«Действуя на микробы, следует помнить об их собственных интересах», — говорил И. П. Павлов, пытаясь умерить восторги коллег по поводу успешного применения «красного стрептоцида», родоначальника сульфаниламидов. И оказался прав. Бактерии, действительно, стали отстаивать свои интересы в борьбе с антибактериальными препаратами в целом и с антибиотиками в частности. Да так рьяно, что за каких-то пару десятилетий антибиотикорезистентность стала проблемой глобального масштаба.

Этиотропность антимикробных препаратов

Антибиотики. В настоящее время антибиотики прочно заняли место в группе препаратов, обладающих этиотропным действием и влияющих бактериостатически или бактерицидно на возбудителей инфекций. Этиотропность антибиотикотерапии, выбор и назначение препарата с учетом свойств выделенного возбудителя являются основным принципом, которого необходимо придерживаться, особенно в связи с широким распространением устойчивых форм возбудителей. Имеющиеся антибиотические препараты по своей химической структуре относятся к различным соединениям и обладают отличающимся механизмом действия на микроорганизмы. Этиотропная терапия предполагает целенаправленное применение антимикробных препаратов против установленного возбудителя инфекции и является по своей сути более совершенной и наиболее предпочтительной. Обладать этиотропностью, т. е. подавлять жизнедеятельность и развитие возбудителя болезни или опухолевых клеток либо уничтожать его в тканях и средах организма.

### Требования, предъявляемые к антибактериальным препаратам

Одним из крупнейших достижений медицины второй половины XX века является широкое использование антибиотикотерапии. Антибиотикотерапия — это лечение инфекционных заболеваний химическими препаратами, не являющимися продуктами реакции организма и возбудителя. К препаратам применяемым в антибиотикотерапии предъявляют ряд требований.

Антибактериальный препарат должен обладать:

• этиотропностью, т. е. подавлять жизнедеятельность и развитие возбудителя болезни, или уничтожать его в тканях и средах организма. Вся антибиотикотерапия в целом всегда является этиотропной, т. е. направленной на причину заболевания – микроорганизм-возбудитель заболевания ;

• следующее требование – антибактериальные препараты должны достаточно хорошо растворяться в воде, так как только в таком виде они могут быть доставлены во внутреннюю среду организма. Для того чтобы соответствовать именно этому условию, для антибиотикотерапии довольно часто используются соответствующие производные основного действующего вещества. Малорастворимые или нерастворимые вещества пригодны только для местного применения;

• антибактериальные препараты, с одной стороны, должны быть достаточно стабильны во внутренней среде организма, но, с другой стороны, они не должны иметь кумулятивного эффекта (способности накапливаться в макроорганизме);

• вещества, используемые для антибиотикотерапии, должны быть безвредны.

Несмотря на то, что любой химиотерапевтический препарат обладает тем или иным побочным действием на организм человека, это действие должно быть по возможности минимальным, а тератогенный (способность вызывать образование отклонений в развитии) и мутагенный (способность вызывать мутации) эффекты по возможности отсутствовать. Это требование к качеству антибактериальных препаратов (безвредность) оценивается химиотерапевтическим индексом, который представляет собой отношение минимальной терапевтической дозы препарата к максимально переносимой. Очевидно, что, чем меньше химиотерапевтический индекс, тем лучше препарат; если же индекс больше или равен 1, то такое вещество не может быть использовано как средство химиотерапии.

### Классификация химиотерапевтических средств

В основу классификации химиотерапевтических препаратов положены разные принципы.

По направленности действия все химиопрепараты делятся на:

• противопротозойные – метронидазол (флагил, трихопол), орнидазол (тиберал), пентамидин (пентам), пириметамин;

• противовирусные – азидомитидин, фоскарнет (фоскавир), ганцикловир (цитовен), амантадин, римантадин (ремантадин), ацикловир (зовиракс), рибавирин (виразол, виразид) и другие;

• противогрибковые – полиены – амфотерицин В (фунгилин), нистатин (микостатин), леворин, натамицин (пимофуцин); азолы – клотримазол (кандид), бифоназол (микоспор), миконазол (монистат), интраконазол (оругал, споранокс), флуконазол (дифлюкан), кетоконазол (низорал, ороназол) и другие – флуцитозин, тербинафин, гризеофульвин и другие;

• антибактериальные.

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

По способности накапливаться в тех или иных тканях, т. е. по фармакокинетике, клиницисты и фармакологи среди химиотерапевтических веществ выделяют цитостатики (накапливаются в опухолевых клетках и подавляют их рост), уросептики (накапливаются в моче и подавляют развитие возбудителей инфекций почек и мочевыводящих путей) и другие.

По химическому строению выделяют несколько групп химиотерапевтических препаратов.

### 1. Производные мышьяка, сурьмы и висмута

Производные мышьяка, сурьмы и висмута – это группа химиотерапевтических веществ – производных соответствующих соединений. В настоящее время они практически не используются, хотя эта группа по-прежнему вполне может успешно применяться для местной терапии многих заболеваний.

Эти соединения были первыми препаратами для этиотропной терапии и применялись для лечения паразитарных инфекций (сонная болезнь) и сифилиса.

### 2. Сульфаниламиды

Сульфаниламиды – к этой группе относятся многочисленные производные сульфаниловой кислоты. Они были открыты и используются с 30-х годов XX века, но и к настоящему времени многие из них достаточно эффективны:

• сульфаметоксазол (гантанол),

• сульфаметизол (руфол),

• сульфацетамид (альбуцид),

• сульфадиметоксин (препарат пролонгированного действия) и другие.

Механизм их действия состоит в том, что они являются структурными аналогами 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).

### 3. 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),

• тетроксоприм.

### 4. Нитрофурановые препараты

Нитрофурановые препараты – это производные пятичленного гетероциклического соединения – фурана. К ним относятся:

• фурациллин,

• фурагин,

• фуразолидон,

• нитрофурантоин (фурадонин),

• нитрофаразон,

• солафур и другие.

Механизм их действия состоит в одновременной блокаде нескольких ферментных систем микробной клетки.

### 5. Хинолоны

Хинолоны – это группа химиотерапевтических веществ, полученных на основе:

• собственно хинолонов (препараты группы налидиксовой кислоты):

– налидиксовая кислота(неграм, невиграмон),

– циноксацин (цинобак);

• производных хинолонов:

– 4-аминохинолон (оксолипиевая кислота),

– 8-аминохинолон (нитроксолин– 5-НОК);

• и фторхинолонов:

– офлоксацин (заноцин, таривид),

– норфлоксацин (норбактин),

– ципрофлоксацин (цифран, ципробай, ципролет),

– ломефлоксацин (максаквин).

Механизм действия хинолонов состоит в нарушении различных этапов (репликации, дупликации, транскрипции, репарации) синтеза ДНК микробной клетки. Несмотря на казалось бы универсальный механизм действия на микробную клетку, фторхинолоны не оказывают влияния на анаэробные бактерии, а налидиксовая кислота активна только в отношении грамотрицательных микроорганизмов (исключая род псевдомонад), что отражено в коммерческом названии одного из препаратов – неграм.

### 6. Азолы

Азолы – это группа различных производных имидазола:

• клотримазол (канестен, кандид),

• миконазол (монистат),

• кетоконазол (низорал),

• эконазол (экостатин),

и других азолов, к которым относятся:

• бифиназол (микоспор),

• инраконазол (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 их действия состоит 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.

