

Антибиотиците

Тодор Кантарджиев

Няма друга така успешна група лекарства, която коренно да е променила медицината и да е спасила толкова много човешки животи, както групата на антимикробните лекарствени продукти.



Антимикробни лекарства, или антибиотици (в широкия смисъл на думата) са вещества, които избирателно убиват или спират размножението на микробите в човешкия организъм. В зависимост от това

срещу какви микроорганизми действат, те се класифицират като: 1. Антибактериални (антибиотици в тесния смисъл на думата); 2. Антивирусни, насочени срещу вирусите; 3. Антимикотични, действащи срещу ми-

кроскопичните гъбички, които причиняват болести по хората и животните; 4. Антипаразитни, за лечение на болести, причинени от ендопаразити (протозои, нематоди, трематоди и цестоди).

Понятието „антибиотик“ е въведено от Зелман Ваксман през 1942 г. (Selman Wachsman, Нобелов лауреат за медицина, откривател на стрептомицина). Дълги години под антибиотици се разбират антибактериални лекарства, които са природни продукти, получени от метаболизма на гъбички или актиномицети (бактерии). В края на петдесетте години на XX в. като антибиотици се дефинират и природни продукти с антимикотично действие. В края на седемдесетте години, когато много от антибиотиците вече се получават по синтетичен път, в това понятие се включват всички антимикробни средства, независимо от начина на получаване. През деветдесетте години, за да не се обърка широката публика, при лечението на най-честите инфекции, придобити в обществото – вирусни и бактериални, се прие „антибиотик“ да е само лекарството срещу бактерии. Възприемаме това определение и в настоящата статия – антибиотиците са антибактериални лекарства с изборително действие срещу бактерии, независимо от химическия им строеж и произхода. С неспецифично действие срещу микробите са антисептиците, прилагани на хората при повърхностни рани, за предпазване или лечение на инфекции. Дезинфектантите са химически вещества, които действат срещу опасните микроби във външната среда, без досег с човешкия организъм.

Исторически усъвършенстването на приложението на лекарства с антимикробно действие започва преди хилядолетия още в Древен Египет и Древна Гърция с използване на извлекци от плесени и растения. От векове е известно действието на отварата от кората на хининовото дърво за насочено лечение на малария. Приемането на калиев йодид за лечение на споротрихоза е известно повече от двеста години. Научните ос-

Антибиотиците са едни от най-успешните лекарства. Значението им се илюстрира със следния пример: ако в Европейския съюз се излекуват всички злокачествени ракови заболявания, средната продължителност на живота ще се увеличи с две години. Ако обаче престанем да лекуваме инфекциите с антибиотици, средната продължителност на живота на европейците ще намалее с повече от десет години.

нови на приложение на антибактериални лекарства поставя Паул Ерлих (Paul Ehrlich, Нобелов лауреат за медицина 1908 г.) с откриването и въвеждането на синтетичния препарат салварзан за лечение на сифилис. С това той полага основите на химиотерапията – използване на вещества за лечение на причинителите на инфекциозните заболявания. През тридесетте години на XX в. Герхард Домак (Gerhardt Domagk, Нобелов лауреат за 1939 г.) открива и въвежда за лечение (като химиотерапевтични средства) *сулфонамидите*. И в момента някои сулфонамиди, самостоятелно или в комбинация, се използват масово за лечение. Съвременната ера на антибиотиците е свързана с откритието на Александър Флеминг (Alexander Fleming, Нобелова награда за 1945 г.) на *пеницилина* през 1928 г., като продукт на гъбичката пеницилиум. Само в годините на Втората световна война пеницилинът спасява живота на няколкостотин хиляди ранени. В следвоенните години се откриват и въвеждат в употреба много нови антибиотици, както за лечение на придобитите в обществото инфекции, така и за терапията на туберкулозата. Само един малко известен пример илюстрира ролята на пеницилина, чиято употреба коренно променя причинителите на вътрешболничните инфекции. Известно е, че през тридесетте и четридесетте години на миналия век най-чест-

