



АНТИБИОТИКИ

Антибиотики – природные вещества микробного (позднее – растительного и животного) происхождения и продукты их химической модификации, способные в низких концентрациях подавлять развитие бактерий, низших грибов, простейших, вирусов или клеток злокачественных опухолей.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

■ По происхождению:

Способ получения	Продуцент	Примеры
<ul style="list-style-type: none">• Природные• (биосинтетические)	<ul style="list-style-type: none">• Собственно бактерии• Актиномицеты• Грибы	<ul style="list-style-type: none">• Грамицидин С, полимиксин• Стрептомицин, эритромицин, тетрациклины и др.• Бензилпенициллин, цефалоспорины, фузидиевая кислота
<ul style="list-style-type: none">• Полусинтетические• (комбинация биосинтеза и химического синтеза)	<ul style="list-style-type: none">• Продукты модификации молекул природных антибиотиков	<ul style="list-style-type: none">• Оксациллин, ампициллин, гентамицин, рифампицин и др.
<ul style="list-style-type: none">• Синтетические	<ul style="list-style-type: none">• Аналоги природных антибиотиков, синтезированных химическим путем	<ul style="list-style-type: none">• Левомецетин, амикацин

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

■ По спектру антимикробной активности:

- Антибактериальные

- Противогрибковые

- Антипротозойные

■ По типу действия:

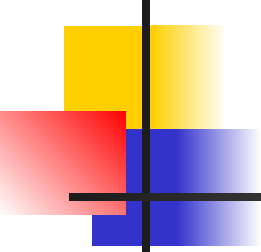
- **бактерицидные** - необратимо связываются с клеточными мишенями, вызывая гибель чувствительных к ним микроорганизмов. (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, рифампицин, полимиксины и др.);
- **бактериостатические** - ингибируют рост и размножение микробных клеток, но при удалении антибиотика жизнедеятельность возбудителей восстанавливается (макролиды, тетрациклины, линкомицин, хлорамфеникол и др.).

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

По спектру действия:

- 1) с преимущественным действием на **грамположительные** микроорганизмы (линкозамиды, биосинтетические пенициллины, цефалоспорины 1-го поколения, макролиды, ванкомицин, линкомицин);
- 2) с преимущественным действием на **грамотрицательные** микроорганизмы (монобактамы, циклические полипептиды, цефалоспорины 3-го поколения);
- 3) **широкого спектра** действия (аминогликозиды, левомецетин, тетрациклины, полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (ампициллин, азлоциллин и др.) и цефалоспорины 2-го поколения).
- 4) **Противотуберкулезные** антибиотики (стрептомицин, рифампицин, флоримицин).
- 5) **Противогрибковые** антибиотики (нистатин, леворин, гризеофульвин, амфотерицин В, кетоконазол, анкотил, дифлюкан и др.).

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

- 
- выделяют антибиотики первой очереди (пенициллины, макролиды, аминогликозиды), второй очереди (цефалоспорины, полусинтетические аминогликозиды, аугментин и пр.) и резервные (фторхинолоны, карбопенемы).
 - Выделяют антибиотики короткого и пролонгированного действия. Так, для поддержания бактерицидной концентрации в плазме пенициллин следует вводить каждые 4 часа, а роцефин (цефалоспорин 3 поколения) - 1 раз в сутки.
 - По токсичности разделяют ото-, нефро-, гепато-, нейротоксичные и т. д.
 - Выделяют антибиотики со строго регламентированной дозой применения (линкозамыны, аминогликозиды и пр.) и препараты, дозу которых можно увеличивать в зависимости от выраженности инфекционного процесса (пенициллины, цефалоспорины).



