**Лекция 6**

**Основные принципы химиотерапии. Химиотерапевтические препараты. Антибиотики**

**Химиотерапевтические препараты**

Химиотерапевтические противомикробные лекарственные средства - это химические препараты, которые применяют при инфекционных заболеваниях для этиотропного лечения (т. е. направленного на микроб как на причину болезни), а также (редко и осторожно) для профилактики инфекций. Химиопрепараты вводят внутрь организма, поэтому они должны губительно действовать на возбудителей инфекций, но при этом быть нетоксичными для человека и животных, т. е. обладать избирательностью действия.

Избирательное действие («селективная токсичность») термин, предложенный немецким иммунохимиком, лауреатом Нобелевской премии Паулем Эрлихом, и характеризующий разную степень токсичности химиопрепарата для паразитов и дня клеток организма хозяина. Для осуществления избирательности необходимо, чтобы противомикробный препарат действовал на такую мишень, которая есть у микроба, но отсутствует в клетках макроорганизма. Такие мишени легче подобрать для прокариотов (бактерий), так как у них гораздо больше отличий от клеток хозяи­на, чем у эукариотических микробов (грибы, простейшие). Наиболее отличаются от клеток хозяина вирусы, как не имеющие клеточных структур и собственного метаболизма. Тем не менее выбрать мишени для селективного действия противовирусных препаратов оказалось чрезвычайно сложно, так как вирусы – облигатные внутриклеточные паразиты и, следовательно, противовирусные препараты должны осуществлять свое действие внутри клетки хозяина, не принося ей вреда.

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

* действующие на клеточные формы микро**организмов (антибактериальные,** противогрибковые, противопротозойные). Антибактериальные, в свою очередь, принято подразделять на препараты узкого и широкого спектра действия: узкий – когда препарат активен в отношении только небольшого количества разновидностей грамположительных, или грамотрица­тельных бактерий, а широкий – если препарат действует на достаточно большое количество разновидностей представителей обеих групп.
* противовирусные химиопрепараты
* химиотерапевтические лекарственные средства, обладающие также противоопухолевой активностью.

По типу действия различают химиопрепараты:

* «Микробоцидные» (бактерицидные, фунгицидные и т. п.), т. е. губительно действующие на микробы за счет необратимых повреждений;
* «Микробостатические», т.е. ингибирующие рост и размножение микробов.
* К антимикробным химиотерапевтическим средствам относят следующие группы препаратов:
* Антибиотики (действуют только на клеточные формы микроорганизмов: также известны противоопухолевые антибиотики).
* Синтетические химиопрепараты разного химического строения (среди них есть препараты, которые действуют или на клеточные микроорганизмы, или на неклеточные формы микробов).

**Антибиотики**

Тот факт, что одни микробы могут каким-то образом задерживать рост других, 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) подтвердили, что антагонизм в мире микробов – это распространенное явление, однако природа его была неясна В 1928-1929 гг. А Флеминг открыл штамм плесневого гриба пеницилла (Penicillium notatum), выделяющего химическое вещество, которое задерживает рост стафилококка. Вещество было названо «пенициллин», однако лишь в 1940 с X. Флори и Э. Чейн смогли получить стабильный препарат очищенного пенициллина – первый антибиотик, нашедший широкое применение в клинике. В 1945 г А. Флеминг X. Флори и Э. Чейн были удостоены Нобелевской премии. В России большой вклад в учение об антибиотиках внесли 3. В. Ермолова и Г. Ф. Гаузе.

Термин «антибиотик» (от греч. anti, bios – против жизни) был предложен С. Ваксманом в 1942 г. для обозначения природных веществ, продуцируемых микроорганизмами и в низких концентрациях антагонистичных к росту других бактерий.

