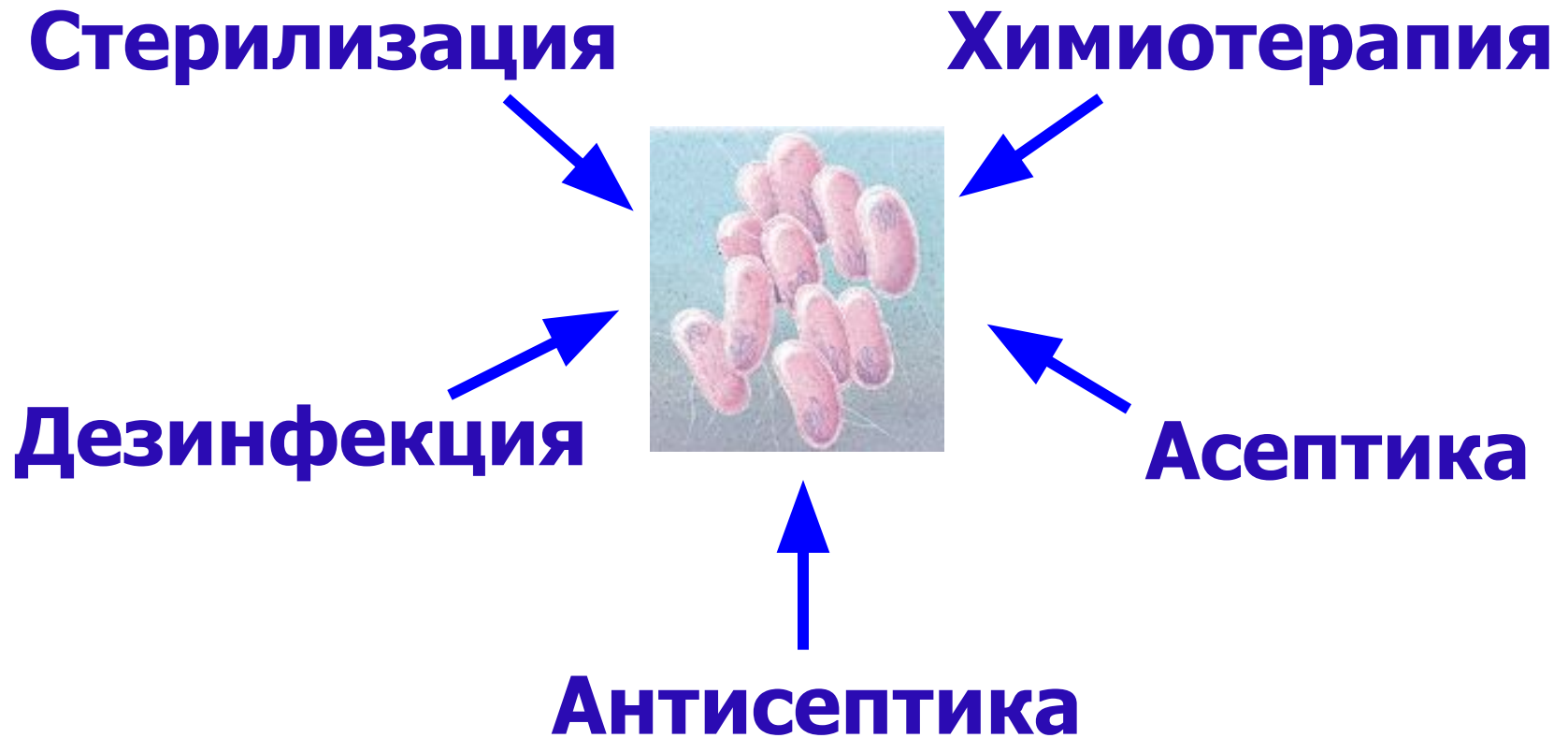


М.Р. Карпова

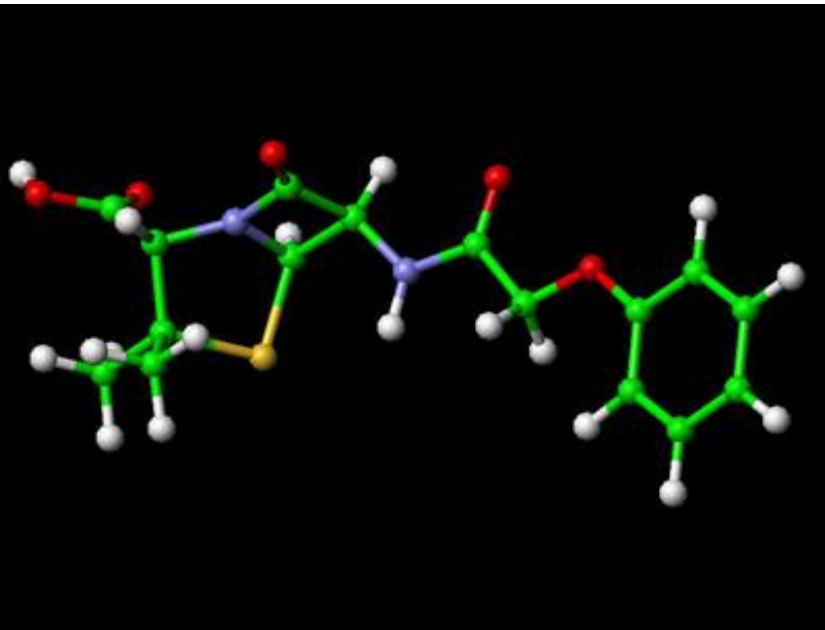
**Химиотерапевтические
препараты и антибиотики**

Уничтожение микроорганизмов



История

- Филипп фон Гогенгейм «Парацельс» (1493-1541).
- Пауль Эрлих (1854-1915).
- 1929 г. – А. Флеминг.
- 1940 г. – Э. Чейн, Г.Флори.



