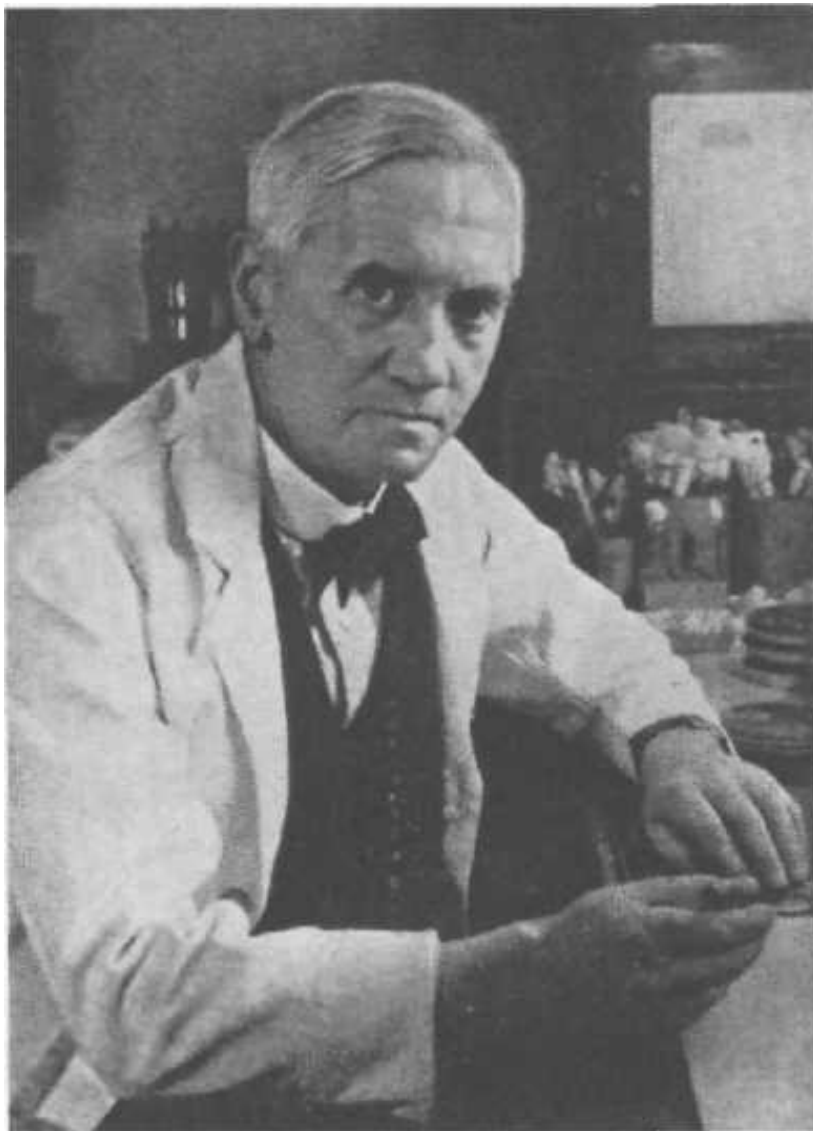


АНТИБИОТИКИ



А. ФЛЕМИНГ (1881 — 1955)

В 1929 г. открыл пенициллин. В очищенном виде пенициллин был получен в 1940 г. Х. В. Флори и Э. Б. Чейном.



**ЗИНАИДА
ВИССАРИОНОВНА
ЕРМОЛЬЕВА
(1898—1974)**

**Автор первого
советского
пенициллина
(1942).**

- **Антибиотики** — это химические соединения биологического происхождения, оказывающие повреждающее или губительное действие на микроорганизмы в очень низких концентрациях по принципу антибиоза (биологического антагонизма).
- **Источники получения антибиотиков:**
 1. Плесневые грибы (пенициллин)
 2. Актиномицеты (стрептомицины, тетрациклины и др.)
 3. Бактерии (полимиксины, грамицидин)
 4. Грибы (фузидин)
 5. Лишайники (усниновая кислота)
 6. Растения (иманин, рафанин, фитонциды)
 7. Животные (экмолин, эритрин, лизоцим и др.)
 8. Синтетические аналоги природных антибиотиков (оксацилин, доксициклин).

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

- По происхождению:

Способ получения	Продуцент	Примеры
- Природные (биосинтетические)	- Собственно бактерии - Актиномицеты - Грибы	- Грамицидин С, полимиксин - Стрептомицин, эритромицин, тетрациклины и др. - Бензилпенициллин, цефалоспорины, фузидиевая кислота
- Полусинтетические (комбинация биосинтеза и химического синтеза)	Продукты модификации молекул природных антибиотиков	Оксациллин, ампициллин, гентамицин, рифампицин и др.
Синтетические	Аналоги природных антибиотиков, синтезированных химическим путем	Левомецетин, амикацин

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

- По спектру антимикробной активности:

- Антибактериальные
- Противогрибковые
- Антипротозойные

- По типу действия:

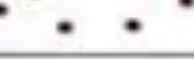
- **бактерицидные** - необратимо связываются с клеточными мишенями, вызывая гибель чувствительных к ним микроорганизмов.
(пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, рифампицин, полимиксины и др.);
- **бактериостатические** - ингибируют рост и размножение микробных клеток, но при удалении антибиотика жизнедеятельность возбудителей восстанавливается (макролиды, тетрациклины, линкомицин, хлорамфеникол и др.).