По химическому строению:

- 1) β -лактамы антибиотики. К ним относятся:
 - а) пенициллины, среди которых выделяют природные (аминипенициллин) и полусинтетические (оксациллин);
 - б) цефалоспорины (цефопорин, цефазолин, цефотаксим);
 - в) монобактамы (примбактам);
 - г) карбапенемы (имипинем, меропинем, эртапенем);
- 2) аминогликозиды (канамицин, неомицин);
- 3) тетрациклины (тетрациклин, метациклин);
- 4) макролиды (эритромицин, азитромицин, мидекамицин);
- 5) линкозамины (линкомицин, клиндамицин);
- 6) полиены (амфотерицин, нистатин);
- 7) гликопептиды (ванкомицин, тейкоплакин);
- 8) оксазолидиноны (линезолид)



КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

- **Ингибиторы синтеза клеточной стенки.**
- **Ингибиторы синтеза белка на рибосомах.**
- **Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот**
- **Нарушающие функцию мембран клетки**

Ингибиторы синтеза клеточной стенки	Ингибиторы функции ЦПМ и ее производных
β -лактамы: пенициллины природные и полусинтетические, цефалоспорины I-IV поколений; карбапенемы; монобактамы; Гликопептиды: ванкомицин; Циклосерин	Полимиксины, полиены, имидазолы
Ингибиторы синтеза белка	Ингибиторы синтеза ДНК и РНК
Аминогликозиды; макролиды; линкозамиды; тетрациклины; амфениколы: хлорамфеникол; фузидиевая кислота; оксазолидины: линезолид	Ингибиторы синтеза ДНК: хинолоны Ингибиторы синтеза РНК: рифамицины

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ НА ПРИМЕРЕ ГРАМ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

