


SYNAPSE

АНТИБИОТИКИ

МЕДИЦИНСКАЯ ШКОЛА SYNAPSE
@usmle_synapse

Автор текста: Иван Агеев
Дизайн и оформление: Анастасия Зубова



СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ВВОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О СТРУКТУРЕ РАЗДЕЛА.....	5
ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ.....	7
ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ.....	10
ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ПЕПТИДОГЛИКАНА.....	19
ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА.....	21
ВЛИЯНИЕ НА ЦЕЛОСТНОСТЬ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ.....	26
ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ.....	28
ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК.....	30
ИНГИБИРОВАНИЕ ДНК-ГИРАЗЫ.....	31
ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА МРНК.....	33
ФЛЕШ-КАРТЫ ПО АНТИБИОТИКАМ.....	34
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	35

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотики – пожалуй, наиболее тестируемая тема из фармакологии на всех этапах USMLE.

Step 1 требует от вас знать механизмы действия, Step 2 СК спектр, и, конечно же, оба экзамена требуют знания побочных эффектов. Поэтому самым правильным решением будет грамотно подойти к изучению этой темы изначально, ведь этот багаж вы пронесете не только через все круги ада USMLE, но и дальше, в свою карьеру.

Схемы терапии при различных инфекциях часто меняются в зависимости от резистентности. Поэтому в USMLE вас редко будут спрашивать о том, какой препарат мы назначаем при той или иной инфекции. НО, при некоторых инфекциях это знать необходимо! О том, для каких болезней нужно знать лечение олицетворяет этот легендарный мем



Мы сделаем на это акцент в данной методичке обязательно. Однако, Для актуальных схем лечения лучше использовать UpToDate.com

NB! Главное держать фокус на High-Yield концепциях:

- 1) механизме действия
- 2) побочных реакциях и взаимодействии с другими препаратами
- 3) механизмах резистентности

NB! Лайфхак для запоминания резистентности – скорее всего произрастает из механизма действия препарата (за некоторым исключением, о нем мы расскажем дальше)

Полная картина, конечно же выстроится в голове после прохождения нашего курса подготовки к USMLE Step 1 и...конечно же после его сдачи ;)

Онлайн-курс подготовки к USMLE Step 1 - [оставить заявку на обучение](#)



официальный сайт
медицинской школы Synapse



Мы Вконтакте



Мы в Инстаграм

ВВОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О СТРУКТУРЕ РАЗДЕЛА

Итак, начнем! Тема антибиотиков актуальна как для студентов, так и для врачей. Особенно актуальна эта тема в наших реалиях, когда даже хорошие специалисты попросту «плавают» в этой теме, назначая всем подряд амоксиклав и цефтриаксон.

Конечно же, первым шагом должно быть изучение молекулярной биологии, микробиологии, и основ эпидемиологии. Без этих знаний, подобрать эмпирическую антибиотикотерапию станет нелегкой задачей. Вероятнее всего, вы все равно не сможете запомнить слово в слово весь материал, но, важно, как минимум, знать отличительные особенности различных препаратов, а также, наиболее часто тестируемые инфекционные агенты и препараты выбора для их лечения. Это позволит вам ответить правильно на большинство вопросов на USMLE.

Например:

- Для внутриклеточных организмов, лучше всего подойдут макролиды, тетрациклины и фторхинолоны.
- Для грамотрицательных организмов (инфекции ЖКТ и мочеполовой системы) – фторхинолоны, цефалоспорины, монобактамы (азтреонам), карбапенемы (имипенем).
- Также следует отдельное внимание уделить *S. aureus*. Важно помнить о резистентных штаммах. Поэтому каждый раз, когда вы не уверены, вызвана ли стафилококковая инфекция резистентным штаммом или нет (например, менингит, остеомиелит, эндокардит), важно знать, какие антибиотики преодолевают резистентность (ванкомицин, линезолид, цефтаролин). Если стафилококк чувствителен, необходимо использовать антистафилококковые пенициллины (оксациллин, диклоксациллин, нафциллин), либо цефалоспорины первого поколения (цефазолин, цефалексин).
- Еще важно помнить и перекрестной реактивности между пенициллинами и цефалоспорины в случаях, когда у пациента аллергическая реакция на препараты пенициллиновой группы.

- Отдельного внимания требуют антибиотики, покрывающие *P. aeruginosa* (синегнойную палочку) – цефепим, цефтазидим (только эти цефалоспорины), пиперацилин-тазобактам, фторхинолоны, аминогликозиды, карбапенемы, монобактамы.

- Вас могут спросить и о механизмах резистентности к тому или иному антибиотику, чаще всего, это касается ванкомицина (D-ala D-ala в клеточной стенке меняется на D-ala D-lac).

И, самое главное, отличительные побочные действия:

- Карбапенемы – судороги.
- Ванкомицин – нефротоксичность, ототоксичность, тромбофлебит (NOT), диффузное покраснение (Red man syndrome).
- Аминогликозиды – нефро- и ототоксичность, тератоген.
- Тетрациклины – обесцвечивание зубов, тератоген.
- Линезолид – серотониновый синдром.
- Макролиды – удлинение интервала QT
- Фторхинолоны – удлинение интервала QT, тендениты.
- TMP-SMX – гемолиз у пациентов с G6PD.
- Даптомицин – повышение СК, миопатия.

Вывод: самый верный подход к изучению антибиотиков, является перекрестный. Важно научиться находить связь с другими темами, общие черты между антибиотиками различных групп и уникальные особенности, тем самым, выстраивая ассоциативный ряд. Так же, для вашего удобства, имеется огромное количество мнемоников и флэш-карт. Опираясь на эти советы, вы сможете выработать индивидуальную стратегию, которая будет работать именно для вас.

ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Все препараты можно подразделить на бактериостатические (остановка деления), бактерицидные (гибель бак. клеток). Это часто тестируемые факты, поэтому прилагаем мнемонику на запоминание

Bactericidal mnemonic:

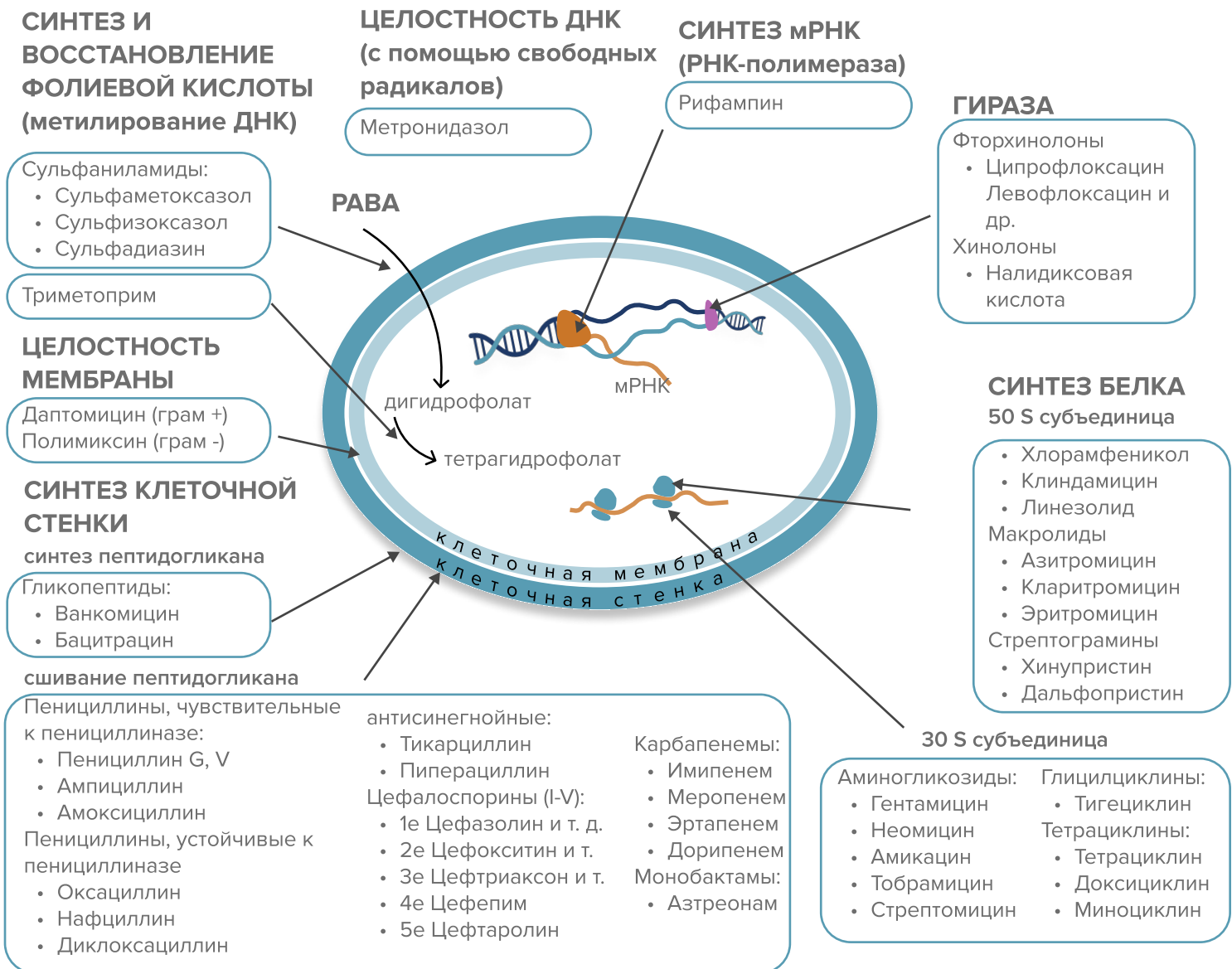
Very Finely Proficient At Cell Murder

- V**ancomycin
- F**luoroquinolones
- P**enicillin
- A**minoglycosides
- C**ephalosporins
- M**etronidazole

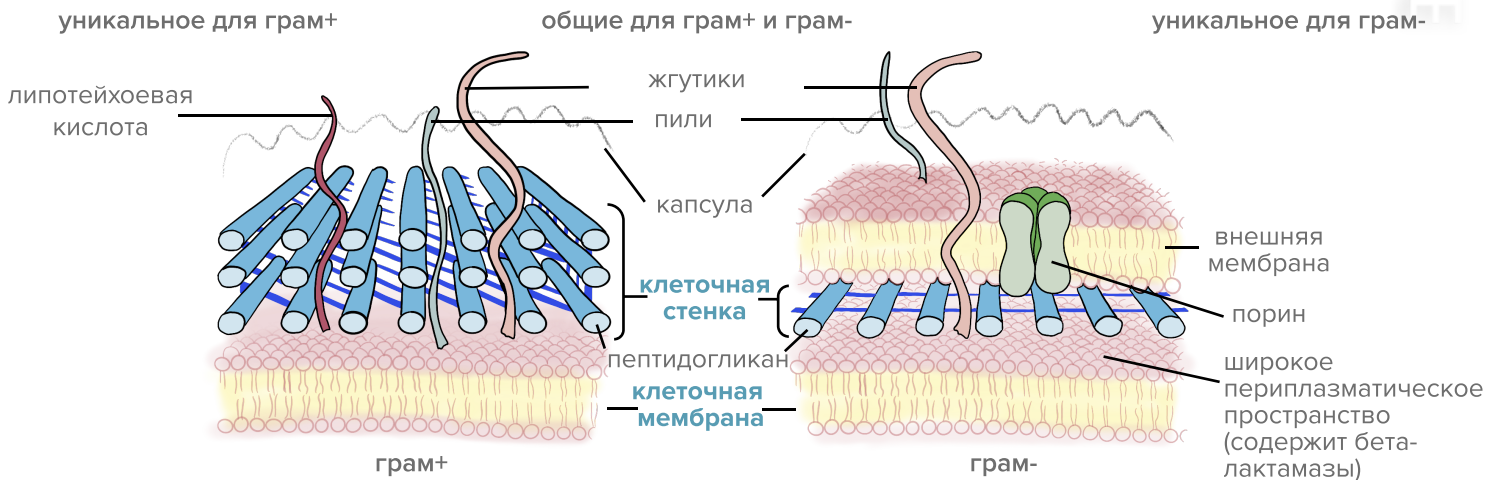
Bacteriostatic mnemonic

ECSTaTiC

- E**rythromycin
- C**lindamycin
- S**ulfamethoxazole
- T**rimethoprim
- T**etracycline
- C**hloramphenicol



Для того, что бы понять механизм действия препаратов, действующих на КЛЕТОЧНУЮ стенку, хорошо бы, мой друг, вспомнить, что же такое клеточная стенка и из чего она состоит.



В данной схеме для нашего раздела нас будет интересовать КЛЕТОЧНАЯ СТЕНКА и КЛЕТОЧНАЯ МЕМБРАНА. Разные такие вещи и различия между грам + и грам – бактериями в этих структурах.

Состав клеточной стенки: пептидогликан представляет собой сахарную основу с белковыми боковыми цепями, сшитыми **транспептидазой**

Функция: сетчатая структура обеспечивает жесткую опору, защищает от повреждения осмотическим давлением!

Как видите, у грам (+) слой пептидогликана намного толще, чем у грам (-), что как раз и дает окраске **Crystal violet** такую интенсивность.

NB! О важности пептидогликана. В одном из банков вопросов NBME встречается вопрос, где бактерию погружают в гипертонический раствор, а далее добавляют антибиотик -> бактерия погибает. Каков вероятный механизм действия этого антибиотика?

Ответ: клеточная стенка. Без пептидогликана бактерия становится уязвима к osmotic damage (осмотическому повреждению).

Состав клеточной мембраны:

- фосфолипидный бислой с включенными белками (например, белки, связывающие пенициллин [PBPs]) и другими ферментами.

Пенициллинсвязывающие белки - они же транспептидазы, ферменты, сшивающие между собой пептидогликан. **Точка приложения пенициллинов!**

- Липотейхоевые кислоты (грам+) идут только от мембраны к внешней среде

Функции:

- место окислительных и транспортных ферментов; PBPс, участвующие в синтезе клеточной стенки
- Липотейхоевые кислоты индуцируют TNF- α и IL-1

Периплазматическое пространство - пространство между цитоплазматической мембраной и наружной мембраной у грамотрицательных бактерий (пептидогликан посередине).

Функция: накапливает компоненты, секретируемые из грам - клетки, включая гидролитические ферменты. (eg, β -lactamases)

Итак, в периплазме «плавают» β -lactamases – ферменты, разрушающие бета-лактамное кольцо антибиотиков. Это один из механизмов резистентности.

Состав внешней мембраны:

- снаружи - содержит эндотоксин (LPS/LOS)
- встроенные белки: порины и другие белки внешней мембраны (OMP)
- с внутренней стороны: фосфолипиды

Функции: (только у грамм -):

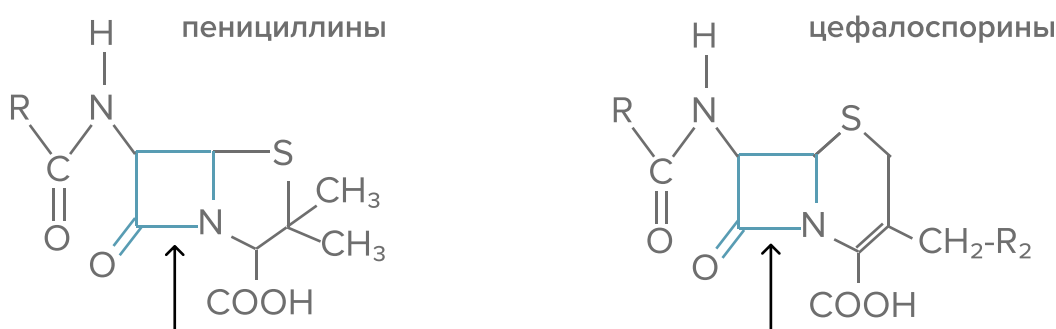
- Эндотоксин: липид А индуцирует TNF и IL-1;
- антигенный O-полисахаридный компонент
- Большинство белков внешней мембраны являются антигенными
- Порины: транспортировка через внешнюю мембрану

NB! Мутация в поринах может быть механизмом резистентности. Через порины антибиотик может «изгоняться» из клетки.

