

Антибиотики



Основатель химиотерапии – Парацельс (1493 – 1541)

лечение солями ртути и мышьяка



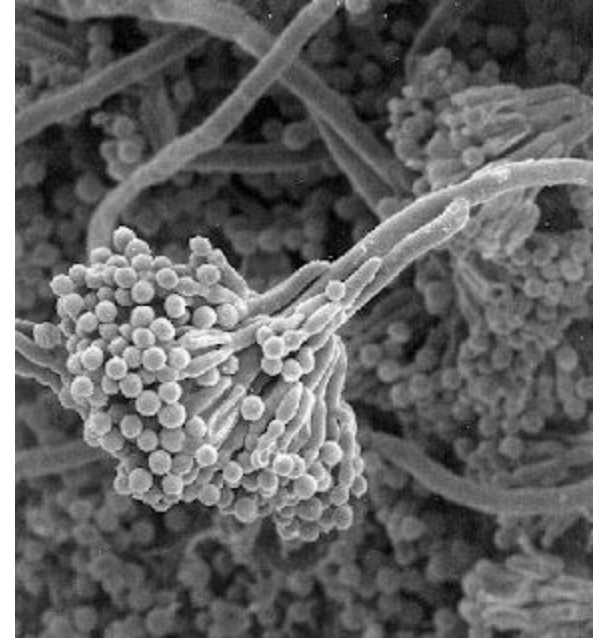
«Всё - яд,
всё - лекарство;
то и другое
определяет
доза»

Химиотерапия

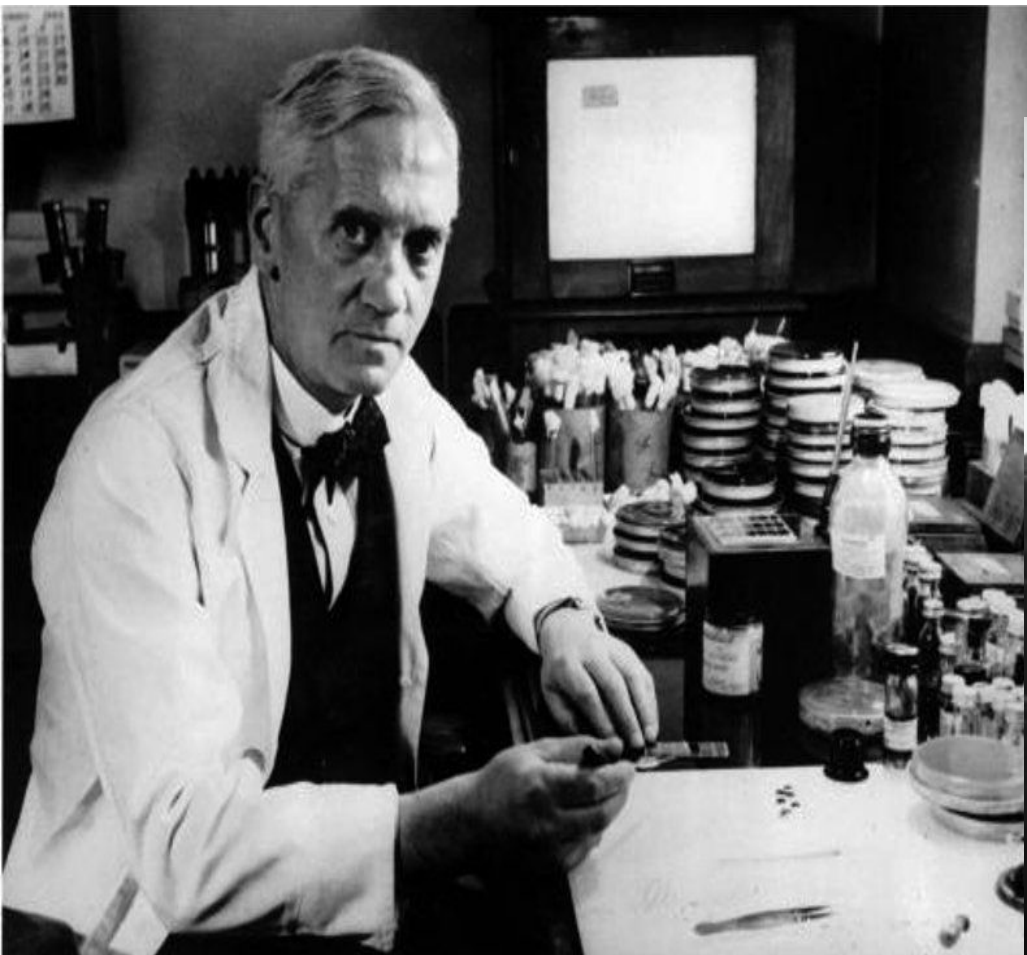
- Немецкий ученый П. Эрлих
- 1910 г. – 1-ый химиотерапевтический препарат 606– *сальварсан* (соединение мышьяка, убивающее возбудителя сифилиса, но относительно безвредное для макроорганизма)
- Постулат о «волшебной пуле»