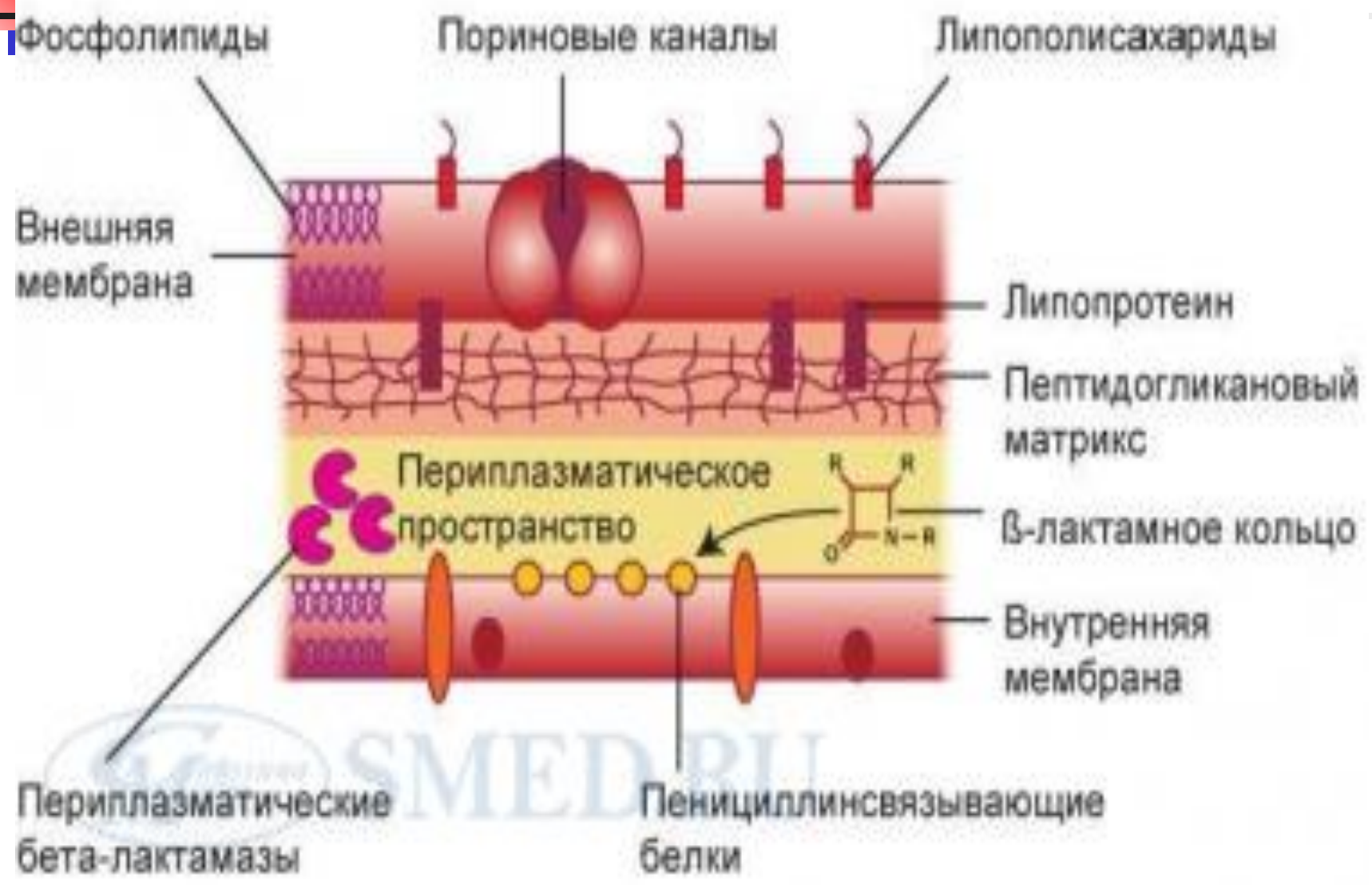


Таблица 6. Антимикробная терапия

Комбини- рованная тройная АБТ	Цефалоспорины I-II поколения (цефазолин, цефуроксим)	Грамположительные аэробы
	Аминогликозиды I-II поколения (гентамицин, тобрамицин, амикацин)	Грамотрицательные аэробы
	Метронидазол (метрагил)	Анаэробы
Комбини- рованная двойная АБТ	Линкозамиды (клиндамицин) или аминопенициллины, устойчивые к β -лактамазам (тикарциллин+клавулоновая кислота)	Грамположительные аэробы, анаэробы
	Аминогликозиды II поколения (амикацин)	Грамотрицательные аэробы
Моно-АБТ	Цефалоспорины III поколения (цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон, цефиксим) или Карбапенемы (имипинем+циластин натрия, меропенем)	Грамположительные аэробы, грамотрицательные аэробы, анаэробы

Лекарственная устойчивость



- **Лекарственная устойчивость микроорганизмов** — способность микроорганизмов сохранять жизнедеятельность, включая размножение, несмотря на контакт с химиопрепаратами.
- Различают лекарственную устойчивость, природно присущую микроорганизмам и возникшую в результате мутаций или приобретения чужеродных генов.



Лекарственная устойчивость

- Лекарственная устойчивость микроорганизмов нередко носит индуцибельный характер, т.е. экспрессия генов устойчивости происходит лишь после контакта клетки с антимикробным агентом.

Примером этого являются частые случаи образования инактивирующего фермента после контакта культуры бактерий с бета-лактамным антибиотиком.



Лекарственная устойчивость

Лекарственная устойчивость микроорганизмов обусловлена следующими основными механизмами:

- ферментативной инактивацией антимикробного агента,
- ослаблением его проникновения внутрь клетки возбудителя,
- изменением конформации внутриклеточной мишени для антимикробного агента, что препятствует его взаимодействию с мишенью,
- образованием повышенного количества молекул мишени, на которую действует данный антимикробный агент.