Антибиотики – это химиотерапевтические препараты из химических соединений биологического происхождения (природные), а также их полусинтетические производные и синтетические аналоги, которые в низких концентрациях оказывают избирательное повреждающее или губительное действие на микроорганизмы и опухоли

**Источники и способы получения антибиотиков**

Основными продуцентами природных антибиотиков являются микроорганизмы, которые синтезируют антибиотики в качестве средства выживания в борьбе за существование. Это:

1. **Актиномицеты** (особенно стрептомицеты) – ветвящиеся бактерии. Они синтезируют большинство природных антибиотиков (80 %).
2. Плесневые грибы – синтезируют природные бета-лактамы (грибы рода Cephalosporium и Penicillium) и фузидиевую кислоту.
3. 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 – натуральные продукты ферментации, когда в оптимальных условиях культивируют микробы-продуценты, которые выделяют антибиотики в процессе своей жизнедеятельности);
2. биосинтез с последующими химическими модификациями (так создают полусинтетические антибиотики). Сначала путем биосинтеза получают природный антибиотик, а затем его первоначальную молекулу видоизменяют путем химических модификаций, например, присо­единяют определенные радикалы, в результате чего улучшаются противомикробные 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.

**Классификация антибиотиков по химической структуре**

По химической структуре антибиотики сгруппированы в семейства (классы):

* *бета-лактамы (пенициллины, цефалоспори­ны, карбапенемы, монобактамы)*
* гликопептиды
* аминогликозиды
* тетрациклины
* макролиды (и азалиды)
* линкозамиды
* левомицетин (хлорамфеникол)
* рифамицины
* полипептиды
* полиены
* *разные антибиотики (фузидиевая кислота, фузафунжин и др.)*

Бета-лактамы. Основу молекулы составляет бета-лактамное кольцо, при разрушении которого препараты теряют свою активность: тип действия – бактерицидный. Антибиотики этой группы подразделяют на пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.

**Пенициллины**. Природный препарат – бензилпе-нициллин (пенициллин G) – активен против грам- положительных бактерий, однако имеет много недостатков: быстро выводится из организма, разрушается в кислой среде желудка, инактивируется пенициллиназами – бактериальными ферментами, разрушающими бета-лактамное кольцо. Полусинтетические пенициллины, полученные путем присоединения к основе природного пенициллина – 6-аминопенициллановой кислоте – различных радикалов, имеют преимущества перед природным препаратом, в том числе широкий спектр действия:

* депо-препараты (бициллин), действует около 4 недель (создает депо в мышцах), применяется для лечения сифилиса, профилактики рецидивов ревматизма;
* кислотоустойчивые (феноксиметилпенициллин), для перорального приема;
* пенициллиназоустойчивые (метицииин, оксациллин), но у них довольно узкий спектр;
* *широкого спектра (ампициллин. амоксициллин),*
* *антисинегнойные (карбоксипенициллины – карбенцциллин, уреидопенициллины – пиперациллин, азло- циллин)*
* комбинированные (амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин+сульбактам). В состав этих препаратов включены ингибиторы ферментов – бета-лактамаз (клавулановая кислота и др.), которые тоже содержат в своей молекуле бета-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 более активны в отношении грамотрицательных бактерий. По последовательности внедрения различают 4 поколения (генерации) препаратов, которые отличаются по спектрам активности, устойчивости к бета-лактамазам и некоторым фармакологическим свойствам, поэтому препараты одного поколения не заменяют препараты другого поколения, а дополняют:

* 1-е поколение (цефазолин, цефалотин и др.) – более активны в отношении грамположительиых бактерий, разрушаются бета-лактамазами;
* 2-е поколение (цефуроксим, цефаклор и др.) – более активны в отношении грамотрицательных бактерий, более устойчивы к бета-лактамазам;
* 3-е поколение (цефотаксим. цефтазидим и др.) – более активны в отношении грамотрицательных бактерий, высоко резистентны к действию бета-лактамаз;
* 4-е поколение (цефепим и др.) – действуют в основном на грамположительные, некоторые грамотрицательные бактерии и синегнойную палочку, резистентны к действию бета-лактамаз.

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

**Монобактамы** [озтреонам и др.) – резистентны к бета-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 бета-лактамам, при псевдомембранозном колите, вызываемом Clostridium difficile.

**Аминогликозиды** – соединения, в состав молекулы которых входят аминосахара. Первый препарат – стрептомицин – был получен в 1943 г. Ваксманом как средство для лечения туберкулеза.

Сейчас различают несколько поколений препаратов: (I) стрептомицин, канамицин и др., (2) гентамицин, (3) сизомицш, тобрамицин и др. Препараты бактерицидны, спектр действия – широкий (особенно активны против грамотрицательных бактерий, действуют на некоторых простейших).

