**Лекция 4**

Основы антимикробной терапии. Химиотерапевтические препараты. Антибиотики.

**Цель лекции:** Ознакомить студентов с основами химиотерапии, основными группами химиотерапевтических препаратов и механизмами их действия. Роль П. Эрлиха в закладке основы химиотерапии. Дать информацию об антибиотиках, их классификации, механизмах действия и особенностях возникновения антибиотикоустойчивости.

**План лекции:**

1. Химиотерапия.

- Понятие о химиотерапии, история развития, роль П.Эрлиха.

- Химиотерапевтический индекс.

- Основные группы химиотерапевтических антимикробных препаратов.

- Принципы химиотерапии вирусных инфекций. Антивирусные химиотерапевтические препараты.

2. Антибиотики. Понятия об антибиотиках, история открытия, роль А. Флеминга.

-Классификация антибиотиков по источникам, химическому составу, механизму антимикробного действия, спектру активности.

-Осложнения, возникающие под действием антибиотиков. Факторы, обуславливающие возникновение устойчивости бактерий к антибиотикам, механизм антибиотикорезистентности. Природная и приобретенная резистентность.

-Определение чувствительности бактерий к антибиотикам.

**Оснащение лекции:** компьютер, проектор, электронная презентация

**Литература:** cтр 1

Химиотерапевтические противомикробные лекарственные сред-
ства — это химические препараты, которые применяют при инфекци-
онных заболеваниях для этиотропного лечения (т.е. направленного на
микроб как на причину болезни), а также (*редко и осторожно!*) для про-
филактики инфекций.

Химиотерапевтические препараты вводят внутрь организма, поэтому они
кроме губительного действия на возбудителей инфекций должны быть неток-
сичными для человека и животных, т.е. обладать избирательностью действия.
*Избирательное действие* (*селективная токсичность*) — термин, предложен-
ный немецким иммунохимиком, лауреатом Нобелевской премии П. Эрлихом
и характеризующий разную степень токсичности химиотерапевтического пре-
парата для паразитов и для клеток организма хозяина. Для осуществления из-
бирательности необходимо, чтобы противомикробный препарат действовал на
такую мишень, которая есть у микроба, но отсутствует в клетках макроорганиз-
ма. Такие мишени легче подобрать для прокариотов (бактерий), так как у них
гораздо больше отличий от клеток хозяина, чем у эукариотических микробов
(грибов и простейших). Наиболее отличаются от клеток хозяина вирусы, как
не имеющие клеточных структур и собственного метаболизма. Тем не менее
выбрать мишени для селективного действия противовирусных препаратов ока-
залось чрезвычайно сложно, так как вирусы — облигатные внутриклеточные
паразиты и, следовательно, противовирусные препараты должны осуществлять
свое действие внутри клетки хозяина, не принося ей вреда.

В настоящее время известны тысячи химических соединений, обладающих антимикробной активностью, но лишь только несколько десятков из них при-
меняются в качестве химиотерапевтических средств.

По тому, на какие микробы действуют химиотерапевтические препараты, определяют *спектр* их активности:



x препараты, действующие на клеточные формы микроорганизмов (анти-
 бактериальные, противогрибковые, противопротозойные). Антибактери-
 альные, в свою очередь, принято подразделять на препараты узкого и ши-
 рокого спектра действия (*препарат узкого спектра действия* активен
 в отношении только небольшого количества разновидностей или грам-
 положительных, или грамотрицательных бактерий, а *широкого спектра*
 *действия* действует на достаточно большое количество разновидностей
 представителей обеих групп);

x *противовирусные* химиотерапевтические препараты.

Кроме того, существуют некоторые антимикробные химиотерапевтические лекарственные средства, обладающие также *противоопухолевой* активностью*.*
 По *типу действия* различают микробоцидные и микробостатические химио-
терапевтические препараты:

x *микробоцидные* (бактерицидные, фунгицидные и т.п.) препараты, т.е. гу-
 бительно действующие на микробы за счет необратимых повреждений; x *микробостатические*, т.е. ингибирующие рост и размножение микробов.

К антимикробным химиотерапевтическим средствам относят следующие группы препаратов:

x *антибиотики* (действуют только на клеточные формы микроорганиз-
 мов; также известны противоопухолевые антибиотики);

x *синтетические химиотерапевтические препараты* разного химиче-
 ского строения (среди них есть препараты, которые действуют или на кле-
 точные, или на неклеточные формы микробов).

1. Антибиотики

Тот факт, что одни микробы могут каким-то образом задерживать рост дру-
гих, был хорошо известен издавна. Еще в 1871-1872 гг. российские ученые
В.А. Манассеин и А.Г. Полотебнов наблюдали эффект при лечении зараженных
ран прикладыванием плесени. Наблюдения Л. Пастера (1887 г.) подтвердили,
что антагонизм в мире микробов — это распространенное явление, однако при-
рода его была неясна. В 1928-1929 гг. А. Флеминг открыл штамм плесневого
гриба пеницилла (*Penicillium notatum*), выделяющего химическое вещество, ко-
торое задерживает рост стафилококка. Вещество было названо «пенициллин»,
тем не менее лишь в 1940 г. Х. Флори и Э. Чейн смогли получить стабильный
препарат очищенного пенициллина — первый антибиотик, нашедший широкое
применение в клинике. В 1945 г. А. Флеминг, Х. Флори и Э. Чейн были удосто-
ены Нобелевской премии. В нашей стране большой вклад в учение об антибио-
тиках внесли З.В. Ермольева и Г.Ф. Гаузе.

Сам термин «антибиотик» (от греч. *аnti*, *bios —* против жизни) был предло-
жен С. Ваксманом в 1942 г. для обозначения природных веществ, продуциру-



емых микроорганизмами и в низких концентрациях антагонистичных к росту других бактерий.