### 7. Антибиотики

Антибиотики – это группа соединений природного происхождения или их полусинтетических и синтетических аналогов, обладающих антимикробным или противоопухолевым действием.

К настоящему времени известно несколько сотен подобных веществ, но лишь немногие из них нашли применение в медицине.

### Основные классификации антибиотиков

В основу классификации антибиотиков также положено несколько разных принципов.

По способу получения их делят на:

• природные;

• синтетические;

• полусинтетические (на начальном этапе получают естественным путем, затем синтез ведут искусственно).

Продуцентами большинства антибиотиков являются:

• актиномицеты,

• плесневые грибы;

но их можно получить и из:

• бактерий (полимиксины),

• высших растений (фитонциды)

• тканей животных и рыб (эритрин, эктерицид).

По направленности действия :

• антибактериальные;

• противогрибковые;

• противоопухолевые.

По спектру действия (числу видов микроорганизмов, на которые действуют антибиотики) они делятся на:

• препараты широкого спектра действия (цефалоспорины 3-го поколения, макролиды);

• препараты узкого спектра действия (циклосерин, линкомицин, бензилпенициллин, клиндамицин).

Заметим, что препараты узкого спектра в некоторых случаях могут быть предпочтительнее, так как не подавляют нормальную микрофлору.

### 2. Классификация по химическому строению

По химическому строению антибиотики делятся на:

• Бета-лактамные антибиотики – основу из молекулы составляет бета-лактамное кольцо. К ним относятся:

– пенициллины – это группа природных и полусинтетических антибиотиков, молекула которых содержит 6-аминопенициллановую кислоту, состоящую из двух колец – тиазолидонового и бета-лактамного. Среди них выделяют:

биосинтетические (пенициллин G – бензилпенициллин),

аминопенициллины (амоксициллин, ампициллин, бекампициллин),

полусинтетические «антистафилококковые» пенициллины (оксациллин, метициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин), основное преимущество которых – устойчивость к микробным бета-лактамазам, в первую очередь, стафилококковым;

– цефалоспорины — это природные и полусинтетические антибиотики, полученные на основе 7-аминоцефалоспориновой кислоты и содержащие цефемовое (также бета-лактамное) кольцо, т. е. по структуре они близки к пенициллинам. Они делятся на цефалоспорины:

1-го поколения: цепорин, цефалотин, цефалексин;

2-го поколения – цефазолин (кефзол), цефамезин, цефамандол (мандол);

3-го поколения – цефуроксим (кетоцеф), цефотаксим (клафоран), цефуроксим аксетил (зиннат), цефтриаксон (лонгацеф), цефтазидим (фортум);

4-го поколения – цефепим, цефпиром (цефром, кейтен) и другие.

– монобактамы – азтреонам (азактам, небактам);

– карбопенемы — меропенем (меронем) и имипинем. Причем имипинем применяют только в комбинации со специфическим ингибитором почечной дегидропептидазы циластатином – имипинем/циластатин (тиенам);

• Аминогликозиды – они содержат аминосахара, соединенные гликозидной связью с остальной частью (агликоновым фрагментом) молекулы. К ним относятся: стрептомицин, гентамицин (гарамицин), канамицин, неомицин, мономицин, сизомицин, тобрамицин (тобра) и полусинтетические аминогликозиды – спектиномицин, амикацин (амикин), нетилмицин (нетиллин);

• Тетрациклины – основу молекулы составляет полифункциональное гидронафтаценовое соединение с родовым название тетрациклин. Среди них имеются природные тетрациклины – тетрациклин, окситетрациклин (клинимицин) и полусинтетические тетрациклины – метациклин, хлортетрин, доксициклин (вибрамицин), миноциклин, ролитетрациклин;

• Макролиды – препараты этой группы содержат в своей молекуле макроциклическое лактоновое кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. К ним относятся: эритромицин, олеандомицин, рокситромицин (рулид), азитромицин (сумамед), кларитромицин (клацид), спирамицин, диритромицин;

• Линкозамиды – к ним относятся: линкомицин и клиндамицин. Фармакологические и биологические свойства этих антибиотиков очень близки к макролидам, и, хотя в химическом отношении это совершенно иные препараты, некоторые медицинские источники и фармацевтические фирмы – производители химиопрепаратов, например, делацина С, относят линкозамины к группе макролидов;

• Гликопептиды – препараты этой группы в своей молекуле содержат замещенные пептидные соединения. К ним относятся: ванкомицин (ванкацин, диатрацин), тейкопланин (таргоцид), даптомицин;

• Полипептиды – препараты этой группы в своей молекуле содержат остатки полипептидных соединений, к ним относятся: грамицидин, полимиксины М и В, бацитрацин, колистин;

• Полиены – препараты этой группы в своей молекуле содержат несколько сопряженных двойных связей. К ним относятся: амфотерицин В, нистатин, леворин, натамицин;

• Антрациклинновые антибиотики – к ним относятся противоопухолевые антибиотики – доксорубицин, карминомицин, рубомицин, акларубицин.

Есть еще несколько достаточно широко используемых в настоящее время в практике антибиотиков, не относящихся ни к одной из перечисленных групп – фосфомицин, фузидиевая кислота (фузидин) рифампицин.

В основе антимикробного действия антибиотиков, как и других химиотерапевтических средств, лежит нарушение метаболизма микробных клеток.

Классификация по происхождению.

Антибиотики — это вещества природного происхождения, а химиопрепараты — это искусственно созданные вещества аналогичного действия, объединенные общим термином «антибактериальные препараты».

Антибиотики это вещества природного или полусинтетического происхождения. Получают антибиотики путем экстрагирования их из колоний грибков, бактерий, тканей растений или животных. В некоторых случаях исходную молекулу подвергают дополнительным химическим модификациям с целью улучшить определенные свойства антибиотика (полусинтетические антибиотики). На данный момент существует огромное число всевозможных антибиотиков. Правда, в медицине используется лишь немногие из них, другие, из-за повышенной токсичности, не могут быть использованы для лечения инфекционных болезней у людей. Чрезвычайное разнообразие антибиотиков послужило причиной создания классификации и разделения антибиотиков на группы. При этом внутри группы собраны антибиотики со схожей химической структурой (происходящие из одной и той же молекулы сырья) и действием.

