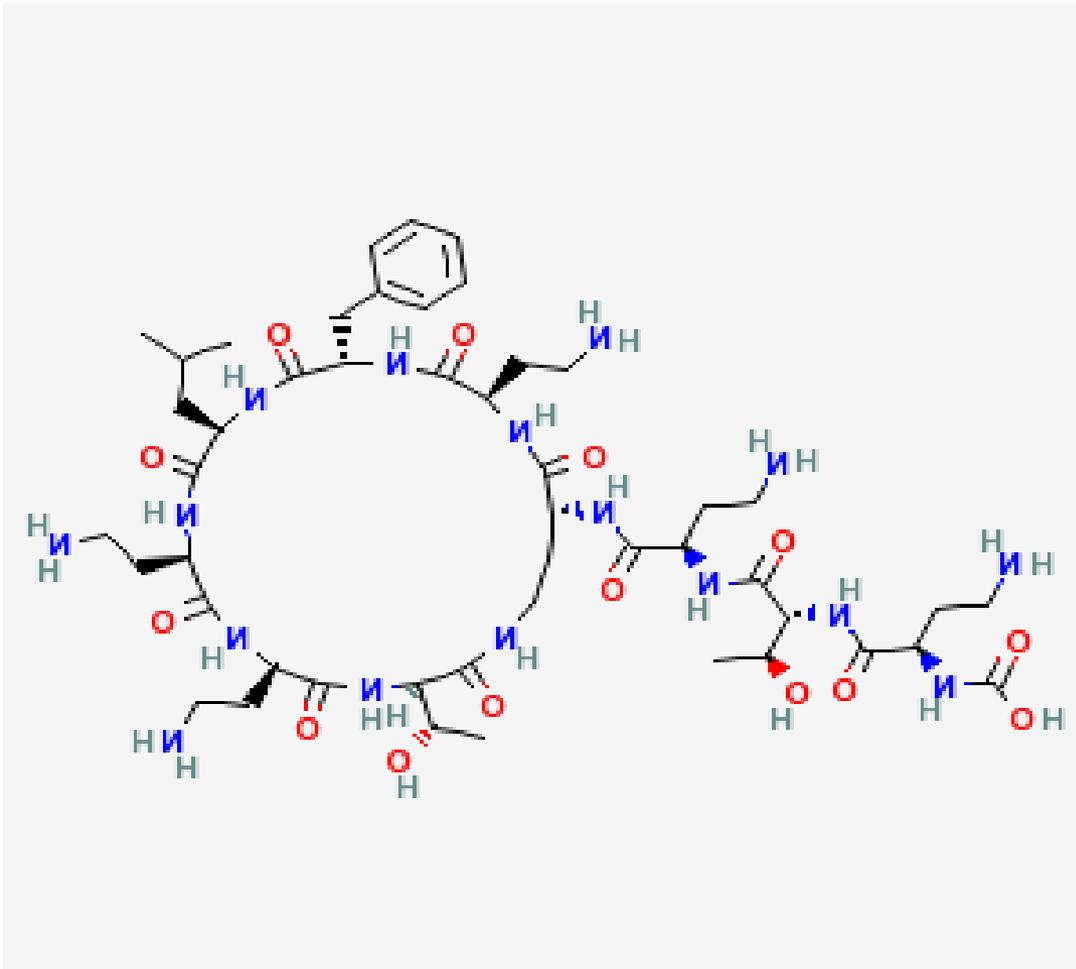


# УЧЕНИЕ ОБ АНТИБИОТИКАХ. СТРАТЕГИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ

ПРОФЕССОР КАФАРСКАЯ ЛЮДМИЛА ИВАНОВНА



# СОВРЕМЕННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- В группу антибиотиков объединяют в настоящее время химиотерапевтические вещества, образуемые при биосинтезе микроорганизмов, их производные и аналоги, вещества, полученные путем химического синтеза или выделенные из природных источников
- (ткани животных и растений), обладающие способностью избирательно подавлять в организме возбудителей заболеваний (бактерии, грибы, простейшие) или задерживать развитие злокачественных новообразований).
- Антибиотики могут оказывать иммуномодулирующее действие



# СОВРЕМЕННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ



- Антибиотики относятся к наиболее часто назначаемым группам лекарственных средств:
- 100% хирургических больных
- 70-100% соматических.
- В России используется 30 различных групп антибиотиков и около 200 препаратов.



# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБИОТИКОВ



**Александр  
Флеминг в 1928  
году открыл  
пенициллин.**



# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБИОТИКОВ



**Эрнест Чейн и Говард  
Вальтер Флори**  
получили стабильную  
форму пенициллина в  
Оксфорде.

1940 год, **Э.Чейн** –  
пенициллин имеет форму  
В-лактама.

**Г.Флори** и фирма  
**«Мерк»** в США  
запустили производство  
пенициллина 1943г



# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБИОТИКОВ



**Эрнест Чейн**



# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБИОТИКОВ



**В нашей стране в 1943 году  
в промышленное  
производство пенициллин  
запущен при активном  
участии**

**Ермольевой З.В.**



# СОВРЕМЕННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- **Уникальные свойства антибиотиков:**
  - **Мишень-рецептор** находится не в тканях человека, а в **клетке микроорганизма.**
  - **Активность антибиотиков** не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием устойчивости (резистентности).
  - **Резистентность** – неизбежное биологическое явление, **предотвратить ее практически невозможно.**
  - **Антибиотикорезистентность** – это опасность не только для пациента, но для многих других людей.
- 

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Распространение и эволюция генов резистентности – результат взаимодействия различных генетических структур: хромосом, плазмид, фагов, транслоцирующих элементов.
- Механизмы передачи генов резистентности общие для всех процессов передачи генетической информации.
- При трансформации переносятся гены, локализованные как в хромосоме, так и в плазмидах.
- Этот процесс имеет значение прежде всего для пневмококков и нейссерий.

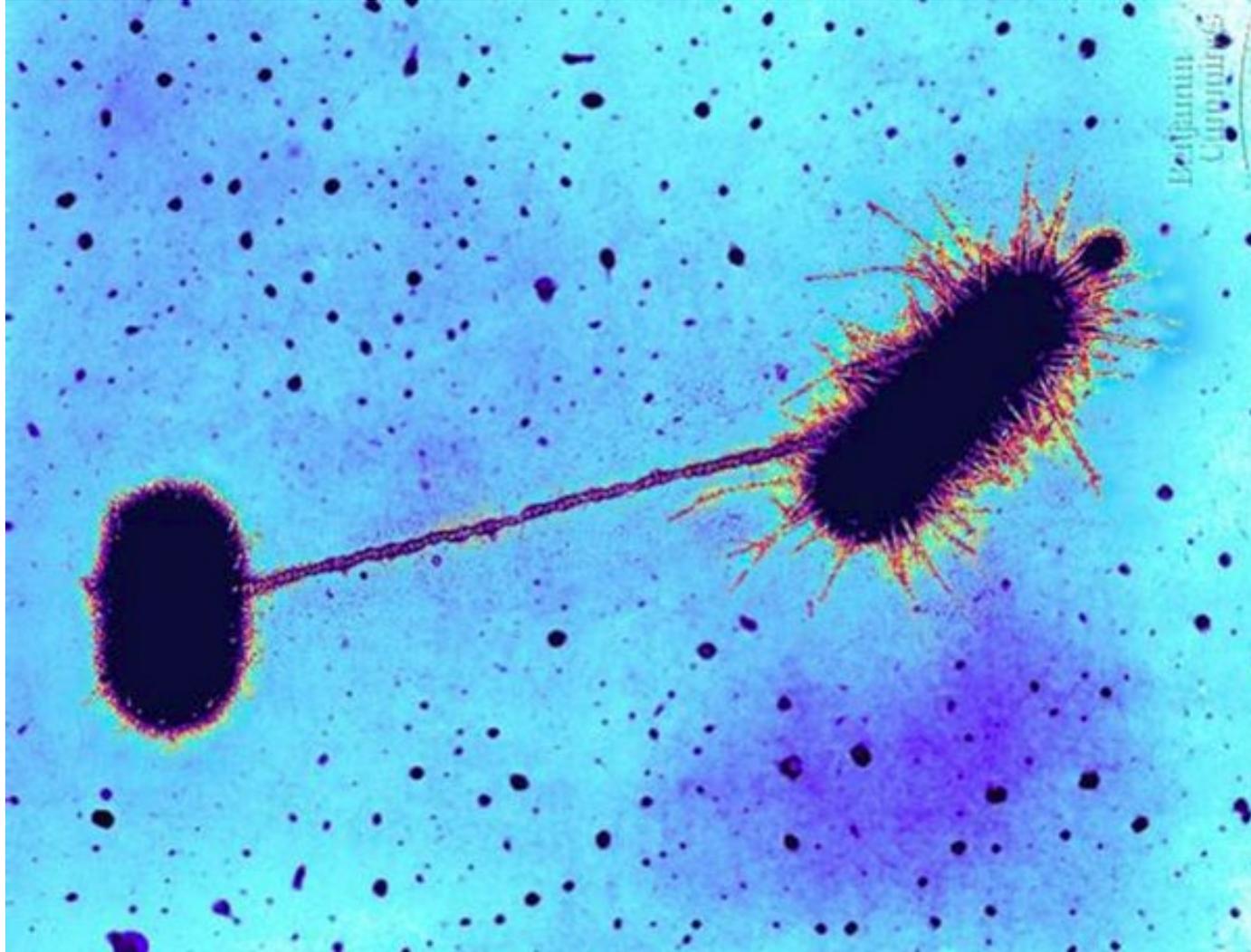


# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Роль трансдукции трансдукции ( с помощью фагов), в природе также ограничена.
- Основным способом переноса генов, локализованных в плаزمидах, в пределах одного вида или между родственными видами является конъюгация.
- Передача плазмид происходит с высокой частотой, что приводит к распространению штаммов с внехромосомной устойчивостью.
- Приобретает характер эпидемии.



# КОНЪЮГАЦИЯ У БАКТЕРИЙ



# **СВОЙСТВА АНТИБИОТИКОВ И ТРЕБОВАНИЯ К НИМ.**

- **Высокая биологическая активность по отношению к чувствительным микроорганизмам.**
- **Избирательность действия - активность в отношении отдельных групп микроорганизмов.**

## **Требования :**

- **Максимальная терапевтическая эффективность при минимальной концентрации в организме человека.**
- **Максимальное действие при минимальной токсичности.**
- **Стабильность при широких диапазонах pH (per os).**
- **Не вызывать аллергических реакций у хозяина**
- **Не воздействовать на нормальную микрофлору**



# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

## ○ По происхождению:

### ○ Природные:

- Из собственно бактерий (грамицидин с)
- Из актиномицетов (стрептомицин)
- Из грибов и лишайников (пенициллин, цефалоспорины).

### ○ Полусинтетические – продукты модификации молекул:

- Оксациллин, ампициллин и др.

### ○ Синтетические :

- Сульфаниламиды
- Хлорамфеникол – природный, но получают синтетическим путем



# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

## ○ По спектру антимикробной активности:

- Антибактериальные
- Противогрибковые
- Антипротозойные

## ○ По типу взаимодействия:

- **Бактериостатические** – ингибируют рост, но не вызывают гибели бактерий, клетки сохраняют способность к росту (макролиды).
- **Бактерицидные** – убивают бактериальную клетку (аминогликозиды, пенициллины, цефалоспорины).

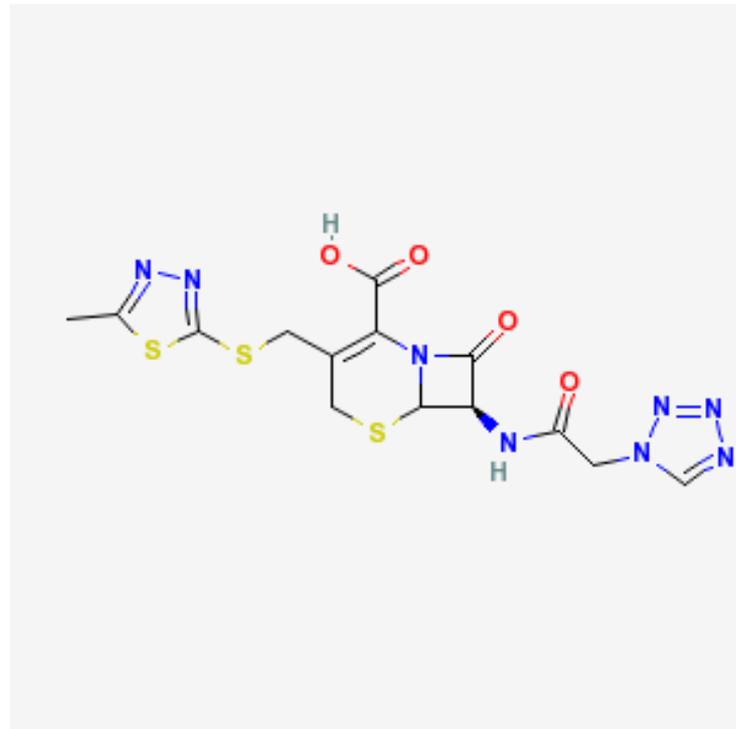
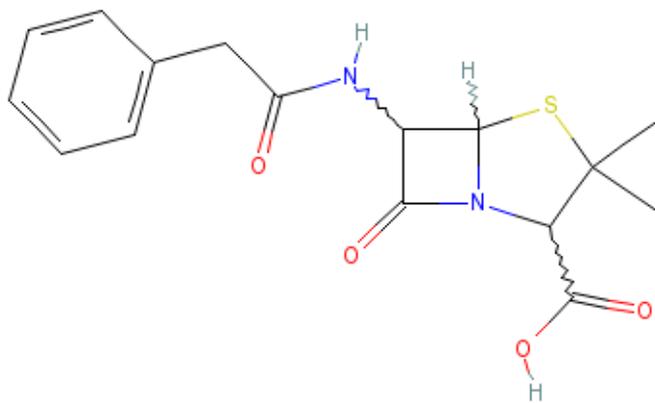


# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

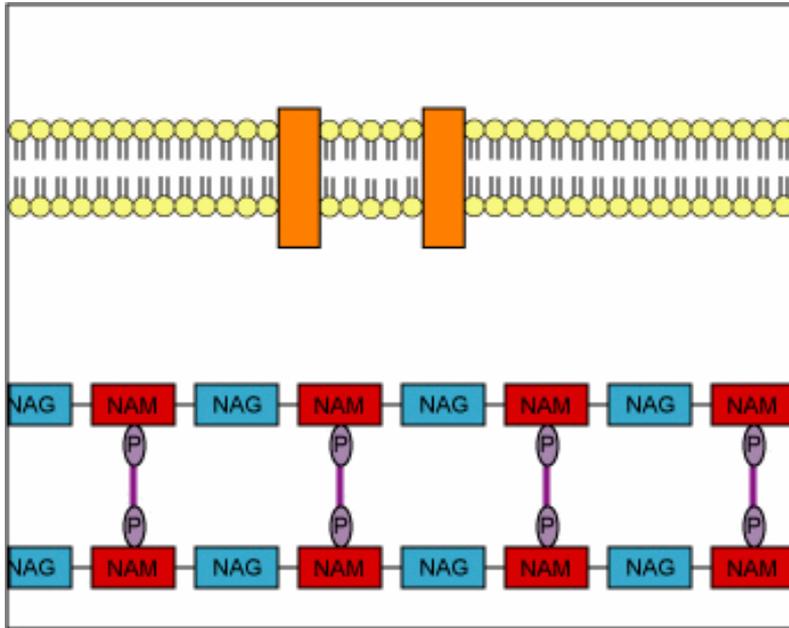
- Ингибиторы синтеза клеточной стенки.
- Ингибиторы синтеза белка на рибосомах.
- Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот
- Нарушающие функцию мембран клетки



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ- В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ В-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ



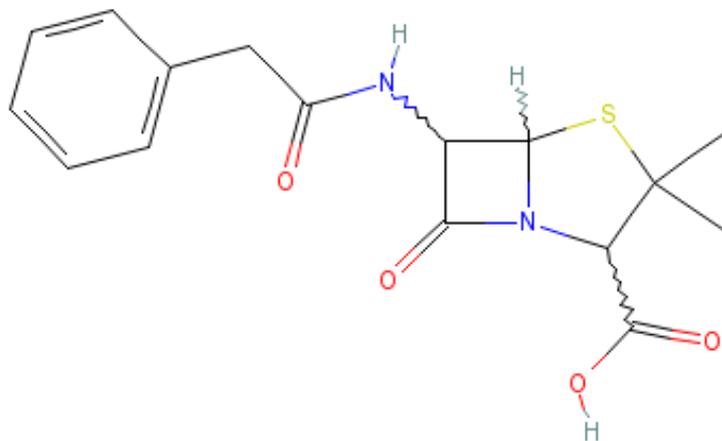
- Ингибируют фермент **транспептидазу** (осуществляет образование поперечных «межпептидных» связей между линейными цепями муреина).

**Транспептидаза** один из пенициллин связывающих протеинов (ПСП).

В присутствии пенициллина в бактериальной клетке активируют **аутолизины**, разрушающие пептидогликан.



# В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

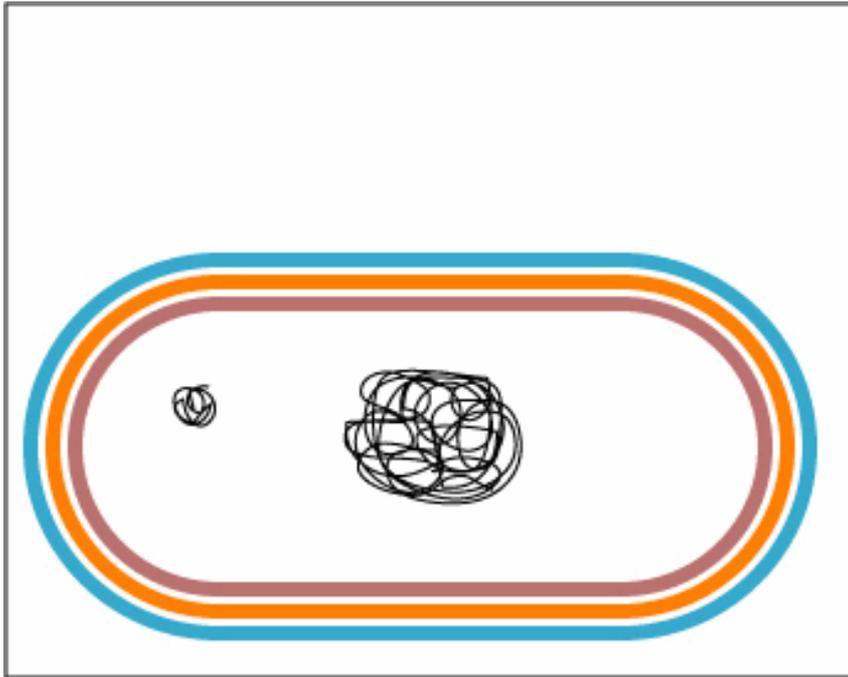


Пенициллин (природный).

- Высокая активность по отношению Г+ коккам. Г+ палочковидным бактериям (бациллы и клостридии), Г- кокки (менингококки).
- Бактерицидный эффект.
- **Неактивны** по отношению Г- палочковидным (энтеробактерии: клебсиеллы, эшерихии, протеи).
- **Разрушаются В-лактамазами** (пенициллиназа).



# МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

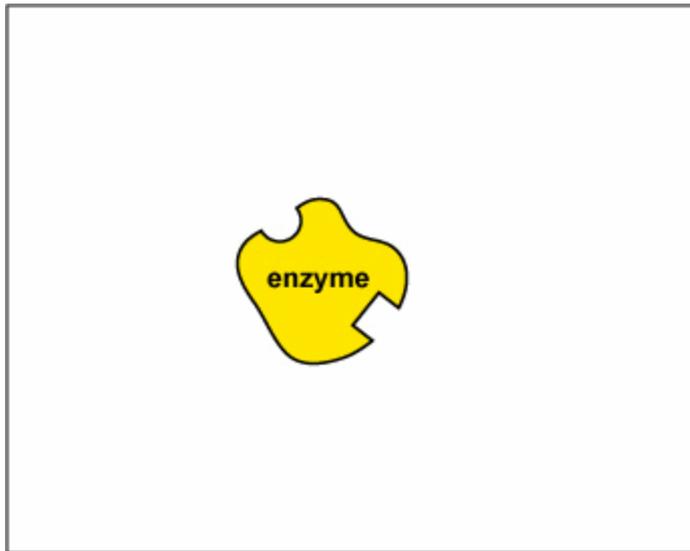


## Продукция ферментов:

- **разрушающих антибиотик**, таких как В-лактамазы (разрушают В-лактамное кольцо).
- **Модифицирующих антибиотик** (добавляются **новые химические группы, которые инактивируют антибиотик**).



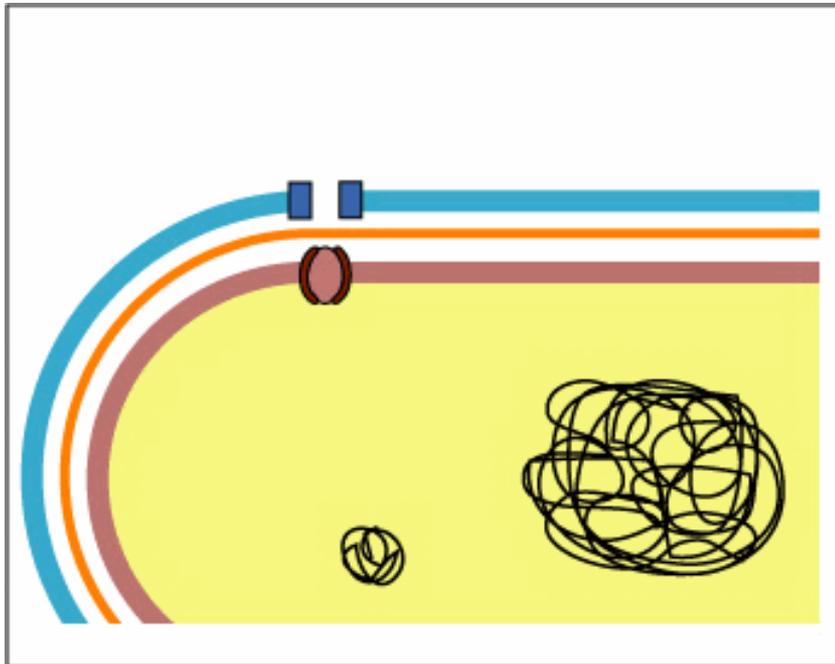
# МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ



**Изменение  
структуры мишени  
транспептидазы  
(ПСП)– антибиотик не  
может связаться с  
мишенью и возникает  
резистентность ко всем  
В-лактамным анти-  
биотикам (MRSA).**



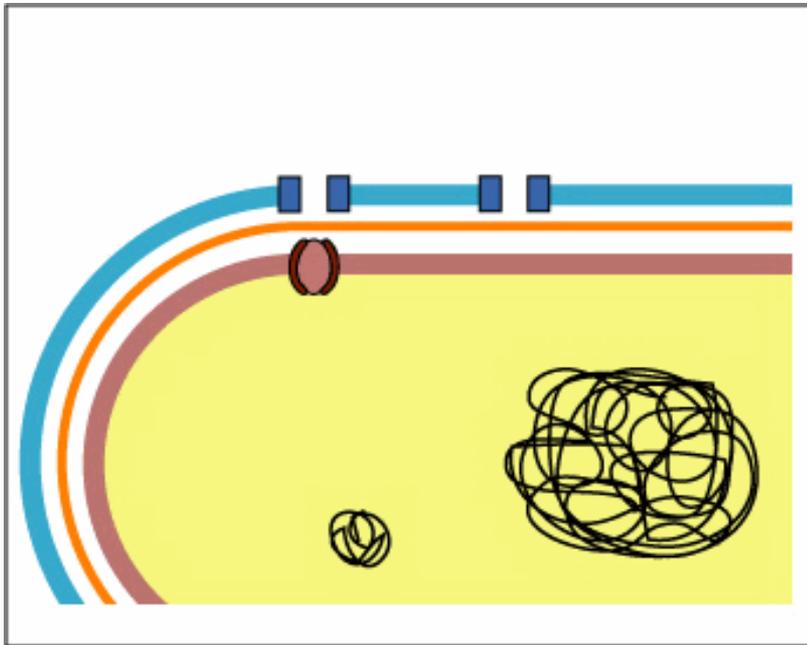
# МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ



Изменение  
проницаемости  
клеточных  
мембран.



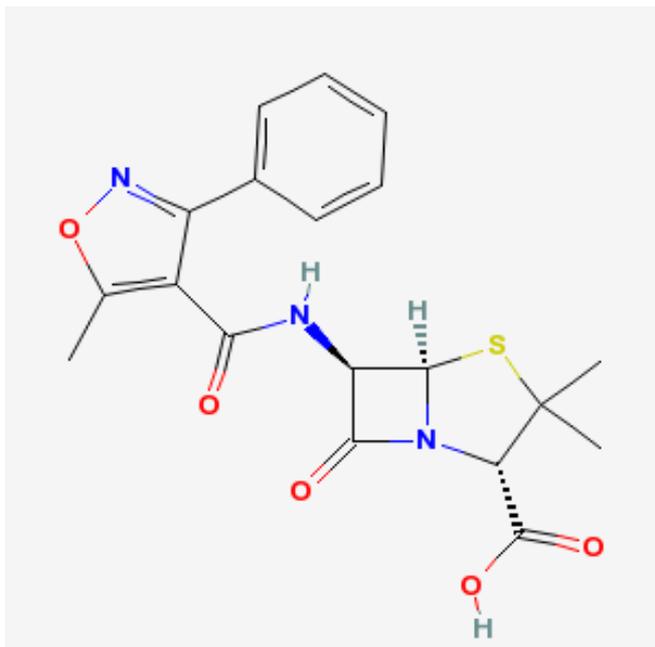
# МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ



Изменение  
структуры  
транспортных  
систем.



# В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

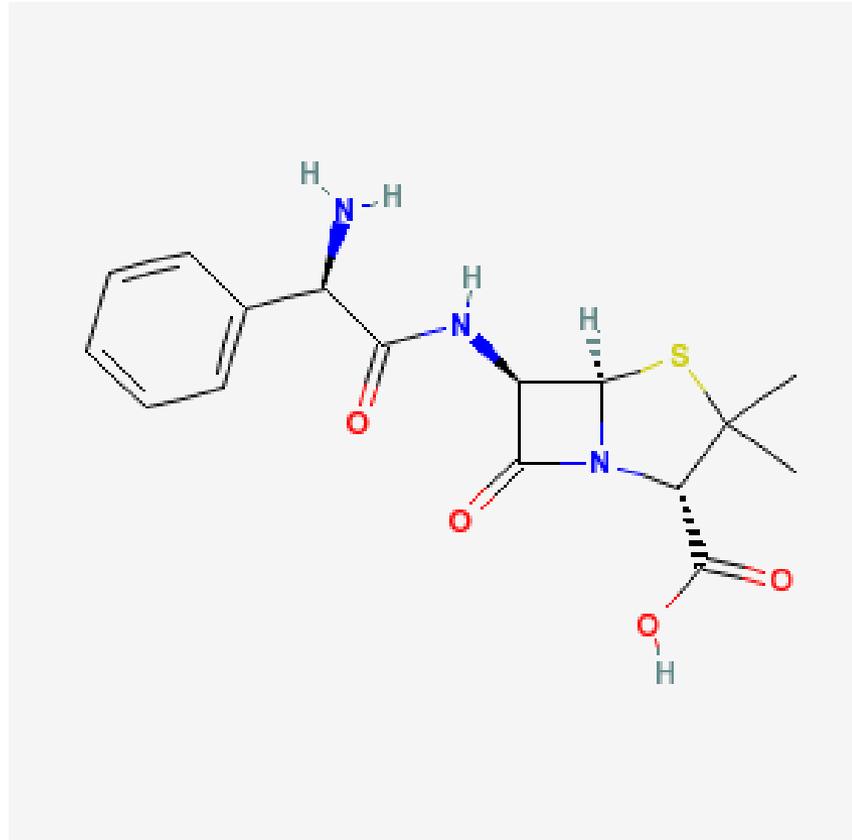


## Полусинтетические пенициллины.

- Антистафилококковые пенициллины (оксациллин, клоксациллин).
- Спектр активности как у пенициллина.
- Устойчивы к действию пенициллиназы (фермент, разрушающий антибиотик), эффективны в отношении PRSA, в этом основное клиническое значение препаратов.



# В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ



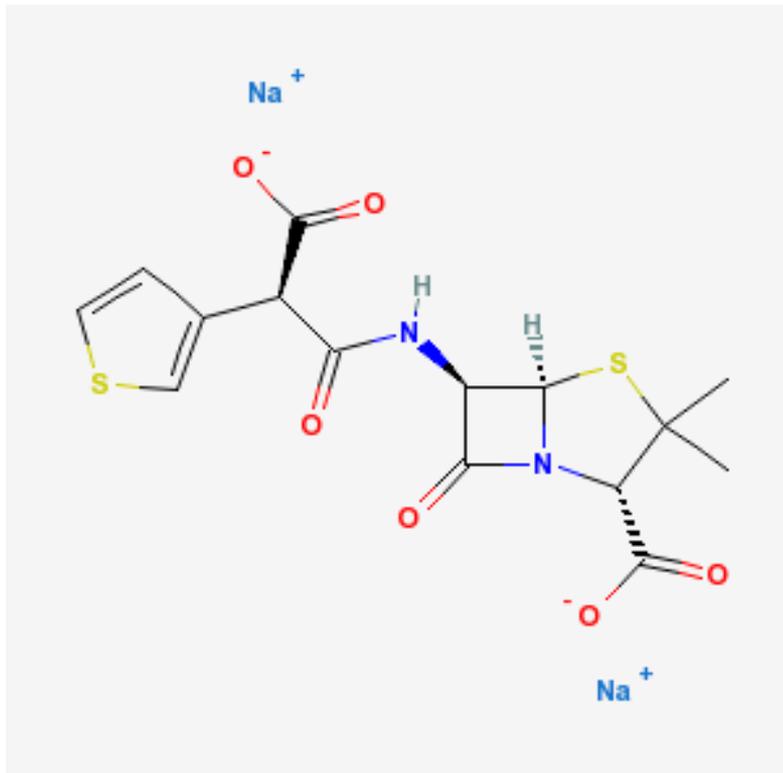
## Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин).

- Широкий спектр активности, действует на **грамотрицательные** (эшерихии, протей, сальмонеллы).
- **Неэффективен** в отношении **синегнойной палочки и клебсиелл**.
- Слабее чем пенициллин в отношении стрептококков



# В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

## АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ



**Карбоксипенициллины**  
(карбенициллин,  
тикарциллин).

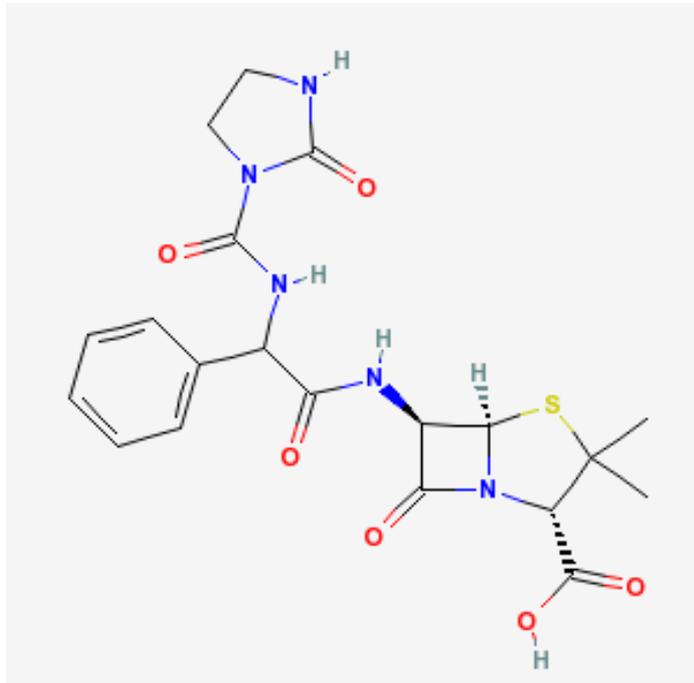
Действуют на синегнойную палочку, протей, некоторые неспорообразующие анаэробы ( *B. fragilis*).

**Неактивны** в отношении клебсиелл и PRSA.



# В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

## АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ



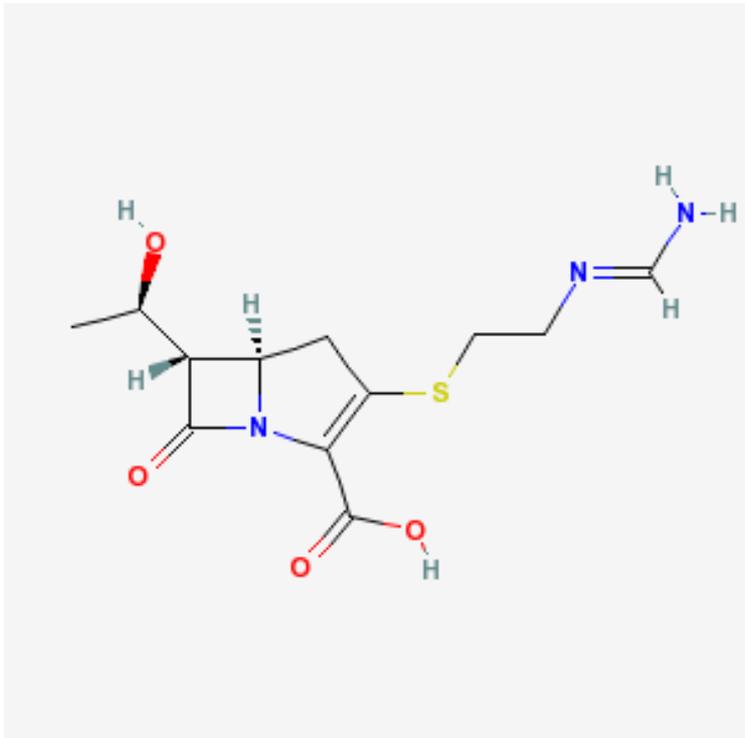
Уреидопенициллин  
(азлоциллин, мезлоциллин).

- Действуют в 4-8 раз активнее на синегнойную палочку, протеи
- Высокая активность к неспорообразующим анаэробам (*B. fragilis*).

Неактивны в отношении клебсиелл и PRSA.



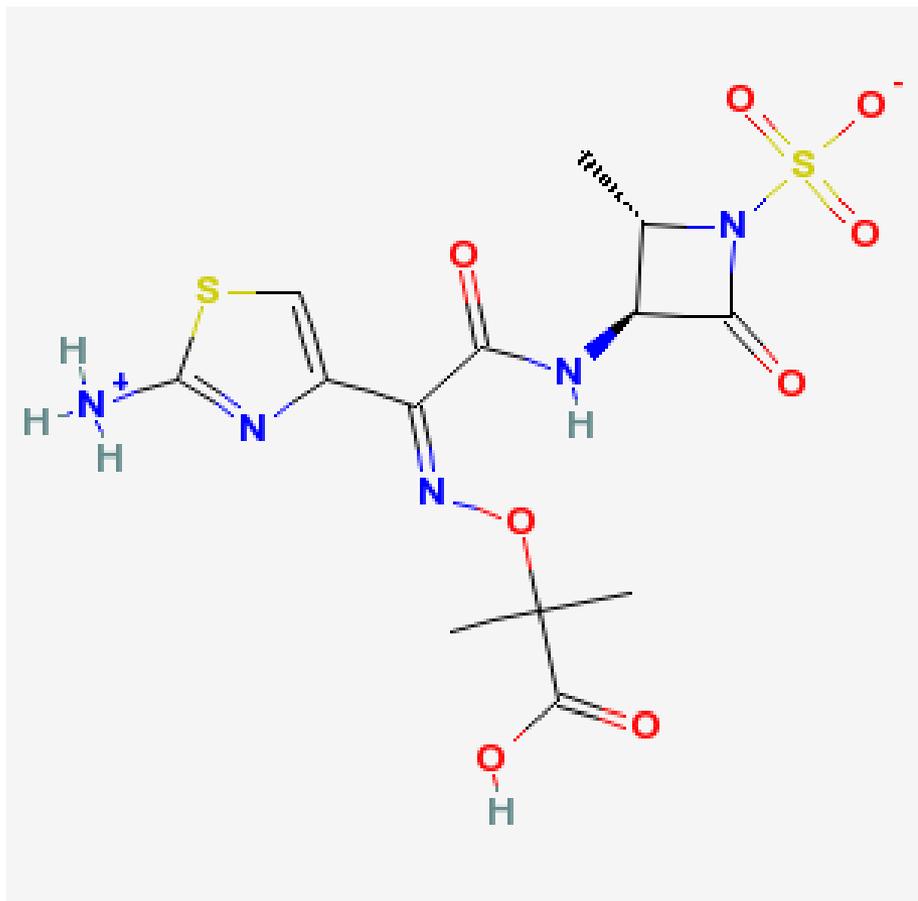
# В-ЛАКТАМНЫЕ СТРУКТУРНО БЛИЗКИЕ ПЕНИЦИЛЛИНАМ СОЕДИНЕНИЯ



## Карбапенемы (имипенем, меропенем)

- Широкий спектр активности в отношении всех клинически значимых микроорганизмов, включая проблемные (синегнойная палочка, энтерококк, неспорообразующие анаэробы).
- Неактивны в отношении MRSA.  
Антибиотики резерва, назначаются при тяжелых инфекциях, вызванных множественно устойчивыми микроорганизмами  
Ингибируют в-лактамазы.

# В-ЛАКТАМЫ МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ

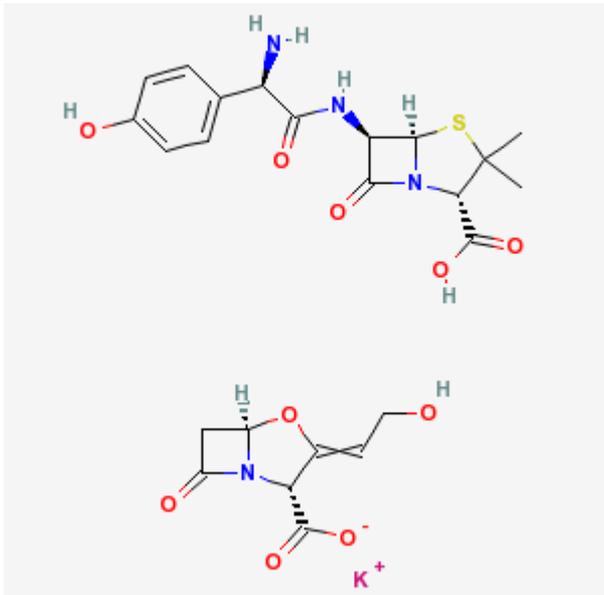


## Монобактамы (азтреонам, тазобактам).

- Выраженный бактерицидный эффект в отношении грамотрицательных, микроорганизмов, устойчивы к действию В-лактамаз.
- Создание этих препаратов –
- пример преодоления резистентности, вызванной ферментами.



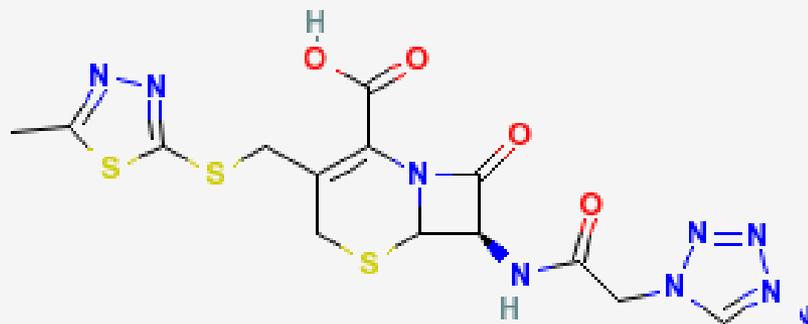
# ЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ



- **Состоят из 2-х компонентов: В-лактамный антибиотик и ингибитор в-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам).**
- **Аугментин (амоксициллин + клавулановая кислота).**
- **Широкий спектр активности.**
- **Неактивны в отношении MRSA.**
- **Антибиотики резерва.**



# В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ



- **Общие свойства цефа-лоспоринов:**
- Выраженный бактерицидный эффект.
- Низкая токсичность.
- Широкий терапевтический диапазон.
- Синергизм с аминоглико-зидами.
- **Не действуют** на энтеро-кокки, MRSA.



# В- ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

- I поколение цефалоспоринов:
- Цефазолин, цефалотин, цефамезин.
- Спектр активности :
- Активны в отношении **грамположительных микроорганизмов.**
- Умеренная активность в отношении **грамотрицательных.**
- Не действует на **синегнойную палочку, серрации.**
- **энтерококки, MRSA.**
- Устойчивы к стафилококковым В-лактамазам.



# В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

- II поколение цефалоспоринов
- Цефамандол, цефуроксим, цефаклор, цефметазол.
- По спектру активности в отношении **грамположительных** бактерий аналогичны цефалоспоринам I поколения.
- Более активны по отношению к грамотрицательным бактериям
- (клебсиеллы, эшерихии, сальмонеллы).
- Не действует на **синегнойную палочку, серрации. энтерококки, MRSA.**



# В- ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

## ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

- **III поколение цефалоспоринов: цефотаксим (клафоран), цефтазидим (фортум).**
- **Высокая активность** в отношении грамотрицательных бактерий (включая госпитальные штаммы).
- **Активность** в отношении синегнойной палочки.
- Избирательная (**цефтазидим**) антианаэробная ( *B. fragilis*). активность.
- В отношении **грамположительных кокков** активность ниже, чем у цефалоспоринов I – II поколений
- **Не действуют** на **энтерококки, MRSA.**
- Применяются для лечения тяжелых форм инфекций.



# В- ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

- **IV поколение цефалоспоринов:  
Цефпирон, цефитим.**
- **Широкий** спектр активности в отношении всех клинически значимых микроорганизмов, включая проблемные (синегнойная палочка, энтерококк, неспорообразующие анаэробы).
- Не действуют на **энтерококки, MRSA.**
- Устойчивы к действию В-лактамаз.



# ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ В-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ.

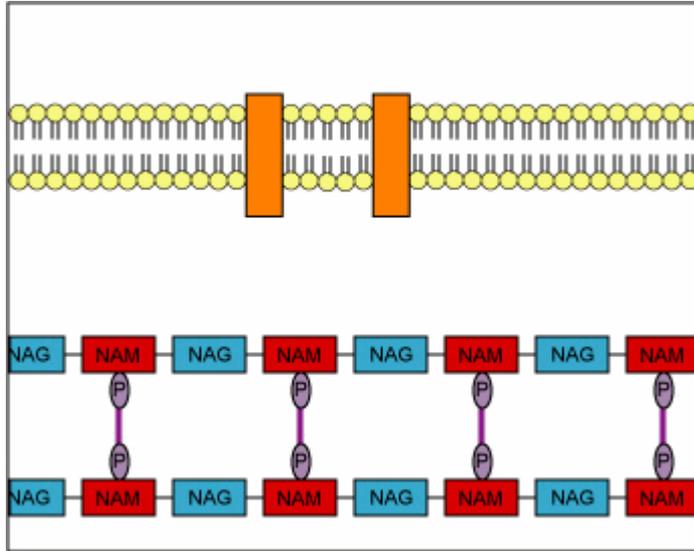
**Ампициллин, пенициллин** – аллергические реакции.

**Ампициллин**, в меньшей степени **цефалоспорины** – дисбактериоз.

Очень высокие дозы пенициллина нейротоксический эффект.



# ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ ВАНКОМИЦИНОМ

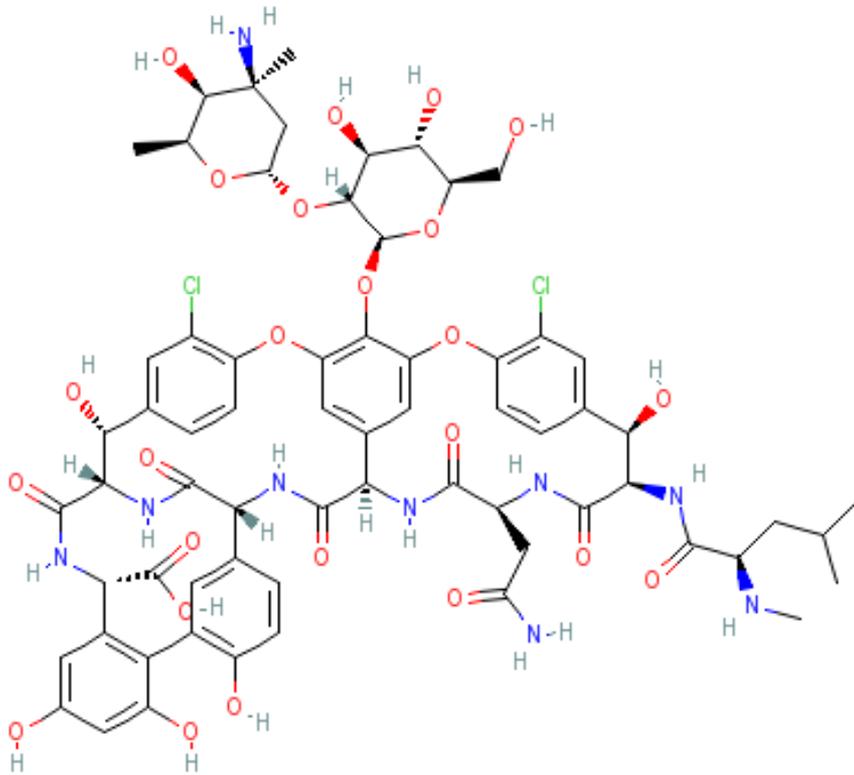


## Ванкомицин, ристомицин.

- Нарушают синтез клеточной стенки, путем комплексообразования с различными пептидными структурами и блокирует оба процесса: образование гликозидных и межпептидных связей.
- В результате нарушается целостность клеточной стенки и наступает осмотический лизис бактериальной клетки.



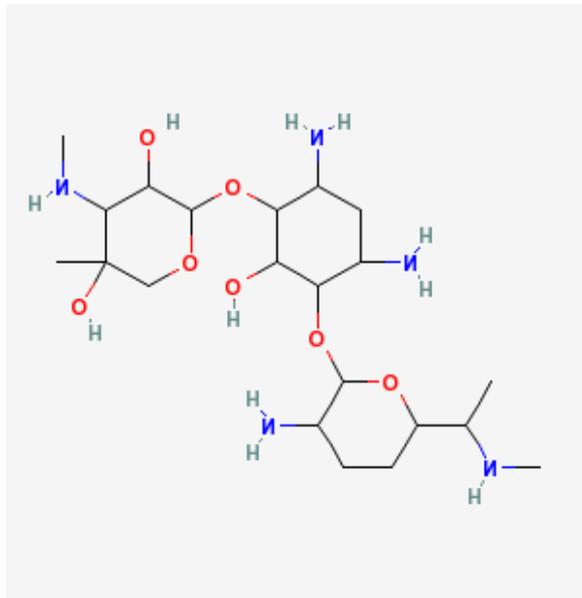
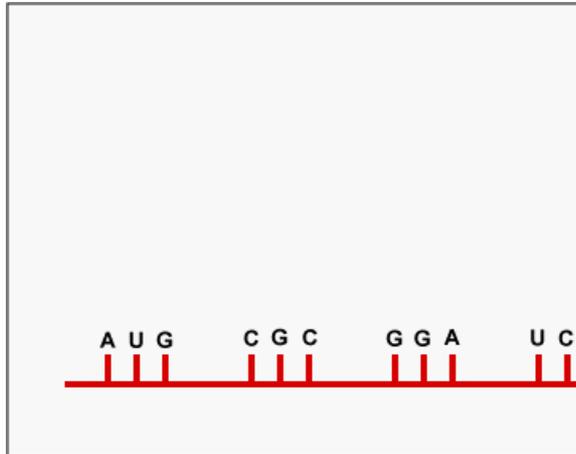
# ГЛИКОПЕПТИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ



- **Ванкомицин** активен в отношении большинства **грамположительных кокков, включая MRSA.**
- Не действует на **грамотрицательные бактерии и микобактерии.**
- Препарат выбора для лечения инфекций, **вызванных MRSA и энтерококками.**
- Токсичен (ототоксичность, нефротоксичен, флебиты).



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА



## АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- Содержат аминосахара, соединенные гликозидной связью с агликановым фрагментом.
- Связываются с 30S-субъединицей рибосом.
- Бактерицидный эффект связан с нарушением механизма **связывания рибосом с Т-РНК и образования дефектных инициационных комплексов**



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

## АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- **I поколение** – стрептомицин, канамицин, мономицин.
- **Активны в отношении грамотрицательных бактерий и микобактерий, возбудителей туберкулеза, бруцеллеза.**
- **II поколение** – гентамицин, тобрамицин.
- **Активны в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, энтеробактеры, серрации. Грамположительные кокки.**
- **III поколение** – амикацин, нетилмицин
- **Активны в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, энтеробактеры, серрации.**
- **Устойчивы к ферментам, инактивирующим другие аминогликозиды. Грамположительные кокки.**



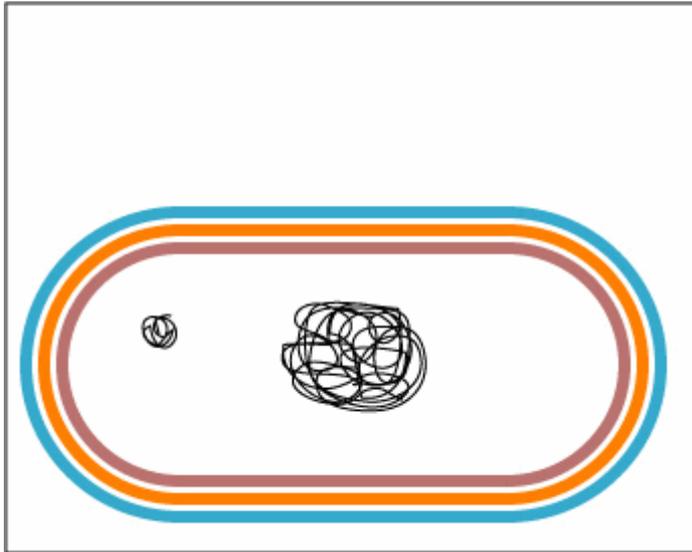
# **ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА**

**Аминогликозиды - побочные действия.**

- **Нефротоксический эффект – нарушения функции почек ( выражен у гентамицина).**
- **Ототоксичность – повреждения слухового нерва ( стрептомицин).**
- **Нарушается передача импульса в нервно-мышечном аппарате (курареподобный эффект).**



# МЕХАНИЗМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМИНОГЛИКОЗИДАМ

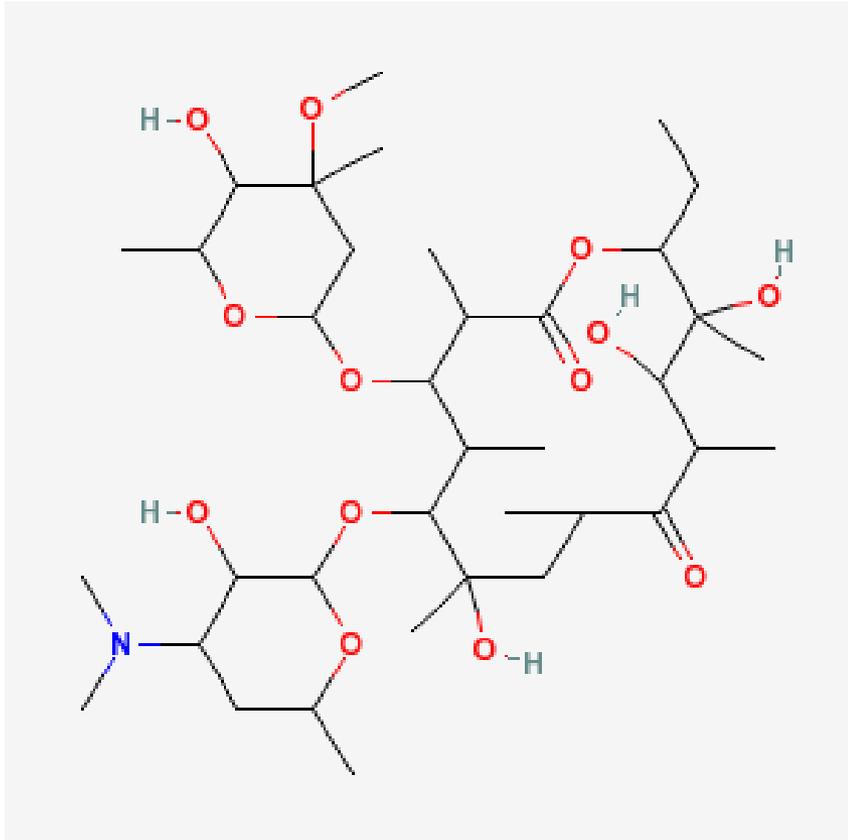


**Важнейший механизм – ферментативный.**

- **Добавляются новые химические группы, которые инактивируют антибиотик.**
- **Метилирование**
- **Ацетилирование**
- **Фосфорилирование**



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА



**Макролиды** в структуре содержат макроциклическое лактонное кольцо, связанное с углеводными остатками.

○ **Природные :**

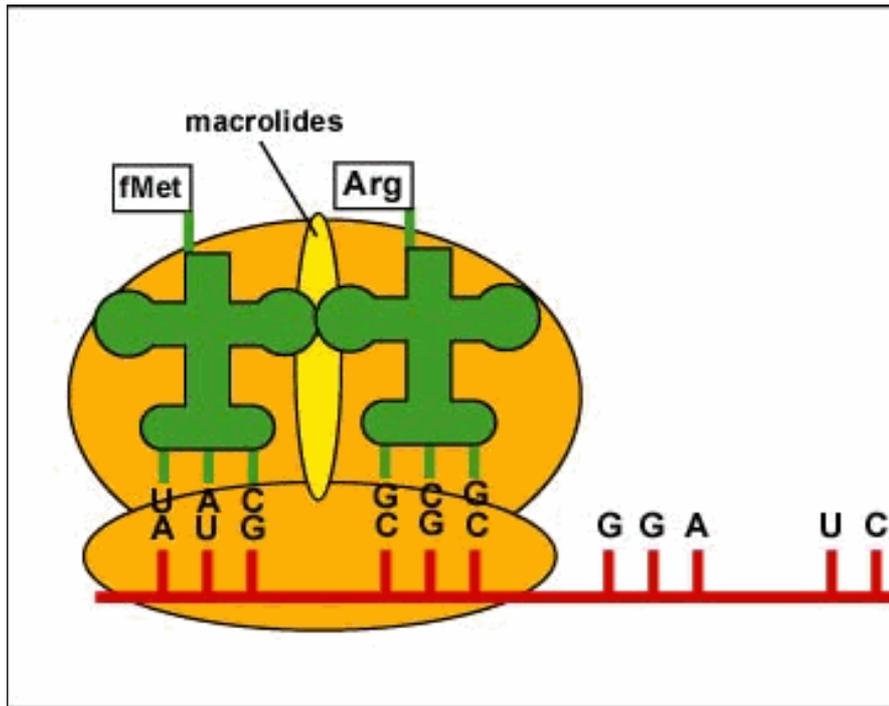
- эритромицин,
- олеандомицин,
- рокситромицин

○ **Полусинтетические**

- Азитромицин
- Кларитромицин



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МАКРОЛИДОВ



Связываются с 50S  
субъединицей  
рибосом.



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

Общие свойства макролидов:

- Бактериостатическое действие.
- Преимущественная **активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки)**.
- Активность против **хламидий, микоплазм, риккетсий**.
- Неактивны в отношении **грамотрицательных бактерий**.
- Очень низкая **токсичность**.
- Усиливают перистальтику кишечника



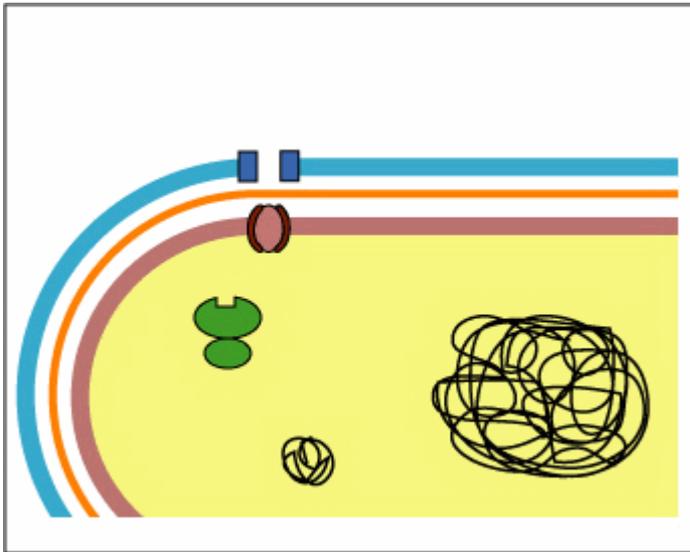
# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

Производное эритромицина **азитромицин** (азалиды).

- **Обладает уникальной способностью накапливаться внутри эукариотической клетки и во внесосудистом русле. Концентрация в тканях в 100 раз выше, чем в сыворотке.**
- **Более активны в отношении грамотрицательных бактерий, включая *N. influenza*, *N. gonorrhoeae*.**
- Препарат выбора для лечения инфекций, передающихся половым путем и инфекций верхних дыхательных путей.



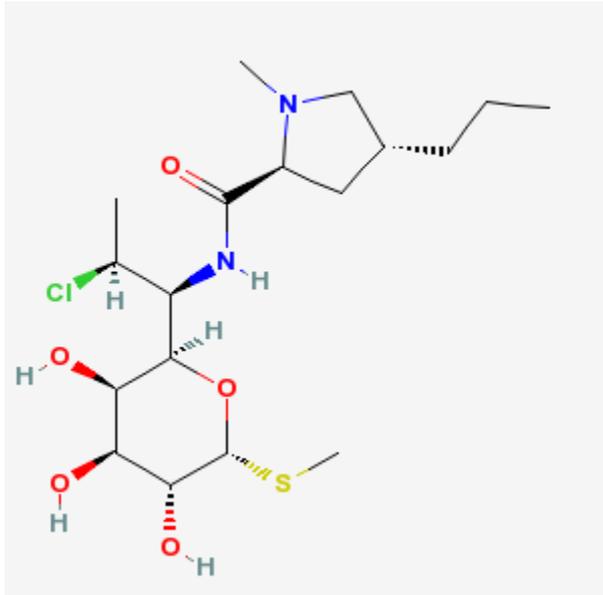
# МЕХАНИЗМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К МАКРОЛИДАМ



Механизм резистентности к  
**макролидам**  
**ферментативный**,  
метилование 2х адениловых  
остатков в 23S рибосомальной  
РНК, анти-биотик не  
соединяется с рибосомой.



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА



## Линкомицин и клиндамицин.

- Связываются с 50S субъединицей
- По антимикробному действию близки к макролидам.
- Активны в отношении грамположительных кокков
- Некоторых грамположительных палочек, микоплазм.
- Выражена антианаэробная активность
- Не действуют на грамотрицательные.



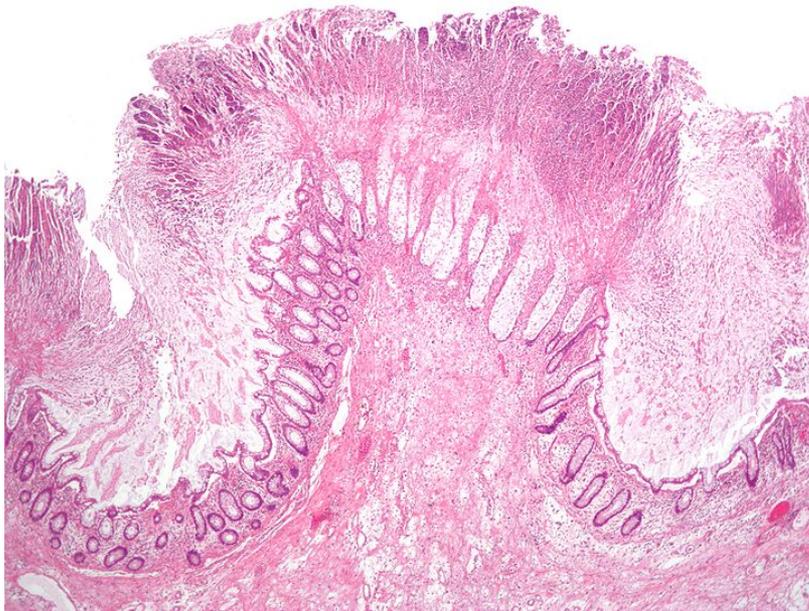
# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

## Линкомицин и клиндамицин.

- Накапливается в костной ткани.
- Иммуномодуляторы.
- Побочные эффекты – псевдомембранозный колит, что связано с избыточным размножением *Clostridium difficile*.



# ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ



## Побочные эффекты

- псевдомембранозный колит.

- Связано с избыточным размножением Clostridium difficile.

- 2 токсина

- Энтеротоксин

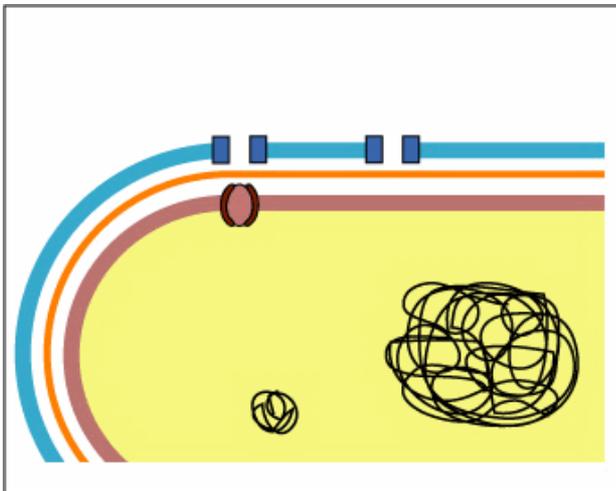
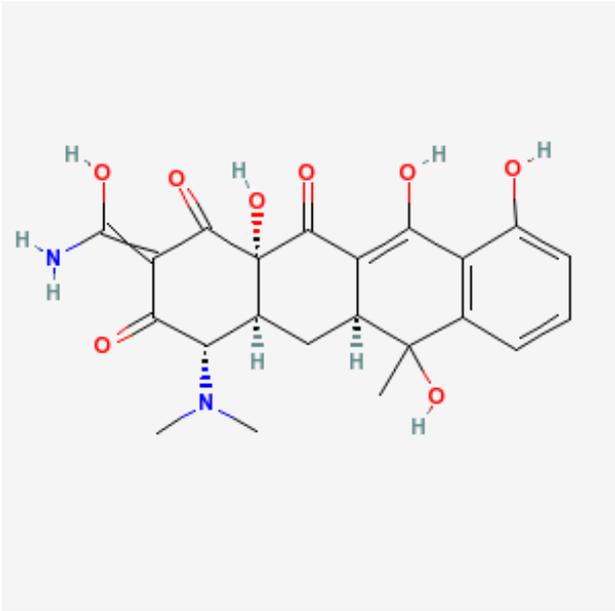
- Цитотоксин

Возникает диарея,  
воспаление.

Лечение ванкомицином



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

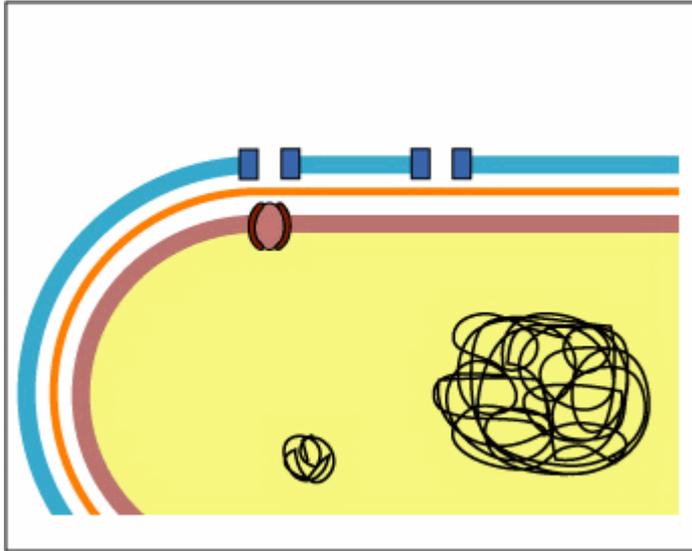


## Тетрациклины (доксациклин)

- связываются с 30S субъединицей, воздействует и на 70S млекопитающих.
- Широкий спектр активности: Г+, Г-, хламидии, риккетсии, бруцеллы, йерсинии.
- Новое поколение-глилцилциклин.



# РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ТЕТРАЦИКЛИНУ



- **Изменение структуры транспортных систем.**
- **Механизм резистентности-эффект «помпы».**



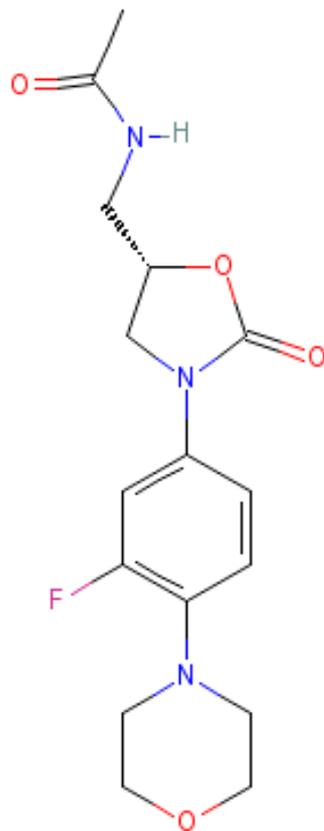
# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

Побочные эффекты тетрациклинов.

- «Черные зубы у детей».
- Откладываются в костной ткани.
- Фотосенсибилизация.
- ЖКТ – рвота натошак.



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА



- Оксазолидины
- Линезолид - новое поколение антибиотиков.



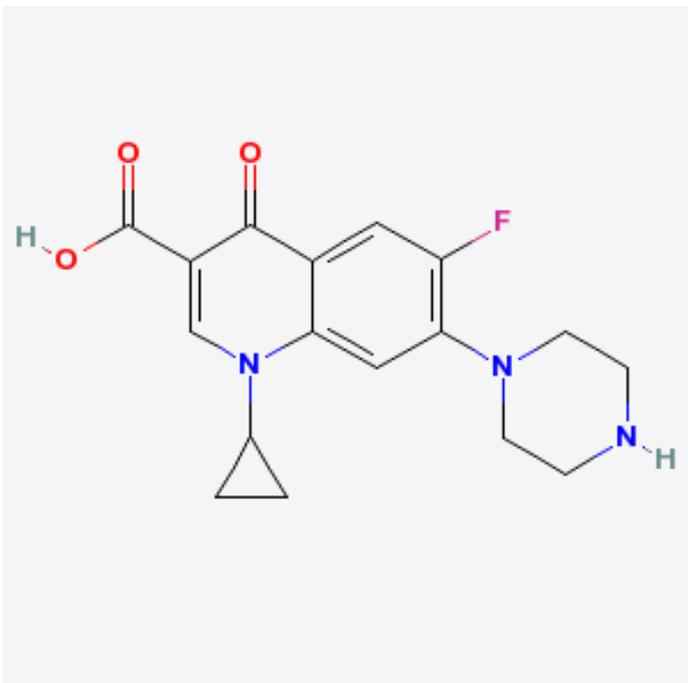
# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

**Линезолид новая группа антибиотиков.**

- Связывается с 23S рибосомальной РНК в 50 S субъединице рибосом.
- **Активен в отношении ванкомицин-резистентных энтерококков метициллин-резистентных стафилококков, пенициллин-резистентных пневмококков.**
- Бактерицидный эффект в отношении пневмококков.
- Бактериостатический по отношению энтерококков и метициллин-резистентных стафилококков.



# ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ.



- Первые хинолоны - налидиксовая кислота.
- Фторхинолоны
- Ципрофлоксацин
- Офлоксацин
- Норфлоксацин.
- «Респираторные фторхинолоны»
- Левофлоксацин, моксифлоксацин.



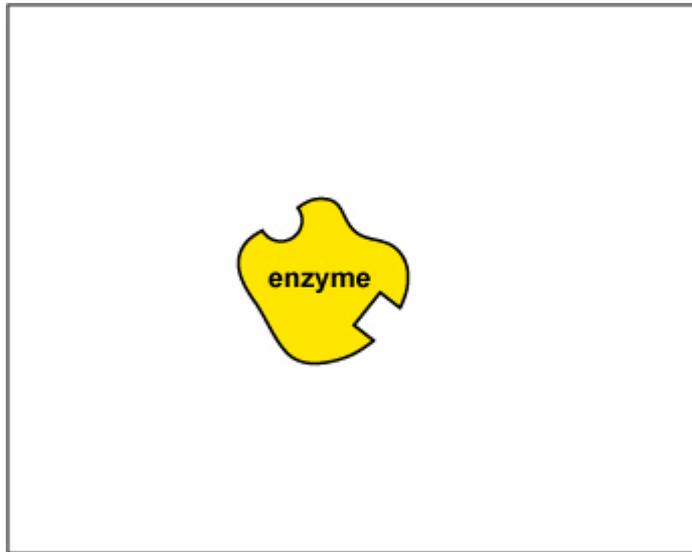
# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ



- Ингибируют фермент – ДНК-гиразу, бактериальную) нарушается суперспирализация ДНК.
- Бактериальная клетка не может осуществлять репликацию ДНК



# МЕХАНИЗМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ФТОРХИНОЛОНОМ



**Изменение структуры-  
мишени ДНК-гиразы и  
топоизомеразы IV.**



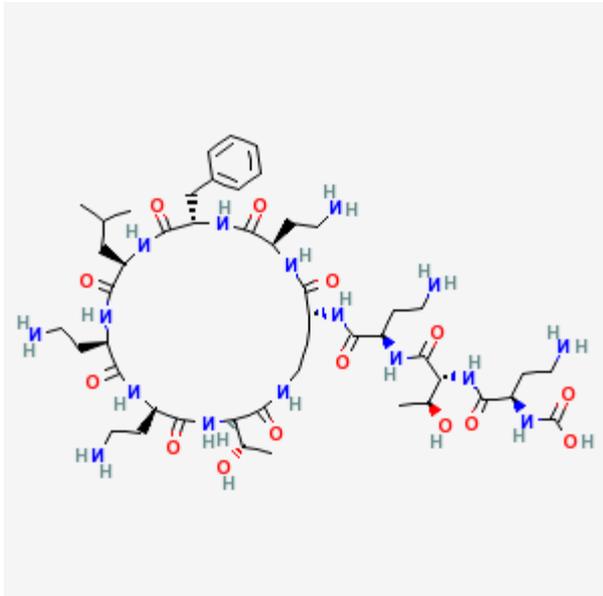
# ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

**Рифампицин** –нарушает синтез бактериальной РНК, блокируя фермент РНК полимеразу.

- Активны в отношении
- *M.tuberculosis*,
- *N.meningitidis*,
- *H.influenzae*.
- Окрашивает при выведении в оранжевый цвет мочу, слюну.



# АНТИБИОТИКИ, НАРУШАЮЩИЕ ФУНКЦИЮ МЕМБРАН КЛЕТКИ.



**Полимиксины** семейство полипептидных антибиотиков.

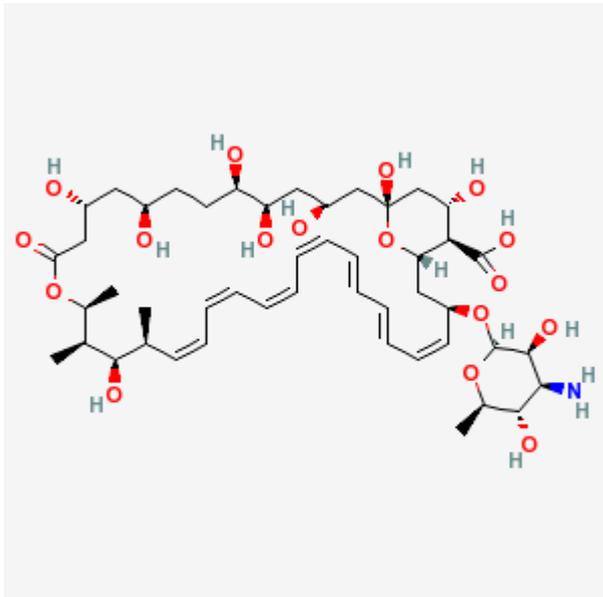
- **Полимиксин Е** – циклический полипептид, в его составе 10 аминокислот.
- Положительно заряженные аминогруппы действуют как детергент, разрывает фосфолипидные структуры в мембране клетки.
- **Активен в отношении Г-бактерий, особенно синегнойной палочки.**
- **Нефротоксичен, нейротоксичен.**

# АНТИБИОТИКИ, НАРУШАЮЩИЕ ФУНКЦИЮ МЕМБРАН КЛЕТКИ.

- Липопептидные антибиотики - новый класс мембраноактивных антибиотиков.
- Даптомицин – бактерицидная активность в отношении резистентных G+ кокков (энтерококков, метициллин-резистентных стафилококков. Вызывает деполяризацию
- Цитоплазматической
- Резистентность редко
- Токсичны



# ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ МЕМБРАНЫ КЛЕТОК ГРИБОВ



**Полиеновые антибиотики**  
(содержат много ненасыщенных двойных связей в макролидной структуре), связываются с эргостеролами мембран грибов.

○ **Амфотерицин В**

