

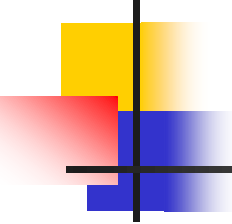


АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

ЛЕКЦИЯ 6

**Основы химиотерапии. Химиотерапевтические
препараты. Антибиотики.**

ФАКУЛЬТЕТ: *Лечебно-профилактический*
Предмет: *Медицинская микробиология - 1*



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.

Химиотерапия – это лечение инфекционных, инвазионных заболеваний и злокачественных опухолей, которое заключается в **избирательном (селективном)** подавлении жизнеспособности инфекционных агентов или опухолевых клеток химиотерапевтическими средствами.

Антимикробные химиотерапевтические средства – это лекарственные средства, которые применяют для **избирательного** подавления роста и размножения возбудителей инфекционных заболеваний.

Две основные группы антимикробных химиотерапевтических препаратов (АХП):

1) препараты, получаемые с помощью химического синтеза - **синтетики**;

2) **природные** препараты, получаемые путем биосинтеза - **антибиотики**, а также их полусинтетические производные и синтетические аналоги .

Особенности лечения химиотерапевтическими препаратами

- Лечение химиотерапевтическими средствами имеет свои особенности, т.к. при его проведении необходимо учитывать взаимодействие **не двух, а трех факторов**: ЛС, возбудитель заболевания и больной.
- Химиотерапевтические средства устраняют **причину заболевания**, уничтожая возбудителя или задерживая его рост.
- Химиотерапевтические средства должны обладать **избирательностью действия**, т.е. губительны для возбудителя, при этом не опасны для человека.

История химиотерапии

- Пауль Эрлих – отец химиотерапии – в 1909 г. впервые открыл антибактериальный препарат сальварсан.
- Герхард Домагк в 1935 г. ввел в практику красный стрептоцид, в 1939 г. получил Нобелевскую премию.
- О. Блэк и У. Альсберг в 1910 г. и А. Флеминг в 1928 г. открыли антибактериальное действие плесени.
- Х. Флори и Э. Чейн в 1940 г. выделили чистый пенициллин из культуры плесени, в 1942 г. получили Нобелевскую премию.
- З.В. Ермолова в 1942 г. в СССР открыла пенициллин.
- С. Ваксман в 1944 г. выделил стрептомицин.
- Барц в 1948 г. выделил левомицетин.
- Дугар в 1948 г. открыл хлортетрациклин.
- В 1948 г. Броцу открыл цефалоспорин.

Основные требования к химиотерапевтическим препаратам

- Специфичность действия
- Максимальная терапевтическая активность
- Минимальная токсичность для организма

Химиотерапевтический индекс * -

Минимальная терапевтическая доза

Максимально переносимая доза

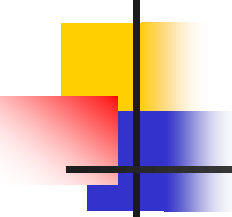
Индекс не должен быть больше 1

- * Введен впервые П.Эрлихом в 1887 г



Этиотропность и органотропность

- Химиотерапевтические препараты должны обладать специфичностью действия, максимальной терапевтической эффективностью и минимальной токсичностью для организма.
- Избирательная активность химиотерапевтических препаратов в отношении возбудителей инфекционных болезней называют **этиотропностью**.
- Активность химиотерапевтических веществ по отношению к тканям макроорганизма обозначают как **органотропность**.
- Хорошее химиотерапевтическое вещество должно обладать максимальной этиотропностью и минимальной органотропностью.



Классификация химиопрепаратов по химическому строению

1. Производные мышьяка, сурьмы и висмута

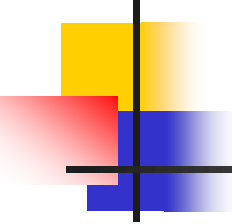
2. Сульфаниламиды

3. Диаминопиримидины

4. Нитрофурановые препараты

5. Хинолоны

6. Азолы

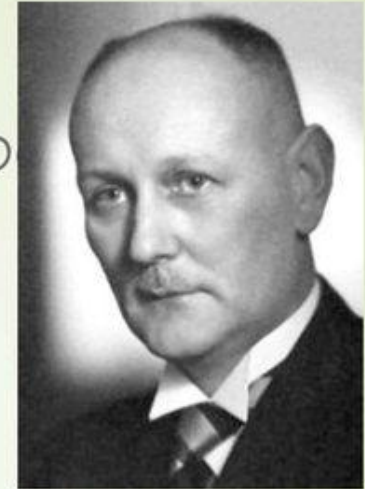


Производные мышьяка, сурьмы и висмута

- Производные мышьяка, сурьмы и висмута — это группа химиотерапевтических веществ ~ производных соответствующих соединений.
- Эти соединения были первыми препаратами для этиотропной терапии и применялись для лечения паразитарных инфекций (сонная болезнь) и сифилиса.
- В настоящее время они практически не используются, хотя эта группа по-прежнему вполне может успешно применяться для местной терапии многих заболеваний.

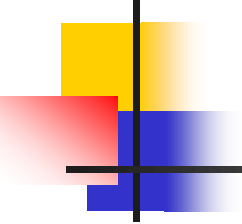
СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

— это препараты широкого спектра бактериостатического действия. В 1935 г. Герхард Домагк показал химиотерапевтические свойства первого из них — прontosила — при стрептококковых инфекциях.



Сульфаниламидные препараты

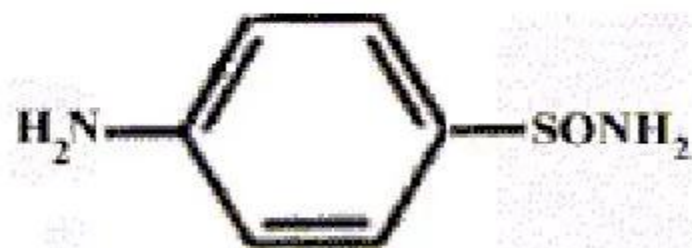
являются конкурентными антагонистами (парааминобензойная кислота) **ПАБК**.



Сульфаниламиды

- Сульфаниламиды — к этой группе относятся многочисленные производные сульфаниловой кислоты. Они были открыты и используются с 30-х гг. XX в., но и к настоящему времени многие из них достаточно эффективны:
 - сульфаметоксазол (гантанол);
 - сульфаметизол (руфол);
 - сульфацетамид (альбуцид);
 - сульфадиметоксин (препарат пролонгированного действия) и др.
- **Механизм их действия** состоит в том, что они представляют собой **структурные аналоги парааминобензойной кислоты** и нарушают **синтез фолиевой кислоты**, а через него — синтез ДНК, т. е. являются микробными антиметаболитами: будучи близки по структуре, заменяют то или иное соединение, принимающее участие в микробном метаболизме.

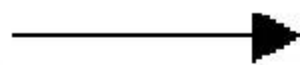
Механизм действия сульфаниламидов



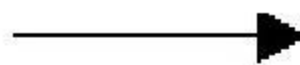
**Сульфаниламид -
конкурентный ингибитор**



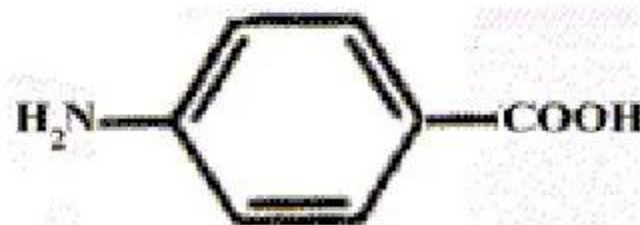
**Субстраты,
в том числе
п-аминобензойная
кислота**



**Фолиевая
кислота**

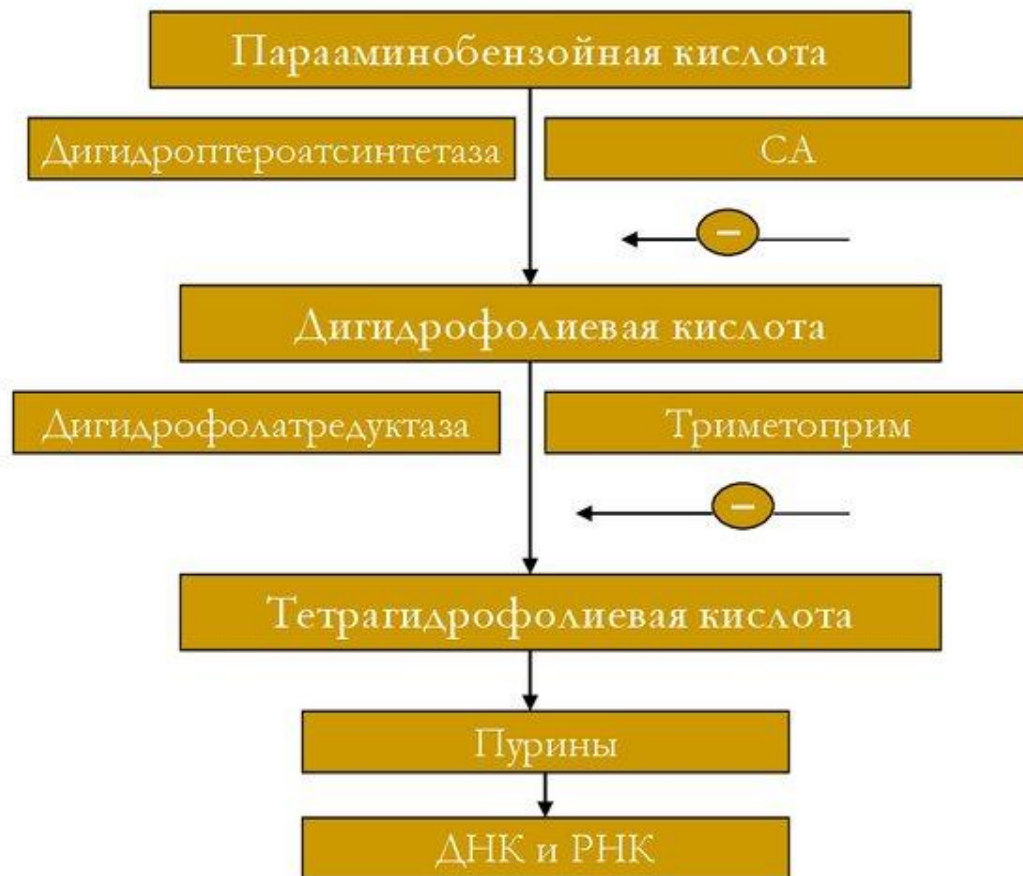


**Н₄ - фолат
Кофермент**



Механизм действия сульфаниламидов

- Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом. Являясь по химической структуре аналогами ПАБК, они конкурентно ингибируют бактериальный фермент, ответственный за синтез дигидрофолиевой кислоты - предшественника фолиевой кислоты, которая является важнейшим фактором жизнедеятельности микроорганизмов. В средах, содержащих большое количество ПАБК, таких как гной или продукты распада тканей, антимикробное действие сульфаниламидов значительно ослабляется.

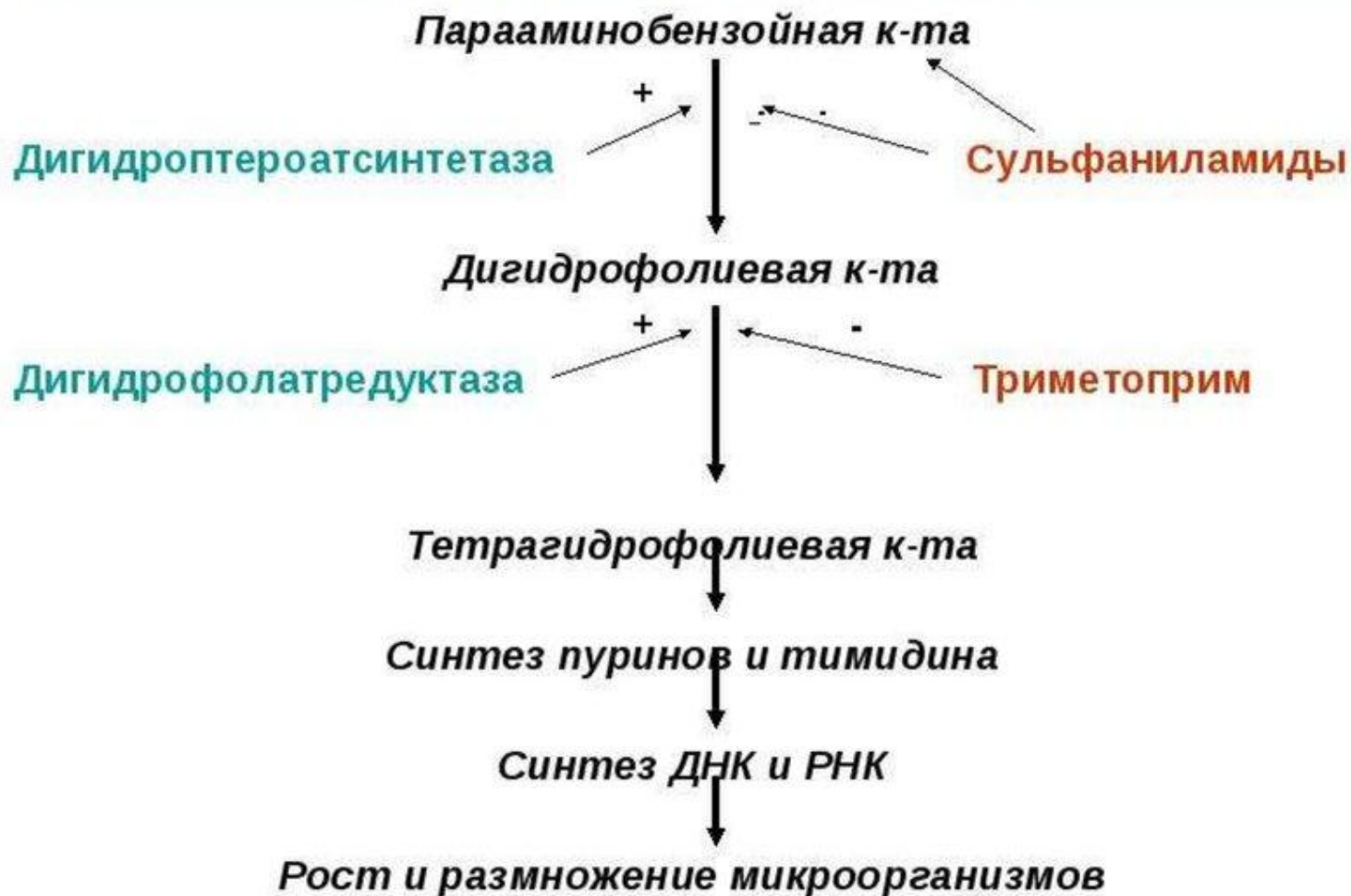


Спектр активности сульфаниламидов

- Высокочувствительные возбудители: кокки (пневмококки, гонококки, менингококки, стрептококки), кишечные бактерии (кишечная палочка, сальмонелла, холерный вибрион), крупные вирусы (трахомы, пахового лимфогранулематоза), хламидии, возбудители газовой гангрены, дифтерии и др.
- Умеренно чувствительны: стафилококки, энтерококки, клебсиелы, возбудители лепры, туляремии, лейшманиоза, микобактерии, актиномицеты
- В комбинации с триметопримом действие бактерицидное, спектр действия шире



Сульфаниламидные препараты механизм действия



Резистентность к сульфаниламидам

- Чувствительны только те микроорганизмы, которым для жизнедеятельности необходима ПАБК
- Вследствие частого и нерационального приема произошли мутации многих стафилококков, менингококков, стрептококков, гонококков, палочек кишечной группы, что привело к их устойчивости
- СА свойственна перекрестная устойчивость



Сульфаниламидные препараты

1. Сульфаниламиды для резорбтивного действия (хорошо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)

• Короткого действия ($t_{1/2} < 10 \text{ ч}$)

сульфаниламид (стрептоцид), сульфатиазол (норсульфазол), сульфаэтидол (этазол), сульфакарбамид (уросульфам), сульфадимидин (сульфадимезин).