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

По спектру действия:

- 1) с преимущественным действием на **грамположительные** микроорганизмы (линкозамиды, биосинтетические пенициллины, цефалоспорины 1-го поколения, макролиды, ванкомицин, линкомицин);
- 2) с преимущественным действием на **грамотрицательные** микроорганизмы (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.).

Виды бактерий

ТОНКОСТЕННЫЕ, ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ		ТОЛСТОСТЕННЫЕ, ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ	
Менингококки		Пневмококки	
Гонokokки		Стрептококки	
Вейлонеллы		Стафилококки	
Палочки		Палочки	
Вибрионы		Бациллы*	
Кампилобактерии, Хеликобактерии		Клостридии*	
Спириллы		Коринебактерии	
Спирохеты		Микобактерии	
Риккетсии		Бифидобактерии	
Хламидии		Актиномицеты	

*Расположение спор: 1 – центральное, 2 – субтерминальное, 3 – терминальное.

Классификация

1. Бета-лактамные антибиотики

1.1 Пенициллины

1.2 Цефалоспорины

1.3 Карбапенемы

1.4 Монобактамы

2. Макролиды и азакиды

3. Тетрациклины

4. Левомецетин

5. Аминогликозиды

6. Полипептиды

7. Гликопептиды

8. Полиены

9. Анзамицины (рифамицины)

10. Линкозамиды

11. Антрациклины

12. Антибиотики

разных групп

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

- выделяют антибиотики первой очереди (пенициллины, макролиды, аминогликозиды), второй очереди (цефалоспорины, полусинтетические аминогликозиды, аугментин и пр.) и резервные (фторхинолоны, карбопенемы).
- Выделяют антибиотики короткого и пролонгированного действия. Так, для поддержания бактерицидной концентрации в плазме пенициллин следует вводить каждые 4 часа, а роцефин (цефалоспорин 3 поколения) - 1 раз в сутки.
- По токсичности разделяют ото-, нефро-, гепато-, нейротоксичные и т. д.
- Выделяют антибиотики со строго регламентированной дозой применения (линкозамины, аминогликозиды и пр.) и препараты, дозу которых можно увеличивать в зависимости от выраженности инфекционного процесса (пенициллины, цефалоспорины).

Бактериальная клетка

Мезосома
Клеточная
стенка
Ядерный
аппарат

Цитоплазматиче-
ская мембрана

Полисома

Рибосомы

Нарушение синтеза
клеточной стенки

Нарушение проницаемости
цитоплазматической
мембраны

Нарушение синтеза
РНК

Нарушение синтеза
белка на уровне
рибосом

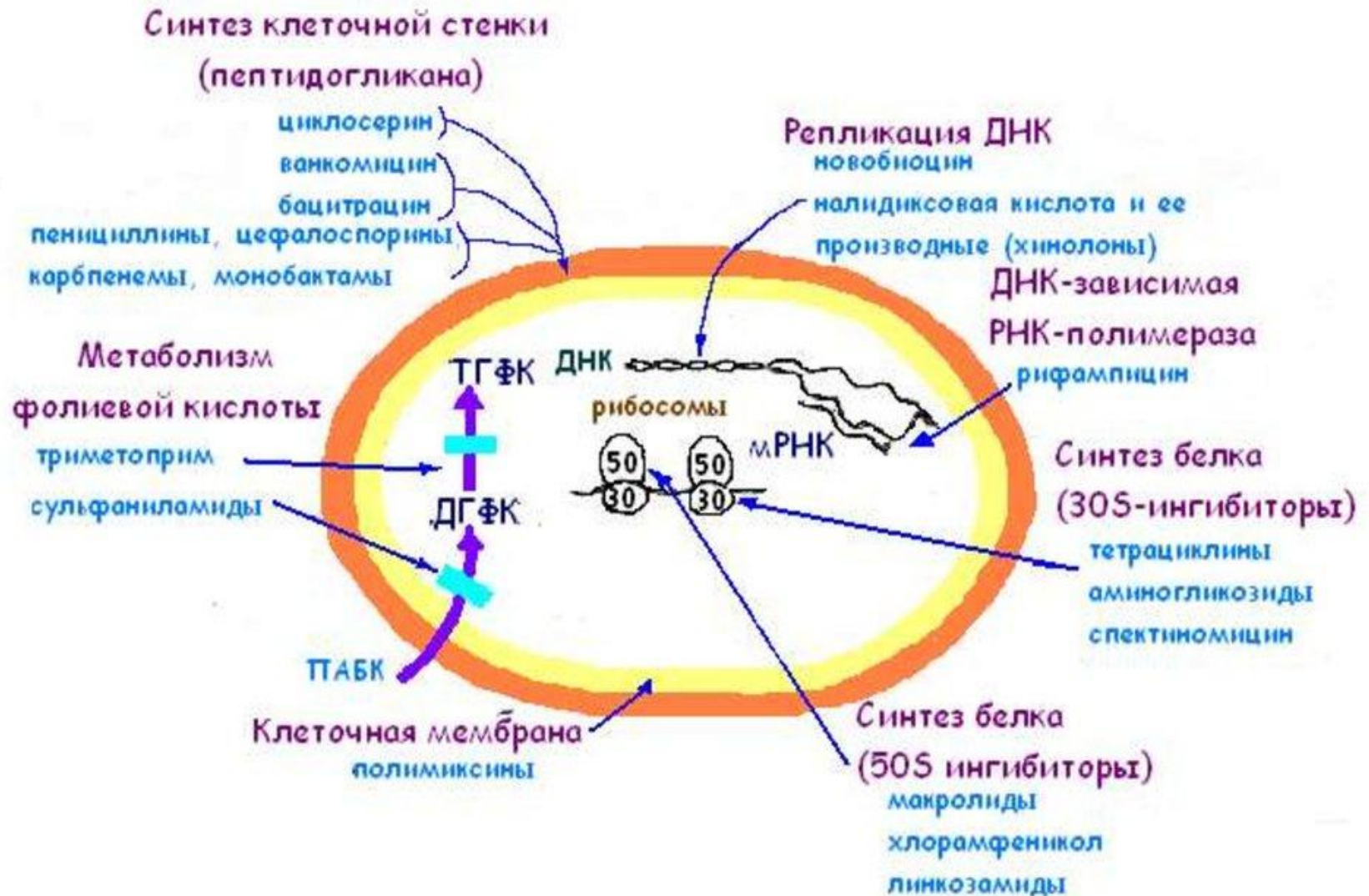
ПЕНИЦИЛЛИНЫ
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ
КАРБАПЕНЕМЫ
МОНОБАКТАМЫ
ГЛИКОПЕПТИДЫ
ЦИКЛОСЕРИН