Зинаида Виссарионовна Ермольева – изобретатель отечественного пенициллина



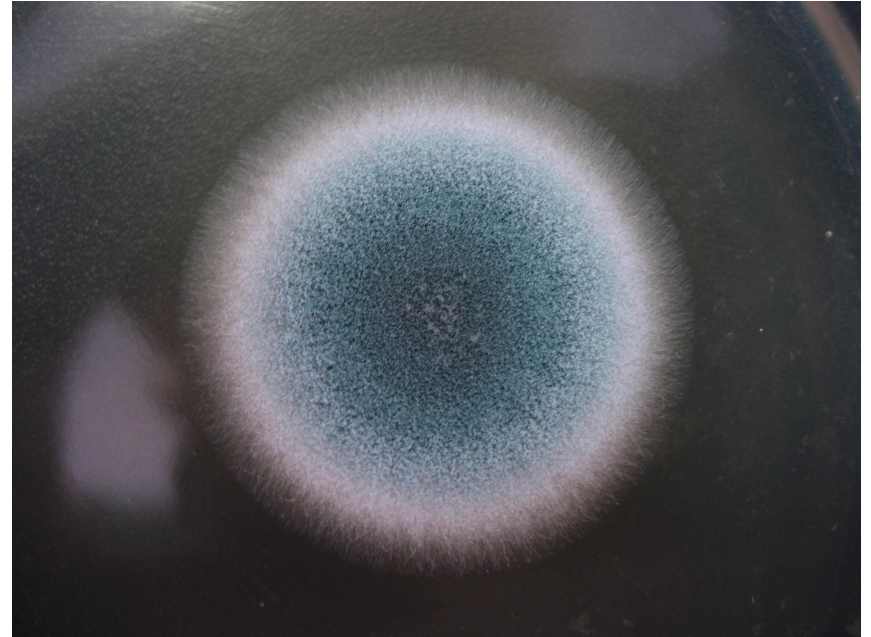
З.В. Ермольева и сэр
Говард Флори. 1944



В.А. Каверин на кафедре у
З.В. Ермольевой. 1960-е годы

Антибиоз

- Ж.Виллеман – 1889г.
- С.Ваксман – 1941 г.
- Л.Пастер: ***жизнь убивает жизнь...***



Принцип «волшебной пули» П. Эрлиха – *убить живое в живом, не вредя живому*, т.е. уничтожить паразита, не нанося ущерба хозяину.



Химиотерапевтический индекс:

минимальная токсическая доза препарата
(максимальная переносимая)

>1

минимальная доза, проявляющая
антимикробную активность
(минимальная терапевтическая)

- **Антибиотики** – специфические продукты жизнедеятельности или их модификации, обладающие высокой физиологической активностью по отношению к определенным группам микроорганизмов, избирательно задерживая их рост или полностью подавляя развитие.



Способы получения антибиотиков

- **Биологический синтез** – антибиотики природные (пенициллин, стрептомицин).
- **Химический синтез** – антибиотики синтетические (химиотерапевтические препараты). Хинолоны, фторхинолоны.
- **Комбинированный способ** – антибиотики полусинтетические (метициллин, оксациллин).

Классификация антибиотиков по

химическому строению

- β -Лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы).
- Аминогликозиды (стрептомицин, гентамицин).
- Тетрациклины (тетрациклин, доксициклин).
- Макролиды (эритромицин, олеандомицин).
- Линкозамиды (линкомицин).
- Гликопептиды (ванкомицин).
- Рифампицины (рифампицин).
- Полимиксины.
- Полиены (нистатин, леварин, амфотерицин В).
- Сульфаниламиды.
- Ингибиторы ДНК-гиразы (хинолоны, фторхинолоны).
- Нитрофураны (фуразолидон).
- Дополнительная группа (хлорамфеникол, фузидиевая кислота).

Классификация антибиотиков по происхождению

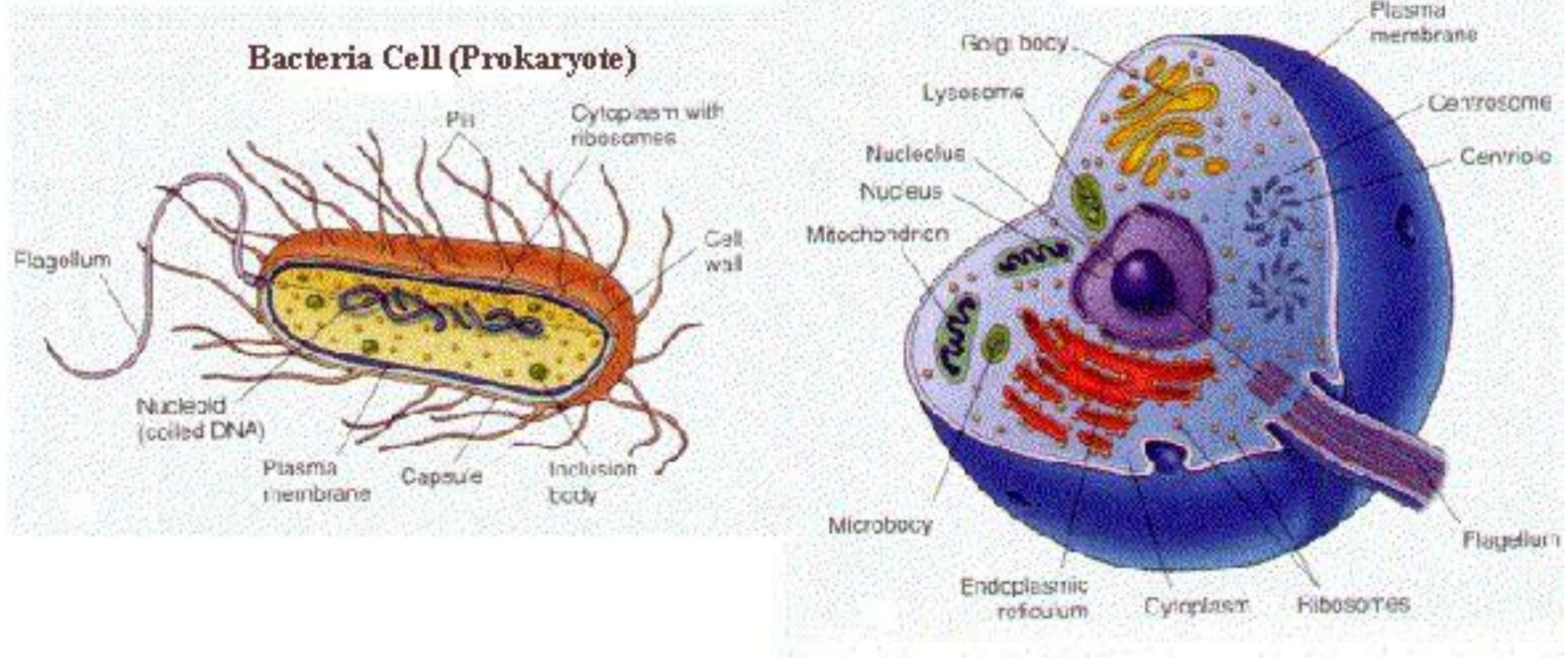
- Антибиотики, вырабатываемые **микроорганизмами** (грамицидины, полимиксины), в том числе **актиномицетами** (стрептомицин, тетрациклины, эритромицин).
- Антибиотики, образуемые плесневыми **грибками**: (пенициллин, гризеофульвин).
- Антибиотики, образуемые **лишайниками**, водорослями и низшими растениями (усниновая кислота).
- Антибиотики, образуемые высшими **растениями** (фазеолин).
- Антибиотики **животного** происхождения (лизоцим, интерферон).