Химиотерапия

- 1928г. – англ. бактериолог А. Флеминг
- Изучение плесневого гриба *р. Penicillium*, препятствующего росту бактериальных культур



Александр Флеминг



Химиотерапия

- 1940г. – Г.Флори и Э.Чейн – получение очищенного пенициллина
- 1945г. – А.Флеминг, Г.Флори и Э.Чейн стали нобелевскими лауреатами

А.Флеминг, Г.Флори и Э.Чейн нобелевские лауреаты



Химиотерапия

- В 1942 г. З.В. Ермольева впервые в СССР получила пенициллин (крустозин)



Химиотерапия

- В 1985г. в архивах Лионского университета была найдена диссертация рано скончавшегося студента – медика (Эрнест Августин Дюшене), за 40 лет до Флеминга подробно характеризующая открытый им препарат из плесени *P.notatum*, активный против многих патогенных бактерий

Антибиотики

1942 г. С. Ваксман - термин «антибиотик»
(от греч. anti, bios – против жизни)

*это химиотерапевтические препараты,
вырабатываемые м/о,
а также получаемые путём химического
синтеза,
обладающие способностью подавлять
возбудителя в организме больного*

Антибиотики классифицируются

- 1. По происхождению
- Синтетические (*химический синтез*)
- Полусинтетические (*биологический синтез А/б, выделяют ядро + химическим путем добавляют радикалы*) - *метициллин*
- Природные

Антибиотики классифицируются

- **Природные**
- 1.А/б, полученные из грибов – пенициллины, цефалоспорины
- 2.А/б, полученные из актиномицетов (80% А/б) – стрептомицин, эритромицин, нистатин
- 3.А/б, полученные из бактерий (*Bacillus*, *Pseudomonas*)

Антибиотики классифицируются

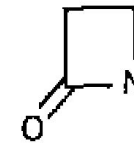
- **Природные**
- 4. А/б животного происхождения –
- *лизозим* (содержится в белке куриных яиц, слюне, слезной жидкости; повреждает клеточную стенку бактерий),
- бактериоцины – *белки, синтезируемые определенными клонами бактерий. Вызывают гибель близких видов, облегчая конкуренцию за субстраты*

Антибиотики классифицируются

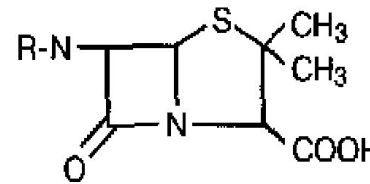
- **Природные**
- 5.А/б растительного происхождения – фитонциды – *эфирные масла лука, чеснока, алоэ, ромашки. В чистом виде не получены*

Антибиотики классифицируются

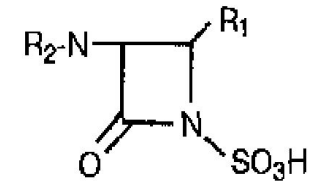
- 2. По химическому составу
- 1. β – лактамы
(пенициллины,
цефалоспорины)



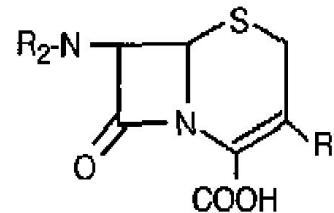
β -Лактамное кольцо



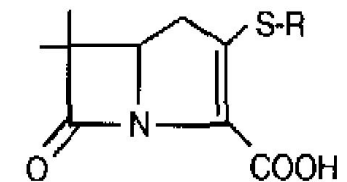
Пенициллины



Монобактамы



Цефалоспорины



Карбапенемы

Рис. 9–2. Структурные формулы β -лактамных антибиотиков.

