

тема лекции:

УЧЕНИЕ ОБ АНТИБИОТИКАХ И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ.

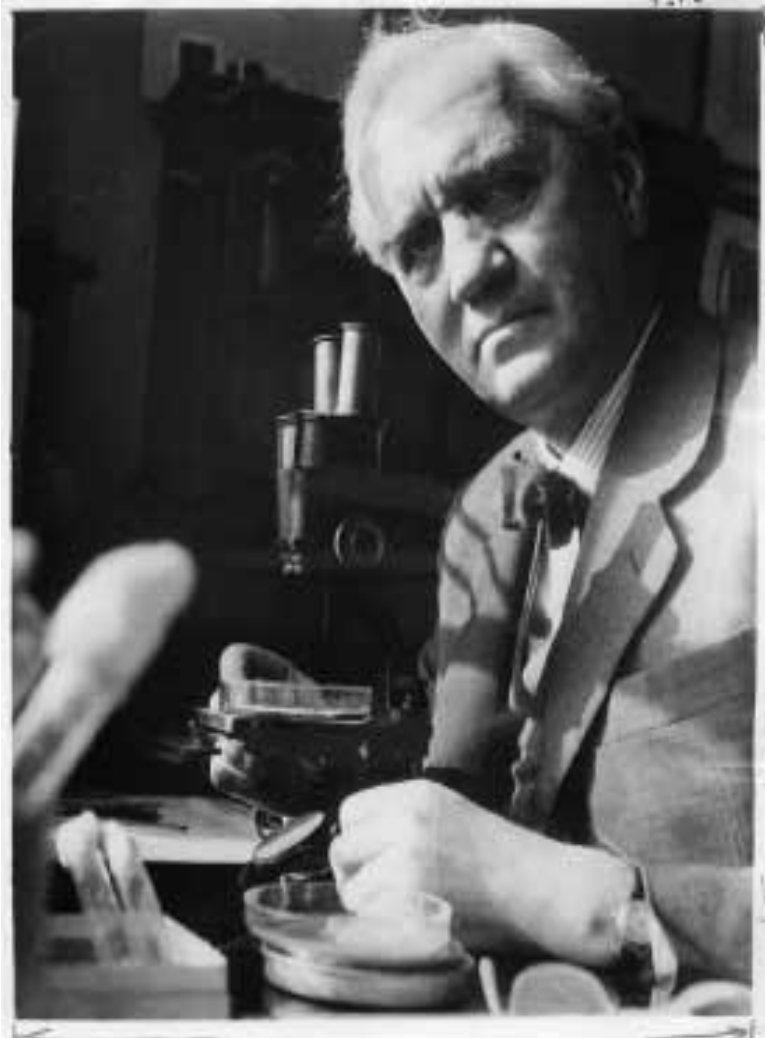


Антибиотики -
(antibiotica; *анти-*
+ греч. bios
ЖИЗНЬ)

План лекции:

- 1. Краткий исторический очерк открытия антибиотиков и химиопрепаратов.
- 2. Основные понятия об антагонизме, синергизме, комменсализме.
- 3. Определение понятия “антибиотики”. Классификация антибиотиков. Механизмы действия.
- 4. Осложнения антибиотикотерапии. Дисбактериозы. Принципы рациональной антибиотикотерапии.
- 5. Сульфаниламиды. Дезинфектанты.

ОСНОВОПОЛОЖНИКИ УЧЕНИЯ



ФЛЕМИНГ (Fleming) Александер (1881-1955 года), английский микробиолог.

1929 г. - установил, что один из видов плесневого гриба выделяет антибактериальное вещество - пенициллин.

Труды по иммунологии, общей бактериологии, химиотерапии, открытие лизоцима (1922 г.).

Нобелевская премия (1945, совместно с Х. У. Флори и Э. Б. Чейном).



ЭРЛИХ (Ehrlich) Пауль
(1854-1915), немецкий врач,
бактериолог и биохимик.

