

Тема: Антибіотики

- ◆ План:
 - ◆ Історія антибіотикотерапії
 - ◆ Вимоги до антибіотиків
 - ◆ Класифікація і джерела отримання
 - ◆ Механізм дії і небажана дія антибіотиків
 - ◆ Антибіотики В-лактами
- 
- A stylized, layered mountain range graphic in shades of teal and blue, located in the bottom right corner of the slide.

Антибіотики (*anti* – проти, *bios* – життя)

- ♦ речовини мікробного, рослинного і тваринного походження, які мають високу протимікробну активність, що базується на принципі антагонізму
- ♦ усі продукти нормального обмінулюбих живих організмів здатних пригнічувати або вбивати патогенні бактерії, гриби, віруси, гельмінти, найпростіші тощо

КОРОТКА ІСТОРІЯ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

- ◆ Індіанці племені Майя, **Авіцена** застосували зелену плісняву при лікуванні ран
- ◆ **1871 р** терапевт **В.О.Манасеїн** та дерматолог **О.Г. Полотебнов** виявили пригнічення зеленою пліснявою мікроорганізмів у живильному середовищі Пастера
- ◆ **І.І.Мечніков** виявив, що культура молочнокислих бактерій (на основі вчення Л.Пастера) гальмує розвиток гноєтворної флори кишечника
- ◆ **1928р** Англія **О.Флемінг** – пеніцилін (*Penicillium notatum*),
- ◆ **1940р.** Америка **Х.В.Флорі та Е.Б.Чейн** – очищений препарат
- ◆ **1941р,** Росія пеніцилін (*Penicillium crustosum*) **З.В.Ермол'єва**, промисловий випуск у **1942 р.**
- ◆ **1943 р.** був прийнятий **термін "антибіотики"**
- ◆ **1944 р.** Америка **З.Ваксман** виділив **стрептоміцин** із променевого гриба

Вимоги до створення антибіотиків

- ♦ Висока вибірковість антибіотичної дії в дозах не токсичних для макроорганізму
 - ♦ Відсутність або повільний розвиток резистентності збудників до препарату в процесі його використання
 - ♦ Збереження антимікробної дії в рідинах і тканинах організму
 - ♦ Швидке всмоктування, розподіл і повне виведення. Створення високих концентрацій в зонах патологічного процесу
 - ♦ Зручна лікарська форма, забезпечення максимального ефекту і стабільності у звичайних умовах зберігання
- 

Вимоги до ростостимулюючих антибіотиків:

◆ *Не повинні:*

- всмоктуватися, або мають повільно всмоктуватись у *Ш.К.Т.*, для уникнення надходження їх залишків у харчові продукти тваринного походження
- застосовуватись у лікувальній (медичній, ветеринарній) практиці
- викликати перехресної резистентності мікроорганізму до інших антибіотиків, що застосовуються з лікувальною метою

◆ *Повинні*

- проявляти антибактеріальну дію переважно на Гр+ збудників

Класифікація за хімічним складом:

- ◆ Макроліди і азаліди
- ◆ β -лактами (пеніциліни, цефалоспорины, монобактами, карбапенеми)
- ◆ Тетрацикліни (хлортетрациклін, окситетрациклін)
- ◆ Левоміцетини (левоміцетин, синтоміцин)
- ◆ Аміноглікозиди (стрептоміцини, неоміцини, мономіцини. Канаміцини, гентаміцин)
- ◆ Поліпептиди (граміцидин С, поліміксини, бацитрацин)
- ◆ Глікопептиди (ванкоміцин, ристоміцин)
- ◆ Полієни (амфотерицин, амфоглюкамін, ністатин, леворин)
- ◆ Анзаміцини (рифампіцин, рифаміцин)
- ◆ Похідні кислоти аурелової (олівоміцин, мітоміцин)
- ◆ Препарати стероїдної структури (фузидин-натрій)
- ◆ Лінкозаміди (лінкоміцину гідрохлорид)
- ◆ Анатрацикліни (рубоміцин, доксорубіцин)
- ◆ Антибіотики різних груп (фузафунгін)

За спектром антимікробної дії:

◆ *Вузького спектру*

- з переважним впливом на Гр+ бактерії (пеніциліни, макроліди)
- з переважним впливом на Гр– бактерії (поліміксини)

◆ *Широкого спектру дії*

(тетрацикліни, левоміцетини; напівсинтетичні пеніциліни і макроліди, цефалоспорины, аміноглікозиди, азаліди)

◆ *Вибіркової дії:*

- протимікозні (ністатин, леворин, амфотерицин, гризеофульвін та ін.)
- протипухлинні (рубоміцину гідрохлорид, блеоміцин).

