

Лекция 29
АНТИБИОТИКИ

Сладкова А.А.

Антибиотики

Антибиотик – вещество микробного, животного или растительного происхождения, способное подавлять рост определенных микроорганизмов или вызывать их гибель

чаще всего продуцируются **актиномицетами** (бактериями, имеющими способность к формированию на некоторых стадиях развития ветвящегося мицелия) – сем. актиномицетовые, стрептомицетовые (ЛП в названии содержат “-мицин”)

Нобелевская премия по физиологии и медицине 1945 года была присуждена совместно Флемингу, Чейну и Флори "за открытие **Пенициллина** и его целебного воздействия при различных инфекционных болезнях"

оказывают сильное подавляющее действие на рост и размножение микроорганизмов и при этом относительно мало повреждают клетки макроорганизма

Побочные эффекты: аллергические реакции, токсические реакции (поражение почек и печени, вестибулярные расстройства и др.), дисбактериоз (нарушение состава микрофлоры кишечника), суперинфекции (вторичные инфекции) и др.

Открытие пенициллина, а затем других **антибиотиков**, произвело революцию в лечении инфекционных болезней.

Лечение:

- чумы

В условиях современной терапии смертность при бубонной форме не превышает 5-10%.

Антибиотики (Стрептомицин), сульфаниламиды, противочумная сыворотка и профилактика.

- холеры

Тетрациклин, Стрептомицин, Сигмамицин, Олететрин, Левомецетин

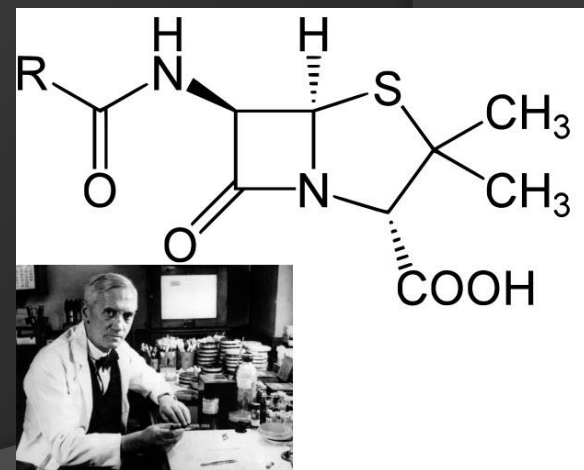
- менингита (бактериального)

- пневмонии (*Streptococcus pneumoniae*)

- тифа

- сепсиса

- дизентерии, раневых инфекций



Классификация

I. В зависимости от механизма действия:

1. антибиотики – ингибиторы синтеза клеточной стенки микроорганизма (пенициллины, цефалоспорины, Ванкомицин, Тейкопланин и др.);
2. антибиотики, нарушающие молекулярную организацию, функции клеточных мембран (Полимиксин, Нистатин, Леворин, Амфотерицин и др.);
3. антибиотики, подавляющие синтез белка и нуклеиновых кислот, в частности, ингибиторы синтеза белка на уровне рибосом (Хлорамфеникол, тетрациклины, макролиды, Линкомицин, аминогликозиды) и ингибиторы РНК-полимеразы и др. (Рифампицин)

Классификация

II. В зависимости от типа воздействия на микробную клетку:

1. бактерицидные (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, Рифампицин, полимиксины и др.);

2. бактериостатические (макролиды, тетрациклины, Линкомицин, Хлорамфеникол и др.)

III. В зависимости от спектра активности:

1. действуют на прокариоты

2. действуют на простейшие

3. действуют на опухолевые клетки

4. действуют на вирусы

Классификация

IV. В зависимости от химической структуры:

1. Бета-лактамы

1.1. Группа Пенициллина

1.2. Карбапенемы (Биапенем, Имипенем)

1.3. Цефалоспорины (Цефалоридин, Цефалексин)

2. Тетрациклины*

3. Левомецетины, ароматического ряда* (Хлорамфеникол)

4. Аминогликозиды** (Стрептомицин, Канамицин, Неомицин)

5. Гликопептидные** (Ванкомицин, Блеомицин)

6. Полимиксины**

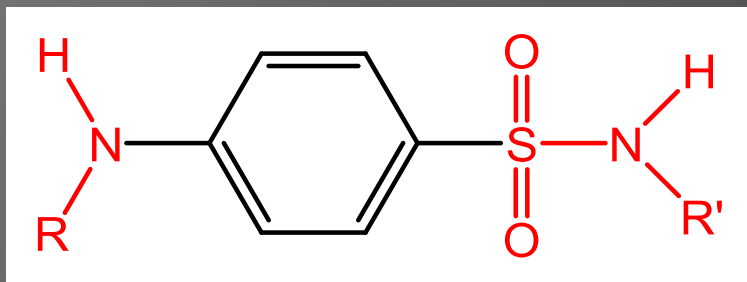
7. Макролиды** (Эритромицин, Олеандомицин, Кларитромицин, Азитромицин)

8. Полиеновые антибиотики** (противогрибковые)