Антибиотики классифицируются

- 2. По химическому составу
- 1. β – лактамы
(пенициллины, цефалоспорины)
- 2. макролиды
(*эритромицин*)

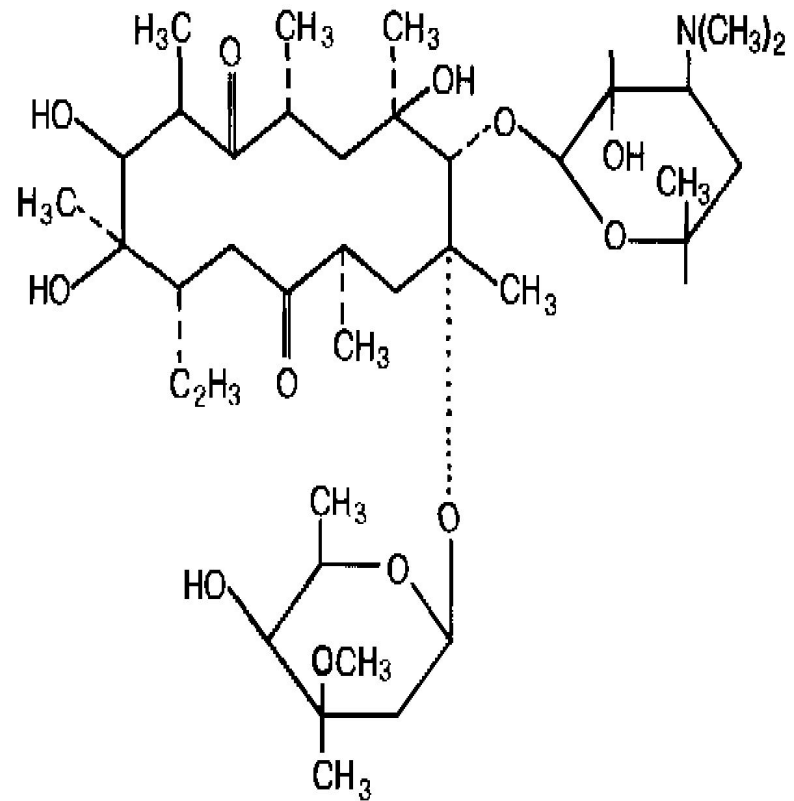


Рис. 9–5. Структурная формула эритромицина.

Антибиотики классифицируются

- 2. По химическому составу
- 3. аминогликозиды (*стрептомицин*)
- 4. тетрациклины (*доксциклин*)
- 5. полипептиды (*полимиксин*)
- 6. полиены (*нистатин*)
- 7. рифампицин

Антибиотики классифицируются

- 3. По механизму действия
- 1. Ингибирование синтеза клеточной стенки (*пенициллины, цефалоспорины*)
- 2. Нарушение функций ЦПМ (*полимиксины*)
- 3. Ингибирование синтеза белков (*аминогликозиды, тетрациклины*)
- 4. Действующие на НК (*рифампицин*)

