

Антибиотики и синтетические
химиотерапевтические препараты.
Производство, применение,
механизм действия
химиотерапевтических
препаратов.

Химиотерапевтические противомикробные лекарственные средства

- химические препараты, которые применяют при инфекционных заболеваниях для этиотропного лечения.

Этиотропное лечение (избирательное действие) – это лечение избирательно направленное на микроб как на причину болезни

Избирательное действие (селективная токсичность)

- разная степень токсичности
химиопрепарата для паразита и клеток
организма хозяина.

- Для обеспечения избирательности необходимо, чтобы противомикробный препарат действовал на такую мишень, которая есть у микроба, но и отсутствует в клетках организма человека

- **1909 г.** – начало эры химиотерапии - немецкий ученый нобелевский лауреат Пауль Эрлих создал препарат “606” для специфического лечения сифилиса, получивший фирменное название “сальварсан” (1905 г. был открыт возбудитель сифилиса — бледная спирохета).
- **1936 г.** – открыт химиотерапевтический сульфаниламидный препарат (красный и белый стрептоцид).
- **1929 г.** – британский бактериолог Александр Флеминг проводил серию экспериментов по изучению плесневых грибов и выделению антибактериального вещества, позже названное пенициллином.
- **1945 г.** – ученым Флемингу, Флори и Чейну была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «за открытие пенициллина и его целебного воздействия при различных инфекционных болезнях».

**К настоящему времени описано около
20000 антибиотических веществ,
однако, в клинике используется не
более 160 антибиотиков:**

**30% составляют природные продукты
30% — полусинтетические и
синтетические**

Классификация химиотерапевтических средств

По спектру активности на микроорганизмы

- Препараты действующие на клеточные формы микроорганизмов:
 - Антибактериальные
 - Противогрибковые
 - Противопротозойные
- Препараты действующие на вирусы:
 - Противовирусные

По типу действия на микроорганизмы

- **Микробоцидные препараты**
(бактериоцидные, фунгицидные, вирулицидные) – препараты губительно действующие на микроорганизмы, вызывая их гибель
- **Микробостатические препараты** – препараты ингибирующие рост и размножение микробов

Химиотерапевтические препараты

- **Антибиотики** – препараты, действующие только на клеточные формы микроорганизмов
- **Синтетические химиопрепараты** – препараты разного химического строения, действующие на бактерии, грибы или вирусы

Классификация антибактериальных препаратов

По спектру действия на микроорганизмы

- **Препараты узкого спектра действия** – препарат активен в отношении только небольшого количества разновидностей бактерий (грам+ или грам-)
- **Препараты широкого спектра действия** – препарат активен в отношении большого количества бактерий (грам+ и грам-)

По механизму антимикробного действия препараты классифицируются

- **Ингибиторы синтеза клеточной стенки (муреина)**
- **Ингибиторы функций цитоплазматической мембраны**
- **Ингибиторы синтеза белка**
- **Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот**
- **Антиметаболиты**

Ингибиторы синтеза клеточной

стенки

Пенициллины
Монобактамы
Цефалоспорины
Карбапенемы
Гликопептиды
Бацитрацин
Циклосерин

