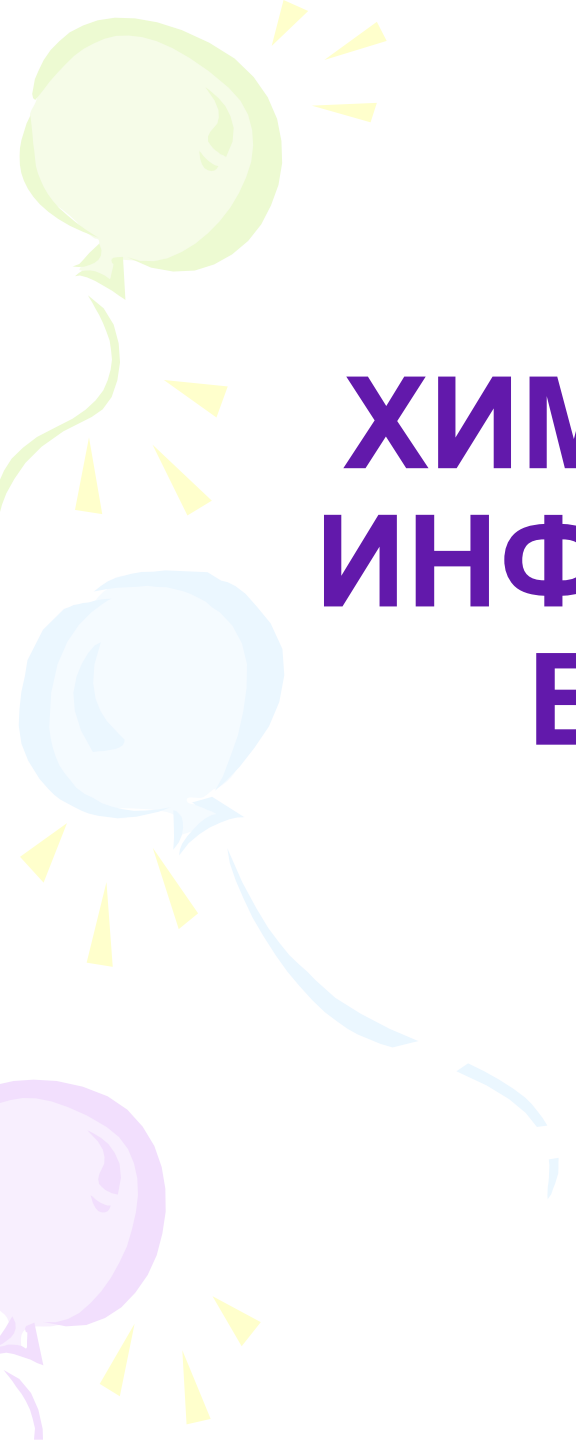


A decorative graphic on the left side of the slide featuring three balloons in light green, light blue, and light purple. Each balloon has a small streamer and is surrounded by several small yellow triangular shapes, resembling confetti or streamer pieces.

ХИМИОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

- Основателем химиотерапии с полным правом должен считаться **Парацельс**, названный А.И. Герценом «первым профессором химии от сотворения мира». Парацельс не без успеха применял для лечения инфекций человека и животных различные неорганические вещества (например, соли ртути и мышьяка).
- **1890 г. - Д.Л. Романовский** указал, что для каждой инфекции должно быть найдено «вещество, которое при введении в заболевший организм окажет наименьший вред последнему и вызовет наибольшее деструктивное действие в патогенном агенте».
- **Конец XIX века** – открытия **Пауля Эрлиха** – начало истории современной антимикробной терапии.
 - а) открытие способности анилиновых красителей убивать трипаномы,
 - б) успех применения производного мышьяка (сальварсан) при лечении сифилиса,
 - в) постулат о «волшебной пуле» – веществе с минимальной органотропностью и максимальной паразитотропностью.
- **1928 г. – А. Флеминг** открыл пенициллин.
- **1932 г. – Г. Домагк** синтезировал «пронтозил» или «красный стрептоцид».
- **1940 г. - Х. Флори и Э.Чейн** получили чистый пенициллин.
- **1942 г. - З.В. Ермольева** получила первый отечественный пенициллин (крустозин).
- **1944 г. - З. Ваксман** открыл стрептомицин.

ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

1. ПРИНЦИП ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ИМИТАЦИИ

- действие любого препарата на патоген обусловлено соответствием конфигурации молекул этого вещества или его частей с конфигурацией молекул соединений, участвующих в физиологической регуляции процессов, специфичных для возбудителя.

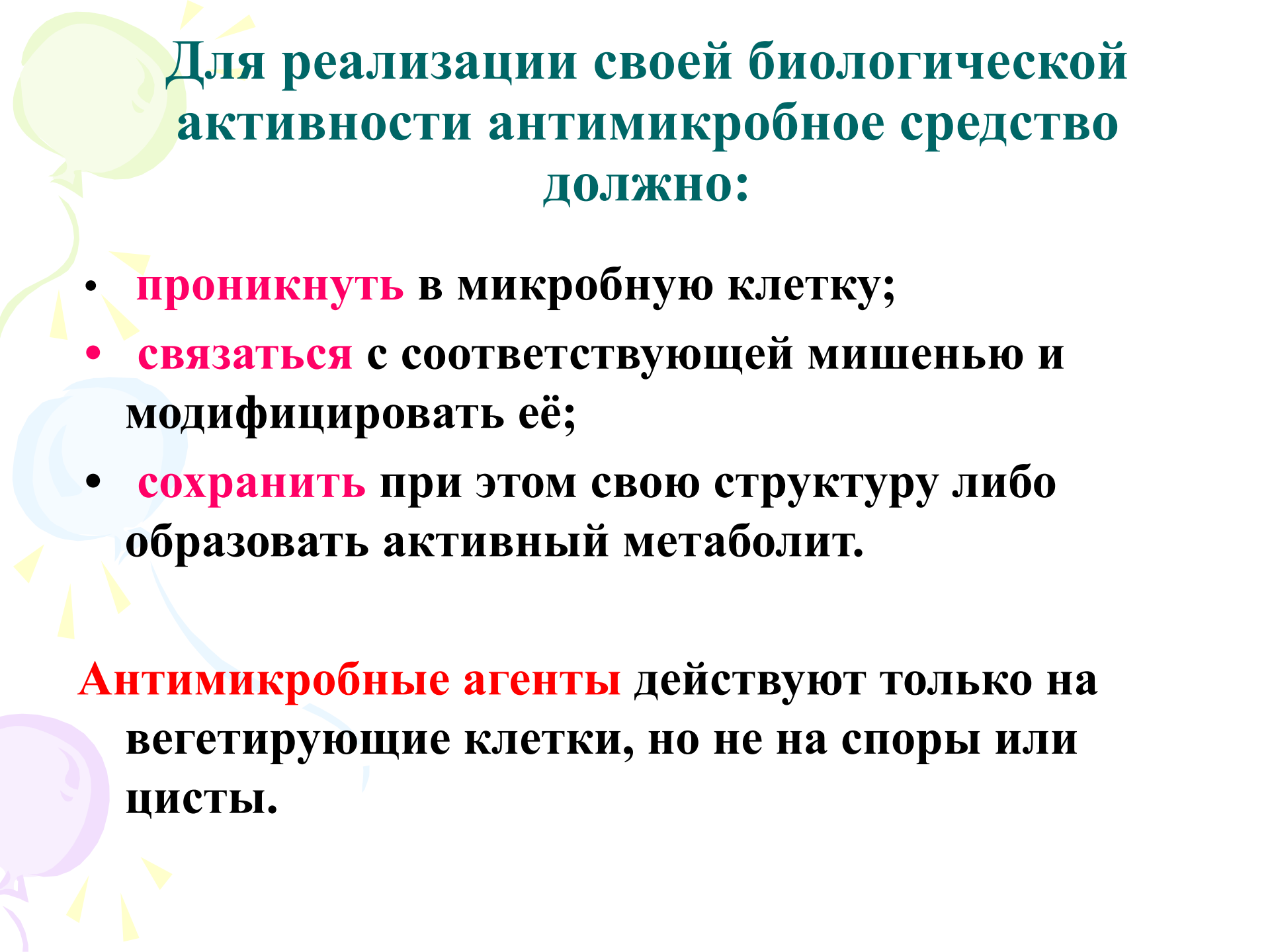
2. ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- спектр активности, достигаемая концентрация, терапевтический индекс.

3. СООТВЕТСТВУЮЩИЙ АНТИМИКРОБНЫЙ ЭФФЕКТ

Критерии эффективности химиотерапии

- **Терапевтический индекс** — частное от деления минимальной токсической дозы соединения на минимальную дозу, проявляющую антимикробную активность. Более высокие значения терапевтического индекса соответствуют большей эффективности препарата.
- **Достижимая концентрация** в сыворотке крови зависит от массы тела пациента, дозы препарата, пути и схемы введения, а также скорости его выведения из организма. В настоящее время этот критерий не считают абсолютным, так как содержание ряда препаратов в тканях может намного превышать их концентрацию в сыворотке крови.



Для реализации своей биологической активности антимикробное средство должно:

- **проникнуть** в микробную клетку;
- **связаться** с соответствующей мишенью и модифицировать её;
- **сохранить** при этом свою структуру либо образовать активный метаболит.

Антимикробные агенты действуют только на вегетирующие клетки, но не на споры или цисты.

- **Химиотерапевтические средства** – лекарственные средства, избирательно подавляющие в организме человека развитие и размножение возбудителей инфекционных болезней и инвазий или угнетающие пролиферацию опухолевых клеток либо необратимо повреждающие эти клетки.
- **Основным критерием**, согласно которому те или иные вещества относят к химиотерапевтическим средствам, является их способность оказывать **прямое действие** на возбудителей инфекций и инвазий, находящихся во внутренних средах организма человека.

