



Методичка

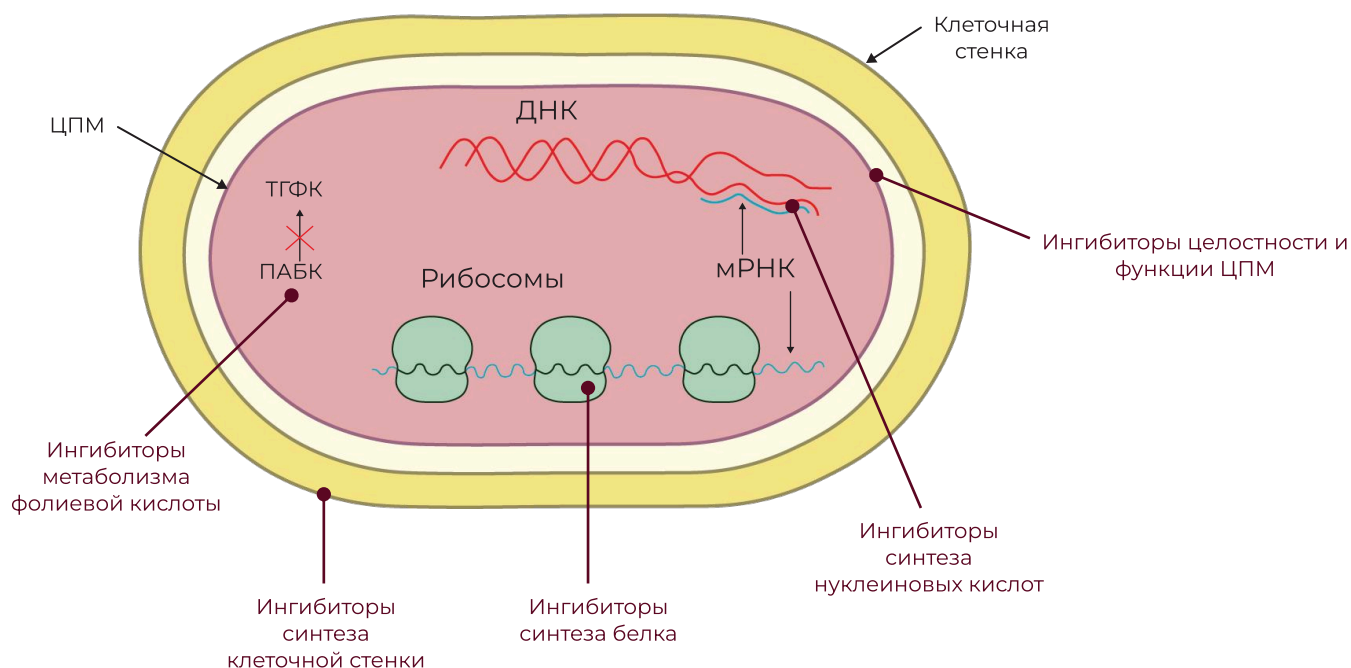
# Антибиотики

# Оглавление

<b>Введение</b>	<b>1</b>	<b>Антибиотики, ингибирующие синтез нуклеиновых кислот</b>	<b>51</b>
<b>Антибиотики, ингибирующие синтез клеточной стенки</b>	<b>7</b>	Фторхинолоны	51
Бета-лактамы	7	Нитроимидазолы	55
Пенициллины	9	Нитрофураны	58
Цефалоспорины	13	<b>Антибиотики, ингибирующие синтез фолиевой кислоты</b>	<b>60</b>
Карбапенемы	16	Сульфаниламиды	60
Монобактамы	18	Диаминопиримидины	64
Гликопептидные антибиотики	20	<b>Антимикобактериальные препараты</b>	<b>67</b>
Фосфомицин	22	Общие принципы антимикобактериальной терапии	67
<b>Антибиотики, ингибирующие функцию ЦПМ</b>	<b>24</b>	Рифамицины	71
Липопептидные антибиотики	24	Изониазид	74
Полипептидные антибиотики	26	Пиразинамид	76
<b>Антибиотики, ингибирующие синтез белка</b>	<b>29</b>	Этамбутол	78
Аминогликозиды	29	Дапсон	80
Тетрациклины	33	<b>Принципы эмпирической антибиотикотерапии</b>	<b>67</b>
Глицилциклины	36		
Макролиды	38		
Линкозамиды	42		
Амфениколы	44		
Оксазолидиноны	47		
Стрептограминны	49		

