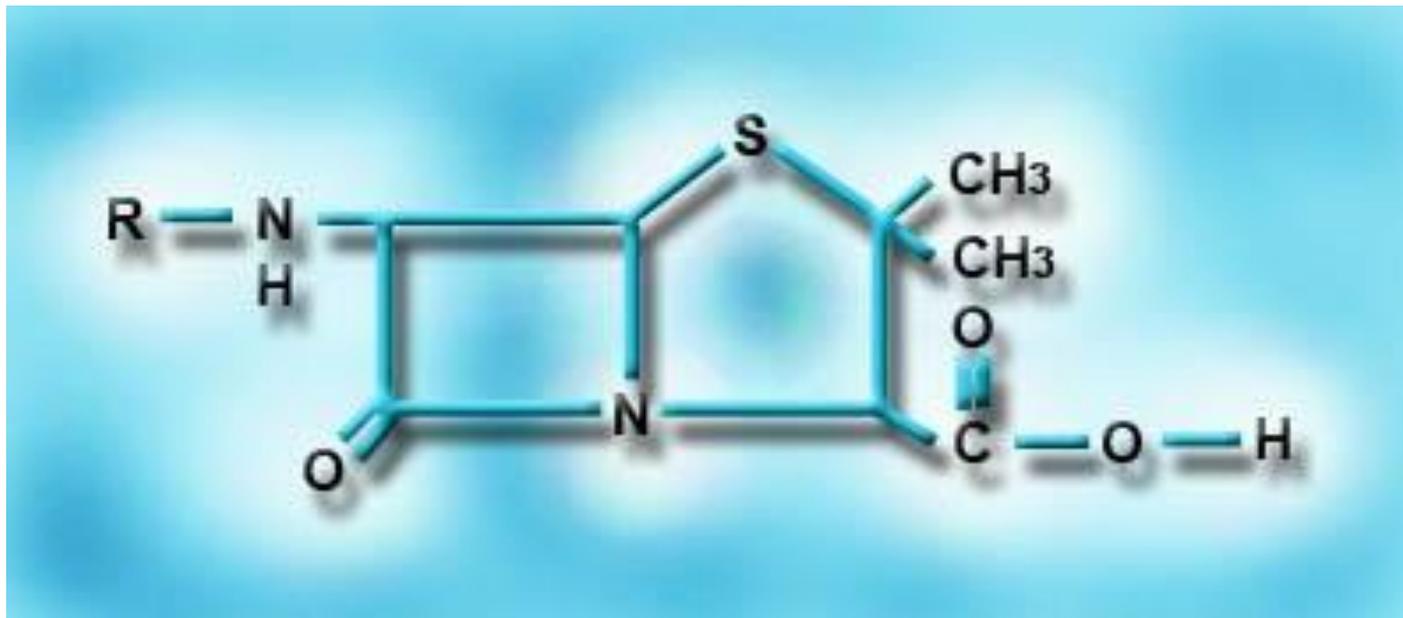




# Антибиотики

$\beta$ -лактамы. Макролиды и азалиды

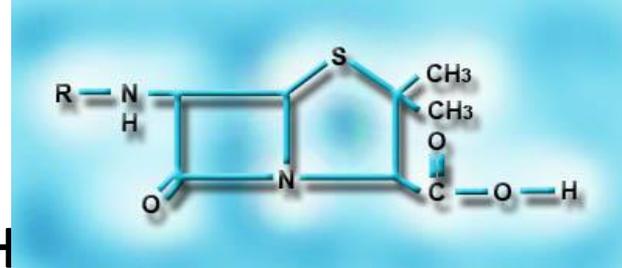


Медико-биологический факультет

# $\beta$ -ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

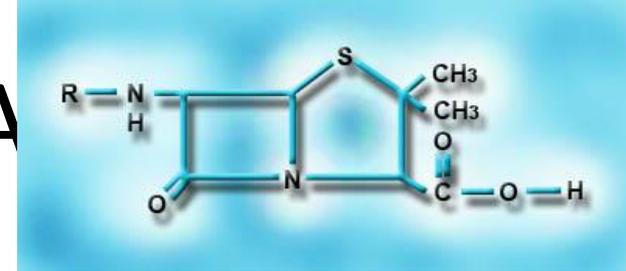
- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы

# ГРУППА ПЕНИЦИЛЛИНА



- Биосинтетические пенициллины
  - Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка)
    - Непродолжительного действия
      - Бензилпенициллина Na соль\*
    - Продолжительного действия
      - Бензатина бензилпенициллин\* (Бициллин 1, Ретарпен, Экстенциллин)
      - Комбинированные (Бициллин 3, Бициллин 5)
      - Бензилпенициллин прокаина\*
  - Для энтерального введения (кислотоустойчивые)
    - Феноксиметилпенициллин\*
    - Бензатина феноксиметилпенициллин\* (Оспен, Оспен 750)<sub>3</sub>

# ГРУППА ПЕНИЦИЛЛИНА



- Полусинтетические пенициллины
  - Для парентерального введения
    - Антисинегмойные (*P.aeruginosa*)
      - Карбокси – Карбенициллин\*, Тикарциллин\*
      - Уреидо – Азлоциллин\*, Пиперациллин\*
  - Кислотоустойчивые
    - Антистафилококковые
      - Оксациллин\*
    - Расширенного спектра действия (амино-)
      - Ампициллин\*
      - Амоксициллин\* (Флемоксин солютаб, Хиконцил)
  - Комбинации с ингибиторами лактамаз

# ЦЕФАЛОСПОРИНЫ



Поколение I	Поколение II	Поколение III	Поколение IV	Поколение V Анти-MRSA-цефемы
<b>Парентеральные</b>				
<b>Цефазолин*</b> <i>(Кефзол)</i>	<b>Цефуроксим*</b> <i>(Зинацеф, Кетацеф, Аксетин)</i>	<b>Цефотаксим*</b> <i>(Клафоран)</i>	<b>Цефепим*</b> <i>(Максипим)</i>	<b>Цефтобипрола</b> <b>медокарил*</b>
		<b>Цефтриаксон*</b> <i>(Роцефин)</i>		
		<b>Цефоперазон*</b> <i>(Цефобид)</i>		
		<b>Цефоперазон/сульбактам*</b>		
		<b>Цефтазидим*</b>		
<b>Пероральные</b>				
<b>Цефалексин*</b> <i>(Орацеф)</i>	<b>Цефуроским аксетил*</b>	<b>Цефиксим*</b> <i>(Супракс)</i>		
<b>Цефадроксил*</b>	<b>Цефаклор*</b>	<b>Цефтибутен*</b> <i>(Цедакс)</i>		

# КАРБАПЕНЕМЫ И МОНОБАКТАМЫ

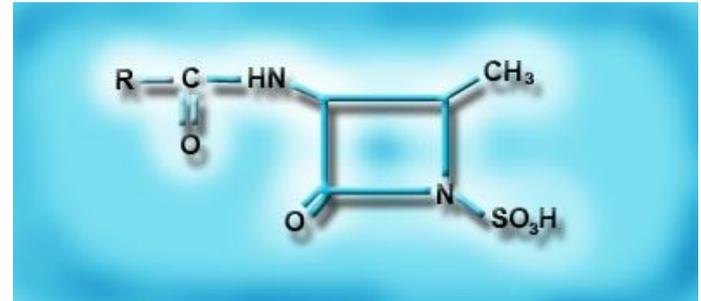
- Карбапенемы

- Имипинем/циластатин (Тиенам)
- Дорипинем\*
- Меропенем\* (Меронем)
- Эртапенем\* (Инванз)



