БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

Более половины всех используемых в настоящее время в мире антибиотиков составляют бета-лактамы.

Их объединяют в одну группу, т.к. важнейшая часть их молекулы, от которой зависит антимикробная активность, **реакционно-способное четырехчленное бета-лактамное кольцо** (циклический амид).

Классы бета-лактамных антибиотиков

1) Пенициллины (пенамы);
2) Цефалоспорины (цефемы);
3) Цефамицины;
4) Оксацефемы;
5) Пенемы;
6) Монобактамы;
7) Карбапенемы (тиенамицин);
8) Клавуланаты;
9) Нокардицины;
10) Комбинированные средства.

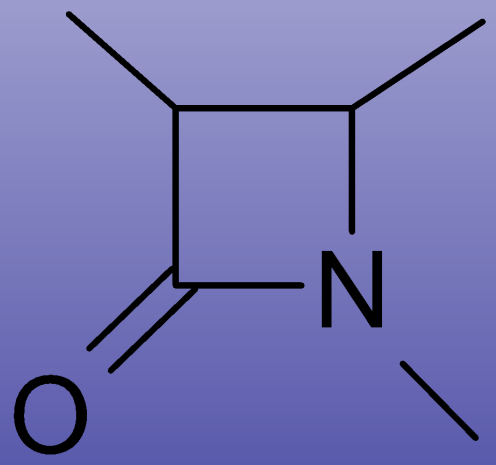
ЛАКТАМЫ

ЛАКТАМЫ

ЛАКТАМЫ - это циклические амиды, образующиеся при перегруппировке оксимов циклических кетонов, что сопровождается расширением цикла (аминокислоты с удаленными функциональными группами).

ЛАКТАМЫ

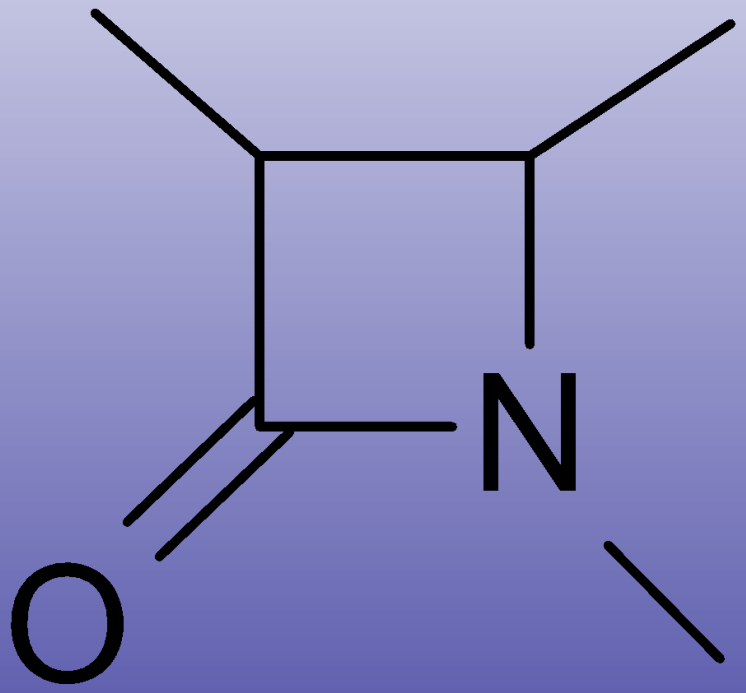
Бета-лактамы – это четырехчленные циклические амиды или оксопроизводные азотсодержащих гетероциклов.