Механизм действия	Происходящие процессы	Примеры
Нарушение синтеза клеточной стенки	Нарушение образования пептидогликана → лизис и гибель бактерии	β-лактамы, гликопептиды
Нарушение целостности и функции ЦПМ	Изменение проницаемости ЦПМ → выход жизненно важных компонентов из клетки → гибель бактерии	Полимиксины, бацитрацин
Ингибирование синтеза белка	Связывание с 30S или 50S субъединицами бактериальных рибосом → нарушение трансляции и синтеза жизненно важных белков	Аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, линкозамиды
Ингибирование синтеза нуклеиновых кислот	Блокада ферментов ДНК-гиразы, топоизомеразы IV, РНК-полимеразы → нарушение репликации и транскрипции	Фторхинолоны, рифамицины
Нарушение метаболизма фолиевой кислоты	Блокада синтеза тетрагидрофолиевой кислоты → нарушение синтеза пуриновых оснований и ДНК	Сульфаниламиды, триметоприм

Рис. 1. Механизмы действия антибиотиков



# Антибиотики, ингибирующие синтез белка

## Аминогликозиды

- **Аминогликозиды** – группа природных и полусинтетических антибиотиков, представляющая собой аминогликозидные аминоциклитолы

### Классификация

#### По происхождению

- Природные (получены из *Streptomyces*) – стрептомицин, канамицин, неомицин, тобрамицин, паромомицин (мономицин)
- Природные (получены из *Micromonospora*) – гентамицин
- Полусинтетические – амикацин, нетилмицин, изепамицин
- Другие – спектиномицин\*

\*Спектиномицин – не аминогликозид!!! Он схож химической структурой – это аминоциклитол, но не содержащий аминсахаров, связанных гликозидной связью

#### По поколениям

- I поколение – стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин
- II поколение – гентамицин
- III поколение – тобрамицин, амикацин, нетилмицин
- IV поколение – изепамицин

### Способ введения

- Парентерально (в/в, в/м) – гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин, стрептомицин
  - Канамицин для системного применения используется редко
  - Спектиномицин – только в/м

- Перорально – неомицин, канамицин, паромомицин
- Местно (мази, глазные/ушные капли) – неомицин, гентамицин, тобрамицин
- Ингаляционно – тобрамицин, редко амикацин
- Интратекально/интравентрикулярно – стрептомицин, иногда гентамицин, амикацин

### Механизм действия

#### Характеристика

- Бактерицидный
- Концентрационно-зависимый
- Основное действие – необратимое ингибирование синтеза белка

#### Механизм

- 1 Пассивная диффузия через пориновые каналы наружной мембраны в периплазматическое пространство
- 2 Энергозависимая фаза I (ЭЗФ1)\*: проникновение через ЦПМ (энергозависимый процесс при участии мембранного электрического потенциала)

Эта фаза – лимитирующая и может быть заблокирована: Двухвалентными катионами ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), гиперосмолярностью среды, снижением pH, анаэробными условиями

- 3 Необратимое связывание с 30S-субъединицей бактериальной рибосомы

# Макролиды

- **Макролиды** – группа антибиотиков, содержащих макроциклическое лактонное кольцо (14- или 15-членное)

## Классификация

- Природный – эритромицин
- Полусинтетические – кларитромицин (14-членные), азитромицин (15-членные), рокситромицин
- Макроциклический антибиотик с узким спектром – фидаксомицин
  - Структурно сходен с макролидами

## Препараты

- Эритромицин
- Кларитромицин
- Азитромицин
- Рокситромицин
- Фидаксомицин

## Способ введения

- Перорально – все препараты
- Парентерально (в/в) – азитромицин, эритромицин, кларитромицин