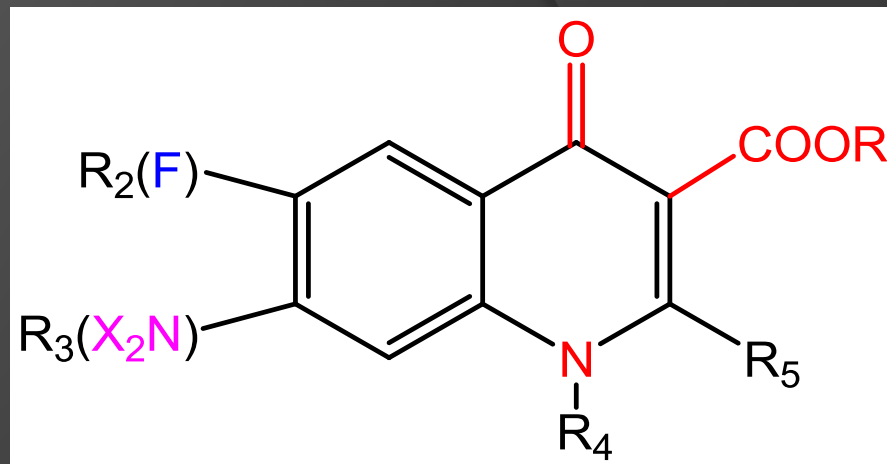
8. Линкозамиды (Линкомицин) и др.

*Другие противомикробные препараты

Сульфаниламиды



Хинолоны, Фторхинолоны

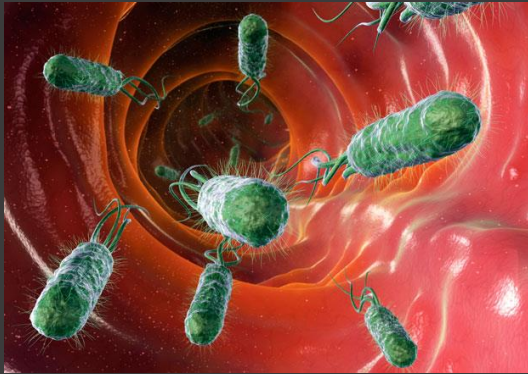


Другие ЛП (Триметоприм (входит в состав Бисептола), 8-гидроксихинолины, нитроимидазолы (Метронидазол, Орнидазол), нитрофураны (Фурагин, Фурадонин), антисептики (Уротропин, Риодоксол, этанол, Хлоргексидин), противогрибковые (Кетоконазол, Клотримазол), противомаларийные (Хлорохин, Акрихин, Бигумаль), противотуберкулёзные (Изониазид, ПАСК) ЛП)

Технология получения. Микробиологический синтез

1. Подбор рецептуры питательной среды для штаммов-продуцентов (промышленной селекции) (н-р, кукурузные экстракты, лактоза, глюкоза, растительные или животные жиры, предшественник – фенилуксусная кислота)
2. Подбор оптимальной pH среды (н-р, pH 6.0 – 6.5)
3. Подбор оптимальной температуры (н-р, 24 °C)
4. Подбор атмосферы (инертная, чистый кислород) (н-р, аэрация воздухом)
5. Асептические ли условия (н-р, асептические)
6. Время процесса (90 – 120 часов ферментации \Rightarrow > 3 мг/мл Пенициллина G)
7. Перемешивание (постоянное)
8. Пеногасители (растительные или животные жиры)
9. Выделение, очистка (замена растворителей), хроматографическое разделение

Микроорганизмы



Бактерии – прокариотические (безъядерные) микроорганизмы, чаще всего одноклеточных

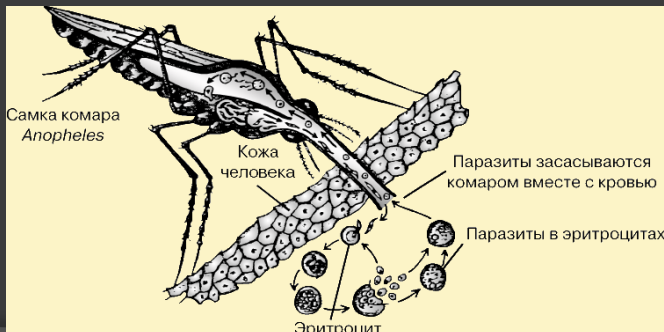
Грамположительные бактерии – сибирская язва (*Bacillus anthracis*), лепра (проказа, *Mycobacterium leprae*), дифтерия (*Corynebacterium diphtheriae*), туберкулёз (*Mycobacterium tuberculosis*), стафилококки (н-р, пневмония) и стрептококки

Грамотрицательные бактерии – имеют более мощную и непроницаемую клеточную стенку – *Escherichia coli* (*E. coli*), *Salmonella*, *Helicobacter*, менинги (*Neisseria meningitidis*), холера (*Vibrio cholerae*), чума (*Yersinia pestis*)

Кокки – шаровидные бактерии

Бациллы, псевдомонады – палочковидные бактерии

Вибрионы – извитые бактерии



Протисты (простейшие) – организмы, тело которых состоит из одной эукариотической клетки (н-р, малярийный плазмодий)

БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ. Пенициллины

β -лактам + тиазолидиновое кольцо – пр-е 1-тиа-4-азабицикло[3.2.0]гептана

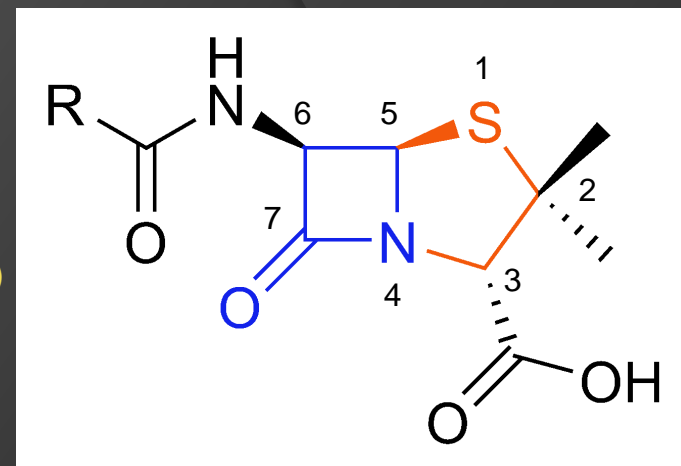
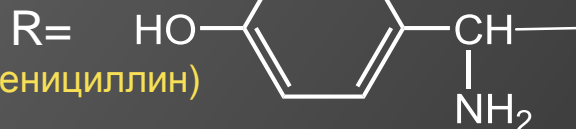
Пенициллин G $R=\text{PhCH}_2$ (Бензилпенициллин)

Пенициллин V $R=\text{PhOCH}_2$

Ампициллин $R=\text{PhCH}(\text{NH}_2)$ (α -Аминобензилпенициллин)

Амоксициллин

(α -Амино-*p*-оксибензилпенициллин)



Получение: природный продуцент – плесневые грибы рода *Penicillium* и полусинтетические ЛП

Механизм: ингибиторы синтеза клеточной стенки микроорганизма \Rightarrow лизис клетки (пептидогликан отсутствует у млекопитающих \Rightarrow не много побочных эффектов)

потеряли значение из-за возникновения к ним резистентности (*β -лактамазы*)

Спектр действия: большинство грамположительных, некоторые грамотрицательные микроорганизмы (гонококки, менингококки и спирохеты)

Биосинтез 6-аминопенициллановой кислоты

(“пенициллинового ядра”)

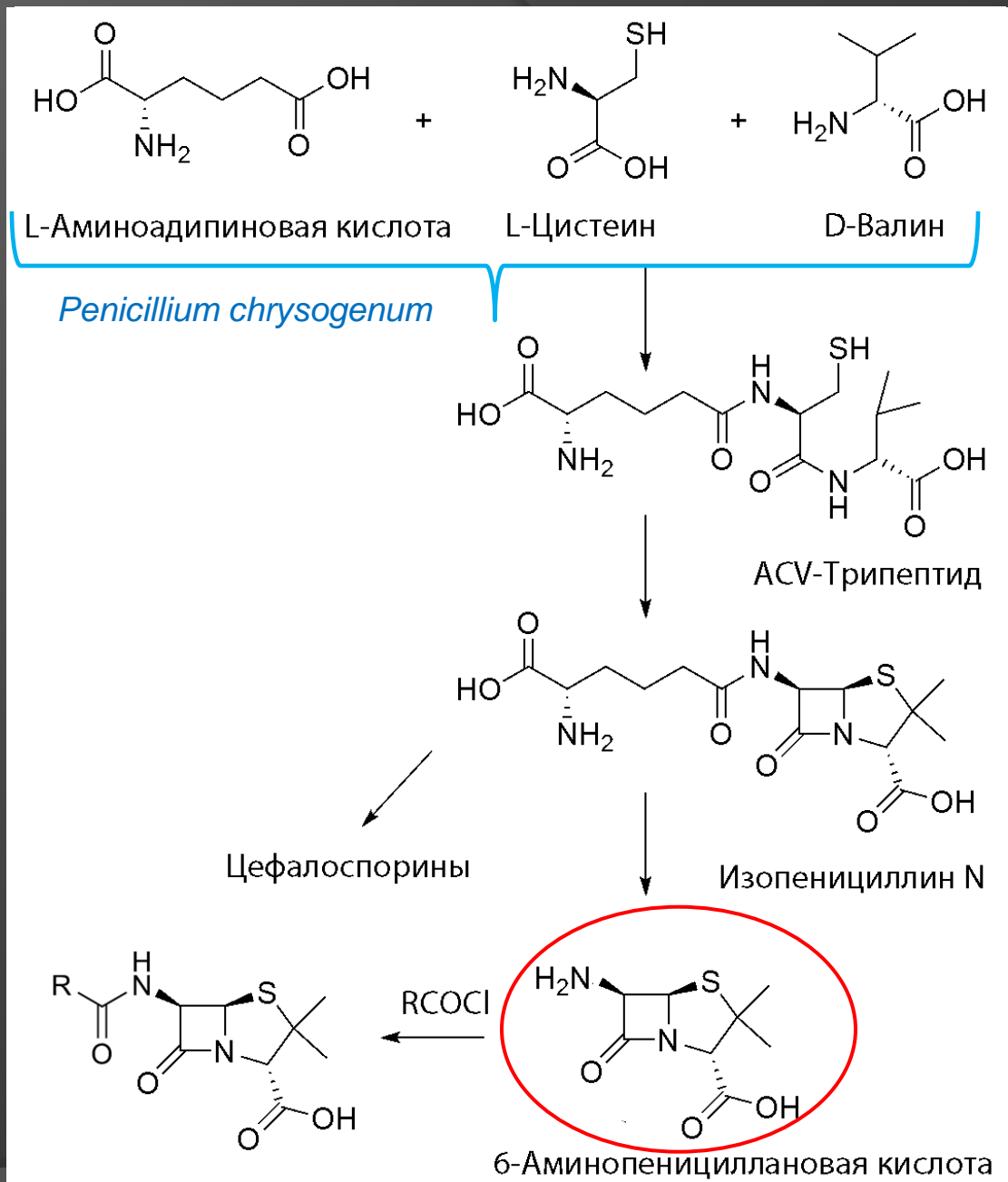
полусинтетические пенициллины (Ампициллин, Амоксициллин и др.)