• Средней продолжительности действия ($t_{1/2} 10—24 \text{ ч}$)

сульфадиазин (сульфазин), сульфаметоксазол.

• Длительного действия ($t_{1/2} 24—48 \text{ ч}$)

сульфадиметоксин, сульфамонометоксин

• Сверхдлительного действия $t_{1/2} > 48 \text{ ч}$

сульфаметоксипиразин (сульфален)

2. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника (плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)

фталилсульфатиазол (фталазол), сульфагуанилин (сульгин)

3. Сульфаниламиды для местного применения

сульфацетамид (сульфацил-натрий, альбуцид), сульфадиазин серебра, сульфатиазол серебра (аргосульфам)

4. Комбинированные препараты сульфаниламидов и салициловой кислоты

салазосульфопиридин (сульфасалазин), салазопиридазин (салазодин), Са-лазодиметоксин

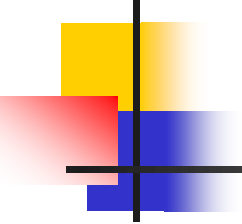
5. Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом

ко-тримоксазол (бактрим, бисептол), лидаприм, сульфатон, потесептил

Показания к назначению сульфаниламидов

- Острые кокковые инфекции (пневмонии, ангины, бронхиты, синуситы, отиты, холециститы, менингиты и др.) – резорбтивного длительного и сверхдлительного действия (сульфадиметоксин, сульфален), ко-тримаксозол
- Острые инфекции мочевыводящих и половых путей (циститы, простатиты и др.) – резорбтивного короткого действия (уросульфан), ко-тримаксозол
- Острые кишечные инфекции (дизентерия, энтериты, колиты и др.) – плохо всасывающиеся (фталазол), язвенного колита – салазосульфаниламиды
- Глазные инфекции (конъюнктивиты, блефариты и др.) – сульфацил-натрий
- Для лечения трахомы, малярии, хламидиоза, токсоплазмоза, актиномикоза, лепры и др.





Диаминопиримидины

- Диаминопиримидины — препараты этой группы также являются антиметаболитами. Но поскольку они подменяют пиримидиновые основания, то и спектр их действия шире, чем у сульфаниламидов. К ним относятся:
 - триметоприм;
 - пириметамин (антипротозойный препарат);
 - тетраоксоприм.

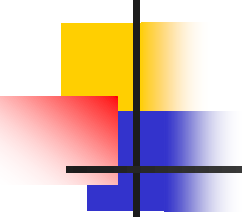
ПИРИМЕТАМИН

- Производное диаминопиримидина
- Быстро развивается устойчивость
- Часто комбинируют с СА
- Применяется: только внутрь
- Механизм действия:
 - ингибирует дигидрофолатредуктазу, в результате:
 - нарушает обмен фолиевой кислоты
 - нарушает синтез ТГФК
 - блокирует синтез нуклеиновых кислот плазмодия
- Спектр действия:
 - тканевые формы *P. falciparum*, *P. vivax*
 - штаммы *P. falciparum*, устойчивые к хлорохину
 - токсоплазмы

Группа нитрофуранов

- Нитрофураны являются вторым после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов, предложенным для широкого медицинского применения. Они уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков и имеют значение главным образом при лечении острых неосложненных форм инфекции МВП (нитрофурантоин, фуразидин), кишечных инфекций (нифуроксазид) и некоторых протозойных инфекций - трихомониаза и лямблиоза (фуразолидон, нифурател).





Нитрофурановые препараты

- Нитрофурановые препараты — производные пятичленного гетероциклического соединения — фурана. К ним относятся:
 - фурациллин;
 - фурагин;
 - фуразолидон;
 - нитрофурантоин (фурадонин);
 - нитрофаразон;
 - солафур и др.
- **Механизм действия:** являясь акцепторами кислорода, нитрофураны **нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот**. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект.
- К нитрофуранам редко развивается лекарственная резистентность микроорганизмов.

Спектр активности нитрофуранов

- Нитрофураны характеризуются достаточно широким спектром действия и активны в отношении многих *грамотрицательных бактерий (кишечная группа) и грамположительных кокков (стафилококков, в т.ч. метициллинрезистентных, стрептококков, энтерококков)*. Кроме того, фуразолидон и нифурател активны в отношении *некоторых простейших (лямблии, трихомонады)*.



Illustration: Don Schick

Показания к применению нитрофуранов

- Инфекции нижних отделов МВП: острый цистит, супрессивная терапия хронических инфекций (нитрофурантоин, фуразидин).
- Профилактика инфекционных осложнений при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря (нитрофурантоин, фуразидин).
- Кишечные инфекции: острая инфекционная диарея, энтероколит (нифуроксазид, нифурател).
- Лямблиоз (фуразолидон, нифурател).
- Трихомониаз (нифурател, фуразолидон).
- Местно - промывание ран и полостей (фуразидин).





Хинолоны

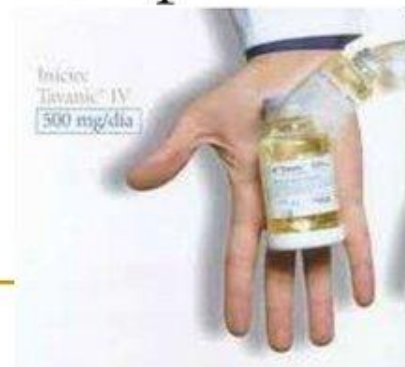
- **Хинолоны — группа химиотерапевтических веществ, полученных на основе:**
 - **собственно хинолонов (препараты группы налидиксовой кислоты):**
налидиксовая кислота (неграм, невигамон);
циноксацин (цинобак);
 - **производных хинолонов:**
4-аминохинолон (оксолипиновая кислота);
8-аминохинолон (нитроксолин- 5-НОК);
 - **фторхинолонов:**
офлоксацин (заноцин, таривид);
норфлоксацин (норбактин);
ципрофлоксацин (цифран, ципробай, ципролет);
ломефлоксацин (максаквин).
- **Механизм действия** хинолонов заключается в **ингибировании бактериальных ферментов ДНК-гиразы, топоизомераз II и IV**, что приводит к нарушению репликации ДНК. Ингибирование ДНК-гиразы вызывает гибель бактерий (бактерицидный эффект).

Механизм действия производных хинолона



Группа хинолонов/фторхинолонов

- Препараты класса хинолонов (ХЛ), используемые в клинической практике с начала 60-х годов.
- Класс хинолонов включает две основные группы препаратов, принципиально различающихся по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению: нефторированные хинолоны и фторхинолоны (ФХЛ).
- Согласно рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения.



Хинолоны / фторхинолоны

(классификация хинолонов по Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение нефторированные	II поколение «грамотрица- тельные»	III поколение «респираторные»	IV поколение «респираторные» + «антианаэробные»
Налидиксовая к-та (Невиграмон, Неграм) Оксолиниевая к-та (Грамурин) Пипемидиевая к-та (Палин)	• *Ципрофлоксацин (Цифран, Ципробай. *Ципровет) • Норфлоксацин (Номицин) • Офлоксацин (Таривид) • *Пефлоксацин (Абактал) • Ломефлоксацин (Максаквин) • *Энрофлоксацин (*Байтрил, колмик-Е, нортрил, энроксил)	• Левофлоксацин (Таваник) • Спарфлоксацин • Орбифлоксацин • Дифлоксацин • Марбофлоксацин (марбоцил)	• Моксифлоксацин • Тровафлоксацин • Премафлоксацин

-- вет.препараты

Хинолоны. Фторхинолоны

Поколение	Препараты	Спектр активности
Нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота	В основном Гр ⁻ флора (семейство Enterobacteriaceae)
1-е – «грам-отрицательные» фторхинолоны	Ломелоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ципрофлоксацин	Гр ⁻ флора, S. aureus, низкая активность против Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma, Chlamydophila
2-е – «респираторные» фторхинолоны	Левифлоксацин Спарфлоксацин	Гр ⁻ флора, S. aureus + высокая активность Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae
3-е – «респираторные» + «антианаэробные» фторхинолоны	Моксифлоксацин	То же + анаэробы, атипичные возбудители

Хинолоны. Фторхинолоны

■ *Антибактериальный спектр*

- Высоко активны в отношении аэробных Гр⁻ бактерий (E. coli, Shigella, Salmonella, Vibrio cholerae, Yersinia enterocolica, Legionella, Brucella, Listeria monocytogenes, Haemophilus, Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, P. Aeruginosa и др.), ряда Гр⁺ бактерий (большинство стафилококков, стрептококки более устойчивы), хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, а также микобактерии туберкулеза, риккетсии, лейшмании, плазмодии и др.
- Активны в отношении бактерий, устойчивых к другим противомикробным препаратам!
- Появляются резистентные штаммы



Показания к назначению Хинолоны I поколения

- Инфекции МВП: острый цистит, противорецидивная терапия при хронических формах инфекций.
Не следует применять при остром пиелонефрите.
- Кишечные инфекции: шигеллез, бактериальные энтероколиты (налидиксовая кислота).

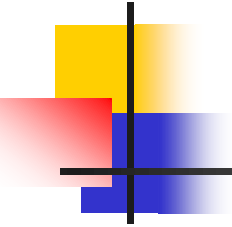


Показания к назначению Фторхинолоны

- Инфекции ВДП: синусит, особенно вызванный полирезистентными штаммами, злокачественный наружный отит.
- Инфекции НДП: обострение хронического бронхита, внебольничная и нозокомиальная пневмония, легионеллез.
- Кишечные инфекции: шигеллез, брюшной тиф, генерализованный сальмонеллез, иерсиниоз, холера.
- Сибирская язва.
- Интраабдоминальные инфекции.
- Инфекции органов малого таза.
- Инфекции МВП (цистит, пиелонефрит).
- Простатит.
- Гонорея.
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Инфекции глаз.
- Сепсис.
- Туберкулез (ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин в комбинированной терапии при лекарственноустойчивом туберкулезе).



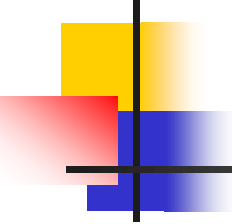
Азолы



- **Азолы — группа различных производных имидазола:**
 - клотримазол (канестен, кандид);
 - миконазол (монистат);
 - кетоконазол (низорал);
 - эконазол (экостатин);
- **и других азолов, к которым относятся:**
 - бифиназол (микоспор);
 - интраконазол (оругал, споранокс);
 - флуконазол (дифлюкан).
- Все препараты этой группы обладают антимикотической активностью.
- Один из **механизмов их действия** состоит в **ингибировании биосинтеза стеролов**, что приводит к повреждению наружной клеточной мембраны грибов и повышению ее проницаемости. **Другой механизм — в ингибировании синтеза триглицеридов, фосфолипидов, увеличению активности окисления и уменьшению активности ферментов, тормозящих образование свободных радикалов.** Последнее ведет к внутриклеточному накоплению перекиси водорода и повреждению клеточных органелл.
- У дрожжеподобных грибов рода **Candida** азолы ингибируют трансформацию бластоспор в **инвазивный мицелий.**

Механизм действия азолов





Среди азолов выделяются 2 группы препаратов:

- **для местного применения:**

- поверхностные микозы;
- кандидозы;

- **для системного применения:**

- пневмонии;
- менингиты;
- перитониты;
- сепсис;
- урогенитальные поражения грибковой этиологии. Наиболее эффективным считается дифлюкан.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ (II)

Азолы:

•Для системного применения

<i>Вориконазол</i>	→	II поколение
<i>Итраконазол</i>	→	I поколение
<i>Кетоконазол</i>	→	I поколение
<i>Позаконазол</i>	→	II поколение
<i>Флуконазол</i>	→	I поколение

•Для местного применения

<i>Бифоназол</i>	<i>Оксиконазол</i>
<i>Изоконазол</i>	<i>Сертаконазол</i>
<i>Клотримазол</i>	<i>Фентиконазол</i>
<i>Миконазол</i>	<i>Эконазол</i>

Азолы

Имидазолы (клотримазол, миконазол, кетоконазол),

триазолы (флуконазол, вориконазол)

(противогрибковые)

Механизм действия:

Нарушают синтез эргостерола в мембране грибов, ингибируют цитохром Р450

Тип действия: -цидный

Спектр действия:

широкий

Нитроимидазолы

(метронидазол, тинидазол)

(антибактериальные, антипротозойные)

Механизм действия:

Повреждают ДНК

Тип действия: -цидный

Спектр действия:

Широкий (в т.ч. анаэробы)

Группа нитроимидазолов

- Нитроимидазолы - синтетические АМП с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Первый препарат группы - **метронидазол** - был разрешен для медицинского применения в 1960 г. В последующем были созданы **тинидазол**, **орнидазол**, **секнидазол** и др., в том числе препарат для местного применения **тернидазол**.



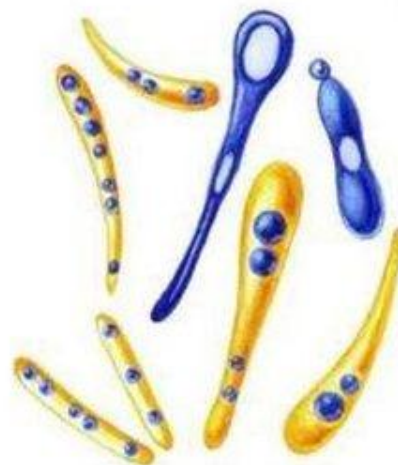
Механизм действия нитроимидазолов

- Нитроимидазолы оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.