Ингибиторы синтеза белка

ингибиторы 30S-субъединиц рибосом

Тетрациклины
Аминогликозиды

ингибиторы 50S-субъединиц рибосом

Макролиды
Хлорамфеникол
Линкомицин

Ингибиторы функций

цитоплазматической
мембраны
Полимиксины

Антиметаболиты

(метаболизм фолиевой кислоты)
Сульфонамиды
Триметоприм

Ингибиторы синтеза

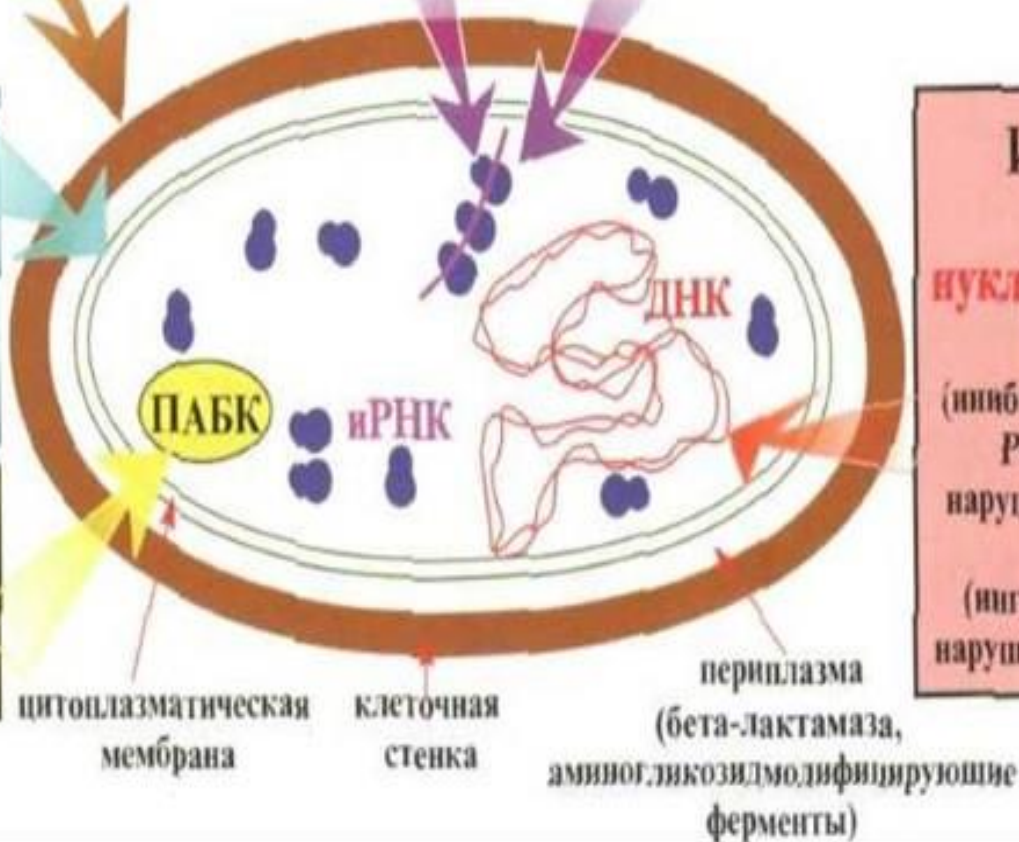
нуклеиновых кислот

Рифампицин

(ингибитор ДНК-зависимой
РНК-полимеразы;
нарушение транскрипции)

Хинолоны

(ингибитор ДНК-гиразы;
нарушение репликации ДНК)



Антибиотики

- химиотерапевтические препараты из химических соединений биологического происхождения (природные), полусинтетического происхождения, синтетические аналоги, которые в низких концентрациях оказывают избирательное повреждающее или губительное действие на микроорганизмы или опухоли

Классификации антибиотиков

Классификация антибиотиков по способу получения

- **Природные** (из бактерий, грибов, растений, животных)
- **Полусинтетические** – получены из природных путем модификации молекулы
- **Синтетические** – являются аналогами природных, но синтезированы искусственно

Продуценты антибиотиков:

- **Бактерии** – продукты их метаболизма (пиоцианин – синегнойная палочка, полиформин – кишечная палочка, бациллы – грамитидин, полимиксин)
- **Актиномицеты и плесневые грибы** (стрептомицеты, пенициллин – грибы рода пеницилиум)
- **Высшие растения** (фитанциды – это летучие антибиотики, которые выделяются высшими растениями - чеснок, лук, фитонциды хвойного происхождения)
- **Ткани животных и рыб** (эритрин, экмолин, лизоцим)

По химическому строению антибиотики :

- **Бета-лактамы**

(пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, ингибиторы β -лактамаз)

- **Гликопептиды**

- **Аминогликозиды**

- **Тетрациклины**

- **Макролиды**

- **Линкозамиды**

- **Полипептиды**

- **Полиены**

- **Левомецетин**

- **Рифампицин**

β -Лактамы

- Антибиотики природного и полусинтетического происхождения
- **Тип действия** - бактерицидный
- **Механизм действия** - ингибиторы синтеза клеточной стенки

Природный препарат (полученный из грибов) - бензилпенициллин и его соли (калиевая и натриевая)

- Активен против грам+ бактерий
- Много недостатков: быстро выводится из организма, разрушается в кислой среде желудка, инактивируется пеницилиназами - бактериальными ферментами, разрушающими β -лактамное кольцо.

Полусинтетические пенициллины

Оксациллин

- **Тип действия** - бактерицидный
- **Механизм действия** - ингибиторы синтеза клеточной стенки
- **Спектр действия** – широкий (сходен с природными пениллинами)

Их основное преимущество — устойчивость к микробным бета-лактамазам, в первую очередь стафилококковым

- **Карбоксипенициллины**
(карбенициллин, тикарциллин,
пиперациллин)

Спектр действия – широкий.

Активны в отношении многих грам+ и грам- бактерий.

Особое значение имеет активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa* –
антисинежные пенициллины

Комбинированные пенициллины

Амоксициллин + клавулановая кислота

Ампициллин + сульбактам

Спектр действия – широкий

В состав этих препаратов включены

ингибиторы ферментов – β лактамаз

(клавулановая кислота, сульбактам и др.)

β -лактамное кольцо, связываясь с β -лактамазами, ингибирует их и таким образом защищает молекулу антибиотика от разрушения.

- **Цефалоспорины** — это природные и полусинтетические антибиотики, по структуре близкие к пенициллинам.

Классификация:

- 1-го поколения — цефазолин, цефалексин
- 2-го поколения — цефуроксим
- 3-го поколения — цефотаксим, цефтриаксон
- 4-го поколения — цефепим, цефпиром

• Цефалоспорины

- **Тип действия** - бактерицидный
- **Спектр действия** – широкий
- **Устойчивость к действию многих бета-лактамаз**
- **Хорошая переносимость**
- **Простота и удобство дозирования**

Карбапенемы

- **Имипенем, меропенем**
- Из всех β -лактамов имеют самый широкий спектр действия.
- Резистентны к β -лактамазам.
- **Карбапенемы** - антибиотики резерва, назначаются при тяжелых инфекциях, вызванных множественно устойчивыми штаммами микроорганизмов, а также при смешанных инфекциях.

Аминогликозиды

- **синтетические аминогликозиды** — стрептомицин, гентамицин, канамицин, неомицин, тобрамицин
- **полусинтетические аминогликозиды** — амикацин

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- **Тип действия** - бактерицидный, прежде всего в отношении грам- аэробных микроорганизмов, включая *Pseudomonas aeruginosa*, а также стафилококков.
- **Не действуют на стрептококки и облигатно-анаэробные микроорганизмы.**
- Используются для лечения тяжелых инфекций, вызванных энтеробактериями и другими грам-аэробными микроорганизмами.
- Нефро- и ототоксичны.

Тетрациклины

- **Тип действия** - бактериостатический.
- **Спектр действия** – широкий в отношении многих грам+ и грам- бактерий, внутриклеточных паразитов.
- Назначаются прежде всего для лечения инфекций, вызванных внутриклеточно расположенными микробами: риккетсиями, хламидиями, микоплазмами, бруцеллами, легионеллами.

- **Природные тетрациклины** —
тетрациклин

**Полусинтетические
тетрациклины** — доксициклин
(вибрамицин)

В настоящее время широко
применяют полусинтетические
препараты,
например ***доксициклин***

Макролиды

- *Эритромицин* - наиболее известный и широко используемый антибиотик.
- Более новые препараты: *азитромицин*, *кларитромицин* (их можно применять всего 1-2 раза в сутки).
- **Тип действия** – бактериостатический (хотя в зависимости от вида микроба может быть и бактериоцидным).
- **Спектр действия** - широкий, активны и в отношении внутриклеточных паразитов (хламидий, риккетсий, легионелл и микоплазм).

Гликопептиды

- **Ванкомицин**
- **Тип действия** - бактерицидный.
- Активны только в отношении грам+ бактерий.
- Не действуют на грам- бактерии вследствие того, что гликопептиды представляют собой очень крупные молекулы, которые не могут проникнуть через поры грамотрицательных бактерий.
- Используют при лечении тяжелых инфекций, вызванных стафилококками, устойчивыми к другим антибиотикам, особенно метициллинрезистентными стафилококками, при аллергии к β -лактамам.