**Тетрациклины** – это семейство крупномолекулярных препаратов, имеющих в своем составе четыре цикличных соединения. В настоящее время, в основном, 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) – это семейство больших макроциклических молекул. 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 внутрикле­точные микроорганизмы, легионеллы, гемофильную палочку. Тип действия – статический (хотя, в зависи­мости от вида микроба, может быть и цидным).

**Линкозамиды** (линкомицин и его хлорированный дериват – клиндамицин). Бактериостатики. Спектр их действия похож на макролиды, клиндамицин особенно активен против анаэробов.

**Левомицетин** (**хлорамфеникол**) имеет в составе молекулы нитробензеновое «ядро», которое, к сожалению, делает препарат токсичным не только в отношении бактерий, но для клеток организма человека. Статический 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 препараты, токсичность которых достаточно велика, поэтому применяются чаше место (нистатин), а при системных микозах препарат выбора – амфотерицин В.

**Синтетические противомикробные химиопрепараты**

Методами химического синтеза создано много веществ, которые не встречаются в живой природе, по похожи на антибиотики по механизму, типу и спектру действия.

В 1908 г. П. Эрлих на основе органических соединений мышьяка синтезировал сальварсан – препарат для лечения сифилиса. Однако дальнейшие попытки ученою создать подобные препараты – «волшебные пули против других бактерий были безуспешны.

В 1935 г. Герхардт Домагк предложил пронтозил («красный стрептоцид») для лечения бактериальных инфекций. Действующим началом пронтозила являлся сульфаниламид, который высвобождался при разложении пронтозила в организме.

К настоящему времени создано много разновидностей антибактериальных, противогрибковых, противопротозойных синтетических химиотерапевтических лекарственных средств разного химического строения. К наиболее значимым группам относятся: сульфаниламиды, нитроимидазолы, хинолоны и фторхинолоны, имидазолы, нитрофураны и др.

Особую группу составляют противовирусные препараты.

**Сульфаниламиды**. Основу молекулы этих препаратов составляет парааминогруппа, поэтому они действуют как аналоги и конкурентные aнтагoнисты параамииобензойной кислоты, которая необходима бактериям для синтеза жизненно важной фолиевой (тетрагидрофолиевой) кислоты – предшественника пуриновых н пиримидиновых оснований. Бактериостатики, спектр действия – широкий. Роль сульфаниламидов в лечении инфекций в последнее время снизилась, так как существует много устойчн вых штаммов, серьезны побочные эффекты и активность сульфаниламидов в целом ниже, чем у антибиотиков. Единственным препаратом этой группы, который продолжает достаточно широко исполшоваться в клинической практике, является котримоксазол и его аналоги. Ко-тримоксазол (бактрим, бисептол) – комбинированный препарат, который состоит из сульфаметоксазола и триметоприма. Оба компонента действуют синергически, потенцируя действие друг друга. Действует бактерицидно. Триметоприм блокирует синтез фолиевой кислоты, но на уровне другого фермента. Применяют при инфекциях мочевого трак­та. вызванных грамотрицателъными бактериями.

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

**Нитроимидазолы** (метропидазол, mpuxonoл). Особенно активны против анаэробных бактерий, так как только эти микробы способны активировать метронидазол путем восстановления. Тип действия – цидный, спектр – анаэробные 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 – широкий. Накапливаются в моче в высоких концентрациях. Применяются как уросептики для лечения инфекций мочевыводящих путей.

**Механизмы действия противомикробных химиопрепаратов**

Основа избирательности противомикробных химиопрепаратов состоит в том, что мишени для их воздействия в микробных клетках отличаются от таковых в клетках макроорганизма. Большинство химиотерапевтических препаратов вмешиваются в метаболизм микробной клетки и обычно не повреждают готовые структуры, поэтому препараты особенно активно воздействуют на микроорганизмы в фазе их активного роста и размножения. По механизму действия противомикробных химиопрепаратов различают следующие группы: ингибиторы синтеза клеточной стенки, ингибиторы синтеза белка, нарушающие синтез и функции нуклеиновых кислот, нарушающие синтез и функции ЦПМ.

