**Лекция №** 11

 **Тема «Антибиотики**

План:

1.Классификация антибиотиков

2.Источник получения антибиотиков.

3.Механизм и спектр действия.

4.Осложнения после антибиотикотерапии.

5.Значение антибиотикоустойчивости бактерий в микробиологической диагностике.

6.Механизм возникновения резистентности бактерий.

**Конспект лекции.**

Эре антибиотикотерапии предшествовал период разработки антимикробных химиопрепаратов. Некоторые вехи: в 1891г. Д.А.Романовский сформулировал основные принципы химиотерапии инфекционных болезней, предложил хинин для лечения малярии, П.Эрлих в 1906г. предложил принцип химической вариации. Синтезированы производные мышьяка сальварсан и неосальварсан, предложен химиотерапевтический индекс. Круг химиопрепаратов постепенно расширялся. В 1932г. открыты подходы к созданию сульфаниламидных препаратов. Однако поистине революционное значение имело открытие антибиотиков.

Одним из универсальных механизмов антагонизма микроорганизмов является синтез антибиотиков, которые тормозят рост и размножение микроорганизмов (бактериостатическое действие) или убивают их (бактерицидное действие). Антибиотики - вещества, которые могут быть получены из микроорганизмов, растений, животных тканей и синтетическим путем, обладающие выраженной биологической активностью в отношении микроорганизмов.

Таких веществ известно несколько тысяч, однако реально используют значительно меньше. Существует ряд требований к антибиотикам, существенно ограничивающих их терапевтическое применение:

- эффективность в низких концентрациях;

- стабильность в организме и в различных условиях хранения;

- низкая токсичность или ее отсутствие;

- выраженный бактериостатический и (или) бактерицидный эффект;

- отсутствие выраженных побочных эффектов;

- отсутствие иммунодепрессивного воздействия.

Первыми открытыми антибиотиками были пенициллин (Флеминг) и стрептомицин (Ваксман).

Антибиотики могут быть разделены по происхождению, направленности и спектру действия, по механизму действия.

В нашей стране создана мощная промышленность по производству антибиотиков. Природные антибиотики полу­чают биосинтетическим путем: штаммы-продуценты гри­бов, актиномицетов, бактерий выращивают в жидкой питательной среде соответствующего состава, при опреде­ленном значении рН, оптимальной температуре и аэрации. Антибиотические вещества являются конечными продук­тами метаболизма микроорганизмов и продуцируются клетками в питательную среду, откуда их извлекают химическими методами.

Изучение химической структуры антибиотиков позво­лило получать синтетические препараты методом химиче­ского синтеза (левомицетин).

Большим достижением является разработка методов получения полусинтетических антибиотиков, основанных на изменении химической структуры природного препара­та. В результате этого удалось расширить спектр антимик­робного действия, устранить некоторые недостатки природных антибиотиков. В последние годы в клинической практике широко применяют полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, рифампицин и дру­гие препараты.

По происхождению антибиотики могут быть:

- бактериального (полимиксин, грамицидин);

- актиномицетного (стрептомицин, левомицетин, эритромицин);

- грибкового (пенициллин);

- растительного (рафанин, фитонциды);

- животного происхождения (интерфероны, лизоцим).

Больше всего известно антибиотиков актиномицетного происхождения. Актиномицеты - преимущественно почвенные микроорганизмы. В условиях большого количества и разнообразия почвенных микроорганизмов их антогонизм, в том числе с помощью выработки антибиотиков - один из механизмов их выживания.

По спектру действия:

- действующие преимущественно на грамположительную микрофлору- пенициллин, эритромицин;

- действующие преимущественно на грамотрицательную микрофлору - полимиксин;

- широкого спектра действия (на грам-плюс и грам-минус флору)- стрептомицин, неомицин;

- противогрибковые - нистатин, амфотеррицин, леворин, низорал;

- противотуберкулезные - стрептомицин, канамицин;

- противоопухолевые - рифампицин;

- противовирусные - интерферон, зовиракс, ацикловир.