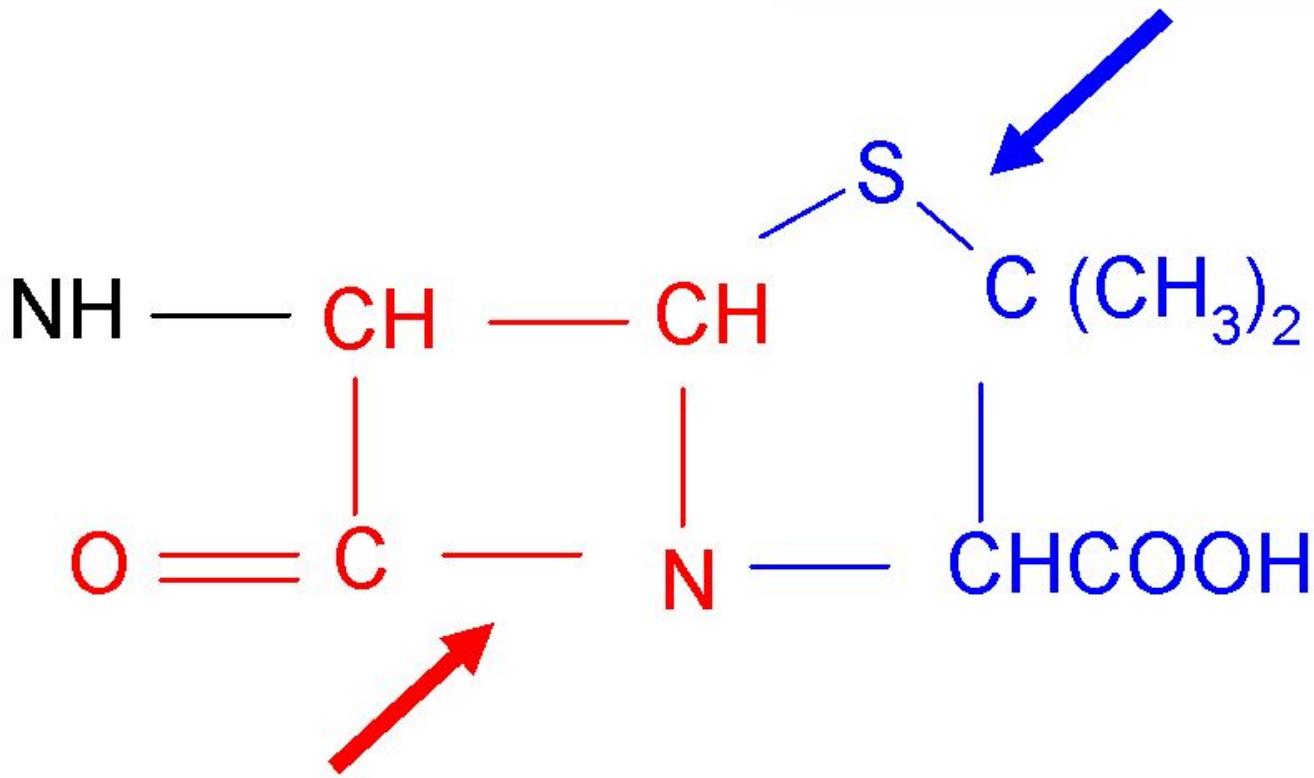
Бета-лактамное кольцо

ЛАКТАМЫ

Бета-лактамное кольцо получило свое название в виду того, что при его образовании происходит замыкание связи между углеродом карбоксильной группы аминокислоты и азотом аминогруппы, находящейся при бета-углеродном атоме.



Тиазолидиновое кольцо



Бета-лактамное кольцо

ЛАКТАМЫ

Поиск и получение новых бета-лактамных антибиотиков осуществляется путем направленной модификации бета-лактамов, связанной с введением заместителей, изменяющих определенные свойства природного или синтетического аналога.

Бета-лактамные антибиотики

Образуются двумя родами плесневых грибов

Penicillium

Penicillium chrysogenum

Безилпенициллин

Cephalosporium
(Acremonium)

Acremonium chrysogenum

Цефалоспорин С

В результате жизнедеятельности плесневых грибов образуются различные пенициллины (G, F, K, X, V). Наиболее активным и устойчивым во внешней среде является бензилпенициллин (пенициллин G — в лактамном кольце содержится бензильная группа).

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

I. Природные (биосинтетические):

Короткого действия:

- бензилпенициллина натриевая соль (пенициллин);
- бензилпенициллина калиевая соль;
- феноксиметилпенициллин;

Длительного действия:

- бензилпенициллинпрокаин (бензилпенициллина новокаиновая соль);
- бензатин бензилпенициллин (бициллин-1, бициллин-5);

II. Полусинтетические:

- Изоксазоилпенициллины (антистафилококковые, резистентные к бета-лактамазам): оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин;
- Аминопенициллины: ампициллин, амоксициллин;
- Карбоксипенициллины: карбенициллин, тикарциллин, карфециллин;
- Уреидопенициллины: азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин;
- Ингибиторозащищенные:

  - амоксициллин/клавуланат,
  - ампициллин/сульбактам,
  - тикарциллин/клавуланат,
  - пиперациллин/тазобактам.

