

Химиопрепараты и антибиотики

Лекция

Проф. В.М.Червинец

- Основная цель применения антибактериальных агентов – подавление размножения или уничтожение возбудителя при отсутствии токсического действия на клетки организма. В настоящее время арсенал антибактериальных средств составляют **антибиотики и химиотерапевтические препараты** различных классов.



П. Эрлих - основоположник химиотерапии. 1885 г – сформулировал теорию специфических рецепторных взаимодействий. В химиотерапии и иммунологии признана как рецепторная теория.

Он синтезировал сальварсан и неосальварсан (*ОН*- группа усиливала спирохетоцидное *NH2*- группа- трипаноцидные свойства).

Микробиологические основы химиотерапии и химиопрофилактики инфекционных болезней

Химиотерапия - лечение бактериальных, вирусных, грибковых или протозойных заболеваний с помощью лекарственных средств, избирательно подавляющих развитие и размножение инфекционных агентов.

Химиопрофилактика - использование лекарственных средств для профилактики.

Общие признаки химиотерапевтических средств:

- Отсутствие заметного токсического действия на организм.
Устанавливается по химиотерапевтическому индексу-

Химио-терапевтический индекс

$$\text{ХТИ} = \frac{\text{min терапевтическая доза}}{\text{max переносимая доза}} = < 1,0$$

- Избирательное действие на микроорганизмы определяется антимикробным спектром:

бактериостатическое действие- подавление роста и размножения микроорганизмов;

бактериоцидное - гибель

1932 г.- Г. Домагк синтезировал первый сульфаниламидный препарат – стрептоцид (Германия).

Антиметаболиты- имеют структурное сходство с важнейшими метаболитами. Включение метаболита в эти реакции приводит к задержке размножения и последующей гибели.

Сульфаниламиды - имеют структурное сходство с парааминобензойной кислотой (ПАБК), блокируется синтез жизненно важных ростовых веществ - фолиевой, дегидрофолиевой кислот. Избирательное действие на бактерии, синтезирующие фолиевую кислоту (норсульфазол, сульфазин).

Действуют на Гр- и Гр+.

АНТИБИОТИКИ

- низкомолекулярные продукты метаболизма микроорганизмов, подавляющие в малых концентрациях рост других микроорганизмов (не превышают несколько дальтон), а также относят:
- продукты, полученные химической модификацией природных антибиотиков или других продуктов метаболизма микроорганизмов.
- продукты, полученные в результате микробиологической трансформации синтетических соединений.

Классифицируют:

- по происхождению
- химическому составу
- механизмам ингибирующего действия
- антимикробным спектрам
- частоте возникновения антибиотико-резистентных форм

По происхождению образуют:

- актиномицеты
- грибы
- Бактерии
- Растения
- Клетки животных, человека

По химическому составу:

1. Беталактамы – азот содержащие гетероциклические соединения с бета-лактамым кольцом:

А-природные - пенициллины

Б-полусинтетические(метицилин)

В-цефалоспорины-цефалоридин

2. Тетрациклин и его полусинтетические производные: окситетрациклин, хлортетрациклин, морфоциклин.

Состоят из 4-х конденсированных бензольных колец с разными радикалами.

3. Аминогликозиды включают группы:

А. Стрептомицина, состоящие из 3-х частей: стрептидина, стрептозы, N-метилглюкозамина.

Б. Аминогликозидные, содержащие дезоксистрептамин (неомицин, мономицин, канамицин, гентамицин – олигосахаридной природы).

4. Макролиды – содержащие макроциклическое лактонное кольцо (эритромицин, олеандомицин).

5. Левомецетин – синтетическое вещество, идентичное природному хлорамфениколу с составом: нитрофенил, дихлорацетамин, пропандиол.
6. Рифампицины: природный – рифамицин; полусинтетический – рифампицин. Имеют макроциклическое кольцо (+BC).
7. Полиеновые – нистатин, леворин, амфотерицин. С двойными связями (СН=СН).
8. Гликопептиды – высокомолекулярные соединения, содержащие углеводы и аминокислоты: ванкомицин, ристомицин, линкомицин.
9. Стрептомицины – активны против возбудителя туберкулёза и Гр – бактерий
противотуберкулёзные – производные парааминосалициловой кислоты (паск), изоникотиновой кислоты (изониазиды)- это препараты первого ряда.

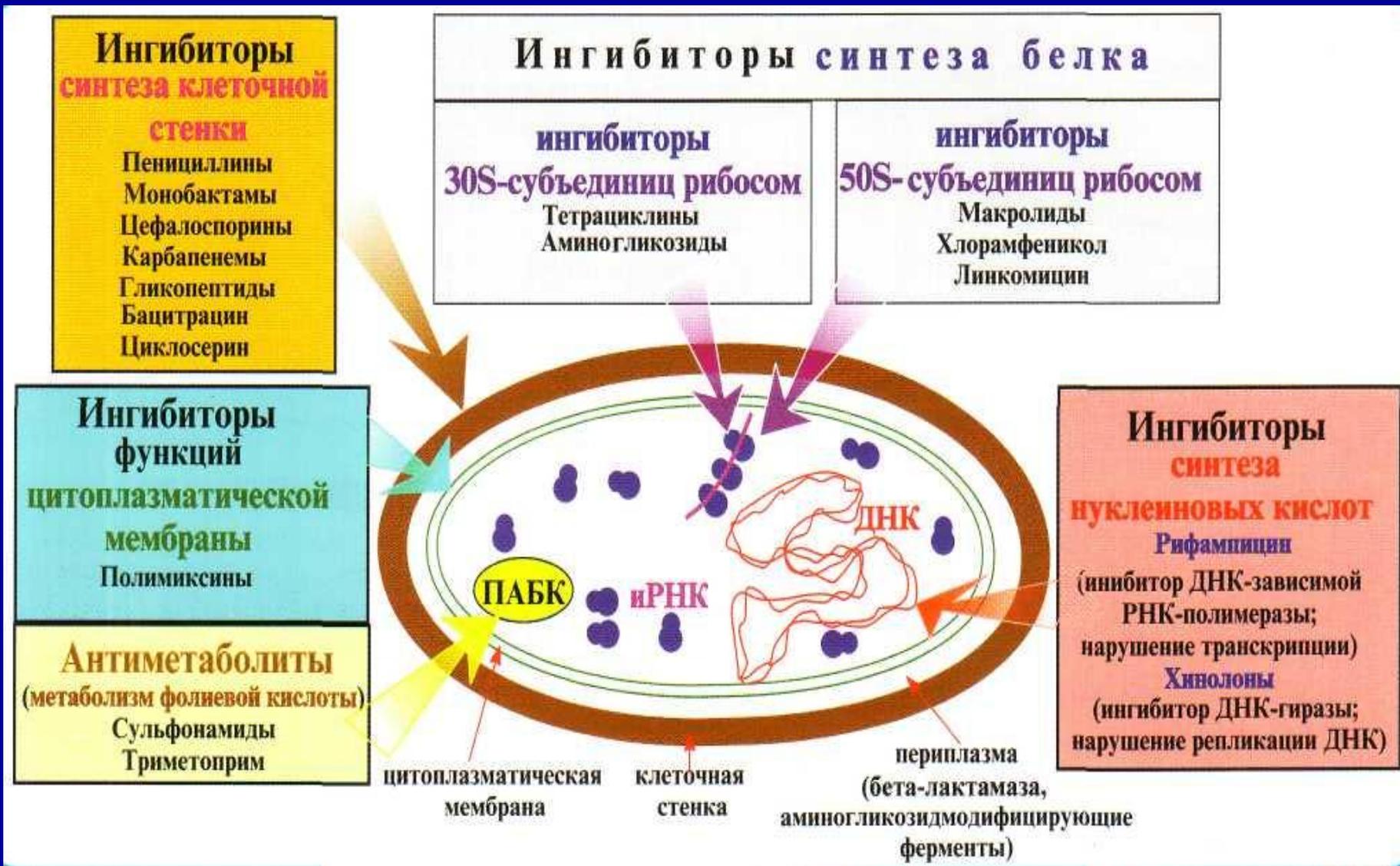
Препараты 2–го ряда:

Флоримицин, циклосерин, рифампицин.

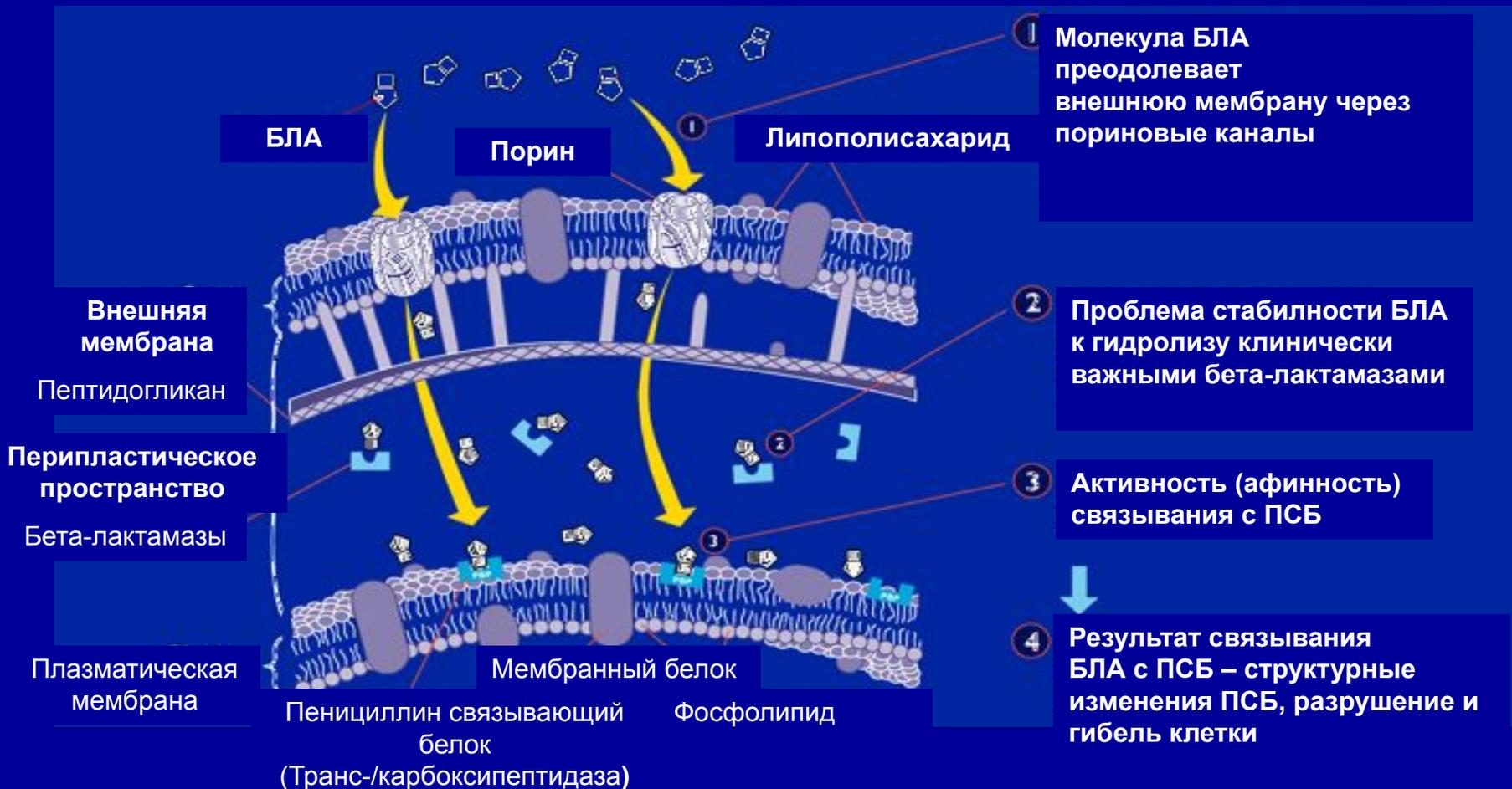
11. Фосфомицины – из группы фосфоновой кислоты: фосфомицин (действие на Гр – бактерицидно).

12. Неприродные соединения – фторхинолоны: циклофлоксацин, нефлоксацин, офлоксацин.

Механизм действия антибиотиков на бактерии



Механизм действия бета-лактамов (БЛА)



Механизм действия антибиотиков

- Все антибиотики обладают избирательностью действия.
- Относительная безвредность для человека определяется тем, что они специфически подавляют метаболические процессы в микробной клетке, которые отсутствуют в эукариотной клетке.

Ингибиторы синтеза пептидогликанов

- снижают активность промежуточных предшественников синтеза клеточной стенки (бацитрацин, фосфомицин, циклосерин, ванкомицин, ристомицин).

Вызывают бактерицидный эффект (кроме циклосерина).

Ингибиторы сборки и пространственного расположения молекул пептидогликана - это бета-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины).

Мишенью являются транспептидазы, которые завершают синтез пептидогликана. Транспептидазы - это белки-ферменты в цитоплазматической мембране.