История открытия антибиотиков

Открытие антибиотиков, без преувеличения, можно назвать одним из величайших достижений медицины прошлого века. Первооткрывателем антибиотиков является английский ученый Флеминг, который в 1929 году описал бактерицидное действие колоний грибка Пенициллина на колонии бактерий, разраставшихся по соседству с грибком. Как и многие другие великие открытия в медицине, открытие антибиотиков было сделано случайно. Оказывается, ученый Флеминг не очень любил чистоту, и потому нередко пробирки на полках в его лаборатории зарастали плесенью. Однажды после недолгого отсутствия Флеминг заметил, что разросшаяся колония плесневого грибка пенициллина полностью подавила рост соседней колонии бактерий (обе колонии росли в одной пробирке). Здесь нужно отдать должное гениальности великого ученого сумевшего заметить этот замечательный факт, который послужил основой предположения того, что грибы победили бактерий при помощи специального вещества безвредного для них самих и смертоносного для бактерий. Это вещество и есть природный антибиотик - химическое оружие микромира. Действительно, выработка антибиотиков является одним из наиболее совершенных методов соперничества между микроорганизмами в природе. В чистом виде вещество, о существовании, которого догадался Флеминг, было получено во время второй мировой войны. Это вещество получило название пенициллин (от названия вида грибка, из колоний которого был получен этот антибиотик). Во время войны это чудесное лекарство спасло тысячи больных обреченных на смерть от гнойных осложнений. Но это было лишь начало эры антибиотиков. После войны исследования в этой области продолжились, и последователи Флеминга открыли множество веществ со свойствами пенициллина. Оказалось, что кроме грибков вещества и подобными свойствами вырабатываются и некоторыми бактериями, растениями, животными. Параллельные исследования в области микробиологии, биохимии и фармакологии, наконец, привели к изобретению целого ряда антибиотиков пригодных для лечения самых разнообразных инфекций вызванных бактериями. При этом оказалось, что некоторые антибиотики могут быть использованы для лечения грибковых инфекций или для разрушения злокачественных опухолей. Термин «антибиотик» происходит от греческих слов anti, что означает против и bios - жизнь, и буквально переводится, как «лекарство против жизни». Несмотря на это антибиотики спасают, и будут спасать миллионы жизней людей.

Основные группы известных на сегодняшний день антибиотиков

Бета-лактамные антибиотики.Группа бета-лактамных антибиотиков включает две большие подгруппы известнейших антибиотиков: пенициллины и цефалоспорины, имеющих схожую химическую структуру.Группа пенициллинов. Пенициллины получаются из колоний плесневого грибка Penicillium, откуда и происходит название этой группы антибиотиков. Основное действие пенициллинов, связано с их способностью угнетать образование клеточной стенки бактерий и тем самым подавлять их рост и размножение. В период активного размножения многие виды бактерий очень чувствительны по отношению к пенициллину и потому действие пенициллинов бактерицидное.

Важным и полезным свойством пенициллинов является их способность проникать внутрь клеток нашего организма. Это свойство пенициллинов позволяет лечить инфекционные болезни, возбудитель которых «прячется» внутри клеток нашего организма (например, гонорея). Антибиотики из группы пенициллина обладают повышенной избирательностью и потому практически не влияют на организм человека, принимающего лечение. К недостаткам пенициллинов можно отнести их быстрое выведение из организма и развитие резистентности бактерий по отношению к этому классу антибиотиков. Биосинтетические пенициллины получают напрямую из колоний плесневых грибков. Наиболее известными биосинтетическими пенициллинами являются бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин. Эти антибиотики используют для лечения ангины, скарлатины, пневмонии, раневых инфекций, гонореи, сифилиса.

Полусинтетические пенициллины получаются на основе биосинтетических пенициллинов путей присоединения различных химических групп. На данный момент существует большое количество полусинтетический пенициллинов: амоксициллин, ампициллин, карбенициллин, азлоциллин. Важным преимуществом некоторых антибиотиков из группы полусинтетических пенициллинов является их активность по отношению к пенициллинустойстойчивым бактериям (бактерии, разрушающие биосинтетические пенициллины). Благодаря этому полусинтетические пенициллины обладают более широким спектром действия и потому могут использоваться в лечении самых разнообразных бактериальных инфекций. Основные побочные реакции, связанные с применением пенициллинов носят аллергический характер и иногда являются причиной отказа от использования этих препаратов.

Группа цефалоспоринов. Цефалоспорины также относятся к группе бета-лактамных антибиотиков и обладают структурой, схожей со структурой пенициллинов. По этой причине некоторые побочные эффекты их двух групп антибиотиков совпадают.

Цефалоспорины обладают высокой активностью по отношению к широкому спектру различных микробов и потому используются в лечении многих инфекционных болезней. Важным преимуществом антибиотиков из группы цефалоспоринов является их активность по отношению к микробам устойчивым к действию пенициллинов (пенициллиноустойчивые бактерий). Существует несколько поколений цефалоспоринов:

Цефалоспорины I поколения (Цефалотин, Цефалексин, Цефазолин) активны по отношению большого количества бактерий и используются для лечения различных инфекций дыхательных путей, мочевыделительной системы, для профилактики постоперационных осложнений. Антибиотики этой группы, как правило, хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных реакций. Цефалоспорины II поколения (Цефомандол, Цефуроксим) обладают высокой активностью по отношению к бактериям, населяющим желудочно-кишечный тракт, и потому могут быть использованы для лечения различных кишечных инфекций. Также эти антибиотики используются для лечения инфекций дыхательных и желчевыводящих путей. Основные побочные реакции связаны с возникновением аллергии и нарушений работы желудочно-кишечного тракта. Цефалоспорины III поколения (Цефоперазон, Цефотаксим, Цефтриаксон) новые препараты, обладающие высокой активностью по отношению к широкому спектру бактерий. Преимуществом этих препаратов является их активность по отношению к бактериям нечувствительным к действию других цефалоспоринов или пенициллинов и способность длительной задержки в организме. Используют эти антибиотики для лечения тяжелых инфекций, не поддающихся лечению другими антибиотиками. Побочные эффекты этой группы антибиотиков связаны с нарушением состава микрофлоры кишечника или возникновением аллергических реакций. Антибиотики из группы макролидов.Макролиды это группа антибиотиков со сложной циклической структурой. Наиболее известные представители антибиотиков из группы макролидов это Эритромицин, Азитромицин, Рокситромицин. Действие антибиотиков макролидов на бактерии бактериостатическое - антибиотики блокируют структуры бактерий, синтезирующие белки, в результате чего микробы теряют способность размножаться и расти. Макролиды активны по отношению ко многим бактериям, однако самым замечательным свойством макролидов, пожалуй, является их способность проникать внутрь клеток нашего организма и разрушать микробы, не имеющие клеточной стенки. К таким микробам относятся хламидии и риккетсии - возбудители атипичной пневмонии, урогенитального хламидиоза и других болезней, неподдающихся лечению другими антибиотиками. Другой важной особенностью макролидов является их относительная безопасность и возможность проведения длительного лечения, хотя современные программы лечения с использованием макролидов предусматривают ультракороткие курсы длительностью в три дня. Основные направления использования макролидов это лечения инфекций, вызванных внутриклеточными паразитами, лечение больных с аллергией на пенициллины и цефалоспорины, лечение детей раннего возраста, беременных женщин и кормящих матерей.

Антибиотики из группы тетрациклинов

Наиболее известными антибиотиками из группы тетрациклинов являются Тетрациклин, Доксициклин, Окситетрациклин, Метациклин. Действие антибиотиков из группы тетрациклинов бактериостатическое. Также как и макролиды тетрациклины способны блокировать синтез белков в клетках бактерий, однако, в отличие от макролидов, тетрациклины обладают меньшей избирательностью и потому в больших дозах или при длительном лечении могут тормозить синтез белков в клетках организма человека. В то же время тетрациклины остаются незаменимыми «помощниками» в лечении многих инфекций. Основные направления использования антибиотиков из группы тетрациклинов это лечение инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, лечения тяжелых инфекций типа сибирской язвы, туляремии, бруцеллеза и пр. Несмотря на относительную безопасность, при длительном использовании тетрациклины могут быть причиной возникновения тяжелых побочных эффектов: гепатит, поражение скелета и зубов (тетрациклины противопоказаны детям до 14 лет), пороки развития (противопоказание для использования во время беременности), аллергия. Широкое применение получили мази содержащие тетрациклин. Применяют для локального лечения бактериальных инфекций кожи и слизистых оболочек. Антибиотики из группы аминогликозидов. Аминогликозиды это группа антибиотиков, к которой относятся такие препараты как Гентамицин, Мономицин, Стрептомицин, Неомицин. Спектр действия аминогликозидов чрезвычайно широк и включает даже возбудителей туберкулеза (Стрептомицин). Аминогликозиды используются для лечения тяжелых инфекционных процессов, связанных с массивным распространением инфекции: сепсис (заражение крови), перитониты. Также Аминогликозиды используются для локального лечения ран и ожогов. Основным недостатком аминогликозидов является их высокая токсичность. Антибиотики из этой группы обладают нефротоксичностью (поражение почек), гепатотоксичностью (поражение печени), ототоксичностью (могут вызвать глухоту). По этой причине аминогликозиды должны использоваться только по жизненным показаниям, когда являются единственной возможностью лечения и не могут быть заменены другими препаратами.