Биосинтетические

Биосинтетические (природные) пенициллины получают из культуральной среды, на которой произрастают определенные штаммы плесневых грибов (Penicillium), являющихся продуцентами пенициллина.

Полусинтетические

Полусинтетические пенициллины создаются путем ферментативного гидролиза плесневых грибов с последующей химической модификацией 6-аминопенициллановой кислоты, являющейся структурной основой природных пенициллинов.

Действуют пенициллины бактерицидно, оказывая влияние только на делящиеся микроорганизмы.

Антибактериальное действие связано с нарушением синтеза клеточной стенки бактерий – препятствуют образованию пептидных связей (мишень действия – фермент транспептидаза). Для бактерий характерно необычайно высокое внутреннее давление, поэтому ослабление клеточной стенки приводит к ее разрыву и, соответственно, гибели микроорганизмов.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Бактерицидное действие

На делящиеся микроорганизмы

Мишень действия – транспептидаза

Классификация полусинтетических пенициллинов

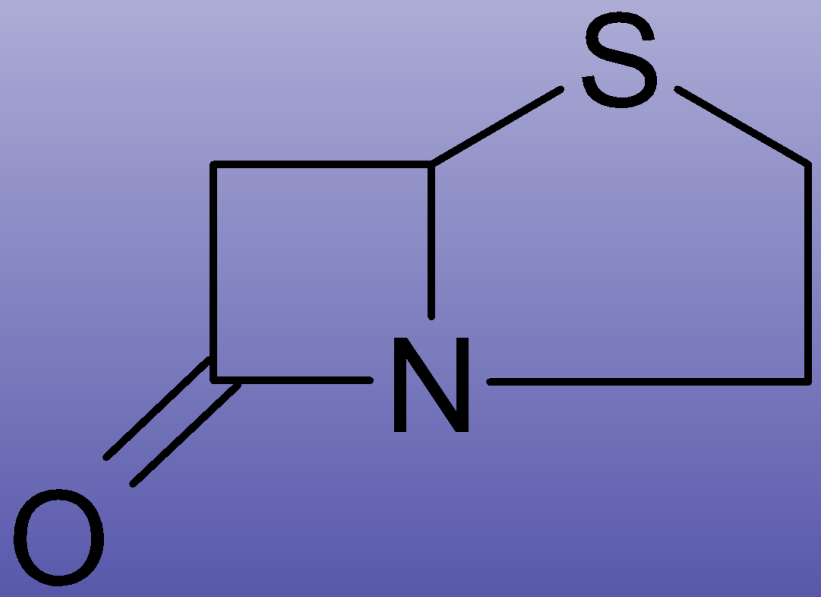
Пенициллиназоустойчивые	Оксациллин клоксациллин, диклоксациллин
Широкого спектра действия	Ампициллин, амоксициллин, азлоциллин, бикампициллин, карбенициллин, карфециллин, пиперациллин, тикарциллин
Широкого спектра с антисинегнойной активностью	Карбенициллин Тикарциллин Азлоциллин
Кислотоустойчивые (для энтерального)	Карбенициллин Карфециллин

Пенициллин - природное вещество, продуцируемое разными видами плесневого гриба пенициллиума (***Penicillium chrysogenum, notatum***), а также стрептомицетами. В результате жизнедеятельности этих грибов образуются различные виды пенициллина. В производственных условиях бензилпенициллин получают на жидких питательных средах – в ферментаторах.