ПОЛИМИКСИНЫ

РИФАМПИЦИН

ТЕТРАЦИКЛИНЫ
ЛЕВОМИЦЕТИН
МАКРОЛИДЫ
АЗАЛИДЫ
АМИНОГЛИКОЗИДЫ
ЛИНКОЗАМИДЫ

Механизм действия антибиотиков



- В зависимости от механизма действия антибиотиков делятся на 4 группы:
- 1. *Нарушающие формирование оболочки (стенки) микробной клетки (антибиотики бета-лактамной группы и гликопептиды).*
- 2. *Нарушающие структуру и функцию мембраны микробной клетки (полимиксины и полиеновые антибиотики).* Оба механизма обеспечивают бактерицидный эффект.
- 3. *Нарушающие синтез белка на рибосомах протоплазмы микробных клеток (тетрациклины, левомицетины, аминогликозиды, макролиды).* Обеспечивается бактериостатический эффект
- 4. *Нарушающие синтез белка (нуклеиновых кислот в ядре микробных клеток (рифампицин и антибластные антибиотики).* Эффект бактерицидный

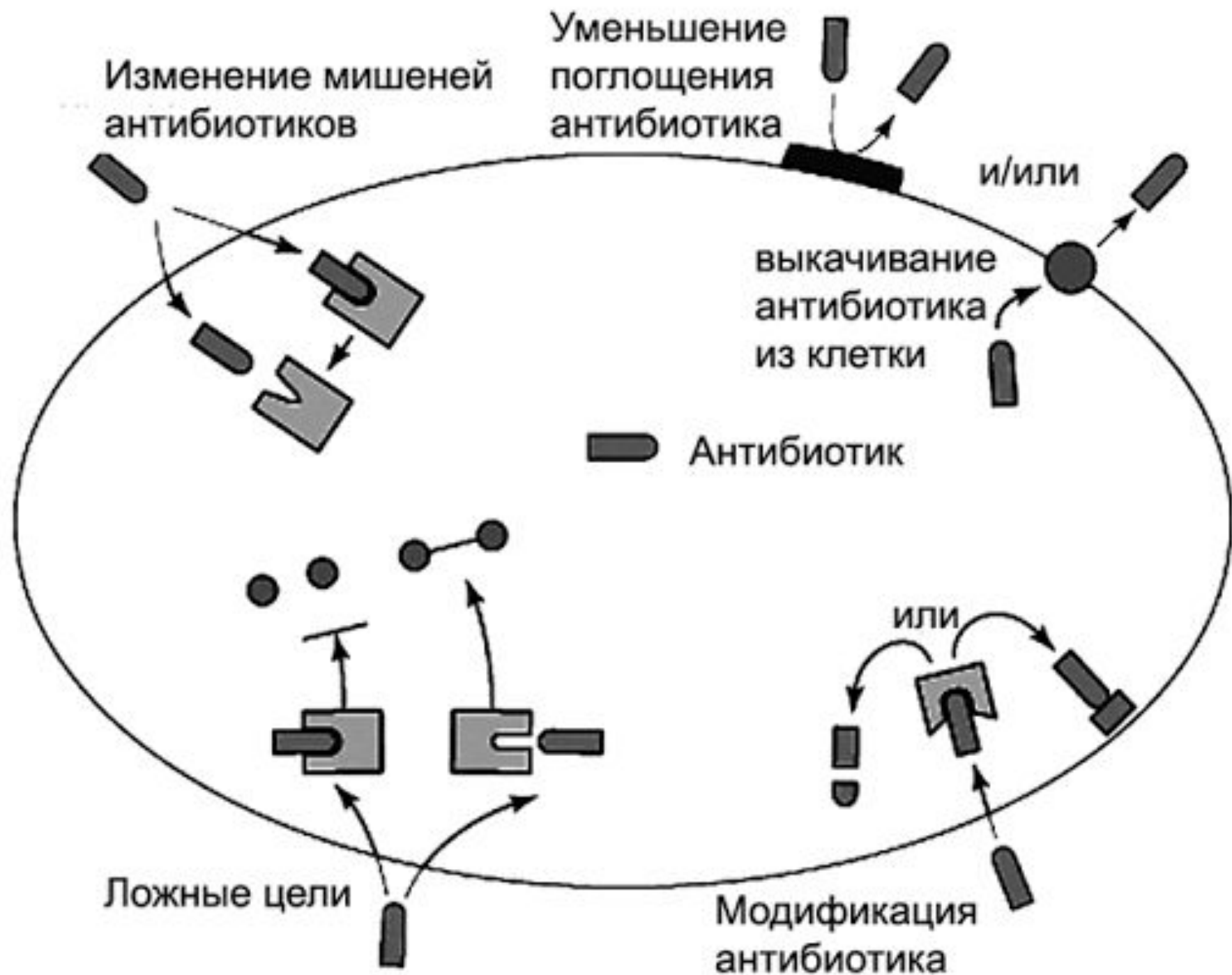
Примеры антибиотиков с разными спектрами антибактериального действия