Джерела отримання антибіотиків:

Близько 80% виробляються штамми різного виду
Streptomyces (Actinomyces)

Рідше – бактеріями, грибами, вищими рослинами і тваринними тканинами:

- Із **актиноміцет** утворюються аміноглікозиди, тетрацикліни, полієнові
- З **пліснявих грибів** – пеніциліни, гризеофульвін
- Із **бактерій** – поліміксин, граміцидин, бацитрацин
- Із **грибів** – фумагілін, фузидин
- Із **лишайників** – натрію уснінат, уснінова кислота
- Із **вищих рослин** – іманін (неоіманін), алліцин, рафанін, фітоалексини
- Із **тваринних тканин** – екмолін, лізоцим, ерітрин, спермін, спермідин, круцин

Антимікробний вплив антибіотиків залежить від:

- ◆ *твердої переконаності лікаря у специфічній дії*
- ◆ *опірності макроорганізму*
- ◆ *характеру годівлі тварини*
 - у голодних тварин пеніцилін, тетрациклін, левоміцетин підсилюють розщеплення білків, знижують окисно- відновні процеси
- ◆ *перебігу хвороби*
 - при хронічному курс лікування триваліший, а разові дози препаратів – менші. При небезпеці переходу гострого перебігу у хронічний, курс лікування продовжують
- ◆ *комбінування з іншими хіміотерапевтичними речовинами*

Механізм антимікробної дії

- ♦ виявляють бактеріостатичну дію
- ♦ різко знижують вірулентність мікроорганізмів, зберігаючи їх антигенність
 - самі збудники впливають на макроорганізм як “жива вакцина”, активізуючи захисні фактори тваринного організму
- ♦ змінюють різні біохімічні реакції організму:
 - пригнічують окислення глюкози, фруктози, ксилози та інших цукристих сполук, знижують активність ферментів тирозину, фенілаланіну

За механізмом дії, антибіотики:

- ◆ *Порушують синтез чи функцію оболонки мікробної клітини: блокують активність ферментів або їх входження в мономери пептидо-глікану одного із елементів білку (В-лактами, макроліди)*
- ◆ *Взаємодіють із білково-ліпідними комплексами, викликають дезорганізацію структури (ністатин, амфотерицин)*
- ◆ *Порушують проникність низькомолекулярних речовин (поліміксин)*
- ◆ *Змінюють синтез білку чи нуклеїнових кислот (аміноглікозиди, тетрацикліни, левоміцетини)*
- ◆ *Порушують синтез РНК на рівні РНК- полімерази (рифампіцин, рифаміцин)*
- ◆ *Порушують синтез ДНК на рівні ДНК-матриці (аміноглікозиди)*
- ◆ *Пригнічують тканинне дихання мікроорганізмів (кислота уснінова).*

Небажана дія антибіотиків

- * Реакція організму за рахунок підвищення індивідуальної або видо-вікової чутливості тварин до антибіотику *(не пов'язана з кількістю препарату)*
- * Прямі токсичні реакції, пов'язані з кількістю введеного препарату і обумовлені органом тропністю та специфічним впливом на макроорганізм, типовим для окремих груп тварин. Найчастіше при цьому страждають нирки, печінка, нервова, кровотворна системи і Ш.К.Т.
- * Реакції за рахунок біологічних змін у макроорганізмі або у мікробному агенті – утворення лікарсько стійких штамів до збудників, **суперінфекція**

Антибіотики β - лактами

- ◆ Препарати групи пеніциліну
- ◆ Цефалоспорины
- ◆ Монобактами
- ◆ Карбапенеми

Пеніциліни β - лактами

- ♦ Група природних антибіотиків, в основі будови яких лежить **6 амінопеніциланова кислота**, що складається із **тіазолідонового** і **β - лактамового** ланцюгів
- ♦ Продукт життєдіяльності зеленої плісняви гриба пеніциліума:

Penicillium notatum

Penicillium crustosum

Penicillium chrysogenum

Розрізняють 4 типи пеніцилінів: **G, F, X, K**

Класифікація за походженням

I. Природні (отримують біосинтетично)

II. Напівсинтетичні пеніциліни

◆ **I. Біосинтетичні пеніциліни поділяються 1.**

Препарати для парентерального введення: а)
короткочасної дії – *бензилпеніциліну натрієва і калієва солі*

б) продовженої дії – *біцилін 1, 3, 5, екмоновоцилін, бензилпеніциліну новокаїнова сіль*

2. Препарати для введення всередину:

феноксиметилпеніцилін, феноксиметилпеніцилін бензатин

Бензилпеніциліну натрієва сіль – менш токсична і при в/м викликає менше місцевого подразнення тканин.