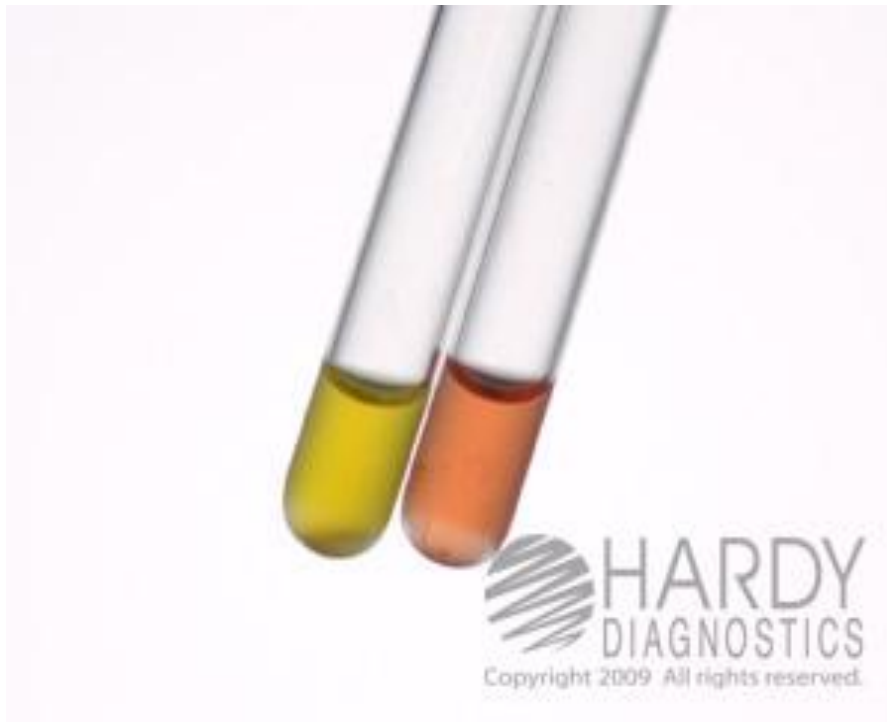


Лекарственная устойчивость

- ❖ В качестве инактивирующих ферментов известны представители **гидролаз**:
бета-лактамазы, катализирующие расщепление бета-лактамного кольца у пенициллинов, цефалоспоринов и других бета-лактамов (монобактамов, карбапенемов и т. д.),
эстеразы, воздействующие на эритромицин и некоторые другие антибиотики близкой к нему структуры.
- ❖ Другая группа инактивирующих ферментов — **трансферазы**. К ним принадлежат левомицетин-(хлорамфеникол-)-ацетилтрансферазы, аминогликозидацетил-, фосфо- или аденилилтрансферазы и фосфотрансферазы, воздействующие на эритромицин

Определение бета-лактамазной активности

- Среда с пенициллином и индикатором фенолрот после инкубирования с чистой культурой бактерий. Желтый цвет –положительный результат, красный - отрицательный



Ингибиторы бета-лактамаз

Ингибиторы бета-лактамаз представляют собой бета-лактамные структуры, которые необратимо связываются с ферментами, сами при этом разрушаясь, вследствие чего они получили название суицидных ингибиторов. В настоящее время клиническое значение имеют три таких ингибитора: клавулановая кислота (клавуланат) и два производных пенициллановой кислоты — сульбактам и тазобактам.

- Они входят в состав комбинированных препаратов, содержащих пенициллиновый антибиотик (ампициллин, амоксициллин, пиперациллин, тикарциллин) и один из ингибиторов β -лактамаз. Такие препараты получили название ингибиторозащищенных пенициллинов (АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ (КО-АМОКСИКЛАВ)=Аугментин, Амоксиклав; АМПИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТМ=Уназин, Сулациллин; ТИКАРЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ=Тиментин; ПИПЕРАЦИЛЛИН/ТАЗОБАКТМ= *Тазоцин*
- Применяется также комбинация цефалоспорины III поколения цефоперазона с сульбактамом (сульперазон).