**Ингибиторы синтеза клеточной стенки**

Антибиотики, ингибирующие синтез клеточной стенки, очень различаются по своей химической структуре. Наиболее важные препараты этой группы – бета-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 цитоплазме. Затем они транспортируются через ЦПМ, где происходит их объединение в гликопептидные цепи (эту стадию ингибируют гликопептиды). Образование полноценного пептидогликана происходит на внешней поверхности ЦПМ. Этот этап совершается при участии белков-ферментов, которые называют пенициллинсвязывающими белками, так как именно они служат мишенью для пенициллина и других бета-лактамных антибиотиков. Ингибирование пенициллинсвязываюших 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 бактериальных клеток. В результате действия аутолитических ферментов и происходит лизис бактериальной клетки.

**Ингибиторы синтеза белка**

По ряду признаков белоксинтезирующий аппарат прокариотов отличается от рибосом эукариотических клеток, что может быть использовано для достижения селективной токсичности действующих на них препаратов. Синтез белка – многоступенчатый процесс, в котором задействовано множество ферментов и структурных субъединиц. Известно несколько точек приложения действия различных препаратов: присоединение тРНК с образованием инициального комплекса на 70S рибосоме (аминогликозиды), перемещение тРНК с акцепторного сайта на донорский сайт, присоединение нового аминоацила тРНК к акцепторному сайту (тетрациклины), формирование пептида, катализируемого пептид ил трансфераюй (хлорамфеникол, линкозамиды). транслокаиия пептидил тРНК (эритромицин), удлинение пептидной цепи (фузидиевая кислота), терм и нация и высво­бождение пептидной цепи. Таким образом, аминогликозиды и тетрациклины связываются с ЗОБ-субъединицей, блокируя процесс еше до начала синтеза белка. Аминогликозиды необратимо ингибируют процесс присоединения транспортной РНК, а тетрациклины обратимо блокируют следующую стадию присоединения к рибосомам транспортной РНК Макролиды. хлорамфеникол. линкозамиды соединяются с 505-субъелинипей. Эго обрывает удлинение пептидных цепей. После удаления этих антибиотиков процесс возобновляется, т. е. эффект бактериостатичен.

**Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот**

Нарушение синтеза и функций нуклеиновых I кислот достигается тремя способами: I) ингибирование синтеза предшественников пурин-пиримидиновых оснований (сульфаниламиды, триметоприм), 2) подавление репликации и функций ДНК (хинолоны/фторхинолоиы, нитроимидазолы, нитрофураны) и 3) ингибирование РПК-полимеразы (рифамицины).

В большинстве своем в эту группу входят синтетические препараты, из антибиотиков подобным механизмом действия обладают только рифамицины, которые присоединяются к PH К-полимеразе и блокируют синтез мРНК. Действие фторхинолонов связано, в основном, с инактивацией ДНК-гиразы – фермента, обеспечивающего суперспирализацию бактериальной хромосомы. Сульфаниламиды – структурные аналоги парааминобензойной кислоты – могут конкурентно связываться и ингибировать фермент, который нужен для перевода парааминобензойной кислоты в фолиевую кислоту– предшественник пуриновых и пиримидиновых оснований. Эти основания необходимы для синтеза нуклеиновых кислот.

**Ингибиторы функций ЦПM**

ЦПМ есть у всех живых клеток, но у прокариотов (бактерий) и эукариотов ее структура различна. У грибов больше общего с клетками макроорганизма, хотя есть и различия. Поэтому противогрибковые препараты – антимикотики – более токсичны для организма человека, так что лишь немногие препараты из этой группы допустимо принимать внутрь. Число антибиотиков, специфически действующих на мембраны бактерий, невелико. Наиболее известны полимиксины (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 (антимикотики) повреждают эргостеролы (полиеновые антибиотики) и ингибируют один из ключевых ферментов биосинтеза эргостеролов (имидазолы).

**Осложнения** при **антимикробной** химиотерапии

Как и всякие лекарственные средства, практически каждая группа антимикробных химиопрепаратов может оказывать побочное действие, причем и на макроорганизм, и на микробы, и на другие лекарственные средства.

**Осложнения со стороны макроорганизма**

Наиболее частыми осложнениями антимикробной химиотерапии являются токсическое действие препаратов. Как правило, развитие этого осложнения зависит от свойств самого препарата, его дозы, способа введения, состояния больного и проявляется только при длительном и систематическом применении антимикробных химиотерапевтических препаратов, когда создаются условия для их накопления в организме. Особенно часто такие осложнения бывают, когда мишенью действия препарата являются процессы или структуры, близкие по составу или строению к аналогичным структурам клеток макроорганизма. Токсическому действию антимикробных препаратов особенно подвержены дети, беременные, а также пациенты с нарушением функций печени, почек.