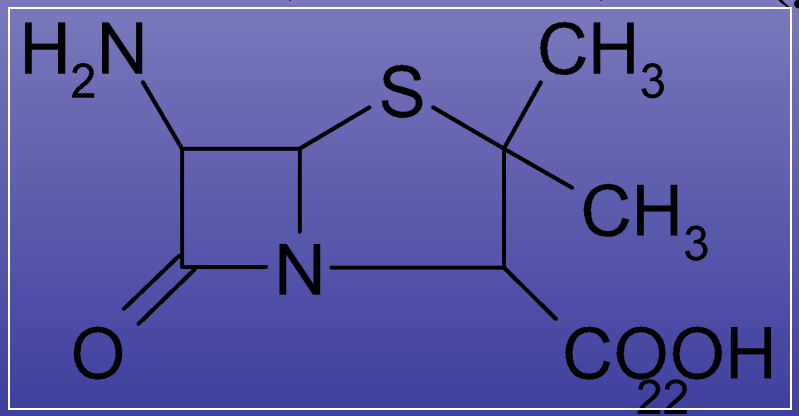
Активность препаратов пенициллина определяют биологическим путем по антибактериальному действию на определенный штамм золотистого стафилококка. За одну единицу действия (1 ЕД) принимают активность 0,5988 мкг химически чистой кристаллической натриевой соли бензилпенициллина.

Химическое строение

Гетероциклическим скелетом пенициллинов является пенам:



По химическому строению пенициллин представляет собой кислоту - 6-аминопенициллановая кислота (одноосновная кислота), неацилированный аналог пенициллинов – «пенициллиновое ядро». Это циклический дипептид (L-цистеин, D-валин) – два конденсированных гетероцикла: азетидиновый (бета-лактамный) и тиазолидиновый, имеющий общий (узловой) атом азота.



Механизм действия

Пенициллины (и все другие бета-лактамы) обладают бактерицидным эффектом в отношении микроорганизмов, находящихся в фазе роста.

Бета-лактамные антибиотики – полярные гидрофильные соединения, проникающие в клетки бактерий через **пориновые каналы** внешней мембраны.

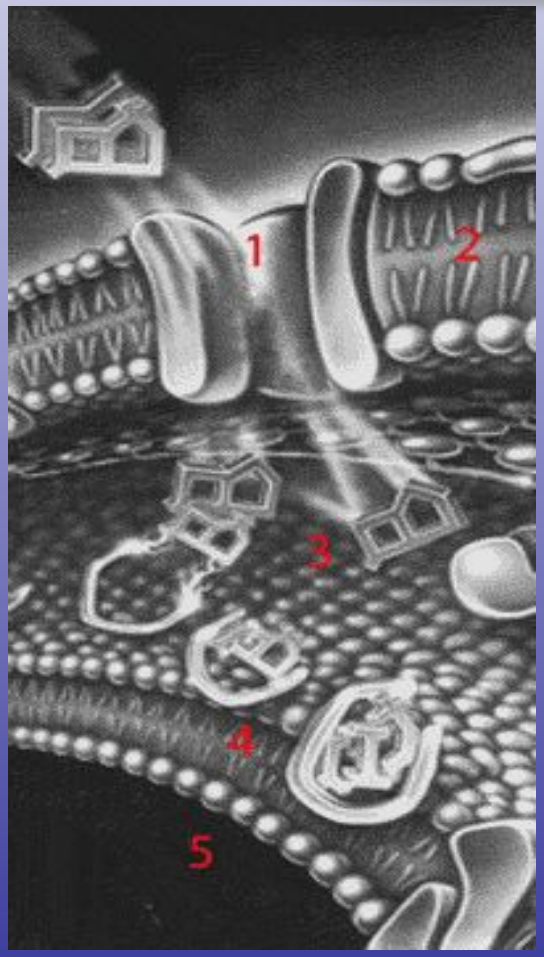
Механизм действия

Пориновые каналы

Основным компонентом внешней мембраны у *Pseudomonas aeruginosa*, как и у других грамотрицательных микроорганизмов, является липополисахаридный слой, практически непроницаемый для экзогенных гидрофильных веществ (моно- и дисахаридов, аминокислот, коротких пептидов), транспорт которых внутрь бактериальной клетки осуществляется через пориновые каналы. Пориновые каналы представляют собой воронкообразные белковые структуры (пориновые белки), встроенные в липополисахаридный слой.