тите инфекции на раните след операция са били стрептококовите. Само десетина години след въвеждането на пеницилина за лечение стрептококовите инфекции почти изчезват. Седемдесет години след въвеждането на това лекарство два микроба все още остават най-чувствителни на неговото действие – причинителят на сифилиса и стрептококите от група А (*Streptococcus pyogenes*) – причинителят на ангина при децата, скарлатината, ревматизма и гломерулонефрита. За съжаление, само година след приложението на пеницилина се появяват първите случаи на лекарствена резистентност на болестотворни бактерии. Микробите стават нечувствителни на въздействието на антибиотика и инфекции не могат да се лекуват с него. През втората половина на XX в. се появяват и използват за лечение нови групи антибиотици с цел да се преодолее изменчивостта на бактериите и придобиването на все по-нови и разнообразни механизми на лекарствена резистентност. Започва да се мисли за по-рационално използване на антибиотици с цел забавяне еволюцията на резистентността. Една от първите монографии, посветени на антибиотичната резистентност, е българска. Това е „Устойчивост на микроорганизмите към антибиотици“. Нейни автори са нашите известни учени Калчо Ив. Марков и Георги К. Саев.

Групите антибиотици според техния химичен строеж, механизъм на антимикробно действие и начин и на приложение са следните:

Исторически първи са открити и приложени *бета-лактамните антибиотици*, чийто типичен представител е пеницилинът. С тяхна помощ вече седемдесет години успешно се лекуват редица заболявания и се откриват все нови и нови представители с уникално антимикробно действие. Тази група лекарства потиска синтеза на пептидогликана – структура, която се съдържа в клетъчната стена на бактериалните клетки и няма аналог в човешките. Затова тези лекарства не са токсични за хората,

а са високо ефективни срещу бактериите. Представители на тази група са пеницилините, цефалоспорините, монобактамите и карбапенемите, както и инхибитори на бета-лактамази.

Пеницилините (пеницилин, амоксицилин, ампицилин, оксацилин, пиперацилин, карбеницилин) са с много активно действие при стрептококови инфекции, сифилис и причинителя на Лаймската болест. Прилагат се масово и днес за лечение на придобитите в обществото пневмонии, скарлатината, ангините при децата. Една част от тях се комбинират с инхибитори на бета-лактамази (амоксацилин и клаволанова киселина, ампицилин и сулбактам, пиперацилин с тазобактам). Бета-лактамазите са ензими-хидролази, произвеждани от бактериите, за да се предпазят от действието на антибиотиците.

Цефалоспорините са успешна и нискотоксична група от пет генерации, освен различия в молекулата си представителите на тези генерации имат и различно изразена активност към отделни групи бактерии и се прилагат в различни области на медицината:

Първа генерация цефалоспорины (цефазолин, цефадроксил, цефалотин) са със силна активност срещу Грам-положителните бак-



тери. Използват се успешно за профилактика в хирургията.

Цефалоспориите от втора генерация (цефаклор, цефамандол, цефутоксим) имат по-слабо действие към Грам-положителните бактерии, но са с подчертано добра активност и към Грам-отрицателните. Някои от тях се употребяват необосновано често в педиатричната практика.

Цефалоспориите от трета генерация имат повишена активност към Грам-негативни бактерии, с изключение на неферментиращите гликозата (псевдомонас). Използват се успешно в болничното лечение на сепсиси, раневи и уроинфекции, менингити и др. Повечето представители на групата са за венозна употреба (цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, който е единствен представител на групата с антипсевдомонасна активност). За употреба през устата са цефтибутен, цефиксим, което ги прави много удобни за лечение на пневмонии и тежки уроинфекции в домашни условия. Добра комбинация се получава при съчетаване на цефоперазон с инхибитора на бета-лактамази сулперазон. Свърхупотребата на някои цефалоспориини трета генерация в нашите болници доведе до селекция на много опасни щамове бактерии, произвеждащи т.нар. разширени широкоспектрни бета-лактамази. Тези микроби причиняват много тежки вътреболнични инфекции с големи здравни и икономически последици, защото лечението им изисква много скъпи антибиотици и продължителен болничен престой. Поради съкращения болничен престой на пациентите у нас голяма част от вътреболничните инфекции се проявяват седмици до месец след изписването от лечебното заведение. За жалост, тези усложнения се причиняват от селектирани в болниците високо резистентни щамове и лекарственото им лечение невинаги е във възможностите на общопрактикуващия лекар от извънболничното здравеопазване. Трябва да се знае, че възникналата до петнадесет гена от изписването пневмония и проявената уро-



Проф. д-р Тодор Кантарджиев, д.м.н., завършва медицина в София през 1981 г. Директор на Националния център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ) от 2011 г. Ръководи Експертния център за Югоизточна Европа по антибиотична резистентност на СЗО. Председател на Българската асоциация на микробиолозите.

