

Классификация антимикробных препаратов. Подбор АБК для лечения



КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

• По

происхождению:

Способ получения	Продуцент	Примеры
<ul style="list-style-type: none">• Природные• (биосинтетические)	<ul style="list-style-type: none">• Собственно бактерии• Актиномицеты • Грибы	<ul style="list-style-type: none">• Грамицидин С, полимиксин• Стрептомицин, эритромицин, тетрациклины и др.• Бензилпенициллин, цефалоспорины, фузидиевая кислота
<ul style="list-style-type: none">• Полусинтетические• (комбинация биосинтеза и химического синтеза)	<ul style="list-style-type: none">• Продукты модификации молекул природных антибиотиков	<ul style="list-style-type: none">• Оксациллин, ампициллин, гентамицин, рифампицин и др.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

• По типу действия на м/о:

▣ Бактерицидные - необратимо связываются с клеточными мишенями, вызывая гибель чувствительных к ним микроорганизмов.

▣ Бактериостатические - ингибируют рост и размножение микробных клеток, но при удалении антибиотика

• По спектру антимикробной активности:

- ▣ Антибактериальные
- ▣ Противогрибковые
- ▣ Антипротозойные

Таблица 2. Антибиотики (механизм действия)

Бактерицидные		Бактериостатические
Ингибиторы синтеза компонентов микробной стенки	Ингибиторы функции цитоплазматической мембраны	Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот или белка
Пенициллины Цефалоспорины Карбапенемы Ванкомицин Фторхинолоны	Полимиксины Полиеновые	Хлорамфеникол, макролиды (дифтерийная и коклюшная палочки, стрептококк и бактерициден), линкомицин, клиндамицин, линезолид, ванкомицин (энтеро-, стрепто-, стафилококки, коагулаза (-))
	Аминогликозиды	

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

По спектру действия:

- 1) с преимущественным действием на ***Грам +*** м/о (линкозамиды, биосинтетические пенициллины, цефалоспорины 1-го поколения, макролиды, ванкомицин, линкомицин);
- 2) с преимущественным действием на ***Грам -*** м/о (монобактамы, циклические полипептиды, цефалоспорины 3-го поколения);
- 3) ***широкого спектра*** действия (аминогликозиды, левомицетин, тетрациклины, полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (ампициллин, азлоциллин и др.) и цефалоспорины 2-го поколения).
- 4) ***Противотуберкулезные*** антибиотики (стрептомицин, рифампицин, флоримицин).
- 5) ***Противогрибковые*** антибиотики (нистатин, леворин, гризеофульвин, амфотерицин В, кетоконазол, анкотил, дифлюкан и др.).

По кислотоустойчивости на:

кислотоустойчивые – могут
применяться перорально, например,
феноксиметил-пенициллин;

кислотоНЕустойчивые – предназначены
только для парентерального применения,
например, ***бензилпенициллин***.

- Основные группы антимикробных препаратов для системного применения в настоящее время это ***Бета-лактамы антибиотики.*** Из всех антимикробных препаратов наименее токсичны, т.к., нарушая синтез клеточной стенки бактерий, *не имеют мишени в организме человека и животных.*

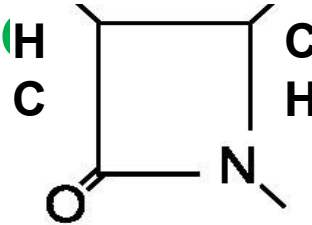
Основные группы бета-лактамовых антибиотиков:

- *пенициллины,*
- *монобактамы,*
- *цефалоспорины,*
- *карбапенемы.*

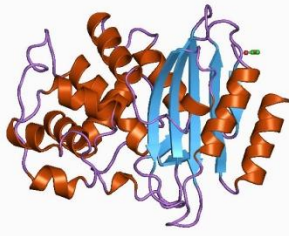
Бета-лактамы составляют 70 % всех используемых антибиотиков.

- При наличии чувствительности к ним возбудителей их применение наиболее предпочтительно.