Левомицетин

Левомицетин (Хлорамфеникол) угнетает синтез бактериальных белков, а в больших дозах вызывает бактерицидный эффект. Левомицетин обладает широким спектром действия, однако его использование ограничено из-за риска развития серьезных осложнений. Наибольшая опасность, связанная с использованием антибиотика Хлорамфеникола заключается в поражении костного мозга, вырабатывающего клетки крови.

Противогрибковые антибиотики

Противогрибковые антибиотики это группа химических веществ, способных разрушать мембрану клеток микроскопических грибков, вызывая их гибель. Наиболее известными представителями этой группы являются антибиотики Нистатин, Натамицин, Леворин. Использование этих препаратов в наше время ограничено в связи с малой эффективностью и высокой частотой возникновения побочных эффектов. Противогрибковые антибиотики постепенно вытесняются высокоэффективными синтетическими противогрибковыми препаратами.

Важнейшим моментом в понимании феномена антибиотиков является определение горизонта их действия. Как мы уже говорили выше, антибиотики разрушают, или тормозят развитие клеток бактерий грибов или опухолей, то есть антибиотики активны по отношению к организмам, состоящим из клеток. И наоборот: антибиотики абсолютно неэффективны против вирусов, которые, как известно, относятся к субклеточным микроорганизмам.

Механизм действия (принцип работы) антибиотиков главным образом состоит в их способности угнетать рост и разрушать клетки бактерий, грибов и опухолей. Разные антибиотики обладают различным механизмом действия. Принцип работы основных групп антибиотиков:

· Антибиотики, разрушающие клеточную стенку. Большое количество бактерий защищено снаружи прочным каркасом из сложных органический соединений. Разрушение этого каркаса равносильно гибели бактерии. Именно таким свойством (разрушение клеточной стенки) и обладает вышеупомянутый антибиотик пенициллин и все его производные. Кроме антибиотиков из группы пенициллинов подобным действием обладают цефалоспорины, а также ванкомицин. Молекулы этих антибиотиков блокируют специальные ферменты бактерий, выполняющие роль «сшивания» наружного каркаса бактерий. Без этого фермента бактерии лишаются возможности расти и погибают.

· Антибиотики, блокирующие синтез белков. К этой группе антибиотиков относятся тетрациклины, макролиды, аминогликозиды, а также левомицетин и линкомицин. Эти антибиотики проникают внутрь клеток бактерий и связываются со структурами, синтезирующими бактериальные белки, и блокируют биохимические процессы, происходящие в клетках бактерий. Парализованная бактерия теряет возможность размножаться и расти, чего бывает достаточно, чтобы победить некоторые инфекции.

· Антибиотики, растворяющие клеточную мембрану. Как известно клеточная мембрана некоторых бактерий и грибов состоит из жиров, которые растворяются определенными веществами. Таков механизм действия противогрибковых антибиотиков из группы нистатина, леворина, амфотерицина.

Другие виды антибиотиков действую посредством блокирования синтеза нуклеиновых кислот (РНК, ДНК), либо парализуют определенных биохимические процессы бактерий. Некоторые антибиотики способны разрушать организмы глистов, другие способны победить клетки опухолей. Всегда ли антибиотики разрушают бактерии?

Глобальное действие антибиотиков на бактерии или другие микроорганизмы может выражаться в двух формах: бактерицидный и бактериостатический эффекты. Бактерицидный эффект предполагает разрушение бактерий. В обычных дозах таким эффектом обладают все антибиотики, блокирующие рост клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины). По отношению к грибам таким эффектом обладают антибиотики типа нистатина или леворина (фунгицидный эффект).

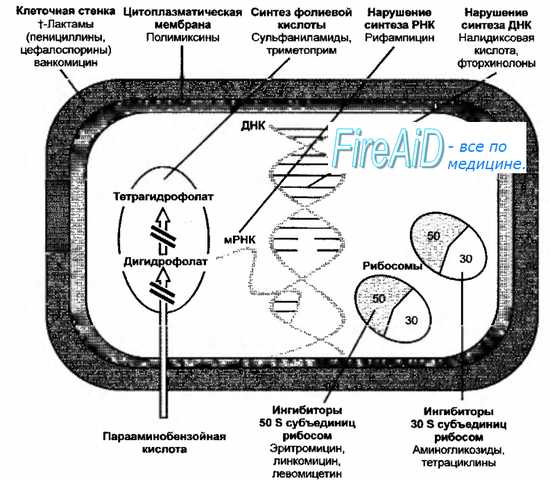
Бактериостатический эффект предполагает замедление роста и размножения бактерий под действием антибиотиков. Бактериостатическим действием обладают антибиотики, блокирующие синтез белков и нуклеиновых кислот (тетрациклины, макролиды и пр.). Замедление роста и размножения бактерий уже достаточно для победы над многими инфекциями. В больших дозах бактериостатический эффект этих антибиотиков может перерасти в бактерицидный.

Избирательное действие антибиотиков. Спектр действия

Одной из основных характеристик антибиотиков, определяющей возможность их использования в лечении болезней у людей является их избирательность. Под избирательностью понимаем способность антибиотиков - вызвать гибель одних живых организмов и не действовать на другие. Антибиотик Флеминга (пенициллин) обладал разрушительным избирательным действием по отношению к бактериям и был безвредным для грибов, которые его вырабатывали. Пот отношению к антибиотикам, используемым в лечении инфекций у людей, исследуется их воздействие на организм человека. В этом смысле наибольшей избирательностью (и наименьшей опасностью для человека) обладают антибиотики из группы пенициллина и цефалоспоринов, действующие на компоненты бактерий не имеющие аналогов в организме человека. С другой стороны антибиотики, угнетающие синтез белков или нуклеиновых кислот могут оказывать подобной действие и на организм человека, так как подобные процессы (синтез белков и нуклеиновых кислот) происходят и в нашем организме. Низкая избирательность значительно ограничивает применение соответствующих групп антибиотиков в медицине. Другой важной характеристикой антибиотиков является спектр действия. Спектр действия антибиотика определяет широту его влияния на различные популяции бактерий. Структура и состав различных бактерий чрезвычайно разнообразны и потому некоторые виды бактерий оказываются абсолютно нечувствительными по отношению к некоторым антибиотикам, активным против других бактерий. Чем больше бактерий являются чувствительными к одному определенному антибиотику, тем шире спектр его действия.