Бета-лактамы различаются по степени сродства к ферментам, которые получили название пенициллинсвязывающих белков.

Биологический эффект бета-лактамов антибиотиков - от бактериостатического до бактерицидного (литического).

Ингибиторы синтеза белка на уровне рибосом 70S

- Тетрациклины блокируют связывание aa-тРНК на А-участке рибосомы 70S.
- Хлорамфеникол подавляет пептидилтрансферазную реакцию.
- Стрептомицины препятствуют превращению инициаторного комплекса в функционально активную рибосому.
- Эритромицин блокирует реакцию транслокации.
- Пуромицин, присоединяясь к растущему концу синтезируемой полипептидной цепи, вызывает преждевременное отделение ее от рибосомы.

Механизм действия фторхинолонов

- избирательно подавляет бактериальные ферменты ДНК-гиразы, участвующих в репликации ДНК.
- Фторхинолоны связываются со специфическими участками ДНК, которые создаются воздействием ДНК-гиразы, и подавляют ее активность.

Рифампицины угнетают активность ДНК

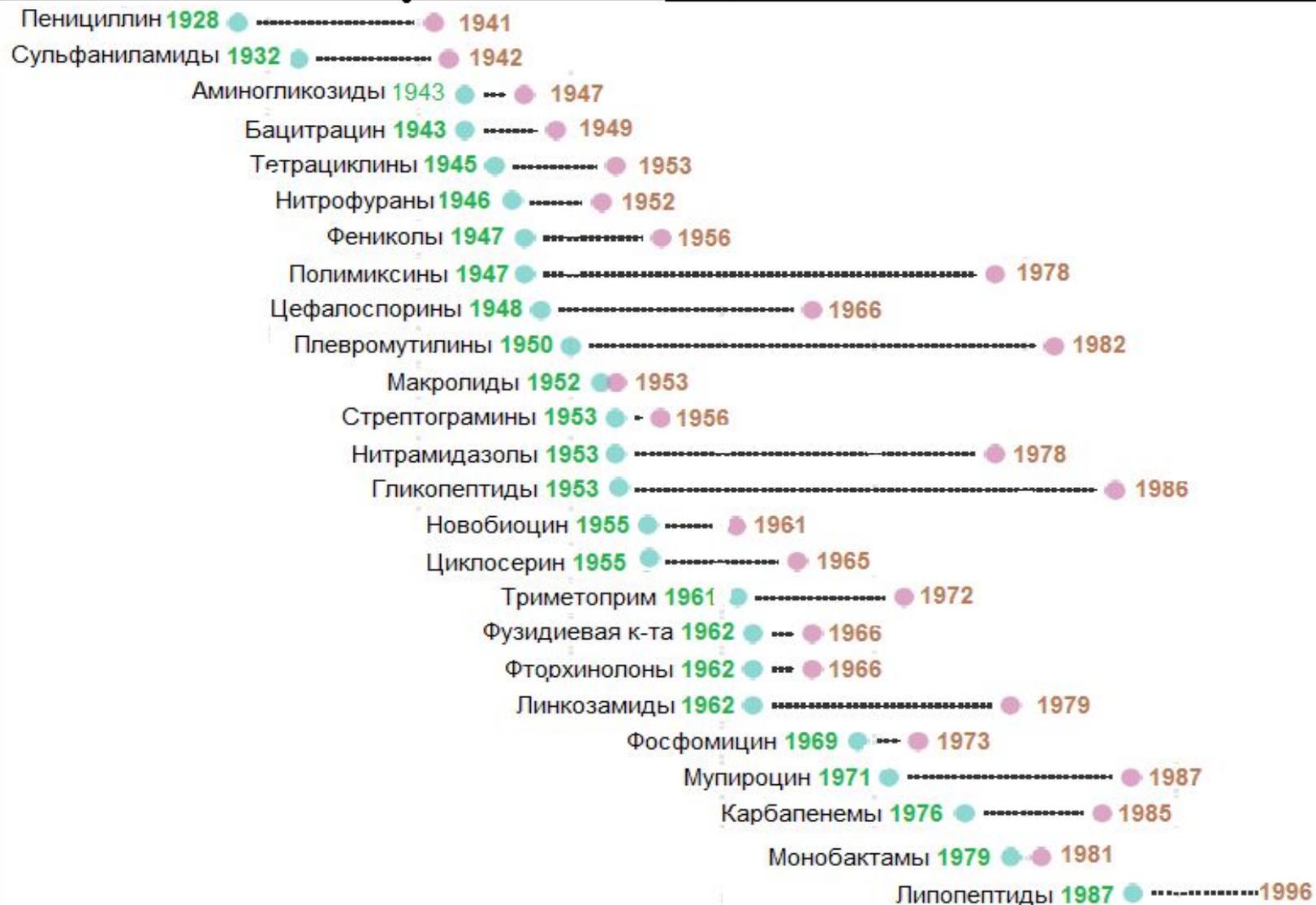
- зависимых РНК-полимераз, вследствие чего у бактерий подавляются процессы транскрипции.

Активность противоопухолевых антибиотиков

- связана с тем, что они либо являются ингибитором синтеза ДНК (брунеомицин), либо подавляют активность ДНК в системе ДНК-зависимой РНК-полимеразы, т. е. блокируют транскрипцию (антрациклины, актиномицины, оливомицин).