Примеры комбинированных препаратов

АМОКСИЦИЛЛИН (АМОХИЦИЛЛИН); КЛАВУЛАНОВАЯ



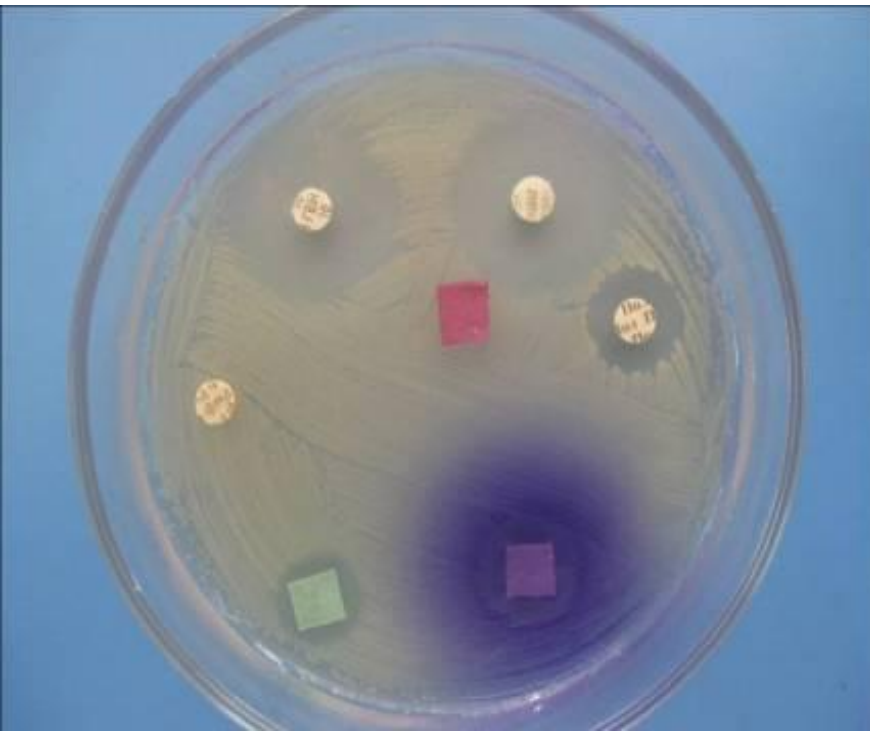
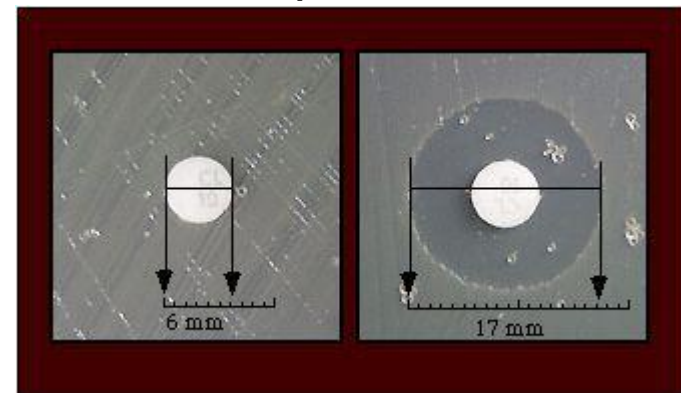
Сультамициллин: двойной эфир ампициллина (полусинтетического пенициллина) и сульбактама (ингибитора бета-лактамаз). Действует бактерицидно.



Принцип диско-диффузионного метода определения чувствительности к антибиотикам

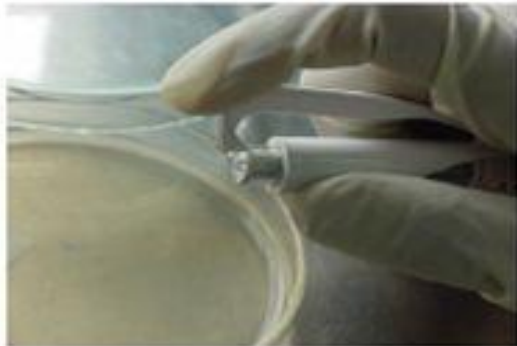
Бактериальную культуру засевают газоном на питательный агар, после чего на его поверхность пинцетом помещают на равномерном расстоянии друг от друга бумажные диски, содержащие определенные дозы разных антибиотиков. Посевы инкубируют при 37 °С в течение суток. По диаметру зон задержки роста культуры судят о ее чувствительности к соответствующим антибиотикам. При зоне задержки роста до 15 мм культура расценивается как нечувствительная или низко чувствительная, 15 – 24 мм – средняя чувствительность, 25 мм и более –

высокочувствительная.