- **Доказал возможность целенаправленного синтеза химиотерапевтических средств**, создал препарат сальварсан для лечения сифилиса.
- Нобелевская премия 1908, совместно с И. И. Мечниковым

ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ ЭРЛИХА

- *Рецепторное взаимодействие препарата и макроорганизма.*
- *Изменение химической структуры препарата приводит к изменению его активности.*
- *В организме препарат изменяется, что может привести либо к усилению, либо к снижению его действия.*
- *Лекарственная устойчивость микроорганизмов.*
- *Химиотерапевтический индекс должен быть 3 и более.*

ХИМИОТЕРАПЕВ-

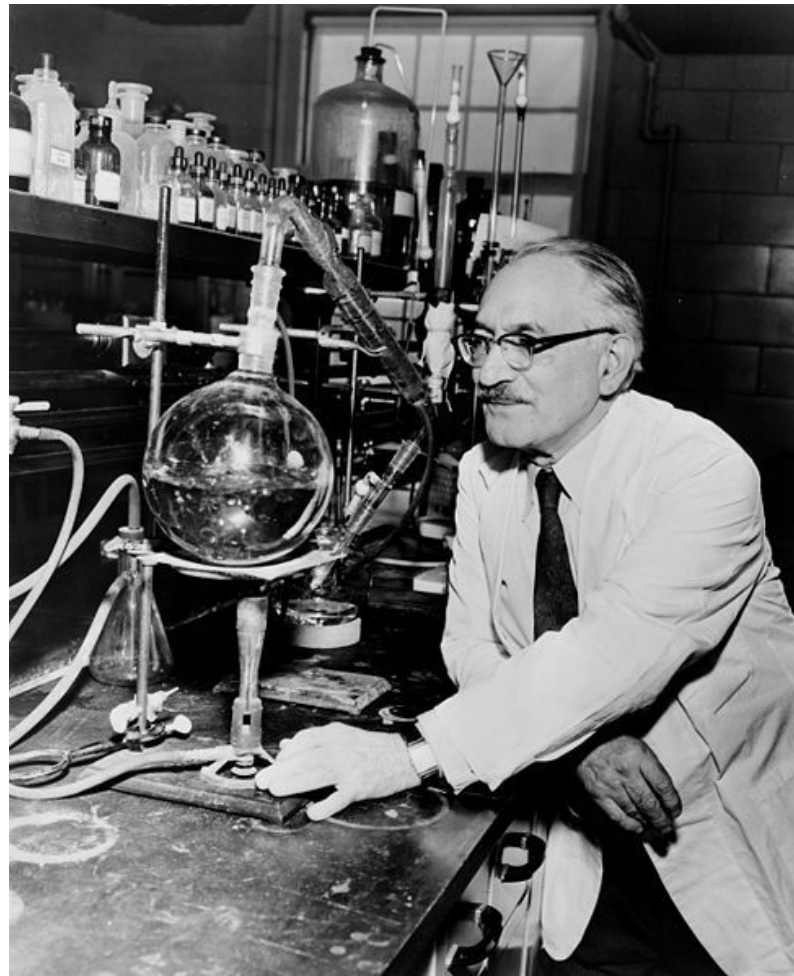
Максимальная
переносимая доза

ТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС = ----- бол. 3

Минимальная
терапевтическая доза

- Максимальная переносимая доза – наибольшее количество препарата, которое не вызывает побочного действия.
- Минимальная терапевтическая доза – количество препарата, обладающее губительным действием на микроорганизмы.

Зельман А. Ваксман (род. в Винницком уезде) –
Нобелевская премия 1952 г., за
«открытие стрептомицина, первого антибиотика,
эффективного при лечении туберкулёза.





Ермольева Зинаида Виссарионовна

1898-1979; академик АМН СССР.

Получила первые
отечественные
антибиотики —
пенициллин и
стрептомицин.

- **Симбиоз** (от греч. συμ- — «совместно» и βίος — «жизнь») — это тесное и продолжительное сосуществование представителей разных биологических видов.

Мутуализм (англ. *mutual* — взаимный)

- — форма взаимопользовательного сожительства, когда присутствие партнёра становится обязательным условием существования каждого из них.

АНТАГОНИЗМ:

- антагонизм микробов (антибиоз), впервые описан Л.Пастером (1877 г.):
- * подавление чумной палочкой синегнойной палочки;
- угнетение роста дрожжей актиномицетами, продуцирующими НИСТАТИН.

Виды антагонизма

- **борьба за существование в парах:**
- * хищник-жертва (хищничество);
- * хозяин-паразит (паразитизм).
- **конкурентные взаимоотношения за источники энергии:**
 - за источники питания;
 - за территорию;
 - за продолжение рода и др.

Паразитизм:

- — форма симбиоза, при которой один организм (паразит) использует другой (хозяин) в качестве источника питания или/и среды обитания, возлагая при этом (частично или полностью) на хозяина регуляцию своих отношений с внешней средой.
- П. бывает облигатным, когда паразит не может существовать без хозяина (типичный пример — вирусы) и факультативным (вши, блохи, паразитические черви и т. д.).