## Механизм действия

### Характеристика

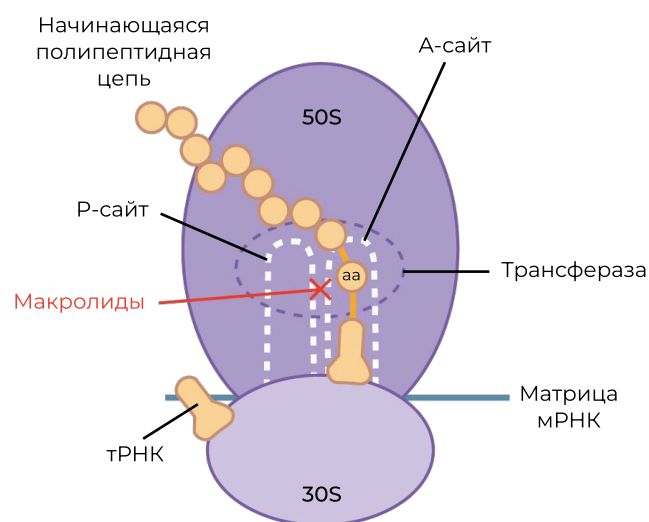
- Бактериостатический
  - В высоких концентрациях может быть бактерицидный эффект
  - У фидаксомицина – бактерицидный
- Основное действие – ингибирование синтеза белка
  - У фидаксомицина – ингибирование транскрипции и синтеза белка

### Механизм

- 1 Обратимое связывание молекулы макролида с 23S-компонентом рРНК 50S-субъединицы бактериальной рибосомы

- 2 Предотвращение перемещения молекулы пептидил-тРНК с А-сайта рибосомы на донорский Р-сайт → блокировка транслокации
- 3 Прерывание элонгации пептидной цепи
- 4 Ингибирование синтеза белка
- 5 При прекращении поступления антибиотика синтез белка может возобновляться

Рис. 9. Механизм действия эритромицина, кларитромицина, азитромицина



## Механизм фидаксомицина

- Связывание молекулы фидаксомицина с сигма-субъединицей бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы
- Блокирование конформационных изменений, необходимых для инициации транскрипции → аллостерическое ингибирование фермента
- Прерывание синтеза мРНК на стадии инициации
- Ингибирование синтеза белков, кодируемых этой мРНК
- Гибель бактериальной клетки

# Антибиотики, ингибирующие синтез нуклеиновых кислот

## Фторхинолоны

- **Фторхинолоны** – группа синтетических антибиотиков широкого спектра действия, представляющих собой фторированные производные нефторированного хинолона – налидиксовой кислоты

### Классификация

- I поколение – налидиксовая кислота
- II поколение – ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин
- III поколение – левофлоксацин
- IV поколение – моксифлоксацин, гемифлоксацин, делафлоксацин

### Способ введения

- Перорально – все препараты
- Парентерально (в/в) – все, кроме гемифлоксацина, норфлоксацина
- Местно – капли, мази