Антибактериальные антибиотики угнетают разви­тие бактерий и составляют наиболее обширную группу препаратов, различных по химическому составу. Для лечения инфекционных болезней, вызываемых бактери­ями, чаще используют антибиотики широкого спектра действия: тетрациклины, левомицетин, стрептомицин, гентамицин, канамицин, полусинтетические пенициллины и цефалоспорины и другие препараты.

**Противогрибковые** антибиотики (нистатин, леворин, амфотерицин В, гризеофульвин) оказывают угнета­ющее действие на рост микроскопических грибов, так как нарушают целостность цитоплазматической мембраны микробных клеток. Применяются для лечения грибковых заболеваний.

**Противоопухолевые** антибиотики (рубомицин, брунеомицин, оливомицин) угнетают синтез нуклеиновых кислот в животных клетках и используются для лечения различных форм злокачественных новообразований.

Биологическую активность антибиотиков измеряют в международных единицах действия (ЕД). За единицу активности антибиотика принимают наименьшее количе­ство препарата, которое оказывает антимикробное дей­ствие на чувствительные к нему тест-бактерии (например, для пенициллина—золотистый стафилококк, стрептоми­цина— кишечная палочка и т. п.). В настоящее время единицы активности антибиотиков выражают в микрограммах чистого препарата. Так, за единицу активности пенициллина принимают 0,6 мкг, а для большей части антибиотиков 1 ЕД соответствует 1 мкг (стрептомицин).

**Антибиотики разделяют по механизму действия:**

- ингибиторы синтеза пептикогликана клеточной стенки (пенициллин, цефалоспорин, ванкомицин, ристомицин). Действуют на имеющих клеточную стенку растущие бактерии, не действуют на L- формы, покоящиеся формы бактерий;

- ингибиторы синтеза белка (стрептомицин, левомицетин, тетрациклин);

- ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот, пуринов и аминокислот (налидиксовая кислота, рифампицин);

- ингибиторы синтеза мембраны и цитоплазматической мембраны грибов (нистатин, полимиксин).

Побочное действие антибиотиков.

Для макроорганизма:

- токсическое действие;

- дисбактериозы;

- аллергические реакции;

- иммунодепрессивное действие;

- эндотоксический шок.

Возможны осложнения при антибиотикотерапии. Неко­торые антибиотики (пенициллин, стрептомицин и др.), введенные в организм больного, вызывают состояние повышенной чувствительности (аллергия), нарастающее по мере применения препарата. Аллергические реак­ции развиваются в виде сыпи-крапивницы, отеков век, губ, носа, дерматитов. Наиболее грозным осложнением является анафилактический шок, от которого может наступить смерть больного.

**Внимание!** Прежде чем применять антибиотик парентерально, необходимо выявить отсутствие повышенной чувствительности к нему организма больного. Это определяют с помощью внутрикожной пробы с данным препаратом: в кожу внутренней стороны предплечья вводят 0,1 мл антибиотика и наблюдают в течение 20—30 мин. Если реакция положительная (диаметр папулы более 1 см и большая зона красноты), то антибиотик вводить нельзя.

Введение в организм больших доз антибиотиков широ­кого спектра действия, как правило, сопровождается и гибелью представителей нормальной микрофлоры дыха­тельных путей, кишечника, и других органов. Это приво­дит к изменению обычных антагонистических отношений между микроорганизмами в естественных условиях. В результате этого условно-патогенные бактерии (стафило­кокки, протей) и грибы рода Candida, устойчивые к этим антибиотикам, могут активизироваться и вызывать вто­ричные инфекции. Так возникают грибковые поражения — кандидозы кожи, слизистых оболочек, внутренних органов; дисбактериозы (нарушения нормального со­става микрофлоры).

Для предотвращения развития кандидамикозов антиби­отики вводят с противогрибковыми препаратами, например нистатином и др. Применение препаратов, приготовленных из представителей нормальной микрофлоры (колибактерин, бифидумбактерин, бификол) после приема антибиоти­ков, предупреждает развитие дисбактериоза.

