

**ТЕЦ В.В.**

**ГДВЖ**

**Антибиотики**  
**Лекция №9**

**2010**

# ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Спектр действия
- Механизм действия
- Пути и способы проникновения в бактерии
- Мишень действия
- Обратимость связывания с мишенью
- Конечный эффект
- Способность проникать в клетки человека
- Способность проникать в биопленки
- Увеличивают/уменьшают количество токсинов

# ВИДОВАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ

- Отсутствие мишени
- Особые свойства мишени (низкое сродство к препарату)
- Наличие барьеров (оболочек), препятствующих проникновению препарата в клетку
- Отсутствие систем активного транспорта препарата в клетку
- Наличие систем активного выведения препарата из клетки
- Отсутствие систем активации препарата
- Ферменты, инактивирующие антибиотик (хромосом. кодирование)

# **МОДИФИКАЦИОННАЯ (ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ) РЕЗИСТЕНТНОСТЬ**

**Временная утрата мишени**

**Временное снижение проницаемости  
барьеров**

**Активация систем выведения препарата из  
клетки**

**Временное снижение потребности в  
метаболите**

**Внутриклеточное расположение бактерий**

# Причины выживаемости бактерий биопленок в присутствии антибиотиков

## ЭФФЕКТ

Уменьшение доступа препарата

Связывание и/или инактивация антибиотика

Индивидуальная чувствительность бактерий

Устойчивые бактерии защищают чувствительные

Распространение генов антибиотикоустойчивости

## СТРУКТУРА/

Поверхностная оболочка, межклеточный матрикс,

Компоненты матрикса

Скорость деления, наличие клеток устойчивых к любым антибиотикам - «персистеры»

Ферменты, выделяемые в матрикс

Внеклеточная ДНК или прямая передача из клетки в клетку

# **МУТАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ**

**Изменение мишени**

**Избыточная продукция мишени**

**Снижение проницаемости барьеров**

**Утрата систем активного транспорта  
препарата в клетку**

**Усиление выведения препарата из  
клетки**

# РЕКОМБИНАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- **Инактивация препарата ферментами**
- **Модификация мишени ферментами**
- **Синтез альтернативной мишени**
- **Избыточная продукция мишени**
- **Снижение проницаемости барьеров**
- **Использование альтернативного метаболического пути**

# Признаки, которые надо учитывать при выборе антибиотика

- Отношение к окраске по Граму
- Отношение к кислороду (аэробы/анаэробы)
- Результат действия антибиотика – бактерицидный или бактериостатический
- Способность проникать внутрь клеток человека
- Способность проникать внутрь биопленок и действовать на находящиеся там бактерии
- Частота возникновения мутантов устойчивости
- Стимуляция/угнетение появления бактериальных токсинов
- Повреждение нормальной микрофлоры



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

Препарат	Механизм действия	Спектр действия
ФОСФОМИЦИН (Фосфоцин)	Блокирует синтез предшественника пептигликана -N- ацетилмурамовой кислоты	Гр+
ЦИКЛОСЕРИН	Блокирует синтез D-аланина N-ацетилмурамовой кислоты	Гр+, микобактерии
БАЦИТРАЦИН	Блокирует фосфорилазы	Гр+
ВАНКОМИЦИН Ристоцетин (Ристомидин) Тейкопланин	Блокирует перенос предшественников пептогликана на наружной поверхности ЦПМ	Гр+, метициллин устойчивые кокки
ПЕНИЦИЛЛИНЫ	Блокирует функции латеральных транспептидаз	Зависит от вида препарата
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ	Блокирует функции терминальных транспептидаз	Зависит от вида препарата
КАРБОПЕНЕМЫ (ТИЕНАМИЦИНЫ)	Блокирует функции транспептидаз	Гр+, Гр-, анаэробы
МОНОБАКТАМЫ	Блокирует функции транспептидаз	Гр+
КЛАВУЛОНАТЫ	Блокирует функции транспептидаз	Гр+, Гр-
НОКАРДИЦИНЫ	Блокирует функции транспептидаз	Гр-

# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

Препарат	Механизм действия	Спектр действия
<b>ФОСФОМИЦИН</b> (фосфоцин)	Блокирует синтез предшественника пептидогликана – N-ацетилмурамовой кислоты	Гр-
<b>ЦИКЛОСЕРИН</b>	Блокирует синтез D-аланина N-ацетилмурамовой кислоты	Гр+, микобактерии
<b>БАЦИТРАЦИН</b>	Блокирует фосфорилазы	Гр+
<b>ВАНКОМИЦИН</b> Ристоцетин (Ристомицин) Тейкопланин	Блокируют перенос предшественников пептогликана на наружной поверхности	Гр+, мецитиллинустойчивые кокки
	ЦПМ	

# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

Препарат	Механизм действия	Спектр действия
ПЕНИЦИЛЛИНЫ	Блокируют латеральные транспептидазы	Зависит от вида препарата
ЦЕФАЛОСПРОРИНЫ	Блокируют терминальные транспептидазы	Зависит от вида препарата
ЦЕФАМИЦИНЫ	Блокируют терминальные транспептидазы	Гр+, Гр-
КАРБОПЕНЕМЫ (ТИЕНАМИЦИНЫ)	Блокируют функции транспептидаз	Гр+, Гр-, анаэробы
МОНОБАКТАМЫ	Блокируют функции транспептидаз	Гр+
КЛАВУЛОНАТЫ	Блокируют функции транспептидаз	Гр+, Гр-
НОКАРДИЦИНЫ	Блокируют функции транспептидаз	Гр-

# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

Группа препаратов	Механизм действия, мишень	Спектр действия
Аминогликозиды	Белок P10 30S суб. рибосом	Гр-, Гр+
Спектиномицин	Белок P10 30S суб. рибосом	Гр-, Гр+
<u>Тетрациклины</u> тетрациклин, метациклин доксциклин миноциклин	Блок.присоед. аминоацил-тРНК к акц.участку рибосом	Гр-, Гр+
<u>Макролиды</u> эритромицин олеандомицин klarитромицин	Изменяют конформ. пептилтрансферазных участков	Гр+, Гр- кокки
Азалиды (азитромицин)	-''-	Гр+, Гр-

# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

● <u>Линкомицины</u> линкомицин клиндамицин	Нарушают взаиморасположение аминоацил-тРНК и пептидил-тРНК	Гр+
<u>Пуромицины</u>	50S субъединица рибосом	Гр-, Гр+
<u>Хлорамфеникол</u>	50S субъединица рибосом	Гр-, Гр+
<u>Фузидиевая кислота</u>		Гр+
<u>Стрептограминны (А и В)</u> куинупристин/дальфопристин	50S субъединица рибосом	Гр+, Гр-

# АМИНГЛИКОЗИДЫ

Препарат	Спектр действия
Стрептомицин	Гр+, Гр-
Гентамицин	Гр+, Гр-
Канамицин	Гр+, Гр-
Неомицин	Гр+, Гр-
Тобрамицин	Гр+, Гр-
Сизомицин	Гр-, Гр+
<i>Полусинтетические аналоги</i>	
Амикацин (канамицина)	Гр+, Гр-
Нетилмицин (сизомицина)	Гр+, Гр-

# ИНГИБИТОРЫ РЕПЛИКАЦИИ И ТРАНСКРИПЦИИ

Препарат	Механизм действия	Спектр действия
Актиномицин D	Блокирует работу ДНК з – ДНК п	Противоопухолевый
Митомицин С	Сшивает нити ДНК	Противоопухолевый
Дауномицин	Блокирует расплетение ДНК	Противоопухолевый
Блеомицин	Разрывает ДНК	Противоопухолевый
Рифамицины рифампин рифадин анзамицин	Блокирует работу ДНК з –РНК п, и РНК з-РНК п.	Гр-, Гр+
Новобиоцины новобиоцин кумермицин	Связывает гиразу В	Гр+

# АНТИБИОТИКИ – ИНГИБИТОРЫ ФУНКЦИЙ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Препарат	Механизм действия	Спектр действия
Грамицидины (А, В, С)	Образуют трансмембранные каналы	Гр+
Аламецитин	Образуют трансмембранные каналы	Гр+
Полимиксины	Образуют трансмембранные каналы	Гр-
Тироцидин	Образуют трансмембранные каналы	Гр+
Сидеромицины	Антиметаболиты	Гр-, Гр+



