



Антибиотики. Общие принципы антибиотикотерапии

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Антисептики
- Дезинфицирующие средства
- Химиотерапевтические средства
 - **Антимикробные средства**
 - Антибиотики
 - Синтетические химиотерапевтические средства
 - Противоопухолевые средства
 - Противогрибковые средства
 - Противотуберкулезные средства
 - Противосифилитические средства
 - Антипротозойные средства
 - Противоглистные средства
 - Противовирусные средства

АНТИБИОТИКИ

- это вещества микробного, животного и растительного происхождения и их синтетические аналоги, избирательно подавляющие рост и жизнедеятельность микроорганизмов, грибов, простейших и злокачественных клеток

ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

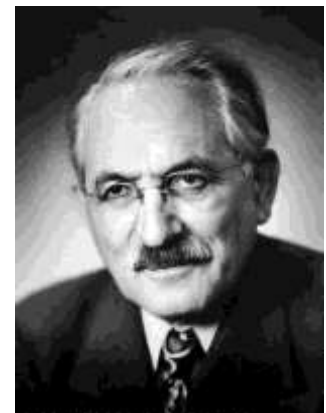
- Три элемента в лечении инфекций



- Идеальный химиотерапевтический препарат должен убивать или подавлять жизнедеятельность микроорганизма без повреждающего действия на клетки хозяина – **избирательная токсичность**

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

- В основе лежит явление **антибиоза**
- **П. Эрлих (1854-1915)** - основоположник химиотерапии - сальварсан для лечения сифилиса
- 1896 - **Gosio** - первый крист. антибиотик (микофеновая кислота) - сниж. развитие возбудителя сибирской язвы
- 1929 - **A. Fleming** - антибиоз грибка *Penicillium*
- 1940 - **Florey** и **Chain** выделили пенициллин в чистом виде - в 1946г. все трое получили Нобелевскую премию.
- 1942 - **З.В. Ермольева** наладила пром. произв. пенициллина в СССР - удостоена Сталинской премии
- 1944 - **З.А. Ваксман** (США) внедрил стрептомицин. Получил нобелевскую премию. Предложил термин «**Антибиотик**».
- Описано около 2 тыс АБ. С медицинской целью применяются 40-60.



ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- 1. точный клинический диагноз инфекционного заболевания**
 - ☐ знание наиболее вероятных возбудителей;
- 2. Выделение и идентификация возбудителей заболеваний, изучение их антибиотикограмм**
 - ☐ при установленном - препараты соответствующего спектра
 - ☐ при неизвестном - широкого спектра («зонтик»)
- 3. выбор наиболее активного и наименее токсичного препарата (препараты выбора и резерва);**
- 4. определение оптимальных доз и частоты введения препарата**
 - ☐ дозы, достаточные для создания в биологических жидкостях нужных БС или БЦ концентрациях
 - ☐ иногда ударная доза в начале;
- 5. выбор рациональных путей введения с учетом фармакокинетических особенностей (всасываемость, проницаемость через барьеры, создание нужных концентраций в очаге инфекции);**

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

6. своевременное начало лечения

- ☐ меньше возбудителей, они чувствительнее к антибиотику;

7. необходимая продолжительность лечения

- ☐ при раннем окончании курса – рецидивы;
- ☐ клиническое улучшение – не показатель для отмены препарата;
- ☐ иногда необходимы повторные курсы терапии;
- ☐ средний срок для банальных инфекций - не менее 5 и не более 10 дней. Свыше 10 дней – смена препарата для борьбы с резистентностью;
- ☐ сифилис, туберкулез – лечение месяцы и годы;

8. знание характера и частоты побочных явлений

- ☐ особенно в условиях нарушения распределения и выведения;

9. рациональная комбинация АБ.

РАЦИОНАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ АБ

- **Оптимальной является комбинация двух бактерицидных или двух бактериостатических средств**
- **Нецелесообразно сочетать БЦ и БС средства, т.к. имеется вероятность ослабления действия первого**

БАКТЕРИЦИДЫ И БАКТЕРИОСТАТИКИ

- Термин «**Бактериостатик**» применим к препарату, тормозящему рост микроорганизмов:
 - тетрациклины, левомицетин, макролиды;
- «**Бактерицид**» – вызывает гибель бактерий:
 - пенициллины, цефалоспорины, полимиксины, аминогликозиды.