Разработка АМП

Начало регистрации устойчивости



Лекарственная устойчивость бактерий

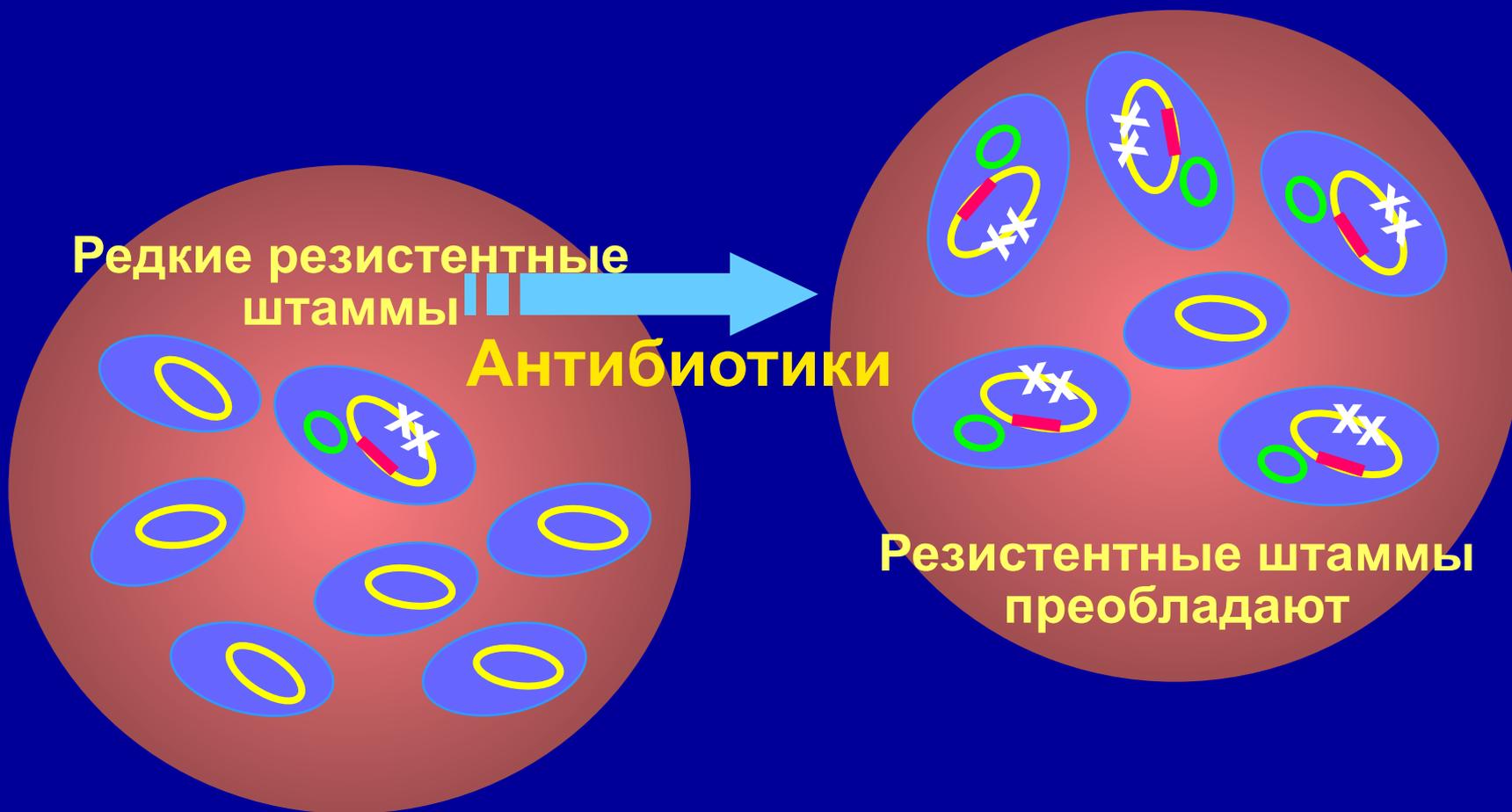
Существуют два типа: естественная (природная) и приобретенная.

- **Естественная лекарственная устойчивость** является видовым признаком и не зависит от первичного контакта с данным антибиотиком (в ее основе нет никаких специфических механизмов). Недоступность мишени для данного антибиотика обусловлена слабой проницаемостью клеточной стенки и цитоплазматической мембраны. Низкая проницаемость к нескольким антибиотикам обуславливает полирезистентность этих бактерий.
- **Приобретенная лекарственная устойчивость** возникает только в результате изменения ее генома (хромосомный и плазмидный).

Варианты генетических изменений:

1. Мутация в генах бактериальной хромосомы, вследствие чего продукт атакуемого гена перестает быть мишенью для данного антибиотика. Происходит изменение структуры белка, либо он становится недоступным для антибиотика.
 2. Устойчивость к антибиотику или сразу к нескольким благодаря приобретению дополнительных генов, носителями которых являются R-плазмиды.
- Приобретая устойчивость к антибиотику, бактерии получают наивыгоднейшие преимущества: благодаря селективному давлению антибиотиков происходит вытеснение чувствительных к ним штаммов, а устойчивые выживают и играют главную роль в эпидемиологии данного заболевания.

СЕЛЕКЦИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ



Причины лекарственной устойчивости:

- массовое, бесконтрольное применение антибиотиков;
- неоправданное назначение антибиотиков;
- назначение антибиотиков без определения чувствительности к ним;
- миграция в микробных популяциях R-плазмид;
- использование антибиотиков в качестве продуктов питания;
- высокая адаптивность микробов к изменяющимся условиям среды обитания.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

1. **Разрушение молекулы антибиотика** - бета-лактамазы, разрушая структуру пенициллинов и цефалоспоринов (бета-лактамам антибиотикам)
2. **Модификация структуры молекулы антибиотика.** Гены, содержащиеся в R-плазмидах, кодируют белки, которые вызывают различные модификации молекул антибиотика путем их ацетилирования, фосфорилирования или аденилирования. В результате - утрачивается ее биологическая активность. Инактивируются: аминогликозиды, макролиды, хлорамфеникол, клиндамицин.

Существуют семейства генов, определяющих инактивацию антибиотика даже по одному из указанных выше механизмов (среди клинических штаммов грам+ и грам--- бактерий обнаружены различные изоферменты аминогликозидфострансфераз, -ацетилтрансфераз и -аденилтрансфераз, которые обеспечивают устойчивость бактерий к различным спектрам аминогликозидных антибиотиков.

3. **Изменение структуры чувствительных к действию антибиотиков мишеней.** Изменение структуры белков рибосом 70S - в основе устойчивости к стрептомицину, аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам. Изменение структуры бактериальных гираз в результате мутации приводит к формированию устойчивости к хинолонам; РНК-полимераз - к рифампицину; пенициллинсвязывающих белков (транспептидаз) - к бета-лактамам.
4. **Образование бактериями «обходного» пути метаболизма для биосинтеза белка-мишени,** который оказывается нечувствительным к данному химиопрепарату - к сульфаниламидным препаратам.
5. **Формирование механизма активного выведения из клетки антибиотика,** в результате чего он не успевает достичь своей мишени (один из вариантов устойчивости к тетрациклинам).

Механизм устойчивости к изониазиду у *M. tuberculosis*. Действие изониазида на туберкулезную палочку зависит от наличия плазмиды, в составе которой имеется ген, продукт которого превращает неактивный изониазид в активную форму, разрушающий бактериальную клетку. Утрата этого гена обуславливает устойчивость *M. tuberculosis* к изониазиду.

Механизмы формирования устойчивости к бета-лактамам антибиотикам: слабая проницаемость наружной мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий, обеспечивающая природную устойчивость;
изменение структуры пенициллинсвязывающих белков в результате мутаций, которое приводит к утрате их сродства к антибиотику; продукция бета-лактамаз, разрушающих антибиотик.

