Содержание

Введение

1. Отличительные свойства новых бета-лактамных антибиотиков

2. Бактериальные осложнения при ВИЧ-инфекции и их лечение

Заключение

Список литературы

## Введение

Антибиотики (антибиотические вещества) - это продукты обмена микроорганизмов, избирательно подавляющие рост и развитие бактерий, микроскопических грибов, опухолевых клеток. Образование антибиотиков - одна из форм проявления антагонизма.

В научную литературу термин веден в 1942 г. Ваксманом, - "антибиотик - против жизни". По Н.С. Егорову: "Антибиотики - специфические продукты жизнедеятельности организмов, их модификации, обладающие высокой физиологической активностью по отношению к определенным группам микроорганизмов (бактериям, грибам, водорослям, протозоа), вирусам или к злокачественным опухолям, задерживая их рост или полностью подавляя развитие".

Специфичность антибиотиков по сравнению с другими продуктами обмена (спиртами, органическими кислотами), также подавляющими рост отдельных микробных видов, заключается в чрезвычайно высокой биологической активности.

Существует несколько подходов в классификации антибиотиков: по типу продуцента, строению, характеру действия. По химическому строению различают антибиотики ациклического, алициклического строения, хиноны, полипептиды и др. По спектру биологического действия антибиотики можно подразделить на несколько групп:

антибактериальные, обладающие сравнительно узким спектром действия, подавляющие развитие грамположительных микроорганизмов и широкого спектра действия, подавляющие развитие как грамположительных, так и грамотрицительных микроорганизмов;

противогрибковые, группа полиеновых антибиотиков, действующие на микроскопические грибы;

противоопухолевые, действующие на опухолевые клетки человека и животных, а также на микроорганизмы.

В настоящее время описано свыше 6000 антибиотиков, но на практике применяется только около 150, так как многие обладают высокой токсичностью для человека, другие - инактивируются в организме и пр.

Бета-лактамные антибиотики (β-лактамные антибиотики, β-лактамы) - группа антибиотиков, которые объединяет наличие в структуре β-лактамного кольца.

К бета-лактамам относятся подгруппы пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов и монобактамов. Сходство химической структуры предопределяет одинаковый механизм действия всех β-лактамов (нарушение синтеза клеточной стенки бактерий), а также перекрёстную аллергию к ним у некоторых пациентов.

Пенициллины, цефалоспорины и монобактамы чувствительны к гидролизующему действию особых ферментов - β-лактамаз, вырабатываемых рядом бактерий. Карбапенемы характеризуются значительно более высокой устойчивостью к β-лактамазам.

С учётом высокой клинической эффективности и низкой токсичности β-лактамные антибиотики составляют основу антимикробной химиотерапии на современном этапе, занимая ведущее место при лечении большинства инфекций.

Бета-лактамные антибиотики, обладающие пространственным сходством с субстратом реакции D-аланил-D-аланином, образуют ковалентную ацильную связь с активным центром транспептидазы и необратимо ингибируют ее. Поэтому транспептидазы и подобные им ферменты, участвующие в транспептидировании, называют также пенициллинсвязывающими белками.

Почти все антибиотики, подавляющие синтез клеточной стенки бактерий, бактерицидны - они вызывают гибель бактерий в результате осмотического лизиса. В присутствии таких антибиотиков аутолиз клеточной стенки не уравновешивается процессами восстановления, и стенка разрушается эндогенными пептидогликангидролазами (аутолизинами), обеспечивающими ее перестройку в процессе нормального роста бактерий.

## 1. Отличительные свойства новых бета-лактамных антибиотиков

Бета-лактамные антибиотики (БЛА) являются основой современной химиотерапии, так как занимают ведущее или важное место в лечении большинства инфекционных болезней. По количеству применяемых в клинике препаратов - это наиболее многочисленная группа среди всех антибактериальных средств. Их многообразие объясняется стремлением получить новые соединения с более широким спектром антибактериальной активности, улучшенными фармакокинетическими характеристиками и устойчивостью к постоянно возникающим новым механизмам резистентности микроорганизмов

Благодаря способности связываться с пенициллином (и другими БЛА) эти ферменты получили второе название - пенициллинсвязывающие белки (PBPs). Молекулы PBPs жестко связаны с цитоплазматической мембраной микробной клетки, они осуществляют образование поперечных сшивок.