Классификация по спектру действия:



Активность химиотерапевтических препаратов выражают

- **Минимальная бактерицидная концентрация (МБК)**

Наименьшая концентрация антибиотика, которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9% микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени, бактерицидные (МБК) в отношении популяции микроорганизмов в целом. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

- **Минимальная подавляющая концентрация (МПК)**

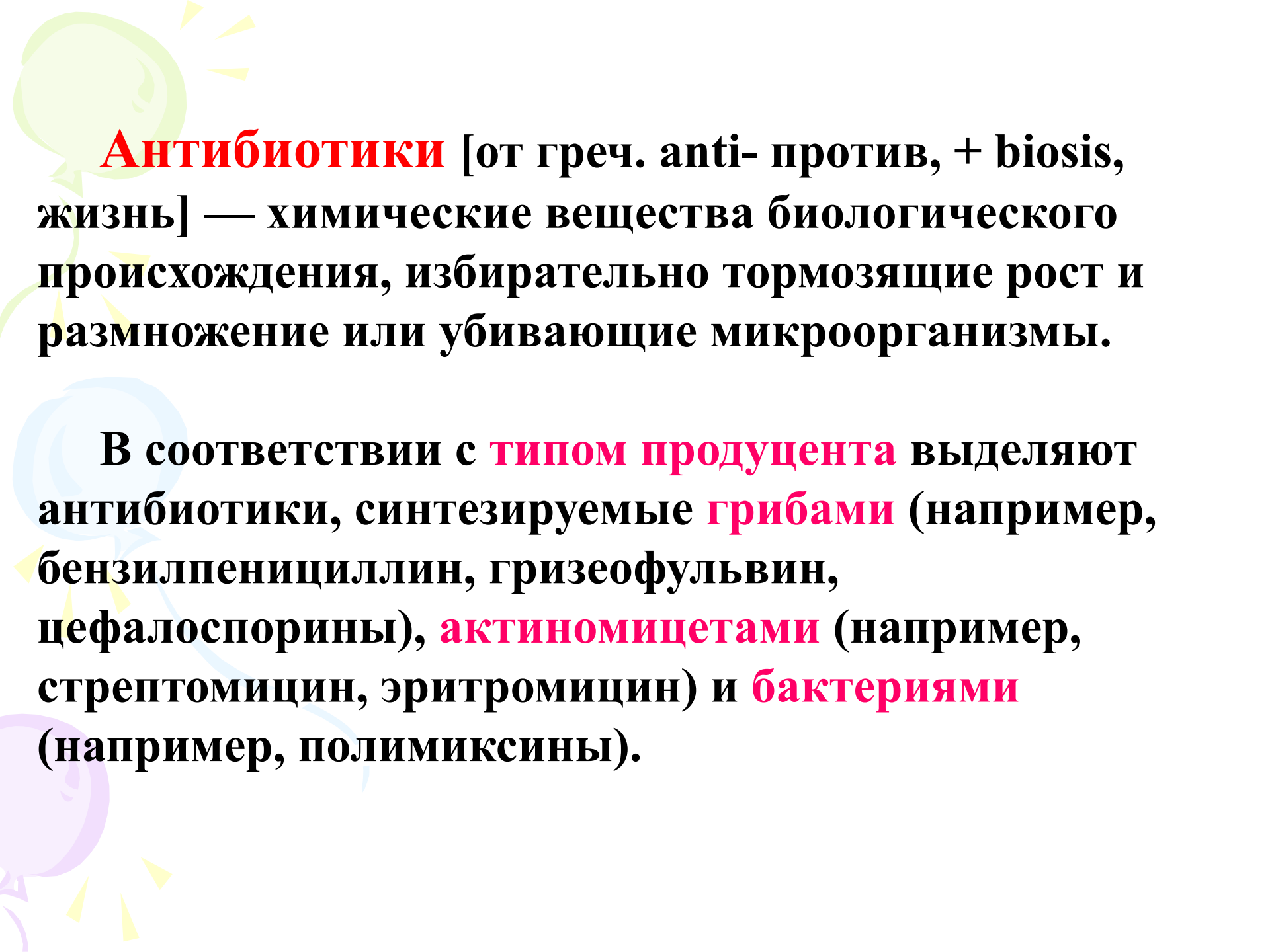
Наименьшая концентрация антибиотика, способная подавить видимый рост микроорганизма *in vitro*. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

- **МПК50**

Минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 50% исследованных штаммов. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

- **МПК90**

Минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90% исследованных штаммов. Измеряется в мкг/мл или мг/л.



Антибиотики [от греч. anti- против, + biosis, жизнь] — химические вещества биологического происхождения, избирательно тормозящие рост и размножение или убивающие микроорганизмы.

В соответствии с **типом продуцента** выделяют антибиотики, синтезируемые **грибами** (например, бензилпенициллин, гризеофульвин, цефалоспорины), **актиномицетами** (например, стрептомицин, эритромицин) и **бактериями** (например, полимиксины).

АНТИБИОТИКИ

```
graph TD; A([АНТИБИОТИКИ]) --> B([биосинтетические  
(природные)]); A --> C([полусинтетические]); A --> D([синтетические]); B --- E[Продуцентами выступают специальные штаммы микроорганизмов]; C --- F[Хим. соединение «ядра» природного антибиотика с различными химическими радикалами]; D --- G[Химический синтез, в соответствии со структурой природных препаратов];
```

биосинтетические
(природные)

Продуцентами
выступают
специальные
штаммы
микроорганизмов

В

полусинтетические

Хим. соединение
«ядра» природного
антибиотика
с различными
химическими
радикалами

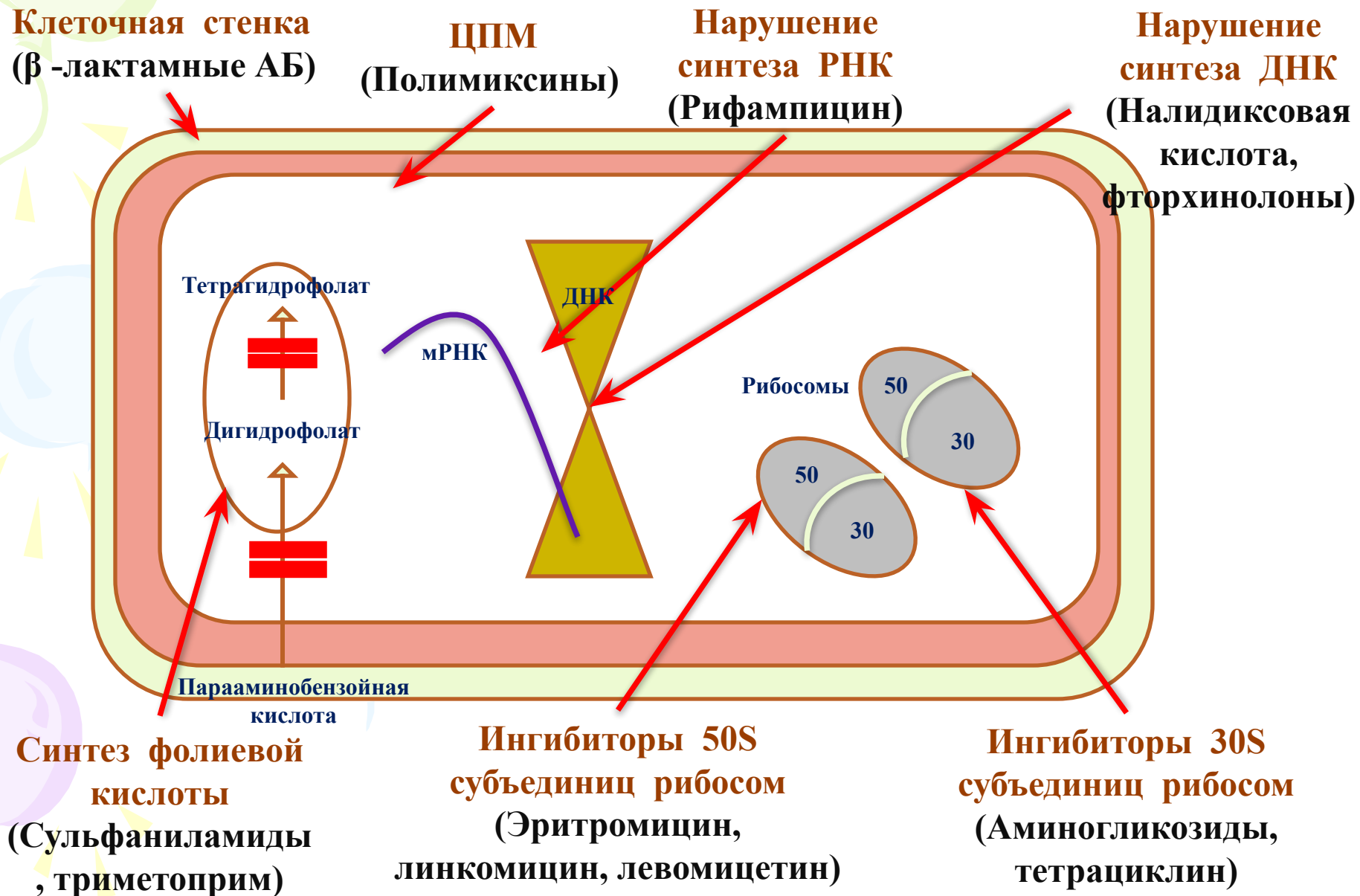
синтетические

Химический
синтез,
в соответствии
со структурой
природных
препаратов

По механизму действия антибиотики разделяют на три основные группы:



МИШЕНИ ОСНОВНЫХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКЕ



По химическому строению выделяют следующие группы антибиотиков:

- **бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины и др.);**
- **аминогликозиды;**
- **хлорамфеникол,**
- **тетрациклины;**
- **фузидин;**
- **ансамacroлиды (рифампицины),**
- **полимиксины,**
- **полиены;**
- **макролиды и др.**

От типа воздействия на микробную клетку антибиотики классифицируют на :

- **бактерицидные** (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, рифампицин, полимиксины и др.);
- **бактериостатические** (макролиды, тетрациклины, линкомицин, хлорамфеникол и др.).