логична или хирургическа инфекция до месец след напускането на болницата много вероятно са причинени от резистентни микроби.

Четвъртата генерация са два антибиотика (цефепим, цефпиром) с подчертано действие срещу тежки инфекции, причинени от псевдомонас. Бактериите от този род са често причинители на вътреболнични инфекции при болни в реанимациите, на командно дишане или тежък имунен дефицит от предхождащо заболяване или провеждано лечение. За съжаление, липсата на стерилна чешмяна вода в нашите болници и операционни също спомага за увеличаване честотата на тези усложнения.

Появата и приложението на цефалоспориите от пета генерация (цефтобиол, цефтаролин) са една заслужена гордост на съвременната микробиология. Техните молекули успяват да се свържат

с мутиралите пеницилинсвързващи протеини от клетъчната стена на метицилин-резистентните стафилококи. Стафилококус ауреус, така нареченият златист стафилокок, е един от най-честите причинители на вътреболнични инфекции от началото на деветдесетте години на миналия век, когато вече стрептококите (поради чувствителност към пеницилини) и Грам-отрицателните бактерии бяха потиснати от големия брой успешни лекарства. Мутация, предизвикала промените в пеницилин-свързващите протеини на клетъчната стена, ги прави резистентни на всички бета-лактамни антибиотици. Метицилин-резистентните стафилококи се превърнаха през последните двадесет години в проблем на болничната медицина с причинените милиони тежки и трудно лечими вътреболнични сепсиси, раневи инфекции и пневмонии. Допреди години лечението на инфекции, причинени от резистентни стафилококи, се извършваше само и единствено с антибиотици с тесен спектър, което при тежки сепсиси изисква почти винаги комбинация с други медикаменти. Появата на цефалоспорици с насочено действие срещу резистентни стафилококи и широки възможности срещу Грам-отрицателни бактерии качествено подобри терапевтичния подход при най-тежките инфекциозни усложнения в болниците.

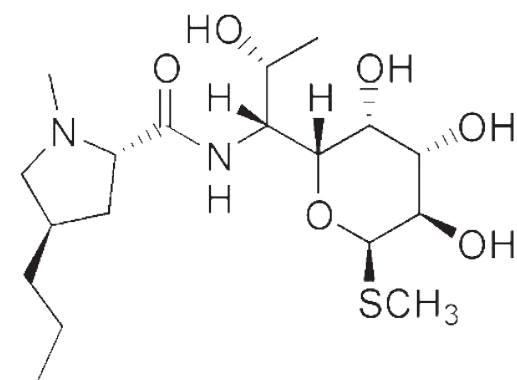
Монобактамът ацтреонам действа срещу Грам-отрицателни бактерии и не се прилага широко у нас.

Карбапенемите са успешна група бета-лактамни антибиотици с широк спектър на антимикробно действие срещу Грам-положителни, Грам-отрицателни бактерии и анаероби. Те са бактерицидни лекарства с най-широк диапазон на употреба за емпирична антибиотична терапия при пациенти в много тежко общо състояние. Карбапенемите (ертапенем, имипенем/циластатин, меропенем) са животоспасяващи антибиотици при сепсиси, менингити, вътреболнични пневмонии, но за съжаление не действат на метицилин-резистентните стафилококи.

Аминогликозидите-аминоциклитоли са група антибиотици (амикацин, гентамицин, канамицин, тобрамицин, спектиномицин), приложими срещу тежки инфекции, причинени от Грам-негативни бактерии като коли, клебсиела, псевдомонас. В близкото минало са използвани и за лечение на туларемия и гонорея. Свързват се с 30S субединицата на бактериалната рибозома, инхибират транслокацията и потискат синтеза на матричната Рибонуклеинова киселина (mRNA), като по този начин водят до невъзможност микробът да синтезира собствени белтъци. За съжаление, те не действат на анаеробните бактерии, които са най-чести причинители на коремни мекотъкани инфекции след операции, както и на инфекции на зъбите. Тяхната токсичност към ушния нерв и бъбреците карат много лекари да се въздържат от употребата им.

Групата на *глицопептидните антибиотици* (тейкопланин, ванкомицин) е с тясно антимикробно действие. Тя е насочена срещу Грам-положителните бактерии и главно срещу метицилин-резистентните стафилококи. Надежди се възлагат на нова група липопептидни антибиотици (даптомицин) с подчертана активност срещу Грам-положителните коки.