Связывание БЛА с PBPs ведет к инактивации последних, прекращению роста и последующей гибели микробной клетки. Таким образом, уровень активности конкретных БЛА в отношении отдельных микроорганизмов в первую очередь определяется их аффинностью (сродством) к PBPs. Для практики важно то, что чем ниже аффинность взаимодействующих молекул, тем более высокие концентрации **антибиотика** требуются для подавления функции фермента.

К практически важным свойствам бета-лактамаз относятся:

субстратный профиль (способность к преимущественному гидролизу тех или иных БЛА, например пенициллинов или цефалоспоринов или тех и других в равной степени);

локализация кодирующих генов (плазмидная или хромосомная). Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри - и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной наблюдают распространение резистентного клона;

тип экспрессии (конститутивный или индуцибельный). При конститутивном типе микроорганизмы синтезируют бета-лактамазы с постоянной скоростью, при индуцибельном количество синтезируемого фермента резко возрастает после контакта с антибиотиком (индукции);

чувствительность к ингибиторам. К ингибиторам относятся вещества **бета-лактамной** природы, обладающие минимальной антибактериальной активностью, но способные необратимо связываться с бета-лактамазами и, таким образом, ингибировать их активность (суицидное ингибирование).

В результате при одновременном применении БЛА и ингибиторов бета-лактамаз последние защищают антибиотики от гидролиза. Лекарственные формы, в которых соединены антибиотики и ингибиторы бета-лактамаз, получили название комбинированных, или защищенных, бета-лактамов. В клиническую практику внедрены три ингибитора: клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам.

Таким образом, индивидуальные свойства отдельных БЛА определяются их аффинностью к ПСБ, способностью проникать через внешние структуры микроорганизмов и устойчивостью к гидролизу бета-лактамазами.

У некоторых встречающихся в клинике резистентных к беталактамам штаммов бактерий резистентность проявляется на уровне PBPs, то есть мишени уменьшают сродство к "старым" беталактамам. Поэтому новые природные и полусинтетические беталактамы проверяются на степень сродства к PBPs этих штаммов. Высокое сродство означает перспективность новых бета-лактамных структур.

При оценке новых беталактамных структур проверяется их устойчивость к действию разных беталактамаз - ренициллаз и цефалоспориназ плазмидного и хромосомного происхождения, выделенных из разных бактерий. Если большинство используемых беталактамаз не инактивируют новую беталактамную структуру, то она признается перспективной для клиники.

Химиками были созданы нечувствительные к распространенным у стафилококков пенициллиназам полусинтетические пенициллины: метициллин, оксациллин и нечувствительный к ферменту из синегнойной палочки карбенициллин. Получить эти полусинтетические пенициллины удалось после того, как из бензилпенициллина была выведена 6АПК (6-аминопенициллиновая кислота). Путем ее ацилирования были получены указанные антибиотики.

Многие беталактазы теряют способность к гидролизу беталактамного кольца таких антибиотиков, как у цефамицина С при наличии метоксигруппы или других заместителей в 6ά-положении у пенициллинов и в 7ά-положении у цефалоспоринов.

Эффективность беталактамов против граммоотрицательных бактерий зависит и от такого фактора, как скорость прохождения через пориновые пороги. Преимущества имеют компактные молекулы, которые могут проникать через катионоселективные и анионоселективные каналы, такие, как имипенем. К его ценным свойствам относится также и устойчивость к ряду беталактамаз.