Классификация антибиотиков по

спектру биологического действия

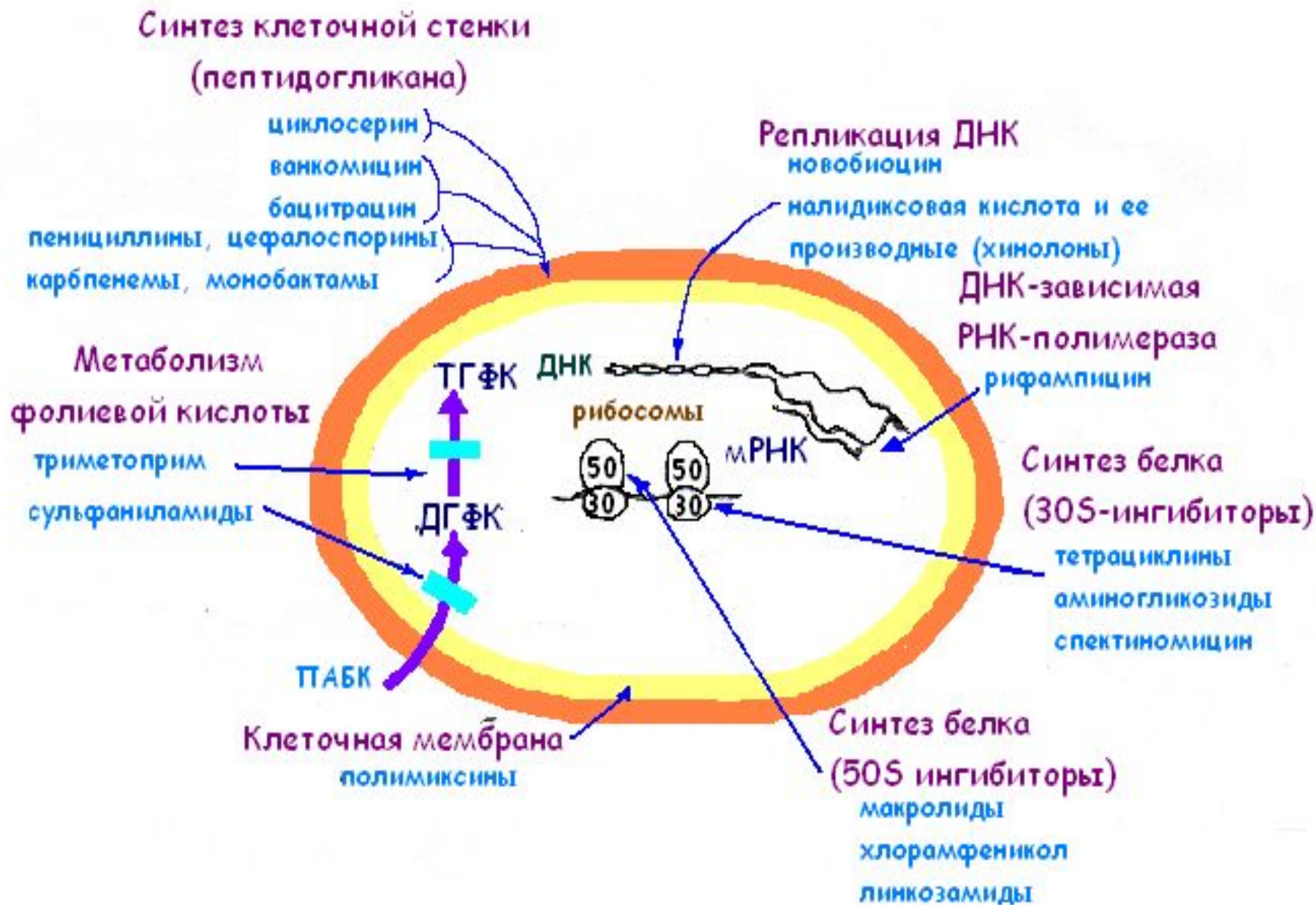
- **Противобактериальные антибиотики узкого спектра действия:** природные и полусинтетические пенициллины, полусинтетические цефалоспорины и др.
- **Противобактериальные антибиотики широкого спектра действия:** тетрациклины, хлорамфеникол, аминогликозиды, полусинтетические пенициллины (ампициллин, карбенициллин) и др.
- **Противотуберкулезные антибиотики:** стрептомицин, канамицин, циклосерин.
- **Противогрибковые антибиотики:** нистатин, гризеофульвин, амфотерицин В и др.
- **Противоопухолевые антибиотики:** актиномицин С, адриамицин (доксорубицин), рубомицины и др.

Бактерии (прокариоты) существенно отличаются от клеток организма (эукариотов)