Антибиотики *—* это химиотерапевтические препараты из химических со-
единений биологического происхождения (природные), а также их полу-
синтетические производные и синтетические аналоги, которые в низких концентрациях оказывают избирательное повреждающее или губитель-
ное действие на микроорганизмы и опухоли.

1.1. Источники и способы получения антибиотиков

Основными продуцентами природных антибиотиков являются микроорганиз-
мы, которые, находясь в своей естественной среде (в основном в почве), синте-
зируют антибиотики в качестве средства выживания в борьбе за существование.
Животные и растительные клетки также могут вырабатывать некоторые веще-
ства с селективным антимикробным действием (например, фитонциды), однако
широкого применения в медицине в качестве продуцентов антибиотиков они не
получили.

Таким образом, основными источниками получения природных и полусин-
тетических антибиотиков стали:

x актиномицеты (особенно стрептомицеты) — ветвящиеся бактерии; они
 синтезируют большинство природных антибиотиков (80%);
x плесневые грибы — синтезируют природные E-лактамы (грибы рода
 *Cephalosporium* и *Penicillium*)и фузидиевую кислоту;

x типичные бактерии — например, эубактерии, бациллы, псевдомонады —
 продуцируют бацитрацин, полимиксины и другие вещества, обладающие
 антибактериальным действием.

Существует три основных способа получения антибиотиков:

1) биологический синтез (так получают природные антибиотики — нату-
 ральные продукты ферментации, когда в оптимальных условиях культи-
 вируют микробы-продуценты, которые выделяют антибиотики в процес-
 се своей жизнедеятельности);

2) биологический синтез с последующими химическими модификация-
 ми (так создают полусинтетические антибиотики). Сначала с помощью
 биосинтеза получают природный антибиотик, а затем его первоначальную
 молекулу видоизменяют путем химических модификаций, например при-
 соединяют определенные радикалы, в результате чего улучшаются проти-
 вомикробные и фармакологические характеристики препарата;

3) химический синтез (так получают синтетические аналоги природных
 антибиотиков, например хлорамфеникол/левомицетин). Это вещества,
 которые имеют такую же структуру, как и природный антибиотик, но их
 молекулы синтезированы химически.



1.2. Классификация антибиотиков по химической структуре

По химической структуре антибиотики сгруппированы в семейства (классы):

x E-лактамы (*пенициллины*, *цефалоспорины*, *карбапенемы*, *монобактамы*);

x гликопептиды;

x аминогликозиды;

x тетрациклины;

x макролиды (и азалиды);

x линкозамиды;

x левомицетин (хлорамфеникол);

x рифамицины;

x полипептиды;

x полиены;

x разные антибиотики (*фузидиевая кислота*, *фузафунжин и др.*).

БЕТА-ЛАКТАМЫ. Основу молекулы составляет E*-лактамное кольцо*, при разрушении которого препараты теряют свою активность; тип действия — бак-
терицидный. Антибиотики этой группы подразделяют на пенициллины, цефа-
лоспорины, карбапенемы и монобактамы.

Пенициллины*.* Природный препарат — *бензилпенициллин* (пенициллин G) —
активен против грамположительных бактерий, однако имеет много недостатков:
быстро выводится из организма, разрушается в кислой среде желудка, инакти-
вируется пенициллиназами — бактериальными ферментами, разрушающими
E-лактамное кольцо. Полусинтетические пенициллины, полученные путем
присоединения к основе природного пенициллина (6-аминопенициллановой
кислоте) различных радикалов, имеют преимущества перед природным препа-
ратом, в том числе широкий спектр действия. Среди них встречаются следую-
щие препараты:

x *депо-препараты*, например *бициллин*, который действует около 4 нед.
 (создает депо в мышцах), применяется для лечения сифилиса, профилак-
 тики рецидивов ревматизма;

x *кислотоустойчивые* (*феноксиметилпенициллин*), для перорального при-
 ема;

x *пенициллиназоустойчивые* (*метициллин*, *оксациллин*), но у них доволь-
 но узкий спектр;

x *широкого спектра* (*ампициллин*, *амоксициллин*);

x *антисинегнойные* (*карбоксипенициллины — карбенициллин*, *уреидопени-*
 *циллины — пиперациллин*, *азлоциллин*);

x *комбинированные*  (амоксициллин+клавулановая кислота, ампицил-

лин+сульбактам). В состав этих препаратов включены ингибиторы фер-
ментов — E-лактамаз (клавулановая кислота и др.), которые тоже содержат
в своей молекуле E-лактамное кольцо; их противомикробная активность
очень низка, но они легко связываются с этими ферментами, ингибируют
их и таким образом защищают молекулу антибиотика от разрушения.



Цефалоспорины. Спектр действия широкий, но они более активны в отно-
шении грамотрицательных бактерий. По последовательности внедрения раз-
личают четыре поколения (генерации) препаратов, которые отличаются по спектрам активности, устойчивости к E-лактамазам и по некоторым фармако-
логическим свойствам, поэтому препараты одного поколения не заменяют пре-
параты другого поколения, а дополняют:

x *1-е поколение* (*цефазолин*, *цефалотин* и др.) — более активны в отноше-

нии грамположительных бактерий, разрушаются E-лактамазами;

x *2-е поколение* (*цефуроксим*, *цефаклор* и др.) — более активны в отноше-

нии грамотрицательных бактерий, более устойчивы к E-лактамазам;

x *3-е поколение* (*цефотаксим*, *цефтазидим* и др.) — более активны в от-

ношении грамотрицательных бактерий, высокорезистентны к действию E-лактамаз;

x *4-е поколение* (*цефепим* и др.) — действуют в основном на грамположи-

тельные, некоторые грамотрицательные бактерии и синегнойную палоч-
ку, резистентны к действию E-лактамаз.

Карбапенемы (*имипенем* и др.) — из всех E-лактамов имеют самый широкий спектр действия и резистентны к E-лактамазам.

Монобактамы (*азтреонам* и др.) — резистентны к E-лактамазам. Спектр действия узкий (очень активны против грамотрицательных бактерий, в том числе против синегнойной палочки).