Побочное токсическое влияние может проявляться как нейротоксическое (например, гликопептиды и аминогликозиды оказывают ототоксическое действие, вплоть до полной потери слуха за счет воздействия на слуховой нерв); нефротоксическое (полиены, полипептиды, аминогликозиды, макролиды, гликопептиды, сульфаниламиды); общетоксическое (противо­грибковые препараты – полиены, имидазолы); угнетение кроветворения (тетрациклины. сульфаниламилы. левомицетин/хлорамфеникол, который содержит нитробензен – супрессор функции костного мозга); тератогенное (аминогликозиды, тетрациклины 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 хрящевую и соединительную ткани).

Предупреждение осложнений состоит в отказе от противопоказанных данному пациенту препаратов, контроле за состоянием функций печени, почек и т. п.

Дисбиоз (дисбактериоз)

Антимикробные химиопрепараты, особенно широкого спектра, могут воздействовать не только на возбудителей инфекций, но и на чувствительные микроорганизмы нормальной микрофлоры. В результате формируется дисбиоз. поэтому нарушаются функции ЖКТ, возникает авитаминоз и может развиться вторичная инфекция (в том числе эндогенная, например кандидоз, псевдомембранозный колит, вызванный С. difficile). Предупреждение последствий такого рода осложнений состоит в назначении, по возможности, препаратов узкого спектра действия, сочетании лечения основного заболевания с противогрибковой терапии (например, назначением нистатина), витаминотерапей. применением эубиотиков и т. п. отрицательное воздействие ка иммунную систему. К этой группе осложнений относят прежде всего аллергические реакции. Причинами развития гиперчувствительности может быть сам препарат, продукты его распада, а также комплекс препарата с сывороточными белками. Возникновение такого рода осложнений зависит от свойств самого препарата, от способа и кратности его введения, индивидуальной чувствительности пациента к препарату. Аллергические реакции развиваются примерно в 10 % случаев и проявляются в виде сыпи, зуда, крапивнипы, отека Квинке. Относительно редко встречается такая тяжелая форма проявления аллергии, как анафилактический шок. Такое осложнение чаше дают бета-лактамы (пенициллины), рифаминины. Сульфаниламиды могут вызвать гиперчувствительносгь замедленного типа. Предупреждение осложнений состоит в тщательном сборе аллергоанамнеза и назначении препаратов в соответствии с индивидуальной чувствительностью пациента. Кроме того, антибиотики обладают некоторым иммунодепрессивным действием и могут способствовать развитию вторичного иммунодефицита и ослаблению напряженности иммунитета.

**Эндотоксическим шок (терапевтический)**

Это явление, которое возникает при лечении инфекций, вызванных неотрицательными 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 способствовать потенцированию действия или инактивации других препаратов (например, эритромицин стимулирует выработку ферментов печени, которые начинают ускоренно метаболизировать лекарственные средства разного назначения).

**Побочное воздействие на микроорганизмы**

Применение антимикробных химиопрепаратов оказывает на микробы не только прямое угнетающее или губительное воздействие, но также может привести к формированию атипичных форм микробов (например, к образованию L-форм бактерий или изменению других свойств микробов, что значительно затрудняет диагностику инфекционных заболеваний) и персистируюших форм микробов. Широкое использование антимикробных лекарственных средств ведет также к формированию антибиотикозависимости (редко) и лекарственной устойчивости – антибиотико-резистентности (достаточно часто).

**Лекарственная устойчивость бактерий**

Aнтибиотикорезистентность это устойчивость микробов к антимикробным химиопрепаратам. Бактерии следует считать резистентными, если они не обезвреживаются такими концентрациями препарата, которые реально создаются в макроорганизме. Резистентность может быть природной и приобретенной.

*Природная устойчивость*

Некоторые виды микробов природноустойчивы к определенным семействам антибиотиков или в результате отсутствия соответствующей мишени (например, микоплазмы не имеют клеточной стенки, поэтому не чувствительны ко всем препаратам, действующим на этом уровне), или в результате бактериальной непроницаемости для данного препарата (например, грамотрицательные микробы менее проницаемы для крупномолекулярных соединений, чем грамположительные бактерии, так как их наружная мембрана имеет «маленькие поры).