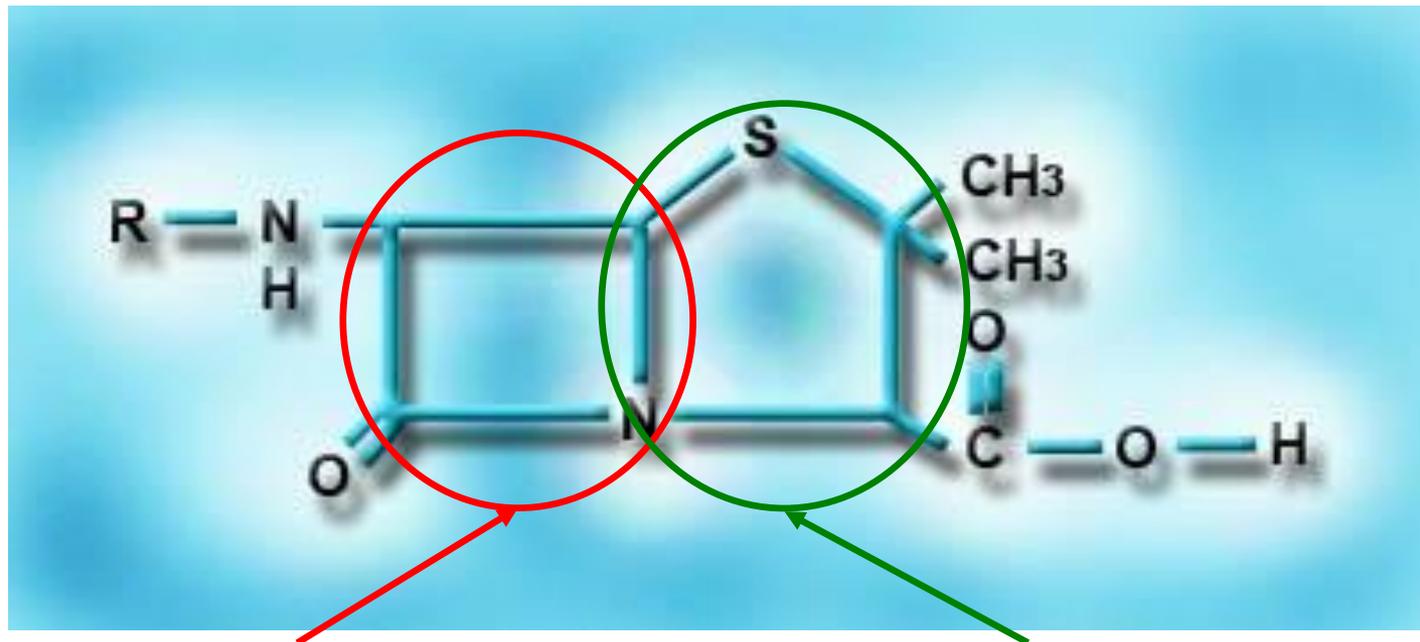
- Монобактамы

- Азтреонам\* (Азтреабол)



# СТРОЕНИЕ $\beta$ -ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ

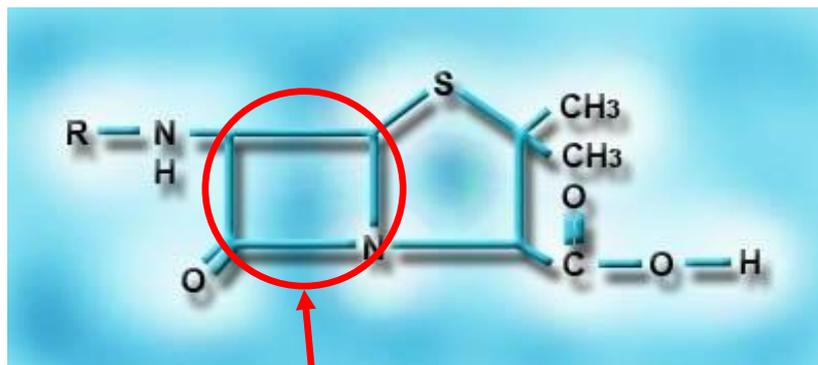
## **$\beta$ -амино-пенициллановая кислота**