ПОКАЗАНИЯ К КОМБИНИРОВАННОМУ ПРИМЕНИЮ АНТИБИОТИКОВ

- Тяжелая или генерализованная инфекция при неустановленном возбудителе;
- Инфекция у больных с агранулоцитозом, иммунодефицитом при неустановленном возбудителе;
- Ассоциация двух или более возбудителей и отсутствие средств, охватывающих в спектре действия все эти микроорганизмы
- Наличие слабочувствительных штаммов микроорганизмов

- **Нарушение основных принципов рациональной антибиотикотерапии приводит к развитию резистентности, рецидивов и других осложнений**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

■ АНТИБИОТИКИ с β -лактамным кольцом

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы

■ МАКРОЛИДЫ, АЗАЛИДЫ и СТРЕПТОГРАМИНЫ

- Эритромицин*, Рокситромицин* (*Рулид*),
Кларитромицин* (*Клацид, Лекоклер, Фромилид*),
Джозамицин* (*Вильпрафен*), Спирамицин
(*Ровамицин*), Мидекамицин* (*Макропен*)
- Азитромицин* (*Сумамед*)
- Пристинамицин (*Пиостацин*), Квинупристин
(*Синергид*)

■ ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- Тетрациклин*
- Доксициклин*

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

■ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИОКСИАМИНОФЕНИЛПРОПАНА

- Хлорамфеникол* (Левомецетин)

■ АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- Гентамицин*, Амикацин* (Амикин, Селемицин), Тобрамицин*,
Нетилмицин* (Нетромицин), Стрептомицин*, Канамицин*,
Фрамицетин*

■ ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПОЛИПЕПТИДЫ

- Полимиксины

■ ЛИНКОЗАМИДЫ

- Линкомицин*
- Клиндамицин* (Далацин)

■ ГЛИКОПЕПТИДЫ

- Ванкомицин* (Ванкоцин)

■ Другие антибиотики

- Даптомицин*
- Рифампицин*
- Фузидовая кислота* (Фузидин)
- Фузафунжин

ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

- обусловлена отличиями клетки бактерий от клетки хозяина:
 - строение клеточной стенки бактерий
 - строение ЦПМ бактерий
 - строение рибосом бактерий
 - строение ферментов, синтезирующих нуклеиновые кислоты