Комменсализм (от лат. *con mensa* — буквально «у стола», «за одним столом»)

- — способ совместного существования двух разных видов живых организмов, при которых одна популяция извлекает *пользу* от взаимоотношения, а другая не получает *ни пользы, ни вреда* .

АНТИБИОТИКИ

Антиби́отики (от др-греч. ἀντί — против + βίος — жизнь)

- - это биологически активные химиотерапевтические препараты природного (1), синтетического (2) или полусинтетического (3) происхождения, способные избирательно подавлять рост и размножение микроорганизмов и некоторых опухолей.

Классификация антибиотиков по источникам получения:

- 1. **Природные** – бактерии, грибки, актиномицеты, клетки низших или высших растений и млекопитающих.
- 2. **Синтетические** – созданы путем химических реакций – хлорамфеникол, саназин, тетрациклин.
- 3. **Полусинтетические** – получены в 2 этапа (природный+синтетический или синтетический+природный) – метициллин, оксациллин.

ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ ПРИ СКРИНИНГЕ (ОТБОРЕ) АНТИБИОТИКОВ

- 1. Повышение антибиотических свойств.
- 2. Снижение токсико-аллергического действия антибиотика на организм человека.

Классификация антибиотиков по направленности действия:

- Противобактериальные;
- противогрибковые;
- антипротозойные;
- противовирусные;
- **Не изучаются в курсе микробиологии:**
- противоопухолевые;
- антигельминтные.

Классификация антибиотиков по химической структуре:

- Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины и др.);
- Гликопептиды; полипептиды;
- Аминогликозиды; полиены;
- Тетрациклины; разные группы:
- Макролиды; фузидиевая к-та,
- Линкозамиды; фузафунжин и др.
- Левомецетины;
- Рифампицины;

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ.

НАРУШАЮТ -

*СИНТЕЗ
КЛЕТОЧНОЙ
СТЕНКИ*

*ФУНКЦИЮ
ЦИТОПЛАЗМА-
ТИЧЕСКОЙ
МЕМБРАНЫ*

*СИНТЕЗ
БЕЛКА*

*СИНТЕЗ
НУКЛЕИНОВЫХ
КИСЛОТ*

Ингибиторы синтеза клеточной стенки
Пенициллины
Монобактамы
Цефалоспорины
Карбапенемы
Гликопептиды
Бацитрацин
Циклосерин

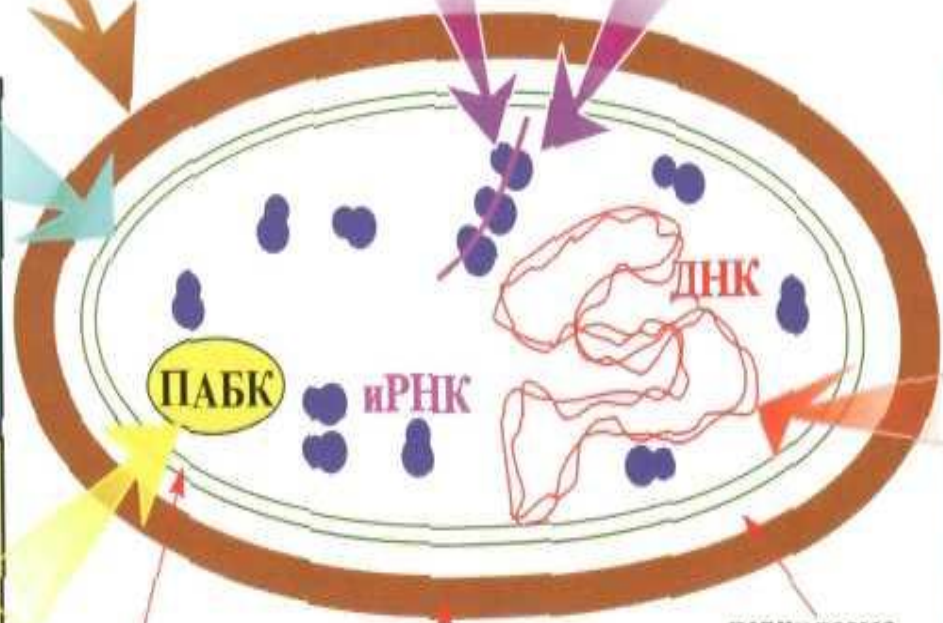
Ингибиторы синтеза белка

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)

Антибиотическое действие на микробную популяцию:

- 1. **Бактерицидное** – полное уничтожение популяции микроорганизмов (на молекулярном уровне – нарушение целостности клеточной стенки, синтеза белка и ЦПМ).
- 2. **Бактериостатическое** – препятствует увеличению числа клеток микроорганизмов (нарушение синтеза клеточной стенки).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ

- Прямое токсическое действие.
- Аллергогенность (как результат повторного введения).
- Эндотоксический шок (вследствие выделения эндотоксина погибшими микроорганизмами).
- Дисбактериоз (качественное и количественное изменение микрофлоры тела человека).
- Иммунодепрессивное действие.
- Формирование лекарственной устойчивости и зависимости.