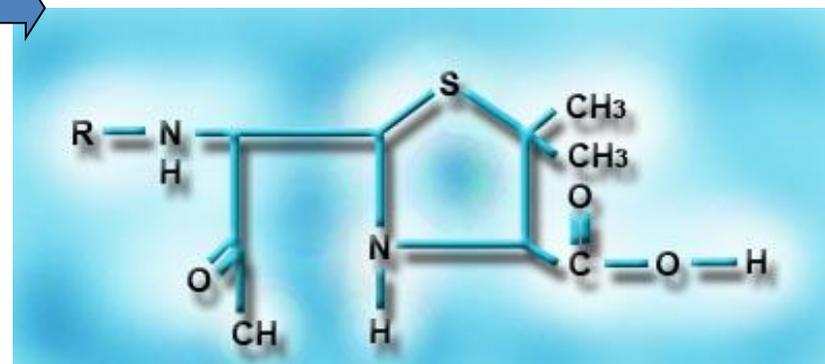
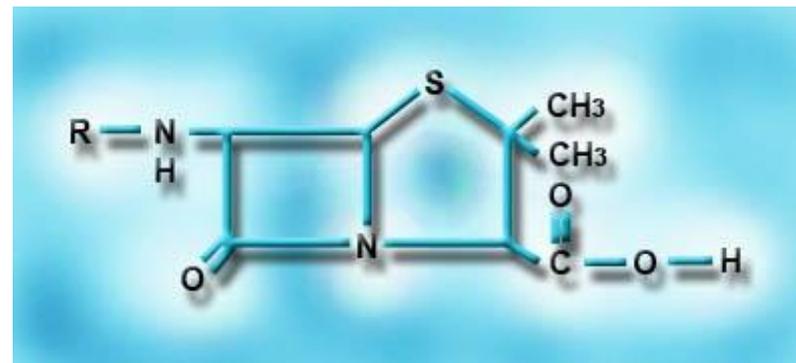
$\beta$ -лактамное кольцо

тиазолидиновое  
кольцо

# ДЕЙСТВИЕ $\beta$ -ЛАКТАМАЗ



**$\beta$ - Лактамаза  
(пенициллиназы,  
цефалоспорины)**



# СПЕКТР АКТИВНОСТИ БИОСИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

- Гр(+) - стрептококки группы А, В и С, пневмококки
- грамотрицательные кокки (гонококк, менингококк)
- некоторые анаэробы (*Clostridia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococci*)
- спирохеты (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*)
- мало активны в отношении энтерококков
- большинство штаммов стафилококков (85-95%) в настоящее время вырабатывают бета-лактамазы и устойчивы к действию природных пенициллинов
- аналогичный спектр + устойчивые стафилококки у оксациллина

# ПРЕПАРАТЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

- **активны в отн. тех же микробов**
  - более активны в отношении энтерококков
  - менее активны в отн. стрептококков и пневмококков
  - не активны в отн. стафилококков, продуц. лактамазы
- **высоко активны в отн. некоторых Гр(-) бактерий -**  
кишечной палочки, протей, сальмонелл, шигелл,  
гемофильной палочки
- **не активны в отношении штаммов, продуц. лактамазы**  
(15-30% кишечной палочки и протей, 25-40%  
гемофильной палочки, 80-90% клебсиеллы)
- **не действуют на синегнойную палочку**
- **активность и спектр ампициллина и амоксициллина**  
примерно одинаковы

# ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОПЕНИЦИЛЛИНОВ

- **амоксициллин в клинической практике имеет преимущества**
  - более высокие концентрации в крови, моче, мокроте
  - пища не влияет на всасывание
  - лучше переносится и реже вызывает диарею
- **амоксициллин - в амбулаторной практике**
  - инфекции ЛОР-органов, острые инфекции почек и мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит, простатит), некоторые кишечные (сальмонеллез)
- **ампициллин - препарат выбора при дизентерии**
- **ингибиторозащищенные аминопен. + Гр(-), анаэробы, микрофлора с приобретенной резист.**

# АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

- обладают широким спектром действия
- Гр(+) кокки, Гр(-) палочки, анаэробы, включая *B.fragilis*
- высокоактивны в отношении многих Гр(-) бактерий, включая ампициллинрезистентные штаммы кишечной палочки и протей и устойчивые к аминопеницилинам микроорганизмы (*Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Klebsiella, P. aeruginosa*)
- по действию на синегнойную палочку эти препараты : азлоциллин = пиперациллин > мезлоциллин = тикарциллин > карбенициллин
- Основные показания - тяжелые инфекции мочевыделительной системы, брюшной полости и малого таза, желчных путей
- средства выбора при выявлении синегнойной палочки (в комбинации с аминогликозидами или фторхинолонами)
- не рекомендуются в качестве монотерапии, так как возможно быстрое развитие устойчивости микроорганизмов

