Національний фармацевтичний університет
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

Лекція з мікробіології з основами імунології
спеціальності 7.12020101 Фармація

Антимікробна хіміотерапія

Лектор
доцент каф. мікробіології,
вірусології та імунології

План лекції

1. Визначення понять хіміотерапія, хіміопрофілактика.
2. Загальні ознаки хіміотерапевтичних препаратів.
3. Вимоги, яким повинні відповідати хіміопрепарати.
4. Хіміотерапевтичний індекс.
5. Групи хіміопрепаратів, їх характеристика.
6. Сульфаніламіди, їх характеристика, побічна дія.
7. Антибіотики їх характеристика, побічна дія.
8. Класифікації антибіотиків.

Питання для самостійного вивчення:

Хіміотерапевтичні препарати. Сучасні напрями пошуку БАВ з антимікробною активністю.

Рекомендована література

1. Мікробіологія: Підр. для студ. / І. Л.Дикий, І. Ю.Холупяк, Н. Ю. Шевельова, та ін. 2-е вид.– Х. : Профессионал, 2006. – 433 с.

2. Микробиология: Руководство к лабораторным занятиям. Учеб. пособие для студентов высших учебных заведений / И.Л. Дикий, И.И Сидорчук, И.Ю. Холупяк, Н.Е. Шевелёва, М.М. Великая, Н.А. Волкова, Л.Ф. Силаева, О.П. Стрилец, О.Г. Гейдерих, В.Е. Литаров. – Х.: Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2002.- 444 с.

3. Микробиология. Методические рекомендации для студентов фармацевтических высших учебных заведений / И.Л. Дикий, И.Ю. Холупяк, М.М. Великая, Н.Е. Шевелева и др. – Х., 2004. – 144 с.

4. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебн. пособ. для студ. мед. вузов / Под. ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003. – 236с.

* ***Хіміотерапія*** інфекційних захворювань - лікування інфекційних і протозойних захворювань за допомогою хіміотерапевтичних засобів, тобто таких лікарських препаратів, які вибірково пригнічують розвиток і розмноження відповідних збудників в організмі людини.

* ***Хіміопрофілактика*** - використання цих же лікарських засобів з профілактичною метою.

* ЗАГАЛЬНІ ОЗНАКИ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

*Проявляють специфічну дію проти збудників в умовах людського організму.

*Виражена вибіркова дія на мікроорганізми.

* Мікробостатична або мікробоцидна дія - бактеріостатична або бактерицидна, фунгістатична або фунгіцидна.

*Постійне формування лікарсько-стійких форм мікроорганізмів.

Виникнення антимікробної хіміотерапії датується першими роками XX століття й пов'язане з роботами П.Ерліха і його школи.

Вимоги, яким повинні відповідати хіміопрепарати

Мінімальна органотропність - мінімальна токсична дія на органи, тканини, організм хворого в цілому

Максимальна етіотропність - висока токсична дія на збудника інфекційної хвороби

Етіоспецифічність - здатність певних хіміопрепаратів діяти вибірково на певний вид збудника інфекційної хвороби

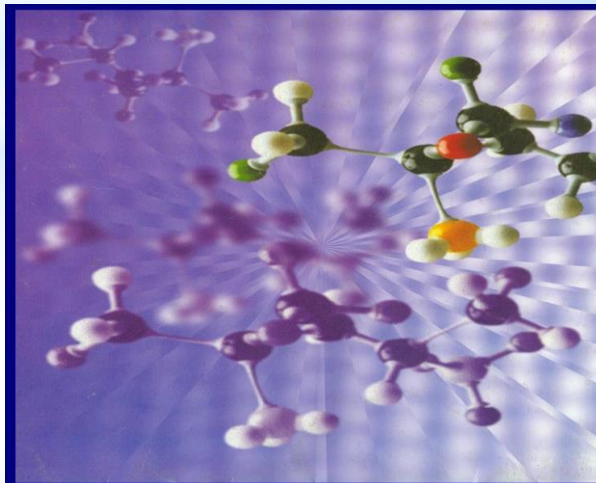
* ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИЙ ІНДЕКС

*відношення двох доз препарату - максимально стерпної і мінімальної лікувальної й повинен бути не менше трьох (десяти).