Существуют антибиотики широкого и узкого спектра действия и те и другие используются в определенных целях, так как ширина спектра действия, в зависимости от случая, может быть как положительным, так и отрицательным качеством антибиотика.

Структуры бактериальной клетки, служащие мишенями для основных антибактериальных химиотерапевтических препаратов, представлены на рис.



Мишени основных химиотерапевтических препаратов в бактериальной клетке

Задача антибиотика — подавить жизнедеятельность бактерии. Для этого ему необходимо проникнуть в бактериальную клетку, и вступить во взаимодействие с мишенями.

Мишени приложения действия антибиотиков у микроорганизмов довольно разнообразны. Лекарства могут ингибировать синтез клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины, циклосерин, ванкомицин),синтез РНК на уровне РНК-полимеразы( рифампицины), синтез белка на уровне рибосом( стрептомицин, линкомицин, макролиды, аминогликозиды, тетрациклины). Наконец, антибиотики могут нарушать молекулярную организацию и функции клеточных мембран(полимиксины, полиены). Ингибиторами синтеза ДНК на уровне ДНК-матрицы (блеомицин).

Пенициллины, ингибирующие синтез клеточной стенки у размножающихся бактерий, своей мишенью избрали пептидогликановый слой (точнее, ферменты клеточной стенки). Соединение ферментов с антибиотиками приводит к образованию брешей в пептидогликановом слое, через которые в клетку могут проникать молекулы антибиотика.когда пенициллин взаимодействует с ферментами, отмечается расщепление беталактамного кольца и формирование комплекса. В случае использования относительно низких концентраций пенницилина подавляется активность эндопептидазы, что обусловливает образование в клетках поперечных перегородок. Деление таких клеток прекращается, они начинают удлиняться – образуются длинные нитевидные клетки. Более высокие концентрации пенициллина ингибируют активность гликозидазы. В результате появление гигантских змеевидных форм прекращается, и синтез клеточной стенки полностью останавливается.

Полимиксины и полиены повреждают цитоплазматическую мембрану чувствительных бактерий и необратимо связываются с ней. Вступая во взаимодействие с анионным фосфолипидным слоем мембраны, полимексины нарушают осмотический барьер клетки. Вследствие этого наблюдается выход из нее внутриклеточных компонентов и лизис.

Группа антибиотиков, ингибирующих синтез и функции белка рибосом,включает хлорамфеникол( левомицетин), тетрациклины, макролиды. Хлорамфеникол соединяется с 50S-субъединицей рибосом бактерий, блокируя белковый синтез. При достаточной концентрации и при длительной обработке рибосомы разрушаются, происходит освобождение из клетки макромолекул и наступает лизис бактерий.

Аминогликозиды соединяются с белками, входящими в состав 30S-субъединицы рибосом бактерий, вызывая нарушение трансляции и включение в пептидную цепь необычных аминокислот. Решающее значение имеет нарушение механизмов соединения рибосом с т-РНК и формирование дефектных инициативных комплексов, обусловливающие бактерицидное действие этих антибиотиков.

Тетрациклины соединяются с 30S-субъединицами рибосом бактерий, блокируя тем самым белковый синтез. Следует также отметить, что тетрациклины в больших концентрациях могут подавлять синтез белка в животных клетках.

Макролиды, связываясь с 50S-субъединицей рибосом, ингибируют белковый синтез. Они влияют на реакцию транслокации белкового синтеза.

Рифампицин подавляет синтез РНК в результате соединения ДНК-зависимой РНК-полимеразой.

Антибиотики блеомицин, флеомицин ингибируют репликацию ДНК. Наряду с этим могут обусловливать разрывы молекул ДНК, подавление синтеза ферментов и РНК.

Задача бактерии — противостоять губительному действию антибиотика.

Антибиотикорезистентность

Все живое, в том числе и бактерии, быстро приспосабливается к неблагоприятным условиям внешней среды. Выработка устойчивости к антибактериальным препаратам — один из наиболее ярких примеров такого приспособления. Можно утверждать, что рано или поздно любой вид бактерий станет нечувствительным к любому антибактериальному препарату. Причем в отношении каждого препарата процесс идет тем быстрее, чем в большем объеме применяется данное вещество. По мере того, как бактерии вырабатывают устойчивость к антибиотикам, человечество вынуждено изобретать все новые препараты. Поэтому можно предположить, что если сегодня мы будем бесконтрольно назначать антибактериальные препараты всем детям, то завтра внуков нам лечить будет просто нечем. Появление и использование антибиотиков оказало огромное влияние на микроорганизмы. В определенном смысле, антибиотики стали дополнительным фактором отбора в среде обитания микробов, и, как и следовало ожидать, микробы научились к ним приспосабливаться. Этот феномен получил название антибиотикорезистентности (сопротивляемости) микробов по отношению антибиотикам. В настоящее время проблема антибиотикорезистентности является основной проблемой области применения антибиотиков. Как оказалось, использование антибиотиков приводит к образованию видов микробов нечувствительных по отношению к ним и потому более агрессивных и опасных, чем их предшественники. Механизмы антибиотикорезистентности различны: в некоторых случаях микробы меняют свое строение, в других случаях начинают вырабатывать вещества связывающие антибиотики. Болезни, вызываемые микробами с антибиотикорезистентностью, протекают тяжелее и хуже поддаются лечению. Вообще в лечении таких болезней могут быть использованы только новые и сильные антибиотики или синтетические препараты, которые еще не известны микробам. Основной причиной возникновения антибиотикорезистентности микробов является распространенное или неправильное использование антибиотиков в лечении различных болезней. Основной движущей силой формирования антибиотикорезистентности является естественный отбор резистентных клонов микроорганизмов, хотя возможны и другие механизмы. Существовавшие субштаммы, чувствительные к антибиотикам, уничтожаются, оставляя после себя случайные мутанты, обладающие устойчивостью к антибиотикам в условиях отсутствия какой-либо конкуренции за пищу или выживание. Эти клоны быстро занимают освободившиеся биологические ниши, хотя их доминирование временно, если не постоянно давление отбора. Ряд клинических и научных данных поддерживает представление о том, что между применением антибиотиков и формированием резистентности существует определенная связь: 1) изменения в применении антибиотиков часто (хотя и не всегда) сопровождаются соответствующим сдвигом в резистентности, 2) резистентность более характерна для госпитальных штаммов, чем для микроорганизмов, циркулирующих за пределами стационаров, 3) во многих случаях предшествующее лечение антибиотиками позволяет с большой вероятностью предсказать заражение резистентным штаммом, 4) отделения (такие как отделения реанимации) с наиболее высоким уровнем применения антибиотиков имеют и наиболее высокие показатели резистентности, 5) чем дольше пациент получает антибиотики, тем более вероятно, что он будет колонизирован резистентным микроорганизмом.

Учитывая наличие генетического многообразия, для того, чтобы резистентные клоны оказались более распространенными, чем чувствительными, требуется селективное давление, которое и происходит в связи с целым рядом обстоятельств:

* интенсивное использование антибиотиков (например, в отделениях интенсивной терапии)
* использование в профилактических целях неоправданно широко
* неадекватное назначение антибиотиков (способ введения, дозирование, низкое качество препаратов)
* несоответствующее использование у пациентов

–стационарных

–поликлинических

–принимающих самостоятельно

* использование вне человеческой популяции

–в животноводческих хозяйствах

–в рыбных хозяйствах

–в растениеводстве

Известно, что резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной . Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов . Истинная природная устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика либо недоступностью мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации . При наличии у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны. Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Встречаются ситуации, когда большая часть микробной популяции проявляет приобретенную устойчивость. При этом приобретенная резистентность не всегда сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика . Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически, за счет приобретения новой генетической информации или изменения уровня экспрессии собственных генов.

Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:

1. Модификация мишени действия.
2. Инактивация антибиотика.
3. Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс).
4. Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.
5. Защита мишени.

1.Модификация мишени действия антибиотика. Структура мишеней действия антибиотика подвержена изменчивости в результате мутаций в кодирующих их генах. Часть таких изменений может привести к снижению (или утрате) способности мишени связываться с антибиотиком.

2. Инактивация антибиотика. Механизмы инактивации (ферментативного разрушения) существовали у бактерий задолго до начала использования этих веществ в качестве антибактериальных препаратов. Скорее всего, они выполняли функции защиты от собственного антибиотика. В последующем детерминанты резистентности распространились среди возбудителей инфекционных болезней.

3. Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс). Известны, как минимум, четыре больших семейства транспортных систем, обеспечивающих активное выведение экзогенных веществ (в том числе и антибиотика) из бактериальной клетки. «Базовая» активность этих систем во многом определяет уровень природной чувствительности бактерий к антибиотику. При активации выведения отмечают формирование приобретенной резистентности.

4. Нарушение проницаемости оболочки микробной клетки. Этот механизм распространен, в основном, среди грамотрицательных бактерий, обладающих внешней мембраной и является наименее специфичным в отношении антибиотиков разных групп. Транспорт гидрофильных антибиотиков внутрь микробной клетки осуществляется через пориновые каналы. При нарушении структуры пориновых каналов или их утрате эффективность транспорта антибиотика резко снижается, что проявляется в формировании устойчивости к нескольким классам препаратов.

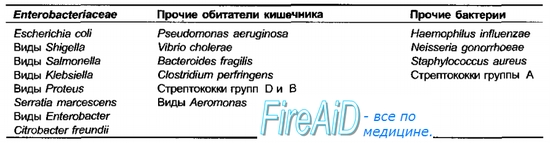
5. Защита мишени. Защита мишени относится к наименее изученным механизмам антибиотикорезистентности. Установлено, что бактерии способны синтезировать белки, предотвращающие связывание антибиотика с мишенью, причем известно, что указанные белки связываются не с антибиотиком, а с мишенью действия и каким-то образом модифицируют ее. Ранее этот механизм был известен только для тетрациклинов, однако сравнительно недавно он был описан и для хинолонов.

Мутации приводят к изменениям структурных белков (например, в структуре 30 S субъединиц рибосом, поринов или пенициллин-связывающих белков клеточной стенки) и ферментов (например, ДНК-зависимых РНК-полимераз или ДНК-гираз). Также возможны мутации в локусе гена, кодирующего чувствительность к ЛС.

Спонтанные мутации, наблюдаемые с частотой от 10~7 до 10"1г, играют очень незначительную роль в формировании резистентности.

Селекция штаммов. На фоне применения антибактериального средства часто происходит селекция штаммов, способствующая выживанию и последующему доминированию в популяции бактерий с резистентностью к ЛС. Подобным путём ряд штаммов золотистого стафилококка вырабатывает устойчивость к метициллину. Эти штаммы известны как MRSA [от англ. methicillin resistant S. aureus].

Таблица . Бактерии, наиболее часто несущие плазмиды резистентности



Плазмиды резистентности обычно представлены внехромосомными молекулами ДНК, Бактерии, наиболее часто содержащие такие плазмиды, перечислены в таблице. Плазмиды могут включать один и более генов, кодирующих синтез ферментов, осуществляющих инактивацию или модификацию ЛС, а также опосредующих быструю элиминацию ЛС из клетки. Гены множественной устойчивости могут также кодировать транспозоны, интегрированные в плазмиды, Плазмиды грамотрицательных бактерий, или R-факторы [от англ. resistance, устойчивость] могут придать устойчивость к одному или нескольким ЛС одновременно. Плазмиды способны вызывать состояние эпидемической резистентности передачей соответствующих дочерних популяций плазмид посредством бактериальной конъюгации или трансдукции.

Плазмиды — это стабильно существующие внехромосомные элементы, представляющие собой ковалентнозамкнутые кольца ДНК, способные автономно реплицироваться в бактериальной клетке. В одной клетке может одновременно находиться несколько плазмид, отвечающих за различные свойства микроорганизма, например резистентность, колициногенность, токсичность.

Бактериальные плазмиды, связанные с переносом маркеров лекарственной устойчивости в процессе конъюгации клеток, получили название R-факторов. Плазмиды резистентности R (конъюгирующие) состоят из двух компонентов — фактора переноса устойчивости RTF, обеспечивающего передачу генетической информации, и R-фактора, отвечающего за резистентность к антибиотикам. В отдельных случаях R-факторы (неконъюгирующие плазмиды) существуют в бактериальных клетках самостоятельно. Межбактериальный перенос таких R-факторов может осуществляться посредством их мобилизации и коинтеграции с конъюгирующими плазмидами. R-фактор одновременно может содержать 1—10 и более детерминант устойчивости к различным антибактериальным соединениям.

Транспозонные элементы — это фрагменты ДНК, которые свободно перемещаются от одного репликона к другому. Транспозоны определяют различные фенотипические признаки бактериальной клетки, в частности антибиотикорезистентность, и способствуют переносу детерминант устойчивости к антибиотикам между хромосомой, плазмидами и фагами. Они не подчиняются rec-системам клетки, которые ограничивают передачу хромосомных маркеров между неродственными видами. Гены, входящие в состав транспозонов, окружены особыми нуклеотидными последовательностями (IS-элементами), которые и обеспечивают их включение в негомологичный геном. Вхождение детерминант устойчивости в состав транспозонов при постоянно действующем в условиях производства селективном давлении антимикробных препаратов на бактериальные популяции может привести к образованию гибридных плазмид, обусловливающих новые комбинации устойчивости к химиотерапевтическим веществам.

Транспозоны могут перемещаться в пределах одного вида, а также попадать в новые виды и роды микроорганизмов. Установлено, что транспозоны Т1699 и Т1700, присутствующие в неконъюгативных плазмидах S. marcescens, первоначально проникают в конъюгативную плазмиду этого вида, вместе с которой перемещаются в другие роды семейства Enterobacteriaceae.

Способность R-факторов передаваться от клетки к клетке путем конъюгации или трансдукции объясняет быстрое распространение их по микробной популяции. Нередко в результате автономной репликации в одной клетке находятся десятки копий плазмид, что способствует быстрому развитию внехромосомной резистентности.

При трансдукции детерминанты устойчивости к антимикробным препаратам переходят от клетки к клетке с помощью бактериофага, играющего роль переносчика. Фаговая ДНК встраивается в бактериальный геном и при репликации, высвобождаясь из хромосомы или плазмиды, может захватывать генетические элементы, отвечающие за резистентность. Детерминанты устойчивости реплицируются совместно с фаговой ДНК и при лизисе бактерий каждый, вновь образовавшийся, фаг несет копию маркера резистентности. Последующее заражение такими фагами бактериальных клеток, чувствительных к лекарственному препарату, делает инфицированные микроорганизмы реэистентными к данному препарату. Фаговая трансдукция играет важную роль в распространении лекарственной устойчивости у грамположительных микроорганизмов, особенно стафилококков и стрептококков.