*Приобретенная устойчивость*

Начиная с 1940-х годов, когда началась «эра антибиотиков», бактерии стали чрезвычайно быстро приспосабливаться, постепенно формируя устойчивость ко всем новым препаратам. Приобретение резистентности – это биологическая закономерность, связанная с адаптацией микроорганизмов к условиям внешней среды. Она, хота и в разной степени, справедлива для всех бактерий и всех антибиотиков. К химиопрепаратам адаптируются не только бактерии, но и остальные микробы – от эукариотических форм (простейшие, грибы) до вирусов. Проблема формирования и распространения лекарственной резистентности микробов особенно значима для внутрибольничных инфекций, вызываемых так называемыми «госпитальными штаммами», у которых, как правило, наблюдается множественная устойчивость к антибиотикам (так называемая полирезистентность).

**Генетические основы приобретенной резистентности**

Устойчивость к антибиотикам определяется и поддерживается генами резистентности O- генами) и условиями, способствующими их распространению в микробных популяциях. Приобретенная лекарственная устойчивость может возникать и распространяться в популяции бактерий в результате:

* мутаций в хромосоме бактериальной клетки с последующей селекцией (т. е. отбором) мутантов. Особенно легко селекция происходит в присутствии антибиотиков, гак 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 фактором отбора. Далее резистентные клетки дают потомство и могут передаваться в организм следующего хозяина (человека или животного), формируя и распространяя резистентные штаммы. Мутации могут быть: 1) единичные (если мутация произошла в одной клетке, в результате чего в ней синтезируются измененные белки) и 2) множественные (серия мутаций, в результате чего изменяется не один, а целый набор белков, например пенициллинсвязываюших белков у пенициллин-резистентного пневмококка);
* переноса трансмиссивных плазмид резистентности (R-плазмид). Плазмиды резистентности (трансмиссивные) обычно кодируют перекрестную устойчивость к нескольким семействам антибиотиков. Впервые такая множественная резистентность была описана японскими исследователями в отношении кишечных бактерий. Сейчас показано, что она встречается и у других групп бактерий. Некоторые плазмиды могут передаваться между бактериями разных видов, поэтому один и тот же ген резистентности можно встретить у бактерий, таксономически далеких друг от друга. Например, бета-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, гемофильной палочки, резистентной к ампициллину;
* переноса транс потоков, несущих г-гены (или мигрирующих генетических последовательностей). Транспозоны могут мигрировать с хромосомы на плазмиду и обратно, а также с плазмиды на другую плазмиду. Таким образом гены резистентности могут передаваться далее дочерним клеткам или при рекомбинации другим бактериям-реципиентам.

**Реализация приобретенной устойчивости**

Изменения в геноме бактерий приводят к тому, что меняются и некоторые свойства бактериальной клетки, в результате чего она становится устойчивой к антибактериальным препаратам. Обычно антимикробный эффект препарата осуществляется таким образом: агент должен связаться с бактерией и пройти сквозь ее оболочку, затем он должен быть доставлен к месту действия, после чего препарат взаимодействует с внутриклеточными мишенями. Реализация приобретенной лекарственной устойчивости возможна на каждом из следующих этапов:

* модификация мишени. Фермент-мишень может быть так изменен, что его функции не нарушаются, но способность связываться с химиопрепаратом (аффинность) резко снижается или может быть включен «обходной путь» метаболизма, т. е. в клетке активируется другой фермент, который не подвержен действию данного препарата.
* «недоступность» мишени за счет снижения проницаемости клеточной стенки и клеточных мембран или «эффлюкс» механизма, когда клетка как бы «выталкивает» из себя антибиотик.
* инактивация препарата бактериальными ферментами. Некоторые бактерии способны продуцировать особые ферменты, которые делают препараты неактивными (например, бета-лактамазы, аминогликозид-модифицирующие ферменты, хлорамфениколацетилтрансфераза). Бета-лактамазы – это ферменты, разрушающие бета-лактамное кольцо с образованием неактивных соединений. Гены, кодирующие эти ферменты, широко распространены среди бактерий и могут быть как в составе хромосомы, так и в составе плазмиды.