Беталактамы, у которых вводимые в ядро молекулы-заместители создают катионный центр, высокоактивны против многих кишечных бактерий по причине катионоселективности пориновых каналов у бактерий, обитающих в кишечном тракте, например, лекарственный препарат цефтазидим.

Часто модификации затрагивают структуру сконденсированного с беталактамом пяти - или шестичленного кольца. Если сера замещена в нем на кислород или углерод, то такие соединения называют "неклассическими" беталактамами (например, имипенем). К "неклассическим" также относятся такие беталактамы, у которых беталактамное кольцо не сконденсировано с другим кольцом. Они получили название "монобактамы". Наиболее известный препарат из "монобактамов" - азтреонам.

Большой интерес представляют природные соединения, обладающие высокой антибактериальной активностью и широким спектром действия. При контакте с мишенью их гаммалактамное кольцо расщепляется и происходит ацилирование одного из аминокислотных остатков в активном центре транспептиназ. Беталактамы могут инактивировать и гаммалактамы, но большая стабильность пятичленного гаммалактамного кольца расширяет возможности химического синтеза, то есть получение синтетических гаммалактамов с пространственной защитой гаммалактамного кольца от беталактамаз.

Ряды беталактамных синтетических антибиотиков быстро растут и используются для лечения самых разнообразных инфекций.

## 2. Бактериальные осложнения при ВИЧ-инфекции и их лечение

**ВИЧ** - вирус иммунодефицита человека, вызывающий вирусное заболевание - ВИЧ-инфекцию, последняя стадия которой известна как синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД) - в отличие от врождённого иммунодефицита.

ВИЧ заражает прежде всего клетки иммунной системы (CD4+ Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки), а также некоторые другие типы клеток. Инфицированные ВИЧ CD4+ Т-лимфоциты постепенно гибнут. Их гибель обусловлена главным образом тремя факторами:

непосредственным разрушением клеток вирусом;

запрограммированной клеточной смертью;

убийством инфицированных клеток CD8+ Т-лимфоцитами.

Постепенно субпопуляция CD4+ Т-лимфоцитов сокращается, в результате чего клеточный иммунитет снижается, и при достижении критического уровня количества CD4+ Т-лимфоцитов организм становится восприимчивым к оппортунистическим (условно-патогенным) инфекциям.

Бактериальная пневмония у ВИЧ-инфицированных наблюдается чаще, чем у остального населения, и подобно пневмоцистной пневмонии оставляет после себя рубцы в легких. Это нередко приводит к рестриктивным нарушениям дыхания, которые сохраняются годами. Бактериальная пневмония встречается и на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, однако по мере усугубления иммунодефицита ее риск возрастает. Заболевание бактериальной пневмонией значительно ухудшает долгосрочный прогноз. Поэтому бактериальная пневмония, возникающая чаще одного раза в год, считается СПИД - индикаторным заболеванием.

Наиболее часто возбудителями оказываются пневмококки и Haemophilus influenzae. На фоне ВИЧ - инфекции чаще, чем при нормальном иммунитете, высеваются Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis, а на поздних стадиях, когда количество лимфоцитов CD4 не превышает 100 мкл-1, еще и Pseudomonas spp. При наличии в легких медленно увеличивающегося инфильтрата с полостью распада следует заподозрить редко встречающуюся инфекцию, вызываемую Rhodococcus equi, и легочный нокардиоз. У 10-30% больных возбудителей пневмонии бывает несколько, причем одним из них может быть Pneumocystis jiroveci, что затрудняет диагностику.

Согласно рекомендациям для больных с внебольничной пневмонией и сопутствующими заболеваниями, назначают цефалоспорин второго (например, цефуроксим) или третьего поколения (например, цефотаксим и цефтриаксон) либо комбинированный препарат аминопенициллина и ингибитора - лактамаз - ампициллин/сульбактам или амоксициллин/клавуланат (например, Аугментин® в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки). В местности, где повышена заболеваемость легионеллезом, к этим препаратам добавляют макролид, например Клацид в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

Из бактериальных инфекций у больных в стадии СПИД-АК часто наблюдается диссеминированный туберкулез. Периферические лимфатические узлы поражают кожу, легкие, пищеварительные тракты, центральную нервную, а также другие органы. Это считается главной причиной смерти ВИЧ-инфицированных больных в регионах, где повышена заболеваемость туберкулезом.