Спектр активности нитроимидазолов

- Анаэробные бактерии
- Трихомонады
- Лямблии
- Амебы
- Балантидии
- Хеликобактер
- Неэффективны в отношении грибов и аэробов



Показания к применению нитроимидазолов

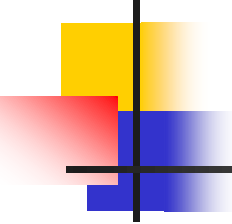
Системно

- Анаэробные или смешанные аэробно-анаэробные инфекции различной локализации:
 - инфекции НДП (аспирационная пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого);
 - инфекции ЦНС (менингит, абсцесс мозга);
 - интраабдоминальные, включая инфекции органов малого таза;
 - инфекции полости рта;
 - псевдомембранозный колит;
 - периоперационная профилактика при интраабдоминальных и гинекологических вмешательствах.
- Протозойные инфекции: трихомониаз, лямблиоз, балантидиаз, амёбная дизентерия и внекишечный амёбиаз (амёбный гепатит, абсцесс печени, абсцесс мозга).
- Эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни (в сочетании с другими препаратами).

Местно

- Вагинит.
- Бактериальный вагиноз.
- Розовые угри.
- Себорейная экзема.
- Перiorальный дерматит.





По направленности действия все химиопрепараты делятся на:

- **антибактериальные.**

Среди антибактериальных препаратов в клинической практике всегда отдельно выделяются противотуберкулезные (антимикобактериальные) и противосифилитические средства, что связано с особенностями возбудителей этих заболеваний.

- **противогрибковые** — полиены — амфотерицин В (фунгилин), нистатин (микостатин), леворин, натамицин (пимофуцин); азолы — клотримазол (кандид), бифоназол (микоспор), мико-назол (монистат), интраконазол (оругал, споранокс), флуконазол (дифлюкан), кетоконазол (низорал, ороназол) и др. — флуцитозин, тербинафин, гризеофульвин и др.;

- **противопротоzoйные** — метронидазол (флагил, трихопол), орнидазол (тиберал), пентамидин (пентам), пириметамин;

- **противовирусные** — азидомитидин, фоскарнет (фоскавир), ганцикловир (цитовен), амантадин, римантадин (ремантадин), ацикловир (зовиракс), рибавирин (виразол, виразид) и др.;



- Противовирусные препараты — соединения природного или синтетического происхождения, применяющиеся для лечения и профилактики вирусных инфекций.
- Вирусы, как и бактерии, могут приобретать резистентность к противовирусным химиопрепаратам.



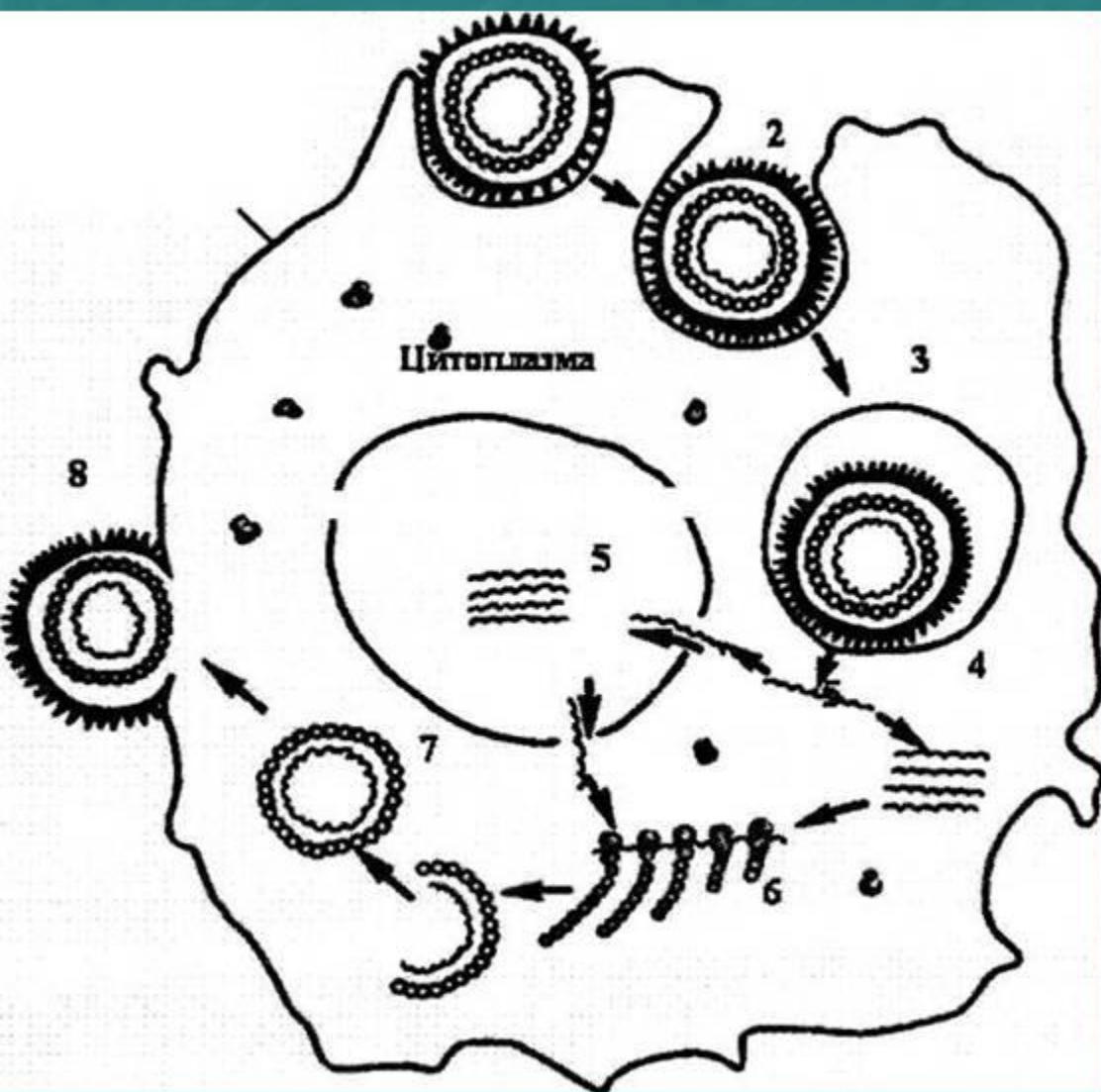
По химическому составу и механизму действия противовирусные средства разделяются на три группы:

- химиопрепараты;
- интерфероны;
- индукторы интерферонов.

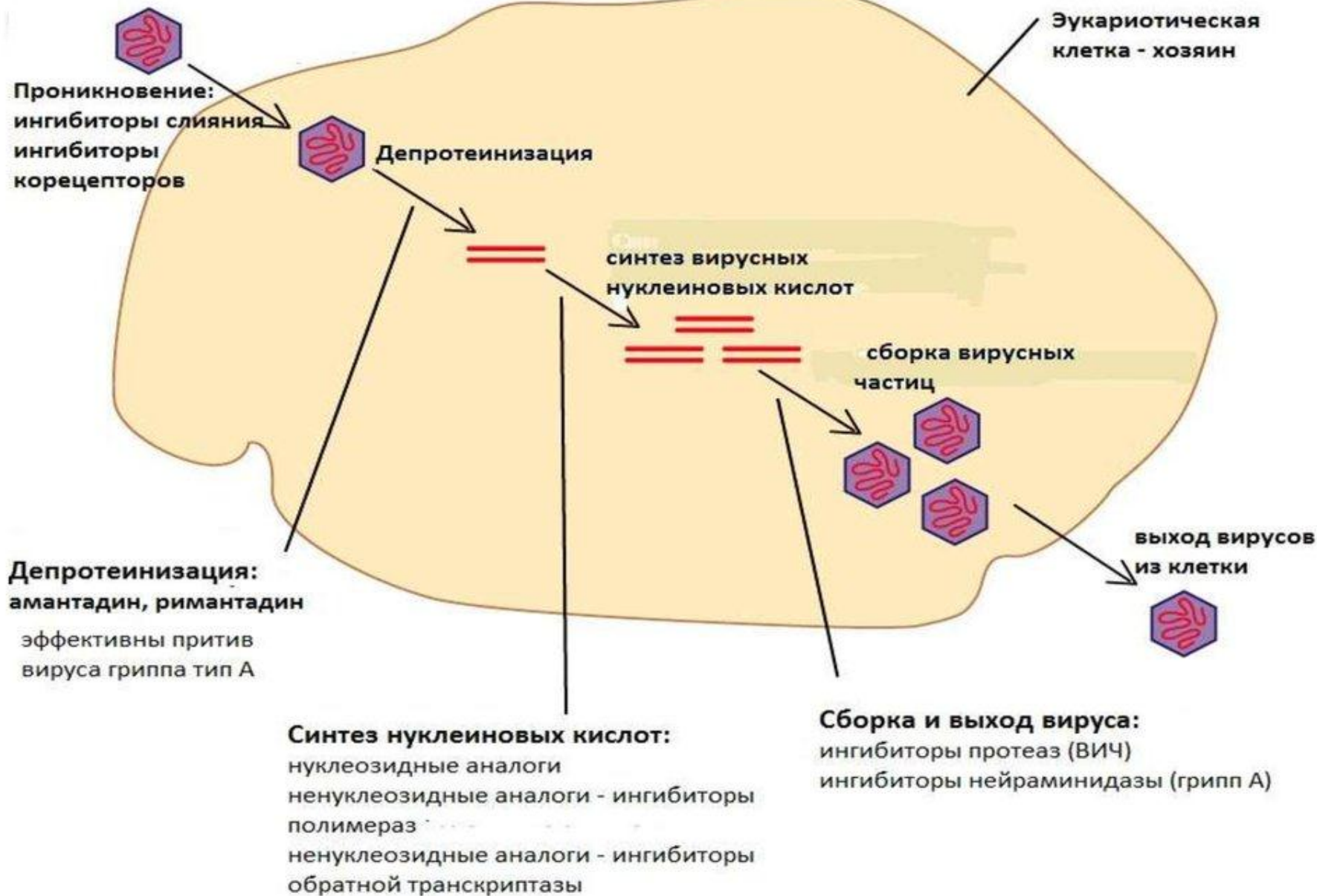
Механизм действия ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

- В качестве противовирусных средств используют препараты, действующие на различные этапы репродукции вирусов: процессы адсорбции, проникновения и депротенинизации вирусов, а также на процессы созревания и высвобождения вирусных частиц.

Стадии репродукции вирусов.



- 1 - осаждение вириона на клетке;
- 2 - проникновение вириона в клетку путем эндоцитоза;
- 3 - вирус внутри вакуоли клетки;
- 4 - «раздевание» вириона вируса;
- 5 - репликация вирусной нуклеиновой кислоты;
- 6 - синтез вирусных белков на рибосомах клетки;
- 7 - формирование вириона;
- 8 - выход вириона из клетки путем почкования.



Классификация противовирусных препаратов

- I. Препараты, действующие на внеклеточные формы вируса: оксолин; арбидол.
 - II. Ингибиторы виropексиса (блокаторы M2-каналов): амантадин; римантадин (ремантадин).
 - III. Ингибиторы нейраминидазы: занамивир (реленза); осельтамивир (тамифлю).
 - IV. Препараты, угнетающие репродукцию вируса:
 - 1. Ингибиторы РНК-полимеразы: рибавирин
 - 2. Ингибиторы ДНК-полимеразы вирусов: ацикловир; ганцикловир; видарабин и др.
- } Лечение герпетической инфекции

Классификация противовирусных препаратов

3. Ингибиторы обратной транскриптазы:

а) Аномальные нуклеозиды: абакавир (зиаген); диданозин (видекс); ламивудин (зеффикс);

ставудин (зерит), зальцитобин (хивид);

зидовудин (тимазид, азидотимидин).

б) Препараты ненуклеозидной структуры: эфавиренц; невирапин (вирамун).

4. Ингибиторы протеаз: апренавир (агенераза); индинавира сульфат (криксиван); саквинавир (инвираза, фортоваза).

V. Ингибиторы созревания вирусов: метисазон (марборан, кемовиран, вирюзона).

VI. **Интерфероны и индукторы интерферонов.**

Лечение
ВИЧ-
инфекции

Лечение
натураль-
ной оспы

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Классификация по спектру действия:

I. Действующие на ДНК-содержащие вирусы:

1. Действующие на герпесвирусы (ацикловир, идоксуридин, видарабин).
2. Действующие на гепаднавирусы (интерфероны).
3. Действующие на поксвирусы (метисазон).

II. Действующие на РНК-содержащие вирусы:

1. Действующие на ортомиксовирусы (мидантан, ремантадин, арбидол).
2. Действующие на ретровирусы (зидовудин).

III. Действующие как на РНК- так и на ДНК-содержащие вирусы (оксолин, интерферон).

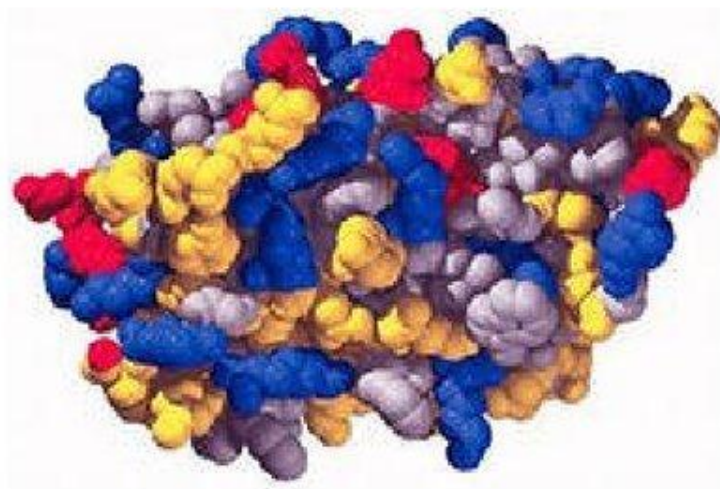
Перечень вирусов, в отношении которых созданы химиопрепараты

- **вирусы простого герпеса (virus herpes VH-1, VH-2),
герпеса зостер (varicella-zoster, VHZ)**
- **цитомегаловирус (cytomegalovirus, CMV)**
- **ВИЧ (human immunodeficient virus HIV)**
- **вирусы гепатита В, С**
- **вирусы гриппа А, В**

Классификация противовирусных ЛС

- **Противогерпетические ЛС:** ацикловир, пенцикловир, валацикловир, фамцикловир.
- **Противоцитомегаловирусные ЛС:** ганцикловир, валганцикловир
- **Противогриппозные ЛС:**
 - 📖 Блокаторы M2-каналов: амантадин, ремантадин.
 - 📖 Ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир, занамивир
 - 📖 Арбидол
- **ЛС расширенного спектра действия:** рибавирин, ламивудин, интерфероны
- **Антиретровирусные препараты:**
 - 📖 Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: зидовудин, ставудин, диданозин, абакавир
 - 📖 Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: невирапин, эфавиренз
 - 📖 Ингибиторы протеазы ВИЧ: саквинавир, ампренавир, атазанавир, индинавир, нелфинавир
 - 📖 Ингибиторы слияния: энфувиртид

- Интерферон (ИФН) — это сводное понятие для обозначения белков-гликопротеидов, обладающих противовирусной активностью. Существует не один, а несколько интерферонов, они образуются в клетках под влиянием индукторов.