Синтетические антимикробные химиотерапевтические препараты

синтетические препараты против клеточных форм микроорганизмов

- Сульфаниламиды
- Нитроимидазолы
- Хинолоны/фторхинолоны
- Нитрофураны
- Имидазолы и многие другие (противотуберкулезные, противосифилитические, противомаларийные)

Сульфаниламиды

- **Тип действия** - бактериостатики
- **Спектр действия** – широкий, включая стрептококки, нейссерии, гемофильные палочки.
- Роль сульфаниламидов в лечении инфекций в последнее время снизилась, так как существует много устойчивых штаммов.
- *Ко-тримоксазол (бактрим, бисептол)* - комбинированный препарат, который состоит из сульфаметоксазола и триметоприма.
- Применяют при инфекциях мочевого тракта, вызванных грамотрицательными бактериями.

Хинолоны/фторхинолоны

- ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин
- **Спектр действия** - широкий
- **Тип действия** - бактериоцидный
- Высокоактивны в отношении грам - спектра микроорганизмов, включая энтеробактерии, псевдомонады, хламидии, риккетсии, микоплазмы.

Нитроимидазолы

- **Метронидазол или трихопол**
- **Тип действия** – бактериоцидный.
- **Спектр действия** - анаэробные бактерии и простейшие (трихомонады, лямблии, дизентерийная амеба).

Нитрофураны

- Фуразолидон
- **Тип действия** – бактериоцидный
- **Спектр действия** – широкий
- Накапливаются в моче в высоких концентрациях.
- Применяются как уросептики для лечения инфекций мочевыводящих путей.

Способы получения антибиотиков

- Биологический синтез

- используют для получения природных антибиотиков
- В условиях специализированных производств культивируют микробы-продуценты, которые выделяют антибиотики в процессе своей жизнедеятельности.

- Биосинтез с последующими химическими модификациями

- применяют для создания полусинтетических антибиотиков
- Сначала путем биосинтеза получают природный антибиотик.
- Молекулу природного антибиотика изменяют путем химических модификаций (присоединяют определенные радикалы, в результате чего улучшаются антимикробные и фармакологические свойства препарата)

Химический синтез

- применяют для получения синтетических аналогов природных антибиотиков
- Это вещества, которые имеют такую же структуру, как и природный антибиотик, но их молекулы синтезированы химически.

Химиотерапевтический препарат будет эффективным при следующих условиях

- при его использовании для лечения или профилактики заболевания, вызванного чувствительным к данному препарату микроорганизмом
- при достижении в тканях его концентрации, достаточной для подавления роста инфицирующего агента
- при достаточно продолжительном периоде лечения
- при отсутствии тяжелых побочных реакций

Получение препаратов антибиотиков – сложный и многоступенчатый процесс

Этапы

- 1) поиск микроорганизмов-антагонистов в природе и выделение их в чистую культуру
- 2) изучение спектра действия и определение антибиотической активности выделенных культур антагонистов
- 3) подбор условий культивирования продуцентов антибиотиков

- 4) первичная идентификация антибиотика на ранних этапах изучения
- 5) выделение и химическая очистка активно действующего начала из культуральной жидкости и клеток
- 6) сравнение полученного антибиотика по биологическим и химическим показателям с уже известными препаратами для выявления новых свойств полученных веществ
- 7) изучение механизма действия и испытание токсических и лечебных качеств антибиотиков на животных

- 9) разработка технологии получения антибиотика в лаборатории и внедрение ее в промышленное производство
- 10) получение из исходных штаммов новых генотипов микроорганизмов, обладающих повышенной активностью, путем мутаций и рекомбинаций методами генетической и клеточной инженер

Для получения новых антибиотиков используют следующие методические подходы:

- 1) Получение из исходного антибиотика -препарата с новыми свойствами путем химической или биохимической модификации его молекулы
- 2) Направленный биосинтез путем биохимической модификации структуры, полученной химическим методом
- 3) Химический синтез с использованием природных структур в качестве шаблонов
- 4) Мутасинтез (процесс биосинтеза изменённого природного продукта)
- 5) Получение гибридных антибиотиков, т. е. веществ, продуцируемых генетическими гибридами

Получение природных антибиотиков

- **получают путем культивирования микроорганизма — продуцента с использованием методов биотехнологии**
- **По объему выпускаемых антибиотиков антибиотическая промышленность является самым крупным биотехнологическим производством**

Терапевтическое действие препарата обеспечивают следующие факторы:

- **сохранение стабильности структуры при введении в организм**
 - **скорость абсорбции и элиминации**
 - **способность к проникновению в ткани и биологические жидкости**
-
- **Основными критериями оценки эффективности антимикробных препаратов являются терапевтический индекс и достижимая концентрация в сыворотке**