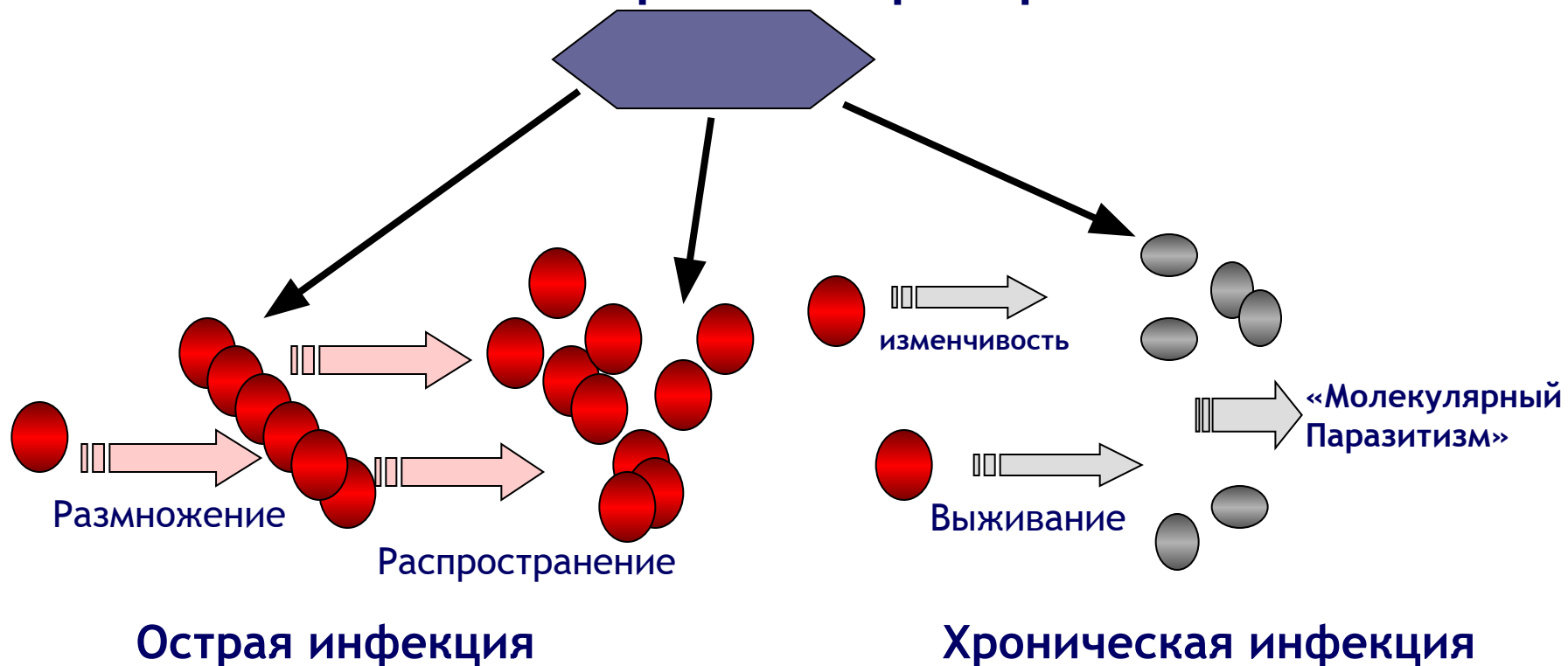
ИЗБИРАТЕЛЬНОСТЬ

Механизм действия антибиотиков



Острая и хроническая инфекции – две разные формы взаимодействия патогена с организмом хозяина

Антимикробный препарат



Антибиотики действуют на микроорганизм в фазе активного роста и размножения

Бактериостатический и бактерицидный эффекты антимикробных агентов



Побочное действие антибиотиков

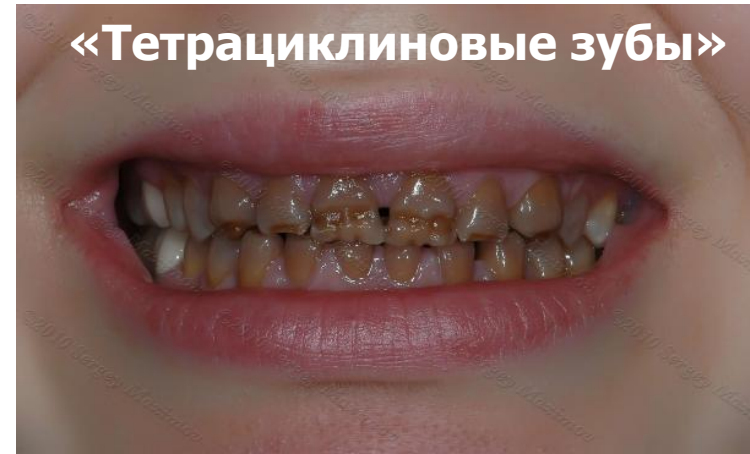
На макроорганизм

- **Токсические реакции:**
гепатотоксическое действие (тетрациклины, эритромицин), нефротоксическое действие (аминогликозиды), нарушение формирования костного скелета и эмали зубов (тетрациклины), поражение органов кроветворения (хлорамфеникол и сульфаниламиды), кровотечения (цефалоспорины).
- **Дисбиозы.**
- **Воздействие на иммунитет:**
аллергические реакции, иммунодепрессия (хлорамфеникол угнетает антителообразование, тетрациклины – фагоцитоз).

На микроорганизм

- Появление атипичных форм микроорганизмов (образование L-форм).
- Формирование антибиотико-резистентности.

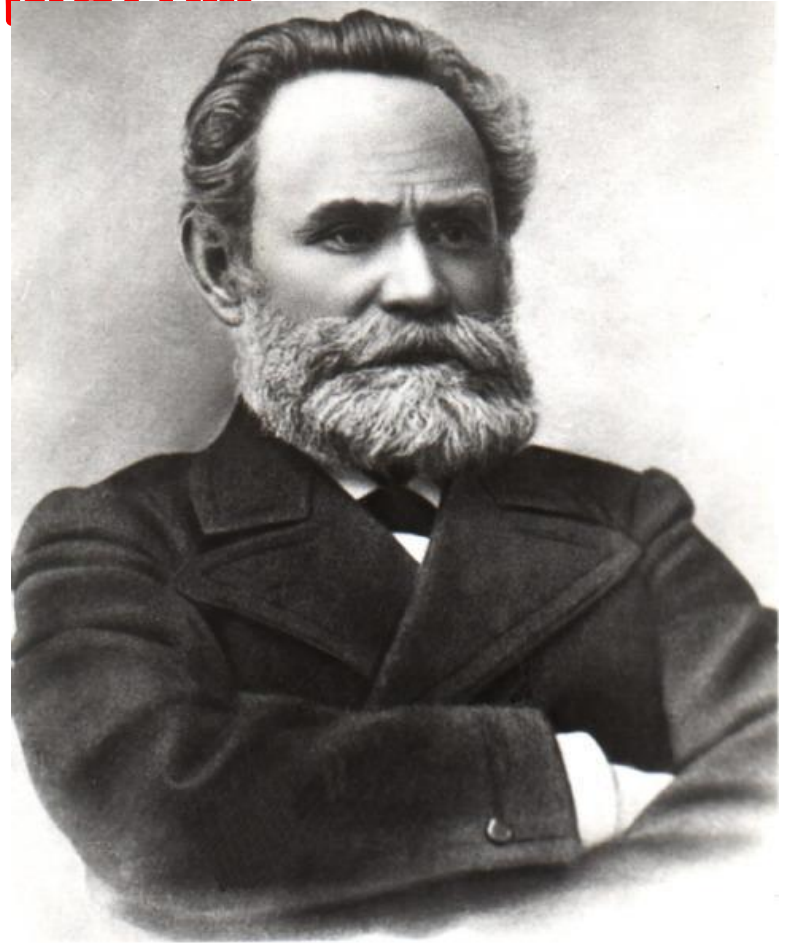
«Тетрациклиновые зубы»



Резистентность бактерий к антибиотикам

**«...действуя на
микробы,
следует
помнить об их
собственных
интересах».**

И.П. Павлов



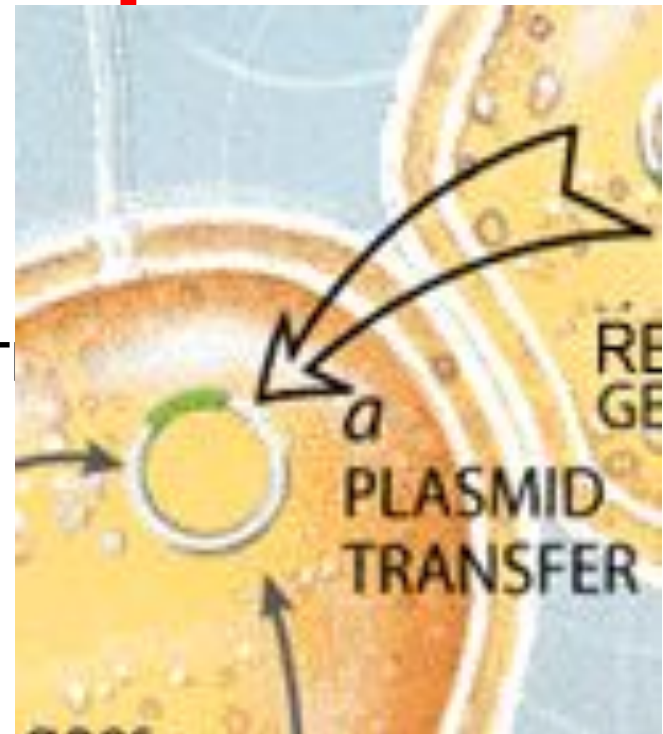
В медицинском смысле резистентными следует считать бактерии, если они не обезвреживаются такими концентрациями антибиотика, которые возникают в организме при введении фармакологических (т.е. клинически реальных) дозировок.