- Бета-лактамы — это группы антибиотиков, в химической формуле которых имеется бета-лактамное кольцо. Оно выглядит в

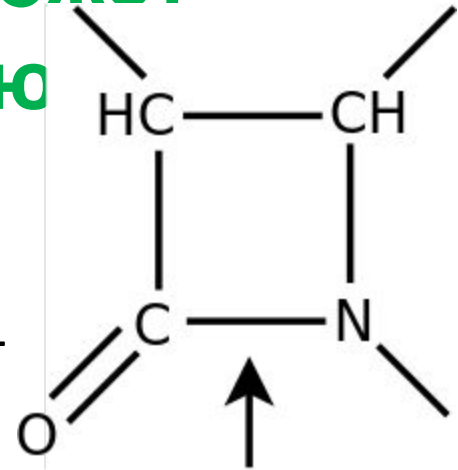


- Этим кольцом антибиотик соединяется с ферментом микроба, участвующим в синтезе пептидогликана - основного компонента клеточной стенки.
- После образования этой связи, его синтез становится невозможным.



- Однако бактерии стали – вырабатывать ферменты (бета-лактамазы), которые соединяясь с бета-лактамным кольцом антибиотика делают его неактивным. В результате антибиотик не может воздействовать на бактерию

Показана связь в Бета-лактамном кольце, подвергая гидролизу бета-лактамазами



- Однако если у бактерий высокая способность к выработке бета-лактамаз, то под действием антибиотиков формируются антибиотикорезистентные штаммы.
- Поэтому на одни бактерии антибиотик действует, а на другие нет.

**Широкий спектр действия среди
лактамных антибиотиков имеют
карбапенемы, их используют как
препараты резерва – только при
инфекциях, *резистентных* к пенициллинам
и цефалоспорином, а также при
госпитальных и полимикробных инфекциях.**

- **Антибиотики других групп** имеют различные механизмы действия.

Бактериостатические препараты нарушают этапы **синтеза белка** на рибосомах, **бактерицидные** – нарушают либо целостность цитоплазматической мембраны, либо процесс синтеза ДНК и РНК. Они **имеют мишень в организме** человека или животного, поэтому по сравнению с лактамными препаратами **более токсичны**, и должны использоваться только при невозможности

Синтетические антибактериальные препараты

- также имеют различные механизмы действия: ингибирование ДНК-гидразы, нарушение включения ПАБК (парааминобензойная кислота) в ДГФК (дигидрофолиевая кислота) и т.д.
- Их рекомендуют к применению при невозможности использования бета-лактамовых антибиотиков.

2. Интерпретация результатов микробиологической диагностики

Для рационального подбора антимикробной терапии абсолютно необходима микробиологическая диагностика. При этом **важно** соблюдать правила отбора, транспортировки и хранения исследуемого материала.

Эффективность микробиологической диагностики **зависит** от **правильной интерпретации результатов.**

Считается, что **выделение патогенных микроорганизмов даже в малых количествах** всегда позволяет отнести их к истинным возбудителям заболевания.

Условно патогенный микроорганизм считают возбудителем болезни, если его выделяют из стерильных сред организма, или в большом количестве из сред, не характерных для его обитания.

В противном случае он является представителем нормальной аутофлоры либо контаминирует исследуемый материал

Гораздо сложнее интерпретировать результаты микробиологического исследования

- **при высеивании нескольких видов микроорганизмов.** В таких случаях ориентируются на **количественное соотношение потенциальных возбудителей.** Чаще значимыми в этиологии данного заболевания бывают 1-2 из них. Следует иметь в виду, что вероятность равной этиологической значимости более чем 3 различных видов микроорганизмов незначительна.

3. Определение чувствительности отдельных групп бактерий к АБП и интерпретация результатов

Устойчивость бактерий к антибиотикам (антибиотикорезистентность) является неизбежным следствием их широкого клинического применения.

Механизм устойчивости - ферментная инактивация антимикробных препаратов.