Линкозамидите (клиндамицин, линкомицин) са предназначени за лечение на тежки инфекции, причинени от стафилококи, пневмококи, стрептококи и анаероби. Те се



Линкомицин

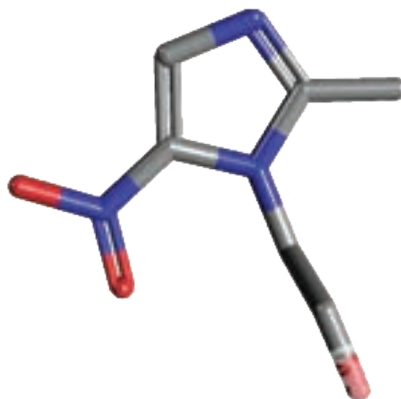
свързват с 50S субединицата на бактериалната рибозома.

Нова и перспективна група, засега само с един представител, е групата на *оксозолидиноните* (линезолуг). Активен е срещу резистентни Грам-положителни микроорганизми – стафилококи и стрептококи.

Макролидите антибиотици (азитромицин, кларитромицин, еритромицин, рокситромицин) проявяват активност срещу стрептококите, инфекциите на дихателната система, сексуално предаваната хламидиоза, микоплазмите и Лаймската болест. Инхибират белтъчния синтез на бактериите, като се свързват с 50S субединицата на рибозомите им и пречат на транспортната RNA. Те са ниско токсични и привлекателни като средство на избор в педиатрията.

Тетрациклините (тетрациклин, доксициклин) са активни към причинителите на сифилис, хламидиозата, Лаймската болест, рикетсиозите, дори маларията. Свързват се с бактериалните рибозоми – 30S субединицата и пречат на трансляцията. Глицил-цикличният дериват на миноциклина е перспективен антибиотик, насочен за лечение на тежки инфекции, причинени от резистентни Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми, включително ацинетобактери, метицилин-резистентни стафилококи, резистентни представители на семейството на чревните бактерии.

Хлорамфениколят е един от най-успешните антибиотици в близкото минало, инхибиращ белтъчния синтез на бактериите, чрез блокиране 50S субединица. Той е подчертано широкоспектърен, активен срещу Грам-положителни, Грам-отрицателни бактерии и анаероби. В миналото е бил прилаган за лечението на холера, коремен тиф, чума. Малката му молекула, която лесно преминава мозъчната бариера, го прави много подходящ за лечение на бактериални менингити. Силно преувеличеното му странично действие – много рядко води до апластична анемия, и може би ниската му цена доведоха до все по-рядката му употреба. Спасил е десетки



Метронидазол

хиляди българи с тежки коремни инфекции след операция, когато нямаше други антибиотици срещу анаеробите и не се провеждаше периоперативна антибиотична профилактика.

Метронидазолът е активен срещу анаеробните бактерии, амеби, трихомонас и жиардиа (ламблия). Механизмът му на действие е свързан с образуването на токсични свободни радикали, които разрушават микробните Дезоксирибонуклеинова киселина (DNA) и протеини (белтъци).

Триметоприм-сулфаметоксазолът е представител на сулфонамидите и е един от най-използваните антибиотици в извънболничната медицина при лечение на инфекции на отделителната система.

Хинолоните и флуорохинолоните (налидиксикова киселина, ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, моксифлоксацин) се прилагат за лечение на инфекции на уринарния тракт, простатата, пневмонии, придобити в обществото, бактериални ентероколити. Блокират бактериалните гирази (белтъци, които спирализират бактериалната ДНК). Тези антибиотици проникват в човешките клетки, особено в клетките на възпалителната реакция – левкоцитите и макрофагите, където достигат концентрация до 50 пъти по-голяма от концентрацията в серума на пациента. Това ги прави подходящи за лечение на инфекции, причинени от бактерии, кои-

то се размножават в клетките на човека. Именно с употреба на хинолони постигнахме отличен терапевтичен резултат при овладяване на възникналата у нас епидемия от туларемия преди петнадесет години.

Тъй като антибиотиците атакуват структури на бактериалната клетка, които не са присъщи на човешкия организъм, обикновено токсичността им е много по-ниска от тази на другите лекарства. Например една от причините пеницилините да се възприемат от медицинската общественост така възторжено е, че тези лекарства не са токсични. Единствените им странични и нежелани ефекти са свързани с алергичните реакции, които могат да настъпят. Затова у нас, по традиция, преди венозна или мускулна употреба на антибиотик се проверява за алергична реакция. Обикновено страничните и нежелани лекарствени реакции на антибиотиците

са дозозависими. Те се избягват при внимателно намаляване на дозата на антибиотика при комбинираната му употреба с друг антибиотик, където се цели синергично действие на двата, което довежда до редукция на дозите им, без да се намалява антимикробното действие. Преди години много се теоретизираше разделението на антибиотиците на „бактериостатични“ и „бактерицидни“. Освен че този феномен е силно дозозависим, оказа се, че няма клинично отражение при лечението на пациентите.