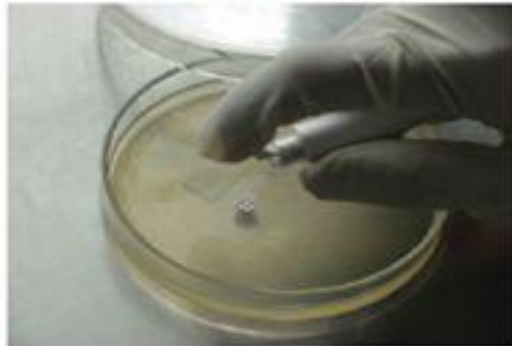


Ход исследования:

- Приготовить взвесь ЧК м/о
- Сравнить с 0,5 по Мак –Фарленду (стандарт мутности взвеси бактерий)
- Чашку со средой *Мюллер-Хинтона* засеять ЧК
- Уложить диски *не более 6*
- Инкубировать в термостате 18 – 24 часа
- Прочесть и зафиксировать результат



Теперь диспенсер готов к работе



Слегка надавить на рычаг диспенсера над чашкой Петри в том месте, где Вы хотели-бы положить диск



Чашка Петри после инкубации

Работа с диспенсером

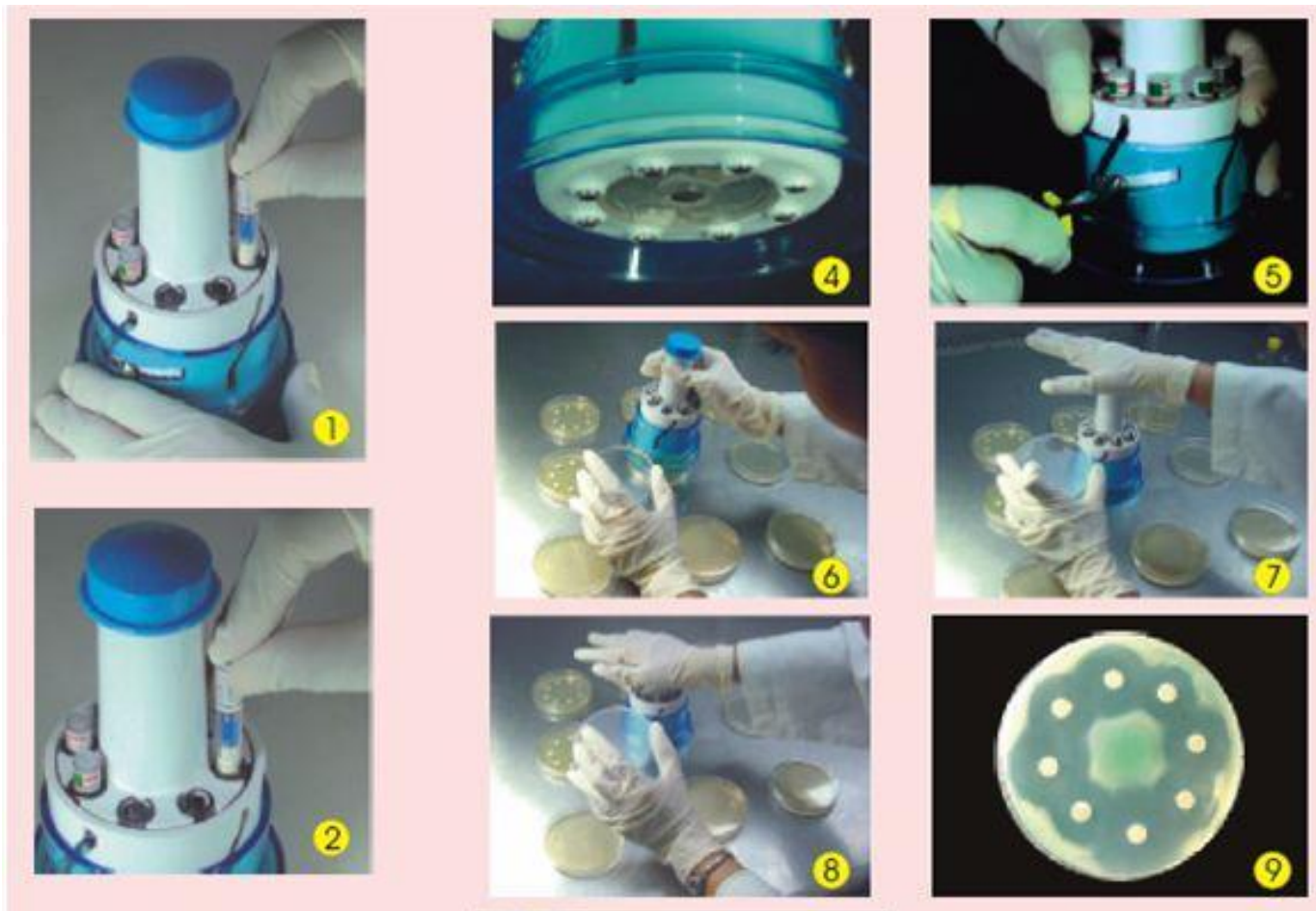
- Быстрее и удобнее использовать диспенсер для дисков