получают путем химической модификации, присоединяя различные радикалы к молекуле 6-АПК

⇒ **определенные свойства:**

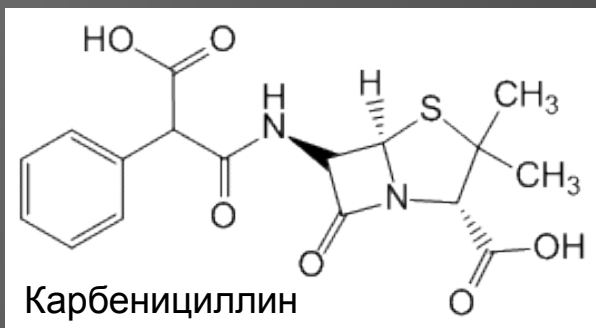
- устойчивость к действию (бета-лактамаз)
- кислотоустойчивость (эффективны при назначении внутрь)
- широкий спектр действия

получают 6-АПК из природных пенициллинов при действии пенициллинацилаз или химическим способом

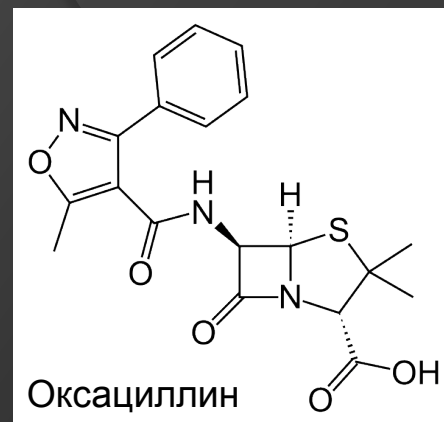


БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ. Пенициллины

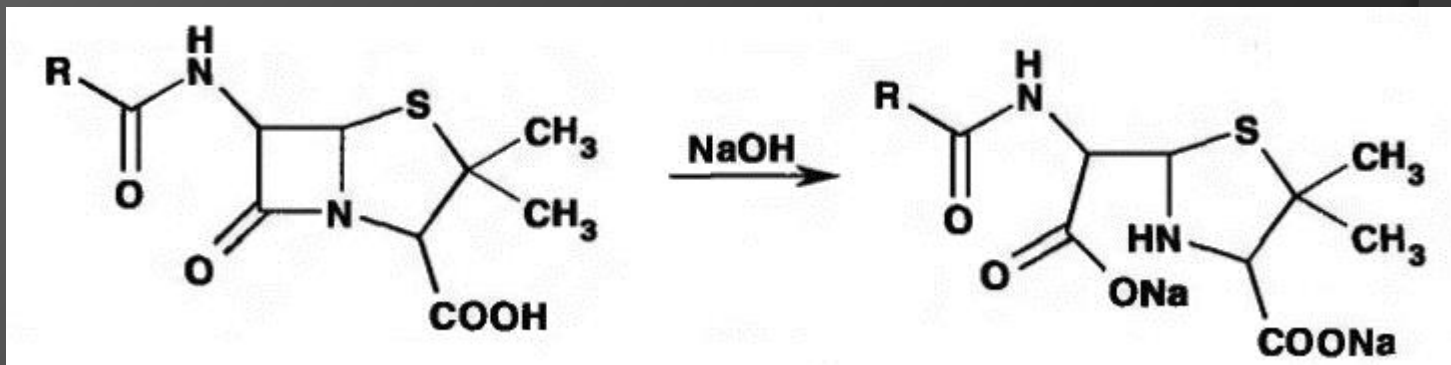
из 6-АПК синтезируют более 20 000 полусинтетических антибиотиков (в т.ч. Ампициллин, Амоксициллин, Карбенициллин, Оксациллин)



пр-е изоксазола:



пенициллины – кристаллические вещества, обладающие кислотными свойствами, легко инактивируются при действии кислот и щелочей:



пенициллоиновая кислота
(биологически не активна)

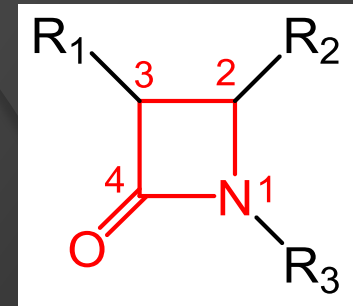
природные пенициллины применяют в виде натриевых и калиевых солей