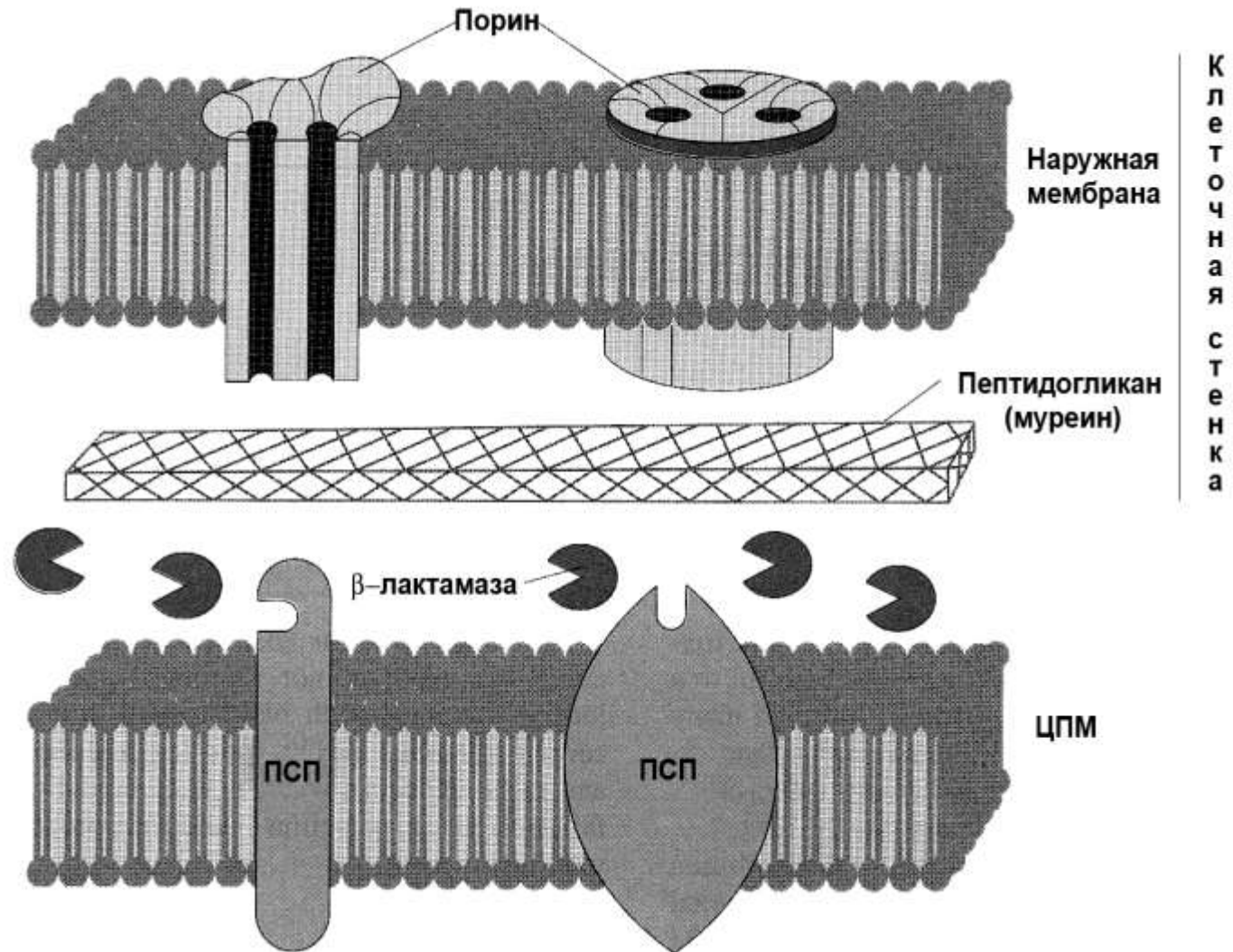
КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

- **АБ, угнетающие синтез бактериальной стенки**
 - все β -лактамы
 - ванкомицин
 - циклосерин
- **АБ, нарушающие функции клеточной мембраны**
 - полимиксины
 - полиены (амфотерицин В)

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

- **АБ, нарушающие синтез белка**
 - **действующие на 30S субъединицу рибосом**
 - **аминогликозиды**
 - **тетрациклины**
 - **действующие на 50S субъединицу рибосом**
 - **левомицетин**
 - **макролиды**
- **АБ, действующие на синтез нуклеиновых кислот**
 - **рифампицин**
 - **хинолоны**
 - **сульфаниламиды**

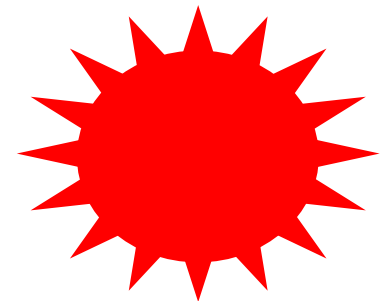
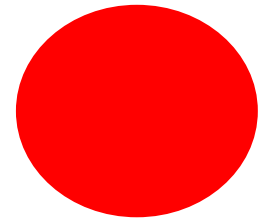
КЛЕТОЧНАЯ СТЕНКА ГР(-) БАКТЕРИЙ



ПСП – пенициллин-связывающие протеины

АБ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КЛЕТОЧНУЮ СТЕНКУ

- Связь с ПСП;
- Ингибирование реакции транспептидирования;
- Тормозится синтез пептидогликана;
- Образование псевдоподий
- Активация литических энзимов;
- Лизис бактерии в изотонической среде.



