении различных этапов* (репликации, дупликации, транскрипции, репарации) *синтеза ДНК* микробной клетки.
- Несмотря на то, что казалось бы универсальный механизм действия на микробную клетку, фторхинолоны не оказывают влияния на анаэробные бактерии, а налидиксовая кислота активна только в отношении грамотрицательных микроорганизмов (исключая род псевдомонад), что отражено в коммерческом названии одного из препаратов – неграм.

•6. Азолы

- *Азолы* – это группа различных производных имидазола:

- клотримазол (канестен, кандид),
- миконазол (монистат),
- кетоконазол (низорал),
- эконазол (экостатин),

и других азолов, к которым относятся:

- бифиназол (микоспор),
- интраконазол (оругал, споранокс),
- флуконазол (дифлюкан).

- Все препараты этой группы обладают антимикотической активностью.
- Один из механизмов их действия состоит в *ингибировании* биосинтеза стеролов, что приводит к повреждению наружной клеточной мембраны грибов и повышению ее проницаемости.
- Другой механизм их действия состоит в ингибировании синтеза триглицеридов, фосфолипидов, увеличению активности окисления и уменьшению активности ферментов, тормозящих образование свободных радикалов. Последнее ведет к внутриклеточному накоплению перекиси водорода и повреждению клеточных органелл.

- У дрожжеподобных грибов рода *Candida* азолы ингибируют трансформацию *бластоспор* в *инвазивный мицелий*.
 - Среди азолов *выделяются две группы препаратов*:
 - *для местного применения*:
 - поверхностные микозы,
 - кандидозы;
 - *для системного применения*:
 - пневмонии,
 - менингиты,
 - перитониты,
 - сепсис,
 - урогенитальные поражения грибковой этиологии.
- Наиболее эффективным среди последних считается дифлюкан.

•7. Антибиотики

- *Антибиотики* – это группа соединений природного происхождения или их полусинтетических и синтетических аналогов, обладающих антимикробным или противоопухолевым действием.

К настоящему времени известно несколько сотен подобных веществ, но лишь немногие из них нашли применение в медицине.

- **Классификация Антибиотиков**
- **1. Основные Классификации Антибиотиков**
- В основу *классификации антибиотиков* также положено несколько разных принципов.
По способу получения их делят на:
 - природные;
 - синтетические;
 - полусинтетические (на начальном этапе получают естественным путем, затем синтез ведут искусственно).

•Продуцентами большинства антибиотиков являются:

- актиномицеты,
- плесневые грибы;

НО ИХ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ И ИЗ:

- бактерий (полимиксины),
- высших растений (фитонциды)
- тканей животных и рыб (эритроин, эктерицид).

По направленности действия :

- антибактериальные;
- противогрибковые;
- противоопухолевые.

- ***По спектру действия*** (числу видов микроорганизмов, на которые действуют антибиотики) *они делятся на:*
 - препараты широкого спектра действия (цефалоспорины 3-го поколения, макролиды);
 - препараты узкого спектра действия (циклосерин, линкомицин, бензилпенициллин, клиндамицин).

Заметим, что препараты узкого спектра в некоторых случаях могут быть предпочтительнее, так как не подавляют нормальную микрофлору.

• 2. Классификация По Химическому Строению

• По химическому строению антибиотики делятся на:

1. **Бета-лактамы** – основу из молекулы составляет бета-лактамное кольцо.

• *К ним относятся:*

– **пенициллины** – это группа природных и полусинтетических антибиотиков, молекула которых содержит 6-аминопенициллановую кислоту, состоящую из двух колец – тиазолидинового и бета-лактамного. Среди них выделяют:

- биосинтетические (пенициллин G – бензилпенициллин),
- аминопенициллины (амоксциллин, ампициллин, бекампициллин),

- полусинтетические «антистафилококковые» пенициллины (оксациллин, метициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин), основное преимущество которых – устойчивость к микробным бета-лактамазам, в первую очередь, стафилококковым;

- – ***цефалоспорины*** — это природные и полусинтетические антибиотики, полученные на основе 7-аминоцефалоспориновой кислоты и содержащие цефемовое (также бета-лактамное) кольцо, т. е. по структуре они близки к пенициллинам.
- *Они делятся на цефалоспорины:*
 - 1-го поколения:* цеפורин, цефалотин, цефалексин;
 - 2-го поколения* – цефазолин (кефзол), цефамезин, цефамандол (мандол);
 - 3-го поколения* – цефуросим (кетоцеф), цефотаксим (клафоран), цефуросим асетил (зиннат), цефтриаксон (лонгацеф), цефтазидим (фортум);
 - 4-го поколения* – цефепим, цефпиром (цефром, кейтен) и другие.

- – **монобактамы** – азтреонам (азактам, небактам);
 - **карбопенемы** — меропенем (меронем) и имипинем.
- При чем имипинем применяют только в комбинации со специфическим ингибитором почечной дегидропептидазы циластатином – имипинем/циластатин (тиенам);

- **2. *Аминогликозиды*** – они содержат аминосахара, соединенные гликозидной связью с остальной частью (агликоновым фрагментом) молекулы.
- К ним относятся:
- стрептомицин, гентамицин (гарамицин), канамицин, неомицин, мономицин, сизомицин, тобрамицин (тобра) и полусинтетические аминогликозиды – спектиномицин, амикацин (амикин), нетилмицин (нетиллин);

- **3. *Тетрациклины*** – основу молекулы составляет полифункциональное гидронафтаценовое соединение с родовым названием тетрациклин.
- Среди них имеются природные тетрациклины – тетрациклин, окситетрациклин (клинимицин) и полусинтетические тетрациклины – метациклин, хлортетрин, доксициклин (вибрамицин), миноциклин, ролитетрациклин;

- 4. **Макролиды** – препараты этой группы содержат в своей молекуле макроциклическое лактоновое кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками.
- К ним относятся: эритромицин, олеандомицин, рокситромицин (рулид), азитромицин (сумамед), кларитромицин (клацид), спирамицин, диритромицин;

- **5. Линкозамиды** – к ним относятся:
линкомицин и клиндамицин.
Фармакологические и биологические свойства этих антибиотиков очень близки к макролидам, и, хотя в химическом отношении это совершенно иные препараты, некоторые медицинские источники и фармацевтические фирмы – производители химиопрепаратов, например, делацина С, относят линкозамиды к группе макролидов;

- **6. Гликопептиды** – препараты этой группы в своей молекуле содержат замещенные пептидные соединения. К ним относятся: ванкомицин (ванкацин, диатрацин), тейкопланин (таргоцид), даптомицин;

7. Полипептиды – препараты этой группы в своей молекуле содержат остатки полипептидных соединений, к ним относятся: грамицидин, полимиксины М и В, бацитрацин, колистин;

- **8. *Полиены*** – препараты этой группы в своей молекуле содержат несколько сопряженных двойных связей. К ним относятся:
амфотерицин В, нистатин, леворин, натамицин;
- **9. *Антрациклинновые антибиотики*** – к ним относятся противоопухолевые антибиотики – доксорубицин, карминомицин, рубомицин, акларубицин.

- Есть еще несколько достаточно широко используемых в настоящее время в практике антибиотиков, не относящихся ни к одной из перечисленных групп – фосфомицин, фузидиевая кислота (фузидин) рифампицин.

В основе антимикробного действия антибиотиков, как и других химиотерапевтических средств, лежит нарушение метаболизма микробных клеток.

Механизм Антимикробного Действия

По механизму антимикробного действия антибиотики можно разделить на несколько групп:

- *ингибиторы синтеза клеточной стенки (муреина):*
 - *Бета-лактамы* антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбопенемы).
 - *Гликопептиды* (ванкомицин, клиндамицин).

При этом *механизм блокады синтеза* бактериальной клеточной стенки ванкомицином отличается от такового у пенициллинов и цефалоспоринов, и, соответственно, не конкурирует с ними за места связывания.

- Поскольку пептидогликана нет в стенках животных клеток, то эти антибиотики обладают очень низкой токсичностью для макроорганизма, и их можно применять в высоких дозах (*мегатеерапия*);

- вызывающие повреждение цитоплазматической мембраны — эти повреждения могут быть самыми различными – блокирование фосфолипидных или белковых компонентов, нарушение проницаемости клеточных мембран, изменение мембранного потенциала и т. д. *К таким антибиотикам относятся:*
 - полиеновые,
 - полипептидные антибиотики.

При этом полиеновые антибиотики обладают ярко выраженной противогрибковой активностью, изменяя проницаемость клеточной мембраны путем взаимодействия (блокирования) со стероидными компонентами, входящими в ее состав именно у грибов, а не бактерий;

- подавляющие белковый синтез — нарушение синтеза белка может происходить на всех уровнях, начиная с процесса считывания информации с ДНК и кончая взаимодействием с рибосомами – блокирование связывания транспортной т-РНК с 30S субъединицами рибосом (аминогликозиды), с 50S субъединицами рибосом (макролиды) или с информационной и-РНК (на 30S субъединице рибосом – тетрациклины). *Эта группа антибиотиков – самая многочисленная, в нее входят:*
 - аминогликозиды,
 - макролиды,
 - тетрациклины,
 - хлорамфеникол (левомицетин), нарушающий синтез белка микробной клеткой на стадии переноса аминокислот на рибосомы.