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА КЛЕТочНОЙ СТЕНКИ

Никто не будет спрашивать вас химические формулы антибиотиков, но знайте, что :

- 1) в них есть б-лактамное кольцо (есть ферменты, дающие резистентность – б-лактамазы-> разрушают это кольцо. На схеме указано стрелочкой).
- 2) R-группа – «крупная» R группа может защищать б-лактамное кольцо от разрушения б-лактамазами

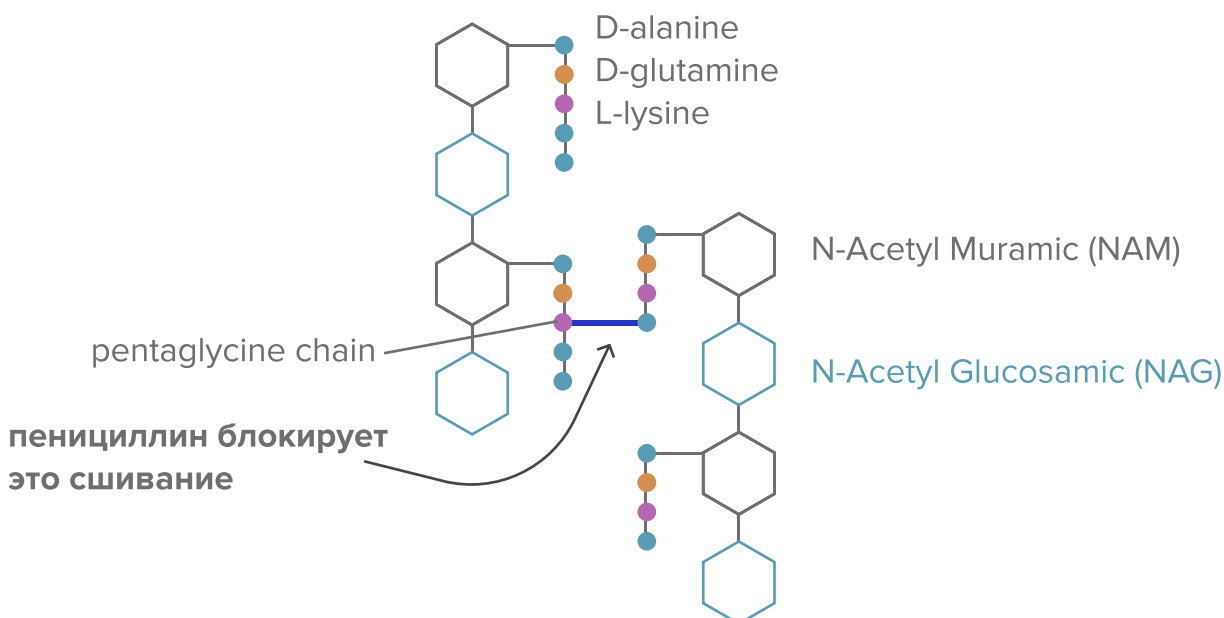


Пенициллин G, V

- пенициллин G (для внутривенного и внутримышечного введения),
- пенициллин V (per os). Прототип β-лактамных антибиотиков.

Механизм действия:

- 1) Структурный аналог D-Ala-D-Ala. Что такое D-Ala-D-Ala - смотрите схему!
- 2) Связывает пенициллинсвязывающие белки (они же транспептидазы).
- 3) Блокирует транспептидазное сшивание пептидогликана в клеточной стенке.
- 4) Активирует аутолитические ферменты.



Клиническое использование:

В основном используется для грамотрицательных организмов (*S pneumoniae*, *S pyogenes*, *Actinomyces*).

Также используется для грамм-кокков (в основном *N meningitidis*) и спирохет (в основном *T pallidum*).

Бактерицидный для грамотрицательных кокков, грамотрицательных палочек, грамотрицательных кокков и спирохет.

Чувствителен к β -лактамазе.

Побочные эффекты:

- 1) Реакции гиперчувствительности
- 2) Гемолитическая анемия (прямая проба Кумбса +)
- 3) лекарственно-индуцированный интерстициальный нефрит

«Суицидные ингибиторы»

Метаболизм субстрата ферментом с образованием соединения, которое необратимо ингибирует этот фермент. Ингибиторы пенициллиназы, такие как clavulanic acid и sulbactam, являются такими “суицидными ингибиторами”

NB! Suicide inhibitors! А вы знали, что это такое? Кстати, аспирин тоже Suicide inhibitor!

Вспомним также, какие могут быть реакции гиперчувствительности!

I: IgE-опосредованный - быстрое начало; анафилаксия, ангионевротический отек, ларингоспазм

II: Антитела IgM и IgG, фиксированные к клеткам: васкулит, нейтропения, положительный тест Кумбса

III: Формирование иммунного комплекса: васкулит, сывороточная болезнь, интерстициальный нефрит

IV: Опосредованные T-клетками: крапивница и макулопапулезная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона

Резистентность: β -лактамаза расщепляет β -лактамное кольцо. Мутации в RBP (транспептидазы)

Закрепляем флеш-картой!

Front

Какие существуют 3 главных механизма резистентности к пенициллину?

Back

- пенициллиназы
- структурные изменения в РВП
- изменения в порах (препятствуют входу в клетку) у грам -

Закрепляем флеш-картой!

ПЕНИЦИЛЛИНЫ, ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ К ПЕНИЦИЛЛИНАЗЕ

- Амоксициллин,
- амоксициллин;
- аминопенициллины

Механизм действия: тот же, что и у пенициллина. Более широкий спектр; чувствителен к пенициллиназе. Также сочетается с клавулановой кислотой, что защищает от разрушения β -лактамазой

ПРИМЕЧАНИЕ! Амоксициллин обладает большей биодоступностью при приеме внутрь, чем ампициллин.

Ингибиторы β -лактамазы

- клавулановая кислота,
- Авибактам,
- Сульбактам,
- Тазобактам.

Часто добавляют к пенициллиновым антибиотикам для защиты антибиотика от разрушения β -лактамазой.

NB! Запомните все другие ингибиторы б-лактамаз с помощью мнемоники!

CAST

- amoxicillin-**cl**avulanate,
- ceftazidime-**av**ibactam,
- ampicillin-**s**ulbactam,
- piperacillin-**t**azobactam

Клиническое применение:

Пенициллины широкого спектра действия:

H influenzae, **H** pylori, **E** coli, **E**nterococci, **L**isteria **M**onocytogenes, **P**roteus mirabilis, **S**almonella, **S**higella.

Мнемоника: ampicillin/amoxicillin (HHEELPSS)

Побочные эффекты:

- Реакции гиперчувствительности,
- сыпь,
- псевдомембранозный колит.

Механизм резистентности:

- пенициллиназа (тип β -лактамазы) расщепляет В-лактамное кольцо.

№!

Пенициллиназа/ цефалоспориноаза/ карбапенемаза – все это типы б-лактамаз, для своего класса антибиотиков!

ПЕНИЦИЛЛИНЫ, УСТОЙЧИВЫЕ К ПЕНИЦИЛЛИНАЗЕ

- диклоксациллин,
- нафциллин,
- оксациллин

Механизм действия: тот же, что и у пенициллина. Узкий спектр действия; устойчивы к пенициллиназе из-за группы R. Блокирует доступ β -лактамазы к β -лактамному кольцу.

№! Обратите внимание на механизм защиты б-лактамного кольца у этого класса!

Клиническое применение: S aureus (кроме mrsa).

“используйте naf (нафциллин) для staph”.

Побочные эффекты:

- реакции гиперчувствительности,
- интерстициальный нефрит

Механизм резистентности:

MRSA изменил целевое расположение белка, связывающего пенициллин.

NB! Обратите внимание на резистентность – по сути мутирует «рецептор» для пенициллина и он не может найти свой сайт связывания на нем! Механизм резистентности часто произрастает из механизма действия!