Вводять в/м, в/в, ендолюмбально, аерозольно, інтраназально, місцево на кон'юнктиву.

Бензилпеніциліну калієва сіль – має високу подразну дію і токсичний вплив на ЦНС. Вводять тільки в/м або місцево

Феноксиметілпеніцилін (пеніцилін фау) кислотостабільний і не пригнічується β-лактамазою, діє 4-6 годин

Феноксиметілпеніцилін бензатин діє протягом 8 годин

Природні пеніциліни продовженої дії

- ◆ *Бензилпеніцилін новокаїнова сіль діє протягом 8-12 год. Її вміст в організмі дещо менше ніж Na і K солей. Новокаїн підвищує анафілактичні властивості препарату*
- ◆ *Біцилін 1 (дібензилетилендіамінова сіль бензилпеніциліну)*
- ◆ *Біцилін 5 суміш 4-х частин біциліну1 і 1- частини бензилпеніциліну новокаїнової солі*
- ◆ *Екмоновоцилін (комбінація бензилпеніциліну новокаїнової солі з екмоліном)*

II. Напівсинтетичні препарати пеніциліну:

- ◆ 1. Стійкі до дії β - лактамаз: **метицилін, диклоксацилін, нафіцилін**. Ефективні щодо штамів стафілококу стійких до бензилпеніциліну.
- ◆ 2. Стійкі до дії β - лактамаз і кислотостійкі: **оксациліну натрієва сіль**
- ◆ 3. Препарати широкого спектру дії:
 - а) не впливають на синьогнійну паличку: **ампіцилін, ампіокс, амоксицилін**
 - б) впливають на синьогнійну паличку: **карбеніциліну динатрієва сіль, азлоцилін, мезлоцилін та інші**

Механізм антимікробної дії пеніцилінів:

- ◆ *Порушують утворення клітинної оболонки, шляхом пригнічення синтезу її складника – **мукопептиду муреїну**. Це призводить до розладу життєдіяльності бактерій, припинення їх поділу, розчинення і загибелі*
- ◆ *Клітини тварин і людини не мають щільної цитолеми із вмістом **муреїну**, тому вони **не чутливі** до пеніцилінів*

Властивості пеніцилінів

- ◆ Мають **найвищий** хіміотерапевтичний індекс та **найнижчий** рівень токсичності
- ◆ Більш ефективні щодо молодих форм бактерій. Лікувальний ефект сильніше виявляється при гострому перебігу, менш ефективні щодо хронічного
- ◆ Слабше діють на збудників розміщених усередині клітини та сильніше на бактерії, які локалізуються в крові та міжклітинному просторі
- ◆ мають **бактерицидну дію** і високу активність щодо **Грам+** мікроорганізмів
- ◆ До них повільно розвивається стійкість мікрофлори
- ◆ мають низьку токсичність, деякий загально стимулюючий вплив на макроорганізм та хорошу переносність при тривалому застосуванні
- ◆ Не мають матеріальної кумуляції

Розподіл пеніцилінів

- ◆ У відносно високих концентраціях накопичується в печінці, нирках, легенях
 - ◆ Погано проходять через гемато-енцефалічний бар'єр та у порожнину суглобів
 - ◆ У незначних концентраціях знаходяться у міокарді, мозку, кістках, лікворі, синовії
 - ◆ Через плацентарний бар'єр проходять, але у тканинах плоду містяться у менших кількостях, ніж у крові матері
- 

Виділення пеніцилінів:

- ◆ Переважно нирками та у невеликій кількості – з жовчю, слиною, молоком
- ◆ При порушенні функції нирок тривало циркулюють в організмі, а при гострому нефриті – виведення прискорюється
- ◆ **Швидкість виділення залежить від виду тварин:**
найбільша – у овець, *найменша* – у свиней, в.р.х.
і коні займають проміжне положення

Має значення вік: у новонароджених телят і поросят виведення уповільнюється

Вплив на макроорганізм:

- ◆ Знищують збудників інфекції (Гр.+ : стрептококи, стафілококи, пневмококи, диплококи, спірохети тощо). До них стійкі бактерії кишечно-тифозної групи, бруцели, мікобактерії, найпростіші, віруси, майже усі гриби та рикетсії
 - ◆ Посилюють фагоцитарну активність лімфоцитів
 - ◆ Активізують окисно-відновні процеси в тканинах
 - ◆ Підвищують загальну резистентність організму
- 

Для посилення дії та розширення спектру – поєднують із поліміксином, аміноглікозидами: гентаміцином, канаміцином, неоміцином

- ◆ **Несумісні із** тетрациклінами, левоміцетином, йодом, спиртом, фенолом, гліцерином, іонами важких металів
- ◆ **Зберігають активність** в присутності крові та гною
- ◆ **лужне та кисле середовище, окисники, вітаміни гр. В** швидко інактивують дію природних та окремих напівсинтетичних антибіотиків