Для борьбы с инактивирующим действием бета-лактамаз используют вещества – ингибиторы (например, клавулановую кислоту, сульбактам, тазобактам). Эти вещества содержат в своем составе бета-лактамное кольцо и способны связываться с бета-лактамазами, предотвращая их разрушительное действие на бета-лактамы. При этом собственная антибактериальная активность таких ингибиторов низкая. Клавулановая кислота ингибирует большинство известных бета-лактамаз. Ее комбинируют с пеницилл и нами: амоксициллином, тикарциллином, пиперациллином.

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

**Определение чувствительности бактерий к антибиотикам**

Для определения чувствительности бактерий к антибиотикам (антибиотикограммы) обычно применяют:

Метод диффузии в агар. На агаризованную питательную среду засевают исследуемый микроб, а затем вносят антибиотики. Обычно препараты вносят или в специальные лунки в агаре, или на поверхности посева раскладывают диски с антибиотиками («метод дисков»). Учет результатов проводят через сутки по наличию или отсутствию роста микробов вокруг лунок (дисков). Метод дисков – качественный и позволяет оценить, чувствителен или устойчив 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. Эго количественные методы, которые позволяют рассчитать лозу препарата, так как концентрация антибиотика в крови должна быть значительно выше минимальной ингибирующей концентрации для возбудителя инфекции. Введение адекватных доз препарата необходимо для эффективного лечения и профилактики формирования устойчивых микробов.

Есть ускоренные способы, с применением автоматических анализаторов.

**Основы рациональной антибиотикотерапии**

Профилактика развития осложнений состоит прежде всего в соблюдении принципов рациональной антибиотикотерапии (антимикробной химиотерапии):

Микробиологический принцип. До назначения препарата следует установить возбудителя инфекции и определить его индивидуальную чувствительность к антимикробным химиотерапевтическим препаратам. По результатам антибиотикограммы больному назначают препарат узкого спектра действия, обладающий наиболее выраженной активностью в отношении конкретного возбудителя, в дозе, в 2-3 раза превышающей минимальную ингибирующую концентрацию. Если возбудитель пока неизвестен, то обычно 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 индивидуальной чувствительности конкретного возбудителя (обычно через 2-3 дня). Начинать лечение инфекции нужно как можно раньше (во-первых, в начале заболевания 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 является основанием для отмены препарата, потому что в организме могут сохраняться возбудители и может быть рецидив болезни. Учитывают также 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, пап, наличие беременности, возраст, состояние функции печени и почек, сопутствующие заболевания и др.) При тяжелых, угрожающих жизни инфекциях особое значение имеет своевременная антибиотикотерапия. Таким пациентам назначают комбинации из двух-трех препаратов, чтобы обеспечить максимально широкий спектр действия. При назначении комбинации из нескольких препаратов следует знать, насколько эффекгивным против возбудителя и безопасным для пациента будет сочетание данных препаратов, т. с. чтобы не было антагонизма лекарственных средств в отношении антибактериальной активности и не было суммирования их токсических эффектов.

**Эпидемиологический принцип.** Выбор препарата, особенно для стационарного больного, должен учитывать состояние резистентное микробных штаммов, циркулирующих в данном отделении, стационаре и лаже регионе. Следует помнить, что антибиотикорезистентность может не только приобретаться, но и теряться, при этом восстанавливается природная чувствительность микроорганизма к препарату. Не изменяется только природная устойчивость.

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

**Противовирусные средства**

Среди препаратов, обладающих противовирусной активностью, можно выделить несколько основных групп. По химическому составу и механизмам действия различают: химиопрепараты, интерфероны, индукторы эндогенных интерферонов, иммуномодуляторы.

Противовирусные химиопрепараты – это синтетические лекарственные средства, используемые, в основном, для этиотропной терапии вирусных инфекций. Механизм действия противовирусных химиопрепаратов заключается в избирательном подавлении отдельных этапов репродукции вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма.

Облигатный внутриклеточный паразитизм вирусов значительно осложняет задачу получения высокоэффективных противовирусных препаратов, безопасных 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, наконец, сборка новых вирионов осуществляются инфицированными клетками. Именно поэтому основным показателем клинической пригодности отобранных препаратов служит их химиотера­певтический индекс, т. е. отношение специфической эффективности к токсичности. Другим существенным недостатком химиопрепаратов является их участие в формировании резистентных штаммов, возникновение и распространение которых, несомненно, снижает эффективность терапии.