# ПОБОЧНОЕ И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

- **Токсичность низкая, терапевтическая широта большая**  
**Аллергической природы - у 1 - 10% больных**
  - В среднем - от минут до недель. Обычно - через несколько дней после применения пенициллина
- **кожные высыпания, дерматиты, лихорадка, более тяжелые формы с отеком слизистых оболочек, артритами, артралгией, поражением почек, эритродермией и другими нарушениями**
- **анафилактический шок**
  - падает АД, возможны бронхоспазм, боли в области живота, отек мозга, потеря сознания и др.
- **Лечение:**
  - отмена препарата, обеспечение дыхательной проходимости, оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикоиды
  - Пенициллиназа, разрушающая пенициллины

# ПОБОЧНОЕ И ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

## Неаллергической природы

- ЦНС: головная боль, тремор, судороги (чаще у детей на карбенициллин), психические расстр. (на большие дозы бензилпенициллин прокаина)
- ЖКТ: боли в животе, тошнота и т.д., псевдомембра-нозный колит
- Местные реакции: болезненность и инфильтраты, флебит (карбенициллин в/в)
- Печень: ↑↑ акт. трансаминаз (оксациллин > 1 г/сут, ингибиторзащищ. пен.)
- Гематологические реакции (оксациллин)
- Почки: транзиторная гематурия у детей (оксациллин)
- Суперинфекции

# ЦЕФАЛОСПОРИНЫ



Поколение I	Поколение II	Поколение III	Поколение IV
<b>ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ</b>			
<b>Цефазолин</b> <i>(Кефзол)</i>	<b>Цефуроксим</b> <i>(Зинацеф, Кетацеф, Аксетин)</i>	<b>Цефотаксим</b> <i>(Клафоран)</i>	<b>Цефепим</b> <i>(Максипим)</i>
		<b>Цефтриаксон</b> <i>(Роцефин)</i>	
		<b>Цефоперазон</b> <i>(Цефобид)</i>	
		<b>Цефоперазон/ сульбактам</b>	
		<b>Цефтазидим</b>	
<b>ПЕРОРАЛЬНЫЕ</b>			
<b>Цефалексин</b> <i>(Орацеф)</i>	<b>Цефуроксим аксетил</b>	<b>Цефиксим</b> <i>(Супракс)</i>	
<b>Цефадроксил</b>	<b>Цефаклор</b>	<b>Цефтибутен</b> <i>(Цедакс)</i>	

# ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

- занимают первое место среди всех антимикробных средств по частоте применения
- широкий спектр антимикробного действия
  - с учетом всех препаратов этой группы охватывают практически все микроорганизмы **за исключением энтерококков**
- бактерицидный механизм действия
- небольшая частота резистентности микроорганизмов, устойчивость к действию многих бета-лактамаз
- хорошая переносимость и небольшая частота побочных эффектов
- простота и удобство дозирования, особенно у новых препаратов

# ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

в ряду от I к III поколению

- расширяется спектр действия
- ↑↑ антимикробная Гр(-) акт.
- несколько ↓↓ Гр(+) акт.
- цефепим - более широкий спектр по ср. с III поколением

# ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

- активны преимущественно в отношении Гр(+) кокков (*S.aureus*, *S.pyogenes*, *S.pneumoniae* и др.) и некото-рых Гр(-) бактерий (чувствительные к ампициллину *E.coli*, *P.mirabilis*, *H.influenzae*)
- относительно нестабильны к действию лактамаз Гр(-) бактерий, но устойчивы к лактамазам стафилококка
- имеют сходный период полувыведения (40-60 минут) цефадроксил (80-90 минут), цефазолин (2 часа)
- плохо проходят через гемато-энцефалический барьер
- остаются эффективными для профилактики и лечения инфекций, вызванных стафилококками или чувствительными Гр(-) бактериями
  - пиелонефрит, инфекция кожи и мягких тканей, артриты и остеомиелит, инфекционный эндокардит, стафилококковый сепсис

# ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

- **повышенная активность в отн. Гр(-) бактерий, более широкий спектр действия**
  - различные штаммы протей, серрации, клебсиеллы, гемофильной палочки, моракселлы, кишечной палочки, в том числе устойчивых к ампициллину
  - по действию на Гр(+) кокки сходны с цефалоспоридами I поколения
- **обладают повышенной устойчивостью к бета-лактамазам Гр(-) бактерий**
- **некоторые обладают активностью в отношении анаэробов, включая *B.fragilis***
- **плохо проходят через гемато-энцефалический барьер**

# ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ

- более высокая активность в отн. Гр(-) бактерий (*Enterobacteriaceae, H.influenzae, N.gonorrhoeae, N.meningitidis*) по срав. со II поколением
- некоторые активны в отн. синегнойной палочки
- по силе действия на *Pseudomonas aeruginosa*: цефтазидим » цефоперазон > цефтриаксон > цефотаксим > цефтизоксим
- высокая устойчивость к Гр(-) бета-лактамазам
- по срав. с I и II поколением хуже действуют на Гр(+) кокки (стафилококки)
- проходят через гемато-энцефалический барьер

# ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ

- широко применяются для лечения различных тяжелых госпитальных инфекций, вызванных Гр(-), в т.ч. полирезистентными
  - пневмония, пиелонефрит, остеомиелит, инфекция брюшной полости и малого таза, раневая и ожоговая инфекция, сепсис
- Показана эффективность у больных с иммунодефицитом, агранулоцитозом
- Цефтазидим высокоэффективен при инфекции, вызванной синегнойной палочкой

# ЦЕФАЛОСПОРИНЫ IV ПОКОЛЕНИЯ

- более широкий спектр по срав. С III поколением
- высоко активен в отн. Гр(-), в том числе продуцирующих лактамазы, включая *P.aeruginosa* (немного уступает цефтазидиму, превосходит остальные)
- активнее III поколения в отн. Гр(+) кокков
- активность в отн. стафилококков примерно равна цефамандолу
- в отличие от остальных цефалоспоринов умеренно активен в отн. энтерококков
- высокой стабилен в отношении различных хромосомных и плазмидных бета-лактамаз
- высокоэффективен при различных госпитальных инфекциях:
  - нижних дыхательных путей, почек и мочевыводящих путей, брюшной полости, кожи и мягких тканей
  - в т.ч. жизнеопасных, а также инфекций в отделениях интенсивной терапии и у больных с агранулоцитозом.

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- у значительного процента больных вызывают аллергические реакции
- иногда - перекрестная аллергия с пенициллинами
- возможно поражение почек (цефалоридин и цефрадин)
- возможна небольшая лейкопения
- местное раздражающее действие (цефалотин)
- при внутримышечном введении - боль, инфильтраты, при внутривенном – флебиты
- суперинфекции, псевдомембранозный колит
- диспепсические явления

# КАРБАПЕНЕМЫ И МОНОБАКТАМЫ

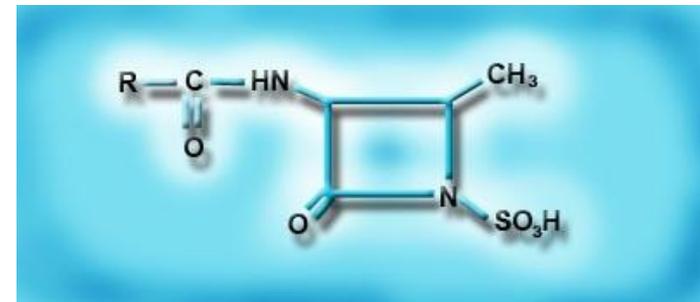
- **Карбапенемы**

- Имипинем/циластатин  
(Тиенам)
- Меропенем (Меронем)
- Эртапенем (Инванз)



- **Монобактамы**

- Азтреонам (Монобактам,  
Азактам)



# КАРБАПЕНЕМЫ

- Имипенем - внедрен в 1986 году - сочетается с циласта-тином (ингибитор почечной дегидропептидазы-1)
- один из самых широких спектров среди всех антибиотиков
- высоко активен в отн. Гр(+) кокков (стрептококки, пневмококки), большинства Гр(-) бактерий (*Enterobacteriaceae*, гемофильная палочка, синегнойная палочка, моракселла, гонококки, менингококки, ацинетобактер, легионелла), анаэробов (включая *B.fragilis*), актиномицетов.
- умеренно активен в отн. стафилококков и энтерококков, листерий
- антибиотик резерва для лечения тяжелых внутрибольнич-ных инфекций (сепсис, перитонит, пневмония), особенно при устойчивости к другим антибиотикам или при неустановленном возбудителе
- Показан у больных с агранулоцитозом, иммунодефицитом.
- Меропенем - не разрушается почечной дегидропептидазой-I

# АЗТРЕОНАМ

- внедрен в 1987 году
- активен в отношении аэробных Гр(-) бактерий, включая синегнойную палочку
- по спектру и силе действия на Гр(-) бактерии сходен с аминогликозидами, однако лучше переносится и меньше побочных эффектов
- устойчив к действию бета-лактамаз Гр(-) бактерий
- препарат резерва при инфекциях различной локализации, вызванных аэробными Гр(-)
  - при непереносимости пенициллинов или цефалоспоринов, при ограничениях к применению аминогликозидов (пожилой возраст, нарушение функции почек).