Механизмы устойчивости и к тетрациклинам: - устойчивость, определяемая выносом тетрациклина из клетки белком цитоплазматической мембраны;

- устойчивость, определяемая изменением структуры белка-мишени рибосом:

- устойчивость, определяемая модификацией тетрациклина в неактивную форму.

- **Возможности и пути образования лекарственной устойчивости у бактерий**
- **Устойчивость, возникающая как следствие мутации - не играет основную роль.**
- **Основная роль принадлежит генам, которые содержатся в R-плазмидах. Такой генофонд образуется за счет генов, имеющихся у продуцентов антибиотиков. Каждый из них защищен от синтезируемого им антибиотика. Сколько бы ни было в природе антибиотиков, против каждого из них должен быть и ген самозащиты.**
- **В природе, особенно в почве, а также в кишечнике человека и животных микроорганизмы сосуществуют в столь тесных взаимоотношениях, что это обеспечивает им постоянную возможность обмена генетическим материалом (конъюгации).**

ПРИЧИНЫ ОШИБОК ПРИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ:

- назначение антибиотиков без достаточных клинических и лабораторных показаний;
- неправильный выбор антибиотиков (например, при сепсисе назначают бактериостатические препараты);
- назначение антибиотика без определения чувствительности к ним выделенных микробов;
- назначение низких доз антибиотиков и др.

-ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ:

- аллергия (зуд, покраснение, астма, анафилактический шок), для предупреждения ставят кожные пробы, под язык;
- токсическое действие: на печень, почки, органы кроветворения, слух, ЖКТ, нервную систему (стрептомицин - на слух, тетрациклин на печень, левомицетин на кроветворные органы);
- иммунодепрессивное действие: нарушение формирования иммунитета, нарушение антителообразования приводит к рецидивам, повторным заболеваниям;
- тератогенное действие тетрациклин - уродство плода;
- феномен Герца-Геймера (реакция обострения) - интоксикация, вызванная эндотоксином, выделяющимся при массовой гибели грамотрицательных бактерий;
- дисбактериоз; .
- формирование антибиотикоустойчивости у возбудителей болезни

Показания к определению чувствительности к антибиотикам

- Обязательному исследованию на чувствительность к АБП подлежат все микроорганизмы, выделенные из первично стерильных жидкостей, органов и тканей человека. В остальных случаях оценке чувствительности должна предшествовать оценка клинической значимости выделенного микроорганизма.

Показания к определению чувствительности к антибиотикам

- Определение чувствительности выделенного штамма микроорганизма показано, если уровень его устойчивости к АБП не может быть предсказан на основании данных идентификации или вероятной таксономической принадлежности микроорганизма.

Показания к определению чувствительности к антибиотикам

- Прямое определение чувствительности с использованием клинического материала (без выделения чистой культуры) возможно только в исключительных случаях при условии подтверждения однородности культуры и высокой степени обсемененности при окраске по Граму, причем исследование следует повторить после выделения чистой культуры микроорганизма.

МУК 4.12.1890-04

Методы определения чувствительности к антибиотикам

- Методы серийных разведений
 - в жидкой среде
 - в плотной среде
 - пограничным значениям (breakpoints)
- Диффузионные методы
 - диско-диффузионный (Kirby-Bauer Disk-Diffusion Method)
 - E-тест

Питательные среды

- «Для оценки чувствительности необходимо использовать только специально предназначенные для этой цели среды, по своим характеристикам удовлетворяющие требованиям приведенным в разделе 5. Внутрилабораторный контроль качества среды необходимо проводить при использовании всех известных коммерчески доступных питательных сред (Мюллера-Хинтон, Изосенситест, АГВ и др.) независимо от их производителя»

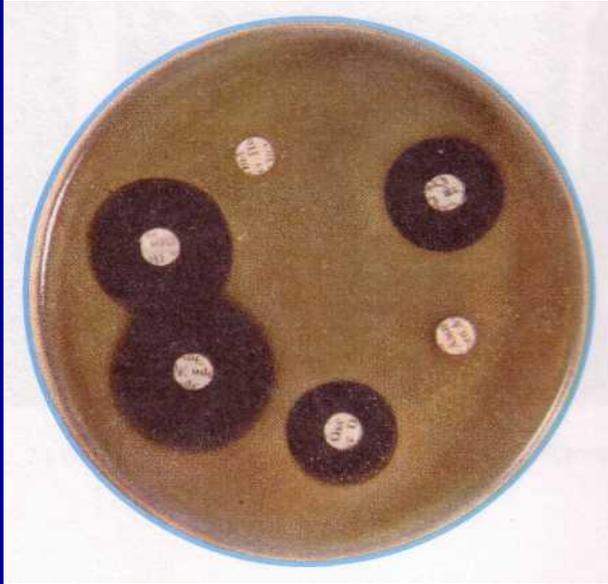
Приготовление суспензии исследуемых микроорганизмов (инокулюма)

- Главное требование:
концентрация $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл,
что при визуальном контроле
соответствует стандарту
мутности 0,5 по МакФарланду

Приготовление суспензии исследуемых микроорганизмов (инокулюма)

- Главное требование:
концентрация $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл,
что при визуальном контроле
соответствует стандарту
мутности 0,5 по МакФарланду

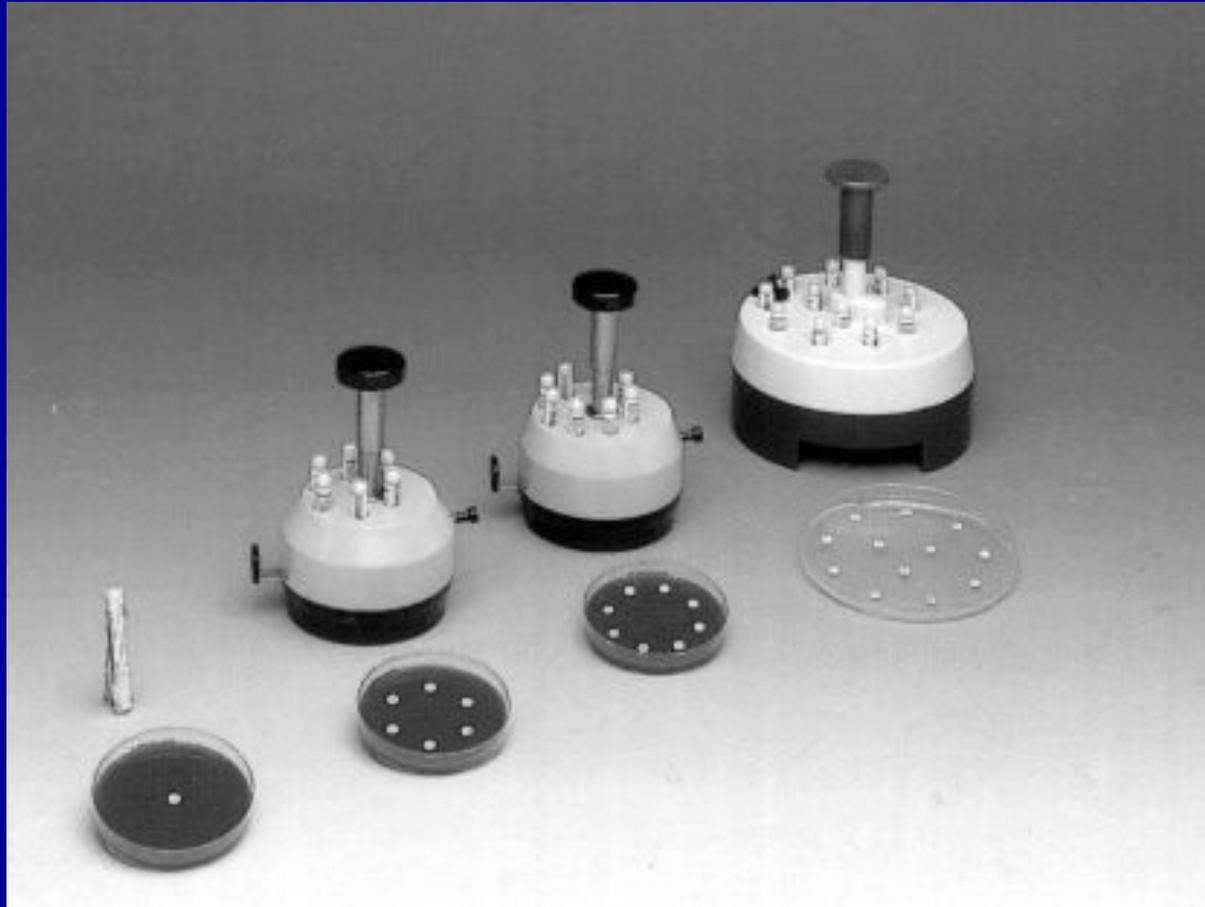
Определение чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом



После посева культуры бактерий газоном, диск с антибиотиком наносится на поверхность питательной среды. 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.

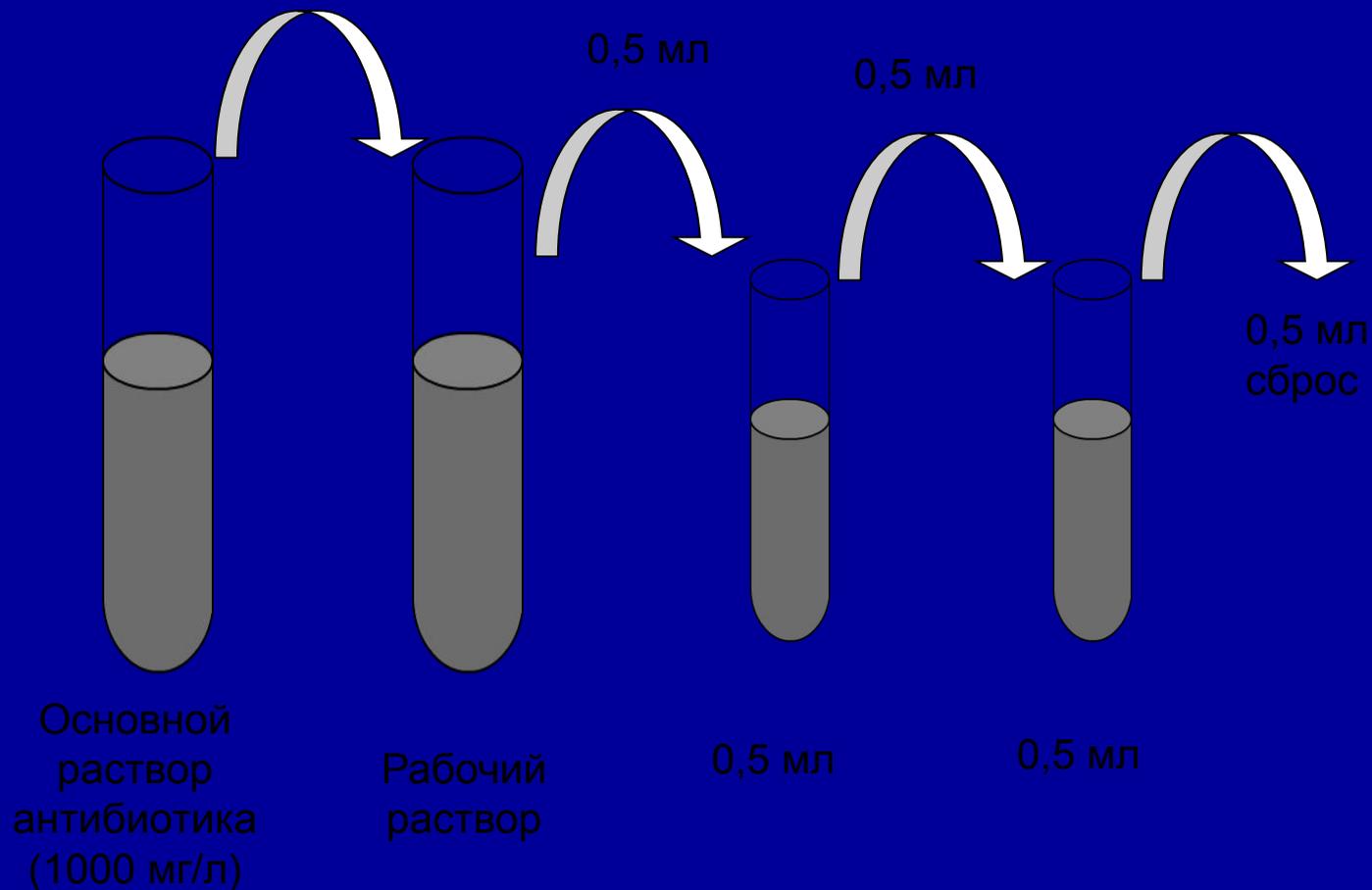
Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) природоу устойчива ко многим антибиотикам. Для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, применяют бета-лактамы, аминогликозиды и хинолоны.