### Механизм действия

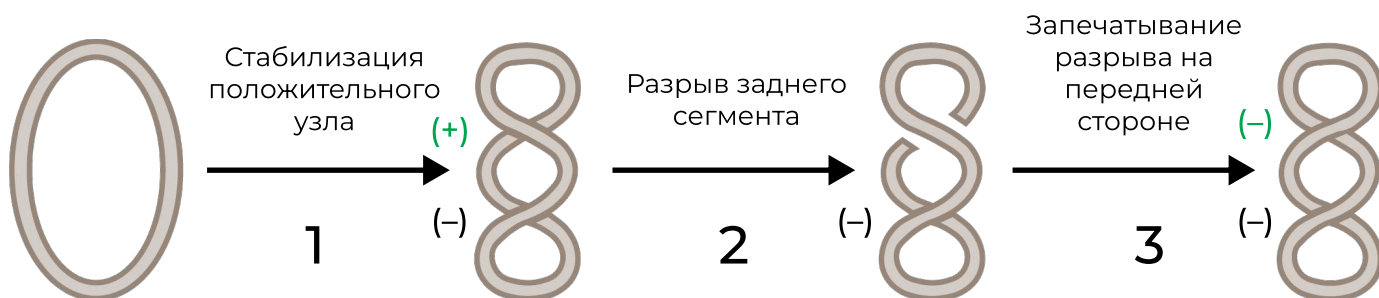
#### Характеристика

- Бактерицидный
- Концентрационно-зависимый
- Длительный ПАЭ
- Эффективность коррелирует с отношением АУС/МПК
- Основное действие – нарушение синтеза ДНК

#### Механизм

- 1 Проникновение в клетку через пориновые каналы
- 2 Ингибирование двух ферментов, необходимых для репликации и репарации бактериальной ДНК
- 3 Нарушение синтеза ДНК
- 4 Гибель бактериальной клетки

Рис. 12. Модель образования отрицательных суперспиралей ДНК с помощью ДНК-гиразы



Фермент связывается с двумя сегментами ДНК (1), создавая узел положительной (+) суперспирали. Затем фермент вносит двойной разрыв в ДНК и пропускает передний сегмент через разрыв (2). Затем разрыв вновь запечатывается (3), создавая отрицательную (-) суперспираль. Хинолоны ингибируют активность ДНК-гиразы по надрезанию и замыканию и, при более высоких концентрациях, блокируют активность топоизомеразы IV

Поколение	Основная цель	Особенности	Спектр активности	Представители и активность
II поколение	Грамотрицательные бактерии, внутриклеточные возбудители, микобактерии	Высокая активность против <i>P. aeruginosa</i> у ципрофлоксацина	Грам- бактерии	Enterobacterales ( <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> ) <i>C. jejuni</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>N. gonorrhoeae</i> <i>P. aeruginosa</i> (активен ципрофлоксацин)
			Внутриклеточные возбудители	<i>L. pneumophila</i> <i>C. trachomatis</i> <i>M. pneumoniae</i>
			Микобактерии	<i>M. tuberculosis</i> (в составе комбинированной терапии)
III поколение	Возбудители респираторных инфекций («респираторные» фторхинолоны)	Сохранение активности фторхинолонов II поколения + активность против грам+ кокков	Грам+ кокки	<i>S. pneumoniae</i> (в т.ч. пенициллин-резистентные штаммы)
			Грам- бактерии	Активны против большинства возбудителей II поколения Активность против <i>P. aeruginosa</i> ниже, чем у ципрофлоксацина
			Внутриклеточные возбудители	Высокая активность, как у II поколения
IV поколение	Возбудители тяжелых аэробных и анаэробных инфекций	Наиболее широкий спектр, включая анаэробы	Анаэробные бактерии	Высокая активность у моксифлоксацина
			Грам+ кокки	Высокая активность против <i>S. pneumoniae</i> Делафлоксацин активен против MRSA
			Грам- бактерии	Высокая активность против большинства возбудителей Активность против <i>P. aeruginosa</i> слабая
			Внутриклеточные возбудители	Высокая активность

- Фазы лечения активного ТБ
  - Интенсивная фаза (первые 2 месяца, комбинация из 4 препаратов) – быстрая элиминация размножающихся бактерий
  - Поддерживающая фаза (следующие 4 месяца, комбинация из 2 препаратов) – уничтожение оставшихся персистирующих бактерий и предотвращение рецидива

Таблица 10

Классификация антимикобактериальных препаратов

Категория	Препараты
<b>Препараты первого ряда</b>	
Без категории	Изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E), стрептомицин (S)
<b>Препараты второго ряда</b>	
Фторхинолоны	Левифлоксацин, моксифлоксацин
Аминогликозиды	Амикацин
Новые препараты	Бедаквилин, деламанид, претоманид
Другие	Линезолид, циклосерин, этионамид/протионамид, парааминосалициловая кислота (ПАСК), клофазимин

**Схемы лечения**

- Лекарственно-чувствительный ТБ
  - В интенсивной фазе комбинацией изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол в течении 2 месяцев
  - В поддерживающей фазе комбинацией изониазид + рифампицин в течении 4 месяцев

**Важно**

Этамбутол включается в начальную схему для защиты от первичной резистентности к изониазиду. При подтверждении чувствительности к изониазиду, рифампицину и пиразинамиду этамбутол может быть отменен.