Монобактамы

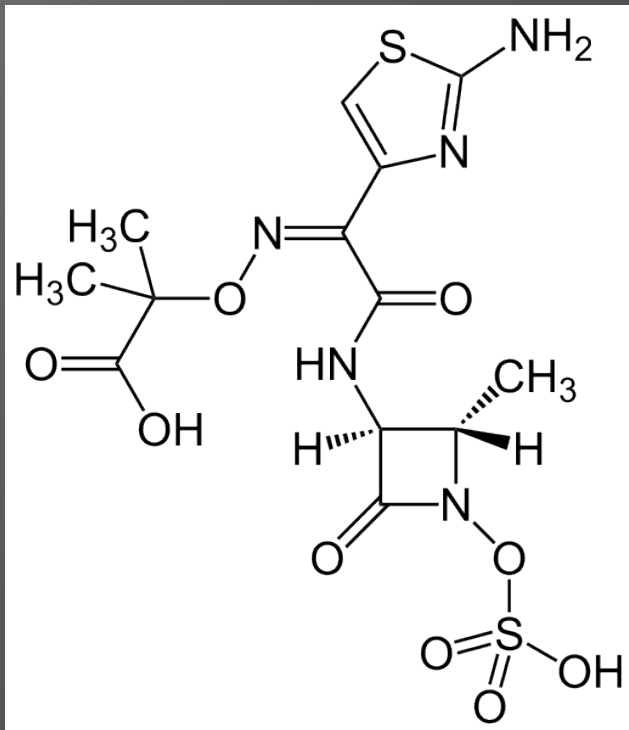
выделены из бактерий *Chromobacterium violaceum*

их получают синтетическим путём

обладают высокой бактерицидной активностью



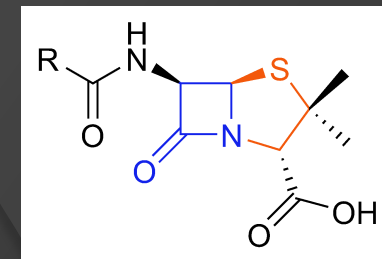
Азтреонам (пр-е азетидина)



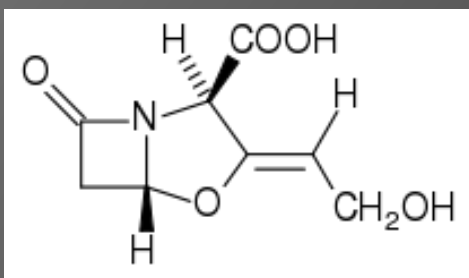
имеет узкий спектр антибактериальной активности и используется для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой (инфекции МВП, органов малого таза, кожи, мягких тканей, костей, суставов, сепсис и др.)

Ингибиторы β -лактамаз

применяются в комплексе с другими препаратами и препятствуют их разрушению бета-лактамазами

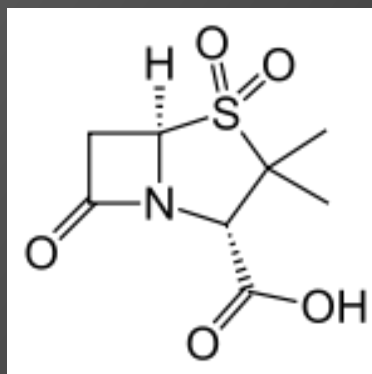


Клавулановая кислота



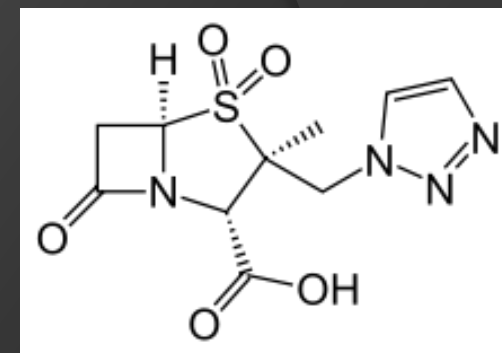
3-(2-гидроксиэтилиден-7-оксо-4-окса-1-азабицикло[3.2.0]гептан-карбоновая кислота

Сульбактам



3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло [3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты 4,4-диоксид