❖ В качестве инактивирующих ферментов известны представители гидролаз:

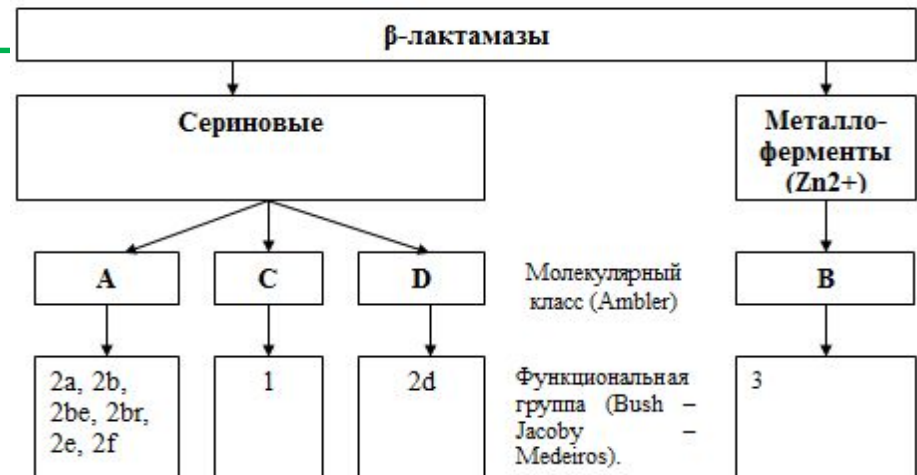
бета-лактамазы, катализирующие расщепление бета-лактамного кольца у пенициллинов, цефалоспоринов и других бета-лактамов (монобактамов, карбапенемов и т.д.),

эстеразы, воздействующие на эритромицин и некоторые другие антибиотики близкой к нему структуры.

❖ Другая группа инактивирующих ферментов — **трансферазы**. К ним принадлежат левомецетин-(хлорамфеникол-)-ацетилтрансферазы, аминогликозидацетил-, фосфо- или аденилилтрансферазы и фосфотрансферазы,

Механизм устойчивости - ферментная инактивация антимикробных препаратов.

- β-лактамазы, продуцируемые Грам + бактериями выделяются из клетки в межклеточное пространство, а продуцируемые Грам – бактериями не покидают клетку и циркулируют между наружной и внутренней мембранами.
- Все известные в настоящее время β-лактамазы делят на 4 молекулярных класса, в пределах которых ферменты характеризуются общностью свойств и выраженной г



β-лактамазы

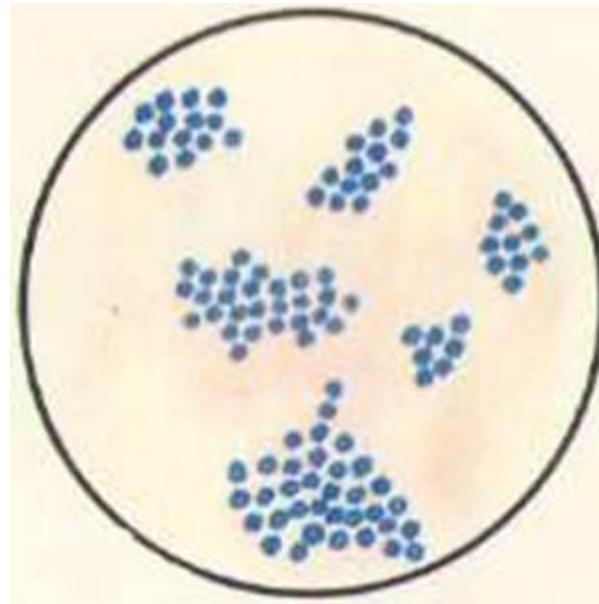
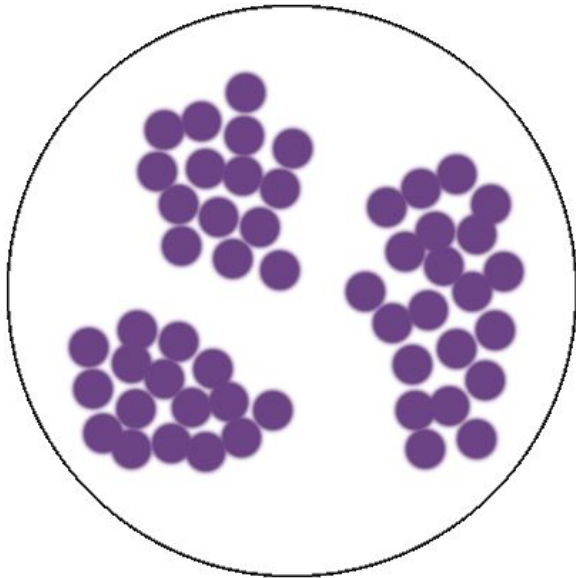
- Наибольшее значение для клинической практики имеют **плазмидные β - лактамазы расширенного спектра Грам- бактерий (БЛРС)**, поскольку они способны разрушать цефалоспорины III и, в меньшей степени, IV поколения.
- **Рутинные методы оценки чувствительности к АБП очень часто не выявляют этот механизм устойчивости.**
- Чаще всего БЛРС встречаются у м-ов рода *Klebsiella*, достаточно часто у *E.coli* и *Proteus spp.*, реже у других Грам – бактерий.
- В России в отдельных леч. учрежд-ях частота распрост-ран-ти этих ферментов среди клебсиелл достигает 60%



Подбор АБП для лечения на основе определения зоны задержки роста (оценки фенотипа) широко используют, но более информативным для выявления **того или иного механизма устойчивости**, в т.ч. и генетической, является использование **маркера**.



- Примером является использование **оксациллина** в качестве маркера устойчивости *Staphylococcus spp.* ко всем **бета-лактамым антибиотикам** связанной с наличием *tesA* гена.



АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

•ОКСАЦИЛЛИН

Спектр активности



□ В отличие от других антибиотиков группы пенициллина **устойчив к действию пенициллиназы** (из группы β -лактамаз), которую продуцируют 80-90% шт. *S.aureus*. В остальном антибактериальный спектр такой же, как у пенициллина, но степень активности значительно меньше.

□ В стационарах, распространены шт. *S.aureus*, устойчивые к оксациллину (метициллину*). Они известны под названием **MRSA** (methicillin-resistant *S.aureus*) и характеризуются полирезистентностью.*Метициллин-первый пенициллиназоустойчивый пенициллин. Снят с произв-ва ввиду отсутствия преимущества перед оксациллином.



- При подборе АБП -важной особенностью, являются **закономерности перекрестной резистентности бактерий** к различным представителям одной группы АБП.
- На практике **достаточно оценивать чувствительность только к одному АБП данной подгруппы**, то есть использовать только один диск из АБП.

Определение чувствительности к АБП представителей семейства Enterobacteriaceae

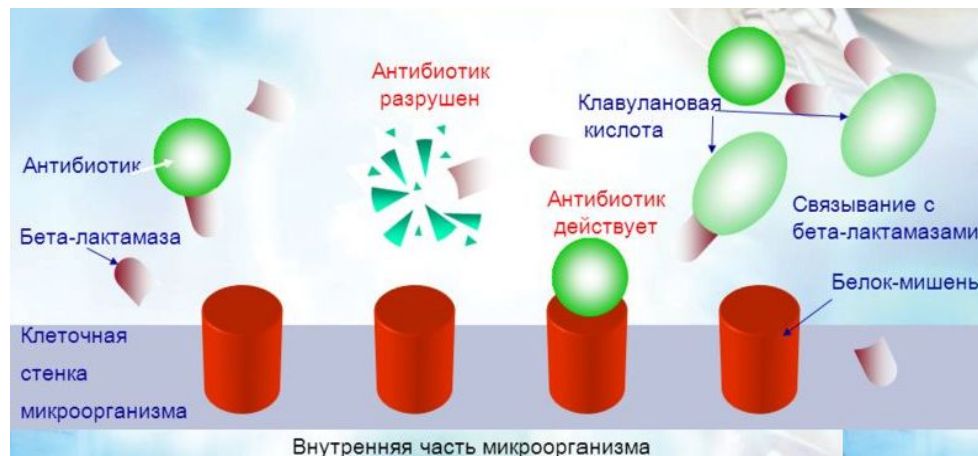
Основу лечения **внекишечных инфекций**, вызываемых представителями семейства *Enterobacteriaceae*, составляют **бета-лактамы антибиотики**. При подборе АБП для лечения особенно важно **выявлять шт. микроорганизмов**, вырабатывающих **бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)**, которые разрушают пенициллины и цефалоспорины.

**Часть микроорганизмов продуцентов
БЛРС по методу дисков м.б.
чувствительными, но на практике при
инфекциях, вызываемых такими
микроорганизмами они *не достаточно*
чувствительны *к цефалоспорином* II-IV
поколений.**

**Ингибиторы бета-лактамаз -
*клавулановая кислота, сульбактам и
тазобактам.***

Ингибиторы бета-лактамаз

- ❑ Ингибиторы бета-лактамаз представляют собой бета-лактамные структуры, которые **необратимо** связываются с ферментами, сами при этом разрушаясь, вследствие чего они получили название суицидных ингибиторов.
- ❑ В настоящее время клиническое значение имеют три таких ингибитора: **клавулановая кислота (клавуланат)** и два производных пенициллановой кислоты — **сульбактам и тазобактам**.
- ❑ Они входят в состав комбинированных препаратов, содержащих пенициллиновый антибиотик (ампициллин, амоксициллин, пиперациллин, тикарциллин) и один из ингибиторов β -лактамаз. Такие препараты получили название *ингибиторозащищенных пенициллинов* (АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ (КО-АМОКСИКЛАВ) = Аугментин, Амоксиклав; АМПИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТАМ = Уназин, Сулациллин; ТИКАРЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ = Тиментин; ПИПЕРАЦИЛЛИН/ТАЗОБАКТАМ = Тазоцин
- ❑ Применяется также комбинация цефалоспорина III поколения цефоперазона с сульбактамом (сульперазон).



энтеробактерий оказывается резистентен к цефалоспорином III поколения, а при добавлении к этим препаратам ингибиторов бета-лактамаз **демонстрирует чувствительность**, то данный штамм идентифицируется как **БЛРС** - *продуцирующий*.

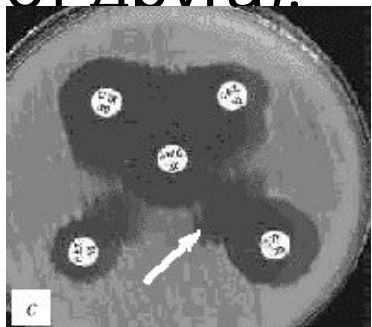
Оценка уровня бета-лактамазной активности позволит до 30% сократить необоснованное использование бета-лактамных антибиотиков, антибактериальных препаратов из группы

Выявление бета-лактамазной активности на среде с пенициллином и индикатором фенолрот

- Среда с пенициллином и индикатором фенолрот после инкубирования чистой культуры бактерий.
- Под действием бета-лактамазы пенициллин превращается в кислоту и исходный красный цвет индикатора меняется на желтый
- Желтый цвет – положительный результат, красный – отрицательный



Различные фенотипические методы для обнаружения продукции **БЛРС**, основаны на эффекте ингибирования их активности в присутствии клавулановой кислоты. Метод "двойных дисков" - вариант классического дискодиффузионного метода определения чувствительности к АБП, который позволяет **обнаружить продукцию БЛРС** по наличию расширенной зоны подавления роста вокруг диска с **цефалоспорином III** поколения напротив диска, содержащего клавулановую кислоту (синергизм отмечается в участке пересечения зон диффузии двух дисков, расположенных на небольшом расстоянии друг от друга).



- 1 – цефотаксим - **цефалоспорин III**
- 2 – амоксицилин/клавулановая кислота