ГЛИКОПЕПТИДЫ (*ванкомицин и тейкопланин*) — это крупные молекулы, которым трудно пройти через поры грамотрицательных бактерий. Вследствие этого спектр действия ограничивается грамположительными бактериями. Их используют при резистентности или аллергии к E-лактамам, припсевдомем-
бранозном колите, вызываемом *Clostridium difficile.*

АМИНОГЛИКОЗИДЫ — соединения, в состав молекулы которых вхо-
дят аминосахара. Первый препарат — стрептомицин — был получен в 1943 г.
Ваксманом как средство для лечения туберкулеза. Сейчас различают несколь-
ко поколений препаратов: 1) *стрептомицин*, *канамицин* и др.;2) *гентамицин*;

3) *сизомицин*, *тобрамицин* и др. Препараты бактерицидны, спектр действия — широкий (особенно активны против грамотрицательных бактерий, действуют на некоторых простейших).

ТЕТРАЦИКЛИНЫ — семейство крупномолекулярных препаратов, имею-
щих в своем составе четыре цикличных соединения. В настоящее время в ос-
новном применяют полусинтетики, например *доксициклин*. Тип действия —
статический. Спектр действия — широкий (особенно часто используются для
лечения инфекций, вызванных внутриклеточно расположенными микробами:
риккетсиями, хламидиями, микоплазмами, бруцеллами, легионеллами).

МАКРОЛИДЫ (и азалиды) — семейство больших макроциклических моле-
кул. *Эритромицин* — наиболее известный и широко используемый антибиотик.
Более новые препараты: *азитромицин*, *кларитромицин* (их можно применять



всего 1-2 раза в сутки). Спектр действия — широкий, включая внутриклеточ-
ные микроорганизмы, легионеллы, гемофильную палочку. Тип действия — ста-
тический (хотя в зависимости от вида микроба может быть и цидным).

ЛИНКОЗАМИДЫ (*линкомицин* и его хлорированный дериват — *клинда-*
*мицин*). Бактериостатики. Спектр их действия похож на макролиды. Клиндами-
цин особенно активен против анаэробов.

ЛЕВОМИЦЕТИН (ХЛОРАМФЕНИКОЛ) имеет в составе молекулы ни-
тробензеновое «ядро», которое, к сожалению, делает препарат токсичным не
только в отношении бактерий, но и для клеток организма человека. Статиче-
ский тип действия. Спектр действия — широкий, включая внутриклеточных
паразитов.

РИФАМИЦИНЫ (*рифампицин*). В основе препарата — крупная молекула
со сложной структурой. Тип действия — бактерицидный. Спектр действия —
широкий (в том числе внутриклеточные паразиты; очень эффективны против
микобактерий). Сейчас применяют в основном только для лечения туберкулеза.

ПОЛИПЕПТИДЫ (*полимиксины*). Спектр антимикробного действия —
узкий (грамотрицательные бактерии), тип действия — бактерицидный. Очень
токсичны. Применение — наружное; в настоящее время не используются.

ПОЛИЕНЫ (*амфотерицин В*, *нистатин* и др.). Противогрибковые пре-
параты, токсичность которых достаточно велика, поэтому применяются чаще
местно (нистатин), а при системных микозах препарат выбора — амфотери-
цин В.

2. Синтетические противомикробные
 химиотерапевтические препараты

Методами химического синтеза создано много веществ, которые не встреча-
ются в живой природе, но похожи на антибиотики по механизму, типу и спек-
тру действия. В 1908 г. П. Эрлих на основе органических соединений мышьяка синтезировал сальварсан — препарат для лечения сифилиса. Однако дальней-
шие попытки ученого создать подобные препараты — «волшебные пули» про-
тив других бактерий были безуспешны. В 1935 г. Герхардт Домагк предложил пронтозил («красный стрептоцид») для лечения бактериальных инфекций. Действующим началом пронтозила являлся сульфаниламид, который высвобо-
ждался при разложении пронтозила в организме.

К настоящему времени создано много разновидностей антибактериальных, противогрибковых, противопротозойных синтетических химиотерапевтиче-
ских лекарственных средств разного химического строения. К наиболее значи-
мым группам относятся: сульфаниламиды, нитроимидазолы, хинолоны и фтор-
хинолоны, имидазолы, нитрофураны и др.

Особую группу составляют противовирусные препараты (см. разд. 7.8).



Сульфаниламиды. Основу молекулы этих препаратов составляет пара-
аминогруппа, поэтому они действуют как аналоги и конкурентные антагонисты
парааминобензойной кислоты, которая необходима бактериям для синтеза жиз-
ненно важной фолиевой (тетрагидрофолиевой) кислоты — предшественника
пуриновых и пиримидиновых оснований. Бактериостатики, спектр действия —
широкий. Роль сульфаниламидов в лечении инфекций в последнее время сни-
зилась, так как существует много устойчивых штаммов, серьезны побочные
эффекты. Активность сульфаниламидов в целом ниже, чем у антибиотиков.
Единственным препаратом этой группы, который продолжает достаточно ши-
роко использоваться в клинической практике, является ко-тримоксазол и его
аналоги. Ко-тримоксазол (*бактрим*, *бисептол*) — комбинированный препарат,
который состоит из сульфаметоксазола и триметоприма. Оба компонента дей-
ствуют синергически, потенцируя активность друг друга. Действует бактери-
цидно. Триметоприм блокирует синтез фолиевой кислоты, но на уровне другого
фермента. Применяют при инфекциях мочевого тракта, вызванных грамотри-
цательными бактериями.