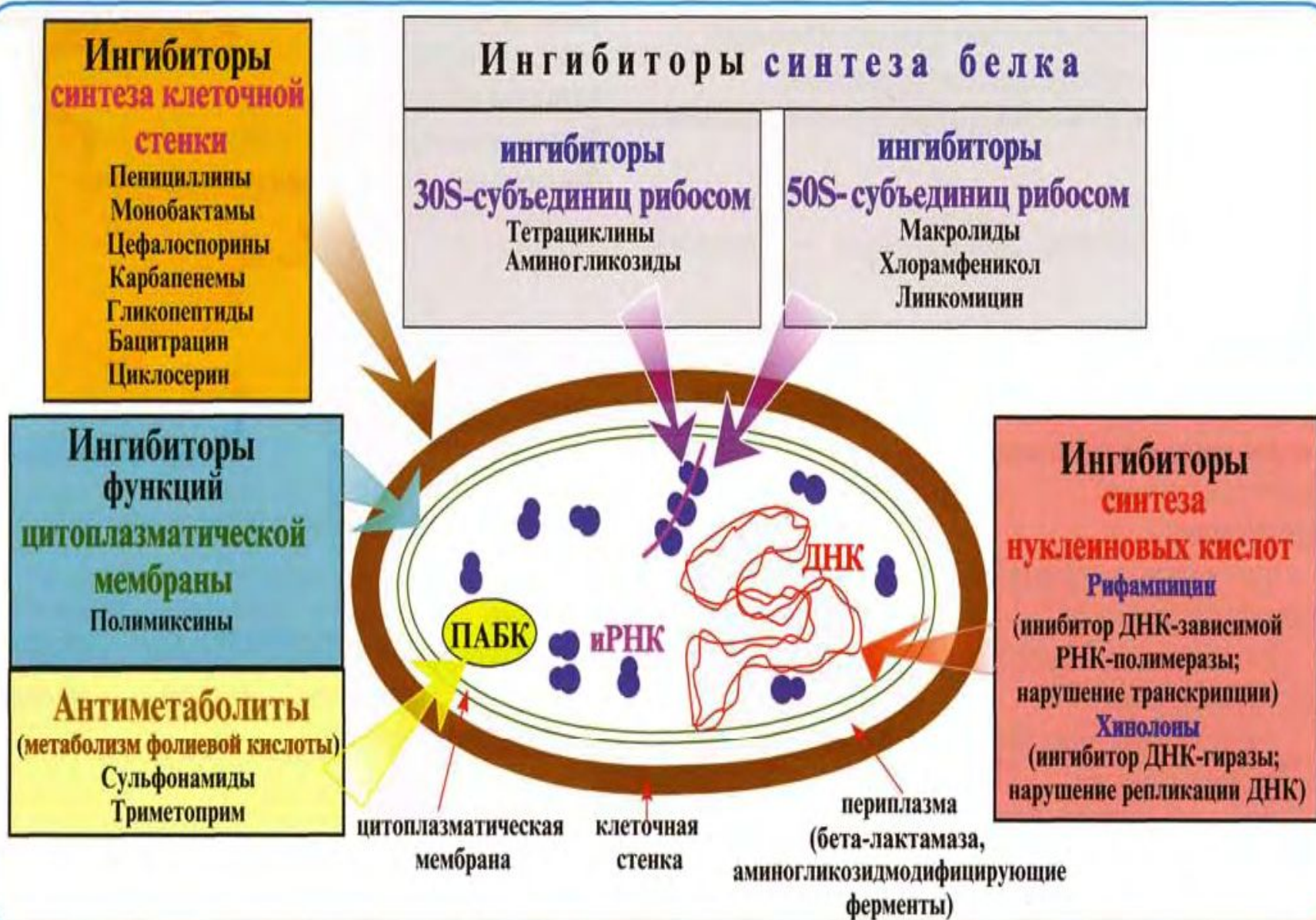


Рис. 3.14. Механизм действия антибиотиков на бактерии

Антибиотики классифицируются

- 4. По спектру действия
- 1. Узкого спектра
- *С преимущественным действием на $\Gamma(+)$ м/о (пенициллин) или $\Gamma(-)$ м/о (полимиксины)*
- 2. Широкого спектра
- *$\Gamma(+)$ и $\Gamma(-)$ м/о (аминогликозиды, тетрациклины, рифампицин)*

Антибиотики классифицируются

- 5. По конечному результату
- Б/цидное действие – *гибель бактерий (пенициллин)*
- Б/статическое действие – *прекращение роста и размножения (тетрациклины)*

Антибиотики классифицируются

- 6. По объекту (группам) действия:
 - антибактериальные;
 - противогрибковые;
 - противопротозойные

Методы определения чувствительности к А/б

- 1. Метод дисков

Принцип метода

- основан на способности А/б диффундировать из пропитанных ими бумажных дисков в питательную среду, угнетая рост м/о, посеянных на поверхности агара



**Исследованию по оценке
антибиотикочувствительности подлежат чистые
культуры м/о**



Петлей переносят незначительное количество материала с вершечек колоний в пробирку со стерильным физиологическим раствором



Концентрация бактерий должна составлять $1,5 \times 10^8$
КОЕ /мл оптическая плотность бактериальной
суспензии с данной концентрацией соответствует
стандарту мутности 0,5 по Мак – Фарланду.



Для оценки чувствительности необходимо использовать только специально предназначенные для этой цели среды (Мюллера-Хинтона, АГВ и др.).