Тазобактам

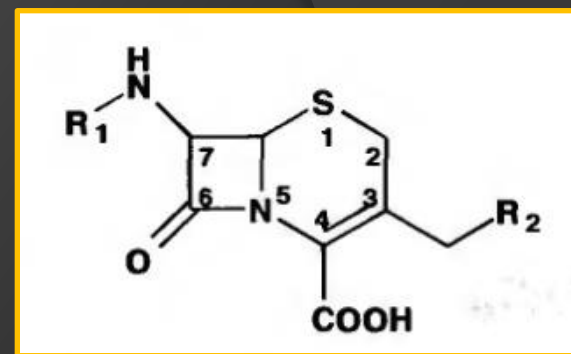
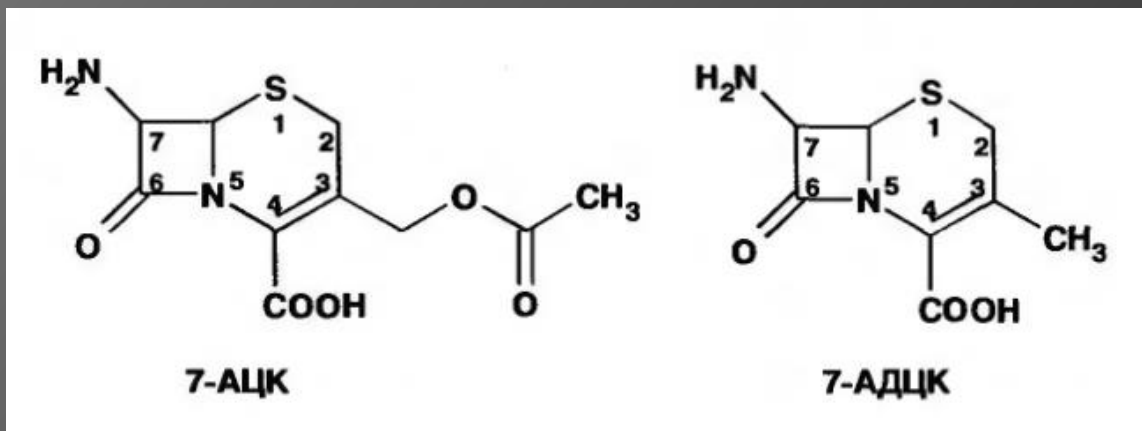


3-метил-7-оксо-3-(1H-1,2,3-триазолил-1-метил)-4-тиа-1-азабицикло [3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты 4,4-диоксид

ЛП: Амоксиклав (Амоксициллин + клавулановая кислота), Сульбацин (Ампициллин + Сульбактам), Сульперацеф (Цефоперазон + Сульбактам), Тазоцин (Пиперациллин + Тазобактам)

БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ. Цефалоспорины

β -лактамы + дигидротиазиновое кольцо – пр-е 1-тиа-5-азабицикло[4.2.0]гепт-3-ена пр-е 7-аминоцефалоспороновой и 7-амино**дезацетокси**цефалоспороновой кислот менее активны, чем пенициллины, но более устойчивы к действию β -лактамаз



Получение: природный продуцент – плесневые грибы рода *Cephalosporium salmosynnematum* и полусинтетические ЛП

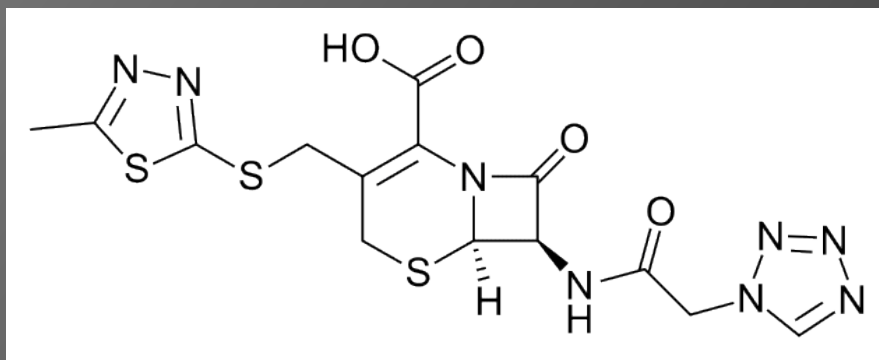
источник получения полусинтетических цефалоспоринов – природный **цефалоспорин С** [учитывая сравнительно невысокую активность, применения не нашел, но представляет интерес как источник получения **7-АЦК** (химически, не ферментативно)]

выделяют **4 поколения** полусинтетических цефалоспоринов

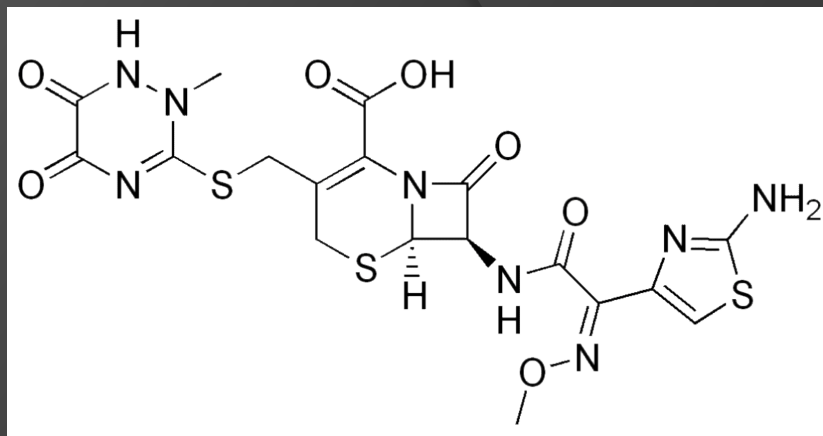
БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ. Цефалоспорины

Цефазолин (I-го поколения)