# АНТИБИОТИКИ – ИНГИБИТОРЫ ФУНКЦИЙ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Препарат	Механизм действия	Спектр действия
Грамицидины (А, В, С)	Образуют трансмембранные каналы	Гр+
Аламецитин	Образуют трансмембранные каналы	Гр+
Полимиксины	Образуют трансмембранные каналы	Гр-
Тироцидин	Образуют трансмембранные каналы	Гр+
Сидеромицины	Антиметаболиты	Гр-, Гр+

# ХИМИОПРЕПАРАТЫ (синтетические антибиотики) #1

Препарат	Механизм действия, мишень	Спектр действия
<u>Сульфаниламиды</u> Сульфадимезин, сульфазол Этазол, норсульфазол	Аналоги ПАБК	Гр-, Гр+
<u>Диаминопиримидины</u> триметоприм	Угнетают дегидрофолатредуктазу	Гр-, Гр+ MRSA
<u>Хинолины</u> энтеросептол, мексазы	Белки, контролирующие окислительное фосфорилирование	Гр-, простейшие

# ХИМИОПРЕПАРАТЫ #2

Препарат	Механизм действия, мишень	Спектр действия
<b><u>Хинолоны</u></b> налидиксовая кислота, оксолиновая кислота	Гираза А	Гр- Гр-, Гр+ Гр-, Гр+
<b><u>Производные</u></b> I-II поколений флуменвил, цинноксацин		
III поколение (фторсодержащие) норфлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, эноксацин		

# ХИМИОПРЕПАРАТЫ #3

Препарат	Механизм действия, мишень	Спектр действия
<u>Гидразиды</u> <u>изоникотиновой кислоты</u> тубазид, фтивазид	Блокирует фермент, контр. синтез миколовой кислоты	<i>M.tuberculosis</i>
<u>Нитрофураны</u> фуродонин, фуразолидон	ДНК	Гр-, Гр+
<u>Нитроимидазолы</u> метронидазол, тинидазол	ДНК, ферменты?	Простейшие, анаэробы
<u>Производные ПАСК</u> БЕПАСК	Аналоги ПАБК	Микобактерии
<u>Этамбутол</u>		Микобактерии
<u>Оксазолидиноны</u> линезолид	Угнетают синтез белка, 50S субъединица рибосом	Гр-, Гр+

# ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ #1

Препарат	Механизм действия	Спектр действия
<u>Полиены</u> ( <i>амфотерицин В</i> <i>Нистатин леворин</i> )	Связывают эргостеролы мембраны	Широкий спектр действия
<u>Азолы</u> ( <i>миконазол</i> <i>Кетоконазол</i> <i>люконазол</i> )	Угнетают синтез эргостерола	Широкий спектр действия
Аналог нуклеозида <i>5-фторцитозин</i>	Угнетает синтез ДНК и РНК	<i>Candida spp.</i> <i>Cryptococcus spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i>
Гризаны ( <i>гризеофульвин</i> )	Угнетают функции микротрубочек	Дерматофиты
Аллиламины ( <i>натифине</i> <i>тербинафин</i> )	Угнетают окислительные процессы в мембране	Дерматофиты <i>Candida spp.</i>
Тиокарбаматы	Угнетают окислительные процессы в мембране	Дерматофиты

# ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

## #2

Препарат	Механизм действия	Спектр действия
Морфолины (аморолфин)	Угнетают синтез эргостерола, накопление ингостерола	Дерматофиты
<b>Эхинокандины</b> (каспофунгин)	Угнетают синтез глюкана	Candida spp. Дерматофиты
Полиоксины	Угнетают синтез хитина	Плесени
Калий йодид	Не выяснено (активация лизосомальных ферментов?)	Дерматофиты

# АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФЕКТАНТЫ

## #1

Название группы	Область применения	Механизм действия	Спектр действия
Спирты: этанол, изопропанол, n-пропанол	Антисептика (обработка кожи) Дезинфекция	Повреждение мембран; денатурация белков	Гр+/- бактерии (вегетативные формы), микобактерии, грибы, вирусы
Бигуаниды: хлоргексидин, алексидин, вантоцил и др.	Антисептика (обработка слизистых оболочек и ран) Дезинфекция	Повреждение плазматической мембраны Коагуляция компонентов цитоплазмы	Гр+/- бактерии (вегетативные формы), грибы, простейшие, сложные вирусы
Диамидины: пропамидин, дибромпропамиди н	Антисептика (обработка слизистых оболочек и ран)	Повреждение мембран. Нарушение функций плазматической мембраны	Гр+/- бактерии

# АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФЕКТАНТЫ

## #2

Название группы	Область применения	Механизм действия	Спектр действия
Катионные детергенты (производные аммония): цетримид, бензалконий хлорид, цетил-пиридиний хлорид (СРС) и др.	Антисептика (обработка кожи и слизистых оболочек) Дезинфекция	Повреждение плазматической мембраны	Гр+ бактерии, дрожжеподобные грибы, сложные вирусы
Дифенольные соединения: триклозан, гексахлорофен.	Антисептика (обработка кожи и слизистых оболочек)	Нарушение функций плазматической мембраны	Гр+ бактерии, дрожжеподобные грибы
Галофенолы: хлороксиленол	Антисептика Дезинфекция		
Анилиды: триклокарбан (ТСС)	Антисептика (средства личной гигиены, косметика)	Повреждение плазматической мембраны	Гр+ бактерии



# ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Группа	Препарат	Спектр действия
I поколение	цефазолин,цефалотин, цефалексин и др.	Гр+, Гр- кокки
II поколение	цефокситим, цефаклор, цефуроксим и др.	Гр+, Гр- ( <i>E.coli</i> , <i>H.influenzae</i> )
III поколение	цефтизоксим, цефтизидим, цефотаксим, цефоперазон и др.	Гр-
IV поколение	цефпиром, цефепим	Гр-, Гр+ кокки

# ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Группа	Препарат	Спектр действия
Природные	бензилпенициллин	Гр+, Гр-
Полусинтетические	ампициллин	кокки,
	карбенициллин	Гр+, Гр-
	тикарциллин	
	оксациллин	
	метициллин	Гр+
	диклоксациллин	
Эфиры ампициллина	талампициллин	
	пивампициллин	Гр-, Гр+
Эфиры карбенициллина	карфенициллин,	
	сульбенициллин	Гр-, Гр+
	бенициллин	
Уреидопенициллины	мезлоциллин	Гр-, Гр+
	азлоциллин	
6-амединопенициллины	мециллинам	Гр-

## АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФЕКТАНТЫ #4

Название группы	Область применения	Механизм действия	Спектр действия
<b>Альдегиды:</b> glutaraldehyde, formaldehyde and др.	<b>Дезинфекция</b> <b>Стерилизация</b> термочувствительного мед. оборудования	Образование перекрестных сшивок в макромолекулах (белки цитоплазмы и клеточных	Gr+/- бактерии, микобактерии, споры, грибы, вирусы
<b>Формальдегид-освобождающие агенты:</b> нокситиолин, тауролин, гексамин, дантоин	<b>Антисептика</b> (обработка слизистых оболочек и ран)	оболочек, РНК, ДНК)	

# ОСВОБОЖДЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ТОКСИНОВ НА ФОНЕ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

АНТИБИОТИК	ОСВОБОЖДЕНИЕ ТОКСИНА	
	Гр - бактерии	Гр + бактерии
Цефалоспорины	+++	+++
Имипенем	+	+++
Пенициллины	+	+++
Хинолоны	++	+
Аминогликозиды*	+++	Нет данных
Хлорамфеникол	+	Нет данных
Клиндамицин	+	Нет данных
+++ - Максимальное освобождение токсинов * - Частично связывают освобождающиеся токсины		

# Схема выбора антибиотика для лечения

Признаки микроорганизма, которые необходимо учитывать

Грамположительный/Грамотрицательный

Видовая устойчивость

Аэробный/Анаэробный

Внутриклеточный паразитизм

Распространенность устойчивых форм

# Схема выбора антибиотика для лечения

**Свойства антибиотиков, которые необходимо учитывать**

**Активность против грамположительных и /или  
грамотрицательных бактерий**

**Активность против аэробов и /или анаэробов**

**Защищенность от инактивирующих микробных ферментов**

**Проникает в клетки и действует на внутриклеточных паразитов**

**Способность проникать в микробные биопленки**

**Освобождение бактериальных токсинов при действии препарата**

# ВИРУСЫ

Вирусы	Препарат	Механизм действия (структура)
Вирусы иммунодефицита	<b>Аналоги нуклеотидов:</b> Азидотимидин Ламивудин Тенофовир Абакавир Диданозин  Ампренавир Индинавир Ретиновир	<b>Ингибиторы обратной транскриптазы:</b>  <b>Ингибиторы протеаз:</b>
Вирус гриппа	Занамивир Ремантадин	Ингибитор нейраминидазы:
Вирус герпеса	Ацикловир Валоцикловир Фамцикловир	Ингибиторы синтеза НК
Различные вирусы	Кагоцел Неовир	Индукторы интерферона

# ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Препарат	Мишень	Спектр действия
<u>Вирулицидные препараты</u> оксолин	Оболочки вируса	Сложные вирусы (вирус гриппа)
<u>Ингибиторы адсорбции</u>	Антирецепторы	
<u>Ингибиторы репликации</u> <u>Аналоги нуклеотидов</u> рибаварин	<u>Ферменты синтеза НК</u> РНК-РНК-полимеразы	РНК-вирусы (RSV)
ацикловир ганцикловир <u>цидофовир</u>	ДНК-ДНК-полимераза	HSV Герпесвирусы ДНК-вирусы
азидотимидин ламивудин ставудин адефовир	Обратная транскриптаза (RT)	HIV HIV HIV HIV, HBV



# ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Препарат	Мишень	Спектр действия
<u>Ненуклеотидные ингибиторы</u> невирапин фоскарнет	RT ДНК-ДНК-полимераза	HIV Герпесвирусы
<u>Ингибиторы протеаз</u> индинавир ритонавир саквинавир	Протеаза HIV	HIV
<u>Ингибиторы интегразы</u>	Интеграза HIV	HIV
<u>Блокаторы синтеза белка</u> Интерфероны	Рибосомы клетки, зараженной вирусом	Широкий спектр
<u>Блокаторы морфогенеза</u> ремантадин занамивир	Белок M2 Нейраминидаза	вирус гриппа вирус гриппа

# Эффекты действия интерферонов

- Индукция белков, обладающих противовирусной активностью
- Антипролиферативная активность (Противоопухолевое действие)
- Угнетение пролиферации сосудов (Противоопухолевое действие)
- Стимуляция дифференцировки
- Стимуляция цитотоксической активности Т, НК и дендритных клеток и макрофагов
- Способствует экспрессии МНСI и МНСII

# ПРЕПАРАТЫ ПРОТИВ ПРОСТЕЙШИХ

Препарат	Микроб, Мишень	Механизм действия
Диамидины (Пропаמידин Пентамидин и др.)	Трипаносомы	Нарушение функций ДНК
Сурамин	Трипаносомы	Нарушение функций ДНК
Бигуанидины (Бигумаль)	Малярийный плазмодий	Дегидрофолатредукта за
Производные хинина (Хлорохин и др.)	Малярийный плазмодий, амёбы	Угнетает репликацию ДНК
Метронидазол	Амёбы, трихомонады	Разрушение ДНК
Аминогликозиды мономицин	Малярийный плазмодий, амёбы	Угнетение синтеза белка
Тетрациклины	Малярийный плазмодий, амёбы	Угнетение синтеза белка

# АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФЕКТАНТЫ #5

Название группы	Область применения	Механизм действия	Спектр действия
<b>Хлор-содержащие агенты:</b> диоксид хлора, хлорамин, гипохлорит натрия и др.	Дезинфекция	Окисление макромолекул (ДНК, РНК, белков)	Гр+/- бактерии, микобактерии, споры, грибы, простейшие, вирусы
<b>Йод и йодофоры:</b> водный и спиртовой растворы йода; провидон-йод, полоксамер-йод.	Антисептика Дезинфекция	Инактивация макромолекул (взаимодействие с активными группами белков, ДНК, РНК, липидов)	Гр+/- бактерии, микобактерии, споры, грибы, простейшие, вирусы

# АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФЕКТАНТЫ #6

Название группы	Область применения	Механизм действия	Спектр действия
<b>Перекиси: Перекись водорода</b>	<b>Антисептика (обработка слизистых оболочек и ран); Дезинфекция</b>	Инактивация макромолекул (окисление активных групп белков, ДНК, РНК, липидов)	<b>Гр+/- бактерии, споры, вирусы, дрожжеподобные грибы</b>
<b>Перуксусная кислота</b>	<b>Стерилизация</b>		<b>-»-</b>
<b>Соединения серебра</b>	<b>Антисептика (обработка слизистых оболочек и ран)</b>	Инактивация белков (взаимодействие с тиоловыми группами)	<b>Гр+/- бактерии, грибы, вирусы</b>