Наиболее удобным способом инокуляции является
использование коммерческих стерильных
ватных тампонов



Тампон необходимо погрузить в стандартную суспензию м/о, затем избыток жидкости удалить, отжав тампон о стенки пробирки



Суспензию м/о переносят,
проводя штриховыми движениями в трех
направлениях, поворачивая чашку Петри на 60°





Не позднее чем через 15 мин после инокуляции на поверхность питательной среды наносят диски с АБП



Флаконы с дисками следует извлекать из
холодильника за 1 ч до начала работы



1 гр. – Грам (-) внекишечные (ЦК, зев, нос, ухо, мокрота)

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| 1. Ампициллин | 4. Левофлоксацин – фторхинолон |
| 2. Цефотаксим (цефтриаксон) | 5. Цефтазидим–цефалоспорин III пок. |
| 3. Амикацин – аминогликозид | 6. Меропенем |

2 гр. – кишечные инфекции (шигеллы, сальмонеллы, иерсинии)

- | | |
|-----------------------------|----------------|
| 1. Ампициллин | 4. Азтреонам |
| 2. Азитромицин | 5. Амоксицилин |
| 3. Цефотаксим (цефтриаксон) | |

3 гр. - мочевыводящая группа

- | | |
|---------------|-----------------|
| 1. Ампициллин | 4. Цефуроксим |
| 2. Цефотаксим | 5. Норфлоксацин |
| 3. Фосфомицин | 6. Амоксицилин |

4 гр. – неферментирующие Г(-) палочки, *Pseudomonas*

- | | |
|---------------|--------------|
| 1. Цефтазидим | 4. Цефепим |
| 2. Тобрамицин | 5. Азтреонам |
| 3. Имипенем | |

5 гр. – стафилококки из нестерильных локусов (цк, зев, нос, ухо, глаз)

- | | |
|---------------------|------------------|
| 1. Бензилпенициллин | 4. Линезолид |
| 2. Оксациллин | 5. Левофлоксацин |
| 3. Эритромицин | 6. Гентамицин |

6 гр. – энтерококки (стерильные локусы)

- | | |
|----------------------------|-----------------|
| 1. Пенициллин (Ампициллин) | 4. Фосфомицин |
| 2. Гентамицин | 5. Норфлоксацин |
| 3. Ванкомицин | 6. Линезолид |

7 гр. – стрептококки (кровь, ликвор, из стерильных локусов) на кровяной агар

- | | |
|----------------|------------------|
| 1. Оксациллин | 4. Азитромицин |
| 2. Эритромицин | 5. Левофлоксацин |
| 3. Клиндамицин | |

8 гр. – пневмококк (нестерильные локусы) на кровяной агар

- | | |
|----------------|------------------|
| 1. Оксациллин | 4. Имипенем |
| 2. Эритромицин | 5. Левофлоксацин |
| 3. Клиндамицин | |

9 гр. – пневмококк (стерильные локусы) на кровяной агар

- | | |
|---------------|------------------|
| 1. Оксациллин | 3. Рифампицин |
| 2. Ванкомицин | 4. Левофлоксацин |

10 гр. – энтерококки, выделенные при ИМП

- | | |
|---------------|-------------------|
| 1. Ампициллин | 3. Норфлоксацин |
| 2. Фосфомицин | 4. Ципрофлоксацин |

11 гр. – раны Грам (-)

- | | |
|---------------|---------------|
| 1. Ампициллин | 2. Цефотаксим |
| 3. Гентамицин | 4. Амикацин |
| 5. Цефепим | 6. Меропенем |

12 гр. – раны (стафилококк)

- | | |
|---------------------|-------------------|
| 1. Бензилпенициллин | 5. Ципрофлоксацин |
| 2. Оксациллин | 6. Меропенем |
| 3. Ванкомицин | 7. фузидин |
| 4. Линезолид | |

Для определения чувствительности следует
использовать только стандартизованные
качественные диски