По спектру противомикробного действия антибиотики разделяют на группы:

- 1) Препараты, действующие преимущественно **на грамположительные и грамотрицательные кокки** (стафилококки, стрептококки, менингококки, гонококки), некоторые грамположительные палочки (коринебактерии, клостридии). К этим препаратам относятся бензилпенициллин, бициллины, феноксиметилпенициллин, пенициллиназоустойчивые пенициллины (оксациллин, метициллин), цефалоспорины 1-го поколения, макролиды, ванкомицин, линкомицин.
- 2) Антибиотики **широкого спектра действия**, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных палочек: хлорамфеникол, тетрациклины, аминогликозиды, полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (ампициллин, азлоциллин и др.) и цефалоспорины 2-го поколения.
- 3) Антибиотики с преимущественной активностью в отношении **грамотрицательных палочек** (полимиксины, цефалоспорины 3-го поколения).
- 4) **Противотуберкулезные** антибиотики (стрептомицин, рифампицин, флоримицин).
- 5) **Противогрибковые** антимикотики (нистатин, леворин, гризеофульвин, амфотерицин В, кетоконазол, анкотил, дифлюкан и др.).

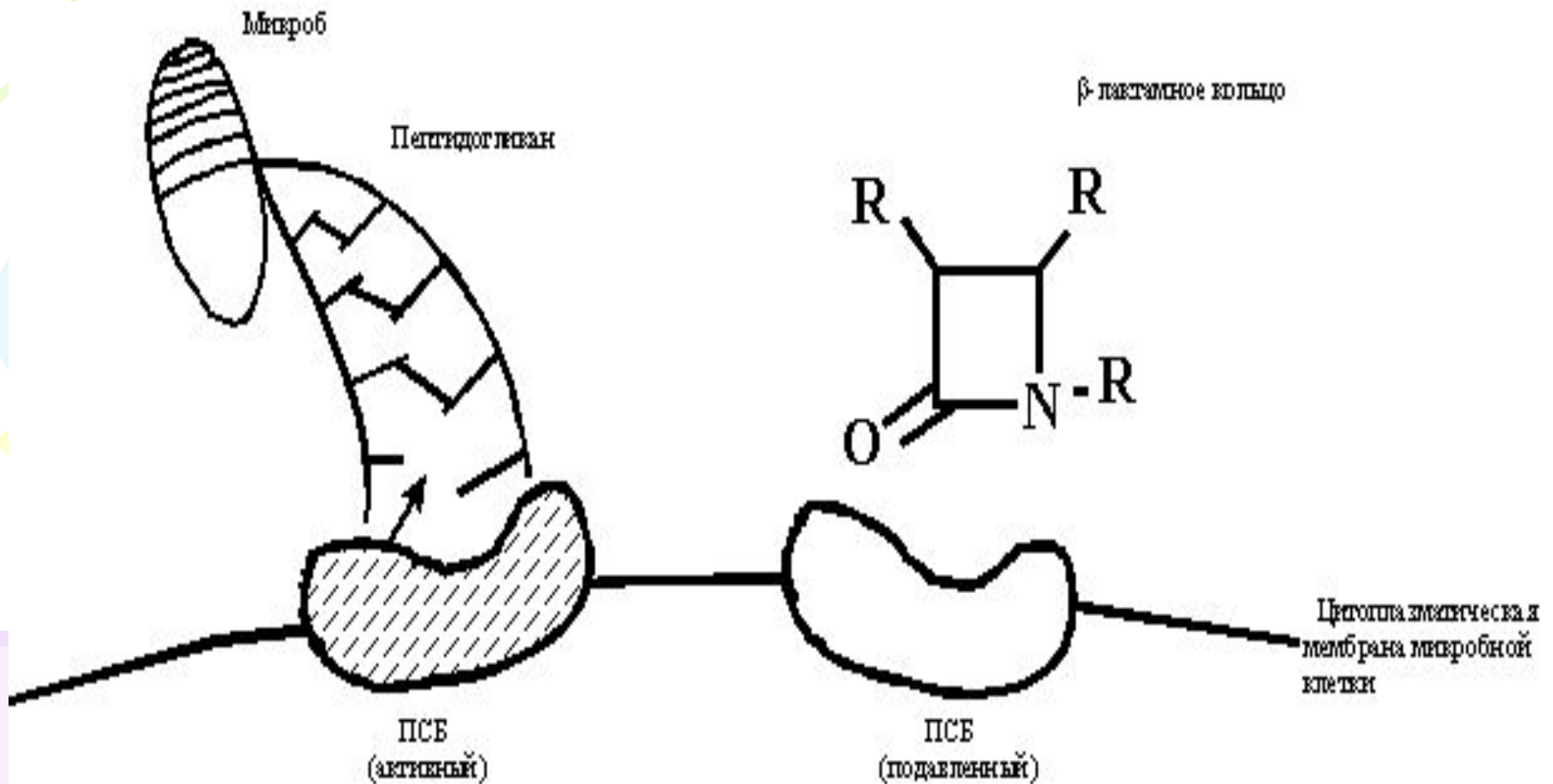
Эффективность лечения антибиотиками определяется следующими факторами:

- этиологической диагностикой заболевания, выделением возбудителя болезни с последующим определением его **чувствительности к антибиотикам**;
- выбором наиболее **активного** и в то же время наименее токсичного для конкретного больного препарата;
- определением **оптимальной дозы** антибиотика, метода его введения для создания концентрации в очаге инфекции, в 2-3 раза превышающей минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для данного микроба;
- знанием и учетом возможных **побочных реакций** на антибиотик;
- применением по соответствующим показаниям **комбинации препаратов** с целью расширения спектра их действия и/или усиления противомикробного эффекта.



АНТИБИОТИКИ - ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

Механизм действия бета-лактамов

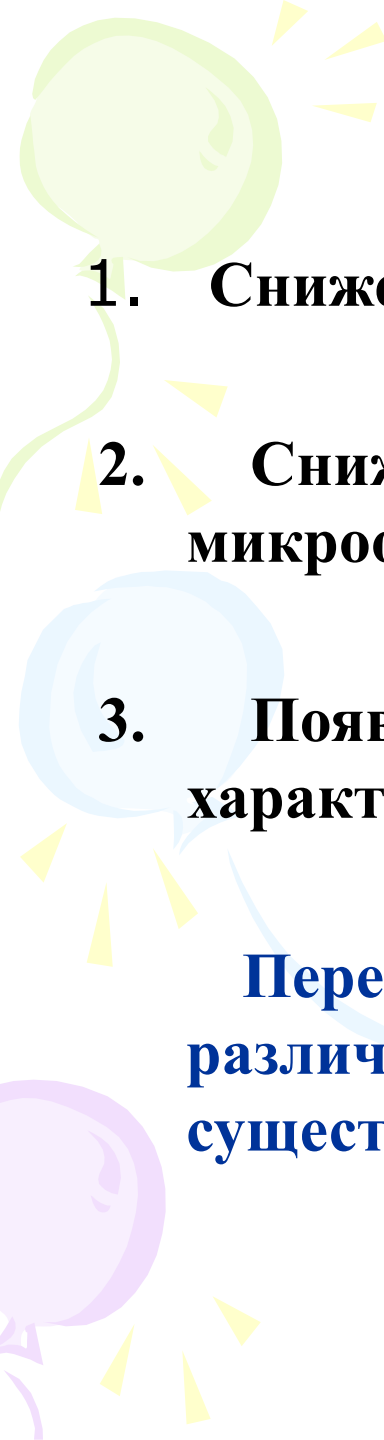




Индивидуальные свойства отдельных БЛА

1. **Аффинность** к ПСБ, (сродство к пенициллинсвязывающим белкам- ферментам микроба)
2. Способностью **проникать** через внешние структуры микроорганизмов и
3. **Устойчивостью** к гидролизу бета-лактамазами.

- 
- Если ПСБ не угнетаются при концентрациях антибиотиков, реально достижимых в организме человека, то говорят о **природной устойчивости** микроорганизма.
 - Однако истинной природной резистентностью к БЛА обладают только **микоплазмы**, так как у них отсутствует пептидогликан - мишень действия антибиотиков.



МЕХАНИЗМЫ ПРИОБРЕТЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- 1. Снижение аффинности ПСБ к антибиотикам.**
- 2. Снижение проницаемости внешних структур микроорганизма.**
- 3. Появление новых бета-лактамаз или изменение характера экспрессии имеющихся.**

Перечисленные эффекты являются результатом различных генетических событий: **мутаций в существующих генах или приобретением новых.**

Характеристика микробиологической активности БЛА и область их применения

- БЛА обладают **широким спектром** действия.
- однако существует группа микроорганизмов, являющихся исключением из спектра их активности (облигатные и факультативные **внутриклеточные паразиты** (риккетсии, хламидии, легионеллы, бруцеллы и др.).
- отсутствие или низкий уровень клинической эффективности при инфекциях, вызываемых внутриклеточными паразитами, связан с ограниченной способностью БЛА **проникать внутрь клеток** макроорганизма, прежде всего фагоцитов, где и локализуется возбудитель.
- Из группы препаратов, обладающих равной активностью в отношении известного возбудителя, лучше назначать антибиотики с более **узким спектром** действия.
- При эмпирической терапии, кроме спектра действия, который должен перекрывать максимальное количество вероятных патогенов, необходимо учитывать **устойчивость препарата** в отношении известных для этих микроорганизмов механизмов резистентности.
- Обязательным условием назначения БЛА является наличие подтвержденной **клинической эффективности**.