История открытия интерферона

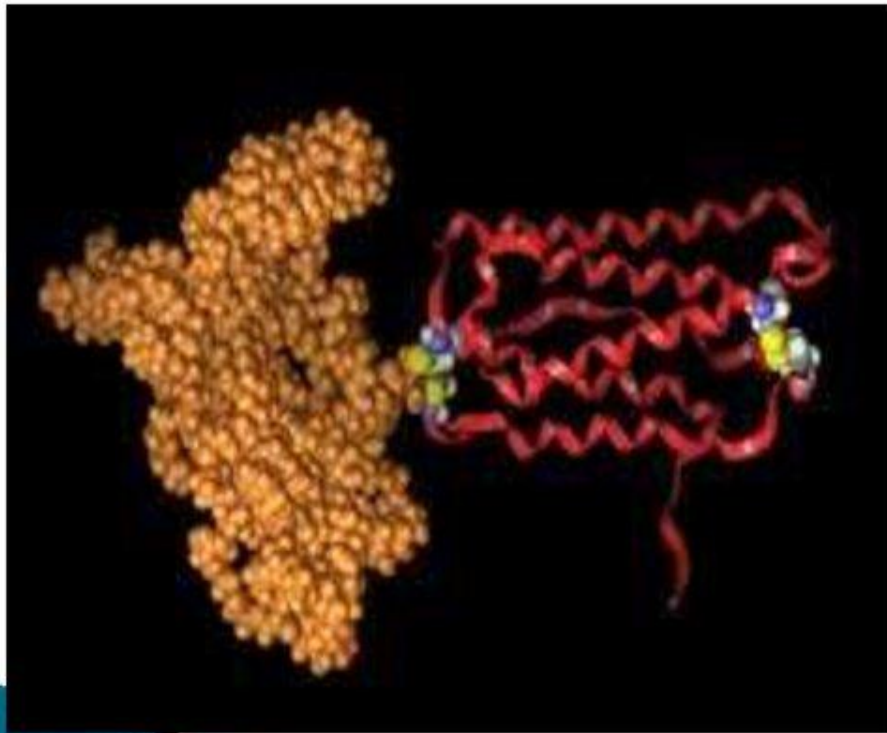
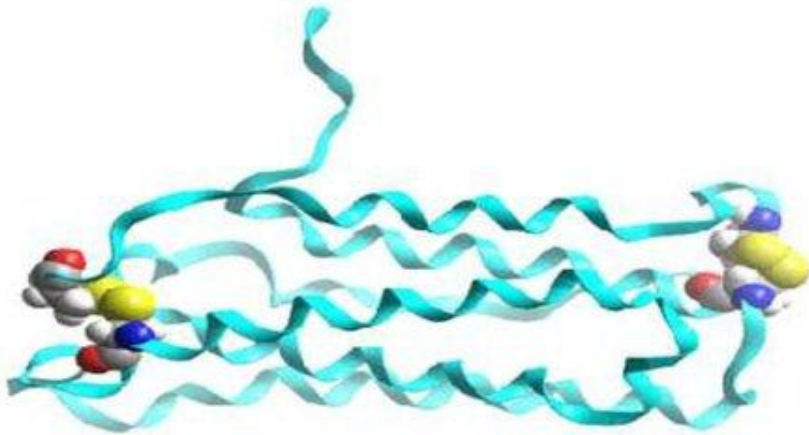
- В 1957 г. сотрудники Лондонского национального института вирусологи англичанин А. Айзек и швейцарец Дж. Линдемман случайно во время опытов открыли интерферон.

Исследователи столкнулись с непонятным явлением: мыши, которых заражали определенными вирусами, не заболевали.

Поиски причин этого явления показали, что мыши, не поддавшиеся заражению вирусами, в момент заражения уже болели другой вирусной инфекцией.

Таким образом выяснилось, что в организме мышей один из вирусов препятствует размножению другого. Это явление антагонизма вирусов называли интерференцией (с англ. помеха, препятствие), данное явление встречается при введении в организм двух вирусов одновременно или с интервалом не более 24 часов.





Явление антагонизма вирусов назвали английским словом "интерференция", что означает "помеха", "препятствие". Оно отмечается при введении в организм двух вирусов одновременно или с интервалом не более 24 часов. Исследователи предположили, что в этой борьбе вирусов участвует белок. Соответствующий низкомолекулярный белок был обнаружен и назван интерфероном. Интерферон найден у всех позвоночных животных, причем у различных видов животных интерферон различен; он максимально активен лишь в клетках того вида животных, от которых получен.

- ▶ Позднее было установлено, что ИФН представляют собой гликопротеиды с молекулярной массой 20000–30000 и специфической активностью, равной или превышающей 10^9 на 1 мг белка.
 - ▶ Они синтезируются *in vitro* и *in vivo* в ответ на воздействие природных (вирусы, эндотоксины, внутриклеточные паразиты) и синтетических (высоко- и низкомолекулярных) индукторов; действуют на внутриклеточные этапы репродукции широкого круга РНК и ДНК-содержащих вирусов, ингибируя трансляцию вирусных информационных РНК и их биосинтез.
 - ▶ Интерфероны не токсичны, не повреждают нормальных функций клеток (энергетический обмен, синтез макромолекул), но подавляют размножение быстро делящихся клеток, включая опухолевые.
- 

- ▶ Наиболее детально изученным биологическим свойством интерферонов является противовирусная активность, которая имеет следующие основные черты:
 - ▶ универсальность – интерфероны активны против широкого круга РНК и ДНК-содержащих вирусов;
 - ▶ тканевая специфичность – интерфероны высокоактивны в гомологичных системах и слабоактивны или неактивны в гетерологичных;
 - ▶ последствия – даже после удаления ИФН в обработанных ими клетках в течение длительного времени сохраняется способность подавлять репродукцию вирусов;
- 

- ▶ действие по типу катализаторов – в процессе контакта с клетками расходуются лишь малые количества ИФН;
 - ▶ внутриклеточная точка приложения – ИФН действует на вирусы лишь в процессе их репродукции;
 - ▶ обязательность клеточной стадии – состояние резистентности клеток развивается лишь после определенного времени контакта ИФН с клетками;
 - ▶ необходимость полноценного метаболизма клеток – эффект действия ИФН снижается ингибиторами синтеза белка и нуклеиновых кислот;
 - ▶ эффективность действия – даже очень небольшие дозы ИФН (10^{-6} – 10^{-7} мг/мл) обладают противовирусной активностью;
 - ▶ отсутствие антигенности в гомологичных системах – ИФН не обнаруживает тканевой специфичности.
- 

▶ Классификация интерферонов

- ▶ В 70-х годах все ИФН подразделяли на 2 типа: индуцированные вирусами (лейкоцитарный и фибробластный), которые относили к первому типу и индуцированные мутагенами (иммунный) – ко второму.
 - ▶ В 1980 г. комитетом экспертов Всемирной организации здравоохранения была принята и рекомендована к использованию классификация, согласно которой все ИФН человека подразделяют на 3 класса.
 - ▶ Они кодируются различными генами и имеют характерную для каждого класса последовательность аминокислот, из которых построены их молекулы.
 - ▶ При наличии рекомбинантных вариантов ИФН их обычно обозначают римскими буквами.
- 

Классификация интерферонов

- Существует **три основных типа (I, II и III)** интерферонов. Отношение интерферона к тому или иному типу определяется видом связывающего их рецептора.

Интерфероны

Общее свойство интерферонов - наличие у них противовирусной активности. В то же время, подобно другим цитокинам, они участвуют в регуляции иммунных процессов. Сочетание этих свойств делает интерфероны важными факторами врожденного иммунитета и служит основанием для широкого применения интерферонов в качестве лечебных препаратов.

В зависимости от типа рецепторов, выделяют три семейства интерферонов:

I тип	II тип	III тип
IFN α , IFN, IFN β , IFN ϵ , IFN κ , IFN τ , IFN ω , а также лимитин (у человека IFN δ , IFN ζ и лимитин не обнаружены).	ранее обозначавшийся как иммунный интерферон, включает единственный член - IFN.	$\lambda 1$, $\lambda 2$ и $\lambda 3$, называемые также IL-29, IL-28A и IL-28B соответственно.

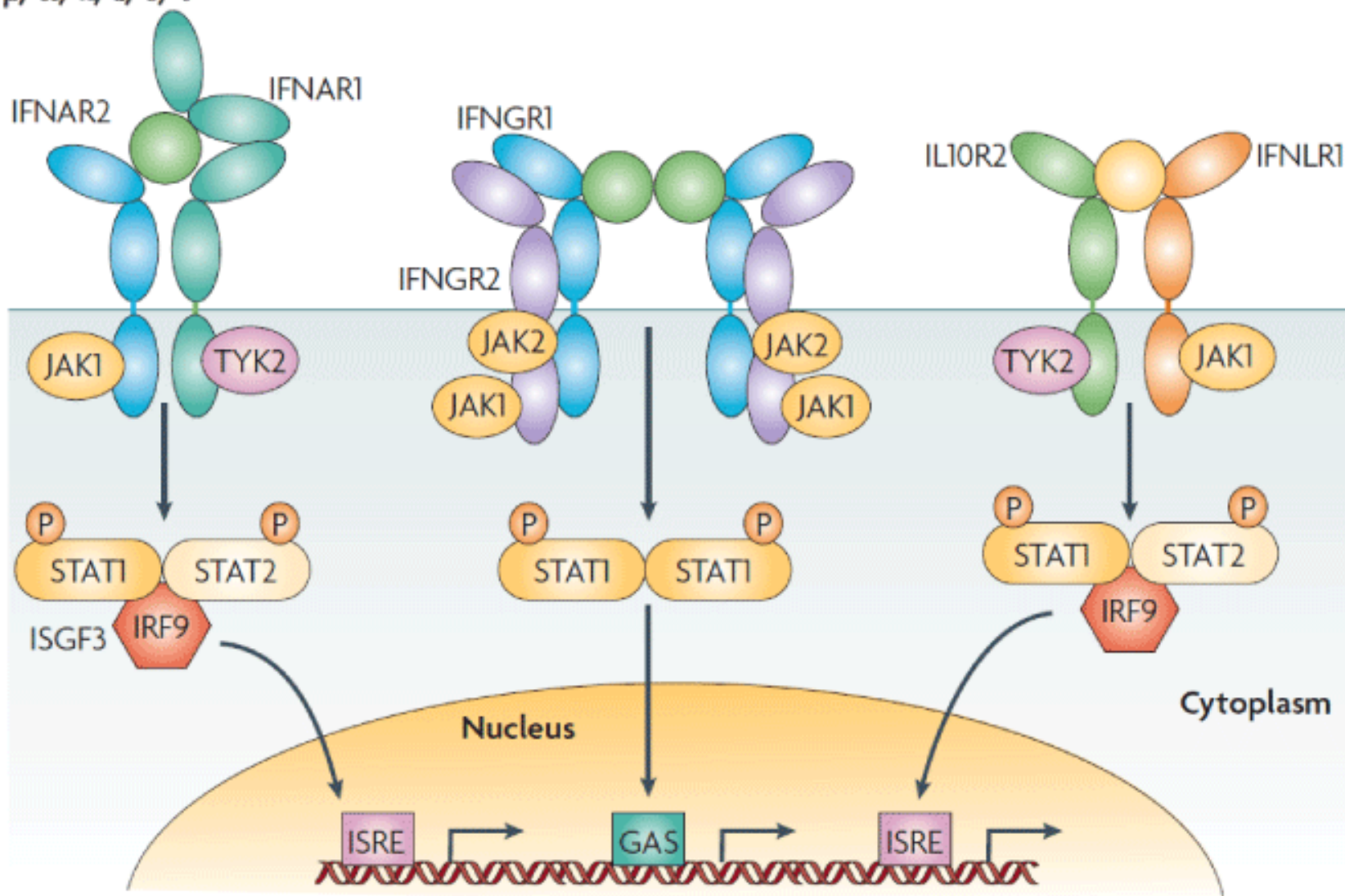
Различают **несколько видов** интерферонов:

- **альфа-ИФН** – лейкоцитарный (В-лимфоциты, макрофаги);
- **бета-ИФН** – фибробластный (фибробласты, макрофаги, эндотелиоциты);
- **гамма-ИФН** – иммунный (Т-лимфоциты, усиливается продукция при участии макрофагов и NK-клеток);
- **омега-ИФН** – имеет общие признаки с альфа-ИФН;
- **тау-ИФН** - обнаружен у овец, коров и птиц;
- **лямбда-ИФН** – открыты в 2003г и первоначально отнесены к интерлейкинам.