Перенос плазмид при конъюгации осуществляется посредством половых пилей при установлении контакта между двумя клетками. При этом в донорской клетке (R+) происходит репликация плазмидной ДНК, одна цепь которой проникает в реципиентную клетку (R-), где образует новую плазмиду. Если плазмиды интегрированы с хромосомой, то при конъюгации возможен захват генетического материала из хромосомы плазмидной ДНК. При этом могут передаваться детерминанты резистентности, локализованные в хромосоме.

Передача генетической информации между микроорганизмами с помощью трансформации имеет значение только для лабораторных исследований и не принимает участия в распространении лекарственной устойчивости в условиях производства.

В то же время R-плазмидная передача устойчивости к лекарственным веществам является наиболее важным механизмом возникновения резистентности в бактериальной популяции, особенно в семействе энтеробактерий. С эпизоотической точки зрения наиболее опасна передача детерминант устойчивости от одного вида микроорганизмов к другому.

• Бета-лактамные антибиотики – основу из молекулы составляет бета-лактамное кольцо. К ним относятся:

– пенициллины – это группа природных и полусинтетических антибиотиков, молекула которых содержит 6-аминопенициллановую кислоту, состоящую из двух колец – тиазолидонового и бета-лактамного. Среди них выделяют:

биосинтетические (пенициллин G – бензилпенициллин),

аминопенициллины (амоксициллин, ампициллин, бекампициллин),

полусинтетические «антистафилококковые» пенициллины (оксациллин, метициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин), основное преимущество которых – устойчивость к микробным бета-лактамазам, в первую очередь, стафилококковым;

– цефалоспорины — это природные и полусинтетические антибиотики, полученные на основе 7-аминоцефалоспориновой кислоты и содержащие цефемовое (также бета-лактамное) кольцо, т. е. по структуре они близки к пенициллинам. Они делятся на цефалоспорины:

1-го поколения: цепорин, цефалотин, цефалексин;

2-го поколения – цефазолин (кефзол), цефамезин, цефамандол (мандол);

3-го поколения – цефуроксим (кетоцеф), цефотаксим (клафоран), цефуроксим аксетил (зиннат), цефтриаксон (лонгацеф), цефтазидим (фортум);

4-го поколения – цефепим, цефпиром (цефром, кейтен) и другие.

– монобактамы – азтреонам (азактам, небактам);

– карбопенемы — меропенем (меронем) и имипинем. Причем имипинем применяют только в комбинации со специфическим ингибитором почечной дегидропептидазы циластатином – имипинем/циластатин (тиенам);

• Аминогликозиды – они содержат аминосахара, соединенные гликозидной связью с остальной частью (агликоновым фрагментом) молекулы. К ним относятся: стрептомицин, гентамицин (гарамицин), канамицин, неомицин, мономицин, сизомицин, тобрамицин (тобра) и полусинтетические аминогликозиды – спектиномицин, амикацин (амикин), нетилмицин (нетиллин);

• Тетрациклины – основу молекулы составляет полифункциональное гидронафтаценовое соединение с родовым название тетрациклин. Среди них имеются природные тетрациклины – тетрациклин, окситетрациклин (клинимицин) и полусинтетические тетрациклины – метациклин, хлортетрин, доксициклин (вибрамицин), миноциклин, ролитетрациклин;

• Макролиды – препараты этой группы содержат в своей молекуле макроциклическое лактоновое кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. К ним относятся: эритромицин, олеандомицин, рокситромицин (рулид), азитромицин (сумамед), кларитромицин (клацид), спирамицин, диритромицин;

• Линкозамиды – к ним относятся: линкомицин и клиндамицин. Фармакологические и биологические свойства этих антибиотиков очень близки к макролидам, и, хотя в химическом отношении это совершенно иные препараты, некоторые медицинские источники и фармацевтические фирмы – производители химиопрепаратов, например, делацина С, относят линкозамины к группе макролидов;

• Гликопептиды – препараты этой группы в своей молекуле содержат замещенные пептидные соединения. К ним относятся: ванкомицин (ванкацин, диатрацин), тейкопланин (таргоцид), даптомицин;

• Полипептиды – препараты этой группы в своей молекуле содержат остатки полипептидных соединений, к ним относятся: грамицидин, полимиксины М и В, бацитрацин, колистин;

• Полиены – препараты этой группы в своей молекуле содержат несколько сопряженных двойных связей. К ним относятся: амфотерицин В, нистатин, леворин, натамицин;

• Антрациклинновые антибиотики – к ним относятся противоопухолевые антибиотики – доксорубицин, карминомицин, рубомицин, акларубицин.

Установлено, что основными механизмами устойчивости к бета-лактамным антибиотикам у различных таксономических групп микроорганизмов являются продукция плазмидных и хромосомных бета-лактамаз, нарушение проницаемости наружной мембраны, модификация мишени (пенициллинсвязывающих белков — ПСБ) .

Наиболее значимым из этих механизмов является продукция бета-лактамаз, обусловливающая приблизительно 80% случаев устойчивости к бета-лактамным антибиотикам. Способность к продукции бета-лактамаз выявлена у многих бактерий. К настоящему времени описано свыше 200 ферментов, различающихся по следующим практически важным свойствам:

1. Субстратный профиль (способность к преимущественному гидролизу тех или иных бета-лактамов, например пенициллинов или цефалоспоринов, или тех и других в равной степени).

2. Локализация кодирующих генов (плазмидная или хромосомная). Это свойство определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной наблюдается распространение резистентного клона .

3. Чувствительность к применяющимся в медицинской практике ингибиторам: клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму .

Бета-лактамазы встречаются у подавляющего большинства клинически значимых микроорганизмов, исключение составляют микроорганизмы рода Streptococcus.

Все известные в настоящее время бета-лактамазы делят на четыре молекулярных класса, в пределах которых ферменты характеризуются общностью свойств и выраженной гомологией. Предполагается, что бета-лактамазы классов А, С и D эволюционировали из бактериальных пенициллинсвязывающих белков в почвенных экосистемах в результате селективного прессинга бета-лактамных антибиотиков, продуцируемых некоторыми микроорганизмами. Бета-лактамазы перечисленных классов относятся к ферментам серинового типа (по аминокислоте, находящейся в активном центре фермента). Ферменты класса В принадлежат к металлоэнзимам, поскольку в качестве кофермента в них присутствует атом цинка; их происхождение менее ясно .

В ряду грамположительных микроорганизмов бета-лактамазы распространены преимущественно среди стафилококков, при этом частота их встречаемости достигает 70—90%, что связано с плазмидной локализацией генов. Крайне редко бета-лактамазы обнаруживаются у энтерококков. Указанные ферменты эффективно разрушают природные и полусинтетические пенициллины, кроме оксациллина. Функция их подавляется ингибиторами — клавулановой кислотой, сульбактамом и тазобактамом.

У грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций продукция бета-лактамаз является одной из наиболее частых причин резистентности. Основные типы клинически значимых бета-лактамаз грамотрицательных бактерий представлены в табл.