Показання до використання:

- ◆ Інфекційні захворювання, викликані чутливою мікрофлорою: *рожа свиней, мит коней, сибірка, лептоспіроз, ЕМКАР, актиномікоз, чума собак, дифтерія курей*
 - ◆ пневмонія, тяжкі форми бронхіту
 - ◆ гострий і хронічний остеомієліт
 - ◆ інфекція сечових та жовчних шляхів
 - ◆ сепсис
 - ◆ гнійні ураження шкіри
- 

Протипоказання до використання:

Підвищена індивідуальна чутливість, алергічні захворювання, мікоз. Найбільш чутливі свині, менш – вівці та в.р.х., найменш – собаки, коти і кури

- * **Алергічні реакції** (дерматит, кропив'янка, кон'юнктивіт, еозинофілія, рідко – анафілактичний шок). Частіше бувають у коней, собак і кролів породи "шиншила"*
- * **Нейротоксична дія, нефротоксична** – у напівсинтетичних при введенні у максимальних дозах*
- * **Можливий розвиток дисбактеріозу, кандидозу***
- * **При в/м** введенні ветбіцину дрібним тваринам можливе **запалення і некроз***

Антибіотики групи цефалоспоринів

- ◆ ***В-лактамні*** антибіотики, в основі будови яких лежить ***7 аміно цефалоспоринова кислота***
- ◆ Перший антибіотик ***Цефалоспорин С*** виділений із гриба *Cephalosporium acremonium*
- ◆ Основні їх властивості порівняно із пеніцилінами: вища стійкість відносно ***В - лактамаз*** (ферментів, що руйнують пеніциліни), ширший спектр дії (впливають також і на ***Грам – бактерії***)

Класифікація залежно від будови і прояву дії

- ◆ 1 покоління : *цефазолин, цефалотин, цефалексин*
- ◆ 2 покоління: *цефуроксим, цефотіам, цефаклор*
- ◆ 3 покоління: *цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон*
- ◆ 4 покоління: *цефметазол, цефпірон*

Особливість дії цефалоспоринів

- ◆ **1 покоління** мають високу антистафілококову активність (включаючи штами стійкі до бензилпеніциліну) відносно усіх видів стрептококів, **за виключенням** ентерококів та гонококів
- ◆ **2 покоління** дія аналогічно препаратам 1 покоління та проти *ешеріхій*, *клебсіел*, *протею*
- ◆ **3 покоління** мають більш ширший спектр дії і вищу активність щодо **Грам** – збудників
- ◆ **4 покоління** стійкі до плазмідних і хромосомних ***В-лактамаз***, активні також відносно *анаеробів* і *бактероїдів*. Мають меншу активність відносно **Грам** + збудників

Параметри фармакокінетики різняться за:

- ◆ *Швидкістю всмоктування, залежно від шляху введення та за швидкістю прояву ефекту*
- ◆ *метаболізмом*
- ◆ *елімінацією*

1 покоління: цефазолин, цефалотин
(парентерально); практично не всмоктуються при внутрішньому введенні за винятком **цефалексину**

2 покоління: цефуроксим вводять **в/в і в/м**
(не всмоктується при введенні всередину)

3,4 покоління призначають лише парентерально (**в/в**)

Механізм бактерицидної дії

Пов'язаний із пошкодженням клітинної мембрани бактерій, які знаходяться у стадії розмноження, що обумовлено специфічним пригніченням ферментів клітинних мембран



Показання до використання

- ◆ Гострі та хронічні інфекції органів дихання
 - ◆ Артрити, септичні процеси шкіри, ранова інфекція, сепсис, післяопераційна інфекція
 - ◆ Клінічні і субклінічні мастити
 - ◆ Гострі та хронічні ураження органів травлення
 - ◆ Хвороби сечовидільної системи та метрити, вагініти
 - ◆ Сальмонельоз, пастерельоз, колібактеріоз
- 

Побічна дія:

- ◆ Алергічні явища (*кропив'янка, ангіо-невротичний набряк, анафілактичний шок*).
Частіше препарати 1 і 2 поколінь.
- ◆ Порушення кровотворення (*агранулоцитоз, нейтропенія, еозинофілія*).
- ◆ Патологія печінки (*зміна рівня АСТ і АЛТ*)
- ◆ Патологія нирок (*нефрит, уремія, олігурія*)
- ◆ Енцефалопатія
- ◆ Диспепсичні явища (*діарея, коліти, дисбактеріоз, кандидоз*)
- ◆ Більш токсичні препарати вітчизняного виробництва