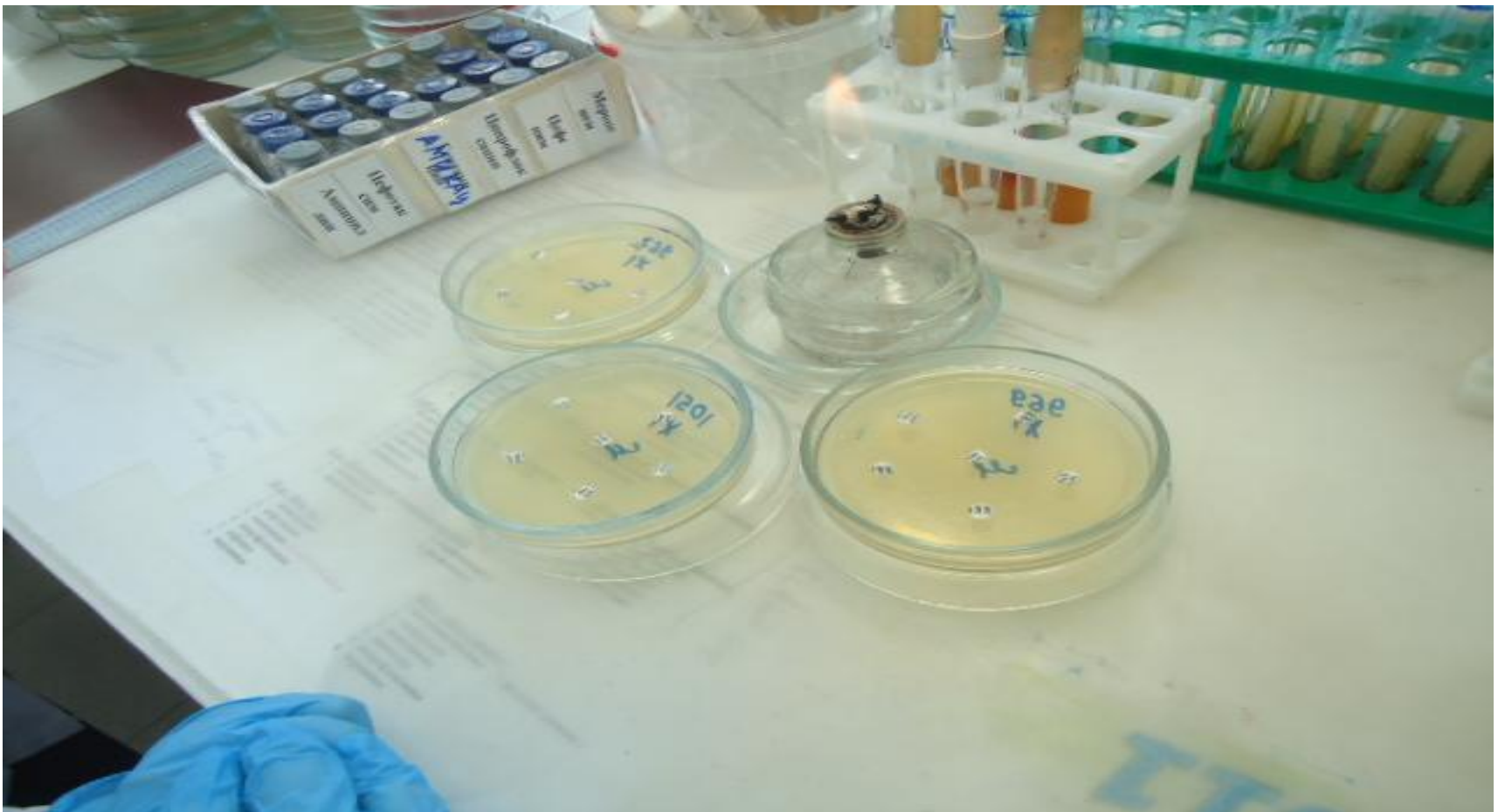
Аппликацию дисков проводят с помощью стерильного пинцета



Расстояние от диска до края чашки и между
дискaми должно быть 15 – 20 мм



На одну чашку диаметром 100 мм следует помещать не более 6 дисков с АБП. Диски должны равномерно контактировать с поверхностью агара, для чего их следует аккуратно прижать пинцетом