Патогенные кокки	Стафилококки Стрептококки Пневмококки Менингококки Гемококки	Э Р И Т Р О М И Ц И Н	П О Л И М И Н С И Н	Т Е Т Р А Ц И Н Л И
Коринебактерии	Возбудитель дифтерии			
Патогенные анаэробы (клостридии)	Возбудители газовой гангрены Возбудители столбняка			
Бациллы	Возбудитель сибирской язвы			
Трепонема, боррелии	Возбудитель сифилиса Возбудитель возвратного тифа			
Риккетсии	Возбудитель сыпного тифа			
Капсульные бактерии (клебсиеллы)	Возбудитель катаральной пневмонии	Э Р И Т Р О М И Ц И Н	П О Л И М И Н С И Н	Т Е Т Р А Ц И Н Л И
Бруцеллы, пастереллы	Возбудитель бруцеллеза Возбудитель чумы Возбудитель туляремии			
Семейство кишечных бактерий	Кишечная палочка Возбудитель брюшного тифа и паратифов (сальмонеллы) Возбудители дизентерии (шигеллы)			
Гемоглобинофильные бактерии	Палочка инфлюэнцы Возбудитель коклюша Возбудитель мягкого шанкра			
*	Синегнойная палочка	Э Р И Т Р О М И Ц И Н	П О Л И М И Н С И Н	Т Е Т Р А Ц И Н Л И
Хламидии	Возбудитель орнитоза Возбудитель трахомы Возбудитель пахового лимфогранулематоза			
Вибрионы	Холерный вибрион			

- **Активность препаратов** определяют микро-биологическими или физико-химическими методами.
- Биологическая активность антибиотиков выражается в *условных единицах действия — ЕД. За 1 ЕД большинства антибиотиков принимают специфическую активность, содержащуюся в 1 мкг чистого препарата.*
- *Для бензилпенициллина 1 ЕД равна 0,5988 мкг* химически чистой натриевой соли препарата. Содержание антибиотика в одном флаконе обозначают в граммах активного вещества.

Резистентность к антибиотикам

- Нерациональное использование антибиотиков приводит к снижению чувствительности микробов к их действию.
- Очень быстро развивается стойкость к антибиотикам *у стафилококков, эшерихий, сальмонелл, микоплазм, синегнойной палочки.*
- Среди антибиотиков чаще всего развиваются резистентность к *стрептомицину, эритромицину, олеандомицину, линкомицину, фузидину и рифампицину*



Принципы рациональной антибиотикотерапии

1. Раннее начало лечения.
2. Правильный выбор препарата с учетом его спектра действия, чувствительности возбудителя и чувствительности организма пациента.
3. Определение оптимальной дозы, режима и продолжительности применения препарата.
4. Выбор способа введения препарата в организм с учетом его фармакокинетики.
5. Комбинированное лечение с применением нескольких антибиотиков с разным механизмом действия, к которым чувствительный возбудитель.
6. Строго учитывать ограничения для применения антибиотиков.

Принципы рациональной антибиотикотерапии

7. Комплексное лечение с применением наряду с антибиотиками препаратов, укрепляющих иммунитет, поли-витаминов и препаратов, предупреждающих осложнения антибиотикотерапии (дисбактериоз, кандидамикоз).
8. Сохранение санитарно-гигиенического режима в помещениях, с целью предупреждения распространения резистентных штаммов возбудителей.
9. Наличие резервных антибиотиков на случай полирезистентности возбудителя.
0. Местное применение антибиотиков ограничивать специальными препаратами или лекарственными формами для местного применения.

Фармакокинетика

- Большинство антибиотиков при введении внутрь легко всасываются слизистыми оболочками рта (0,5%), желудка (3-11%), тонкого кишечника (48-66 %) и толстого кишечника (7-15 %).
- Процесс всасывания антибиотиков из ЖКТ зависит от его содержимого. Молоко и еда задерживают всасывание тетрациклинов, феноксиметилпенициллина и эритромицина.
- Поэтому антибиотики необходимо вводить за 30 мин до еды.
- При длительном применении антибиотики нарушают всасывающую способность слизистых оболочек.

Фармакокинетика

- Распределение антибиотиков в организме происходит неравномерно. Большая часть их концентрируется в почках, печени, сердце, легких, меньшая — в лимфатических узлах, селезенке, мышцах и стенках ЖКТ, еще меньшая в матке, плодах и ЦНС.
- Тетрациклин хорошо проникает в кости, левомецетин — через серозные оболочки.

Побочные эффекты антибиотикотерапии

- Нерациональное использование антибиотиков в больших дозах в течение длительного времени без учета вида и роста животных приводит к возникновению побочных и даже токсических реакций:
- **Аллергические реакции.** *(Для их предупреждения перед лечением проводят пробу на чувствительность).*
- **Угнетение сапрофитной флоры ЖКТ** приводит к суперинфекции, что проявляется диареей, дисбактериозом, кандидамикозом.
- **Нейротоксические, гематотоксические, гепатотоксические, нефротоксические реакции.**
- **Развитие флебитов и тромбофлебитов** при внутривенных инъекциях.

Возможные неблагоприятные влияния ряда антибиотиков

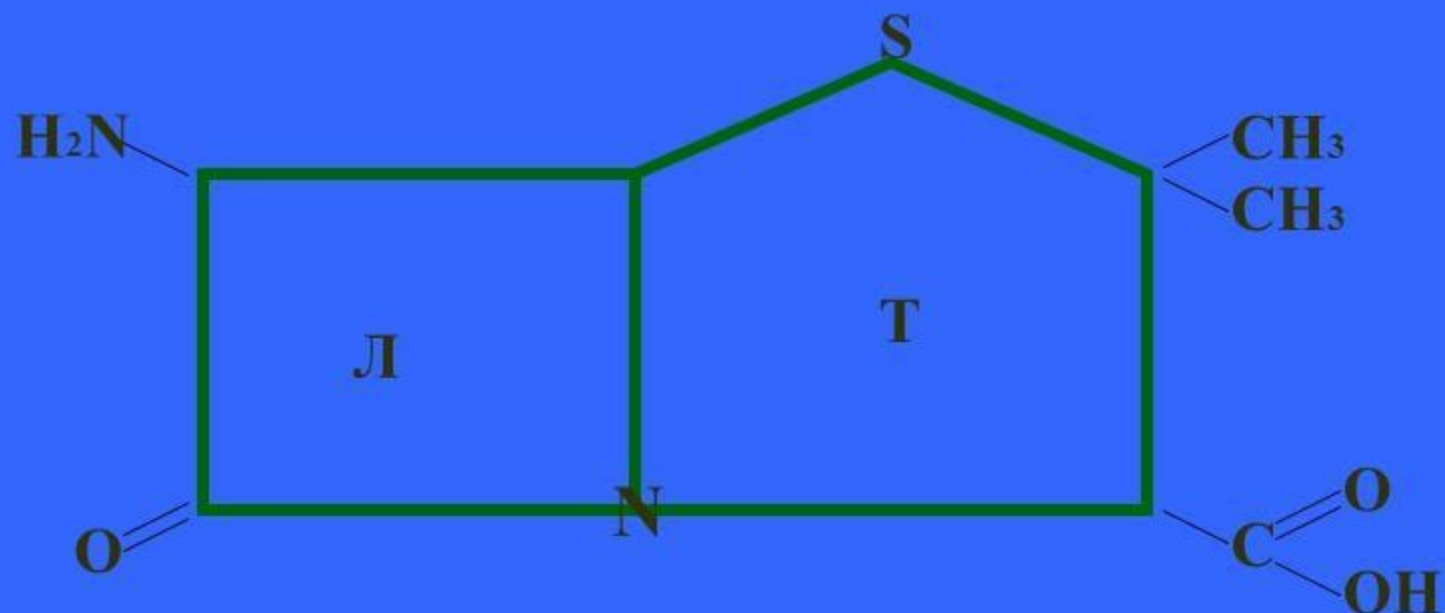
Антибиотики	Аллергические реакции	Неблагоприятные влияния неаллергической природы					Суперинфекция (дисбактериоз)
		местное раздражающее действие	угнетение функции печени	угнетение функции почек	угнетение кроветворения	угнетение функции VIII пары черепно-мозговых нервов	
Пенициллины	+	+					+
Цефалоспорины	+	+		+			+
Макролиды	+	+					+
Аминогликозиды	+	+		+		+	+
Тетрациклины	+	+	+				+
Левомецетин	+	+			+		+
Полимиксины		+		+			+

Таблица 6. Антимикробная терапия

Комбинированная тройная АБТ	Цефалоспорины I-II поколения (цефазолин, цефуроксим)	Грамположительные аэробы
	Аминогликозиды I-II поколения (гентамицин, тобрамицин, амикацин)	Грамотрицательные аэробы
	Метронидазол (метрагил)	Анаэробы
Комбинированная двойная АБТ	Линкозамиды (клиндамицин) или аминопенициллины, устойчивые к β -лактамазам (тикарциллин+клавулоновая кислота)	Грамположительные аэробы, анаэробы
	Аминогликозиды II поколения (амикацин)	Грамотрицательные аэробы
Моно-АБТ	Цефалоспорины III поколения (цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон, цефиксим) или Карбапенемы (имипинем+циластин натрия, меропенем)	Грамположительные аэробы, грамотрицательные аэробы, анаэробы

Пенициллины

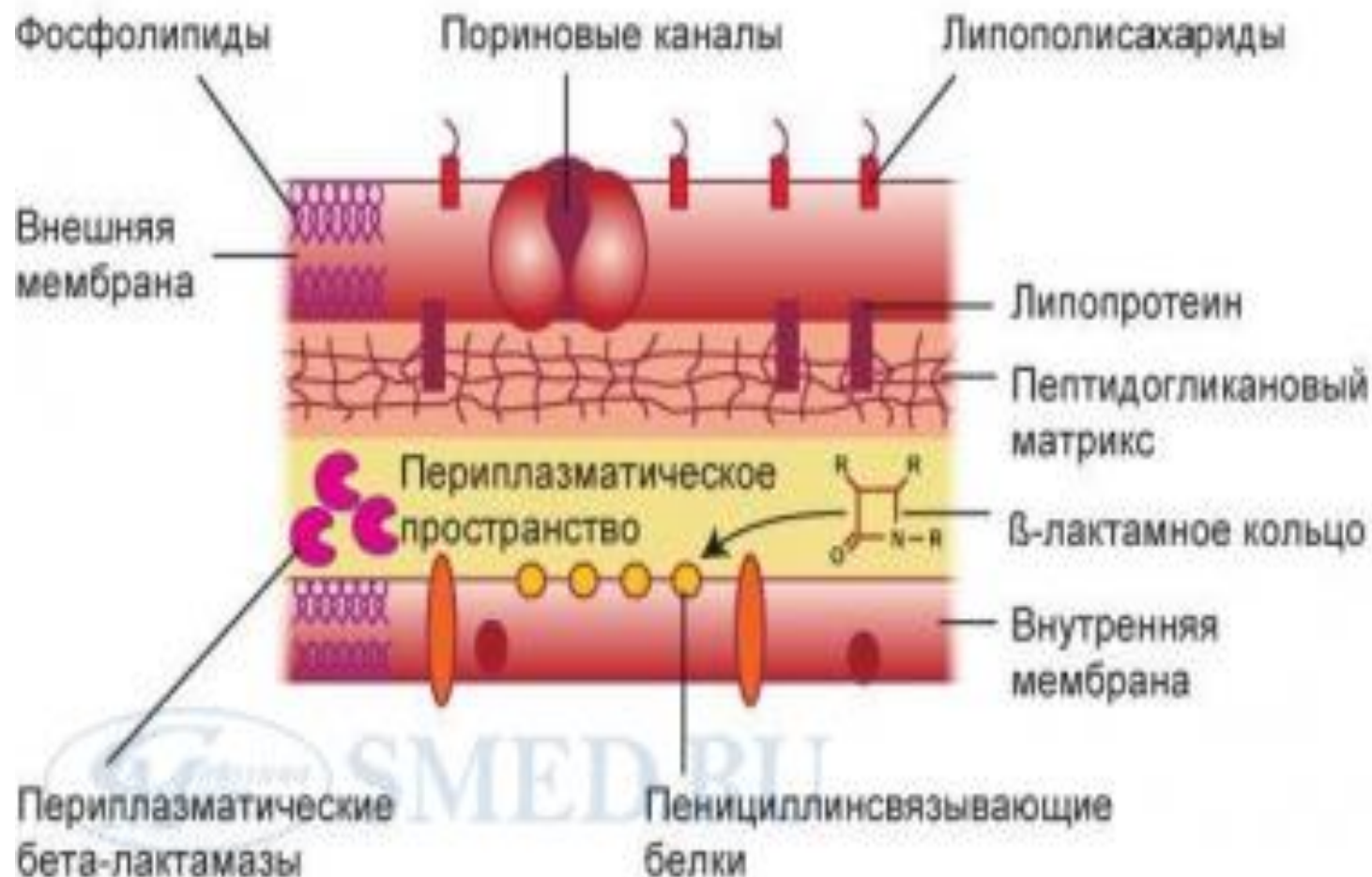
- Основной структуры препаратов является **6-аминопенициллиновая кислота**, в состав которой входят **тиазолидиновое** и **бета-лактамное кольцо**.
- *Пенициллины* оказывают **бактерицидное действие**.
- Они влияют только на делящиеся клетки, в которых наблюдается образование клеточной стенки.
- *Механизм антибактериального эффекта* связан с нарушением поздних этапов синтеза клеточной стенки (образование мукопептида), т.к. пенициллины препятствуют образованию пептидных связей за счет ингибирования фермента *транспептидазы*.



Ядро молекулы пенициллинов

**Л - бета-лактамное кольцо, Т - тиазолидиновое
кольцо**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ НА ПРИМЕРЕ ГРАМ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ



Пенициллины

- Особенностью фармакодинамики пенициллинов является сильное бактерицидное действие, низкая токсичность, хорошее всасывание, большая широта терапевтического действия.
- Низкая токсичность пенициллинов связана с тем, что пептидогликан, синтез которого они ингибируют, отсутствует в клетках животного организма.

Классификация

I. Препараты пенициллинов, получаемые путем биологического синтеза (биосинтетические или природные пенициллины)

Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка)

а) Непродолжительного действия

Бензилпенициллина натриевая соль

Бензилпенициллина калиевая соль

б) Продолжительного действия

Бензилпенициллина новокаиновая соль

Бициллин-1, бициллин-3, бициллин-5

Для энтерального введения (кислотоустойчивы)

Феноксиметилпенициллин

Классификация

II. Полусинтетические пенициллины

Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка)

а) Устойчивые к действию пенициллиназы

Метициллина натриевая соль

б) Широкого спектра действия
(антисинегнойные)

Карбенициллина динатриевая соль

Карфециллин

Пиперациллин

Классификация

*Для парентерального и энтерального введения
(кислотоустойчивы)*

а) Устойчивые к действию пеницилиназы
(антισταфилококковые)

Оксациллина натриевая соль

Диклоксациллина натриевая соль

б) Широкого спектра действия

Ампициллин

в) Комбинированные

Уназин (Ампициллин + Сульбактам)

Аугментин (Амоксициллин + Клавулановая к-та)

Ампиокс (Ампициллин + Оксациллин)

Биосинтетические (природные пенициллины)

- Получают культивированием гриба рода **Penicillium**.
- Действуют антимикробно на грамположительные и некоторые грамотрицательные микроорганизмы (стрепто-, стафилококки, пневмококки, диплококки, спирохеты, палоч-ки сибирки).
- Бактерии кишечно-тифозной группы, бруцеллы, микобактерии не реагируют на эти препараты, т.к. вырабатывают пеницилиназу, разрушающую бета-лактамное кольцо.

Основной спектр действия некоторых пенициллинов и цефалоспоринов

Б Е Н З И Л П Е Н И Ц И Л Л И Н	М Е Т И Ц И Л Л И Н	О Н С А Ц И Л Л И Н	Стафилококки, продуцирующие пенициллиназу	А М П И Ц И Л	Ц Е Ф А Л О Т И Н	Ц Е Ф А Л О Р И Д И Н
			Стафилококки, не продуцирующие пенициллиназу			
			Стрептококки			
			Пневмококки			
			Менингококки			
			Гонококки			
			Клостридии			
			Сибиреязвенная палочка			
			Дифтерийная палочка			
			Трепонема и боррелии			
			Кишечная палочка	Л И Н		
			Шигеллы			
			Сальмонеллы			
			Клебсиеллы			
			Proteus mirabilis			

Биосинтетические (природные пенициллины)

- Вводят преимущественно в/м (кроме феноксиметилпенициллина), т.к. препараты разрушаются под действием соляной кислоты желудочного сока.
- Препараты короткого действия вводят 2-3 раза в сутки, а препараты длительного действия 1 раз в 7-30 суток.
- **Применяют** при некробактериозе, пневмониях, маститах, раневых инфекциях, инфекциях мочевыводящих путей.

Полусинтетические пенициллины

- Значительные возможности усовершенствования пенициллинов открылись с выделением их структурной основы — *6-аминопенициллановой кислоты*.
- Исследования были направлены на создание пенициллинов:
 - а) *устойчивых к действию пенициллиназы*
 - б) *кислотоустойчивых*
 - в) *пенициллинов широкого спектра действия*

Полусинтетические пенициллины

- Характеризуются широким спектром антимикробного действия, стойкостью к разрушающему действию кислот и пенициллиназ и повышенной частотой развития аллергических реакций у животных.
- *Оксациллин, клоксациллин, флуклоксациллин* — действуют на G^+ флору (антистафилококковые пенициллины). Стойкие к действию бета-лактамаз. При инфекциях другой этиологии уступают препаратам естественного происхождения.
- *Ампициллин* активный также к G^- флоре: кишечной палочке, шигелле, сальмонелле. Разрушается пенициллиназой.
- *Карбенициллин* — антибиотик широкого спектра действия, активный к синегнойной палочке, протеею.

Спектр действия аминопенициллинов (ампициллина, амоксициллина)

широкий, разрушаются бета-лактамазами

**Влияют на: стрептококки, палочку инфлюэнци,
возбудителя коклюша, гонококки,
менингококки, протей, кишечную палочку,
сальмонеллы, шигеллы**

Отличия ампициллина и амоксициллина

Параметры	Ампицилин	Амоксицилин
Активность относительно	++	+++
- пневмококков	+	+++
- <i>H. pylori</i>	++/+++	+++
- сальмонел	+++	+
- шигел		
Биодоступность при приеме per os	40 %	90 %
Влияние еды на биодоступность	Уменьшает в 2 раза	не влияет
Уровень в мокроте	невысокий	высокий
Уровень в моче	высокий	очень высокий
Появление диареи	часто	редко

Ампиокс (ампициллин+оксациллин)



Комбинированные пенициллины

- Пенициллины, комбинированные с **клавулановой кислотой** или **сульбактамом**, **тазобактамом**, которые имеют слабое противомикробное действие, но угнетают активность бета-лактамаз многих микроорганизмов: гемофильной и кишечной палочки, стафилококков.
- Препараты предназначены только для парентерального применения.

Побочные эффекты пенициллинов

- Аллергические реакции
- Дисбактериоз
- Диспепсия (оксациллин, ампициллин)
- Кровотечения, гипокалиемия (карбенициллин)
- Нефротоксическое действие бензилпенициллина проявляется в виде эпилептических судорог (пенициллиновая эпилепсия).

Уназин (ампициллин/сульбактам)



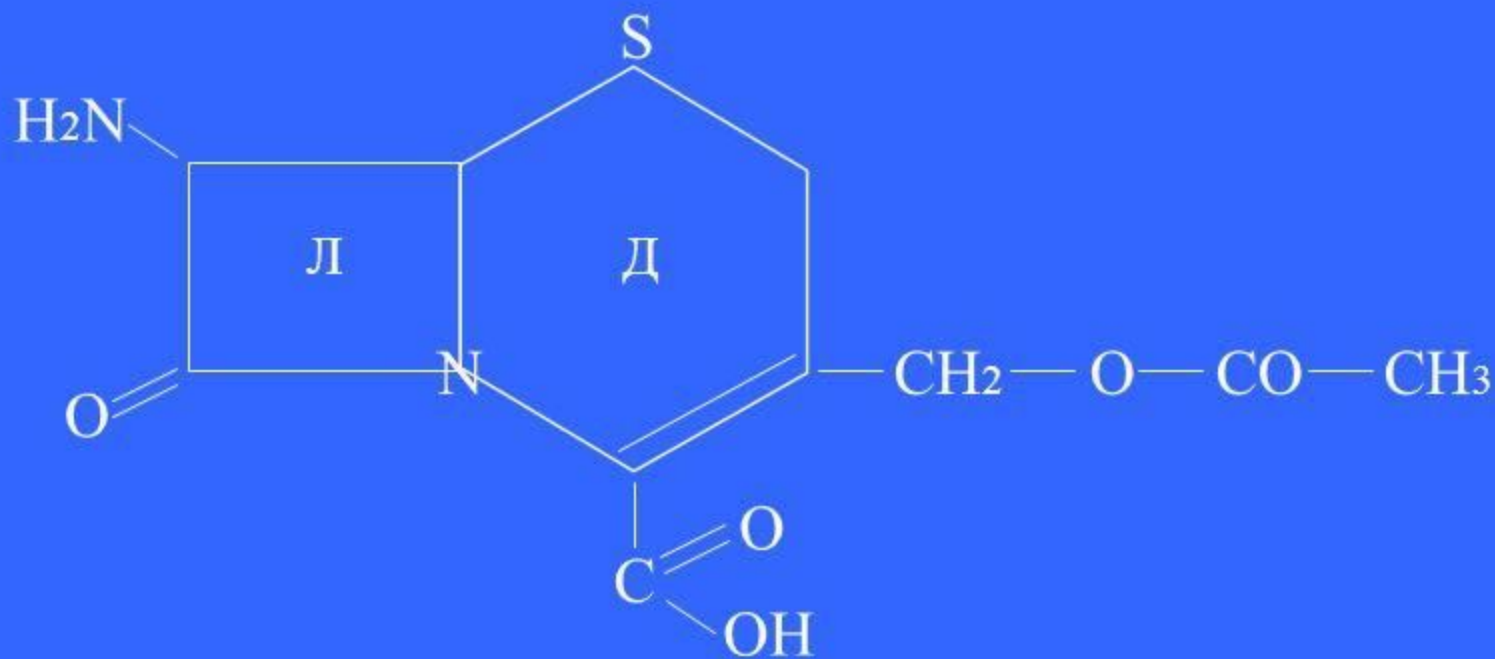
Ингибитор-защищенные ("экранированные", "защищенные") пенициллины

Амоксициллин/клавуланат
(амоксиклав, аугментин, энханцин)

Ампициллин/сульбактам
(сультамициллин, уназин)

Тикарциллин/клавуланат
(тиментин)

Пиперациллин/тазобактам



Строение цефалоспоринов

Л – бета-лактамное кольцо, Д – дигидротиазиновое кольцо

Классификация цефалоспоринов

Путь введения	Поколение цефалоспориновых антибиотиков			
	первое	второе	третье	четвертое
Инъекционный	Цефалоридин Цефадроксил* Цефазолин* Цефалексин* Цефрадин*	Цефамандол* Цефокситин * Цефуроксим*	Цефотаксим* Цефтриаксон* Цефоперазон* Цефтазидим*	Цефпиром* Цефепим*
Внутрь	Цефалексин * Цефадроксил*	Цефуроксим аксетил* Цефаклор *	Цефиксим * Цефтибутен *	-

Цефазолин-натрий (Ц I)



Це́золин (Це́фазолин, Ц I)



Цефалексин (Ц I)



Зиннат (цефуроксим, Ц II)



Цефотаксим (Ц III)



Антимикробный спектр цефалоспоринов

Поколение цефалоспоринов	Активность относительно		Стойкость к бета- лактамазам	
	Грам + бактерий	Грам - бактерий	стафил ококов	Грам - бактерий
I	++++	+/-	++	-
II	++	+	++	+/-
III	+	++++	+	+
IV	++	++++	++	++

Осложнения, которые вызывают цефалоспорины

Раздражение слизистой оболочки
пищеварительного тракта, инфильтраты при
введении в мышцы, флебиты при введении в вену

Дисбактериоз, суперинфекция

Аллергические реакции, в том числе перекрестная
аллергия с пенициллинами

Гранулоцитопения (при лечении свыше 2 недель)

Геморрагии (угнетение синтеза факторов
свертывания крови в печени) - цефалоспорины III

Нефротоксичность (накопление в клетках
эпителия почечных канальцев)

Энцефалопатия (гиперрефлексия, судороги, кома)