Хинолоны. Первый препарат этого класса — налидиксовая кислота (1962 г.).
У нее ограниченный спектр действия, к ней быстро развивается резистентность,
применение нашла при лечении инфекций мочевыводящих путей, вызванных
грамотрицательными бактериями. Сейчас используют так называемые *фторхи-*
*нолоны*, т.е. принципиально новые фторированные соединения. Преимущества
фторхинолонов — разные способы введения, бактерицидное действие, хорошая
переносимость, высокая активность в месте введения, хорошая проницаемость
через гистогематический барьер, достаточно низкий риск развития резистентно-
сти. У фторхинолонов (*ципрофлоксацин*, *норфлоксацин* и др.) спектр — широкий,
тип действия — цидный. Применяют при инфекциях, вызванных грамотрица-
тельными бактериями (в том числе синегнойной палочкой), внутриклеточными
паразитами, микобактериями.

Нитроимидазолы (*метронидазол*, *трихопол*). Особенно активны против
анаэробных бактерий, так как только эти микробы способны активировать ме-
тронидазол путем восстановления. Тип действия — цидный, спектр — анаэроб-
ные бактерии и простейшие (трихомонады, лямблии, дизентерийная амеба).

Имидазолы (*клотримазол* и др.). Противогрибковые препараты, действуют на уровне цитоплазматической мембраны.

Нитрофураны (*фуразолидон* и др.). Тип действия — цидный, спектр — ши-
рокий. Накапливаются в моче в высоких концентрациях. Применяются как уро-
септики для лечения инфекций мочевыводящих путей*.*

Оксазолидиноны (*линезолид*)*.* Тип действия в отношении стафилококков
статический, в отношении некоторых других бактерий — цидный, спектр дей-
ствия — широкий. Обладают активностью против широкого спектра грамполо-
жительных бактерий, включая метициллинрезистентные стафилококки, пени-
циллинрезистентные пневмококки и ванкомицинрезистентные энтерококки.



При длительном применении может приводить к угнетению функций кровет-
ворения.

3. Механизм действия противомикробных
 химиотерапевтических препаратов

Основа избирательности противомикробных химиотерапевтических препара-
тов состоит в том, что мишени для их воздействия в микробных клетках отли-
чаются от таковых в клетках макроорганизма. Большинство химиотерапевти-
ческих препаратов вмешиваются в метаболизм микробной клетки и обычно не
повреждают готовые структуры, поэтому препараты особенно активно воздей-
ствуют на микроорганизмы в фазе их активного роста и размножения. По меха-
низму действия различают следующие группы противомикробных препаратов:
ингибиторы синтеза клеточной стенки, ингибиторы синтеза белка, нарушаю-
щие синтез и функции нуклеиновых кислот, нарушающие синтез и функции
цитоплазматической мембраны (табл. 7.1).

*Таблица 7.1*

Классификация антимикробных препаратов по механизму действия

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ингибиторы синтезаклеточной стенки | Ингибиторысинтеза белка | Ингибиторы синтезануклеиновых кислот | Ингибиторы функцииклеточных мембран |
| Бета-лактамы (пени-циллины, цефалоспо-рины, карбапенемы,монобактамы)Гликопептиды(ванкомицин, тейко-планин)Бацитрацин | АминогликозидыТетрациклиныХлорамфениколЛинкозамидыМакролидыФузидиевая кислотаОксазолидиноны | *Ингибиторы синтеза**предшественников ну-**клеиновых кислот*СульфаниламидыТриметоприм*Ингибиторы репликации**ДНК*ХинолоныНитроимидазолыНитрофураны*Ингибиторы РНК-поли-**меразы*Рифамицины | ПолимиксиныПолиеныИмидазолы |

Ингибиторы синтеза клеточной стенки. Антибиотики, ингибирующие
синтез клеточной стенки, очень различаются по своей химической структуре.
Наиболее важные препараты этой группы — E-лактамы и гликопептиды (есть
еще циклосерин и бацитрацин, которые очень токсичны). Пептидогликан —
основа клеточной стенки бактерий — уникален и жизненно необходим для
прокариотов, он есть у большинства бактерий, за исключением не имеющих
клеточной стенки. Синтез предшественников пептидогликана начинается в ци-
топлазме. Затем они транспортируются через цитоплазматическую мембрану,
где происходит их объединение в гликопептидные цепи (эту стадию ингиби-



руют гликопептиды). Образование полноценного пептидогликана происходит
на внешней поверхности цитоплазматической мембраны. Этот этап соверша-
ется при участии ферментов, которые называют пенициллинсвязывающи-
ми белками, так как именно они служат мишенью для пенициллина и других
E-лактамных антибиотиков. Ингибирование пенициллинсвязывающих белков
приводит к накоплению предшественников пептидогликана в бактериальной
клетке. В результате ненормально большое количество этих предшественников
запускает в бактериальной клетке систему их уничтожения — аутолитические
ферменты, которые в норме расщепляют пептидогликан при делении бактери-
альных клеток. В результате действия аутолитических ферментов и происходит
лизис бактериальной клетки.

Ингибиторы синтеза белка. По ряду признаков белоксинтезирующий ап-
парат прокариотов отличается от рибосом эукариотических клеток, что может
быть использовано для достижения селективной токсичности действующих на
них препаратов. Синтез белка — многоступенчатый процесс, в котором задей-
ствовано множество ферментов и структурных субъединиц. Известно несколь-
ко точек приложения действия различных препаратов: присоединение тРНК
с образованием инициального комплекса на 70S рибосоме (аминогликозиды),
перемещение тРНК с акцепторного сайта на донорский сайт, присоединение но-
вого аминоацила тРНК к акцепторному сайту (тетрациклины), формирование
пептида, катализируемого пептидилтрансферазой (хлорамфеникол, линкозами-
ды), транслокация пептидил тРНК (эритромицин), удлинение пептидной цепи
(фузидиевая кислота), терминация и высвобождение пептидной цепи. Таким
образом, аминогликозиды и тетрациклины связываются с 30S-субъединицей,
блокируя процесс еще до начала синтеза белка. Аминогликозиды необратимо
ингибируют процесс присоединения транспортной РНК, а тетрациклины обра-
тимо блокируют следующую стадию присоединения к рибосомам транспортной
РНК. Макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды соединяются с 50S-субъеди-
ницей. Это обрывает удлинение пептидных цепей. После удаления антибиоти-
ков процесс возобновляется, т.е. эффект бактериостатичен. Оксазолидиноны
блокируют связывание двух субъединиц рибосом в единый 70S-комплекс, на-
рушают терминацию и высвобождение пептидной цепи.

Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот. Нарушение синтеза и функ-
ций нуклеиновых кислот достигается тремя способами: 1) ингибированием
синтеза предшественников пурин-пиримидиновых оснований (сульфанилами-
ды, триметоприм); 2) подавлением репликации и функций ДНК (хинолоны/
фторхинолоны, нитроимидазолы, нитрофураны); 3) ингибированием РНК-по-
лимеразы (рифамицины).

В большинстве своем в эту группу входят синтетические препараты, из анти-
биотиков подобным механизмом действия обладают только рифамицины, кото-
рые присоединяются к РНК-полимеразе и блокируют синтез мРНК. Действие
фторхинолонов связано в основном с инактивацией ДНК-гиразы — фермента,



обеспечивающего суперспирализацию бактериальной хромосомы. Сульфани-
ламиды — структурные аналоги парааминобензойной кислоты — могут конку-
рентно связываться и ингибировать фермент, который нужен для перевода па-
рааминобензойной кислоты в фолиевую кислоту — предшественник пуриновых
и пиримидиновых оснований. Эти основания необходимы для синтеза нуклеи-
новых кислот.

Ингибиторы функций цитоплазматической мембраны. Цитоплазмати-
ческая мембрана есть у всех живых клеток, но у прокариотов (бактерий)
и эукариотов ее структура отлична. У грибов больше общего с клетками ма-
кроорганизма, хотя есть и различия. Поэтому противогрибковые препараты —
антимикотики — более токсичны для организма человека, так что лишь немно-
гие из них допустимо принимать внутрь. Число антибиотиков, специфически
действующих на мембраны бактерий, невелико. Наиболее известны полимик-
сины (полипептиды), к которым чувствительны только грамотрицательные
бактерии. Они лизируют клетки, повреждая фосфолипиды клеточных мембран.
Из-за токсичности они применялись лишь для лечения местных процессов и не
вводились парентерально. В настоящее время на практике не используются.
Противогрибковые препараты повреждают эргостеролы (полиеновые антибио-
тики) и ингибируют один из ключевых ферментов биосинтеза эргостеролов
(имидазолы).

4. Осложнения при антимикробной химиотерапии

Как и всякие лекарственные средства, практически каждая группа антимикроб-
ных химиотерапевтических препаратов может оказывать побочное действие,
причем и на макроорганизм, и на микробы, и на другие лекарственные средства.

4.1. Осложнения со стороны макроорганизма

Наиболее частыми осложнениями антимикробной химиотерапии со сто-
роны макроорганизма являются: токсическое действие препаратов, дис-
биоз, отрицательное воздействие на иммунную систему, эндотоксический шок, взаимодействие с другими препаратами.

Токсическое действие препаратов. Как правило, развитие этого осложне-
ния зависит от свойств самого препарата, его дозы, способа введения, состояния
больного и проявляется только при длительном и систематическом примене-
нии антимикробных химиотерапевтических препаратов, когда создаются усло-
вия для их накопления в организме. Особенно часто такие осложнения бывают,
когда мишенью действия препарата являются процессы или структуры, близ-



кие по составу или строению к аналогичным структурам клеток макроорганиз-
ма. Токсическому действию антимикробных препаратов особенно подвержены
дети, беременные, а также пациенты с нарушением функций печени, почек.

Побочное токсическое влияние может проявляться как нейротоксическое (на-
пример, гликопептиды и аминогликозиды оказывают ототоксическое действие,
вплоть до полной потери слуха за счет воздействия на слуховой нерв); нефроток-
сическое (полиены, полипептиды, аминогликозиды, макролиды, гликопептиды,
сульфаниламиды); общетоксическое (противогрибковые препараты — полиены,
имидазолы). Возможно угнетение кроветворения (тетрациклины, сульфанилами-
ды и левомицетин/хлорамфеникол, который содержит нитробензен — супрессор
функции костного мозга); тератогенное действие (аминогликозиды, тетрацикли-
ны нарушают развитие костей, хрящей у плода и детей, формирование зубной
эмали — коричневая окраска зубов, левомицетин/хлорамфеникол токсичен для
новорожденных, у которых ферменты печени не полностью сформированы —
синдром «серого ребенка»\*, хинолоны — действуют на развивающуюся хряще-
вую и соединительную ткани).

Предупреждение осложнений состоит в отказе от противопоказанных данно-
му пациенту препаратов, контроле за состоянием функций печени, почек и т.п.
 Дисбиоз (дисбактериоз). Антимикробные химиотерапевтические препа-
раты, особенно широкого спектра, могут воздействовать не только на возбу-
дителей инфекций, но и на чувствительные микроорганизмы нормальной ми-
крофлоры. В результате формируется дисбиоз, поэтому нарушаются функции ЖКТ, возникает авитаминоз и может развиться вторичная инфекция (в том числе эндогенная, например кандидоз, псевдомембранозный колит, вызван-
ный *C. difficile*). Предупреждение последствий такого рода осложнений состоит в назначении по возможности препаратов узкого спектра действия, сочетании лечения основного заболевания с противогрибковой терапией (например, на-
значением нистатина), витаминотерапией, применением пробиотиков и т.п.
 Отрицательное воздействие на иммунную систему. К этой группе ос-
ложнений относят прежде всего аллергические реакции. Причинами разви-
тия гиперчувствительности могут быть сам препарат, продукты его распада, а также комплекс препарата с сывороточными белками. Возникновение такого рода осложнений зависит от свойств самого препарата, способа и кратности его введения, от индивидуальной чувствительности пациента к препарату. Аллер-
гические реакции развиваются примерно в 10% случаев и проявляются в виде сыпи, зуда, крапивницы, отека Квинке. Относительно редко встречается такая тяжелая форма проявления аллергии, как анафилактический шок. Такое ослож-
нение чаще дают E-лактамы (пенициллины), рифамицины. Сульфаниламиды

\* Синдром «серого ребенка» — левомицетин метаболизируется в печени, образуя глюкурониды, по-
этому при врожденном дефиците фермента глюкуронилтрансферазы может быть накопление препарата в крови в токсических концентрациях, в результате чего появляется серый цвет кожи, увеличение пече-
ни, боли в сердце, отеки, рвота, общая слабость.