Таблица : Наиболее распространенные β-лактамазы и их свойства.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  | | --- | --- | | Ферменты | Характеристика | | Плазмидные β-лактамазы класса А стафилококков | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метициллина и оксациллина. Чувствительны к ингибиторам. | | Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Чувствительны к ингибиторам. | | Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. Чувствительны к ингибиторам. | | Хромосомные β-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. Не чувствительны к ингибиторам. | | Хромосомные β-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. Не чувствительны к ингибиторам. | | Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса D грамотрицательных бактерий (преимущественно P.aeruginos) | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. Большинство не чувствительны к ингибиторам. | |

Бета-лактамазы грамотрицательных микроорганизмов делятся на две группы: кодируемые плазмидными или хромосомными генами. В настоящее время наибольшее значение для клинической практики имеют плазмидные бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) грамотрицательных бактерий, поскольку они способны разрушать все бета-лактамные антибиотики, включая цефалоспорины III и в меньшей степени IV поколения; исключением являются только карбапенемы. Развитие плазмидной резистентности нередко связано с использованием ампициллина, антипсевдомонадных пенициллинов (применяемых изолированно) и цефалоспоринов III поколения (все цефалоспорины III поколения создают проблемы резистентности, даже если их назначают в небольших количествах). Рутинные методы оценки антибиотикочувствительности нередко не выявляют этот механизм устойчивости. Чаще всего БЛРС встречаются у микроорганизмов рода Klebsiella, достаточно часто у E.coli и Proteus spp., реже у других грамотрицательных бактерий.

Хромосомные бета-лактамазы, как правило, вырабатываются в небольших количествах. Однако под воздействием некоторых бета-лактамных антибиотиков их синтез резко возрастает. С этим связан механизм резистентности к аминопенициллинам и цефалоспоринам I поколения у ряда микроорганизмов: Enterobacter cloacae, Serratia spp., Citrobacter spp., Proteus и P.aeruginosa . Необходимо подчеркнуть, что вышеназванные антибиотики являются сильными индукторами ферментов и высокочувствительны к гидролизу. Кроме того, Enterobacter cloacae и P.aeruginosa способны к гиперпродукции хромосомных бета-лактамаз, с чем и связана устойчивость к большинству бета-лактамных антибиотиков, за исключением карбапенемов. Клебсиеллы продуцируют бета-лактамазы расширенного спектра, чем также обусловлена устойчивость к большинству цефалоспоринов (кроме цефамицинов) при сохранении чувствительности к карбапенемам. Однако карбапенемы не являются исключением из общего правила. К ним также относится формирование резистентности, связанной с продукцией одного из классов бета-лактамаз — карбапенемаз. Хромосомные бета-лактамазы класса В, разрушающие карбапенемы, распространены среди редких видов микроорганизмов, например S.maltophilia.

Для борьбы с лекарственной устойчивостью, т. е. преодоления резистентности микроорганизмов к химиопрепаратам, существует несколько путей:

• создание новых химиотерапевтических средств, отличающихся механизмом антимикробного действия (например, созданная в последнее время группа химиопрепаратов – фторхинолоны) и мишенями,

• постоянная ротация (замена) используемых в данном лечебном учреждении или на определенной территории химиопрепаратов (антибиотиков),

• комбинированное применение бета-лактамных антибиотиков в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам),

• и главное – соблюдение принципов рациональной химиотерапии.

Одним из наиболее перспективным путей повышения эффективности противомикробной терапии является преодоление химиорезистентности возбудителей. В настоящее время главным механизмом природной и приобретенной резистентности является выработка ферментов гидролизирующих молекулу препарата на неактивные метаболиты. Ферменты, гидролизирующие бета-лактамные антибиотики называются бета-лактамазы, которые насчитывают около 400. Способность бактерий к выработке бета-лактамаз постоянно возрастает, а это вызывает необходимость создания новых антибиотиков.

Ингибиторы бета-лактамаз. Среди способов борьбы с резистентностью бактерий, связанной с продукцией ими бета-лактамаз, наиболее эффективным считают комбинирование антибиотиков с ингибиторами этих ферментов. Сами ингибиторы бета-лактамаз в обычных дозах не оказывают антимикробного действия, однако необратимо связываются с ферментами и инактивируют их ("суицидное" ингибирование).

В клинике используются три ингибитора бета- лактамаз:

сульбактам,клавулановая кислота и тазобактам. Наиболее изучены следующие их комбинации с пенициллинами: уназин (ампициллин + сульбактам), аугментин (амоксициллин + клавулановаая кислота) и тиментин (тикарциллин + клавулановая кислота), тазоцин (пиперациллин + тазобактам). Известен также препарат сульперазон, представляющий собой сочетание сульбактама с цефалоспориновым антибиотиком цефаперазоном. Среди перечисленных препаратов наиболее широким спектром антимикробной активности обладает тазоцин.

По данным последних лет, доля пенициллинов среди используемых антибиотиков составляет 15-20% и неуклонно уменьшается. На смену приходят более эффективные антимикробные средства, в частности, цефалоспорины.

В России, как и во многих других странах мира, антибиотики отпускаются без рецепта. И если с одной стороны это упрощает их применение, то с другой — в силу обычной человеческой безалаберности — только способствует выработке устойчивости к ним у различных возбудителей. Часто подобными препаратами лечат детей особо мнительные родители. Им кажется, что температура, которая держится несколько дней — уже трагедия. Уже давно ни для кого не секрет, что причиной многих заболеваний являются микроорганизмы: бактерии, вирусы, грибки и простейшие. Антибактериальные препараты действуют только на бактерии. Поэтому использовать их, например, при гриппе, ОРВИ и других вирусных инфекциях нецелесообразно. Тем не менее, врачи предупреждают — нужно быть особенно осторожными в выборе терапии, так как бесконтрольное употребление антибиотиков может пагубно сказаться как на самом организме, так и на заболевании, которое пытались вылечить. Например, если не пропить курс антибактериальной терапии до конца, то некоторые микроорганизмы могут выжить, приобретя устойчивость к использовавшемуся антибиотику. И теперь мало того, что лечение надо начинать заново (а это плюс ко всему еще и токсическое действие как на сам организм в целом, так и на те бактерии, которые в норме должны жить вместе с нами), так еще и менять антибактериальный препарат на более мощный или более новый, к которому большинство микроорганизмов еще не успели выработать устойчивость. Так что антибиотики нужно принимать только по рекомендации врача.

Назначать или не назначать антибиотики в каждом конкретном случае решает врач, он берет ответственность на себя. В ряде случаев антибиотики спасают жизнь. С другой стороны, если человек будет использовать антибиотики очень широко, то микроорганизмы адаптируются к лекарственным препаратам. Даже современные дорогостоящие антибиотики, на разработку которых затрачены миллионы долларов, при широком применении в конечном итоге теряют свой эффект. Медики в таком случае говорят о развитии резистентности к антибиотикам. Поэтому сейчас в мире остро стоит задача перехода на использование антибиотиков исключительно по назначению врача и лишь при действительной необходимости. Только так возможно предупредить развитие резистентных форм микроорганизмов.

Литература

* 1. А.А.Воробьев, А.С. Быков и др. «Микробиология». М. 1998 г.
  2. Н.С. Егоров. « Основы учения об антибиотиках». М. 2002 г.
  3. И.Г. Березняков. «Проблема антибиотикорезистентности в практике врача.» // ml.com.ua
  4. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002 г.
  5. Журналы «Антибиотики», «Антибиотики и медицинская биотехнология», «Антибиотики и химиотерапия», «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия».