

**Тульский государственный
университет**

Противомикробные препараты

**Медицинский институт
Лечебный факультет**

Химиотерапевтические препараты – это лекарственные вещества, используемые для подавления жизнедеятельности и уничтожения микроорганизмов в тканях и средах больного, обладающие избирательным, этиотропным действием.

□ **По направленности действия химиотерапевтические препараты делят на:**

- ✓ противопротозойные;
- ✓ противогрибковые;
- ✓ противовирусные;
- ✓ антибактериальные.

Группы химиотерапевтических препаратов по химическому строению

сульфанил-амиды	Производные нитрофурана	Хинолоны	Азолы	Диамино-пиримидины	Анти-биотики
Они нарушают процесс получения микробами необходимых для жизни и развития ростовых факторов – фолиевой кислоты и др. веществ	Механизм действия состоит в блокировании нескольких ферментных систем микробной клетки	Нарушают различные этапы синтеза ДНК микробной клетки.	Ингибируют биосинтез стероидов, что приводит к повреждению наружной клеточной мембраны грибов и повышению ее проницаемости	Нарушают метабо-лизм микробной клетки	это группа соединений природного происхождения или их синтетических аналогов

Примеры

стрептоцид, норсульфазол, сульфаметизол, сульфаметак-сазол	фурацилин, фурагин, фуразолидон, нитрофуразон и др.	налидиксовая кислота, цинкоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин	клотримазол, кетоконазол, флуконазол и др.	триметоприм пириметамин	
--	---	---	--	-------------------------	--

Антибиотики – это химиотерапевтические препараты из химических соединений биологического происхождения (природные), а также их полусинтетические производные и синтетические аналоги, которые в низких концентрациях оказывают избирательное повреждающее или губительное действие на микроорганизмы и опухоли.

Требования, предъявляемые к антибактериальным препаратам:

- Они должны растворяться в воде, поскольку только в таком виде могут быть доставлены во внутреннюю среду организма.
- Препараты должны быть достаточно стабильны во внутренней среде организма, но не накапливаться в нем.
- Антибактериальные препараты должны быть безвредны, минимальные побочные действия и отсутствовать тератогенные и мутагенные эффекты.

Классификация антибиотиков по основным принципам:

По способу получения

(природные, синтетические и полусинтетические).

По направленности действия

(антибактериальные, противогрибковые, противоопухолевые).

По числу видов

(широкоспекторные, узкого спектра действия).

По происхождению

продуцентами большинства антибиотиков являются грибы (плесневые- пенициллин, стрептомицин, тетрациклин), бактерии (полимиксин, грамицидин), высшие растения (фитонциды чеснока и лука), ткани животных и рыб (лизоцим, интерферон).

По химическому строению:

бета-лактамы, гликопептиды, аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, линкозамиды, левомицетин, рифамицины, полипептиды, полиены, разные антибиотики.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Пенициллины:

1. Природные пенициллины

Бензилпенициллин

Феноксиметилпенициллин (для орального применения)

2. Полусинтетические пенициллины

Устойчивые к пенициллиназам: клоксациллин, оксациллин, метициллин

Карбоксипенициллины: карбенициллин, тикарциллин

Уреидопенициллины: антисинегнойные — азлоциллин, пиперациллин

Аминопенициллины: ампициллин, амоксициллин

Комбинированные препараты, содержащие ингибиторы бета-лактамаз: амоксициллин+клавулановая кислота, ампициллин+сульбактам, пиперациллин+тазобактам, тикарциллин+клавулановая кислота

Цефалоспорины:

1-е поколение: цефалотин, цефазолин, цефалексин, цефаклор, цефадроксил

2-е поколение: цефуроксим, цефметазол, цефотиам, цефамандол, цефокситин

3-е поколение: цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефтизоксим, цефиксим

4-е поколение: цефпиром, цефепим

Цефамицины: цефокситин, цефотетан

Монобактамы: азтреонам

Карбапенемы: имипенем, меропенем

Гликопептиды: ванкомицин, тейкопланин

Полимиксины: полимиксин В, полимиксин Е (колистин)

Макролиды: эритромицин, азитромицин, кларитромицин, спирамицин, олеандомицин

Тетрациклины: тетрациклин, доксициклин, окситетрациклин

Аминогликозиды: стрептомицин, гентамицин, амикацин, тобрамицин, канамицин

Анзамицины: рифамицин, рифампицин, рифабутин

Хинолоны: налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота

Фторхинолоны: офлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин

Сульфаниламиды*: сульфадимидин, сульфадиметоксин, сульфаметоксазол

Нитрофураны: фурагин, фуразолидон, нитрофурантоин

Нитроимидазолы: метронидазол, тинидазол, орнидазол

Производные хиноксолина: диоксидин, хиноксидин

Линкозамиды: линкомицин, клиндамицин

Пиримидины: триметоприм*, пириметамин

Амфениколы: хлорамфеникол (левомицетин)

*Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол с триметопримом)

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1-я группа — препараты высокой эффективности: изониазид, рифампицин

2-я группа — препараты средней эффективности: стрептомицин, канамицин, флоримицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, протионамид

3-я группа — препараты низкой эффективности: ПАСК, тиацетазон

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Полиеновые антибиотики: нистатин, амфотерицин В, леворин

Азолы (имидазолы, триазолы): клотримазол, кетоконазол, миконазол, флуконазол

Аллиламины: тербинафин (ламизил)

Другие: гризеофульвин, флуцитозин (фторцитозин)

Пентамидин, ко-тримоксазол (при пневмоцистозе)

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Амантадин, ремантадин, ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, валацикловир, видарабин, идоксуридин, трифторидин, рибавирин, фоскарнет, зидовудин (азидотимидин), диданозин

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Инфекция

Малярия

Препараты

Гистошизотропные: примахин, хлоридин

Гематошизотропные: хлорохин (хингамин), мефлохин, хинин, пириметамин, прогуанил

Амебиаз

Метронидазол, йодохинол

Лямблиоз

Метронидазол

Трихомоноз

Метронидазол, тинидазол,

Лейшманиоз

Пентамидин, амфотерицин В, солюсурмин

Трипаносомоз

Сурамин, пентамидин

Бабезиоз

Хинин + клиндамицин

Токсоплазмоз

Пириметамин, триметоприм, ко-тримоксазол, спирамицин

Циклоспоридиоз

Метронидазол, ко-тримоксазол

Криптоспоридиоз

Спирамицин

Изоспороз

Фансидар, пириметамин

Балантидиаз

Метронидазол, йодохинол

Микроспоридиоз

Метронидазол

Бластоцистоз

Метронидазол

Ингибиторы синтеза клеточной

стенки

Пенициллины
Монобактамы
Цефалоспорины
Карбапенемы
Гликопептиды
Бацитрацин
Циклосерин

Ингибиторы синтеза белка

ингибиторы 30S-субъединиц рибосом

Тетрациклины
Аминогликозиды

ингибиторы 50S-субъединиц рибосом

Макролиды
Хлорамфеникол
Линкомицин

Ингибиторы функций

цитоплазматической мембраны

Полимиксины

Антиметаболиты

(метаболизм фолиевой кислоты)

Сульфонамиды
Триметоприм

Ингибиторы синтеза

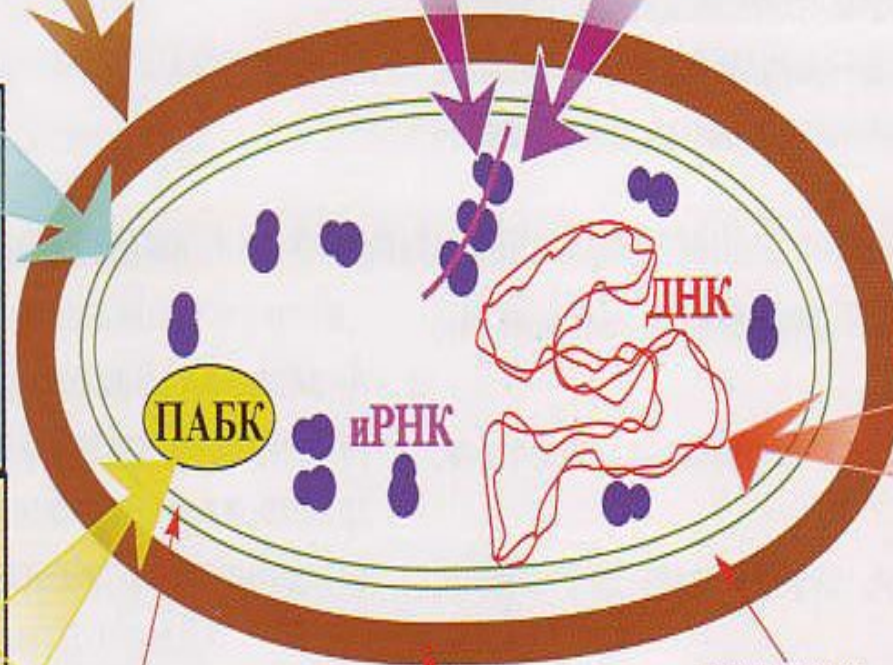
нуклеиновых кислот

Рифампицин

(ингибитор ДНК-зависимой РНК-полимеразы; нарушение транскрипции)

Хинолоны

(ингибитор ДНК-гиразы; нарушение репликации ДНК)



цитоплазматическая мембрана

клеточная стенка

периплазма (бета-лактамаза, аминогликозидмодифицирующие ферменты)

По химической структуре антибиотики сгруппированы в семейства (классы):

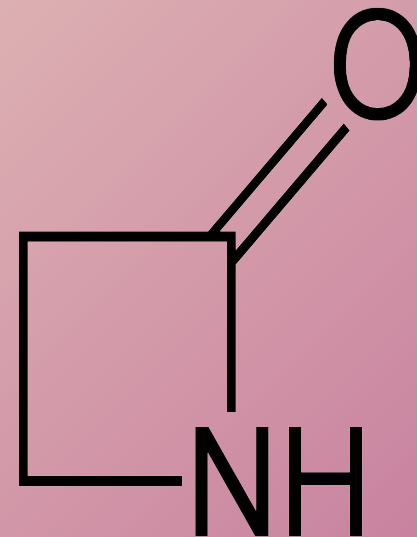
- бета-лактамы (*пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы*)
- Гликопептиды
- аминогликозиды
- тетрациклины
- макролиды (и азакиды)
- линкозамиды
- левомицетин (*хлорамфеникол*)
- рифамицины
- полипептиды
- полиены
- разные антибиотики (*фузидиевая кислота, фузафунжин и др.*)

Бета-лактамы.

Основу молекулы составляет бета-лактамное кольцо, при разрушении которого препараты теряют свою активность; тип действия — бактерицидный.

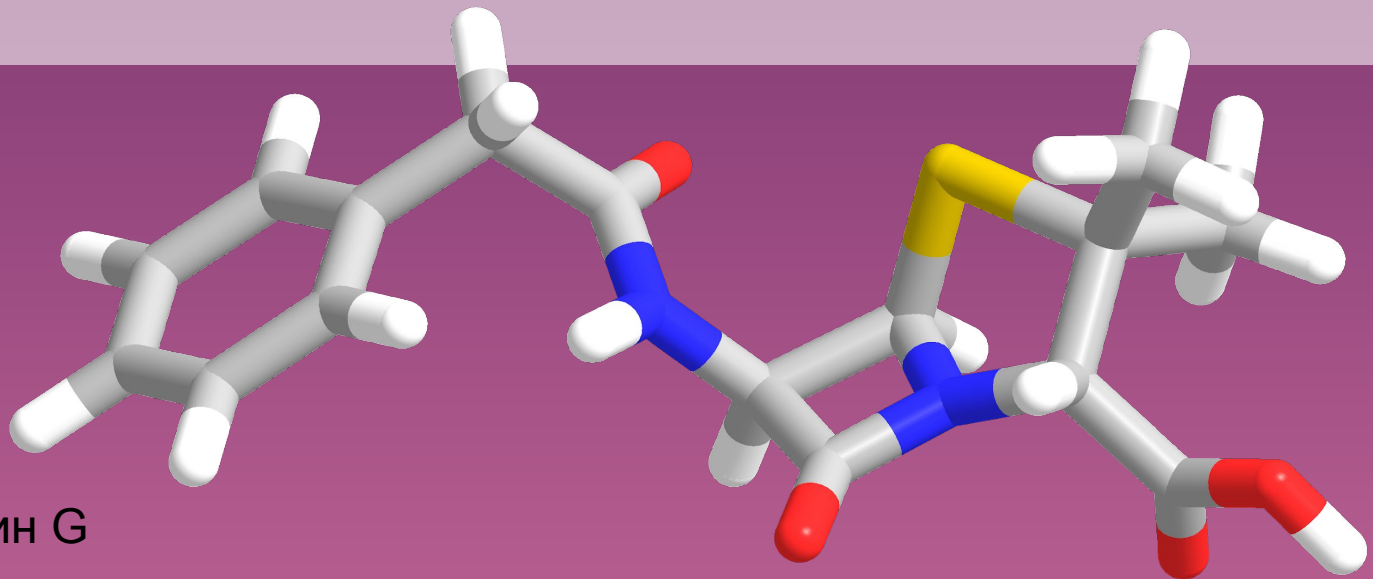
Антибиотики этой группы подразделяют на:

- пенициллины,
- цефалоспорины,
- карбапенемы,
- монобактамы.



Пенициллины.

Природный препарат — *бензилпенициллин* (пенициллин G) — активен против грамположительных бактерий, однако имеет много недостатков: быстро выводится из организма, разрушается в кислой среде желудка, инактивируется пенициллиназами — бактериальными ферментами, разрушающими бета-лактамное кольцо.



пенициллин G

Полусинтетические пенициллины, полученные путем присоединения к основе природного пенициллина — 6-аминопенициллановой кислоте — различных радикалов, имеют преимущества перед природным препаратом, в том числе широкий спектр действия:

- депо-препараты (*бициллин*), действует около 4 недель (создает депо в мышцах), применяется для лечения сифилиса, профилактики рецидивов ревматизма;
- кислотоустойчивые (*феноксиметилпенициллин*), для перорального приема;
- пенициллиназоустойчивые (*метициллин, оксациллин*), но у них довольно узкий спектр;
 - широкого спектра (*ампициллин, амоксициллин*);
 - антисинегнойные (*карбоксипенициллины* — *карбенициллин, уреидопенициллины* — *пиперациллин, азлоциллин*);

- комбинированные (амоксциллин + клавулановая кислота, ампициллин+сульбактам). В состав этих препаратов включены ингибиторы ферментов — бета-лактамаз (клавулановая кислота и др.), которые тоже содержат в своей молекуле бета-лактамное кольцо; их противомикробная активность очень низка, но они легко связываются с этими ферментами, ингибируют их и таким образом защищают молекулу антибиотика от разрушения.

Цефалоспорины.

Спектр действия широкий, но более активны в отношении грамотрицательных бактерий. По последовательности внедрения различают 4 поколения (генерации) препаратов, которые отличаются по спектрам активности, устойчивости к бета-лактамазам и некоторым фармакологическим свойствам, поэтому препараты одного поколения не заменяют препараты другого поколения, а дополняют.

- 1-е поколение (*цефазолин, цефалотин и др.*) — более активны в отношении грамположительных бактерий, разрушаются бета-лактамазами;
- 2-е поколение (*цефуроксим, цефаклор и др.*) — более активны в отношении грамотрицательных бактерий, более устойчивы к бета-лактамазам;
- 3-е поколение (*цефотаксим, цефтазидим и др.*) — более активны в отношении грамотрицательных бактерий, высоко резистентны к действию бета-лактамаз;
- 4-е поколение (*цефепим и др.*) — действуют в основном на грамположительные, некоторые грамотрицательные бактерии и синегнойную палочку, резистентны к действию бета-лактамаз.

Карбапенемы (*имипенем и др.*) — из всех бета-лактамов имеют самый широкий спектр действия и резистентны к бета-лактамазам.

Монобактамы (*азтреонам и др.*) — резистентны к бета-лактамазам. Спектр действия узкий (очень активны против грамотрицательных бактерий, в том числе против синегнойной палочки).

ГЛИКОПЕПТИДЫ (*ванкомицин и тейкопланин*) — это крупные молекулы, которым трудно пройти через поры грамотрицательных бактерий. Вследствие этого спектр действия ограничивается грамположительными бактериями. Их используют при резистентности или аллергии к бета-лактамам, при псевдомембранозном колите, вызываемом *Clostridium difficile*.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ — соединения, в состав молекулы которых входят аминосахара.

Первый препарат — стрептомицин — был получен в 1943 г. Ваксманом как средство для лечения туберкулеза. Сейчас различают несколько поколений препаратов: (1) *стрептомицин, канамицин и др.*, (2) *гентамицин*, (3) *сизомицин, тобрамицин и др.* Препараты бактерицидны, спектр действия — широкий (особенно активны против грамотрицательных бактерий, действуют на некоторых простейших).

ТЕТРАЦИКЛИНЫ — это семейство крупномолекулярных препаратов, имеющих в своем составе четыре циклических соединения. В настоящее время, в основном, применяют полусинтетические, например *доксциклин*. Тип действия — статический. Спектр действия — широкий (особенно часто используются для лечения инфекций, вызванных внутриклеточно расположенными микробами: риккетсиями, Хламидиями, Микоплазмами, бруцеллами, легионеллами).

МАКРОЛИДЫ (и азалиды) — это семейство больших макроциклических молекул.

Эритромицин — наиболее известный и широко используемый антибиотик. Более новые препараты: *азитромицин*, *klarитромицин* (их можно применять всего 1—2 раза в сутки).

Спектр действия — широкий, включая внутриклеточные микроорганизмы, легионеллы, гемофильную палочку. Тип действия — статический (хотя, в зависимости от вида микроба, может быть и цидным).

ЛИНКОЗАМИДЫ (*линкомицин* и его хлорированный дериват — *клиндамицин*).
Бактериостатики. Спектр их действия похож на макролиды, клиндамицин особенно активен против анаэробов.

ЛЕВОМИЦЕТИН (ХЛОРАМФЕНИКОЛ) имеет в составе молекулы нитробенzenовое «ядро», которое, к сожалению, делает препарат токсичным не только в отношении бактерий, но для клеток организма человека. Статический тип действия. Спектр действия — широкий, включая внутриклеточных паразитов.

РИФАМИЦИНЫ (*рифампицин*). В основе препарата — крупная молекула со сложной структурой. Тип действия — бактерицидный. Спектр действия — широкий (в том числе внутриклеточные паразиты; очень эффективны против микобактерий). Сейчас применяют в основном только для лечения туберкулеза.

ПОЛИПЕПТИДЫ (*полимиксины*). Спектр антимикробного действия — узкий (грамотрицательные бактерии), тип действия — бактерицидный. Очень токсичны. Применение — наружное; в настоящее время не используются.

ПОЛИЕНЫ (*амфотерицин В, нистатин и др.*). Противогрибковые препараты, токсичность которых достаточно велика, поэтому применяются чаще местно (нистатин), а при системных микозах препарат выбора — амфотерицин В.

Синтетические противомикробные химиопрепараты



СУЛЬФАНИЛАМИДЫ. Бактериостатики, спектр действия — широкий. Роль сульфаниламидов в лечении инфекций в последнее время снизилась, так как существует много устойчивых штаммов, серьезны побочные эффекты и активность сульфаниламидов в целом ниже, чем у антибиотиков. Единственным препаратом этой группы, который продолжает достаточно широко использоваться в клинической практике, является ко-тримоксазол и его аналоги. Ко-тримоксазол (*бактрим, бисептол*) — комбинированный препарат, который состоит из сульфаметоксазола и триметоприма. Оба компонента действуют синергически, потенцируя действие друг друга. Действует бактерицидно. Триметоприм блокирует синтез фолиевой кислоты, но на уровне другого фермента. Применяют при инфекциях мочевого тракта, вызванных грамотрицательными бактериями.

ХИНОЛОНЫ. Первый препарат этого класса — налидиксовая кислота (1962). У нее ограниченный спектр действия, к ней быстро развивается резистентность, применение нашла при лечении инфекций мочевыводящих путей, вызванных грамотрицательными бактериями. Преимущества фторхинолонов — разные способы введения, бактерицидное действие, хорошая переносимость, высокая активность в месте введения, хорошая проницаемость через гистогематический барьер, достаточно низкий развития резистентности. У фторхинолонов (*ципрофлоксацин, норфлоксацин* и др.) спектр — широкий, тип действия — цидный.

Применяют при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями (в том числе синегнойной палочкой), внутриклеточными паразитами, микобактериями.

НИТРОИМИДАЗОЛЫ (*метронидазол, трихопол*). Особенно активны против анаэробных бактерий, так как только эти микробы способны активировать метронидазол путем восстановления. Тип действия — спектр — анаэробные бактерии и простейшие трихомонады, лямблии, дизентерийная амеба).

ИМИДАЗОЛЫ (*клотримазол и др.*).

Противогрибковые препараты, действуют на уровне цитоплазматической мембраны.

НИТРОФУРАНЫ (*фуразолидон и др.*). Тип действия - цидный, спектр — широкий. Накапливаются в моче в высоких концентрациях. Применяются как уросептики для лечения инфекций мочевыводящих путей.

**Лекарственная устойчивость бактерий, пути ее преодоления.
Методы определения чувствительности к антибиотикам**

Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяют диско-диффузным (метод диффузии в агар с применением бумажных дисков с антибиотиками) и метод разведений антибиотиков в плотной или жидкой питательной среде. Выбор метода зависит от цели исследования и возможностей лаборатории.

Диско-диффузный метод следует рассматривать как качественный.