# КЛАССИФИКАЦИЯ МАКРОЛИДОВ И АЗАЛИДОВ

14-членные	15-членные	16-членные
<b>Природные</b>		
Эритромицин		Спирамицин (Ровамицин) Джозамицин (Вильпрафен) Мидекамицин (Макропен)
<b>Полусинтетические</b>		
Кларитромицин (Клацид, Клабакс, Фромилид) Рокситромицин (Рулид, Роксептин, Роксолит)	(азалиды) Азитромицин (Зитролид, Сумаamed)	Мидекамицина ацетат

# СПЕКТР АКТИВНОСТИ МАКРОЛИДОВ

- активны в отношении Гр(+) кокков (*S.pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S.aureus*)
- в последние годы отмечено нарастание резистентности, но 16-членные в некоторых сохраняют активность в отношении пневмококков и пиогенных стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным препаратам
- действуют на возбудителей коклюша и дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, анаэробы (исключая *B. fragilis*).

# ПРИМЕНЕНИЕ МАКРОЛИДОВ

Средства выбора при:

- крупнозная пневмония амбулаторно
- атипичная пневмония, включая микоплазменную, хламидиозную, легионеллезную
- стрептококковые инфекции (фарингит, тонзиллит, скарлатина, рожа)
- неспецифический уретрит
- дифтерия
- коклюш
- в случае повышенной чувств. и устойчив. к пеницилинам

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МАКРОЛИДОВ

- **хорошо переносятся**
- **считаются одними из наиболее безопасных**
- **симптомы ЖКТ**
  - тошнота, тяжесть в эпигастрии
- **реже**
  - холестатический гепатит (>10 дней)
  - аллергические реакции

# ЭРИТРОМИЦИН

- по спектру напоминает бензилпенициллин, но у *эритромицина он несколько шире*
- из ЖКТ всасывается неполно, в кислой среде желудка частично разрушается
- длительность действия 4 - 6 ч ( $T_{1/2}$  1.5-2.5)
- выделяется с желчью и частично почками.
- применение ограничено, так как быстро развивается устойчивость микроорганизмов
- относят к *антибиотикам резерва*
- побочные эффекты
  - диспепсические нарушения, аллергические реакции, суперинфекции

# КЛАРИТРОМИЦИН

- в 2 - 4 раза активнее эритромицина в отн. стафилококков и стрептококков
- + эффективен при инфекциях, вызванных *Micobacterium avium intracellulare* и *Helicobacter pylory*
- хорошо всасывается, в том числе после приема пищи
- в ткани мозга не проходит
- частично метаболизируется в печени с образованием активного метаболита
- выделяется почками
- действует более продолжительно, чем эритромицин  
 $T_{1/2}$  3-7ч.

# АЗИТРОМИЦИН

- широкий спектр, превосходит эритромицин по влиянию на гемофильную палочку, внутриклеточные возб (хламидии, микоплазмы), Гр(-) кокки
- высокая степень внутриклеточного проникновения
- быстро всас.  $C_{\max}$  через 2-4 часа, накаплив. в тканях даже после исчезновения из плазмы,  $T_{1/2}$  35-55ч, терапевт. конц. сохр. 5-7 дней после приема

## *Применение*

- инфекции верхних дыхательных путей, пневмонии (500 мг 1 р/д в теч 3 дней), у детей 10мг/кг в 1й день, 5 мг/кг – во 2й и 3й день.
- уретриты, цервициты неосложненные (хламидии (острый), гонококки) 1,0-1,5 однократно (или 0,5-1,0 – 1й день, 0,25 – 2й и 3й день)
- ранний сифилис – 500 мг в течение 10 дней

*побочные эффекты* – мало – сыпь, диарея.