Type I: IFN- α s (13 types)
 $\beta/\omega/\kappa/\epsilon/\delta/\tau$

Type II: IFN- γ

Type III: IFN- λ s (3 types)

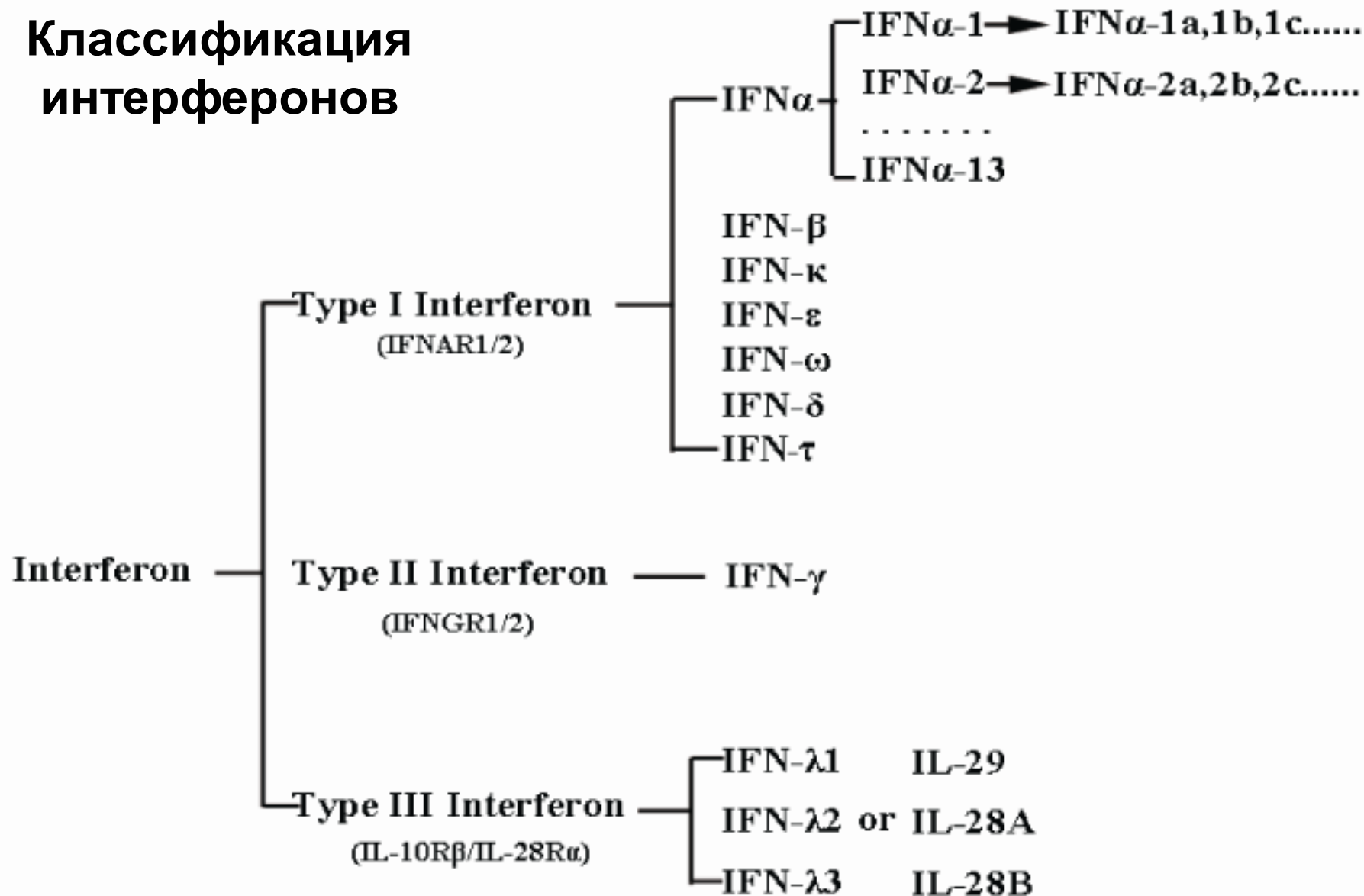


У интерферонов типа I один общий рецептор IFN-alpha (IFNAR), состоящий из альфа-субъединицы (IFNAR1) и бета-субъединицы (IFNAR2)

Интерфероны типа II связываются с рецептором IFNGR и представлены только одним видом - интерфероном гамма.

Интерфероны типа III – интерфероны лямбда, связываются с рецептором IFNLR1.

Классификация интерферонов



В зависимости от типа рецептора, через который они передают сигнал, интерфероны подразделяются на **три основных типа**, и каждый из них содержит подтипы, за исключением интерферона типа II.

Функции основных интерферонов

Вид интерферона	Функция
ИФН – α	Усиливает фагоцитарную активность макрофагов, цитотоксичность CD 16+, CD 8+, экспрессию антигенов клеточной мембраны. Подавляет репродукцию вируса в клетке, бактерий, хламидий, простейших, риккетсий. Снижает антителообразование, дифференцировку и пролиферацию клеток, синтез ДНК и белков, ГЗТ и ангиогенез, что дополнительно обуславливает противоаллергические и противоопухолевые свойства.
ИФН – β	Аналогично действию ИФН – α , но слабее выражен иммуномодулирующий эффект.
ИФН – γ	Цитокин, обладающий выраженным иммунорегуляторным и антипролиферативным действием на всех этапах иммунного ответа.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИФН.

- Интерферон не оказывает прямого антивирусного действия, а индуцирует синтез ферментов 2,5-олиго-аденилат-синтетазы и протеинкиназы. 2,5-олиго-аденилат-синтетаза активирует эндорибонуклеазу, способную расщеплять вирусные и-РНК, протеинкиназа ингибирует синтез вирусных белков, в результате чего ингибируется репликация вируса.



ИНТЕРФЕРОН

Стимуляция
продукции энзимов

2',5'-олигоаденилатсинтетаза

Катализирует синтез

2',5'-олигоаденилатов

Активирует

mRNA эндонуклеазу

Разрушает геном вирусной RNA

Протеинкиназа

Клеточный геном
активирует

протеинкиназу

Катализирует
фосфорилирование

фактора eIF-2a,
который обеспечивает

ингибирование синтеза
вирусных белков

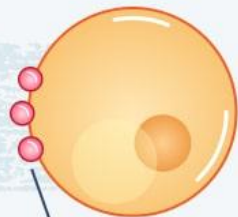
Механизм действия интерферона

Инфицированная
клетка



Продукция
 α/β -
интерферона

Неинфицированная
клетка



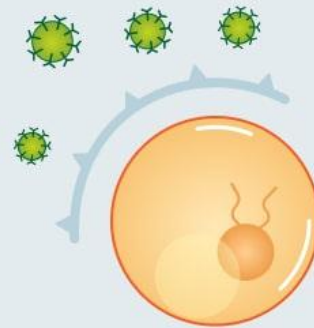
Интерферон,
связанный
с клеткой



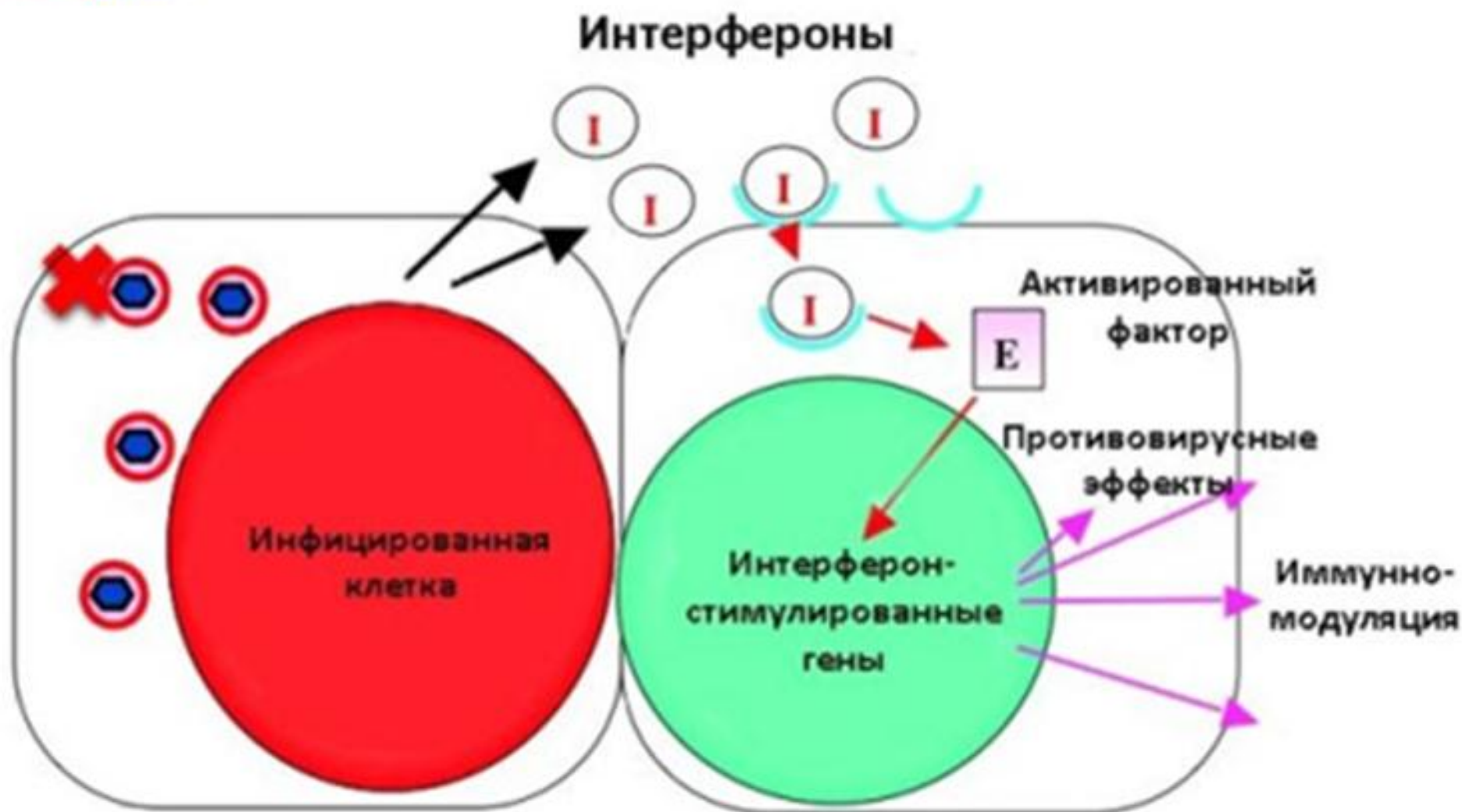
Синтез противовирусных
молекул,
индуцированный
интерфероном



Предотвращение
вирусной инфекции



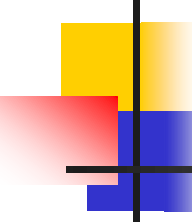
Механизм действия интерферона



Получают интерферон двумя способами:

- ✱ а) путем инфицирования лейкоцитов или лимфоцитов крови человека безопасным вирусом, в результате чего инфицированные клетки синтезируют интерферон, который затем выделяют и конструируют из него препараты интерферона;
- ✱ б) генно-инженерным способом — путем выращивания в производственных условиях рекомбинантных штаммов бактерий, способных продуцировать интерферон.

Препараты интерферонов



Тип интерферона	Препарат
Природные интерфероны:	
α -интерферон	Человеческий лейкоцитарный интерферон, виллферон, лейкинферон, эгиферон
β -интерферон	Фибробластный интерферон человека, ферон
γ -интерферон	Иммунный интерферон человека
Рекомбинантные интерфероны:	
α -2a	Реаферон, роферон-А, виферон, реальдерон
α -2b	Интрон А, инрек
α -2c	Берофор
β -интерферон	Бетаферон
γ -интерферон	Гаммаферон

Индукторы интерферона

- это вещества природного или синтетического происхождения, стимулирующие в организме человека продукцию собственного интерферона, который способствует формированию защитного барьера, препятствующего инфицированию организма вирусами и бактериями, а также регулирует состояние иммунной системы и ингибирует рост злокачественных клеток.





Индукторы интерферонов



- Индукторы интерферона представляют собой группу высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, способных вызвать образование интерферона в организме больного.

Химическая природа	Препараты
А. Синтетические соединения:	
1. Низкомолекулярные (ароматические углеводороды)	
- флюореноны	амиксин, ловамакс
- акриданоны	камедон, циклоферон, неовир
2. Полимеры (дсРНК)	
- поли(А):поли(У)	полудан
- поли(Г):поли(С)	полигуацил
- поли(И):поли(Ц)	амплиген
Б. Природные соединения:	
1. Низкомолекулярные	
- полифенолы (производные госсипола)	кагоцел, мегасин, саврац, рагосин
2. Полимеры	
- двухспиральная РНК	ларифан, ридостин



Антибиотики

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

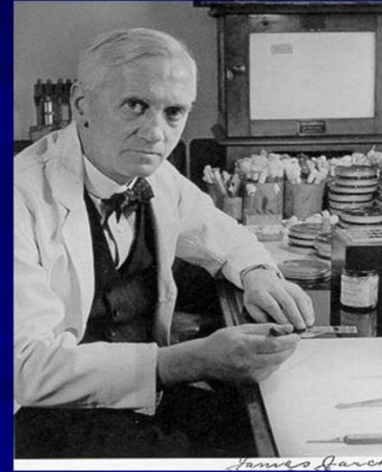


История открытия антибиотиков

- **1920-1929 гг** – А.Флеминг - изучение антибактериальных свойств зеленой плесени и открытие **пенициллина**
- **1940 г** – Г.Флори, Э.Чейн и Н.Хитли – получили очищенный пенициллин
- **1942 г.** - С.Ваксман предложил термин *антибиотик* (греч. *анти*-против, *биос* –жизнь)
- 1945 г. – А.Флеминг, Г.Флори и Э.Чейн – Нобелевская премия за открытие пенициллина

ОТКРЫТИЕ АНТИБИОТИКОВ

А. Флеминг в 1928 г. наблюдал зоны лизиса стафилококка в чашках, случайно проросших зеленой плесенью. Выделенный штамм плесени губительно действовал и на другие микробы.



А.Флеминг (1881 – 1955) английский бактериолог.



Чейн Эрнст Борис (1906 - 1979),

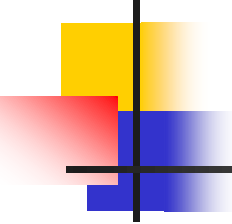
английский биохимик,
в 1938 году получили пенициллин в пригодном для инъекций виде.



Флори Хоуард Уолтер (1898 – 1968),

английский патолог и микробиолог

Нобелевская премия по физиологии и медицине в 1945 году совместно с Александром Флемингом за открытие и синтез пенициллина.



Значение антибиотиков в жизни человека

- Антибиотики – одно из величайших открытий XX века. Менее чем за 100 лет они радикально изменили медицину и увеличили среднюю продолжительность жизни человека на 23 года.
- Они остановили такие страшные мировые трагедии, как чума («черная смерть»), холера, сифилис, лепра, туберкулез, множество детских инфекций и прочие болезни.
- Разработаны и противоопухолевые препараты на основе антибиотиков.
- Всего известно несколько тысяч разнообразных натуральных и синтетических веществ, применяемых в качестве антибиотиков.
- Из известных антибиотиков используется лишь малая часть, не более 5%, поскольку большинство из ранее открытых антибиотиков стали бесполезны из-за антибиотикорезистентности.
- Современный мир уже невозможно представить без этой группы лекарств.



Применение антибиотиков

• Медицина-
для лечения
заболеваний,
вызываемых
простейшими
и бактериями.

В растение-
водстве – для
борьбы с
болезнями
растений и
увеличения
всхожести и
роста семян.