Методы разведения – более точные количественные способы исследования. Их применяют в особо важных практических случаях и научно-исследовательской работе.

Диско-диффузный метод



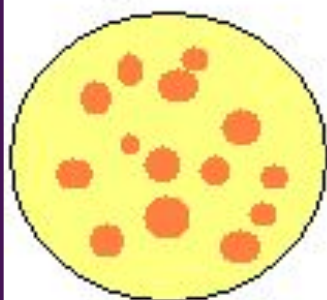
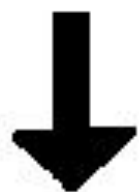
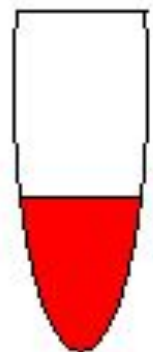
Определение чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом

Диск с антибиотиком наносится на поверхность питательной среды после посева культуры бактерий. В результате диффузии антибиотика из диска рост чувствительного возбудителя подавляется (зона задержки роста). Метод стандартизован только для «быстрорастущих» микроорганизмов, образующих сплошной рост на плотной питательной среде (в виде «газона») через 18–20 часов инкубации. Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) природно устойчива ко многим антибиотикам. Для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, применяют бета-лактамы, аминогликозиды и хинолоны.

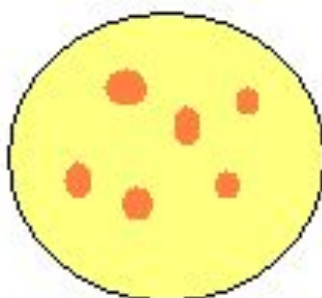
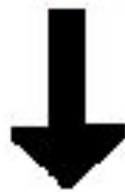
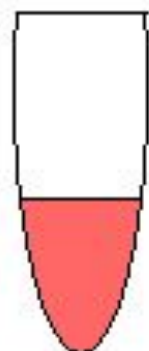
Метод серийных разведений

Для исследования используют мясопептонный бульон. Основные растворы антибиотиков приготавливают путем взвешивания их порошка и растворения его в стерильной дистиллированной воде, чтобы получить определенную удобную концентрацию. Разведения антибиотиков готовят путем разбавления основного раствора антибиотика бульоном. Для этого используют 11 пробирок. В первую пробирку вносят 2 мл раствора антибиотика и переносят по 1 мл раствора антибиотика из первой пробирки в каждую последующую. Затем суточную бульонную культуру разводят до $10^5 - 10^6$ микробных тел в 1 мл и вносят по 1 мл во все пробирки с разведениями антибиотика. Посевы инкубируют при 37°C . Отмечают первую пробирку с задержкой роста микробов.

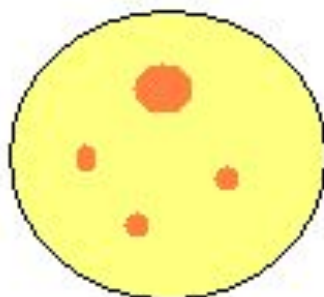
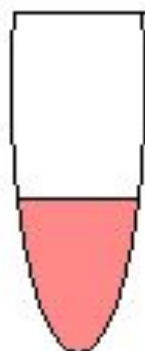
10 ЕД



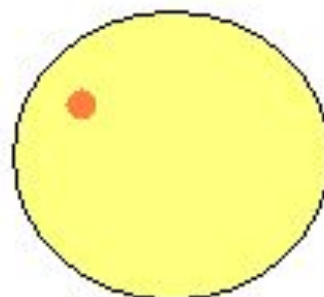
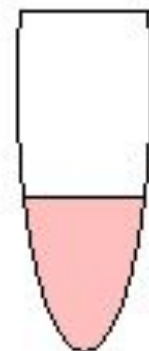
100 ЕД



1000 ЕД



10000 ЕД



Ускоренные методы определения

чувствительности

Ускоренное определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам осуществляется некоторыми зарубежными автоматизированными системами микробиологических исследований. В кюветах панели содержатся дегидрированные субстраты или диски с антибиотиками. Каждый антибиотик в кювете представлен в одной концентрации, соответствующей критерию принадлежности бактерий к группе «чувствительных» к антибиотику. Одновременно тестируется 20 и более антибиотиков. После внесения взвеси испытуемых бактерий посева инкубируют при 35-37°C в течение 4 - 5 часов. Результаты регистрируют спектрофотометрически или кондуктометрически сразу при появлении размножения бактерий в контроле без антибиотиков.