Диспенсоры для наложения ДИСКОВ

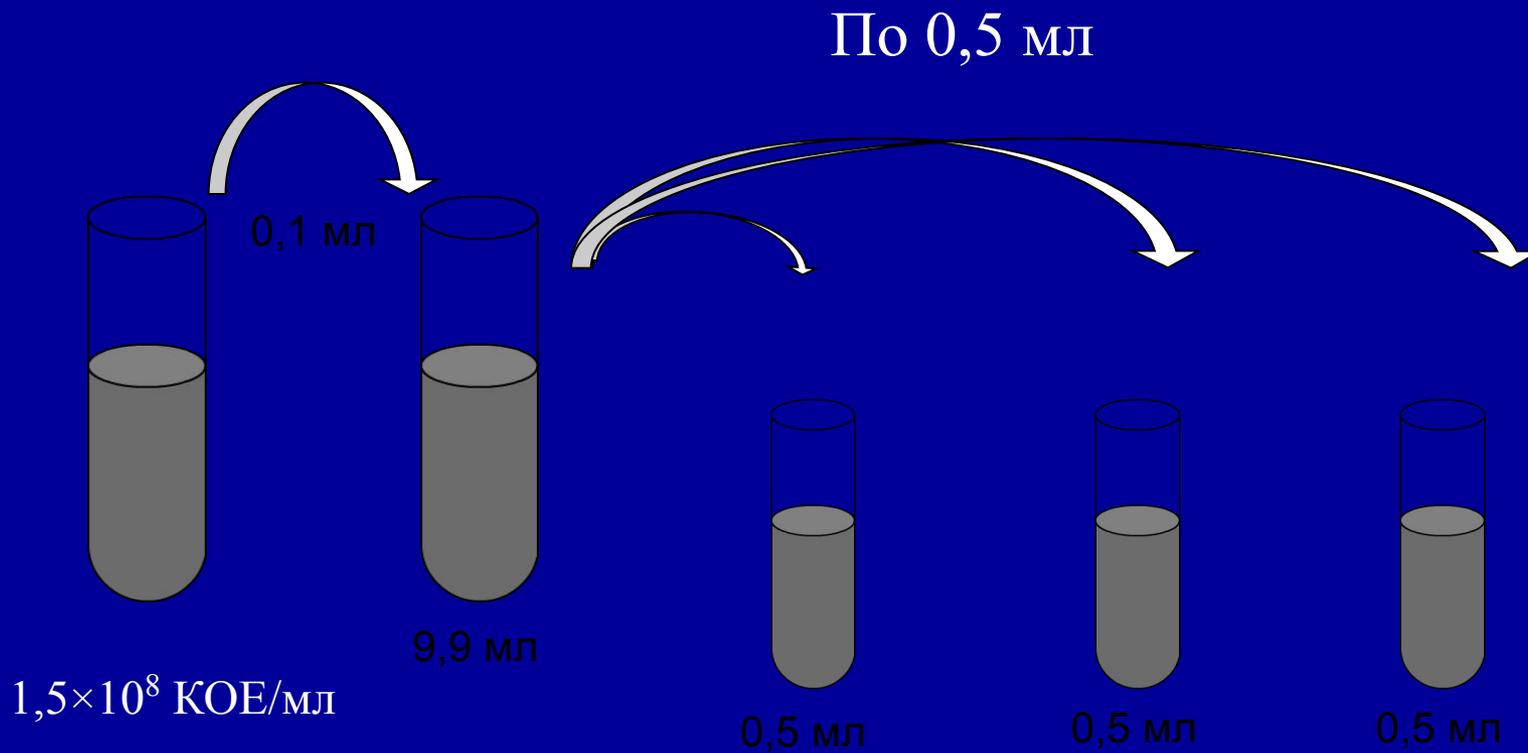


- МЕТОДЫ
СЕРИЙНЫХ
РАЗВЕДЕНИЙ

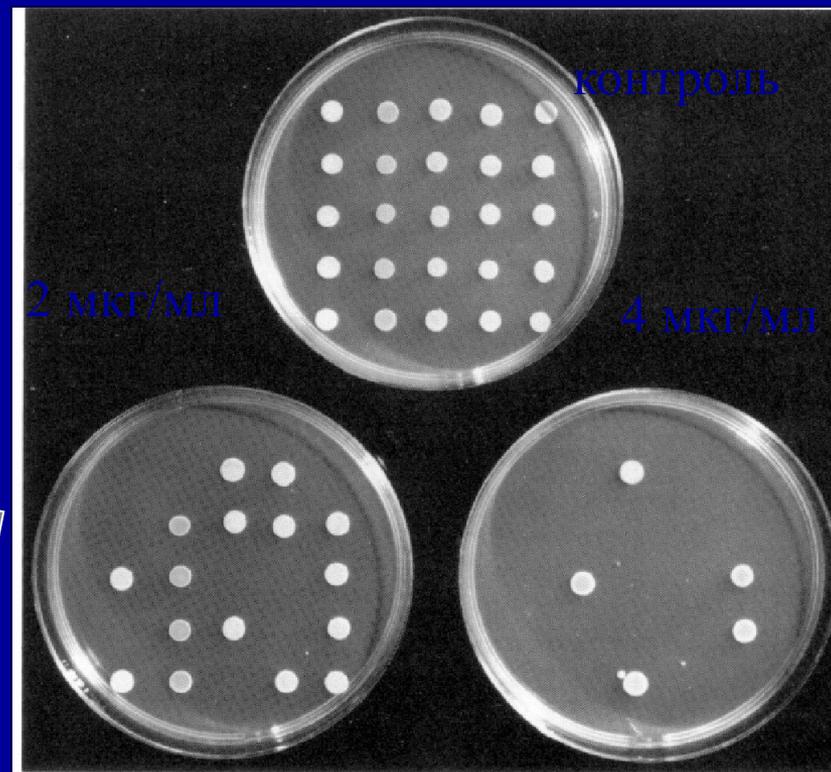
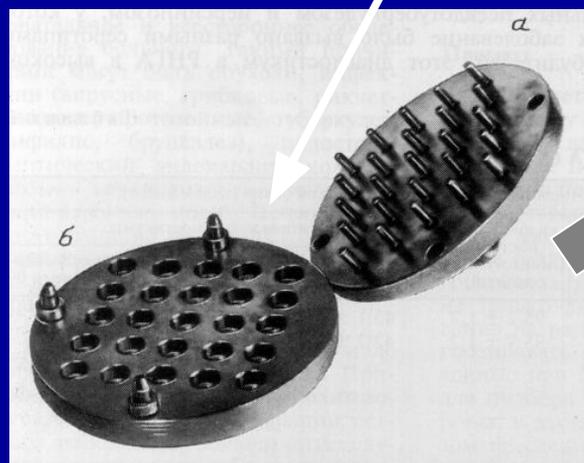
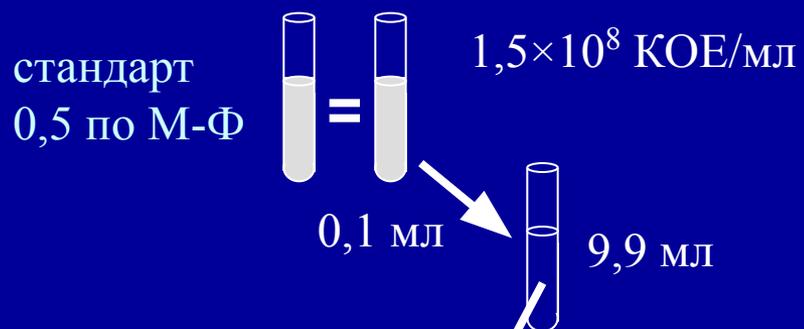
Приготовление серийных разведений в жидкой среде