В
животново
дстве – для
увеличения
привеса и
борьбы с
болезнями
дом. скота

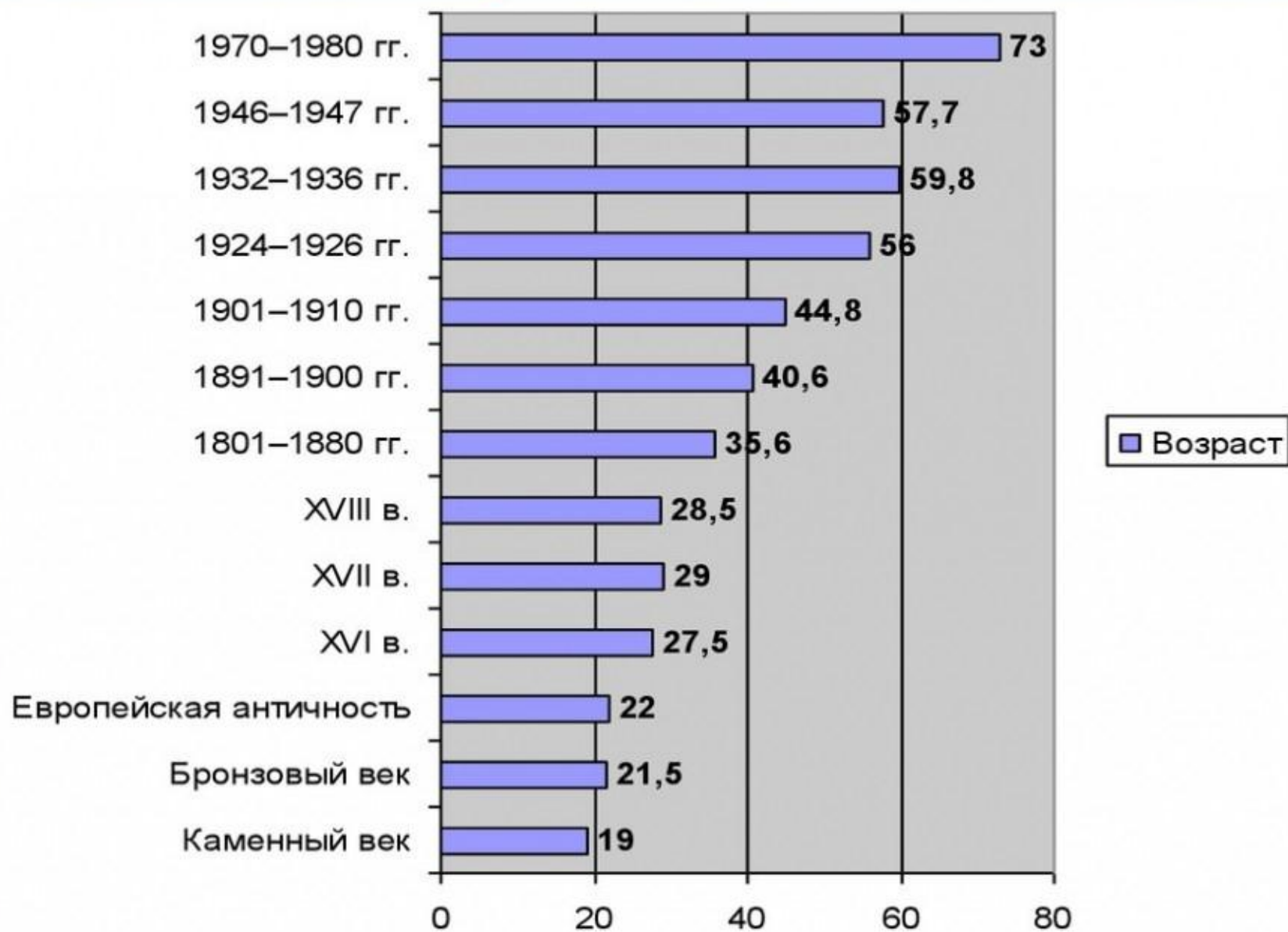
В пищевой
промышленно
сти- для
консервации



Социальное значение открытия антибиотиков

- ✔ Снижение смертности, особенно в детском возрасте
- ✔ Уменьшение тяжести и частоты возникновения тяжелых осложнений инфекционных заболеваний и раневой инфекции
- ✔ Возрастание средней продолжительности жизни

Средняя продолжительность жизни людей в разные века



Классификация антибиотиков

По химической структуре

По спектру действия

По механизму действия

По типу действия

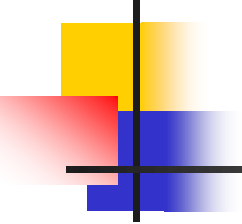
- 1) антибиотики с бактерицидным действием (влияющие на клеточную стенку и цитоплазматическую мембрану);
- 2) антибиотики с бактериостатическим действием (влияющие на синтез макромолекул).

По способу получения:

- природные антибиотики – биологический синтез;
- полусинтетические антибиотики – биосинтез с последующими химическими модификациями;
- синтетические аналоги природных антибиотиков – химический синтез.

Основными источниками получения природных и полусинтетических антибиотиков стали:

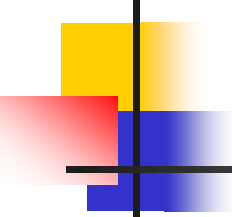
- **Актиномицеты** (особенно стрептомицеты – род *Streptomyces*) — ветвящиеся бактерии. Они синтезируют большинство природных антибиотиков (80 %).
- **Плесневые грибы** — синтезируют природные бета-лактамы (грибы рода *Cephalosporium* и *Penicillium*) и фузидиевую кислоту.
- **Типичные бактерии** — например, эубактерии, бациллы, псевдомонады — продуцируют бацитрацин, полимиксины и др.



Классификация антибиотиков по источникам получения

- **Микробного происхождения**
 - из актиномицетов (стрептомицин, тетрациклин)
 - из бактерий (полимиксин, грамицидин и др.)
 - из грибов (пенициллин, цефалоспорины и др.)
- **Растительного происхождения (фитонциды)**
- **Животного происхождения (интерферон, экмолин)**

Классификация антибиотиков по способам получения

- 
-
- **Биологический синтез** (пенициллин)
 - **Биосинтез с последующими химическими модификациями** (полусинтетические антибиотики – бензилпенициллин, ампициллин, оксациллин)
 - **Химический синтез** (синтетические *аналоги* природных антибиотиков - левомицетин бициллин)

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

- 1) **β-лактамы** (бактерицидное действие)
 - **Пенициллины**, чаще на грам+, инактивируются пенициллиназами (кроме оксациллина, метициллина), есть широкого спектра (ампициллин, амоксициллин),
 - **Цефалоспорины**, чаще на грам-, 4 поколения:
 - цефазолин, цефалотин
 - цефуроксим, цефаклор
 - цефотаксим, цефтазидим (уст. к β-лактамазам)
 - цефепим (уст. к β-лактамазам)
 - **Карбопенемы** (имипенем), широкого спектра, уст. к β-лактамазам
 - **Монобактамы** (азтреонам), узкий спектр, очень активны против грам-, резистентны к β-лактамазам

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

- 2) **Гликопептиды** (ванкомицин, тейкопланин), крупные молекулы, на грам+, используют при резистентности или аллергии к β -лактамам.
- 3) **Аминогликозиды** (стрептомицин, гентамицин), сизомицин, тобрамицин, бактерицидные, широкого спектра (особенно грам-, на некоторых простейших), несколько поколений.
- 4) **Тетрациклины** (тетрациклин, доксициклин), крупные молекулы, бактериостатические, широкий спектр, действуют на внутриклеточные паразиты (риккетсии, хламидии, микоплазмы, бруцеллы).
- 5) **Макролиды** (эритромицин, олеандомицин, азитромицин, кларитромицин), бактериостатические и бактерицидные, макроциклические молекулы, широкий спектр (в т.ч. на внутриклеточные паразиты).

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

- 6) **Линкозамиды** (линкомицин, клиндамицин), бактериостатические, спектр как у макролидов, особенно активны против анаэробных бактерий.
- 7) **Левомецетин** (хлорамфеникол), бактериостатические, токсичные, широкий спектр (в т.ч. на внутриклеточные паразиты).
- 8) **Рифамицины** (рифампицин), бактерицидные, широкий спектр (в т.ч. на внутриклеточные паразиты), очень эффективны против микобактерий.
- 9) **Полипептиды** (полимиксины), узкий спектр (грам-), очень токсичны (используют только наружно), сейчас не используются.
- 10) **Полиены** (амфотерицин В, нистатин), противогрибковые, токсичны, чаще применяют местно.



Классификация АБ по типу действия:

- **с бактериостатическим** (микробостатическим) действием - когда имеет место угнетение жизнедеятельности, но не гибель микроорганизмов. Бактериостатические препараты эффективны, если они задерживают развитие бактериальной популяции, помогают макроорганизму купировать инфекцию, но у иммунокомпромитированных организмов они неэффективны;
- **с бактерицидным** (микробоцидным) действием, когда антибиотики убивают микроорганизм.

Тип действия может быть дозозависим.

Классификация антибиотиков по направленности действия

№ пп	Направленность действия препаратов	Антибиотики
1.	Антибактериальные	Пенициллин Стрептомицин
2.	Противогрибковые	Нистатин Леворин
3.	Противовирусные	Ремантадин Ацикловир Азидотимидин
4.	Противоопухолевые	Рубомицин Дексорубицин
5.	Противопротоzoйные	Леворин Метронидазол

- По широте спектра антимикробного действия антибиотики можно разделить на 2 группы

1. Антибиотики узкого спектра

- а) с преимущественным действием на грампозитивные бактерии (*природные пенициллины, макролиды, гликопептиды*).
- б) с преимущественным действием на грамотрицательные бактерии (*полмиксины, монобактамы*)
- в) с действием, ограниченным одной группой патогенных микроорганизмов (противомикозные).

2. Антибиотики широкого спектра

(*полусинтетические пенициллины широкого действия, цефалоспорины, карбапенамы, аминогликозиды, тетрациклины, левомицетины, рифамицины*).

Классификация антибиотиков по спектру действия

Спектр действия	Широкого спектра действия	Узкого спектра действия
Антибактериальные антибиотики	Аминогликозиды, тетрациклины и др.	Полимиксины действуют на грациликотные. Ванкомицин влияет на грамположительные бактерии.
Противогрибковые антибиотики	Амфотерицин В, азолы	Нистатин, действующий на грибы рода Candida
Антипротозойные: антивирусные антибиотики:	Нитроимидазолы, пириметамин Рибавирин, ламивудин	Производные хинолина (хлорохин, хинин) – противомалярийные. Римантадин, занамивир – противогриппозные. Ацикловир, Фамцикловир – противогерпетические.
Противоопухолевые антибиотики	Митоминин С, антрациклиновые антибиотики (даунорубин, доксорубин, идарубин и др.)	
Отдельные группы антибиотиков: противотуберкулезные: противолепрозные: противосифилитические препараты:	стрептомицин, рифампицин. -	- - ароматические сульфоны: диафенилсульфон, солосульфон

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

- Ингибиторы синтеза клеточной стенки.
- Ингибиторы синтеза белка на рибосомах.
- Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот
- Нарушение функционирования ЦПМ
- Нарушение обменных процессов (синтеза фолиевой кислоты)- сульфаниламиды, триметоприм, изониазид

Механизм действия большинства антибиотиков основан на ингибировании жизненно важных ферментов

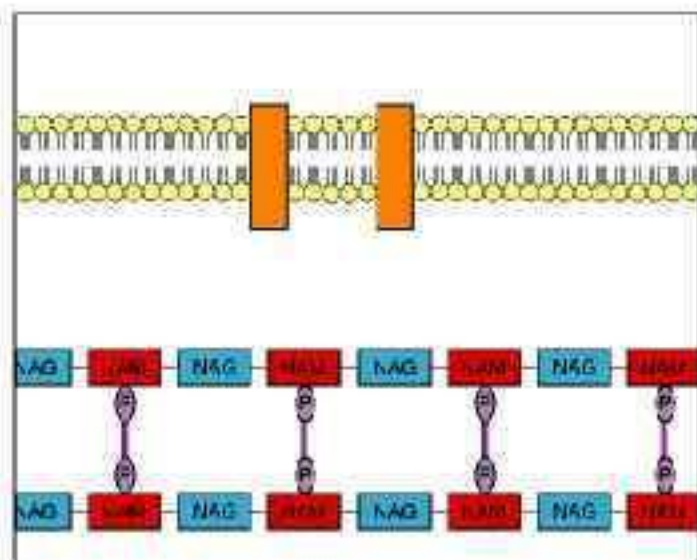
Механизм действия антимикробных препаратов



Механизм и тип действия антибиотиков

Механизм действия	Антибиотики	Преимущественный характер антимикробного действия
Нарушение синтеза клеточной стенки	β-локтамиды Гликопептидные антибиотики Циклосерин Бацитрацин	Бактерицидный - - -
Нарушение проницаемости цитоплазмы мембран	Полимиксины Полиеновые антибиотики	Бактерицидный -
Нарушение внутриклеточного синтеза белка	Макролиды Тетрациклины Линкозамиды Левомецетин Аминогликозиды	Бактериостатический - - - Бактерицидный
Нарушение синтеза РНК	Рифампицин	Бактерицидный

Ингибиторы синтеза клеточной стенки



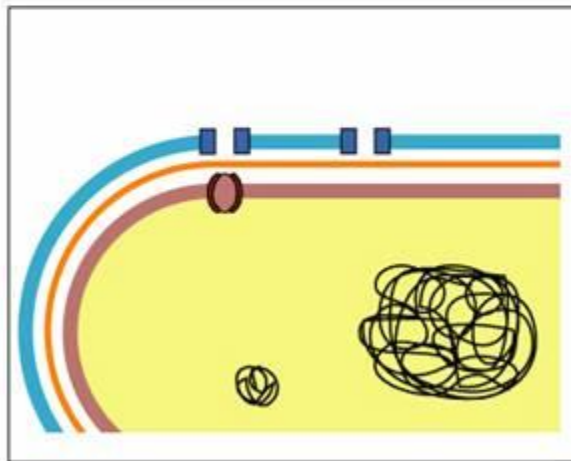
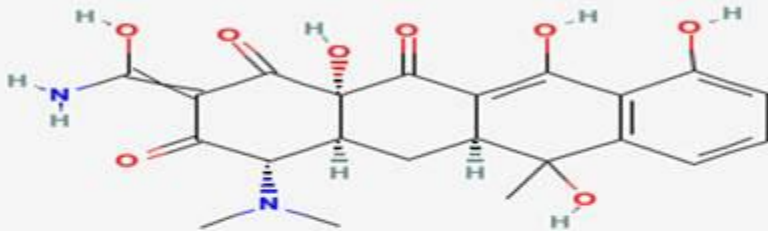
○ Ингибируют фермент **транспептидазу** (осуществляет образование поперечных «межпептидных» связей между линейными цепями муреина).

Транспептидаза один из пенициллинсвязывающих протеинов (ПСБ).

В присутствии пенициллина в бактериальной клетке активируют **аутолизины**, разрушающие пептидогликан.



ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА



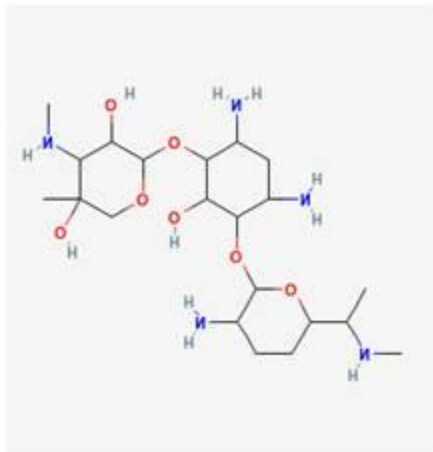
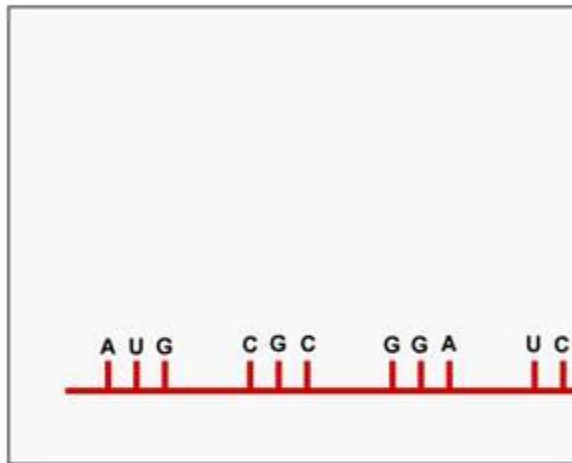
- **Тетрациклины
(доксациклин)**

связываются с 30S субъединицей, воздействует и на 70S млекопитающих.

- Широкий спектр активности: Γ^+ , Γ^- , хламидии, риккетсии, бруцеллы, йерсинии.

- Новое поколение-глилцилциклин.

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА



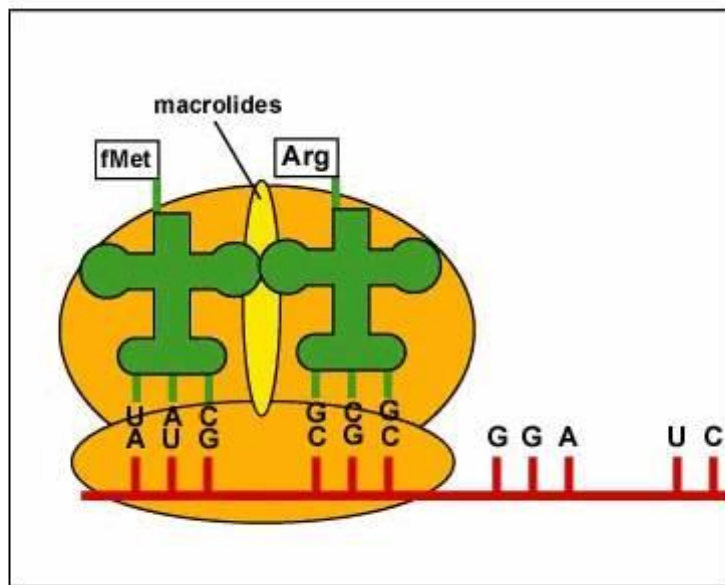
○ Аминогликозиды

- Содержат аminosахара, соединенные гликозидной связью с агликановым фрагментом.
- Связываются с 30S-субъединицей рибосом.
- Бактерицидный эффект связан с нарушением механизма **связывания рибосом с Т-РНК и образованием дефектных инициационных комплексов**



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МАКРОЛИДОВ

- Связываются с 50S субъединицей рибосом.



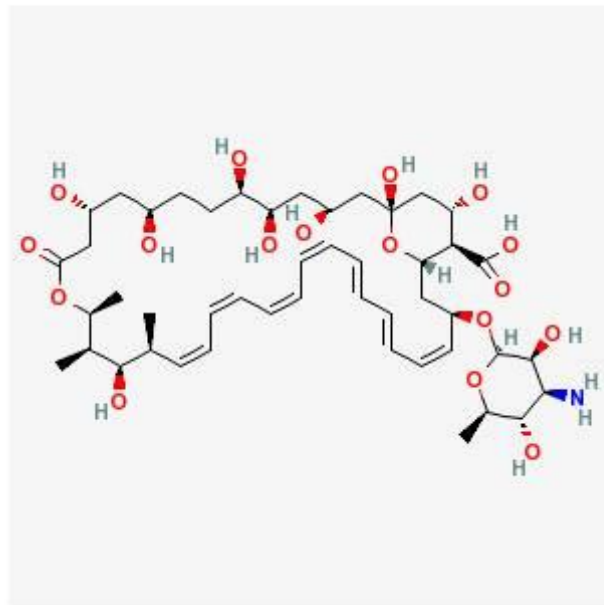
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ



- Ингибируют фермент –
- ДНК-гиразу, (бактериальную)
нарушается суперспирализация ДНК.
- Бактериальная клетка не может осуществлять репликацию ДНК



ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ МЕМБРАНЫ КЛЕТОК ГРИБОВ



- **Полиеновые антибиотики** (содержат много ненасыщенных двойных связей в макролидной структуре), связываются с эргостеролами мембран грибов.
- **Амфотерицин В**



Принципы рациональной антибиотикотерапии

- **Микробиологический принцип** — установить возбудитель болезни и определить его индивидуальную чувствительность к антибиотика.
- **Фармакологический принцип** — учесть фармакокинетику и фармакодинамику
- **Клинический принцип** — учесть индивидуальные особенности состояния больного
- **Эпидемиологический принцип** — учитывать состояние резистентности микробных штаммов, циркулирующих в данном регионе
- **Фармацевтический принцип** — учитывать срок годности и соблюдать правила хранения препарата.

Причины ошибок и неудач в антибиотикотерапии

- антибиотики назначаются без обоснованных показаний;
- антибиотики назначаются без учета антибиотикорезистентности микробной флоры;
- антибиотики назначаются либо малыми, либо чрезмерно высокими дозами, короткими или слишком продолжительными курсами лечения;
- используется нерациональная комбинация антибиотиков при лечении патологического процесса;
- не учитываются противопоказания к применению антибиотиков.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ:

На макроорганизм:

- аллергические реакции (зуд, покраснение, сыпь), для их предупреждения проводят кожные и сублингвальные пробы;
- токсическое действие:
 - прямое органотоксическое: стрептомицин обладает ото- и нефротоксическим действием, тетрациклин – гепатотоксическим действием;
 - опосредованное: левомецетин подавляет синтез белка в клетках костного мозга;
 - иммунодепрессивное действие: нарушение формирования иммунитета, снижение антителообразования и т.д.;
 - тератогенное действие: на ткани эмбриона (тетрациклин – уродство плода и т.д.);
 - феномен Герца-Геймера (реакция обострения) – интоксикация, вызванная эндотоксином, выделяющимся при массовой гибели грамотрицательных бактерий, особенно у детей с несовершенными механизмами детоксикации;
- дисбактериоз.

На микроорганизм:

- формирование антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов;
- формирование антибиотикозависимых бактерий.

Устойчивость к антибиотикам

- 
- Из известных антибиотиков используется лишь малая часть, не более 5%, поскольку большинство из ранее открытых антибиотиков стали бесполезны из-за антибиотикорезистентности.
 - **Устойчивость к антибиотикам, или антибиотикорезистентность** – способность бактерий защищаться от воздействия антибиотиков. Устойчивые бактерии могут не просто выживать в присутствии антибиотика, но и активно размножаться.
 - Резистентные к антибиотикам супербактерии становятся причиной 700 000 смертей в год. Предполагается, что без принятия срочных мер это число будет расти в геометрической прогрессии.
 - Ежегодно используется около 34,8 млрд доз антимикробных препаратов, при этом с 2000 по 2015 год мировое потребление увеличилось на 65%.
 - 17% из числа некачественных/фальсифицированных лекарств, о которых сообщила ВОЗ, составляют антибиотики.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ.

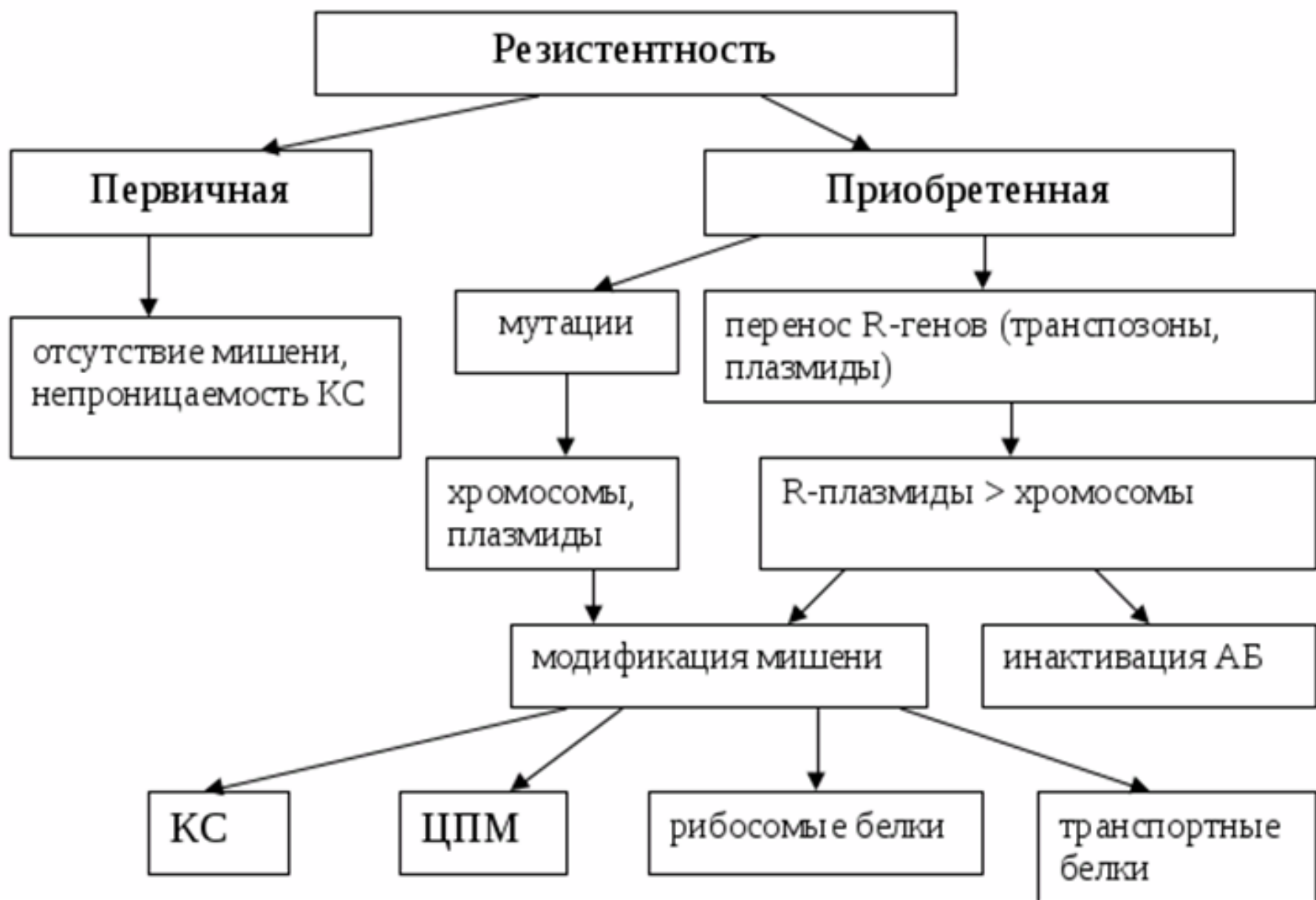
Причины лекарственной устойчивости:

- массовое, бесконтрольное применение антибиотиков;
- неоправданное назначение антибиотиков;
- назначение антибиотиков без определения чувствительности к ним;
- миграция в микробных популяциях R-плазмид;
- использование антибиотиков при производстве продуктов питания;
- высокая адаптивность микробов к изменяющимся условиям среды обитания.

Виды антибиотикоустойчивости:

- *Первичная/естественная/видовая* (характерна для всех представителей этого вида) – обусловлена отсутствием мишени для действия антибиотика. Например, у микоплазм к пенициллинам, вследствие отсутствия у них клеточной стенки (пептидогликана).
- *Приобретенная/штаммовая* (характерна для отдельных представителей вида) — обусловлена изменением в процессе жизнедеятельности микроорганизма под действием факторов окружающей среды. Она реализуется за счет модификаций, мутаций и рекомбинаций (чаще всего при передаче r-генов с участием плазмид и транспозонов).

Виды антибиотикорезистентности



Механизмы приобретенной устойчивости антибиотикам:

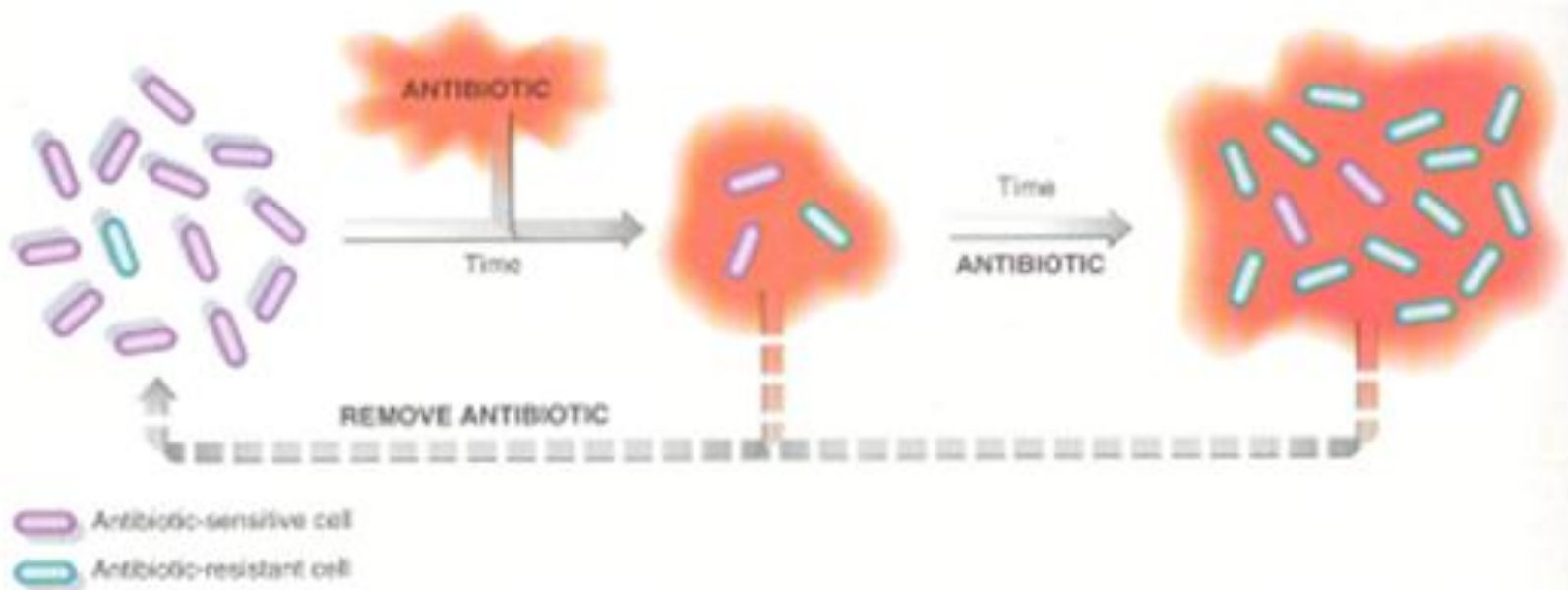
Генетические:

- мутации в генетическом аппарате микробной клетки;
- рекомбинации – миграция генов лекарственной устойчивости (r-генов с плазмидами, транспозонами, бактериофагами).