В момента най-големи усилия се полагат за правилната употреба на антибиотиците. По мнението на експертите от Европейската комисия най-голямата заплаха за здравето на гражданите представляват недостатъчните мерки за преодоляване на лекарствената резистентност на болестотворните бактерии. ■

Изисквания към авторите на сп. „Природа“

Сп. „Природа“ е научнопопулярно списание, предназначено за широка читателска аудитория: специалисти от различни научни области, преподаватели във висши и общообразователни учебни заведения, студенти, ученици, любознателни читатели с разностранни интереси.

Характерът на списанието налага някои специфични изисквания към авторите: разглеждане на актуален и важен за науката проблем; достъпно изложение; понятен за широката публика език; избягване на чуждици в случаите, когато могат да се употребят съответните български думи; онагледяване на текста с илюстрации, таблици, фигури. Не е желателно обособяването на отделни глави и раздели, както и цитирането на ползваната литература в края на статиите.

Обемът на статиите е 5–6 машинописни страници (стандартната машинописна страница е 30 реда, 60 знака на ред, като този обем не включва предлаганата илюстрация). Към статиите се прилагат крат-

ки биографични данни за автора и негова снимка.

Кратките научни съобщения и любопитни факти се помещават в отделни рубрики, поради което е необходимо да се посочи научната област, към която се отнася съобщението.

Илюстрациите трябва да са годни за непосредствено полиграфическо възпроизвеждане.

За осъществяване на контакт с авторите е необходимо те да посочат на края на статиите или съобщението трите си имена, телефон и имейл.

Ръкописите се представят на електронен носител или се изпращат по имейла.

Текстът трябва да е във формат .doc/.rtf за MS Office XP/97-2003 или .docx за MS Office за Win7.

Не се приемат за издаване или отпечатване произведения, в които илюстративният материал е вмъкнат в .doc/.docx/.rtf файл.

Снимките се представят на отделни файлове във форматите .jpeg и .tif.

„Парадоксът на Пито“ очаква обяснение

В началото на 70-те години на XX в. английският професор по медицинска статистика и епидемиология от университета в Оксфорд д-р Ричард Пито (Richard Peto) поставя пред науката един проблем, който по-късно става популярен под името „Парадоксът на Пито“ („Peto's Paradox“). Той изхожда от обстоятелството, че по принцип всяка клетка в тялото на животните (главно бозайниците) теоретически има еднаква вероятност да развие рак. В такъв случай, постулира д-р Пито, едрите бозайници, чието тяло е образувано от много по-голям брой клетки в сравнение с дребните бозайници, би трябвало да развият рак много по-често от тях. А от това следва, че китовите и акулите много по-често ще развият рак от човека. Но практиката и изследванията доказват, че въпреки хипотезата на д-р Пито това не се случва в природата и при китовите и акулите случаите на рак са много по-редки, отколкото при човека, майmunите и по-дребните гризачи например. Даже нещо повече, оказва се, че акулите не боледуват от рак и от някои видове от тях вече се получават антиракови препарати.

За обяснението на „Парадокса на Пито“ има изказани много хипотези. Една от тях например обяснява повишения брой ракови заболявания при средните и дребни бозайници с факта, че те имат много по-бърз и активен жизнен метаболизъм, който води до образуването на повече свободни радикали в тялото им, които са стимулатори за развитието на ракови образувания. Други смятат, че в процеса на еволюцията в по-едрите животни са се появили и съществуват тумор-супресорни гени, които потискат развитието на подобни образувания в тях. Според трети хипотези, изказани през последното десетилетие, по-едрите животни развият посилен имунитет срещу вирусни инфекции, които са честа причина за поява и развитие на рак. А според проф. Арис Катцуракис (Aris Katzurakis) от Оксфордския университет по-едрите и дълго живеещи животни са придобили в процеса на своята еволюция нови антивирусни гени, които ги защитават и от ракови заболявания. И днес, 40 години след хипотезата на проф. Пито, тя все още очаква своето задоволително обяснение.

По „Scientific American“