*Це означає, що специфічна антимікробна дія препарату в організмі повинна проявлятися в дозах, як мінімум, у три рази менших від доз можливого побічного впливу на організм.

ГРУПИ ХП ЗАЛЕЖНО ВІД ПОХОДЖЕННЯ Й АНТИІНФЕКЦІЙНОЇ ДІЇ

- Препарати арсену
- Препарати бісмуту
- Препарати ртуті
- Препарати стибію
- Препарати акридину
- Протилепрозні препарати
- Протималярійні препарати
- Противірусні препарати
- Протитуберкульозні препарати
- Похідні нітрофуранів
- Сульфаніламідні препарати
- Антибіотики



* ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ

* препарати повинні відрізнятися надійністю противірусної дії при мінімальному впливі, що ушкоджує клітини макроорганізму;

* методи застосування противірусних засобів обмежені недостатніми знаннями їхньої фармакокінетики;

* ефективність противірусних хіміопрепаратів, залежить від захисних сил організму, напруженості імунітету;

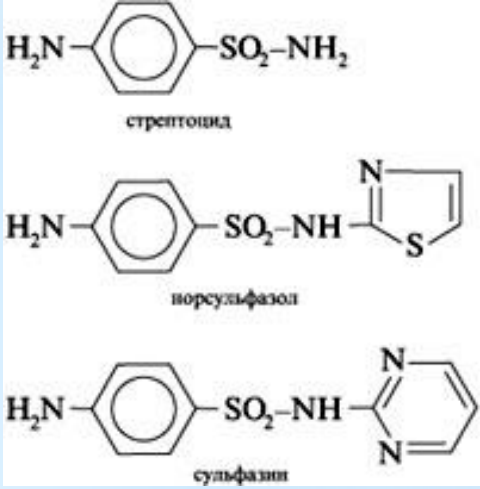
* для практичної медицини фактично недоступні методи визначення чутливості вірусів до застосовуваних хіміопрепаратів.

* МЕХАНІЗМ ДІЇ ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ

* Блокування адсорбції і проникнення віріонів в здорові клітини
* Вибіркове проникнення в заражені і репродукуючі вірус клітини
* Порушення репродукції вірусу:

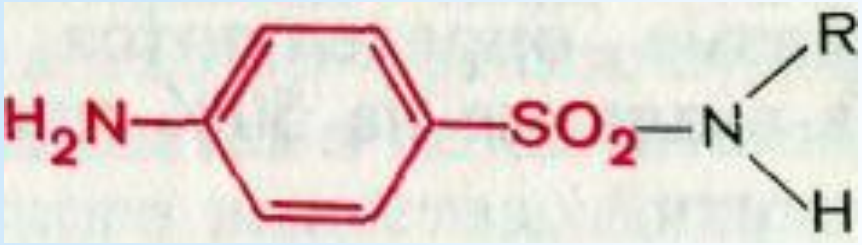
- пригнічення активності геному вірусу або вірусіндукованих ферментів препаратом;
- впроваждення в геном вірусу препарату як псевдонуклеотиду;
- пригнічення клітинних ферментних систем, які приймають участь в репродукції вірусу або пригніченням життєдіяльності заражених клітин

* СУЛЬФАНІЛАМІДНІ ПРЕПАРАТИ (СП)

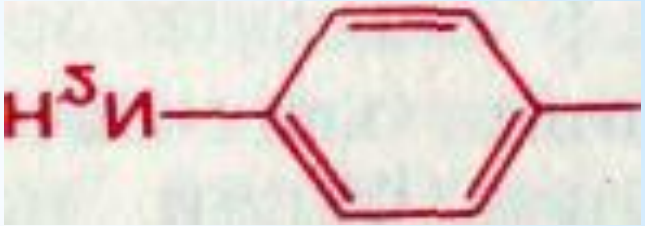


* похідні аміду сульфанілової кислоти
* препарати широкого спектра антимікробної дії; активні у відношенні Гр+ і Гр- бактерій, деяких найпростіших (плазмодії малярії, токсоплазми), хламідій, актиноміцетів, мікобактерій лепри.
* Неактивні по відношенні до сальмонел, синьогнійної палички, мікобактерій туберкульозу, спірохет, лептоспір, вірусів.