Грамположительные микроорганизмы

- Подавляющее большинство **БЛА** обладает **высокой активностью в отношении грамположительных** микроорганизмов, единственным исключением является группа монобактамов.
- **Streptococcus spp.** отличаются высоким уровнем чувствительности к БЛА. При этом наиболее активны природные пенициллины, что дает основание признать их средствами выбора при лечении стрептококковых инфекций.
- Среди **S. pyogenes** до сих пор не обнаружено ни одного штамма, устойчивого к пенициллину и соответственно к другим БЛА. Среди других стрептококков частота резистентности подвержена значительным вариациям. Во всех случаях она связана с модификацией ПСБ, продукции бета-лактамаз у стрептококков не выявлено.

Грамположительные микроорганизмы

- **Enterococcus spp.** отличаются значительно меньшей чувствительностью к БЛА, чем другие грамположительные микроорганизмы, что связано с пониженной аффинностью их ПСБ к этим антибиотикам .
- Для энтерококков характерны выраженные межвидовые различия в чувствительности к БЛА, наибольшая чувствительность свойственна **E. faecalis. E. faecium** и другие редкие виды энтерококков следует считать природно устойчивыми, они синтезируют значительное количество ПСБ , отличающегося низкой аффинностью к БЛА .
- Из всех БЛА клинически значимой антиэнтерококковой активностью (в отношении E. faecalis) обладают **природные, амино-, уреидопенициллины, частично цефалоспорины IV поколения и карбапенемы**. Цефалоспорины I - III поколений реальной активностью не обладают. Препаратами выбора для лечения энтерококковых (E. faecalis) инфекций являются аминопенициллины. Важно отметить, что БЛА в отношении энтерококков проявляют только **бактериостатическую** активность, бактерицидное действие проявляется только при комбинации с аминогликозидами.

Грамположительные микроорганизмы

- **Staphylococcus spp.** проявляют высокий уровень природной чувствительности к БЛА
- При инфекциях, вызванных штаммами, чувствительными к оксациллину и не продуцирующими бета-лактамазы, препаратами выбора являются природные **пенициллины**.
- Если этиологический агент продуцирует бета-лактамазы, но сохраняет **чувствительность к оксациллину**, последний антибиотик является препаратом выбора. Практически равную эффективность будут проявлять **защищенные пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы**.
- При выявлении **оксациллинрезистентных** штаммов применение **БЛА должно быть исключено**. В связи с высокой частотой ассоциированной устойчивости таких штаммов к антибиотикам других групп (макролидам, фторхинолонам, аминогликозидам и др.) перечень альтернативных препаратов ограничен. В части случаев активность могут сохранять рифампин и фузидиевая кислота, за крайне редкими исключениями активны гликопептидные антибиотики.
- **Оценка чувствительности к оксациллину является ключевым моментом в планировании лечения стафилококковых инфекций.**

Грамотрицательные бациллы

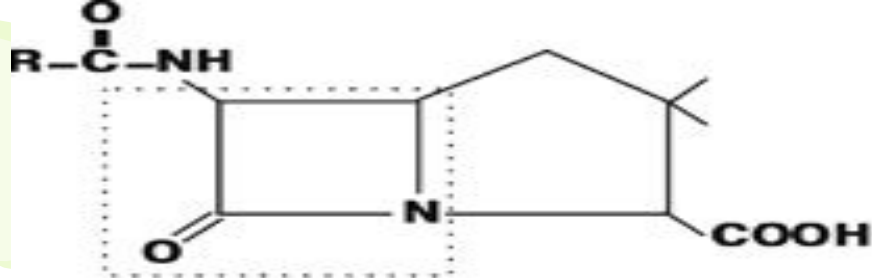
- **Природные пенициллины** в лечении инфекций, вызванных Грам(-) палочками значения не имеют.
- У Грам(-) палочек в составе их хромосом имеются гены, кодирующие **бета-лактамазы класса А или С**.
- Этим определяется уровень природной чувствительности Грам(-) бацилл к БЛА. У **E.coli, Shigella spp., Salmonella spp., Proteus mirabilis**, продукция хромосомных бета-лактамаз класса С или не определяется, или выявляется в минимальном количестве (конститутивно низкий уровень продукции). Они обладают **природной чувствительностью ко всем БЛА**, кроме природных
- У **Enterobacter spp., Serratia spp., Morganella morganii, Providencia stuartii** и др. (типичных госпитальных патогенов) выявляется индуцибельная продукция хромосомных бета-лактамаз класса С, от этого зависит уровень природной чувствительности.
- **Цефалоспорины III - IV поколений, монобактамы, карбокси- и уреидопенициллины** в незначительной степени индуцируют синтез хромосомных бета-лактамаз и, следовательно, проявляют **высокую активность**.
- **Карбапенемы** относятся к сильным индукторам, но обладают устойчивостью к действию ферментов, что проявляется в их **высокой природной активности**.
- В определенных условиях (чаще в отделениях интенсивной терапии и реанимации) на фоне применения карбапенемов, в результате элиминации чувствительных микроорганизмов возможна селекция видов, продуцирующих бета-лактамазы класса В (**металлоэнзимы**) и, как следствие, проявляющих природную устойчивость к этим антибиотикам. К таким микроорганизмам относятся *Stenotrophomonas maltophilia*, некоторые виды *Flavobacterium*.

Классификация современных БЛА

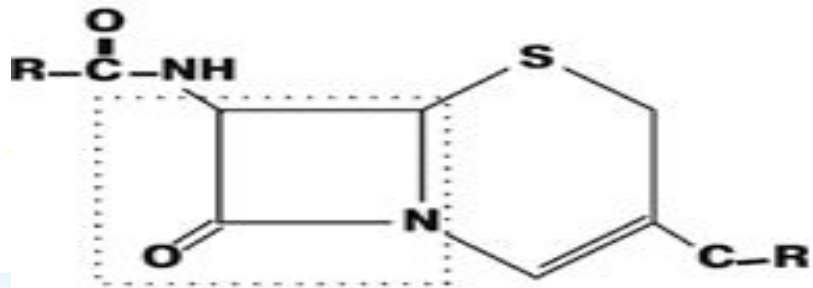
I. Пенициллины			
1. Природные: бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин			
2. Полусинтетические			
2.1. Пенициллиназостабильные	2.2. Аминопенициллины	2.3. Карбоксипенициллины	2.4. Уреидопенициллины
метициллин	ампициллин	карбенициллин	азлоциллин
оксациллин	амоксициллин	тикарциллин	мезлоциллин
			пиперациллин
II. Цефалоспорины			
I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные	Парентеральные	Парентеральные	Парентеральные
цефалотин	цефуросим	цефтазидим ^	цефпиром
цефалоридин	Цефамандол	цефоперазон ^	цефипим
цефазолин	цефокситин*	цефтриаксон ^	
Оральные	цефотетан*	цефотаксим ^	
цефалексин	цефметазол*	цефтизоксим ^	
цефадроксил	Оральные	цефпирамид**	
цефрадин	Цефаклор	моксалактам	
	цефуросим-аксетил	Оральные	

Классификация современных БЛА (продолжение)

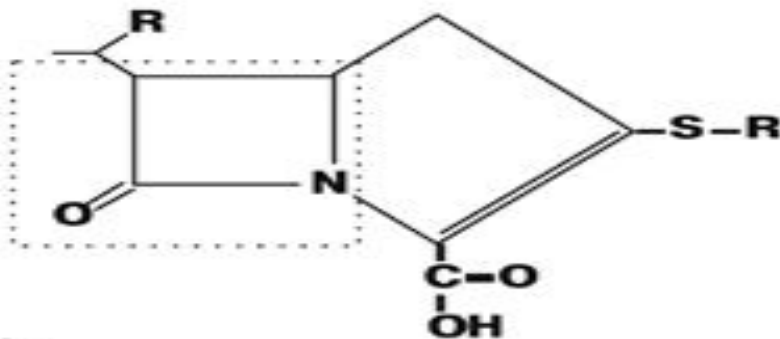
III. Комбинированные препараты	IV. Карбапенемы	V. Монобактамы
ампициллин/сульбактам	имипенем	азтреонам
амоксциллин/клавуланат	меропенем	
тикарциллин/клавуланат	эртапенем	
пиперациллин/тазобактам		
цефоперазон/сульбактам		



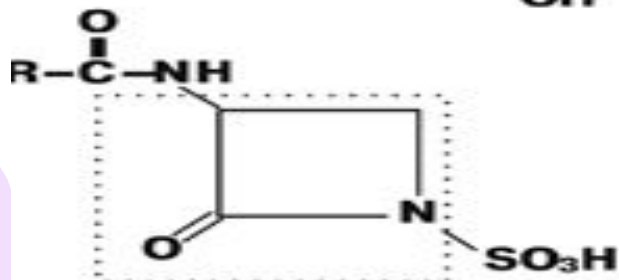
Пенициллины



Цефалоспорины

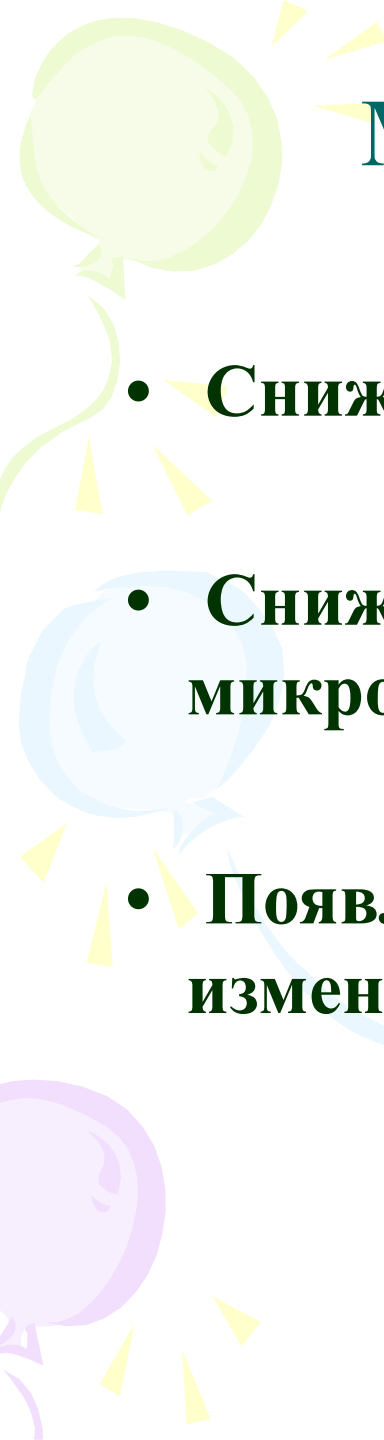


Карбапенемы



Монобактамы

Строение основных β -лактамных антибиотиков, применяющихся в настоящее время (пунктирной линией обозначено β -лактамное кольцо).