по R₁ пр-е тетразола, по R₂ пр-е тиadiaзола

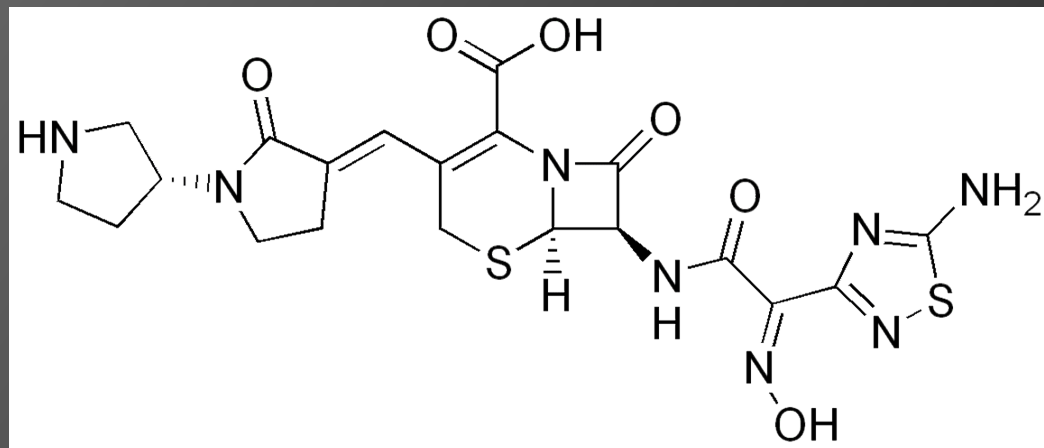


Цефтриаксон (III-го поколения)



по R₁ пр-е тиазола, по R₂ пр-е триазина

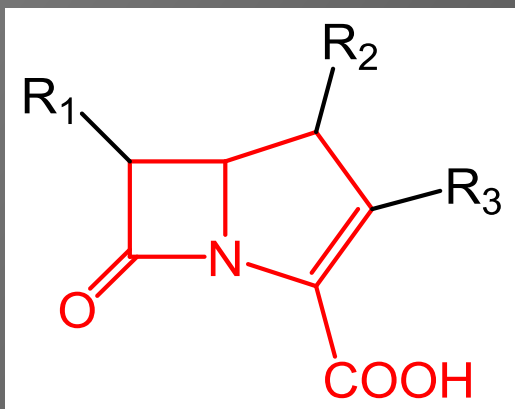
Цефтобипрол (IV-го поколения)



по R₁ пр-е тиadiaзола, по R₂ пр-е пирролидина

широкого спектра действия,
для парентерального введения,
устойчив ко многим β-лактамазам

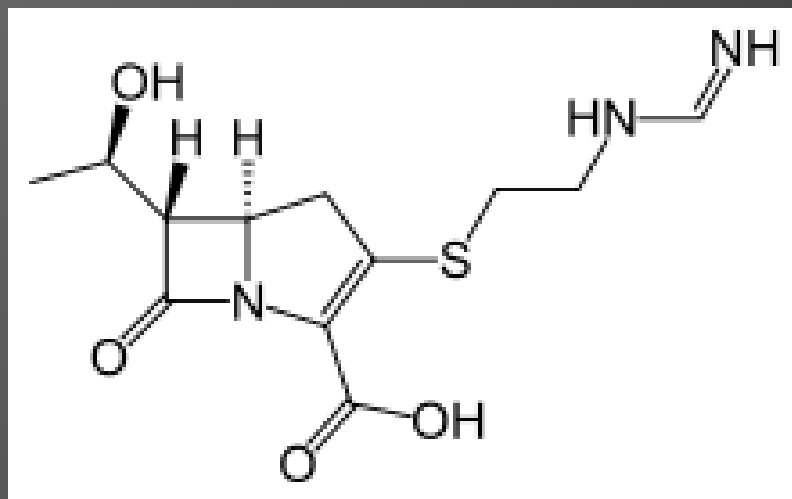
БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ. Карбапенемы



высокая устойчивость к действию многих β -лактамаз

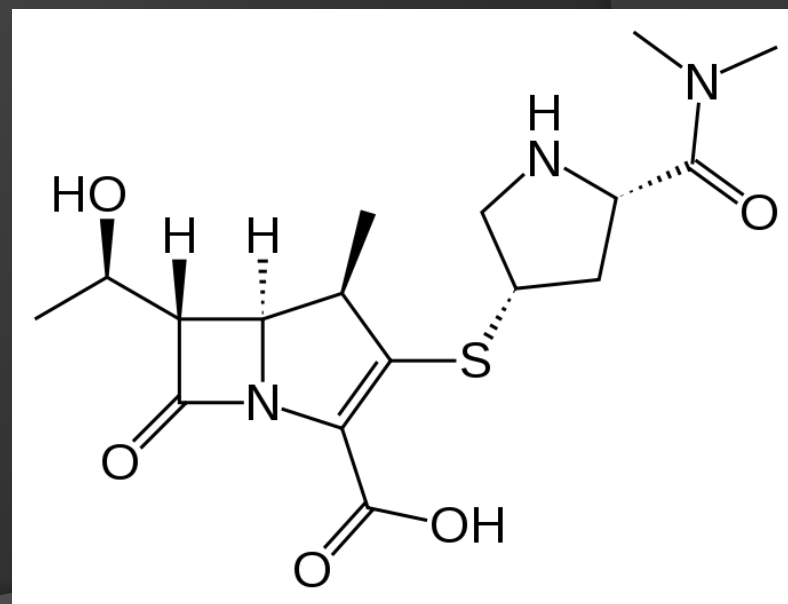
обладают более широким спектром активности,
чем пенициллины и цефалоспорины