Устойчивость бактерий к антибиотикам

Устойчивость к антибиотикам	
природная	приобретенная
хромосомные гены	г-гены, переносимые транспозонами и R-плазмидами
отсутствие мишени или недоступность мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации	различные механизмы
постоянный видовой признак, легко прогнозируется	непредсказуема

Гены резистентности могут передаваться в процессе:

- конъюгации (плазмиды, транспозоны);
- трансдукции (бактериофаг);
- трансформации (после гибели бактерии).



Селекция резистентных клонов под действием антибиотика



Общие принципы реализации антимикробного эффекта:

- антибиотик должен связаться с бактерией и пройти через ее оболочку;
- антибиотик должен быть доставлен к месту действия;
- антибиотик должен вступить во взаимодействие с внутриклеточными мишенями.

Механизмы резистентности

- **Нарушение проницаемости клеточных оболочек.** Причина – полная или частичная утрата пориновых белков.

Система MAR (*multiple antibiotic resistance* – множественная устойчивость к антибиотикам): снижение количества одного из пориновых белков (*OmpF*) + повышение активности одной из систем активного выведения → тетрациклины или хлорамфеникол → β -лактамы и хинолоны.

Механизмы резистентности

- *Модификация мишеней*

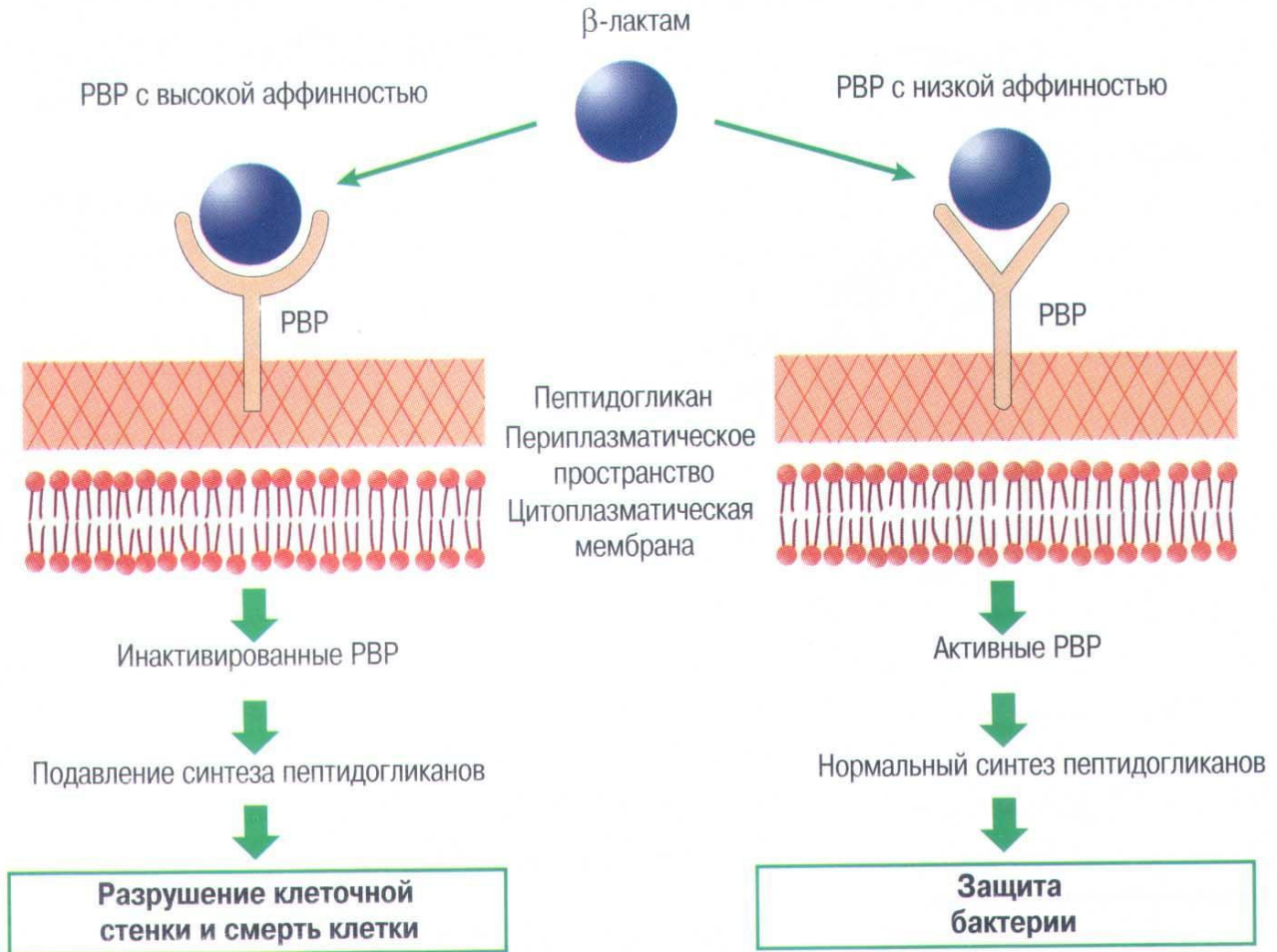
β -лактамы \rightarrow ПСБ

(стафилококки – ПСБ2а \rightarrow устойчивость к метициллину или оксациллину).