могут вызвать гиперчувствительность замедленного типа. Предупреждение ос-
ложнений состоит в тщательном сборе аллергоанамнеза и назначении препара-
тов в соответствии с индивидуальной чувствительностью пациента. Кроме того,
антибиотики обладают некоторым иммунодепрессивным действием и могут
способствовать развитию вторичного иммунодефицита и ослаблению напря-
женности иммунитета.

Эндотоксический шок (терапевтический) возникает при лечении инфек-
ций, вызванных грамотрицательными бактериями. Введение антибиотиков вызывает гибель и разрушение клеток и высвобождение больших количеств эндотоксина. Это закономерное явление, которое сопровождается временным ухудшением клинического состояния больного.

Взаимодействие с другими препаратами. Антибиотики могут способство-
вать потенцированию действия или инактивации других препаратов (напри-
мер, эритромицин стимулирует выработку ферментов печени, которые начина-
ют ускоренно метаболизировать лекарственные средства разного назначения).

4.2. Побочное воздействие на микроорганизмы

Применение антимикробных химиотерапевтических препаратов оказывает на микробы не только прямое угнетающее или губительное воздействие, но также может привести к формированию атипичных (например, к образованию L-форм бактерий или изменению других свойств микробов, что затрудняет диагности-
ку инфекционных заболеваний) и персистирующих форм микробов. Широкое использование антимикробных лекарственных средств ведет также к формиро-
ванию антибиотикозависимости (редко) и лекарственной устойчивости — анти-
биотикорезистентности (достаточно часто).

5. Лекарственная устойчивость бактерий

Антибиотикорезистентность — это устойчивость микробов к антими-
кробным химиотерапевтическим препаратам. Бактерии следует считать резистентными, если они не обезвреживаются такими концентрациями препарата, которые реально создаются в макроорганизме.

Резистентность может быть природной и приобретенной.

Природная лекарственная устойчивость бактерий. Некоторые виды ми-
кробов природно устойчивы к определенным семействам антибиотиков или
в результате отсутствия соответствующей мишени (например, микоплазмы не
имеют клеточной стенки, поэтому не чувствительны ко всем препаратам, дей-
ствующим на этом уровне), или из-за непроницаемости клеточной стенки бак-



терий для данного препарата (например, грамотрицательные микробы менее проницаемы для крупномолекулярных соединений, чем грамположительные бактерии, так как их наружная мембрана имеет «маленькие» поры).

Приобретенная лекарственная устойчивость бактерий. Приобретение
лекарственной резистентности — это биологическая закономерность, связанная
с адаптацией микроорганизмов к условиям окружающей среды. К противоми-
кробным химиотерапевтическим препаратам могут стать устойчивыми не толь-
ко бактерии, но и остальные микробы — от эукариотов (простейших, грибов)
до вирусов. Проблема формирования и распространения лекарственной рези-
стентности микробов особенно значима для внутрибольничных инфекций, вы-
зываемых так называемыми госпитальными штаммами, у которых, как правило,
наблюдается множественная устойчивость к антибиотикам (так называемая *по-*
*лирезистентность*).

5.1. Генетические основы приобретенной резистентности

Устойчивость к антибиотикам определяется и поддерживается генами рези-
стентности и условиями, способствующими их распространению в микробных
популяциях.

Приобретенная лекарственная устойчивость может возникать и распро-
страняться в популяции бактерий в результате мутаций, переноса транс-
миссивных плазмид резистентности, переноса транспозонов, несущих
гены резистентности, экспрессии интегронами генных кассет, несущих
гены резистентности.

Мутации в хромосоме бактериальной клетки с последующей селекци-
ей (т.е. отбором) мутантов. Особенно легко селекция происходит при нали-
чии антибиотиков, так как в этих условиях мутанты получают преимущество
перед остальными клетками популяции, которые чувствительны к препарату.
Мутации возникают независимо от применения антибиотика, т.е. сам препарат
не влияет на частоту мутаций и не является их причиной, но служит факто-
ром отбора. Далее резистентные клетки дают потомство и могут передаваться
в организм следующего хозяина (человека или животного), формируя и распро-
страняя резистентные штаммы. Мутации могут быть единичные (если мутация
произошла в одной клетке, в результате чего в ней синтезируются измененные
белки) и множественные (серия мутаций, вследствие чего изменяется не один,
а целый набор белков, например пенициллинсвязывающих белков у пеницил-
линрезистентного пневмококка).

Перенос трансмиссивных плазмид резистентности (R-плазмид). Плаз-
миды резистентности (трансмиссивные) часто кодируют устойчивость сразу
к нескольким семействам антибиотиков. Некоторые плазмиды могут переда-



ваться между бактериями разных видов, поэтому один и тот же ген резистент-
ности можно встретить у бактерий, таксономически далеких друг от друга. На-
пример, E-лактамаза, кодируемая плазмидой ТЕМ-1, широко распространена у грамотрицательных бактерий и встречается у кишечной палочки и других кишечных бактерий, а также у гонококка, резистентного к пенициллину, и гемо-
фильной палочки, резистентной к ампициллину.

Перенос транспозонов, несущих гены резистентности. Транспозоны мо-
гут мигрировать с хромосомы на плазмиду и обратно, а также с плазмиды на
другую плазмиду. Таким образом гены резистентности могут передаваться да-
лее дочерним клеткам или при рекомбинациях другим бактериям-реципиентам.