В качестве противовирусных химиопрепаратов в настоящее время применяют в основном аномальные нуклеозиды (аналоги нуклеозидов), производные адамантана, синтетические аминокислоты, аналоги пирофосфата и тиосемикарбозона, некоторые препараты, имеющие прямое вирулицидное действие на вирионы, находящиеся вне клеток. В настоящее время разработаны противовирусные лекарственные средства, которые угнетают следующие стадии взаимодействия вируса с клеткой: процесс депротеинизации вирусного генома (производные адамантана), синтез «ранних» вирусных белков (гуанидин), синтез нуклеиновых кислот (аналоги нуклеозидов). синтез «поздних» вирусных белков (производные пептидов), сборку вирионов (производные тиосемикарбазона).

Сейчас существует достаточно много средств борьбы с гриппом, ОРВИ и герпесом. При вирусных гепатитах и ВИЧ/СПИДе применяют единичные препараты. Что касается энтеровирусных инфекций, вирусных энцефалитов и других вирусных инфекций, то до сих пор практически отсутствуют химиотеда.

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

**Антисептические и дезинфицирующие вещества**

Основой антисептики являются противомикробные вещества, называемые антисептиками, резко снижающие численность микробов в ране, на поверхности организма и т. д.

По химическому составу различают следующие антисептики: галогены – препараты йода (спиртовой раствор йода, раствор Люголя, йодоформ, йодинол, йодопирин), хлора (хпорамины, хлориты); перекись водорода, кадия перманганат, обладающие. как и галогены, окислительными свойствами: кислоты и их соли (борная, салициловая. тетраборат натрия), щелочи (аммиак и его соли, бура); спирты (70°-80° этанол и др.); альдегиды (формальдегид, гексаметилентетрамин, бета-пропиолактон); детергенты (декамим, хлоргексидин. это- ний и др.); производные 8-оксихинолина (хинозол, интестопан, нитроксолин), 4-хинолона (оксолиновая кислота), хиноксалина (хиноксидин, диоксилин);

производные нитрофурана (фурацилин, фурагин, фуразолидон);

производные фенола (трикрезол, фенилрезорцин. фенилсалицилат), дегги (деготь березовый, ихтиол и др.;

красители (бриллиантовый зеленый, мети­леновый синий, этакрилина лактат);

соединения тяжелых металлов (дихлорид и оксицианид ртути, нитрат серебря, колларгол, протаргол, сульфат цинка).

Для дезинфекции, т. е. уничтожения возбудителей инфекций в окружающей среде, применяют разнообразные химические вещества. К наиболее распространенным дезинфицирующим средствам относят хлор-содержащие, фенольные, четвертичные аммониевые и перекисные соединения. К неорганическим хлорсодержащим соединениям относят хлорную известь, белильную известь, гипохлорид кальция, гипохлорит натрия. К органическим хлорсодержащим соединениям относят хлорамин Б, дезам, дихлор-1-судьфохлорантин, хлорцин, хлор- дезин. Фенольными соединениями являются лизол и хлор-бета-нафтол, гексахлорофен и др. Перспективной группой дезинфицирующих соединений являются поверхностно-активные вещества, относящиеся к четвертичным аммониевым соединениям и амфолитам, обладающие бактерицидными, моющими свойствами и низкой токсичностью (ниртан, амфолан и др.). К перекисным соединениям относят пергидроль (30% водный раствор перекиси водорода) и дезоксон-l. Для дезинфекции применяются также детергенты (хлоргексидин и др.), кислоты (например, 40% раствор уксусной кислоты для противогрибкового обеззараживания обуви), альде­гиды (формальдегид, глютаральдегид и др.).

Для дезинфекции помещений, а также оборудования и аппаратуры используют газовую смесь из оксида этилена с метил бром илом. Дезинфекцию проводят в герметичных условиях.

Перечисленные химические вещества можно разделить на следующие основные группы по механизму действия:

* деструктивный механизм с литическим или денатурирующим эффектом;
* окислительный механизм (перекись водорода, перманганат калия, галогены);
* мембранно-атакующий механизм (например, детергенты, нарушающие проницаемость мембран);
* антиферментный механизм (например, соли тяжелых металлов. 8-оксихинолины и др.).