- Профилактика (лечение ЛТБИ)
  - Изониазид (6-9 месяцев)
  - Альтернатива – рифампицин при непереносимости изониазида (4 месяца)
  - Изониазид + рифапентин
- Лечение МЛУ-ТБ (мультирезистентный ТБ – устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину)
  - Фторхинолон, бедаквилин, линезолид или любые сохраняющие активность препараты первого ряда и другие препараты второго ряда (циклосерин, этионамид, ПАСК)
  - Длительность лечения – 9-20 месяцев в зависимости от схемы

**Препараты второго ряда**

- Фторхинолоны
  - Роль в лечении – включаются как ключевой препарат в схемы лечения МЛУ-ТБ
  - Моксифлоксацин более активен против *M. tuberculosis*, чем левифлоксацин
  - Активны против внутриклеточных и дормантных бактерий
- Линезолид
  - Роль в лечении – включается в схемы лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ (широко лекарственно-устойчивого ТБ)
  - Применяется при неэффективности/непереносимости других препаратов
- Циклосерин
  - Роль в лечении – применяется при МЛУ-ТБ в составе комбинированных схем второго ряда
- Этионамид/протионамид
  - Структурные аналоги изониазида
  - Роль в лечении – применяется при МЛУ-ТБ в составе комбинированных схем
- Парааминосалициловая кислота (ПАСК)
  - Структурный аналог ПАБК

# Этамбутол

- **Этамбутол** – синтетический антимикобактериальный препарат первого ряда, производное этилендиамина

## Препараты

- Этамбутол

## Способ введения

- Перорально

## Механизм действия

### Характеристика

- Бактериостатический
- Основное действие – нарушение синтеза клеточной стенки микобактерий

### Механизм

- 1 Связывание этамбутола с арабинозилтрансферазой III
- 2 Ингибирование арабинозилтрансферазы III → нарушение переноса арабинозы в процессе синтеза арабиногалактана
- 3 Нарушение синтеза арабиногалактана → нарушение синтеза клеточной стенки микобактерий
- 4 Повышение проницаемости клеточной стенки → нарушение барьерной функции → подавление роста и размножения микобактерий

## Резистентность

- Основной механизм – мутации в гене, кодирующем арабинозилтрансферазу → снижение аффинности фермента к этамбутолу
- При монотерапии резистентность развивается быстро
- Этамбутол включен в интенсивную фазу лечения ТБ для защиты от первичной резистентности к изониазиду

## Фармакокинетика

- Всасывание
  - Биодоступность ~80%
  - У детей всасывание часто замедленное и неполное
- Распределение
  - Связывание с белками плазмы – 10-40%
  - Хорошо проникает в большинство тканей (в т.ч. ЦНС)
  - Плохо проникает через ГЭБ
- Метаболизм
  - 80% препарата не метаболизируется
  - 20% окисляется до альдегида → далее до дикарбоновой кислоты
- Выведение
  - Преимущественно почками (в неизменном виде)
  - В первые 0-12 часов после приема –  $T_{1/2}$  ~3 ч (активное выведение почками и перераспределение из крови в ткани)
  - В последующие 12-24 часа –  $T_{1/2}$  ~9 ч (постепенное высвобождение накопившегося препарата обратно в кровь и дальнейшее выведение почками)
  - Коррекция дозы при почечной недостаточности

## Клиническое использование

- Чувствительные микобактерии
  - *M. tuberculosis*
  - *M. avium complex*
  - *M. kansasii*
- Резистентные микобактерии
  - *M. xenopi*
  - *M. fortuitum*
  - *M. chelonae*