* МЕХАНІЗМ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ СУЛЬФАНІЛАМІДІВ



СТРУКТУРА СУЛЬФАНІЛАМІДІВ



COOH

ПАРААМІНОБЕНЗОЙНА КИСЛОТА

Бактеріостатична дія за рахунок порушення утворення мікробами необхідних для їхнього розвитку ростових факторів - фолієвої і дигідрофолієвої кислот і інших речовин, у молекулу яких входить параамінобензойна кислота (ПАБК).

* СП конкурують з ПАБК, у результаті чого утворюється не дигідрофолієва кислота, а її аналог. СП діють на ті види мікроорганізмів, які самостійно здійснюють синтез дигідрофолієвої кислоти, і не діють на бактерії, які утилізують її в готовому виді.

* Бактерицидна дія СП спостерігається тільки за певних умов (у високих концентраціях, при тривалому і постійному впливі препаратів).

* КЛАСИФІКАЦІЯ СУЛЬФАНІЛАМІДНИХ ПРЕПАРАТІВ (СП)

Група залежно від здатності всмоктуватися із ШКТ і швидкості виведення з організму	Призначення	Найменування препарату
СП загальної дії	Швидко всмоктуються, застосовуються для лікування різних інф. захворювань.	4 підгрупи (див. нижче класифік.)
СП, повільно й погано всмоктуються із ШКТ	Застосовуються для лікування кишкових інфекцій.	Фталазол Фтазин Сульгін

Сульфаніламіди, що виділяються в основному нирками	використаються для лікування гнійно-запальних поразок сечовивідної системи (циститів, пиєлітів, пієлонефритів).	Уросульфан
Салазосульфаніл-аміди	група препаратів, що поєднує саліцилову кислоту та СА. Чинять одночасно антибактеріальну й протизапальну дію. Найбільш ефективні при лікуванні неспецифічних виразкових колітів.	Салазосульфапі-ридин Салазопіридазин (салазодин) Салазодиметоксин
Група сульфаніламідів, що використовують зовнішньо	у вигляді емульсій, мазей, розчинів, порошків, присипок, лініментів. Попередником цієї групи препаратів є стрептоцид білий, всі інші препарати розглядаються як похідні стрептоциду.	

КЛАСИФІКАЦІЯ СУЛЬФАНІЛАМІДНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗАГАЛЬНОЇ ДІЇ

Термін дії	T_{50}	Виділення із сечею	Добова доза	Інтервал між прийманнями	Найменування препарату
Короткий (2—3 год)	Менше 8-10 год	16 год	4-6 г	4—6 год (4 рази на добу)	Стрептоцид Етазол Норсульфазол Сульфадимезин Уросульфан
Середньої тривалості (більше 10 годин)	До 16 год	16-24 год	2-3 г	8—12 год (2 рази на добу)	Сульфазин Сульфаметоксазол
Тривалий (до 36 год)	24-48 год	24-56 часов	1-1,5 г	24-56 год (1 раз на добу)	Сульфадимезин Сульфадиметоксин Сульфамонометоксин
Надтрива-лий	7 днів	Більше 56 год,	1,5-2 г	7 днів (1 раз на тиждень)	Сульфален (келфізин) Сульфален-меглюмін

Показник T_{50} — час у годинах, протягом якого концентрація препарату в крові зменшується в 2 р

Загальні властивості сульфаніламідних препаратів

- здатність швидко всмоктуватися й визначатися в терапевтичних концентраціях у крові вже через 2-3 години
- висока антибактеріальна активність проти гноєрідних коків, що поєднується з дією на Гр- бактерії
- подолання гематоенцефального бар'єра - через 4 години терапевтична концентрація визначається в спинномозковій рідині
- до даних препаратів резистентні форми бактерій утворюються порівняно повільно

* ПОБІЧНИЙ ЕФЕКТ СУЛЬФАНІЛАМІДІВ

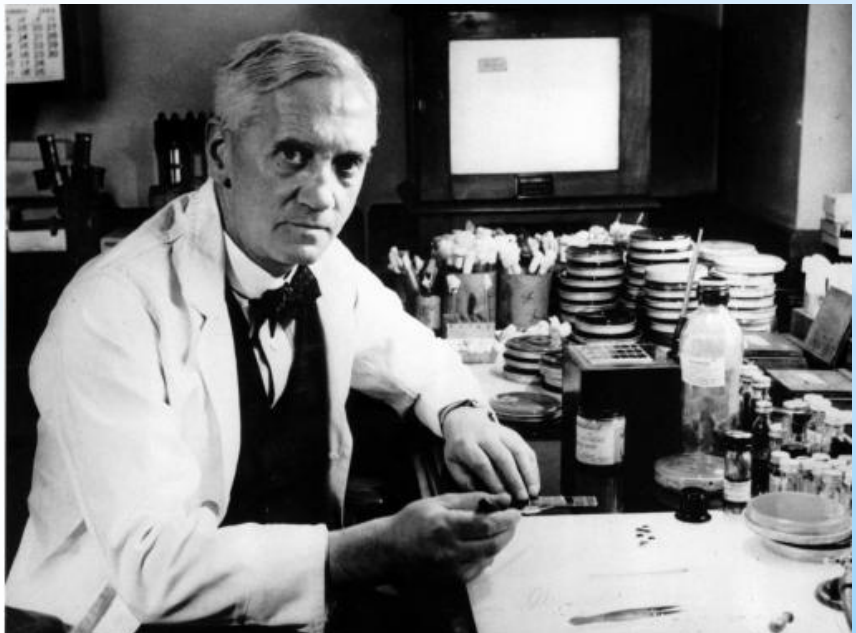
* викликають алергійні явища;
* нудоту, блювоту;
* дерматити;
* неврити;
* порушення ЦНС;
* часто - порушення функції нирок.

* ХРОНОЛОГІЯ ОДЕРЖАННЯ АНТИБІОТИКІВ

В кінці XIX ст.	російські вчені В. А. Манассеїн і А. Г. Полотебнов показали, що гриби з роду Penicillium здатні затримувати в умовах in vivo розвиток збудників ряду шкірних захворювань людини.
1894 р.	И. И. Мечніков звернув увагу на можливість використання деяких сапрофітних бактерій у боротьбі з патогенними мікроорганізмами.
1896 р.	Гозіо з культуральної рідини Penicillium виділив кристалічну сполуку - мікофенолову кислоту, що пригнічує ріст бактерій сибірки.
1899 р.	Еммеріх і Лоу повідомили про антибіотичну речовину, утворену Pseudomonas pyocyanea, вони назвали його піоціаназой; препарат використався як місцевий антисептик.
1910-1913рр.	Black O. і Alsberg U. виділили із гриба роду Penicillium пеніцилову кислоту, що володіла антимікробними властивостями.
1937 г.	Вельш описав перший антибіотик актиноміцетного походження актиноміцин.
1939 г.	Красильніковим і Кореняко був отриманий лінцетин і Дюбо - тіротрицин.

В 1929 році Олександром Флемінгом був відкритий новий препарат пеніцилін, який тільки лише в 1940 р. вдалося виділити в кристалічному вигляді.

Олександр Флемінг
в своїй лабораторії за роботою



Зінаїда Віссаріонівна Єрмольєва

* видатний радянський вчений-мікробіолог і епідеміолог.
* В 1942 р. вперше в СРСР отримала пеніцилін (крустозин), в подальшому активно брала участь в організації його промислового виробництва в Радянському Союзі.