Механизмы приобретенной резистентности к БЛА

- **Снижение аффинности ПСБ к антибиотикам.**
- **Снижение проницаемости внешних структур микроорганизма.**
- **Появление новых бета-лактамаз или изменение характера экспрессии имеющихся.**

К практически важным свойствам бета-лактамаз относятся:

- **Субстратный профиль** (способность к преимущественному гидролизу тех или иных БЛА, например пенициллинов или цефалоспоринов или тех и других в равной степени).
- **Локализация кодирующих генов** (плазмидная или хромосомная). При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной наблюдают распространение резистентного клона.
- **Тип экспрессии** (конститутивный или индуцибельный). При конститутивном типе микроорганизмы синтезируют бета-лактамазы с постоянной скоростью, при индуцибельном количество синтезируемого фермента резко возрастает после контакта с антибиотиком (индукции).
- **Чувствительность к ингибиторам**. К ингибиторам относятся вещества бета-лактамной природы, обладающие минимальной антибактериальной активностью, но способные необратимо связываться с бета-лактамазами и, таким образом, ингибировать их активность (суицидное ингибирование). В результате при одновременном применении БЛА и ингибиторов бета-лактамаз последние защищают антибиотики от гидролиза.

Ферменты	Характеристика основных бета-лактамаз
Стафилококковые бета-лактамазы, плазмидные, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метициллина и оксациллина. Чувствительны к ингибиторам.
Плазмидные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий широкого спектра, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Чувствительны к ингибиторам.
Плазмидные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий расширенного спектра, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I - IV поколений. Чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий, класс А	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I - II поколений. Чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий, класс С	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I - III поколений.
Хромосомные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий, класс В	Эффективно гидролизуют практически все бета-лактамы, включая карбапенемы. Не чувствительны к ингибиторам.

Цефалоспорины

Занимают первое место среди всех антимикробных препаратов по частоте применения. Популярность этих антибиотиков объясняется наличием у них многих положительных качеств, в их числе:

- широкий спектр антимикробного действия с учетом всех препаратов этого класса, охватывающий практически все микроорганизмы, за исключением энтерококков, хламидий и микоплазм;
- бактерицидный механизм действия;
- устойчивость к бета-лактамазам стафилококков у препаратов I и II поколений и грамотрицательных бактерий у препаратов III и IV поколений;
- хорошая переносимость и небольшая частота побочных проявлений;
- простота и удобство дозирования.

Группа гликопептидов

- К гликопептидам относятся природные антибиотики - **ванкомицин и тейкопланин**.
- В настоящее время гликопептиды являются **препаратами выбора** при инфекциях, вызванных MRSA, MRSE, а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам.
- Гликопептиды оказывают **бактерицидное** действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и КНС действуют **бактериостатически**.
- Гликопептиды активны в отношении **грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов**: стафилококков, стрептококков, пневмококков, энтерококков, пептострептококков, листерий, коринебактерий, клостридий.
- Некоторые VRE (ванкомицин-резистентные энтерококки) сохраняют **чувствительность к тейкопланину**.

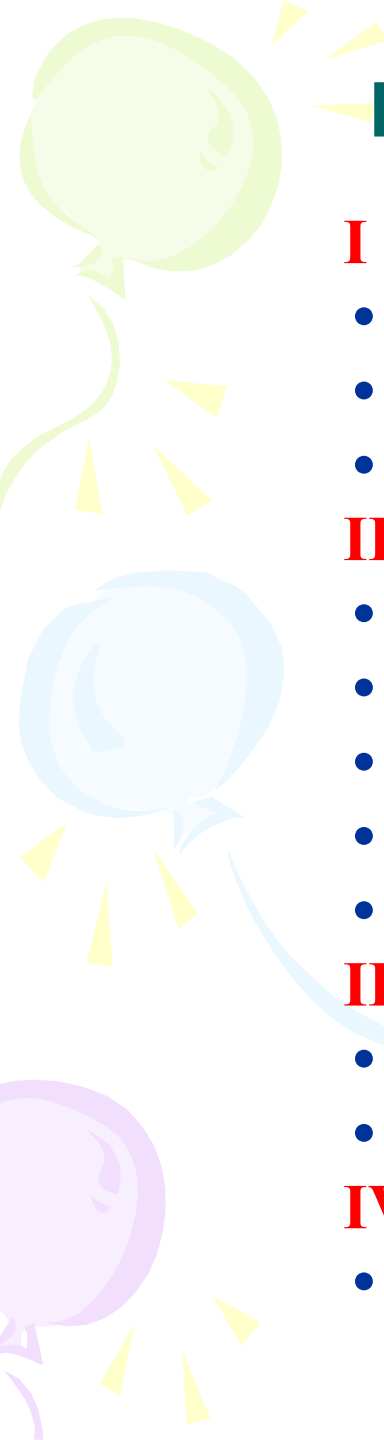
Применение ванкомицина внутривенно:

- **Системные стафилококковые и энтерококковые инфекции**
- эндокардит
- бактериемия
- **Локализованные стафилококковые и энтерококковые инфекции (госпитальные)**
- инфекция кожи и мягких тканей
- пневмония
- остеомиелит
- пластик-ассоциированные инфекции
- абсцессы паренхиматозных органов и др.
- Ванкомицин внутрь
- стафилококковый энтероколит
- псевдомембранозный колит

***АНТИБИОТИКИ,
подавляющие синтез
белка и нуклеиновых
кислот***

Группа хинолонов/фторхинолонов

- **Фторхинолоны** — группа лекарственных веществ, обладающих выраженной противомикробной активностью, широко применяющихся в медицине в качестве антибиотиков **широкого спектра** действия.
- По широте спектра противомикробного действия, активности, и показаниям к применению они действительно **близки к антибиотикам**, но отличаются от них по химической природе и происхождению.
- Фторхинолоны не имеют природного аналога).
- Хинолоны оказывают **бактерицидный эффект**.
- Ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки - **ДНК-гиразу и топоизомеразу IV**, нарушают синтез ДНК



Классификация хинолонов

I поколение:

- Налидиксовая кислота
- Оксолиновая кислота
- Пипемидовая (пипемидиевая) кислота

II поколение:

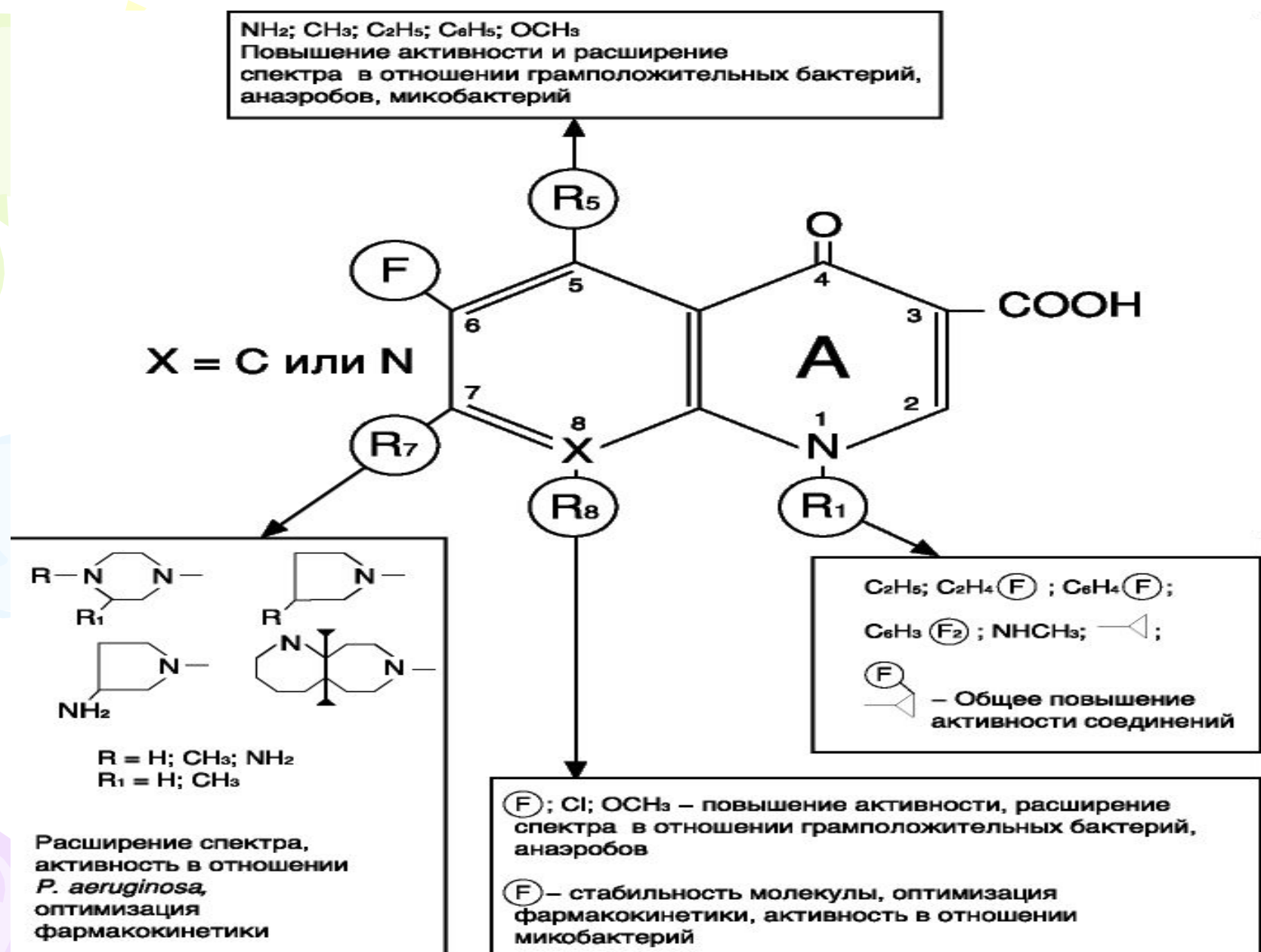
- Ломефлоксацин
- Норфлоксацин
- Офлоксацин
- Пефлоксацин
- Ципрофлоксацин

III поколение:

- Левофлоксацин
- Спарфлоксацин

IV поколение:

- Моксифлоксацин



Химическое строение фторхинолонов; важнейшие структурно-функциональные группировки (А-фрагмент пиридона, определяет основной механизм действия - ингибирование ДНК - гиразы)

Спектр активности хинолонов/фторхинолонов

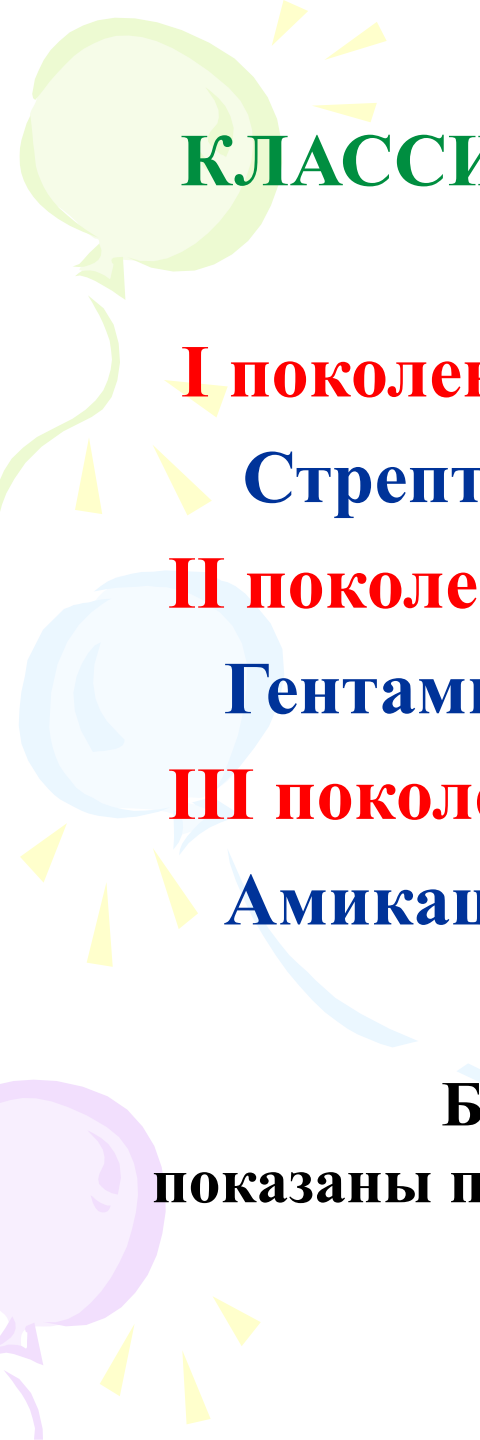
- **Хинолоны I** поколения преимущественно активны в отношении грамотрицательной флоры и не создают высоких концентраций в крови и тканях.
- **Фторхинолоны**, разрешенные для клинического применения с начала 80-х годов (**II поколение**), отличаются **широким спектром** антимикробного действия, включая стафилококки, высокой **бактерицидной активностью** и хорошей фармакокинетикой, что позволяет применять их для лечения инфекций различной локализации.
- Фторхинолоны, введенные в практику с середины 90-х годов (**III-IV поколение**), характеризуются более высокой активностью в отношении грамположительных бактерий (прежде всего пневмококков), **внутриклеточных патогенов**, анаэробов (**IV поколение**), а также еще более оптимизированной фармакокинетикой.
- Фторхинолоны обладают определенным **постантибиотическим эффектом**, который выражается в проявлении антимикробного действия после удаления из среды препарата; длительность постантибиотического эффекта зависит от вида микроорганизма и величины ранее действовавшей концентрации.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- Группа антибиотиков, общим в химическом строении которых является наличие в молекуле **аминосахара**, соединённого гликозидной связью с **аминоциклическим кольцом**.
- Основное клиническое значение аминогликозидов заключается в их активности в отношении **аэробных грамотрицательных бактерий**.
- Аминогликозиды являются **бактерицидными** антибиотиками
- Аминогликозиды образуют необратимые ковалентные связи с белками 30S-субъединицы бактериальных рибосом и **нарушают биосинтез белков в рибосомах**, вызывая разрыв потока генетической информации в клетке. Гентамицин так же может воздействовать на синтез белка, нарушая функции 50S-субъединицы рибосомы

Условия бактерицидной активности аминогликозидов

- **Необходимы аэробные условия** (наличие кислорода) как внутри бактериальной клетки-мишени, так и в тканях инфекционного очага. Аминогликозиды не действуют на анаэробные микроорганизмы, а также недостаточно эффективны в плохо кровоснабжаемых, гипоксемичных или некротизированных тканях, в полостях абсцессов и кавернах.
- Бактерицидная активность также сильно зависит от **pH среды**: они значительно менее эффективны в кислой или нейтральной среде, чем **в слабощелочной** (при pH около 7.5 или чуть выше).
- Активность снижается в **присутствии** ионов **кальция и магния**. Поэтому аминогликозиды недостаточно эффективны при остеомиелите и в очагах, подвергшихся кальцификации.
- Белки и фрагменты ДНК тканевого детрита, образующегося при нагноении и разрушении тканей, также снижают эффективность аминогликозидов, поскольку аминогликозиды относятся к препаратам, **сильно связывающимся с белками**.
- Аминогликозиды **не проникают внутрь клеток** животных организмов, поэтому не действуют на возбудителей, находящихся внутриклеточно, даже в тех случаях, когда в культуре, *in vitro*, возбудитель инфекции чувствителен к аминогликозидам. В частности, аминогликозиды неэффективны против шигелл, сальмонелл.



КЛАССИФИКАЦИЯ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

I поколение

Стрептомицин, канамицин и др.

II поколение

Гентамицин, сизомицин, тобромицин

III поколение

Амикацин

**Быстрое достижение бактерицидного эффекта,
показаны при резистентности к другим препаратам**

Спектр активности аминогликозидов

- **Стрептомицин** из-за высокой ототоксичности и нефротоксичности, а также из-за быстрого развития устойчивости большинства часто встречающихся возбудителей к нему стали применять почти исключительно в составе комбинированных режимов специфической химиотерапии **туберкулёза**, а также некоторых редких, почти ликвидированных в настоящее время инфекций, таких, как чума, а основным применяемым аминогликозидом в остальных клинических ситуациях на долгое время стал **канамицин**.
- В настоящее время основными, наиболее часто применяемыми, аминогликозидными антибиотиками являются **препараты II поколения**, в частности, **гентамицин**.
- Аминогликозид **III поколения амикацин** рассматривается в настоящее время как **препарат резерва**, который нежелательно назначать широко и часто, чтобы предотвратить распространение устойчивости возбудителей к нему. Устойчивость возбудителей к амикацину пока распространена мало. Перекрёстная устойчивость с другими аминогликозидами неполная, и часто возбудители, устойчивые к аминогликозидам II поколения, остаются чувствительными к амикацину.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ, ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Биосинтетические Окситетрациклин, тетрациклин
(вытеснены полусинтетическими)

Полусинтетические Доксициклин, миноциклин

- Активны в отношении грам+ и грам- бактерий, а также микоплазм и **внутриклеточных паразитов**. Имеют большое значение в качестве средств лечения холеры, туляремии, бруцеллёза.
- В условиях *in vitro* резистентность микробов к одному из тетрациклинов сопровождается перекрёстной устойчивостью к другим антибиотикам этой группы, что объясняется близостью их химического строения и механизма действия. Практически не обнаруживаются штаммы микроорганизмов, сохранившие чувствительность к одному из тетрациклинов при развитии устойчивости к другому

ХЛОРАМФЕНИКОЛ (левомицетин)

Препарат действует на многие грам+ и грам- бактерий, **внутриклеточных паразитов**. Эффективен в отношении Грам(-) анаэробов, действует на штаммы бактерий, устойчивые к пенициллину, стрептомицину, сульфаниламидам. В обычных дозах действует бактериостатически.

Группа макролидов

- Антимикробное действие макролидов обусловлено **нарушением синтеза белка на этапе трансляции** в клетках чувствительных микроорганизмов, ингибируются реакции транслокации и транспептидации. В результате приостанавливается процесс формирования и наращивания пептидной цепи. Связывание макролидов с 50S-субъединицей возможно на любой стадии рибосомального цикла.
- Характер антимикробного действия макролидов обычно является **бактериостатическим**. В определенной степени он зависит от концентрации антибиотика в очаге инфекции, вида микроорганизма, фазы его развития и степени микробной обсемененности.
- В высоких концентрациях (в 2-4 раза превышающих МПК) и особенно в отношении тех микроорганизмов, которые находятся в фазе роста, макролиды могут оказывать **бактерицидное действие**. Подобным образом они действуют на **β-гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, менингококк, возбудителей коклюша и дифтерии**. В то же время против **золотистого стафилококка** макролиды в большинстве случаев проявляют **бактериостатический эффект**.