Диспенсер для дисков с антибиотиками **HiDisc™ Dispenser Mark I (SDD020, HiMedia)**

это полуавтомат, предназначенный для одновременного укладывания на поверхность засеянного агара 8 стандартных дисков с антибиотиками (в том числе с использованием одной руки).

Работа с диспенсером



Чтение результатов

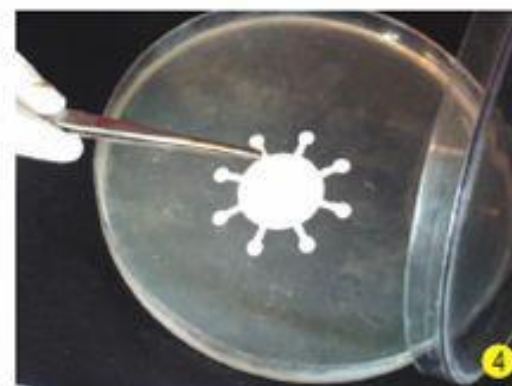
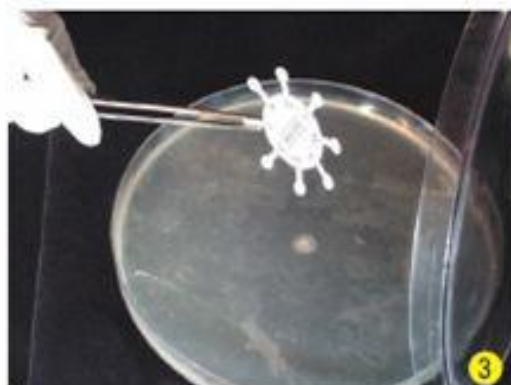
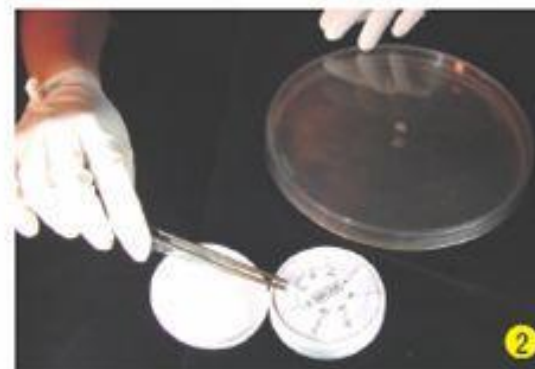
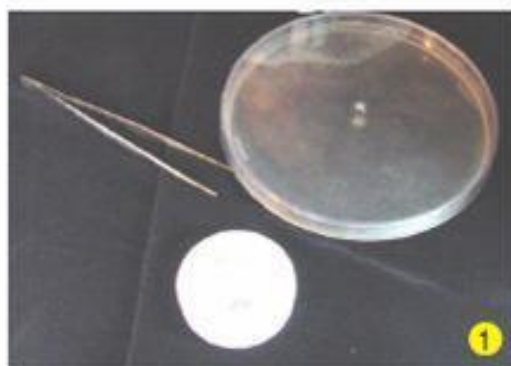