* РІСТ ЧИСЕЛЬНОСТІ АНТИБІОТИКІВ

Рік	Число антибіотиків	Рік	Число антибіотиків
1856	1	1949	150
1899	2	1953	450
1937	3	1964	> 1600
1939	5	1968	> 2000
1940	6	Сучасний період	близько 6000
1945	32		

* ПРИЧИНИ ШВИДКОГО РОСТУ ЧИСЛА АНТИБІОТИКІВ

* Багато антибіотиків - незамінні лікувальні препарати в медицині й сільському господарстві.
* Проблема резистентності мікроорганізмів ставить завдання заміни одних антибіотиків іншими, тобто пошуку все нових і нових антибіотичних речовин.
* Деякі з антибіотиків з успіхом застосовуються в харчовій і консервній промисловості як консерванти швидкопсувних продуктів.
* Антибіотичні речовини - нові, раніше невідомі по хімічній будові сполуки - становлять величезний інтерес для фахівців в області хімії природних сполук.
* Вивчення шляхів утворення антибіотиків сприяє глибокому проникненню в механізми синтетичної діяльності продуцентів цих біологічно активних сполук, розкриттю основних етапів їхнього метаболізму.

* ОСНОВНІ ОЗНАКИ АНТИБІОТИКІВ

* кінцеві продукти обміну, за біологічними властивостями є антиметаболітами
* мають високу біологічну активність стосовно чутливих до них організмів
* вибірковість дії. Кожний з них виявляє свою дію лише відносно певних видів, не здійснюючи помітного впливу на інші форми живих істот
* нешкідливість для людини й тварин.

* *КЛАСИФІКАЦІЇ АНТИБІОТИКІВ*

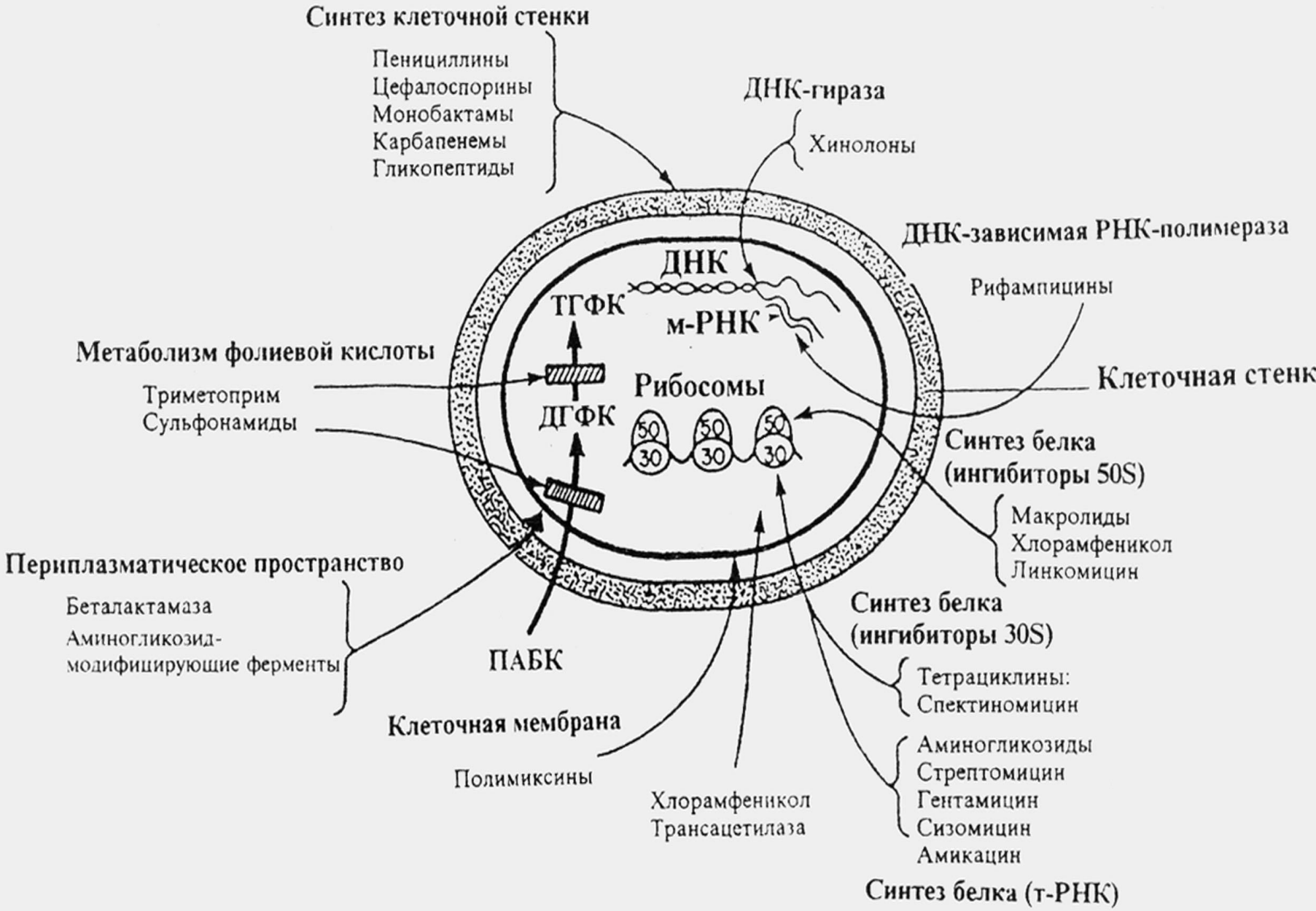
1. За хімічною структурою
2. За біологічним походженням
3. За механізмом біологічної дії
4. За спектром біологічної дії

* КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ЗА БІОЛОГІЧНИМ ПОХОДЖЕННЯМ

Група	Найменування препарату
Антибіотики, утворені	представниками роду Pseudomonas — піоціанін (Ps. aeruginosa), віскозин (Ps.viskosa)
еубактеріями	представниками роду Micrococcus, Streptococcus, Diplococcus, Chromobacterium, Escherichia, Proteus — диплоцин, продигіозан, коліформін, протаптины
	бактеріями роду Bacillus — грамицідини, субтилін, поліміксини, колістатин
Антибіотики, утворені мікроорганізмами роду Streptomyces	стрептоміцин, тетрацикліни, новобіоцин, актиноміцини
Антибіотики, утворені недосконалими грибами	пеніцилін, грізеофульвін
Антибіотики, утворені грибами, що належать до класів базидоміцетів і аскоміцетів	термофілін, лензитин, хетомін
Антибіотики, утворені лишайниками, водоростями, нижчими рослинами	уснінова кислота (бінан), хлорелін
Антибіотики, утворені вищими рослинами	аліцин, рафанін, фітоалексини: пізатин (горох), фазеолін (фасоль)
Антибіотики тваринного походження	лізоцим, екмолін, круцин, інтерферон

* КЛАСИФИКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ЗА МЕХАНІЗМОМ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

* Антибіотики, що інгібують синтез клітинної стінки
* Антибіотики, що порушують функції мембран
* Антибіотики, що вибірково пригнічують синтез (обмін) нуклеїнових кислот
* Антибіотики - інгібітори синтезу пуринів і піримідинів
* Антибіотики, що пригнічують синтез білка
* Антибіотики — інгібітори дихання
* Антибіотики — інгібітори окисного фосфорилювання
* Антибіотики, що мають антиметаболітні властивості
* Антибіотики-імунодепресанти



Мишени действия антимикробных агентов
(С.М.Навашин, 1996, модиф. по H.Neu, 1992)

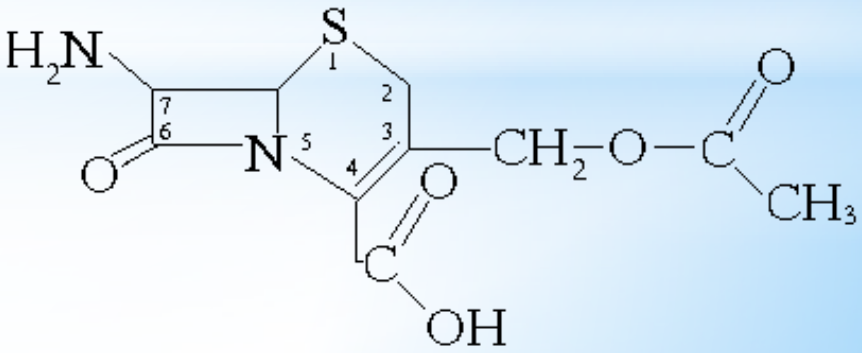
* КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ЗА СПЕКТРОМ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