5.2. Реализация приобретенной устойчивости

Вследствие изменений в геноме бактериальная клетка меняет свои свойства, в результате чего становится устойчивой к антибактериальным препаратам. Для осуществления антимикробного эффекта препарат должен, оставаясь ак-
тивным, пройти сквозь оболочки микробной клетки, чтобы взаимодействовать с внутриклеточными мишенями.

Реализация приобретенной лекарственной устойчивости возможна в ре-
зультате модификации мишени, «недоступности» мишени и инактивации препарата бактериальными ферментами.

Модификация мишени. Фермент-мишень может быть так изменен, что его
функции не нарушаются, но способность связываться с препаратом (аффин-
ность) резко снижается или может быть включен «обходной путь» метаболизма,
т.е. в клетке активируется другой фермент, который не подвержен действию дан-
ного препарата.

«Недоступность» мишени реализуется за счет снижения *проницаемости* клеточной стенки и клеточных мембран или *эффлюкс-механизма*, когда клет-
ка как бы «выталкивает» из себя антибиотик.

Инактивация препарата бактериальными ферментами. Некоторые бак-
терии способны продуцировать особые ферменты, которые делают препараты неактивными (например, E-лактамазы, аминогликозидмодифицирующие фер-
менты, хлорамфениколацетилтрансфераза). Бета-лактамазы — это ферменты, разрушающие E-лактамное кольцо с образованием неактивных соединений. Гены, кодирующие эти ферменты, широко распространены среди бактерий и могут быть в составе как хромосомы, так и плазмиды.

Для борьбы с инактивирующим действием E-лактамаз используют ингиби-
торы (например, клавулановую кислоту, сульбактам, тазобактам). Эти вещества
содержат в своем составе E-лактамное кольцо и способны связываться с E-лак-
тамазами, предотвращая их разрушительное действие на E-лактамы. При этом



собственная антибактериальная активность таких ингибиторов низкая. Клаву-
лановая кислота ингибирует большинство известных E-лактамаз. Ее комбини-
руют с пенициллинами: амоксициллином, тикарциллином, пиперациллином.

Предупредить развитие антибиотикорезистентности у бактерий практиче-
ски невозможно, но необходимо использовать антимикробные препараты таким
образом, чтобы не способствовать развитию и распространению устойчивости
(в частности, применять антибиотики строго по показаниям, избегать их ис-
пользования с профилактической целью, через 10-15 дней антибиотикотера-
пии менять препарат, по возможности использовать препараты узкого спектра
действия, ограниченно применять антибиотики в ветеринарии и не использо-
вать их как фактор роста).

6. Определение чувствительности бактерий
 к антибиотикам

Для определения чувствительности бактерий к антибиотикам (антибиотико-
граммы) применяютметод диффузии в агар и методы определения минималь-
ных ингибирующих и бактерицидных концентраций.

Метод диффузии в агар. На агаризованную питательную среду засевают
исследуемый микроб, а затем вносят антибиотики. Чаще всего препараты или
вносят в специальные лунки в агаре, или на поверхности посева раскладывают
диски с антибиотиками («метод дисков»). Учет результатов проводят через сут-
ки по наличию или отсутствию роста микробов вокруг лунок (или дисков). Ме-
тод дисков — *качественный*. Он позволяет оценить, чувствителен или устой-
чив микроб к препарату.

Методы определения минимальных ингибирующих и бактерицидных
концентраций, т.е. минимального уровня антибиотика, который позволяет *in*
*vitro* предотвратить видимый рост микробов в питательной среде или полностью
ее стерилизует. Это *количественные методы*, которые позволяют рассчитать
дозу препарата, так как концентрация антибиотика в крови должна быть зна-
чительно выше минимальной ингибирующей концентрации для возбудителя
инфекции. Введение адекватных доз препарата необходимо для эффективного
лечения и профилактики формирования устойчивых микробов.

Разработаны также ускоренные способы с применением автоматических анализаторов.

7. Основы рациональной антибиотикотерапии

Профилактика развития осложнений состоит прежде всего в соблюдении прин-
ципов рациональной антибиотикотерапии (антимикробной химиотерапии).



Микробиологический принцип. До назначения препарата следует устано-
вить возбудителя инфекции и определить его индивидуальную чувствитель-
ность к антимикробным химиотерапевтическим средствам. По результатам
антибиотикограммы больному назначают препарат узкого спектра действия,
обладающий наиболее выраженной активностью в отношении конкретного воз-
будителя, в дозе, в 2-3 раза превышающей минимальную ингибирующую кон-
центрацию. Если возбудитель пока неизвестен, то назначают препараты более
широкого спектра, активные в отношении всех возможных микробов, наиболее
часто вызывающих данную патологию. Коррекцию лечения проводят с учетом
результатов бактериологического исследования и определения индивидуаль-
ной чувствительности конкретного возбудителя (обычно через 2-3 дня). Начи-
нать лечение инфекции нужно как можно раньше (во-первых, в начале заболе-
вания микробов в организме меньше, во-вторых, препараты активнее действуют
на растущих и размножающихся микробов).

Фармакологический принцип. Учитывают особенности препарата — его
фармакокинетику и фармакодинамику, распределение в организме, кратность
введения, возможность сочетания препаратов и т.п. Дозы препаратов должны
быть достаточными для того, чтобы обеспечить в биологических жидкостях
и тканях микробостатические или микробоцидные концентрации. Необходимо
представлять оптимальную продолжительность лечения, так как клиническое
улучшение не служит основанием для отмены препарата, потому что в организ-
ме могут сохраняться возбудители и вероятен рецидив болезни. Учитывают так-
же оптимальные пути введения препарата, так как многие антибиотики плохо
всасываются из ЖКТ или не проникают через гематоэнцефалический барьер.