Длительное лечение и применение антибиотиков может оказывать токсическое действие на организм больно­го: тетрациклины могут вызвать поражение печени, левомицетин — органов кроветворения, стрептомицин в ряде случаев поражает вестибулярный и слуховой анализато­ры, цефалоспорины способны нарушать функции почек (нефротоксичность). Многие антибиотики часто вызывают гиповитаминоз и раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Антибиотики могут оказывать вредное действие на развитие плода, особенно у женщин, употреблявших антибиотики в первый период беременности. Прямое влияние на организм плода оказывают антибиотики груп­пы тетрациклина.

Для микроорганизмов:

- формирование атипичных форм микробов;

- формирование антибиотикорезистентных и антибиотикозависимых форм микроорганизмов.

Часто при лечении антибиотиками происходит превращение чувствительных к антибиотику микроорганизмов в устойчи­вые (резистентные) формы. Приобретенная устойчивость бактерий к антибиотику передается по наследству новым популяциям бактериальных клеток.

Механизм образования устойчивости разнообразен. В большинстве случаев резистентность связана со способностью бактерий синтезировать ферменты, раз­рушающие определенные антибиотические вещества. Например, устойчивость стафилококков к пенициллину объ­ясняется их способностью вырабатывать фермент пенициллиназу, разрушающий антибиотик. В то же время для кишечной палочки, протея и других бактерий семейства кишечных пенициллиназа является конститутивным (постоянным) ферментом и определяет их естественную резистентность к пенициллину.

У некоторых бактерий обнаружена множественная лекарственная устойчивость, т. е. бактериальная клетка может обладать резистентностью к нескольким антибиоти­кам. Особенно выражена резистентность к пенициллину и стрептомицину, которые первыми стали использовать в клинической практике.

Эффективность антибиотикотерапии определяется главным образом степенью чувствительности бактерий к применяемому препарату. Поэтому проверяют чувстви­тельность культур микроорганизмов, выделенных от больных, к различным антибиотикам, которые используют для лечения.

В процессе действия антибиотиков возможно измене­ние морфологических, культуральных, биологических свойств бактерий; могут образовываться L-формы.

Биохимические и генетические механизмы лекарственной устойчивости микроорганизмов.

Существует два типа лекарственной устойчивости - естественная (природная) и приобретенная (в результате мутаций, обмена R- плазмидами др.).

Естественная лекарственная устойчивость является видовым признаком, чаще связана с недоступностью антибиотика к его мишени, т.е. невозможностью осуществления его механизма действия. В природных условиях, особенно в почве, микроорганизмы находятся в конкурентной борьбе за субстраты. Антибиотики – один из селективных факторов отбора. Микроорганизмы- продуценты антибиотиков защищены от синтезируемых антибиотиков генетическими механизмами (генетически детерминированная устойчивость, кодируемая в хромосоме или обусловленная наличием R- плазмид). Микроорганизмы в условиях совместного обитания вынуждены вырабатывать устойчивость к антибиотикам.

Резистентность к антибиотикам у микробов может быть связана с негенетическими факторами (низкая метаболическая активность, переход в L- форму).

Основную роль в лекарственной устойчивости принадлежит R- плазмидам, способным передаваться в другие бактерии и формировать своеобразный генофонд лекарственной устойчивости микроорганизмов. Резистентность современных стафилококков к пенициллину доходит до 100%.

На биохимическом уровне в формировании резистентности могут участвовать различные механизмы.

1.Разрушение молекулы антибиотика (пенициллины и другие бета- лактамные антибиотики разрушаются ферментом бета- лактамазой).

2.Модификация структуры молекулы антибиотика, приводящая к утрате биологической активности (так действуют изоферменты).

3.Изменение структуры мишеней, чувствительных к антибиотику (белков 70S рибосом - устойчивость к тетрациклинам, стрептомицину, макролидам, гираз- к хинолонам, рнк-полимераз - к рифампицину, пенициллинсвязывающих белков - транспептидаз - к бета-лактамам).

4.Образование бактериями “обходного” пути метаболизма.

5.Формирование механизмов активного выведения антибиотика из клетки.

Контрольные вопросы для закрепления:

 1.классификация антибиотиков

2.получение,

3.механизм и спектр действия.

4.Осложнения после антибиотикотерапии.

5.Значение антибиотикоустойчивости бактерий в микробиологической диагностике. 6.Механизм возникновения резистентности бактери