Група	Найменування препарату
Протибактеріальні антибіотики вузького спектра дії, активні відносно грампозитивних бактерій	Група пеніциліну - бензилпеніцилін, біцилін, феноксиметилпеніцилін
	Напівсинтетичні пеніциліни: кислотостійкі, неактивні відносно пеніциліназотривких стафілококів - пропіцилін, фенетицилін; кислотостійкі, активні відносно пеніциліназотривких стафілококів- оксацилін, клоксацилін, диклоксацилін.
	Напівсинтетичні цефалоспорини — цефалоридин, цефалотин, цефалогліцин, цефалексин, бацитрацин, ванкоміцин, ристоміцин, лінкоміцин, новобіоцин
	Макроліди — еритроміцин, олеандоміцин, карбоміцин, спіраміцин, лейкоміцин, тилозин, фузидин

Протибактеріальні антибіотики широкого спектра дії	Біосинтетичні тетрацикліни - хлортетрациклін, окситетрациклін, диметилхлортетрациклін, диметилтетрациклін
	Напівсинтетичні тетрацикліни — метациклін, доксициклін, моноциклін, хлорамфенікол
	Поліміксини, колістин
	Аміноглікозиди - стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, гентаміцин, гігроміцин
	Граміцидин С
	Напівсинтетичні пеніциліни ампіцилін, карбеніцилін
Протитуберкульозні антибіотики	Стрептоміцин, канаміцин, віоміцин, циклосерин
Протигрибкові антибіотики	Ністатин, гризеофульвін, леворин, амфотерицин В, кандицин, трихотецин
Протипухлинні антибіотики	Актиноміцин С, мітоміцин С, олівоміцин, брунеоміцин, рубоміцини
Протиамебні антибіотики	Фумагілін

* КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ЗА ХІМІЧНОЮ БУДОВОЮ

* Бета-лактамні антибіотики, або бета-лактами
* Тетрациклін і його напівсинтетичні похідні
* Аміноглікозиди
* Макроліти
* Левоміцетин
* Рифампіцини
* Полієнові антибіотики.



* УМОВИ, ПРИ ЯКИХ АБ МОЖЕ ЧИНИТИ БАКТЕРИЦИДНУ АБО БАКТЕРІОСТАТИЧНУ ДІЮ НА МІКРОБНУ КЛІТИНУ

* АБ повинен проникнути в клітину
* АБ повинен вступити у взаємодію з так називаною мішенню, тобто структурою, що виконує важливу для життєдіяльності бактерій функцію (наприклад, бактеріальною рибосомою, ДНК і ін.) і пригнічувати цю функцію
* АБ повинен при цьому зберегти свою структуру

* ПРАВИЛА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

* Застосовувати АБ строго за показниками
* Обережно використати їх із профілактичною метою
* Через 10-15 днів антибіотикотерапії робити заміну АБ однієї групи на АБ іншої групи
* Лікування відповідно до чутливості бактерій до даного препарату
* По можливості використовувати АБ вузького спектра дії

* Через певний час (не більше 3 років) робити зміну АБ не тільки у відділенні, лікарні, але й у регіоні
* Обмежено застосовувати АБ у ветеринарії

*Висновки

* ***Хіміотерапія*** інфекційних захворювань - лікування інфекційних і протозойних захворювань за допомогою хіміотерапевтичних засобів, тобто таких лікарських препаратів, які вибірково пригнічують розвиток і розмноження відповідних збудників в організмі людини.

* ***Хіміопрофілактика*** - використання цих же лікарських засобів з профілактичною метою.

ДЯКУЮ

ЗА УВАГУ!