NB! MRSA – это метициллин резистентный стафилококк. Смотри наше видео на YouTube канале по всем важным фактам в формате скетча - [смотреть видео](#)

АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ

Пенициллины

- пиперациллин,
- тикарциллин.

Механизм действия: такой же, как у пенициллина. Расширенный спектр. Чувствительные к пенициллиназе; нужно использовать с ингибиторами β-лактамазы.

Клиническое применение: *pseudomonas* spp. и грам - палочки

Побочные эффекты: реакции гиперчувствительности.

NB! Запоминаем все антибиотики, которые используются для уничтожения синегнойной палочки!

CAMPFIRE

Carbapenems

Aminoglycosides

Monobactams (Aztreonam)

Polymixins (Colistin, Polymixin B)

Fluoroquinolones (Levofloxacin)

thIRd generation cephalosporins (CAZ)

Extended spectrum penicillins
(piperacillin, ticarcillin)



*campfire - походный костер

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Механизм действия: ингибирование синтеза клеточной стенки

Менее восприимчивы к пенициллиназам. Оказывают бактерицидный эффект.

Организмы, против которых неэффективны цефалоспорины 1-4 поколений:

LAME

Listeria, **A**typicals (Chlamydia, Mycoplasma), **M**RSA, and **E**nterococci.

Цефалоспоринов огромное количество и запоминать их всех нет нужды, однако препараты, перечисленные ниже, все-таки стоит запомнить.

1st generation (cefazolin, cephalexin)—gram + Cocci, **P**roteus mirabilis, **E** coli, **K**lebsiella Pneumoniae.

Мнемоника 1st generation — + **peck**.

2nd generation (cefaclor, cefoxitin, cefuroxime, cefotetan) — gram + cocci, **H** influenzae, **E**nterobacter aerogenes, **N**eisseria spp., **S**erratia marcescens, **P**roteus mirabilis, **E** coli, **K**lebsiella pneumoniae.

Мнемоника **2nd** graders wear **f**ake **f**ox **f**ur to **t**ea parties.

3rd generation (ceftriaxone, cefotaxime, cefpodoxime, ceftazidime, cefixime) — тяжелые gram - инфекции, резистентные к другим β -lactams.

Мнемоника: аксон – ага, значит что-то с ЦНС, проникает через ГЭБ
*гемато-энцефалический барьер.

- 1) Могут пересекать гематоэнцефалический барьер.
- 2) Цефтриаксон — менингит, гонорея, диссеминированная болезнь Лайма.
- 3) Цефтазидим — Синегнойная палочка. Единственный цефалоспорин из 3 класса, имеющий активность против синегнойной палочки!

4th generation (cefepime) — gram -, обладает высокой активностью против Pseudomonas и gram + .

5th generation (ceftaroline) — широкий спектр действия: gram + и gram -; ceftaroline эффективен против MRSA, and Enterococcus faecalis — но неэффективен против Pseudomonas

NB! Бый класс хоть и мощный и «широкий», но неэффективен против Pseudomonas

Побочные эффекты:

- реакции гиперчувствительности,
- аутоиммунная гемолитическая анемия,
- дисульфирамоподобная реакция*
- дефицит витамина К.
- низкий уровень перекрестной реактивности даже у пациентов с аллергией на пенициллин.
- повышают нефротоксичность аминогликозидов.

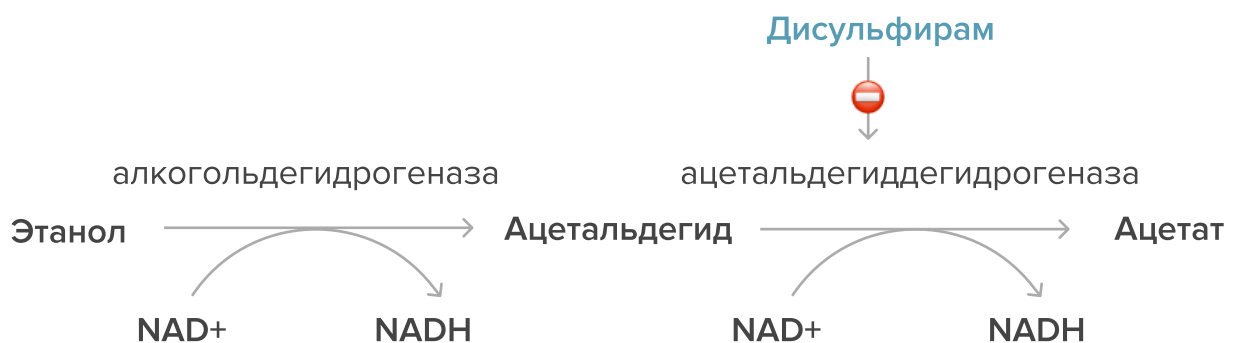
NB! Что такое дисульфирам-подобная реакция? Клинический случай!

Девушка 24 лет получала для лечения гонореи препараты из группы цефалоспоринов. Она пошла на вечеринку и выпила алкогольный коктейль! Если резко стало плохо, упало давление, покраснела кожа, усилилась тошнота и головная боль. Что произошло?

Ответ: дисульфирам-подобная реакция. Раньше препарат дисульфирам использовался для лечения алкогольной зависимости, поскольку он блокирует ацетальдегиддегидрогеназу, и тем самым приводит к повышению ацетальдегида, который как раз дает симптомы «похмелья». Его применение постепенно «отвращало» человека от приема алкоголя.

Так вот, некоторые препараты имеют схожую активность.

Таких пациентов нужно предупреждать - НЕ ЗАПИВАТЬ ПРЕПАРАТЫ СПИРТНЫМ 😊



Механизм резистентности: инактивируется цефалоспорионазами (разновидность β -лактамазы). Структурные изменения в белках, связывающих пенициллин (транспептидазах).

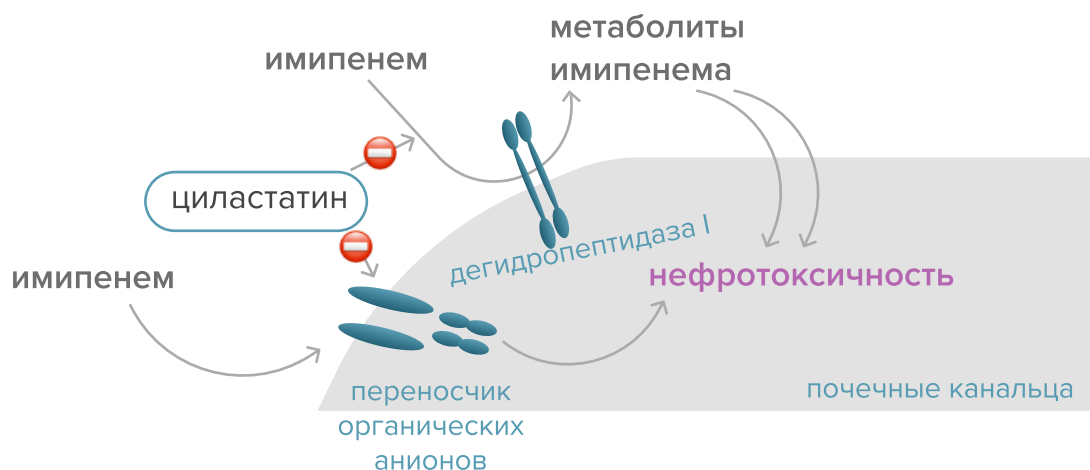
КАРБАПЕНЕМЫ

Когда речь идет о карбапенемах в голове должна быть следующая ассоциация! АТОМНАЯ БОМБА! Широкий спектр, но есть серьезные побочки!



- Doripenem (помните песенку из мемов? Доримееее),
- imipenem,
- meropenem,
- ertapenem

Механизм действия: имипенем - карбапенем широкого спектра действия, устойчивый к β -лактамазам. Всегда назначается с циластатином (ингибитором почечной дегидропептидазы I) для снижения инактивации препарата в почечных канальцах



Клиническое применение: грам + кокки, грам + палочки и анаэробы. Широкий спектр и значительные побочные эффекты ограничивают применение карбапенемов опасными для жизни инфекциями или после того, как другие лекарства не помогли. Меропенем имеет низкий риск развития судорог и устойчив к дегидропептидазе I.