**хинолоны/фторхинолоны \rightarrow
модификация ДНК-гиразы и
топоизомеразы IV,**

**макролиды, кетолиды и линкозамиды \rightarrow
метилирование 50S субъединица
рибосомы.**

УСТОЙЧИВОСТЬ *S. PNEUMONIAE* К β -ЛАКТАМАМ ПОСРЕДСТВОМ ПЕРЕСТРОЙКИ МИШЕНИ

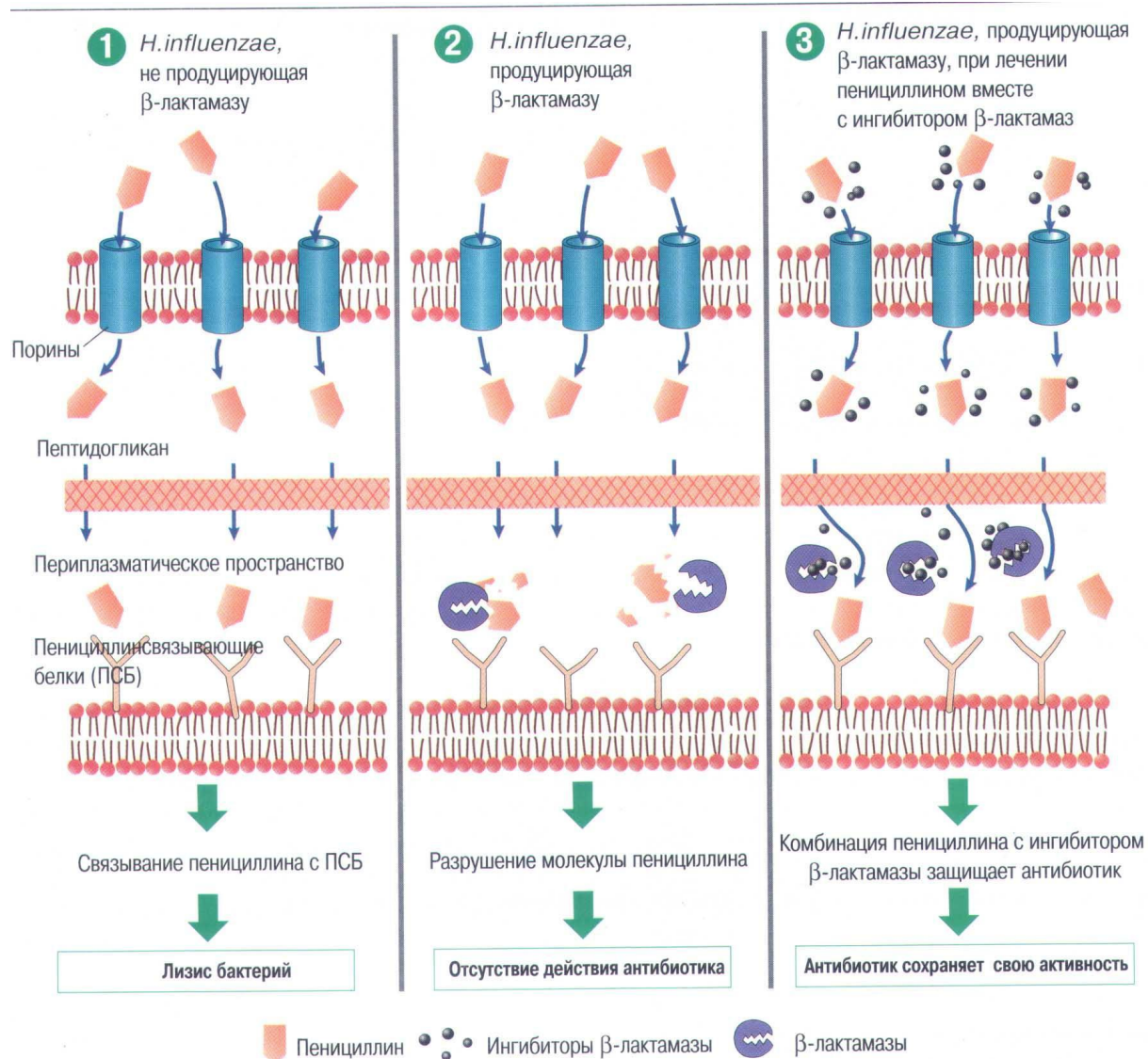


Механизмы резистентности

Инактивация антибиотика

- **β -лактамазы** → гидролиз β -лактамного кольца.
- **Ингибиторы β -лактамаз**: клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам (амоксиклав, цефоперазон/сульбактам).
- **Ферментативная инактивация.**
Модифицированные молекулы аминогликозидов теряют способность связываться с рибосомами и подавлять биосинтез белка. Россия – гентамицин и торбамицин.

ИНАКТИВАЦИЯ ПЕНИЦИЛЛИНА БАКТЕРИЯМИ *H. INFLUENZAE*, ПРОДУЦИРУЮЩИМИ β -ЛАКТОМАЗУ



Механизмы резистентности

- *Активное выведение антибиотика* из бактериальной клетки (эффлюкс).

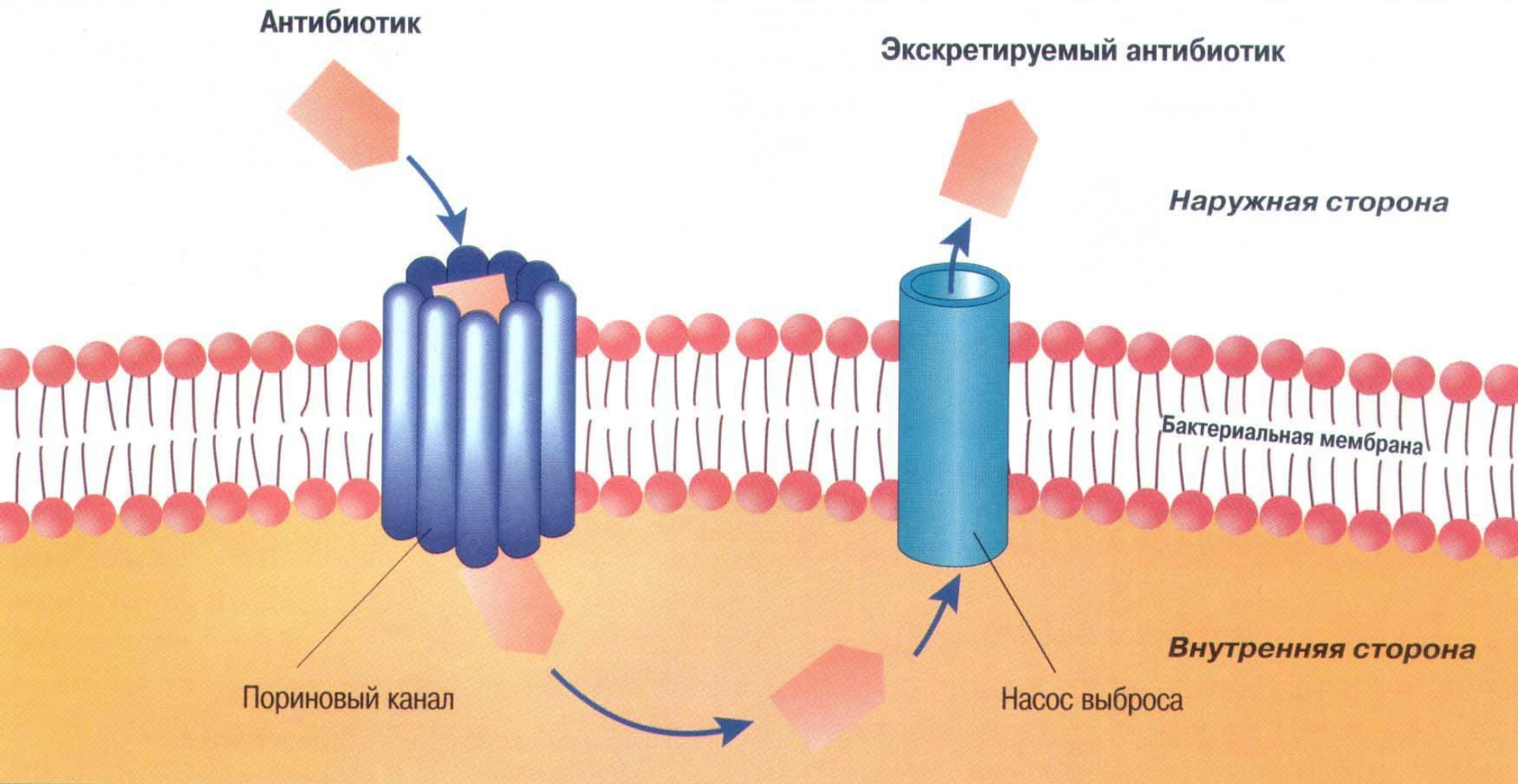
Синегнойная палочка → карбопенемы.