- Интересно отметить, что аминогликозид гентамицин, угнетая белковый синтез в бактериальной клетке, способен нарушать синтез белковой оболочки вирусов, и поэтому может обладать противовирусным действием;
 - ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот — эти антибиотики обладают не только антимикробной, но и цитостатической активностью, и поэтому используются как противоопухолевые средства. Один из антибиотиков относящихся к этой группе – рифампицин, ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу, и тем самым блокирует синтез белка на уровне транскрипции.

• 2. Осложнения Химиотерапии Со Стороны Макроорганизма

- Все основные осложнения при химиотерапии можно разделить на 2 группы:
 - осложнения терапии со стороны микроорганизма;
 - осложнения со стороны **макроорганизма:**
 - **аллергические реакции** – это наиболее известные и наиболее часто встречающиеся осложнения химиотерапии. При этом степень выраженности аллергии может быть различна – от легких форм до тяжелых проявлений, вплоть до анафилактического шока.
- Как правило, наличие аллергической реакции на один из препаратов той или иной группы, например, хинолиновых производных, является абсолютным противопоказанием для использования и других препаратов этой группы, так как возможна перекрестная гиперчувствительность;

- – **прямое токсическое (органотоксическое) действие химиопрепаратов** – так, противоопухолевые антибиотики обладают гемато-, гепато– и кардиотоксичностью, а все аминогликозиды – ототоксичностью и нефротоксичностью. Установлено, что один из самых популярных и широко рекламируемых фторхинолонов – ципрофлоксацин (ципробай) может оказать токсическое действие на центральную нервную систему, а фторхинолоны в целом обуславливать появление артропатий.
- У препаратов группы тетрациклинов органотоксическое действие проявляется в нарушении формирования зубов и костей у плода, детей и подростков, гипоплазии эмали и желтой окраске зубов;

- **побочное токсическое (органотропные) эффекты** — эти осложнения связаны не с прямым, а опосредованным действием химиопрепаратов на различные системы макроорганизма.
- Нитрофурановый препарат фурагин, например, проникая через плаценту, может вызвать гемолитическую анемию плода из-за незрелости его ферментных систем.
- Хлорамфеникол (левомицетин) может подавлять синтез белков не только в микробной клетке, но и в клетках костного мозга, вызывая у части больных развитие стойкой лейкопении.
- Антибиотики, действующие на синтез белка и нуклеиновый обмен, всегда угнетают иммунную систему человека;

- – оценивая влияние антибиотиков на функциональную активность иммунной системы, следует помнить, что все антимикробные агенты снижают напряженность постинфекционного иммунитета, т. к. задерживая размножение возбудителя заболевания, снижают интенсивность антигенного раздражения.
- Тетрациклины, рифампицин, аминогликозиды и изониазид угнетают иммунную систему, в то же время большинство бета-лактамовых антибиотиков, полимиксин таким действием не обладают.
- Однако, ряд бета-лактамовых антибиотиков, например, цефалоспорины 4-го поколения – цефпиром, а также макролиды, фторхинолоны усиливают фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, а цефтазидим при системном применении и биопарокс – при местном – обладают истинной иммуностимулирующей активностью.

- – **реакции обострения** — применение бактерицидных антибиотиков в первые дни заболевания при общем тяжелом состоянии больного нередко приводит к резкому ухудшению его состояния. Вплоть до развития инфекционно-токсического шока.
- В основе этого явления лежит массовая гибель возбудителей, сопровождающаяся освобождением большого количества эндотоксина и других токсических продуктов распада бактериальных клеток.
- Такие выраженные реакции обострения чаще развиваются у детей, так как процессы детоксикации у них развиты слабее, чем у взрослых;

- Как и всякие лекарственные средства, практически каждая группа антимикробных химиопрепаратов может оказывать побочное действие, причем и на макроорганизм, и на микробы, и на другие лекарственные средства.

• Побочное воздействие на микроорганизмы.

- Применение антимикробных химиопрепаратов оказывает на микробы не только прямое угнетающее или губительное воздействие, но также может привести к формированию атипичных форм микробов (например, к образованию L-форм бактерий или изменению других свойств микробов, что значительно затрудняет диагностику инфекционных заболеваний) и персистирующих форм микробов.
- Широкое использование антимикробных лекарственных средств ведет также к формированию антибиотикозависимости (редко) и лекарственной устойчивости — антибиотикорезистентности (достаточно часто).