Побочные эффекты:

- Расстройство желудочно-кишечного тракта,
- сыпь
- токсичность (судороги) при высоких уровнях в плазме.

Механизм резистентности:

Инактивируется карбапенемазами, продуцируемыми, например, *K pneumoniae*, *E coli*, *E aerogenes*. (тройка известных «королей» резистентности)

АЗТРЕОНАМ

Механизм действия: менее восприимчив к β -лактамазам. Предотвращает перекрестное связывание пептидогликанов путем связывания с пенициллинсвязывающим белком 3. Синергичен с аминогликозидами. Отсутствует перекрестная аллергенность с пенициллинами.

Клиническое применение:

Только грам - палочки — никакой активности против грам + палочек или анаэробов. Используется у пациентов с аллергией на пенициллин и пациентов с почечной недостаточностью, которые не переносят аминогликозиды.

Побочные эффекты:

- Обычно нетоксичен;
- иногда расстройство желудочно-кишечного тракта.

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ПЕПТИДОГЛИКАНА

ВАНКОМИЦИН

Механизм действия: ингибирует образование пептидогликана клеточной стенки путем связывания D-Ala-D-Ala.

Обладает бактерицидным эффектом против большинства бактерий (бактериостатический против *C difficile*). Не чувствителен к β-лактамазам.

Клиническое применение:

Только грам + — применяется при мультирезистентных бактериях, включая MRSA, *S epidermidis*, чувствительные *Enterococcus species*, и *Clostridium difficile*.

Побочные эффекты:

Хорошо переносится в целом, но могут возникнуть: нефротоксичность, ототоксичность, тромбофлебит, диффузная гиперемия (синдром красного человека - идиопатическая реакция, которую в значительной степени можно предотвратить путем предварительного применения антигистаминных препаратов), DRESS syndrome*



NB! Из-за выброса ГИСТАМИНА!

DRESS syndrome - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, что это такое и какие препараты еще его вызывают?

Front

Препараты, применение которых может вызвать эозинофилию и системные симптомы?

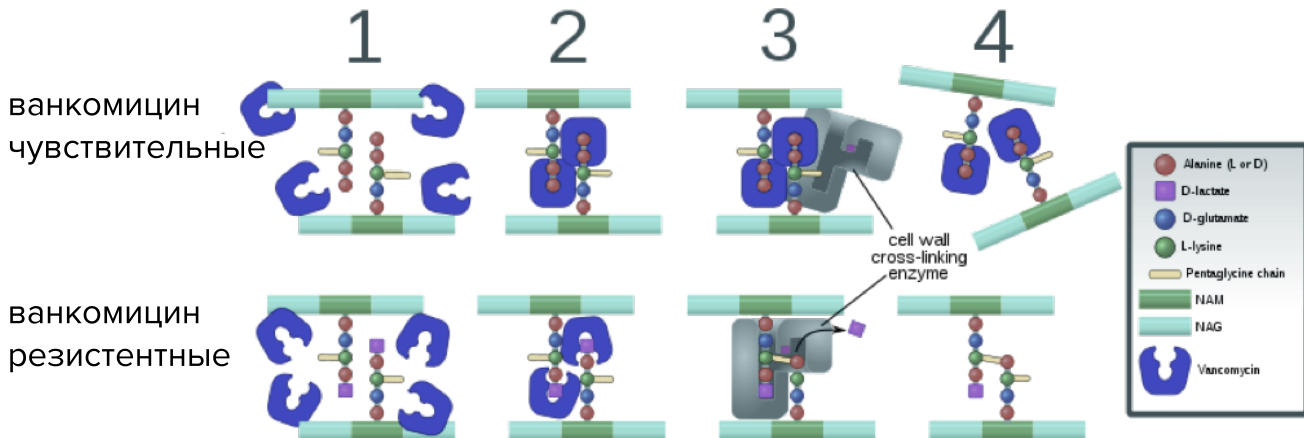
Back

DRESS my AAAS

- allopurinol
- anticonvulsants
- antibiotics
- sulfa drugs

Механизм резистентности: встречается у бактерий (например, энтерококков) в результате аминокислотной модификации из D-Ala-D-Ala в D-Ala-D-Lac.

“If you **Lack** a **D-Ala** (dollar), you can’t ride the **van** (vancomycin).”



ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

Механизм действия:

✂️ Рассмотрим первый этап трансляции - инициацию. На этом моменте работают:

1. АМИНОГЛИКОЗИДЫ.

- **G**entamicin, **N**eomycin, **A**mikacin, **T**obramycin, **S**treptomycin.

“**Mean**” (aminoglycoside)

NB! Используем мнемонику - **GNATS** cannot kill anaerobes.

Механизм действия:

Они связываются с 30S субъединицей рибосомы и тем самым блокируют ее связывание с последовательностью Shine-Dalgarno на mRNA. Требуется O₂ для поглощения; поэтому неэффективны против анаэробов.

Клиническое применение:

Тяжелые инфекции, вызванные грам - палочками. Синергичны с β-лактамными антибиотиками.

Побочные эффекты:

- Нефротоксичность,
- нервно-мышечная блокада (абсолютное противопоказание при миастении),
- ототоксичность (особенно при применении петлевых диуретиков),
- тератогенность

NB! Не назначать пациентам с миастенией! Вызывает большую мышечную слабость!

Механизм резистентности:

Бактериальная трансфераза инактивирует препарат путем ацетилирования, фосфорилирования или аденилирования

2. ЛИНЕЗОЛИД

Механизм действия: этот антибиотик связывается с большой (50S) субъединицей, блокируя образование initiation complex.

Клиническое применение: грам + бактерии, в том числе MRSA и VRE

Побочные эффекты:

У препарата очень интересные побочки, скажем так «оригинальные» для группы антибиотиков!

- Угнетение костного мозга (особенно тромбоцитопения),
- периферическая нейропатия
- серотониновый синдром (из-за частичного ингибирования MAO).

Механизм резистентности: точечная мутация рибосомной РНК

📌 На втором этапе трансляции - элонгации работают следующие группы антибиотиков:

3. ТЕТРАЦИКЛИНЫ:

- tetracycline
- doxycycline
- minocycline

Механизм действия: присоединяются к 30S субъединице. Блокируют связывание с Aminoacyl-tRNA. Ограниченное проникновение в ЦНС.

ВАЖНЫЕ ФАКТЫ:

Доксициклин выводится с калом и может применяться у пациентов с почечной недостаточностью. Не стоит принимать тетрациклин с молоком (Ca²⁺), антацидами (например, Ca²⁺ или Mg²⁺) или железосодержащими препаратами, поскольку двухвалентные катионы препятствуют всасыванию лекарств в кишечнике.

Клиническое применение:

Borrelia burgdorferi, *M pneumoniae*. Способность препаратов накапливаться внутриклеточно делает их очень эффективными против риккетсий и хламидий. Также используется для лечения угревой сыпи. Доксициклин эффективен против внебольничного MRSA.

Побочные эффекты:

- Расстройство желудочно-кишечного тракта,
- изменение цвета зубов и замедление роста костей у детей,
- светочувствительность
- являются тератогенными; обычно их избегают во время беременности и у детей (за исключением доксициклина).

Механизм резистентности:

Сниженное поглощение препарата или высокий выход из бактериальных клеток благодаря транспортным насосам, кодируемым плазмидой.

Ну и не забываем «ТИГРА» среди тетрациклинов

ТИГЕЦИКЛИН



Механизм действия: производное тетрациклина. Связывается с 30S, ингибируя синтез белка. Обычно бактериостатический эффект.

Клиническое применение: широкого спектра действия, эффективен против анаэробов, грам - и грамм +. Также эффективен против микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (MRSA, VRE) или инфекций с глубоким проникновением в ткани.

Побочные эффекты:

- Тошнота, рвота

4. ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Механизм действия: данный антибиотик блокирует пептидилтрансферазу, в результате чего образование пептидной связи невозможно.

Клиническое применение: менингит (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*) и риккетсиозные заболевания (например, пятнистая лихорадка Скалистых гор [*Rickettsia rickettsii*]). Ограниченное применение из-за токсичности, но часто все еще используется в развивающихся странах из-за низкой стоимости.

Побочные эффекты:

- Анемия (дозозависимая),
- апластическая анемия (дозозависимая),
- синдром серого ребенка (у недоношенных детей, потому что у них отсутствует УДФ-глюкуронозилтрансфераза печени)

Механизм резистентности: ацетилтрансфераза, кодируемая плазмидой, инактивирует препарат.

синдром
серого
ребенка



5. МАКРОЛИДЫ И КЛИНДАМИЦИН

Механизм действия:

Макролиды и клиндамицин блокируют транслокацию, то есть перемещение рибосомы далее по mRNA.

Мнемоника для запоминания точек приложения действия данных антибиотиков: «**купи за 30 продай за 50**»

Buy AT 30, CCEL (sell) at 50

30S inhibitors:

Aminoglycosides

Tetracyclines

50S inhibitors:

Chloramphenicol,

Clindamycin

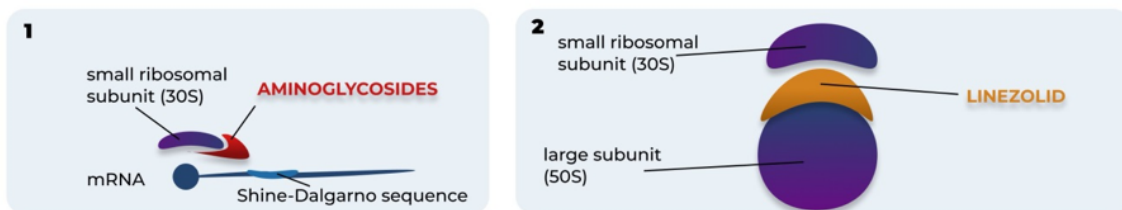
Erythromycin (macrolides)

LinezoLid

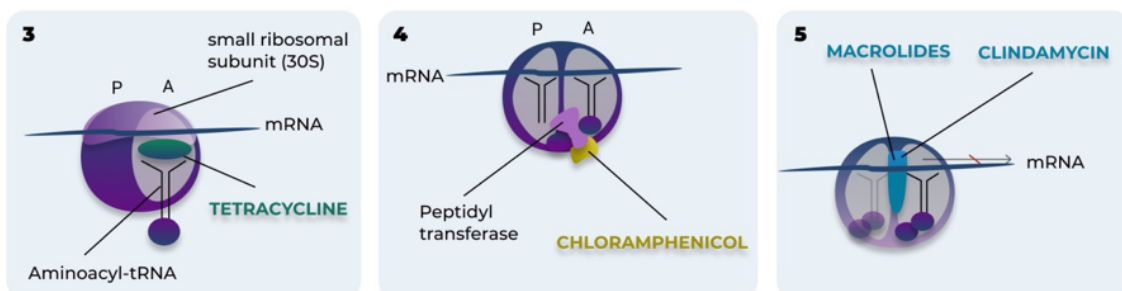


Для полного понимания механизма действия антибиотиков обязательно смотрите схему!

INITIATION



ELONGATION



P - peptidyl site
A - aminoacyl site

SYNAPSE

КЛИНДАМИЦИН

Клиническое применение:

Инфекции, вызванные анаэробными микроорганизмами (eg, *Bacteroides* spp., *Clostridium perfringens*) в случае аспирационной пневмонии, абсцессы легких и инфекции полости рта. Также эффективен против инвазивной стрептококковой инфекции группы А.

Эффективен в отношении анаэробных инфекций “выше диафрагмы” (в то время как метронидазол эффективен в отношении анаэробных инфекций “ниже диафрагмы”).

Побочные эффекты:

- Псевдомембранозный колит (*C difficile*), лихорадка, диарея.

МАКРОЛИДЫ

- Azithromycin,
- clarithromycin,
- erythromycin.

Клиническое применение: атипичные пневмонии (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*), заболевания, передающиеся половым путем (хламидиоз), грам - кокки (стрептококковые инфекции у пациентов с аллергией на пенициллин) и *B pertussis*.

Побочные эффекты:

- Проблемы с моторикой желудочно-кишечного тракта,
- аритмия, вызванная удлиненным интервалом QT,
- острый холестатический гепатит,
- сыпь,
- эозинофилия.
- препараты повышают концентрацию теофиллина в сыворотке крови, пероральных антикоагулянтов. Кларитромицин и эритромицин ингибируют цитохром P-450.

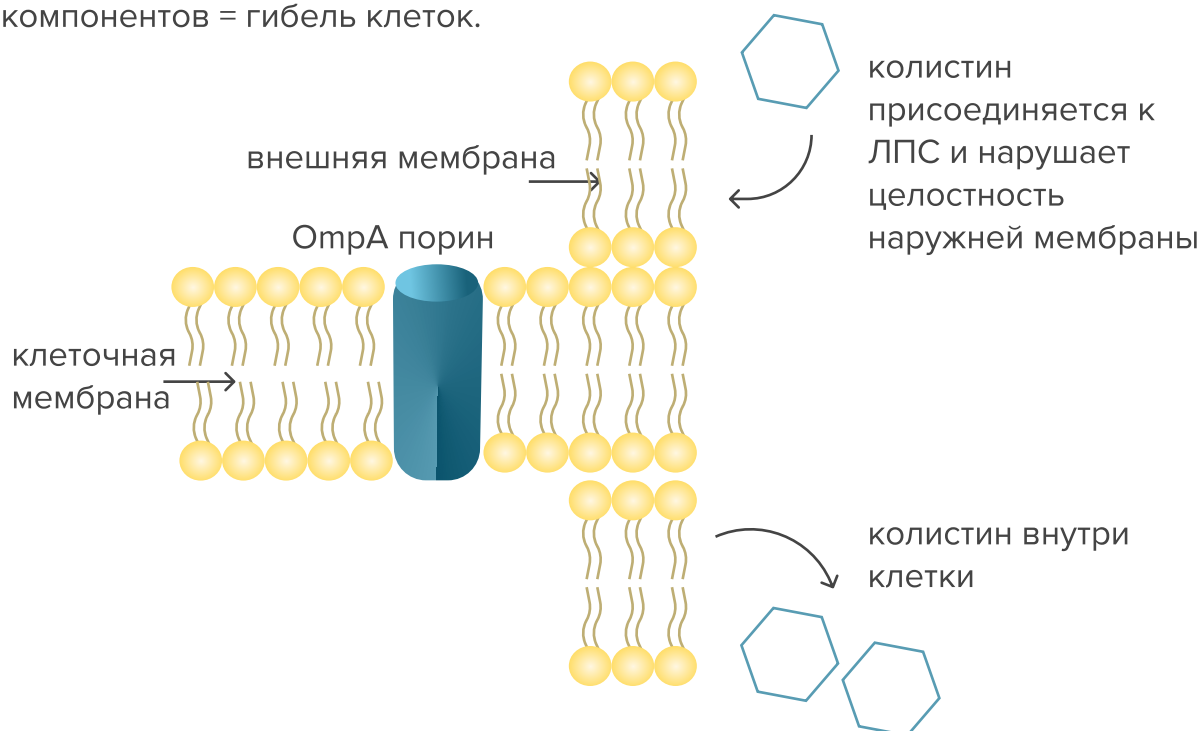
ВЛИЯНИЕ НА ЦЕЛОСТНОСТЬ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ

ПОЛИМИКСИНЫ

- Colistin (polymyxin E),
- polymyxin B.

Механизм действия:

Связывание катионных полипептидов с фосфолипидами на клеточной мембране грамотрицательных бактерий. Таким образом вызывают нарушение целостности клеточной мембраны = утечка клеточных компонентов = гибель клеток.



Клиническое применение:

Спасительная терапия при инфекциях, вызванных грам - бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (например, *P aeruginosa*, *E coli*, *K pneumoniae*).

Полимиксин В является компонентом тройной мази с антибиотиками, используемой при поверхностных кожных инфекциях.

Побочные эффекты:

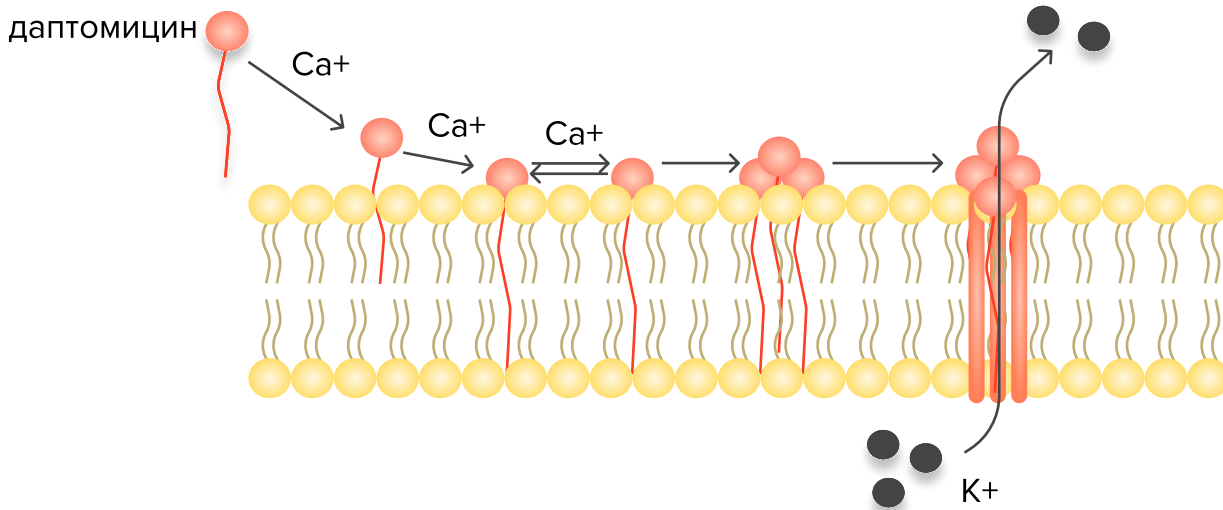
- Нефротоксичность,
- нейротоксичность (например, невнятная речь, слабость, парестезии),
- дыхательная недостаточность.

ДАПТОМИЦИН

- Colistin (polymyxin E),
- polymyxin B.

Механизм действия:

Липопептид, который деполяризует клеточные мембраны грам + кокков, создавая трансмембранные каналы.

**Клиническое применение:**

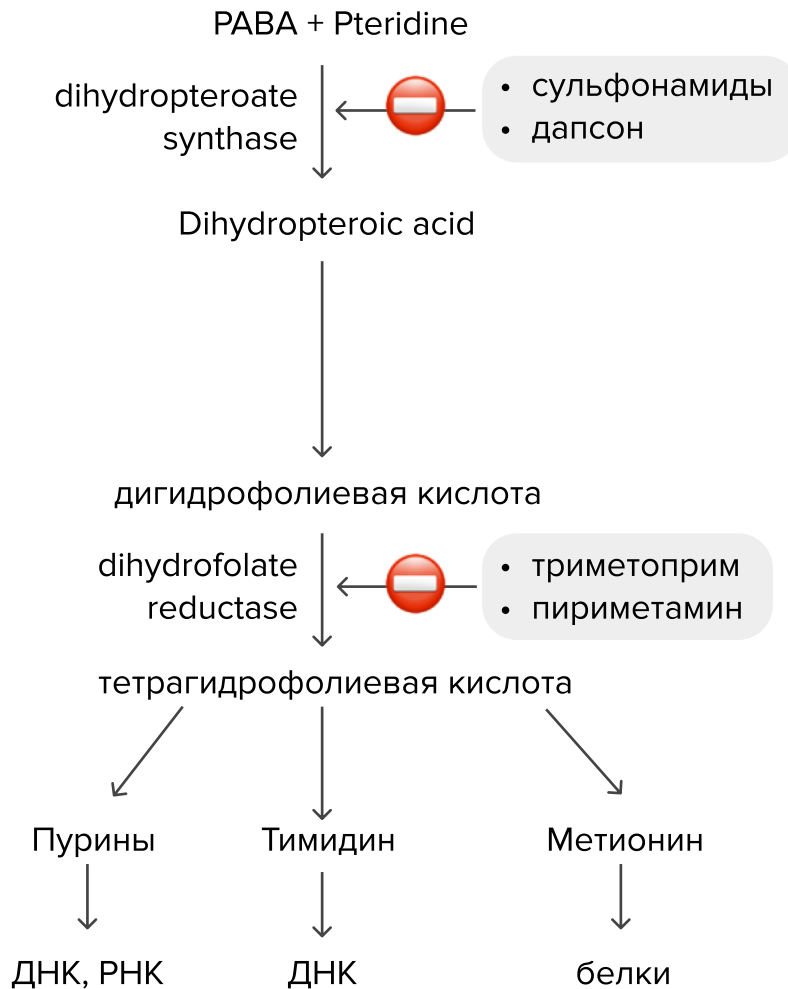
Инфекции кожи, вызванные золотистым стафилококком (особенно MRSA), бактериемия, эндокардит, VRE. Не используется при пневмонии (крепко связывается и инактивируется сурфактантом). Используется при кожных инфекциях, но может вызвать миопатию.

Побочные эффекты:

- миопатия,
- рабдомиолиз.

ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Схема действия препаратов этой группы:



СУЛЬФОНАМИДЫ

- Sulfamethoxazole (SMX),
- sulfisoxazole,
- sulfadiazine.

Механизм действия: ингибируют дигидроптероатсинтазу, тем самым подавляя синтез фолатов. Бактериостатический (бактерицидный в сочетании с триметопримом) эффекты.

Клиническое применение:

Грамм +, грамм -, Nocardia.

TMP-SMX для инфекций мочевыводящих путей.

Побочные эффекты:

- Реакции гиперчувствительности,
- гемолиз при дефиците G6PD,
- нефротоксичность (тубулоинтерстициальный нефрит),
- светочувствительность,
- синдром Стивенса-Джонсона
- ядерная желтуха у младенцев,
- вытесняют другие препараты из связывания с альбумином (например, варфарин).

Механизм резистентности: измененный фермент (бактериальная дигидроптероатсинтаза), низкое поглощение или низкий синтез ПАВА.

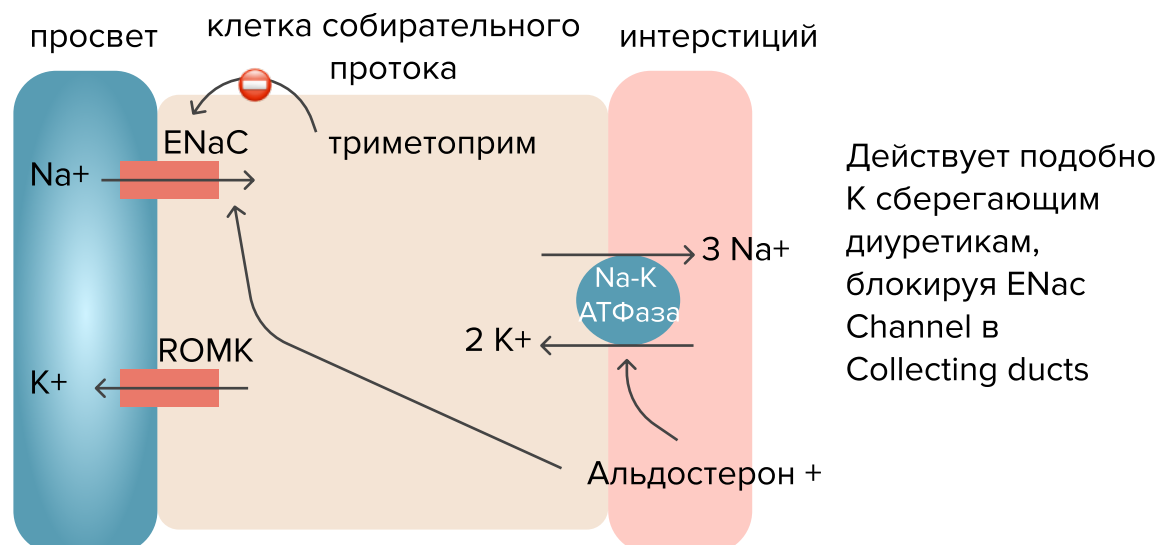
ТРИМЕТОПРИМ

Механизм действия: Ингибирует бактериальную дигидрофолатредуктазу. Бактериостатический эффект.

Клиническое применение: в сочетании с сульфаниламидами ((триметоприм-сульфаметоксазол [TMP SMX]), вызывающий последовательный блок синтеза фолатов. Комбинация, используемая для инфекций мочевыводящих путей., лечение и профилактика пневмонии, вызванной Shigella, Salmonella, Pneumocystis , профилактика токсоплазмоза.

Побочные эффекты:

- Гиперкалиемия (высокие дозы),
- мегалобластная анемия, лейкопения, гранулоцитопения, которых можно избежать при одновременном применении лейковорина (фолиновой кислоты).



ДАПСОН

Механизм действия: похож на сульфаниламиды, но структурно отличается.

Клиническое применение: лепра, профилактика пневмоцистной инфекции или лечение при использовании в сочетании с ТМП.

Побочные эффекты:

- гемолиз при дефиците G6PD,
- метгемоглобинемия,
- агранулоцитоз.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК

МЕТРОНИДАЗОЛ

Механизм действия: образует токсичные метаболиты свободных радикалов в бактериальной клетке, которые повреждают ДНК. Бактерицидный, антипротозойный эффекты.

Клиническое применение: Giardia, Entamoeba, Trichomonas, Gardnerella vaginalis, Анаэробы (Bacteroides, C difficile). Может использоваться вместо амоксициллина при “тройной терапии” H.pylori в случае аллергии на пенициллин.

Побочные эффекты:

- Дисульфирамоподобная реакция (сильная покраснение, тахикардия, гипотензия) при употреблении алкоголя;
- головная боль, металлический привкус.

NB! Еще один антибиотик с дисульфирам-подобной реакцией

ИНГИБИРОВАНИЕ ДНК-ГИРАЗЫ

ФТОРХИНОЛОНЫ

- Ciprofloxacin,
- enoxacin,
- norfloxacin,
- ofloxacin;
- респираторные фторхинолоны: gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, налидиксовая кислота (хинолон)

NB! Лайфхак для запоминания. Если препараты имеют общие, скажем так «окончания», сложив их «приставки» в какое-нибудь звучное слово, – можно запомнить все препараты из ряда!

Например, как заклинание! ⚡
ЦИПРО-ЛЕВО-НОР-О-МОКСИ-
ЭНОКСИ-ГЕМИ-НАЛИДИКСИ!!!!



Механизм действия: Ингибируют прокариотические ферменты топоизомеразу II (ДНК-гираза) и топоизомеразу IV. Бактерицидный эффект. Не следует принимать с антацидами.

Как вообще работает ДНК гириза и зачем она нужна!?

При репликации ДНК, когда образуется репликационная вилка и ДНК раскручивается, могут образовываться суперспирали, мешающие дальнейшей «развязке»

Картинка ниже иллюстрирует этот процесс.



ДНК топоизомераза «отрезает» часть спирали и переносит ее на другую цепь, тем самым распутывая ее.

Фторхинолоны работают так -> блокируют топоизомеразу -> образуются суперспирали -> репликация невозможна.

Клиническое применение: грам - палочки мочевыводящей и пищеварительной систем (включая *Pseudomonas*), некоторые грам +

Побочные эффекты:

- Расстройство желудочно-кишечного тракта, суперинфекции,
- кожная сыпь,
- головная боль, головокружение.
- Редко может вызывать судороги ног и миалгии.
- Противопоказан во время беременности или грудного вскармливания, а также детям младше 18 лет из-за возможного повреждения хрящевой ткани.
- Может вызвать тендинит или разрыв сухожилия у людей старше 60 лет и у пациентов, принимающих преднизон.
- Ципрофлоксацин ингибирует цитохром P-450.

Механизм резистентности: мутация в ДНК-гиразе, устойчивость, опосредованная плазмидой

ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА МРНК

РИФАМИЦИНЫ

- Rifampin,
- rifabutin,
- rifapentine

Механизм действия: ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу.

Rifampin's **4 R's:**

RNA polymerase inhibitor

Ramps up microsomal cytochrome P-450

Red/orange body fluids

Rapid resistance if used alone

Rifampin **r**amps up cytochrome P-450, but rifab**u**tin does not.

Клиническое применение: Mycobacterium tuberculosis; замедляют развитие устойчивости к дапсону при использовании для лечения лепры. Используется для профилактики менингококковой инфекции и химиопрофилактики при контактах детей с H influenzae type b

Побочные эффекты:

- Незначительная гепатотоксичность и лекарственные взаимодействия
- окрашивание биологических жидкостей в оранжевый цвет (неопасный побочный эффект).
- Рифабутин предпочтительнее рифампицина у пациентов с ВИЧ-инфекцией из-за меньшей стимуляции цитохрома P-450

Механизм резистентности: мутации снижают связывание препарата с РНК-полимеразой. Монотерапия быстро приводит к резистентности.



ФЛЕШ-КАРТЫ ПО АНТИБИОТИКАМ

СКАЧАТЬ ФЛЕШ-КАРТЫ ПО
АНТИБИОТИКАМ ДЛЯ ПРОГРАММЫ ANKI

[СКАЧАТЬ](#)

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Задача #1

40-летняя женщина поступает в отделение неотложной помощи из-за 4-дневной лихорадки и общего недомогания. Недавно у нее диагностировали депрессию, по поводу которой она принимает циталопрам. У пациентки в анамнезе внутривенное употребление героина, которое она прекратила 10 лет назад после эпизода инфекционного эндокардита; однако недавно она снова начала употреблять внутривенные наркотики.

У пациентки аллергия на ванкомицин.

При обследовании сердечно-сосудистой системы выявлен ранний систолический шум у левого нижнего края грудины.

В области локтевых сгибов видны следы от уколов.

На Рентген-обследовании грудной клетки патологических изменений не выявлено. При посеве крови отмечается рост метициллин-резистентного золотистого стафилококка. Пациентке начинают лечение антибиотиком один раз в день внутривенно. Неделю спустя у нее развиваются мышечные боли и обнаруживается повышенный уровень креатинфосфокиназы. Интенсивность симптомов снижается в течение нескольких дней после прекращения приема антибиотика.

Средство, используемое для лечения инфекции у этой пациентки, влияет на какой из процессов в бактериальной клетке?

- A. Закручивание-раскручивание ДНК
- B. Утилизация фолиевой кислоты
- C. Полимеризация гликопептидов
- D. Поддержание мембранного потенциала
- E. Сборка рибосом

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Задача #2

70-летняя женщина обследуется по поводу персистирующей лихорадки. Четыре дня назад она была госпитализирована в больницу в септическом состоянии, в связи с чем ей была проведена эмпирическая антибиотикотерапия широкого спектра действия с внутривенным доступом. Ее температура составляет 38,9°C (102 °F), артериальное давление 110/80 мм рт.ст., пульс 98/мин, ЧДД 18/мин. При аускультации сердца диастолический шум, ранее не обнаруживающийся. При нескольких посевах крови, взятой в разное время, отмечается рост энтерококка. На эхокардиограмме вегетация митрального клапана. Наиболее вероятный диагноз - инфекционный эндокардит, в связи с чем в схему лечения пациентки добавлен новый внутривенный антибиотик.

Через несколько дней у женщины развивается шум в ушах и потеря слуха, вызванные новым препаратом.

Вновь назначенный антибиотик непосредственно влияет на какой из следующих процессов?

- A. Синтез клеточной стенки
- B. Раскручивание ДНК
- C. Синтез фолиевой кислоты
- D. Поддержание трансмембранного потенциала
- E. Считывание генетического кода мРНК
- F. Активация тРНК

Ждем Вас на наших курсах!

Оставить заявку на обучение: <https://synapse-med.ru/usmle>

Ответы: 1 - D; 2- E