Методы определения чувствительности к А/б



Диаметр зон задержки роста измеряют с точностью до 1 мм

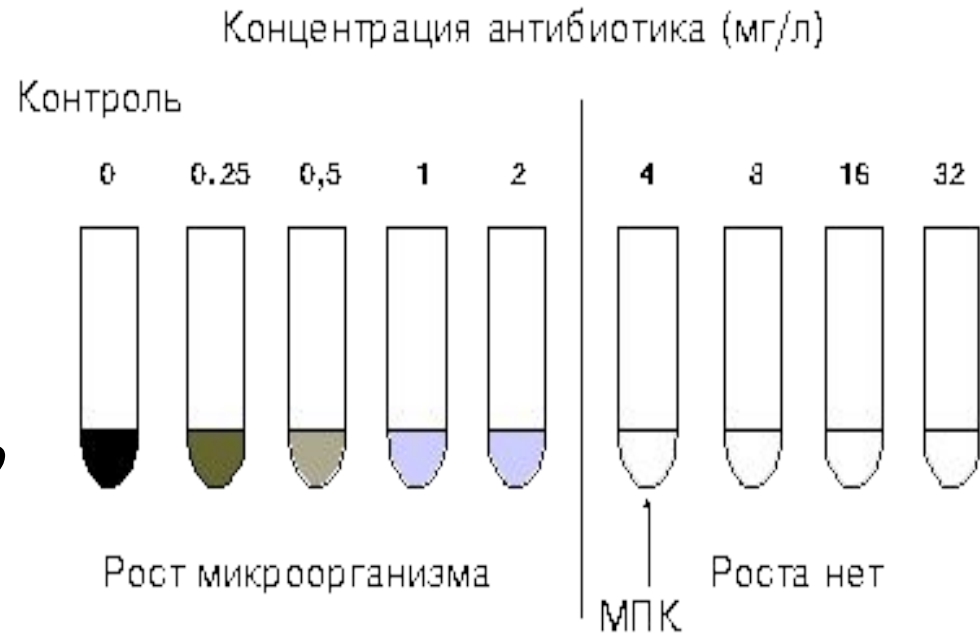
При измерении зон задержки роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста

Методы определения чувствительности к А/б



Методы определения чувствительности к А/б

- 2. Метод серийных разведений
- *Приготовление питательных сред с растворами А/б*
- *Приготовление суспензии исследуемого м/о*
- *Инкубация. Учет результатов*



Изменения м/ов, вызванные А/б

- *1. L – формы*
- *2. Быстро приобретают уст. к А/б – стафилококки, шигеллы, кишечная палочка*
- *Не формируется уст. к А/б – у стрептококков, гонококков*
- *пенициллин не действует на микоплазмыврожденная устойчивость*

Формирование А/б устойчивости

- Обычно уже ч/з 1 – 3 года после создания нового А/б появляются устойчивые к нему бактерии

Формирование А/б устойчивости происходит в результате:

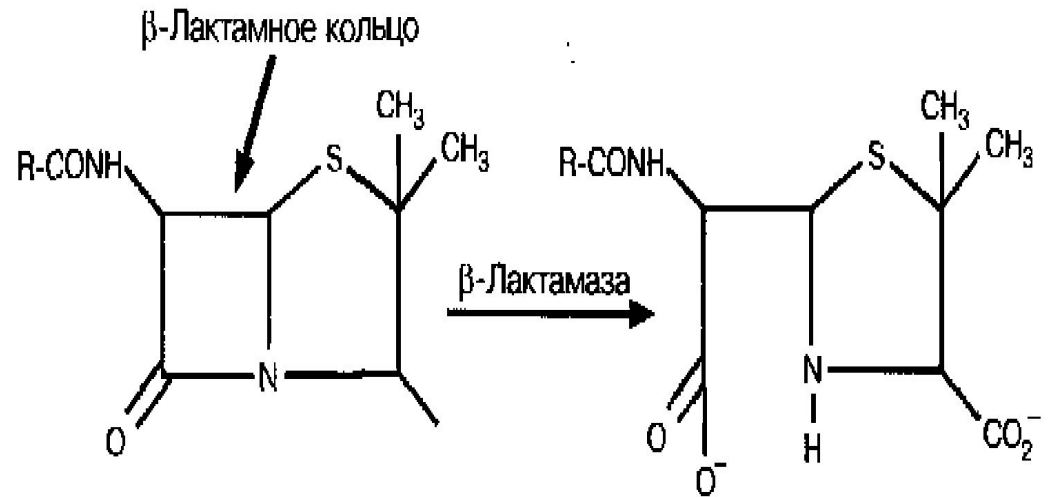
- *1. Спонтанных мутаций в бактериальной клетке (уст. к одному А/Б)*
- *2. Приобретением R – плазмид (уст. к 5 – 6 препаратам)*
- *Бактериальная клетка может иметь несколько R – плазмид – полирезистентные штаммы*

Формирование А/б устойчивости
происходит в результате:

- *3. Синтез ферментов, разрушающих А/б*
- *Пример: β – лактамаза, разрушает β –
лактамное кольцо у пенициллинов и
цефалоспоринов*

Формирование А/б устойчивости происходит в результате:

- *Около 95% стафилококков стали вырабатывать β – лактамазу, приобретающую устойчивость к пенициллину*



- В случае, если бактерии вырабатывают β – лактамазу, можно устранить ее действие, применяя одновременно с А/б ингибиторы β – лактамаз – сульбактам, клавулановую кислоту