Классификация макролидов



Условия активности макролидов

**Антимикробная
активность**

**щелочная
среда
(pH 7,5-8,5)**

**пониженное
содержание
CO₂**

**различное
содержание в
среде катионов
Ca и Mg.**

Группа линкозамидов

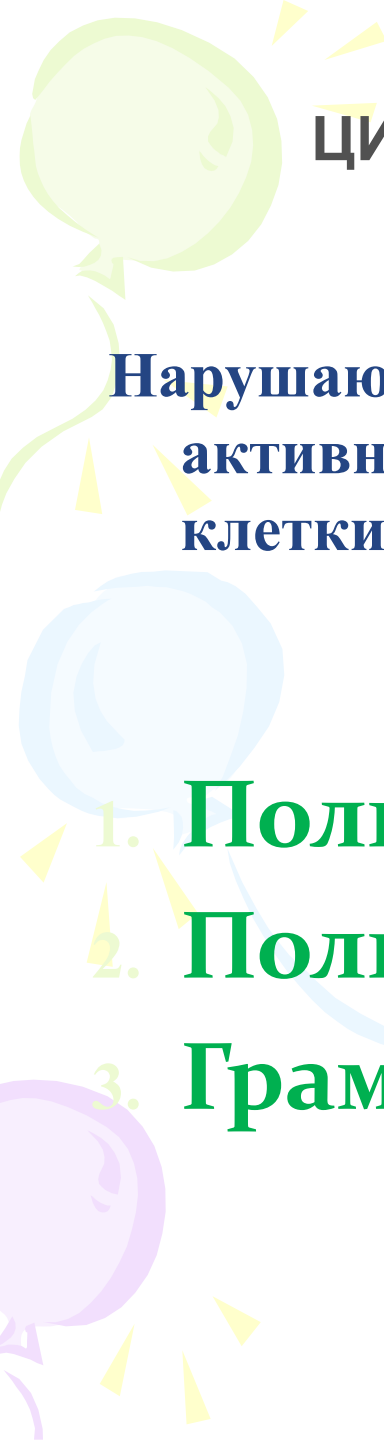
- В группу линкозамидов входят природный АМП **линкомицин** и его полусинтетический аналог **клиндамицин**, обладающие **узким спектром** антимикробной активности.
- Используются при инфекциях, вызванных **грамположительными** кокками (преимущественно в качестве препаратов второго ряда) и **неспорообразующей анаэробной** флорой.
- У микрофлоры, особенно стафилококков, довольно быстро развивается **резистентность** к линкозамидам, перекрестная к обоим препаратам. Возможна перекрестная резистентность с макролидами.
- Линкозамиды оказывают **бактериостатическое** действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов могут проявлять **бактерицидный эффект**.
- Линкозамиды распределяются в **большинстве тканей и сред** организма, за исключением СМЖ (плохо проходят через ГЭБ). Высокие концентрации достигаются в бронхолегочном секрете, костной ткани, желчи. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

РИФАМПИЦИН

- Рифампицин является антибиотиком **широкого спектра действия**. Он активен в отношении **микобактерий туберкулеза и лепры**, действует на грамположительные (особо стафилококки) и грамотрицательные (менингококки, гонококки) кокки, менее активен в отношении грамотрицательных бактерий.
- **Устойчивость** к рифампицину развивается быстро. Перекрестной устойчивости с другими антибиотиками не наблюдается (за исключением рифамицина).
- Основным показанием к применению является туберкулез легких и других органов.
- Кроме того, используют при различных формах лепры и воспалительных заболеваниях легких и дыхательных путей: бронхите, пневмонии, - вызываемых полирезистентными стафилококками; при остеомиелите; инфекциях моче- и желчевыводящих путей; острой гонорее и других заболеваниях, вызванных чувствительными к рифампицину возбудителями.
- В связи с быстрым развитием устойчивости микроорганизмов рифампицин назначают при нетуберкулезных заболеваниях только в тех случаях, **если неэффективны другие антибиотики**.

***АНТИБИОТИКИ, нарушающие
функции
клеточных мембран***

- **Полимиксины** — группа бактерицидных антибиотиков, обладающих узким спектром активности против **грамотрицательной флоры**.
- Основное клиническое значение имеет активность полимиксинов в отношении *P. aeruginosa*.
- По химической природе это **полиеновые соединения**, включающие остатки полипептидов.
- В обычных дозах препараты этой группы действуют **бактериостатически**, в высоких концентрациях — оказывают **бактерицидное** действие.
- Из препаратов в основном применяются **полимиксин В** и **полимиксин М**.
- Обладают выраженной **нефро- и нейротоксичностью** .



ИНГИБИТОРЫ ФУНКЦИИ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

Нарушают проницаемость ЦПМ, приводят к активному выходу белков из бактериальной клетки.

- 1. Полимиксины**
- 2. Полиеновые антибиотики**
- 3. Грамицидины**

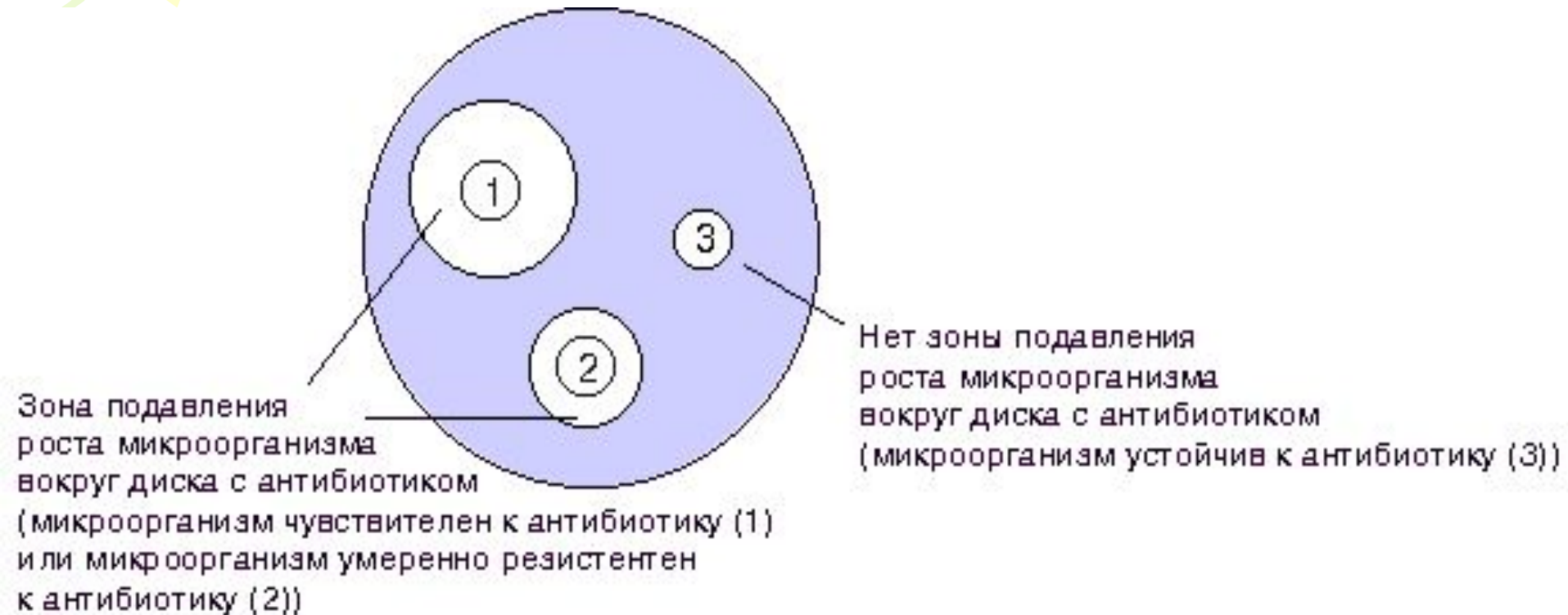
Антимикробные препараты выбора

Микроорганизмы	Препараты 1-го ряда	Препараты 2-го ряда	Альтернативные средства
Acinetobacter	Имипенем или меропенем	—	Ципрофлоксацин Офлоксацин, цефтазидим, АМП/СБ
Enterobacter spp.	Цефепим	Имипенем, меропенем	Ципрофлоксацин, офлоксацин, амикацин
Enterococcus faecalis	Ампициллин (пенициллин G) + гентамицин (амикацин)	Ванкомицин + гентамицин, Тейкопланин + гентамици	Линезолид
Enterococcus faecium	Ванкомицин + гентамицин	Тейкопланин + гентамицин	Линезолид
Escherichia coli	ЦС II–IV	Ципрофлоксацин, офлоксацин, пифлоксацин, левофлоксацин	АГ, ко-тримоксазол, АМО/КК, азтреонам, имипенем, меропенем, ТИК/КК