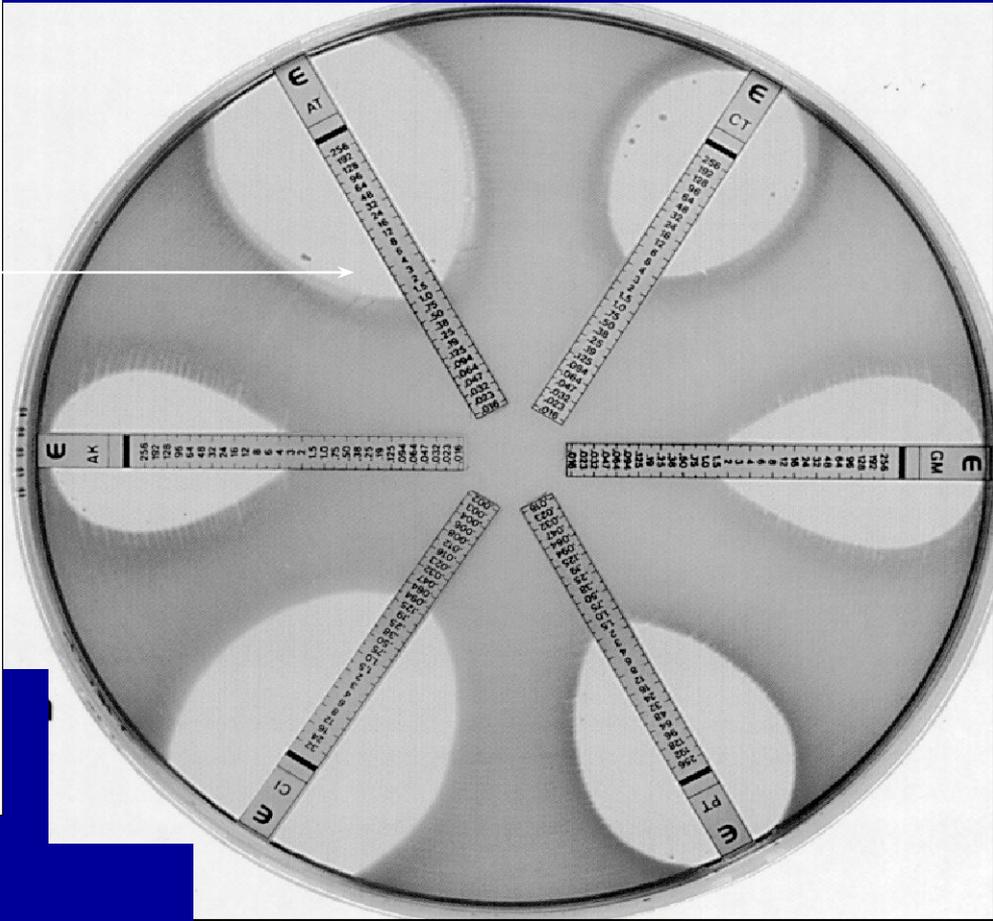
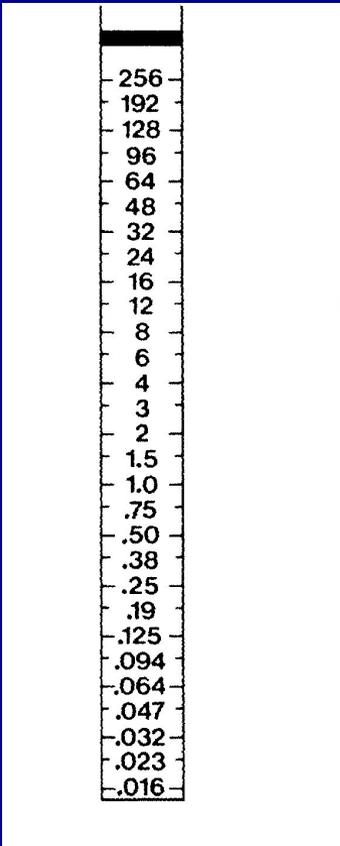
Добавление инокулюма



Метод серийных разведений в плотной среде



E test



АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Пенициллины:

1. Природные пенициллины

Бензилпенициллин

Феноксиметилпенициллин (для орального применения)

2. Полусинтетические пенициллины

Устойчивые к пеницилиназам: 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, цiproфлоксацин, 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 стриметопримом)

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

Общие принципы антибактериальной терапии

- Препараты не следует применять эмпирически. Предпочтительнее предварительно выявить возбудитель и определить его чувствительность, а потом назначить соответствующее лечение. Распространенное эмпирическое применение антибиотиков широкого спектра ведет к селекции штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

Общие принципы антибактериальной терапии

- При состояниях, угрожающих жизни больного, либо при необходимости наиболее раннего проведения антимикробной терапии, можно назначить препарат широкого спектра действия, не дожидаясь результатов теста на чувствительность. Тем не менее, следует провести взятие образцов до начала лечения, осуществить полный объем бактериологических исследований и при необходимости заменить препарат.

Общие принципы антибактериальной терапии

- При невозможности определения чувствительности инфекционного агента можно воспользоваться данными эпидемиологических исследований резистентности микрофлоры к антибиотикам и характера микробных сообществ данного региона.

Общие принципы

- Лечение бактериальных инфекций следует проводить интенсивно. Раннее начало антибактериальной терапии позволяет ограничиться кратковременными курсами, что препятствует развитию суперинфекций

- **Хороший врач**
- **знает какие есть антибиотики,**
- **отличный врач**
знает когда можно применять
антибиотики и только
- **самый лучший врач**
знает когда не надо назначать
антибиотики"