Клинический принцип. При назначении препарата учитывают, насколько
безопасным он будет для данного пациента, что зависит от индивидуальных
особенностей состояния больного (тяжесть инфекции, иммунный статус, пол,
наличие беременности, возраст, состояние функции печени и почек, сопутству-
ющие заболевания и т.п.) При тяжелых, угрожающих жизни инфекциях особое
значение имеет своевременная антибиотикотерапия. Таким пациентам назнача-
ют комбинации из двух-трех препаратов, чтобы обеспечить максимально широ-
кий спектр действия. При назначении комбинации из нескольких препаратов
следует знать, насколько эффективным против возбудителя и безопасным для
пациента будет сочетание данных препаратов, т.е. чтобы не было антагонизма
лекарственных средств в отношении антибактериальной активности и не было
суммирования их токсических эффектов.

Эпидемиологический принцип. Выбор препарата, особенно для стационар-
ного больного, должен учитывать состояние резистентности микробных штам-
мов, циркулирующих в данном отделении, стационаре и даже регионе. Следует
помнить, что антибиотикорезистентность может не только приобретаться, но
и теряться, при этом восстанавливается природная чувствительность микроор-
ганизма к препарату. Не изменяется только природная устойчивость.



Фармацевтический принцип. Необходимо учитывать срок годности и со-
блюдать правила хранения препарата, так как при нарушении этих правил ан-
тибиотик может не только потерять свою активность, но и стать токсичным за счет деградации. Немаловажна также и стоимость препарата.

.8. Противовирусные средства

Среди препаратов, обладающих противовирусной активностью, можно выде-
лить несколько основных групп. По химическому составу и механизмам дей-
ствия различают: химиотерапевтические препараты, интерфероны, индукторы эндогенных интерферонов, иммуномодуляторы.

Противовирусные химиотерапевтические препараты — это синтетические лекарственные средства, используемые в основном для этиотропной терапии вирусных инфекций. Механизм их действия заключается в избирательном по-
давлении отдельных этапов репродукции вирусов без существенного наруше-
ния жизнедеятельности клеток макроорганизма.

Облигатный внутриклеточный паразитизм вирусов значительно осложня-
ет задачу получения высокоэффективных противовирусных препаратов, безо-
пасных для человека, так как лишь немногие из этапов процесса репродукции
вирусов специфичны, ведь синтез вирусных геномов (транскрипция) и белков
(трансляция), транспорт вирусных компонентов внутри клетки хозяина и, на-
конец, сборка новых вирионов осуществляются инфицированными клетками.
Именно поэтому основным показателем клинической пригодности отобранных
препаратов служит их химиотерапевтический индекс, т.е. отношение специ-
фической эффективности к токсичности. Другим существенным недостатком
химиотерапевтических препаратов является их участие в формировании рези-
стентных штаммов, возникновение и распространение которых, несомненно,
снижает эффективность терапии.

В качестве противовирусных средств сегодня применяют в основном ано-
мальные нуклеозиды (аналоги нуклеозидов), производные адамантана, син-
тетические аминокислоты, аналоги пирофосфата и тиосемикарбозона, не-
которые препараты, имеющие прямое вирулицидное действие на вирионы,
находящиеся вне клеток. В настоящее время разработаны противовирусные
лекарственные средства, которые угнетают следующие стадии взаимодей-
ствия вируса с клеткой: процесс депротеинизации вирусного генома (произ-
водные адамантана), синтез «ранних» вирусных белков (гуанидин), синтез ну-
клеиновых кислот (аналоги нуклеозидов), синтез «поздних» вирусных белков
(производные пептидов), сборку вирионов (производные тиосемикарбазона)
и др. (табл. 7.2).

Сейчас существует достаточно много средств борьбы с гриппом, ОРВИ
и герпесом. При вирусных гепатитах и ВИЧ/СПИДе применяют единичные



препараты (см. также разд. 16.6, 16.1.11). Что касается энтеровирусных инфек-
ций, вирусных энцефалитов и других вирусных инфекций, то до сих пор прак-
тически отсутствуют химиотерапевтические средства для их эффективного эти-
отропного лечения.

*Таблица 7.2*

Классификация противовирусных химиотерапевтических препаратов

|  |  |
| --- | --- |
| Препараты | Показания |
| Аномальныенуклеозиды | Азидотимидин (АЗТ)АцикловирГанцикловирВидарабинИдоксуридинРибавиринТрифлюридинЦитарабин | СПИДГерпес 1 и 2, герпес зостерГерпес 1, цитомегалияГерпес 1 и 2, герпес зостерГерпес 1 и 2РС-вирус, гепатит С, лихорадка ЛассаГерпес, аденовирусные кератитыЦитомегалия |
| Производные адаман-тана | АдапроминАмантадинДейтифоринРемантадинТромантадин | Грипп А и ВГрипп АГрипп А, парагрипп 3, РС-вирусГрипп АГерпес |
| Синтетические амино-кислоты | Амбен. Аминокапроно-вая кислота | Грипп А и В, ОРВИГрипп А и В, парагрипп, РС-вирус |
| Аналоги пирофосфата | Фоскарнет | Герпес 1 и 6, цитомегалия, гепатит В, СПИД |
| Производные тиосеми-карбазона | Марборан, метисазон | Оспа |
| Вирулицидные препа-раты | ОксолинТеброфенФлюреналь | Грипп, герпес, ринитыГерпес, аденовирусные кератитыГерпес, аденовирусные кератиты |
| Прочие препараты | ПандовирХельпинАрбидол | ГерпесГерпес, ветряная оспаГрипп А и В, ОРВИ |

Таким образом, антимикробные химиотерапевтические препараты являются основным средством лечения и профилактики бактериальных, вирусных ин-
фекций и заболеваний другой микробной этиологии. Они производятся и вы-
пускаются в огромных количествах и в нашей стране, и за рубежом. Поэтому знание основных характеристик, а также механизмов действия и принципов применения антимикробных химиотерапевтических препаратов необходимо каждому врачу и медицинскому работнику.