Хинолоны, макролиды, линкозамиды и тетрациклины.

- *Формирование метаболического шунта* → триметоприм, сульфаниламиды.
- *Конкурентное связывание* или перехват антимикробного агента.



АКТИВНЫЙ ВЫБРОС АНТИБИОТИКА - МЕХАНИЗМ УСТОЙЧИВОСТИ К E. COLI



Абсолютная резистентность

- *Enterococcus faecalis*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Основные эффекты антибиотика

- лечебный – воздействие на внедрившийся инфекционный агент;
- устранение не патогенных бактерий.

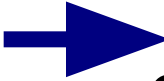
Нарушение экологии микромира

- изменение видов,
- появление новых возбудителей резистентных к антибиотикам (энтерококки, Acinetobacter и Xanthomonas).

Антибиотики выходят из-под контроля

- Использование антибиотиков без показаний.
- Препараты, применяющиеся для лечения людей, широко используются в животноводстве и земледелии.

Стратегия применения АБ

- Ограничение применения АБ без показаний
 - Выбор препарата с максимальной эффективностью
- 
- Лучшие результаты лечения
 - Нет селекции резистентных штаммов
 - Снижение затрат на АБ

**1945 г. - Антибиотики не
должны продаваться в
аптеках**

Г.Флори

1946 г. – пенициллин появился в
свободной продаже



Принципы рациональной антибиотикотерапии

- Микробиологический принцип.
- Фармакологический принцип.
- Клинический принцип.
- Эпидемиологический принцип.
- Фармацевтический принцип.

Методы определения чувствительности бактерий к антибиотикам

Серийных разведений

- В агаре, в бульоне
- Макровариант, микровариант
- По количеству концентраций:
«длинный ряд», по пограничным концентрациям

Диффузионные

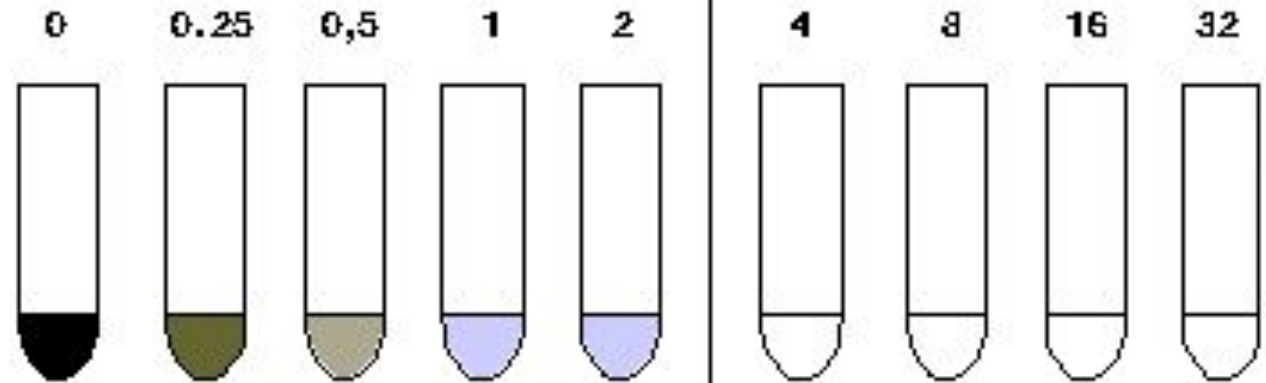
- Диско-диффузионный
- Эпсилометрический (E-тест)

Метод серийных разведений

- МПК – минимальная концентрация антибиотика, подавляющая видимый рост исследуемого микроорганизма

Концентрация антибиотика (мг/л)

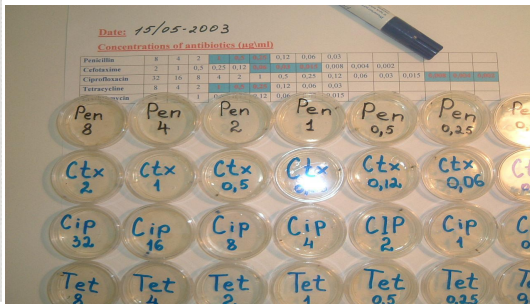
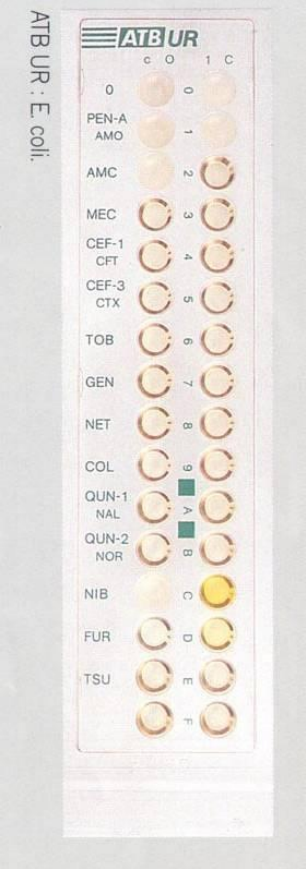
Контроль



