

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 (Ристомицин) Тейкопланины	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
ФОСФОМИЦИН (фосфоцин)	Блокирует синтез предшественника пептидогликана – N-ацетилмурамовой кислоты	Гр-
ЦИКЛОСЕРИН	Блокирует синтез D-аланина N-ацетилмурамовой кислоты	Гр+, микобактерии
БАЦИТРАЦИН	Блокирует фосфорилазы	Гр+
ВАНКОМИЦИН Ристоцетин (Ристомидин) 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>Стрептограмин (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
<u>Хинолоны</u> налидиксовая кислота, оксолиновая кислота	Гираза А	Гр- Гр-, Гр+ Гр-, Гр+
<u>Производные</u> I-II поколений флуменвил, цинноксацин		
III поколение (фторсодержащие) норфлоксацин, ципрофлоксацин, пемфлоксацин, 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
Эхинокандины (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 Полусинтетические Эфиры ампициллина Эфиры карбенициллина Уреидопенициллины 6-амединопенициллины	бензилпенициллин ампициллин карбенициллин тикарциллин оксациллин метициллин диклоксациллин талампициллин пивампициллин карфенициллин, сульбенициллин бенициллин мезлоциллин азлоциллин мециллинам	Гр+, Гр- кокки, Гр+, Гр- Гр+ Гр-, Гр+ Гр-, Гр+ Гр-, Гр+ Гр-

АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФЕКТАНТЫ #4

Название группы	Область применения	Механизм действия	Спектр действия
Альдегиды: глутаральдегид, формальдегид и др.	Дезинфекция Стерилизация термочувствительного мед. оборудования	Образование пере-крестных сшивок в макромолекулах (белки цитоплазмы и клеточных	Гр+/- бактерии, микобактерии, споры, грибы, вирусы
Формальдегид-освобождающие агенты: нокситиолин, тауролин, гексамин, дантоин	Антисептика (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
<p>+++ - Максимальное освобождение токсинов * - Частично связывают освобождающиеся токсины</p>		

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	Аналоги нуклеотидов: Азидотимидин Ламивудин Тенофовир Абакавир Диданозин Ампренавир Индинавир Ретиновир	Ингибиторы обратной транскриптазы: Ингибиторы протеаз:
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 невирапин фоскарнет</u>	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
Хлор-содержащие агенты: диоксид хлора, хлорамин, гипохлорит натрия и др.	Дезинфекция	Окисление макромолекул (ДНК, РНК, белков)	Гр+/- бактерии, микобактерии, споры, грибы, простейшие, вирусы
Йод и йодофоры: 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
Перекиси: Перекись водорода	Антисептика (обработка слизистых оболочек и ран); Дезинфекция	Инактивация макромолекул (окисление активных групп белков, ДНК, РНК, липидов)	Гр+/- бактерии, споры, вирусы, дрожжеподобные грибы
Перуксусная кислота	Стерилизация		-»-
Соединения серебра	Антисептика (обработка слизистых оболочек и ран)	Инактивация белков (взаимодействие с тиоловыми группами)	Гр+/- бактерии, грибы, вирусы