Имипенем



6-[1-гидрокиэтил]-3-({2-
[(иминометил)амино]этил}тио)-7-оксо-1-
азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота

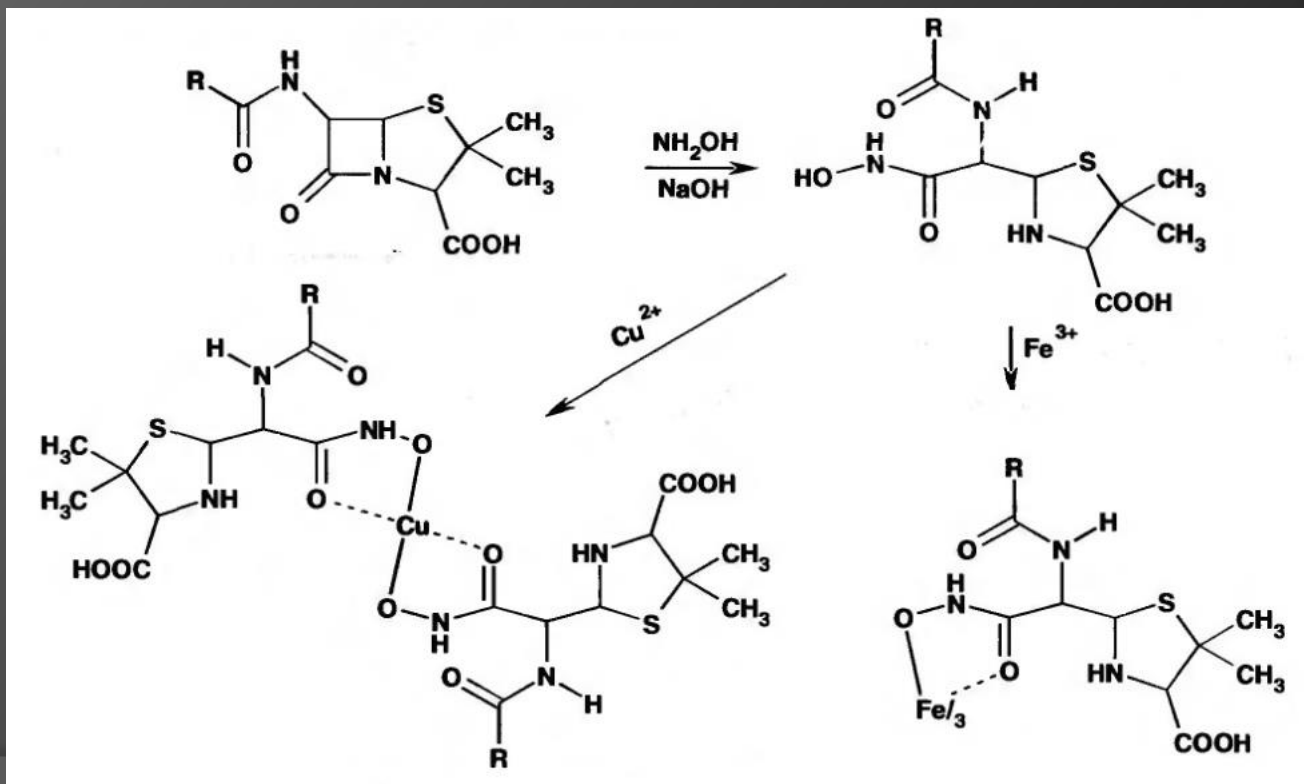
Меропенем



Фарманализ пенициллинов

химические реакции, используемые для испытаний подлинности, основаны на обнаружении в их молекулах различных функциональных групп, продуктов деструкции, атома серы, связанных аминов, катионов калия и натрия:

1. цветная реакция, основанная на разрыве β -лактамного цикла с образованием внутрикомплексной соли меди (II) с гидроксамовой кислотой (осадок **зеленого** цвета) или железа (III) (**красное** или **фиолетовое** окрашивание):



Фарманализ пенициллинов

2. во всех пенициллинах можно обнаружить **органически связанную серу** после превращения ее в сульфид-ион сплавлением с едкими щелочами (сульфид-ион затем открывают по образованию **красно-фиолетового** окрашивания после добавления раствора нитропруссиды натрия)
3. отличают друг от друга по различной окраске продуктов реакции с **хромотроповой** (4,5-дигидрокси-2,7-нафталиндисульфо-) **кислотой** в присутствии концентрированной серной кислоты (образуются продукты реакции, имеющие **желтое** или **желто-зеленое** окрашивание)
4. в МФ описаны способы установления подлинности, основанные на использовании в качестве реактива *пенициллиназы*
5. количественно сумму пенициллинов можно определять йодометрически после предварительного их окисления до пенициллоиновой кислоты (избыток йода оттитровывают раствором тиосульфата натрия)