Рост микроорганизма

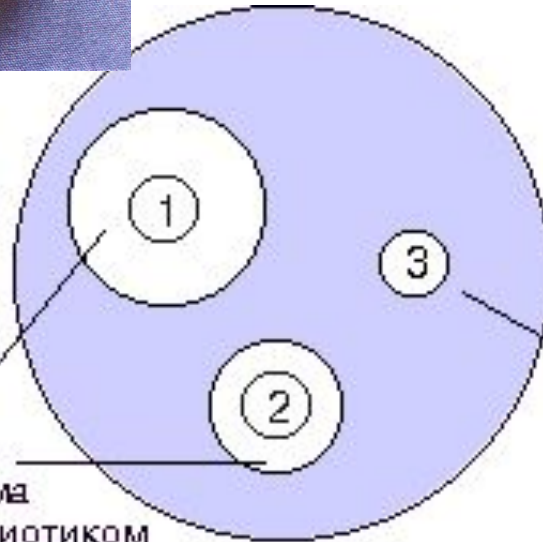
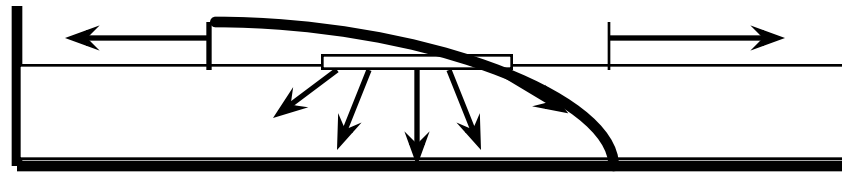
МПК

Роста нет



Диско-диффузионный метод

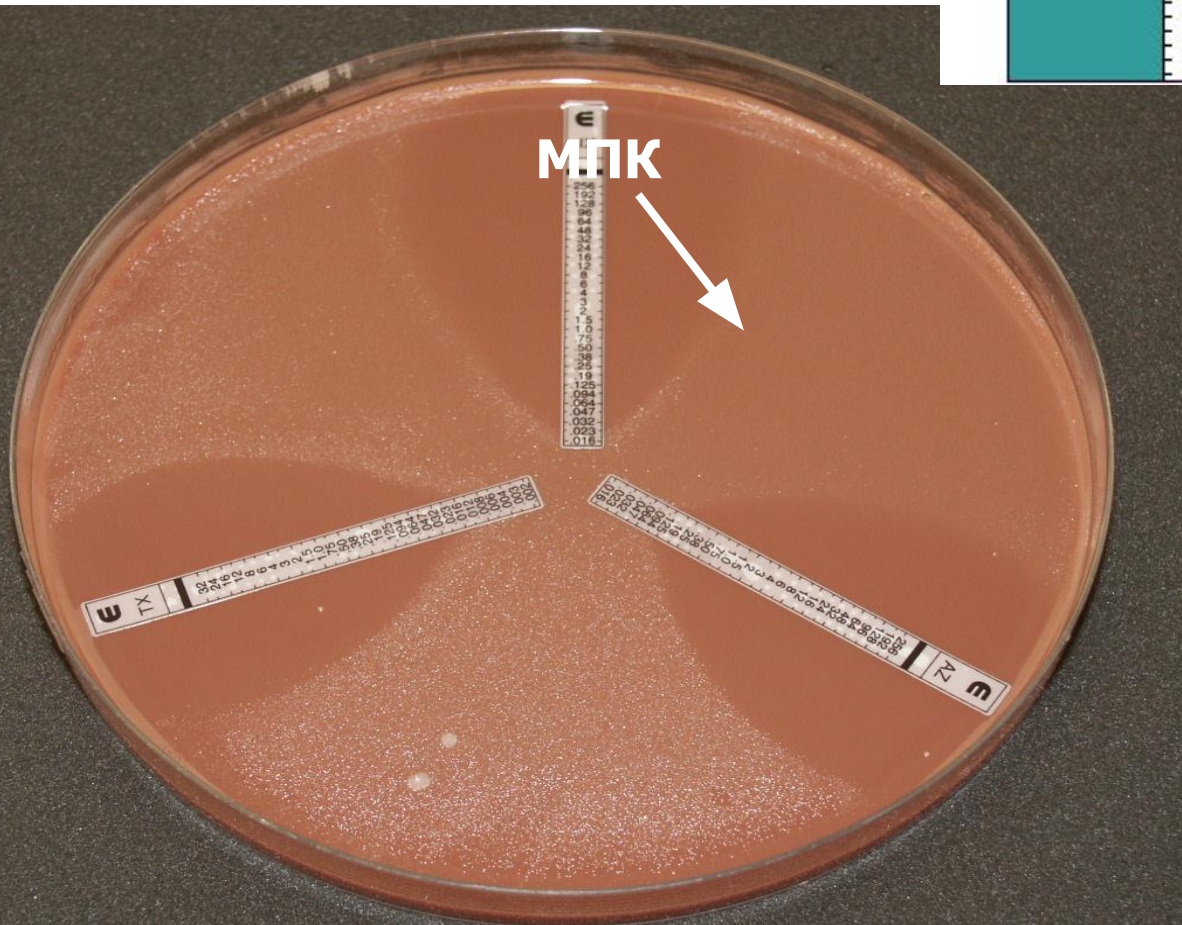
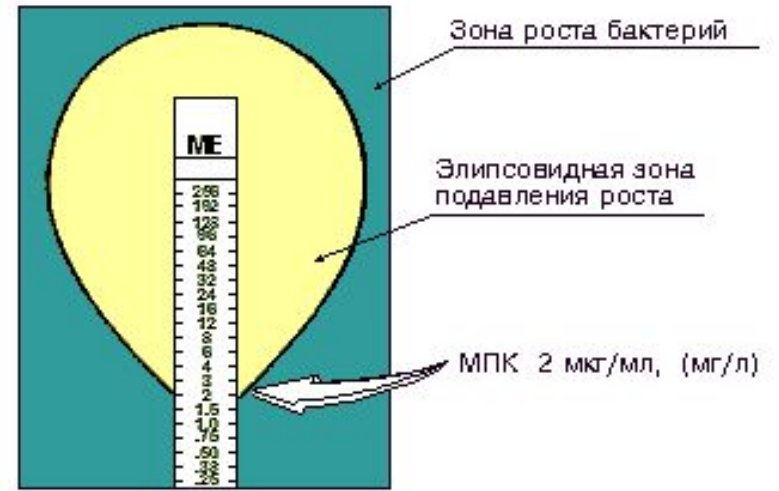
В процессе диффузии по поверхности агара движется фронт концентрации антибиотика равной МПК



Зона подавления роста микроорганизма вокруг диска с антибиотиком (микроорганизм чувствителен к антибиотику (1) или микроорганизм умеренно резистентен к антибиотику (2))

Нет зоны подавления роста микроорганизма вокруг диска с антибиотиком (микроорганизм устойчив к антибиотику (3))

E - тест



Категории чувствительности микроорганизмов

- **S Чувствительный:** лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом данным антибиотиком вероятно будет эффективным
- **I Промежуточный:** лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом данным антибиотиком может быть эффективным при использовании повышенных доз и при локализации очага инфекции в том участке, где возможно формирование повышенных концентраций антибиотика
- **R Устойчивый:** лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом данным антибиотиком вероятно будет неэффективным