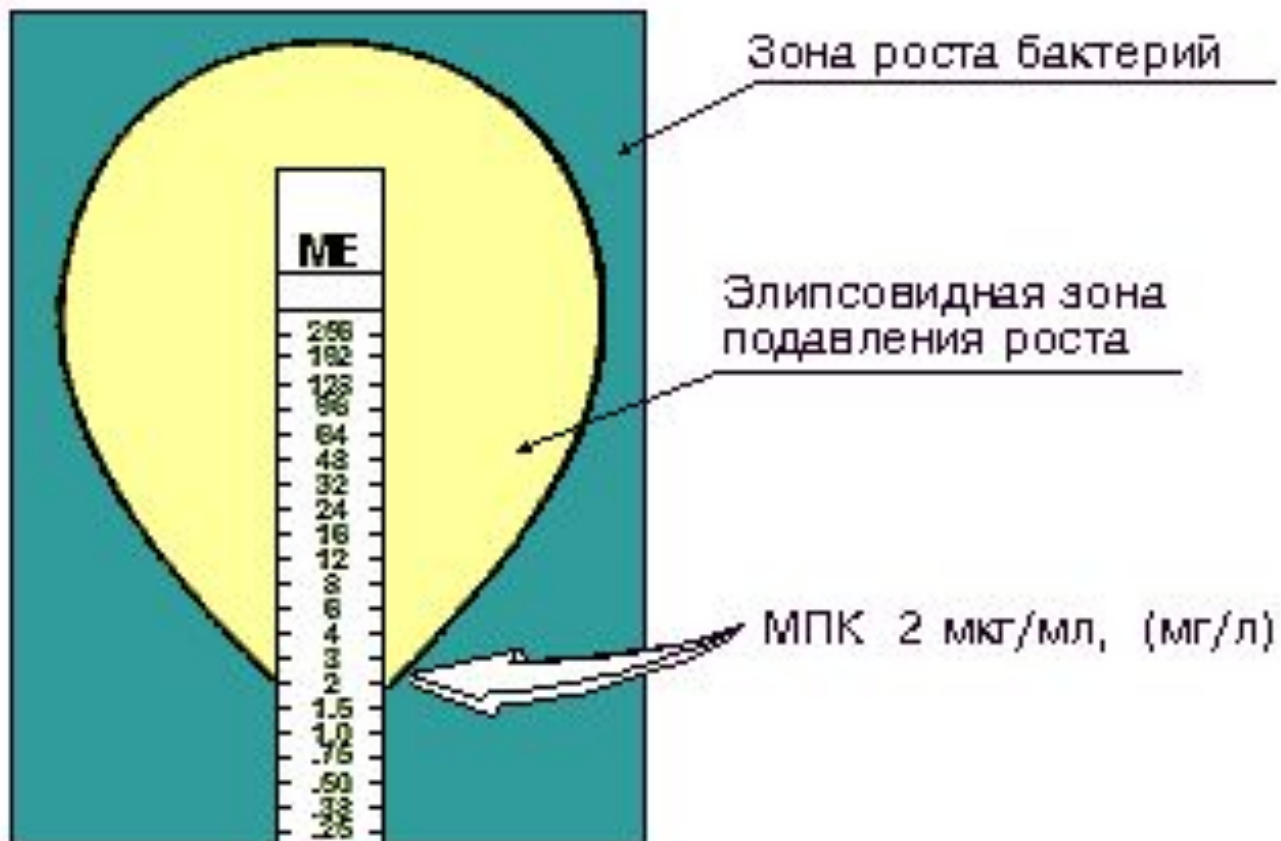
Антимикробные препараты выбора (продолжение)

Klebsiella pneumoniae			
Внебольничные штаммы	АМО/КК	Фторхинолоны	Цефепим, имипенем, меропенем, ТИК/КК
Госпитальные штаммы	Имипенем Меропенем	–	Цефепим, ЦП/СБ
Neisseria meningitidis	Пенициллин G	ЦС III	Хлорамфеникол, ко-тримоксазол, фторхинолоны
Pseudomonas aeruginosa	Цефтазидим + амикацин	Ципрофлоксацин (+ амикацин) Цефипим + амикацин Меропенем	Цефепим, цефоперазон, офлоксацин, имипенем, азтреонам, полимиксин, (все + амикацин)
Staphylococcus aureus метициллинчувствительный	Оксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин	ЦС I–II , АМО/КК	Линкомицин, клиндамицин ко-тримоксазол, макролиды рифампицин, фузидиевая кислота
метициллинрезистентный	Ванкомицин, тейкопланин, линезолид	Рифампицин, фузидиевая кислота	Фторхинолоны Ко-тримоксазол
Staphylococcus epidermidis ЦС I	II, оксациллин в/в	Ванкомицин, тейкопланин, линезолид	Фторхинолоны

Определение чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом.



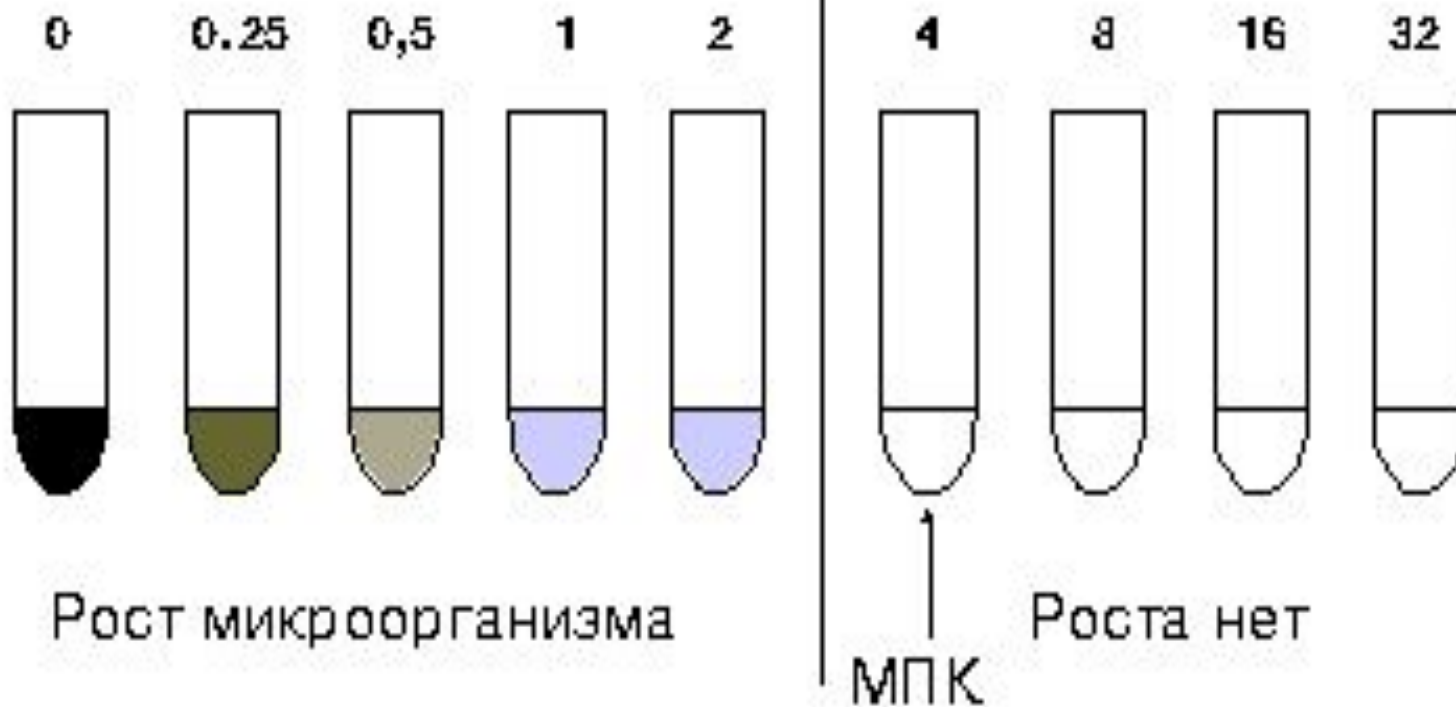
Определение чувствительности микроорганизмов с помощью Е-тестов.



Определение значения МПК методом разведения в жидкой питательной среде.

Концентрация антибиотика (мг/л)

Контроль



Критерии интерпретации чувствительности бактерий

Категория чувствительности микроорганизма	Микробиологическая характеристика	Клиническая характеристика
Чувствительный	Не имеет механизмов резистентности	Терапия успешна при использовании обычных доз
С промежуточной резистентностью	Субпопуляция, находящаяся между чувствительной и резистентной	Терапия успешна при использовании максимальных доз или при локализации инфекции в местах, где антибиотик накапливается в высоких концентрациях
Резистентный	Имеет механизмы резистентности	Нет эффекта от терапии при использовании максимальных доз

Диспенсер дисков с антибиотиками



Ускоренные и экспресс-методы определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам

- 1. выявлении изменений ферментативной активности бактерий;**
- 2. выявлении изменений окислительно-восстановительного потенциала среды развивающимися микроорганизмами;**
- 3. цитоморфологической оценке изменений бактериальных клеток и формирования микроколоний;**
- 4. определении изменений оптической плотности среды растущей популяцией или включения радиоизотопов в микробные клетки;**
- 5. использовании специальных питательных сред с ростовыми стимуляторами .**

Современные методы определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам

- Принципиально новый метод экспрессного определения лекарственной устойчивости микроорганизмов разработан на основе использования реакции ДНК-ДНК гибридизации. Принцип метода заключается в применении **ДНК-зондов**, выявляющих у микробов генетические детерминанты, кодирующие плазмидную или хромосомную резистентность микробной популяции к определенным типам или группам антибиотиков. ДНК-зонды метятся радиоактивной, люминесцентной или ферментной меткой. При использовании ДНК-зондов не требуется выделение чистой культуры микробов или подращивания материала на питательных средах, что значительно сокращает сроки исследования.
- Чувствительность реакции ДНК-ДНК гибридизации может быть значительно повышена при предварительном использовании полимеразной цепной реакции, в которой за 30-40 циклов в течение часа из одного ДНК-фрагмента можно получить до 10^8 ампликонов. После накопления ДНК и ее рестрикции эндонуклеазами генетический анализ фрагментов проводят в реакции ДНК-ДНК гибридизации. Благодаря высокой специфичности и чувствительности совместного применения полимеразной цепной реакции и метода молекулярной гибридизации обеспечивается возможность получения результатов в течение **6-8 часов** от начала исследования нативного материала.