Дисбактериоз (от др. греческого *δυσ-* — приставка, отрицающая положительный смысл слова или усиливающая отрицательный, и «бактерии»)

- — качественное и количественное изменение нормального видового состава бактерий (микробиоты) кишечника, кожи, ротовой полости и (или) влагалища у женщин.

Принципы рациональной антибиотикотерапии:

1. Выделение возбудителя и его идентификация.
2. Прогнозирование перечня возможных для применения антибиотиков.
3. Определение чувствительности выделенного от больного возбудителя к имеющимся в наличии антибиотикам.
4. Оценка возможного токсико-аллергенного действия антибиотиков (опрос пациента и постановка кожной пробы) и знание фармакокинетики.
5. Комбинированная терапия (антибиотики, сульфаниламиды, иммунные сыворотки, иммуномодуляторы, пробиотики и др.).

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

- Продукция ферментов.
- Изменение проницаемости клеточной оболочки.
- Исчезновение мишени.
- Изменение обменных процессов.

Механизмы резистентности

- Отсутствие структуры, на которую действует антибиотик (например, микоплазмы не чувствительны к пенициллинам, так как не имеют клеточной стенки);
- Микроорганизм не пропускает антибиотик во внутрь клетки (большинство грам-отрицательных бактерий невосприимчивы к пенициллину G, поскольку клеточная стенка защищена дополнительной мембраной).

- Микроорганизм в состоянии переводить антибиотик в неактивную форму (стафилококки содержат фермент бета-лактамазу, которая разрушает β -лактамовое кольцо большинства пенициллинов);
- Вследствие генных мутаций обмен веществ у микроорганизма может быть изменен таким образом, что блокируемые антибиотиком реакции больше не являются критичными для жизнедеятельности организма;
- Микроорганизм в состоянии выкачивать антибиотик из клетки.

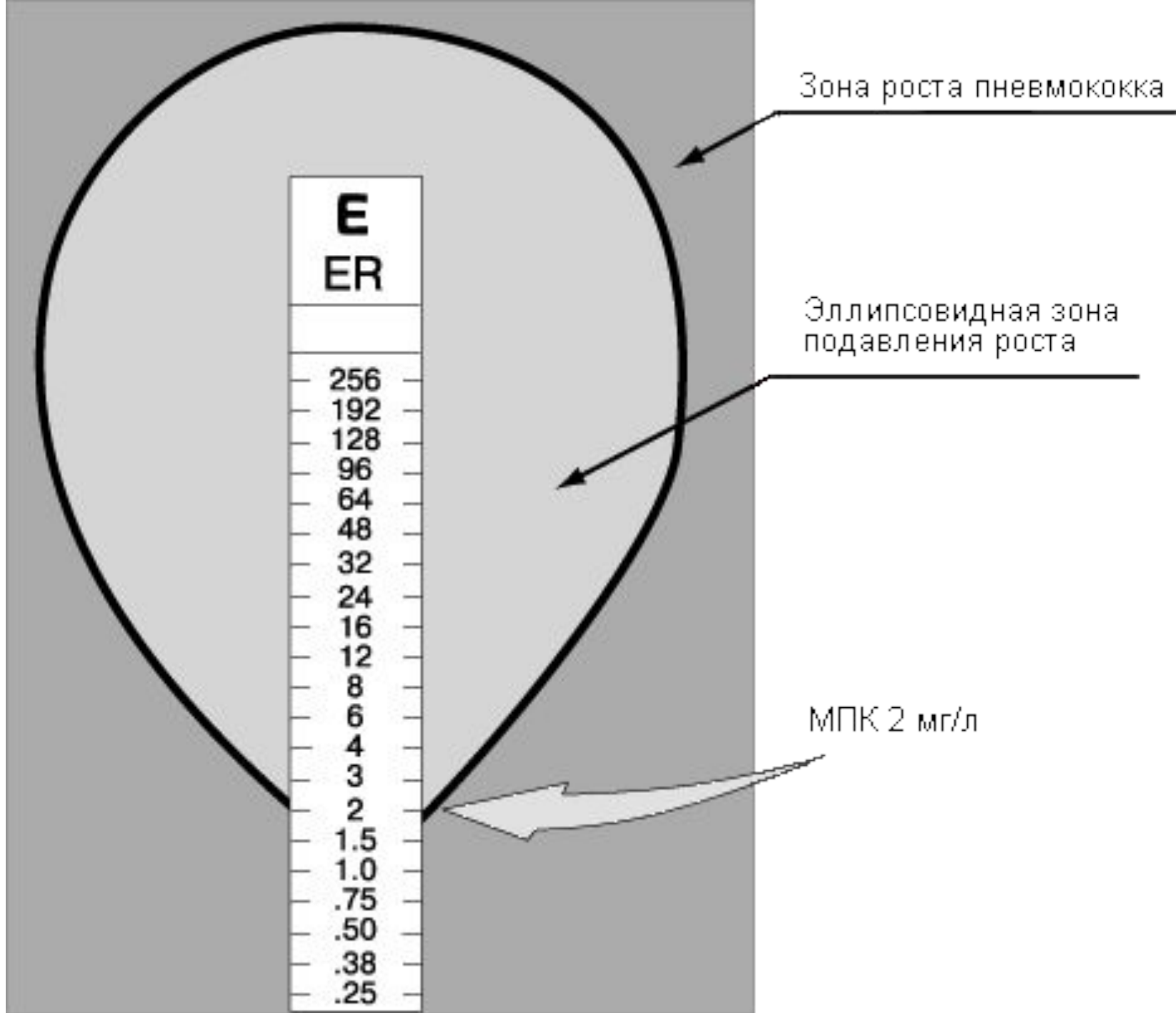
МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ

- 1. Разведения – двукратных серийных разведений в жидкой или плотной питательной среде.
- 2. Диффузионные – дисковый метод, метод «колодцев» или «цилиндров».



Диско-диффузионный метод





Сульфаниламиды

(лат. *sulfanilamide*)

- — это группа химических веществ, производных *пара*-аминобензолсульфамида — амида сульфаниловой кислоты (пара-аминобензосульфокислоты).
- Простейшее соединение класса — также называется белым стрптоцидом и применяется в медицине до сих пор.

Сульфаниламиды -

- Производные парааминопроизводные сульфаниловой кислоты.
- Механизм действия – антиметаболиты.
- Будучи похожими по химическому строению на парааминобензойную кислоту (ПАБ) , проникают в клетку бактерий и блокируют синтез фолиевой кислоты.

Сульфаниламидные препараты,
применяющиеся в клинической
практике:

- - стрептоцид,
сульфадиметоксин,
сульфадимезин,
сульфаметоксазол, этазол и
сульфален.

Другие химиотерапевтические препараты-производные:

- - **нитрофуранов** (угнетают действие окислительно-восстановительных ферментов): фурациллин, фуразолидон и др.
- - **имидазола**: микозолон, клотримазол и др.
- - **хинолинов** (повреждает ДНК-гиразу): хлорохин и др.
- **Изоникотиновой кислоты** (противотуберкулёзные препараты): фтивазид, изониазид и др.

Дезинфекция

- — это комплекс мероприятий, направленных на уничтожение возбудителей инфекционных заболеваний и разрушение токсинов на объектах внешней среды.

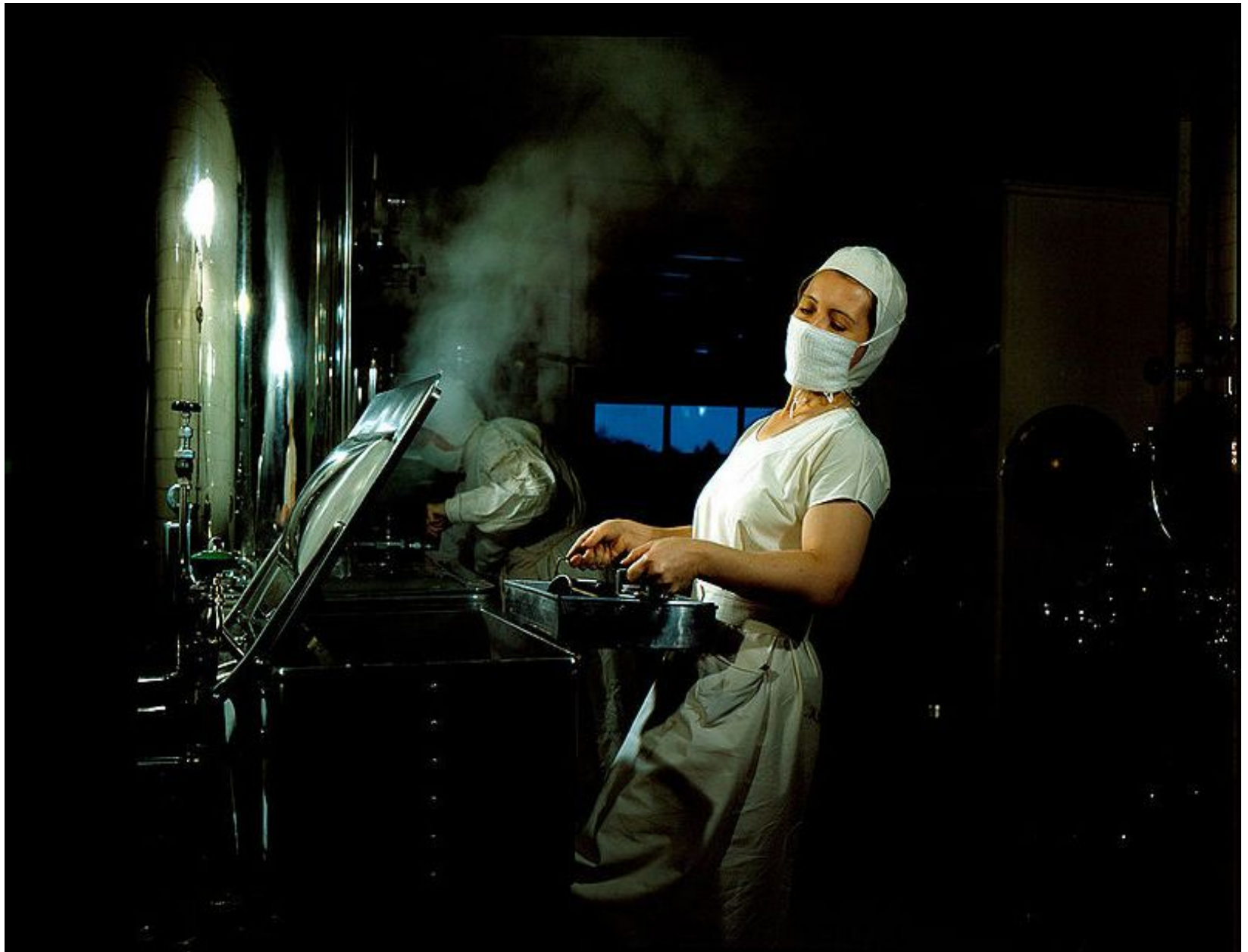
Методы дезинфекции

- **Механический** — предусматривает удаление заражённого слоя грунта или устройство настилов.
- **Физический** — обработка лампами, излучающими ультрафиолет, или источниками гамма-излучения, кипячение белья, посуды, уборочного материала, предметов ухода за больными и др. В основном применяется при кишечных инфекциях.
- **Кипячение** используется для обработки белья (кипятят в мыльно-содовом растворе в течение 2 часов), посуды (в 2 % содовом растворе в течение 15 минут), питьевой воды, игрушек, пищи. Паровоздушная смесь является действующим началом в пароформалиновой дезинфекционной камере; в дезинфекционных камерах обеззараживают вещи больного и постельные принадлежности.

- **Ультрафиолетовое облучение** используется для обеззараживания воздуха помещений в лечебных и других учреждениях (лампа БУВ-15 или БУВ-30).
- **Химический** (основной способ) заключается в уничтожении болезнетворных микроорганизмов и разрушении токсинов дезинфицирующими веществами.
- **Комбинированный** — основан на сочетании нескольких из перечисленных методов (например, влажная уборка с последующим ультрафиолетовым облучением)
- **Биологический** — основан на антагонистическом действии между различными микроорганизмами, действии средств биологической природы. Применяется на биологических станциях, при очистке сточных вод.

Стерилизация

- — полное освобождение какого-либо предмета от **всех видов** микроорганизмов, включая бактерии и их споры, грибы, вирионы, а также от прионного белка, находящихся на поверхностях, оборудовании, в пищевых продуктах и лекарствах. Осуществляется термическим, химическим, радиационным, фильтрационным методами.



Ламинар-бокс