АБ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦП МЕМБРАНУ

- ЦПМ явл. барьером избирательной проницаемости и контролирует гомеостаз клеток. При ее повреждении - гибель клетки;
- ЦПМ бактерий более рыхлая, из нее легче вымыв. компоненты;
- ЦПМ грибов содержит вместо холестерина эргостерол;
- Полимиксин избирательно действует на фосфатидил-этаноламин подобно катионным детергентам, вымывая его, после чего ЦПМ разрушается;
- Полимиксины – действуют на Гр(-) бактерии;
- Полиены (амфотерицин В) – на грибы.

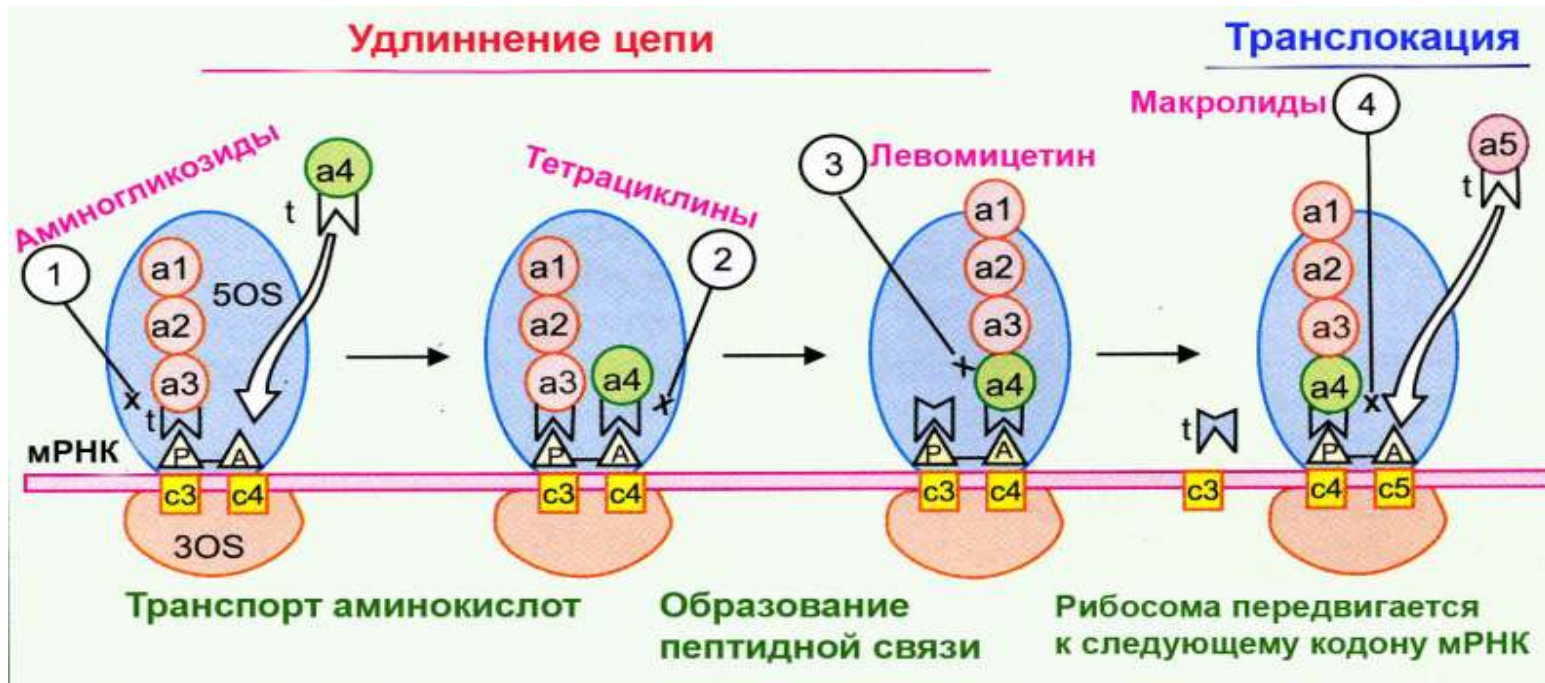
СТРОЕНИЕ РИБОСОМ БАКТЕРИЙ

- Рибосомы — цитоплазматические нуклеопротеиновые структуры, отвечающие за синтез белка на матричной РНК
- Они отличаются у **прокариот** и **эукариот**
- **Бактериальная** рибосома состоит из $50S$ и $30S$ субъединиц
- Рибосома **млекопитающих** — из $60S$ и $40S$ субъединиц



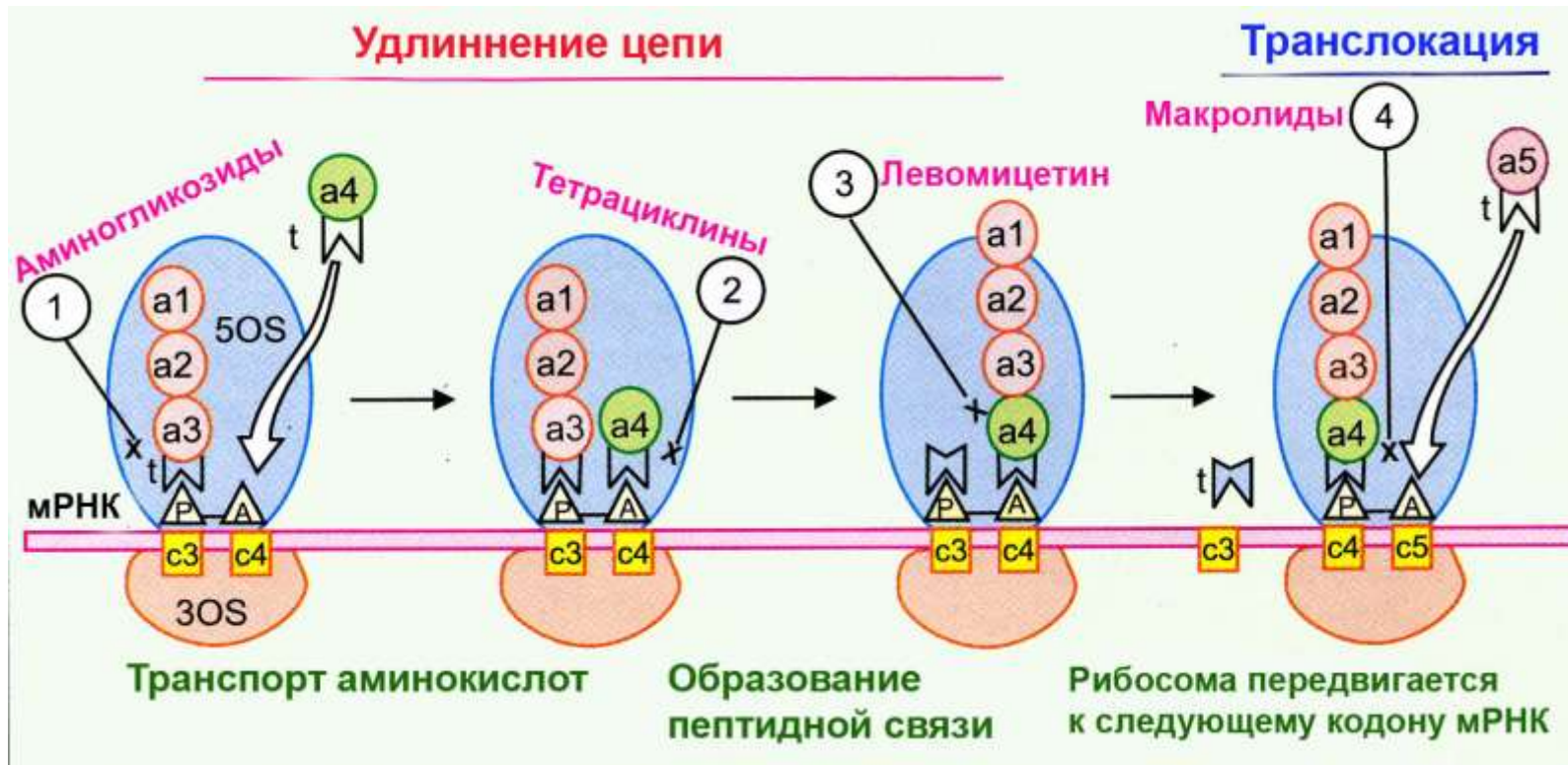
3D модель рибосомы (А.А. Спирин, 1998)

АБ, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ БЕЛКА



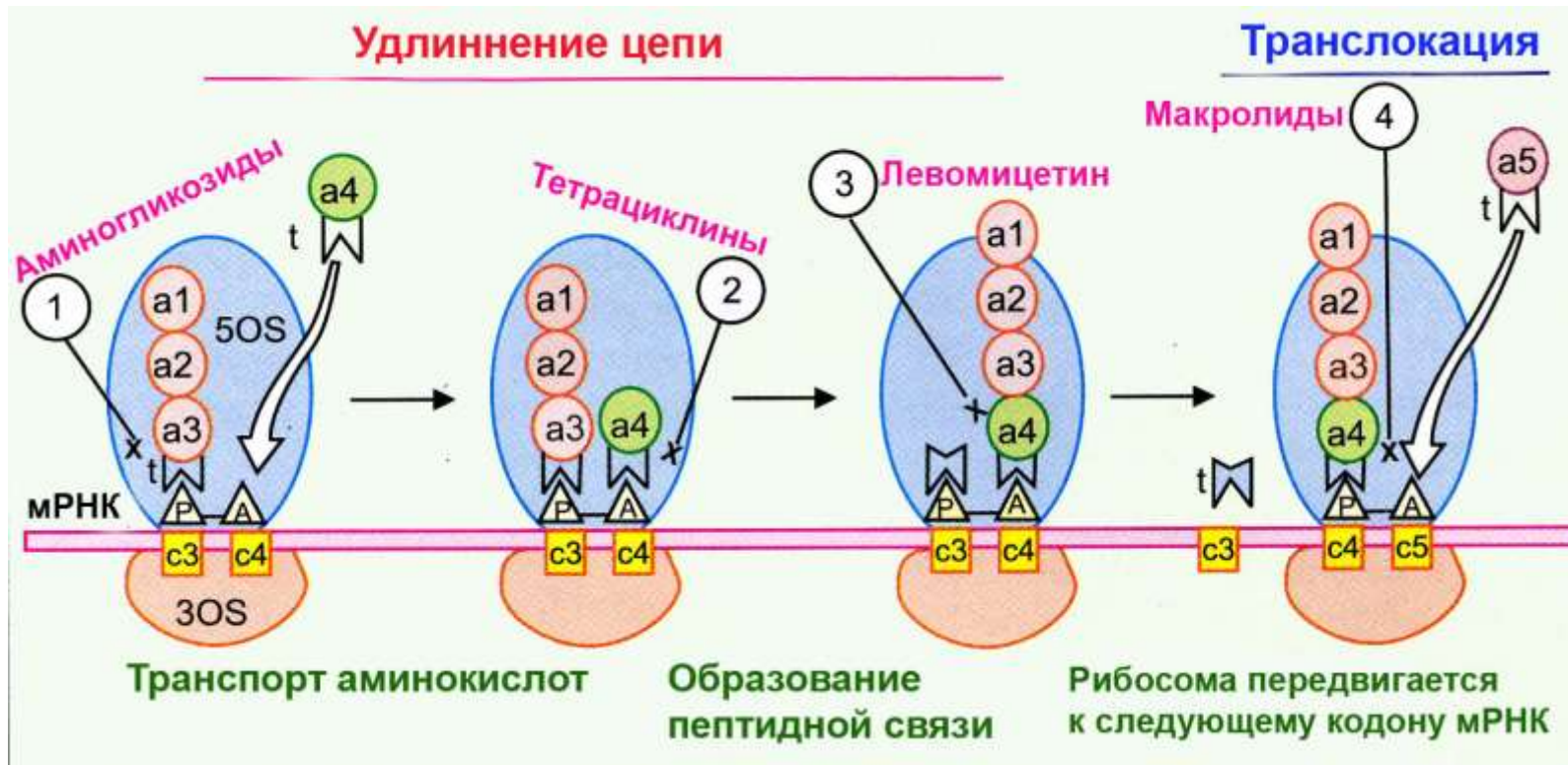
- На одной из цепей ДНК синтезируется мРНК (иРНК) (**транскрипция**), явл. посредником передачи генетической информации с ДНК к месту синтеза.
- мРНК прикрепл. к 30S субъединице рибосомы, а сборка аминокислот в полипептидную цепь происходит на 50S.
- Синтез белка (**трансляция**) происходит на полирибосоме (комплекс мРНК и неск. рибосом).
- Считывание информации с мРНК происходит с пом. тРНК (t)

АБ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА УРОВНЕ 30S



- **Аминогликозиды** – связ. со специф. рецепторным протеином (P12) на 30S, блок норм. активность инициаторного комплекса обр. белка $\Rightarrow$ нарушение считывания мРНК $\Rightarrow$ включение ошибочных аминокислот $\Rightarrow$ образование нефункционального белка + разрушение полисом до моносом
- **Тетрациклины** – нарушают связывание аминоацил-тРНК с рибосомально-матричным комплексом $\Rightarrow$ нарушается дальнейшее включение новых аминокислот в строящуюся пептидную цепь.

АБ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА УРОВНЕ 50S



- **Левомецитин** – ингибирует пептидилтрансферазу ⇒ нарушает включение новых аминокислот в строящуюся пептидную цепь
- **Макролиды** – влияют на образование инициаторных комплексов синтеза пептидной цепи и на аминоацилтранслокацию
- **Линкомицин** действует также, как макролиды

АБ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

- Ингибирование ДНК- или РНК-полимеразы
 - Специфический ингибитор бактериальной РНК-полимеразы – **рифампицин** – нарушает синтез РНК бактерий

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ



БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ

изменение мишени	Ферментативная ин-активация	нарушение проницаемости стенки	активное выведение из клетки (эффлюкс)	формирование метаболического шунта
β-лактамы	β-лактамы	β-лактамы		
аминогликозиды	аминогликозиды	аминогликозиды		
фторхинолоны		фторхинолоны	фторхинолоны	
макролиды	макролиды			
тетрациклины	тетрациклины	тетрациклины	тетрациклины	
рифампин				
сульфаниламиды				сульфаниламиды

ОШИБКИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- **Нерациональное лечение простудных вирусных заболеваний;**
- **Нерациональная профилактика инфекционных заболеваний (холера и т.д.);**
- **Назначение недостаточных доз или раннее прерывание курса лечения;**
- **Чрезмерное использование сильных антибиотиков широкого спектра;**
- **Применение антибиотиков широкого спектра в животноводстве и птицеводстве.**

ОСЛОЖНЕНИЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- **Реакции гиперчувствительности (аллергические)**
- **Токсические реакции**
- **Побочные реакции, связанные со специфической активностью антибиотиков**
 - **Суперинфекции**
 - **Бактериолиз**

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

- сугубо индивидуальные реакции на аллерген (АБ).
Возникновение не зависит от дозы АБ, но усиливается при ее увеличении
- АР, опасные для жизни:
 - анафилактический шок
 - ангионевротический отек гортани
 - бронхоспазм
- АР, не опасные для жизни:
 - кожный зуд, крапивница, сыпи
 - астматич. приступы
 - отек квинке
 - ринит, глоссит, конъюнктивит
 - эозинофилия

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

- **Определение сенсibilизации к антибиотикам**
- **Анамнез**
- **Кожная проба**
- **Серологические реакции**
- **Пенициллиназа**

ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

- **связаны с органотропностью АБ. Степень реакции зависит то продолжительности лечения и дозы АБ**
- **ОПАСНЫЕ ДЛЯ ЖИЗНИ (токсическое действие на кровь):**
 - **гипопластическая анемия (левомицетин, амфотерицин)**
 - **апластическая анемия (левомицетин)**
 - **гемолитическая анеимия (стрептомицин, левомицетин)**
 - **агранулоцитоз (левомицетин, ристомин)**

ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

■ НЕ ОПАСНЫЕ ДЛЯ ЖИЗНИ:

□ Нейротоксическое действие

- поражения слухового нерва (мономицин, канамицин, стрептомицин)
- действие на вестибулярный аппарат (стрептомицин, флоримицин, неомицин, гентамицин)
- поражение зрительного нерва (стрептомицин, левомицетин, циклосерин, полимиксин)
- полиневриты (стрептомицин, полимиксин, амфотерицин)
- нервно-мышечный блок (аминогликозиды, полимиксин)

ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

- ❑ **Нефротоксическое действие**
 - полимиксины, неомицин, мономицин, стрептомицин, цефалоридин
- ❑ **Гепатотоксическое действие**
 - тетрациклин, эритромицин, рифампицин
- ❑ **Токсическое действие на ЖКТ (тошнота, рвота, анорексия, боли в области живота, диарея)**
 - тетрациклины, эритромицин, фузидин
- ❑ **Эмбриотоксическое действие - за 3-6 недель до родов противопоказаны:**
 - левомецетин, тетрациклин, стрептомицин, канамицин
- ❑ **Канцерогенное действие**
- ❑ **Действие на костную ткань.**

Суперинфекции

- Антибиотик-ассоциированная диарея
- Кандидозы (ротовой, фарингеальный, интестинальный, вагинальный)
 - Тетрациклины, карбокси- и уреидопенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны
- Псевдомембранозный колит
 - Тетрациклины, пенициллины

Классификация возбудителей

- **Грамм + кокки**
 - **Staphylococcus aureus** (золотистый стафилококк)
 - **Streptococcus pyogenes** (гемолитический стафилококк)
 - **Streptococcus pneumoniae** (пневмококки)
- **Грамм - кокки**
 - **Neisseria meningitidis** (менингококки)
 - **Neisseria gonorrhoeae** (гонококки)
- **Энтеробактерии**
 - **Escherichiae: Escherichiae, Shigella, Salmonella (typhi, paratyphi)**
 - **Klebsiellae** (Гр - палочки)
 - **Proteae** (Гр - палочки)
 - **Yersinieae** (Гр - палочки) (pestis, pseudotuberculosis, enterocolitica)
- **Vibrio cholerae и Vibrio eltor (Гр -) - возбудитель холеры**
- **Pseudomonas aeruginosa (Гр - палочки) - синегнойная палочка**
- **Brucella (Гр - палочки) - возбудители бруцеллеза**
- **Franciella tularensis (Гр - палочки и кокки)- возб. туляремии**
- **Bacillus anthracis (Гр +) - возбудитель сибирской язвы**
- **Clostridium perfringens (Гр + палочки) - анаэробные инфекции (газовая гангрена)**
- **Clostridium tetani (Гр + палочки) - возбудитель столбняка**
- **Corynebacterium diphtheriae (Гр + палочки) - возб. дифтерии**
- **Micobacterium tuberculosis (Гр + палочки) - возб. туберкулеза**
- **Treponema pallidum (Гр - палочки) - возбудитель сифилиса.**
- **Хламидии (Гр -)**

Классификация АБ по спектру действия

- **Воздейств. на Гр+ и прим. при системных инфекциях**
 - биосинтетические пенициллины
 - карбапенемы
 - макролиды
 - фузидин
 - линкомицин
- **Воздейств. на Гр- и прим. при системных инфекциях**
 - стрептомицин
 - аминогликозиды
 - циклические полипептиды
- **Воздейств. на Гр- и Гр+ при сист. инф.**
 - полусинтетические пенициллины (ампициллин, ампиокс и тд)
 - цефалоспорины
 - рифампицин
 - неомицин (местно)
- **Противомикробные и противопаразитарные**
 - тетрациклин
 - левомицетин
- **противотуберкулезные**
 - стрептомиин
 - циклосерин
 - рифампицин
- **на простейшие**
 - тетрациклины
- **противогрибковые**
- **противоопухолевые**