Обострение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в мире связывают со стремительным нарастанием масштабов пандемии ВИЧ-инфекции. Отсутствие надежных средств профилактики и лечения последней позволяют отнести эту проблему к одной из актуальных на современном этапе, так как высокая инфицированность микобактериями туберкулеза и быстрые распространения в этой же среде ВИЧ делают прогноз сочетанной патологии крайне неблагоприятным. В странах с высокой инфицированностью населения ВИЧ у 30-50% больных ВИЧ-инфекцией развивается туберкулез.

Туберкулез выявляется с поражением органов дыхания: инфильтративный, очаговый, фибринозно-кавернозный, кавернозный туберкулез, туберкулома.

Часто встречаются внелегочные формы туберкулеза: поражение лимфатических узлов, эксудативный плеврит, диссеминированный туберкулез, туберкулезный менингит, генерализованный.

При постановке диагноза туберкулеза и его лечения у ВИЧ-инфицированных следует учитывать, что клинические проявления туберкулеза бывают часто атипичны:

отмечается поражение лимфатических узлов, нередко наблюдается генерализованное увеличение лимфатических узлов, нехарактерное для других форм туберкулеза;

встречается миллиарный процесс, микобактерии могут быть выделены при культивировании крови, что никогда не бывает при обычном туберкулезе;

при легочном процессе туберкулеза отсутствуют типичные признаки поражения легких, часто отмечается увеличение тени медиастинальных лимфатических узлов, плевральные выпоты.

Нельзя одновременно начинать лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции из-за наложения побочных эффектов используемых препаратов, неблагоприятных лекарственных взаимодействий.

1. Если количество лимфоцитов CD4 <200 мкл-1: начать ВААРТ с эфа-вирензом через 2-8 недель после начала противотуберкулезной терапии.

2. Количество лимфоцитов CD4 200-350 мкл-1, то решение о назна-чении ВААРТ принимается индивидуально. Если принято положительное решение о ВААРТ, ее начинают после завершения начальной фазы противотуберкулезной терапии. Применяют либо схемы, содержащие эфавиренз в дозе 600-800 мг/сут, либо ИП-содержащие схемы, одновременно заменяя в схеме противотуберкулезной терапии рифампин на рифабутин и корректируя дозы препаратов исходя из лекарственных взаимодействий.

При нокардиозе назначают: имипенем + амикацин; сульфаниламид + амикацин или миноциклин; цефтриаксон + амикацин.

Другими заболеваниями, которые могут быть следствием развития СПИДа, являются сепсис, менингит, поражение костей и суставов, абсцесс, отит и другие воспалительные процессы, вызванные бактериями родов Haemophilus и Streptococcus (включая Streptococcus pneumoniae) или другими гноеродными бактериями.

Антибактериальная терапия сепсиса определяется видом предполагаемого или установленного возбудителя. Если сепсис вызван грамотрицательными микроорганизмами, больному назначают карбенициллин (20-30 г/сут В/в капельно или струйно за 6-8 введений), по-прежнему продолжая применение гентамицина.

При стафилококковом сепсисе терапию целесообразно начинать с применения антибиотика из группы цефалоспоринов вместе с гентамицином. Гентамицин можно заменить амикацином (500 мг 2-3 раза в день) или тобрамицином (80 мг 2-3 раза в день).

У ВИЧ-инфицированных наиболее часто встречаются следующие виды стафилококковых инфекций: фурункулез, пиомиозит - типичная гнойная инфекция мышечной ткани, вызываемая S. aureus, как правило, чувствительными к метициллину штаммами; стафилококковые инфекции, связанные с введением наркотиков инъекционным путем.