Линейка- лекало

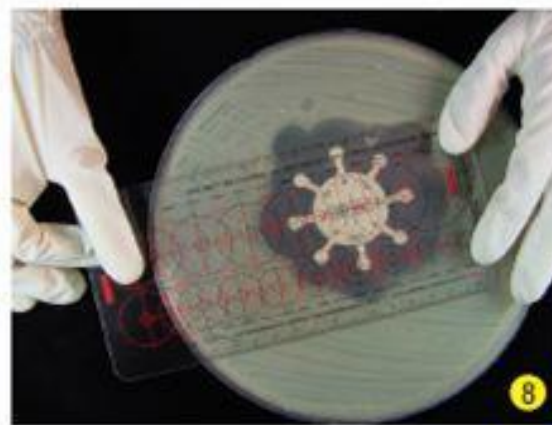
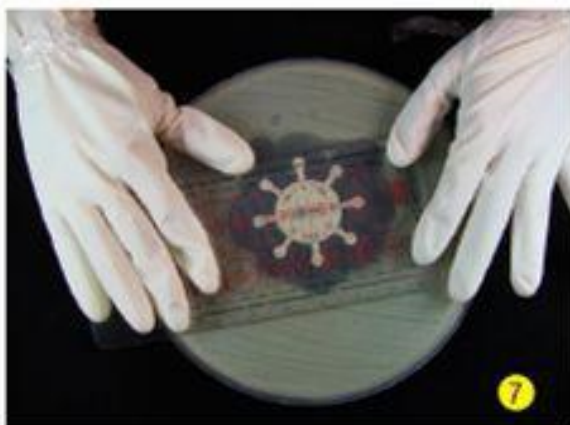
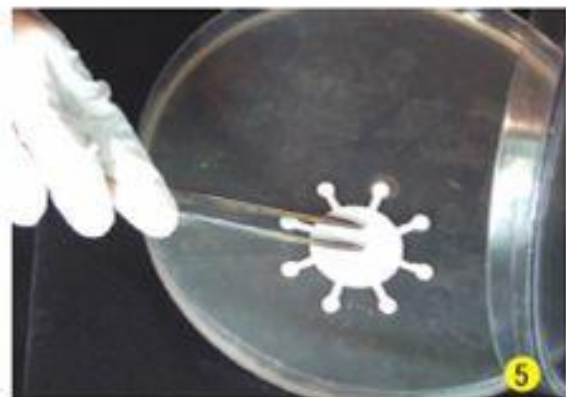
применяется для быстрого и легкого определения диаметров зон задержки роста на чашках с относительно прозрачными питательными средами.

ОКТОДИСКИ

Октодиски представляют собой набор из 8 одиночных дисков, радиально прикрепленных к сердцевине ("ромашка"). Одним из основных преимуществ октодисков является простота и скорость работы с ними, что позволяет существенно сократить время проведения анализа чувствительности в условиях клинической лаборатории. Набор из 8 антибиотиков, входящих в состав октодиска, представлен через обозначение кодов антибиотиков с указанием концентрации (нагрузки) антибиотика в диске (например, Ch означает Цефалотин 30 мкг). Для



ОКТОДИСКИ



Измерение зон задержки роста



■ Измерение зон ингибирования антибиотиками ProtoCOL2 Zone

Функциональные возможности:

- Определение чувствительности бактерий к антибиотикам (измерение зон ингибиции роста штамма вокруг диска с антибиотиком)
- Автоматический учет результатов
- Архивирование данных
- Выдача результатов на бланке
- Автоматическое определение зон ингибиции роста тест - штамма при изучении активности антибиотиков в сырье, фарм. препаратах, а также биологически активных веществ на стадии доклинических испытаний
- Автоматический анализ результатов (замер диаметров зон преципитации) при исследовании иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии (по Манчини).
- Автоматический пересчет числа колоний бактерий с учетом разведения пробы