Биохимические:

- инаktivирование антибиотика ферментами микроорганизма, т.е. превращение активной формы антибиотика в неактивную – ацетилирование или фосфорилирование (аминогликозиды);
- изменение мишени для антибиотика – нарушение синтеза компонентов клеточной стенки (синтез β -лактамаз пенициллинрезистентными штаммами *S. aureus*)
- изменение проницаемости ЦПМ микроба для антибиотика (тетрациклины);
- утрата проницаемости клеточной стенки для определенного антибиотика;
- возникновение у микроорганизмов альтернативного пути образования жизненно важного метаболита, заменяющего основной путь, блокированный препаратом.

Селекция антибиотикорезистентных штаммов



Пути преодоления антибиотикорезистентности

- Получение и введение в практику новых антибиотиков.
- Полиантибиотикотерапия.
- Применение антибиотиков только по показаниям.
- Выявление антибиотикорезистентных штаммов и определение препаратов для их уничтожения.
- Применение в животноводстве антибиотиков, не применяющихся в медицине.
- Запрещение применения в качестве консервантов пищевых продуктов антибиотиков, применяемых в мед. практике.
- Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Пути преодоления антибиотикорезистентности:

- систематическое получение новых антибиотиков;
- периодическая замена широко применяемых антибиотиков новыми;
- химическая модификация известных антибиотиков с защищенными активными группами, устойчивыми к бактериальным ферментам;
- разработка ингибиторов, подавляющих активность бактериальных ферментов, а также препаратов, препятствующих адгезии бактерий на клетках макроорганизма;
- использование препаратов, избирательно блокирующих репликацию R-плазмид;
- мероприятия по ограничению распространения лекарственноустойчивых бактерий;
- своевременная информация практических врачей о циркулирующих в данном регионе лекарственноустойчивых бактериях;
- определение чувствительности выделенных бактерий к антибиотикам;
- ограничение применения антибиотиков без достаточных показаний;
- запрещение использования антибиотиков в качестве консервантов пищевых продуктов и кормовых добавок;
- эпидемиологический надзор за заражением окружающей среды лекарственноустойчивыми бактериями;
- выявление носителей лекарственноустойчивых бактерий;
- соблюдение дозировок, интервалов введения;
- одновременное назначение препаратов, различных по механизмам действия.

Методы определения чувствительности бактерий к АБ

- Диско-диффузионный (метод бумажных дисков)
- Метод разведений
(в плотных и жидких средах)
- Метод Е- тестов
- Автоматические микробиологические анализаторы



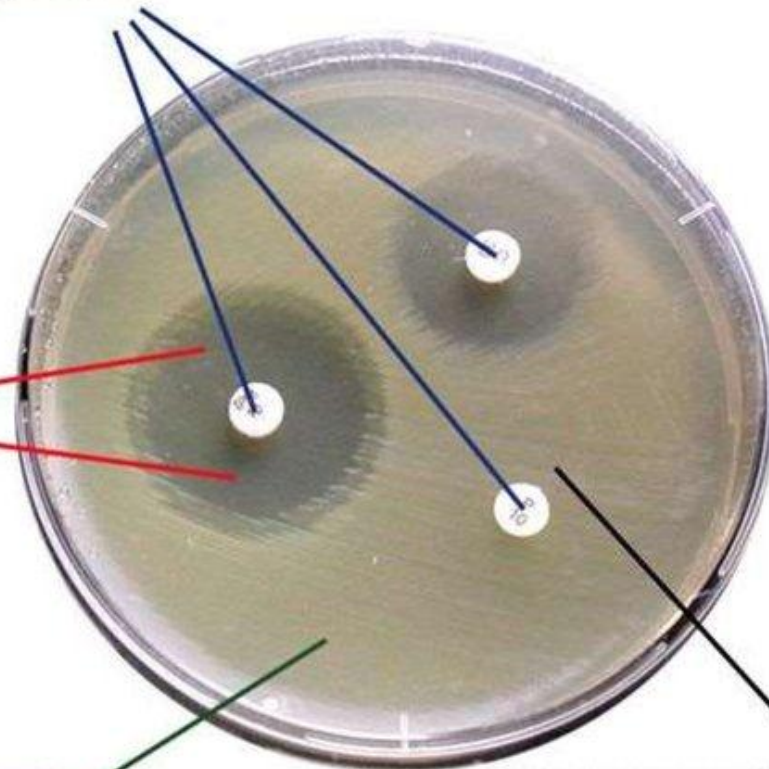
Метод диффузии в агар с использованием бумажных дисков

Бумажные диски пропитанные разными
антибиотиками

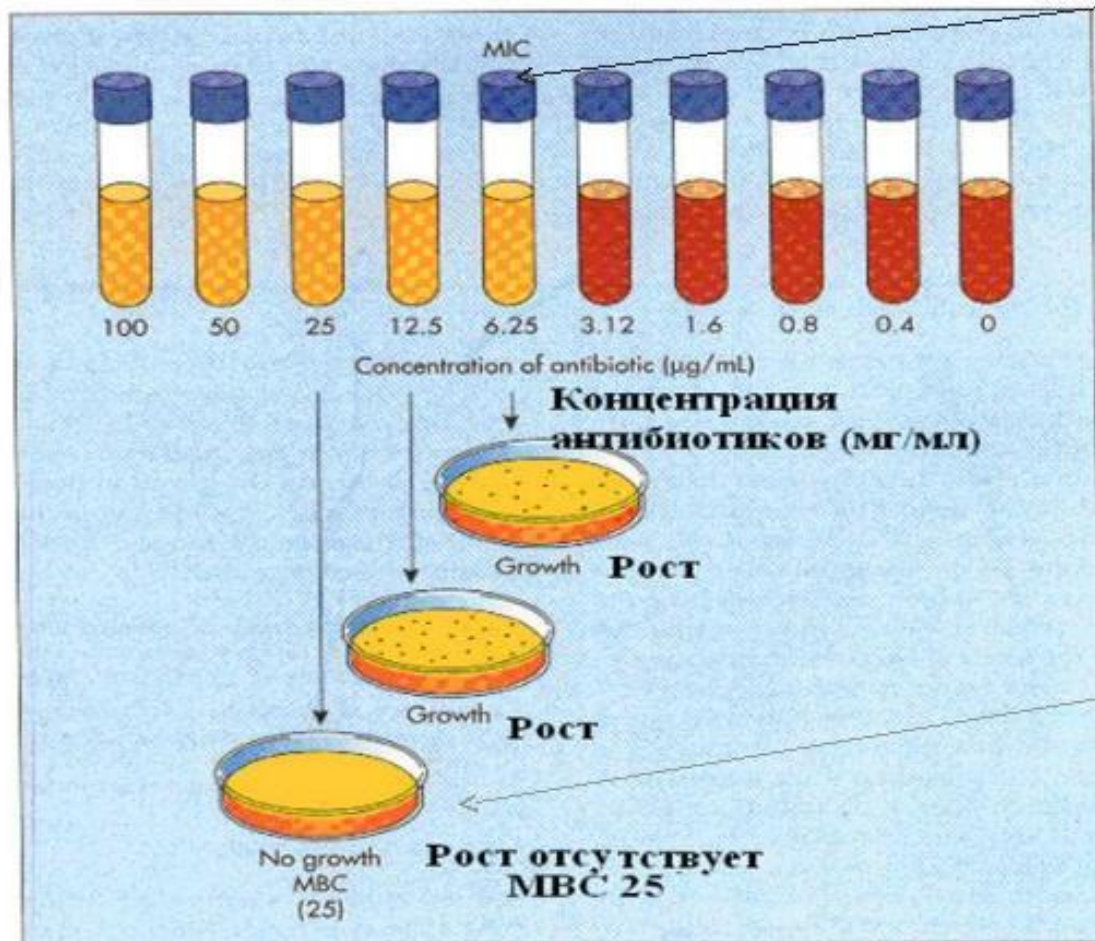
Зона отсутствия роста.
Т.е. к данному антибиотику
микробы чувствительны (S)

Микроорганизмы
на питательной

Активный рост микробов около
диска с антибиотиком.
Т.е. Микробы резистентны (R)



Определение чувствительности к антибиотикам методом серийных

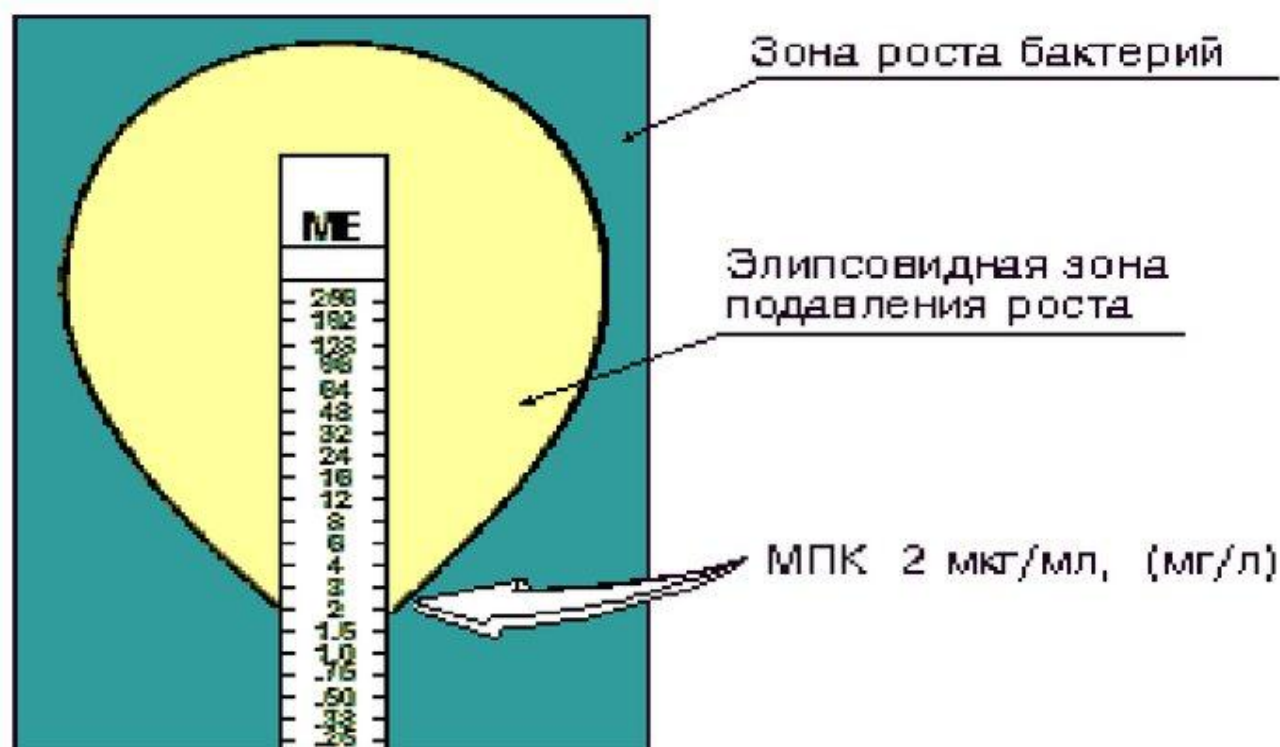


Пробирка с видимым отсутствием роста бактерий при наименьшей концентрации антибиотика - МИК(МПК) - минимальная ингибирующая концентрация. При посеве материала из пробирок с видимым отсутствием роста бактерий на питательные среды обнаруживается рост колоний.

При посеве из пробирки с концентрацией 25 мкг/мл рост бактерий отсутствует - МБК-

МИК(МПК) и МБК - критерии активности антибиотика

Определение чувствительности микроорганизма с помощью Е-теста проводится аналогично тестированию диско-диффузионным методом. Отличие состоит в том, что вместо диска с антибиотиком используют полоску Е-теста, содержащую градиент концентраций антибиотика от максимальной к минимальной. В месте пересечения эллипсовидной зоны подавления роста с полоской Е-теста получают значение минимальной подавляющей концентрации (МПК).



Автоматические системы учета результатов метода серийных разведений.



Прибор для автоматического измерения зон задержки роста бактерий



Vitek 2 Compact

автоматизированный бактериологический анализатор для идентификации и определения антибиотикочувствительности широкого спектра микроорганизмов.



Современные методы определения лекарственной чувствительности микобактерий

МТК

Культуральные

Bactec MGIT 960

ПТП 1-го и 2-го ряда

6-13 дней
(после получения культуры)

Молекулярно-генетические
(1-3 дня)

- ТБ-биочип, ТБ-биочип-2
RIF, INH, Fq
- ДНК-стрипы (Hain-test)
 - **GenoType® MTBDRplus**
RIF, INH
 - **GenoType® MTBDRsl**
фторхинолоны
аминогликозиды/циклические пептиды
этамбутол
- Мультиплексная ПЦР
RIF, INH, Fq
- Секвенирование гена *rncA*

PZA

НТМ

Культуральные

Sensititre TREK Diag
(Magellan Biosciences)



Заключение

- Химиотерапия – это лечение лиц с инфекционными болезнями с помощью химических веществ, действующих избирательно на возбудителя в организме человека, не оказывая вредного влияния на клетки и органы больного.
- Химиотерапевтические препараты - химические препараты, которые применяют для этиотропного лечения (реже-профилактики) инфекций и новообразований.
- Две основные группы химиотерапевтических препаратов: 1. получаемые с помощью химического синтеза- синтетики, 2. получаемые путем биосинтеза – антибиотики.
- Основные группы химиопрепаратов: 1. производные мышьяка, сурьмы и висмута, 2. сульфаниламиды, 3. диаминопиримидины, 4. нитрофурановые препараты, 5. хинолоны, 6. азолы.
- Противовирусные средства делятся на: 1. химиопрепараты, 2. интерфероны, 3. индукторы интерферонов.
- Антибиотики – одно из величайших открытий XX века. Менее чем за 100 лет они радикально изменили медицину и увеличили среднюю продолжительность жизни человека на 23 года.
- Антибиотики классифицируются по источникам получения, способам синтеза, химической структуре, направленности, спектру и механизму действия.
- Одним из осложнений антибиотикотерапии является формирование лекарственной устойчивости.
- Виды антибиотикоустойчивости: 1.первичная или природная устойчивость и 2. вторичная или приобретенная устойчивость.
- Определение чувствительности бактерий к антибиотикам проводится методом диффузии в агаре (метод дисков), методом серийных разведений, с помощью Е-теста и автоматическими анализаторами.



Спасибо
за внимание!