Лечение: при инфекции, вызванной метициллинчувствительными S. aureus (MSSA) используют антистафилококковые беталактамы (нафциллин, оксациллин, цефазолин, цефтриаксон); как правило, стафилококки чувствительны также к клиндамицину, фторхиноло-нам и ТМП-СМК. Внутрь назначается: цефалексин 500 мг 4 раза в сутки, диклоксациллин 500 мг 4 раза в сутки, клиндамицин 300 мг 3 раза в сутки или фторхинолон.

Цефалоспориновые антибиотики в настоящее время занимают одно из ведущих мест при лечении бактериальных инфекций. Широкий спектр микробной активности, хорошие фармакокинетические свойства, низкая токсичность, синергизм с другими антибиотиками - делают цефалоспорины препаратами выбора при многих инфекционно-воспалительных заболеваниях.

К III поколению цефалоспоринов относятся препараты, обладающие высокой активностью в отношении семейства Enterobacte-riaceae. гемофильной палочки, гонококков, менингококков, и меньше - в отношении грамположительных микроорганизмов.

Одним из представителей цефалоспоринов III-поколения является цефтриаксон (офрамакс. "Ranbaxy", Индия). Цефтриаксон имеет более широкий спектр антимикробной активности. Антибиотик обладает стабильностью по отношению к β - лактамазам и высокой проницаемостью через стенку грамотрицательных микроорганизмов.

## Заключение

Проблема развития устойчивости бактерий к антибиотикам требует разработки антибактериальных препаратов с новыми механизмами действия. Белки клеточного деления могут быть кандидатами на роль мишеней для антибиотиков широкого спектра действия, так как почти все они необходимы для размножения, а, следовательно, и для существования бактериальных колоний.

Хотя эти белки являются эволюционно консервативными среди бактерий, они различаются между собой и могут иметь незначительную гомологию с белками человека, что осложняет разработку безопасных антибиотиков широкого спектра действия.

Для успешной разработки антибиотиков в будущем, помимо скринингов химических веществ, необходимо применять новые подходы, направленные на создание препаратов, действующих на известные потенциальные мишени.

Широкомасштабные скрининги библиотек химических соединений позволили обнаружить несколько кандидатных молекул-ингибиторов клеточного деления. Ими оказались соединения, блокирующие функционирование наиболее консервативных белков клеточного деления: FtsZ и FtsA.

В настоящий момент белки FtsZ и FtsA являются наиболее привлекательными мишенями для поиска антибактериальных препаратов. Так как в процессе деления клетки имеют место множественные межбелковые взаимодействия, умение оказывать влияние на эти взаимодействия может оказаться полезным для создания лекарственных препаратов.

Технологии поиска веществ, влияющих на межбелковые взаимодействия, интенсивно развиваются и некоторые из них могут оказаться эффективными в поиске новых антибиотиков. Вместе с тем, наметившийся прогресс в области адресной доставки лекарств может повысить эффективность антибактериальных препаратов в будущем.

## Список литературы

1. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии: в двух томах / Пер. с англ. М.: Медицина, 1989.
2. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. с соавт. Молекулярная биология клетки: в двух томах. М.: Мир, 1994.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 1997.
4. Гаузе Г.Ф. Молекулярные основы действия антибиотиков. /Пер. с англ. М.: “Мир", 1975.
5. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М.: Высшая школа, 1986.
6. Елинов Н.П. Химическая микробиология. М.: Высшая школа, 1989.
7. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. М., 1993, т.1, с.313-314.
8. Материалы научно-практической конференции “Антибактериальные препараты в практике терапевта". СПб., 16-17 мая 2000.
9. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. СПб.: Фолиант, 1999.
10. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Антибиотики: клиническая фармакология. Смоленск: Амипресс, 1994.
11. Яковлев В.П. Антибактериальная химиотерапия в неинфекционной клинике: новые беталактамы, монобактамы и хинолоны. // Итоги науки и техники. Москва, 1992, 201 стр.