Механизм действия

Пориновые каналы



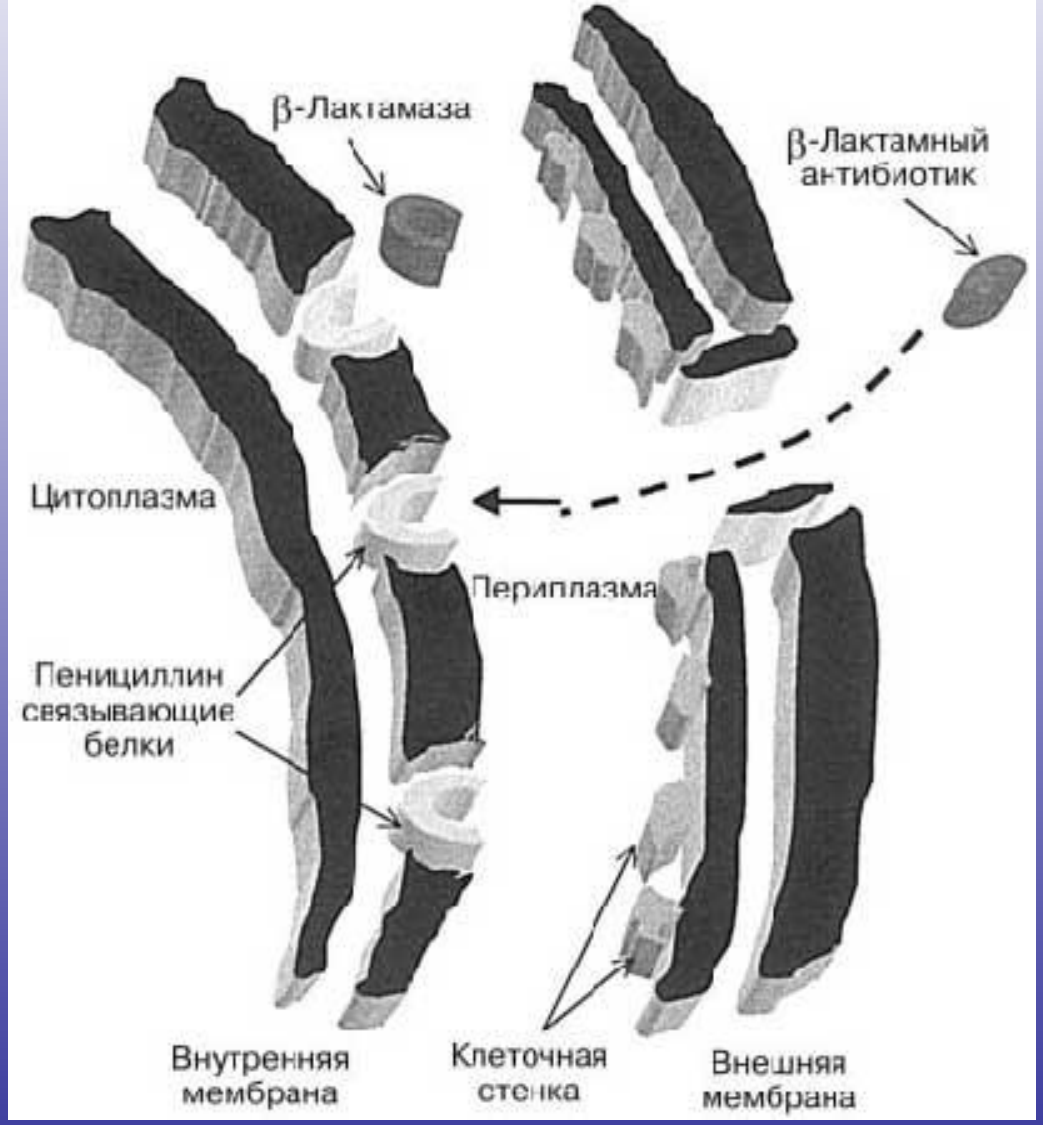
Схематическое изображение инактивации антибиотиков в периплазматическом пространстве клеточной стенки грамотрицательной бактерии.

1. **Тример поринового белка.**
2. **Наружная клеточная оболочка.**
3. **Периплазматическое пространство.**
4. **Внутренняя мембрана.**
5. **Цитоплазма.**

Механизм действия

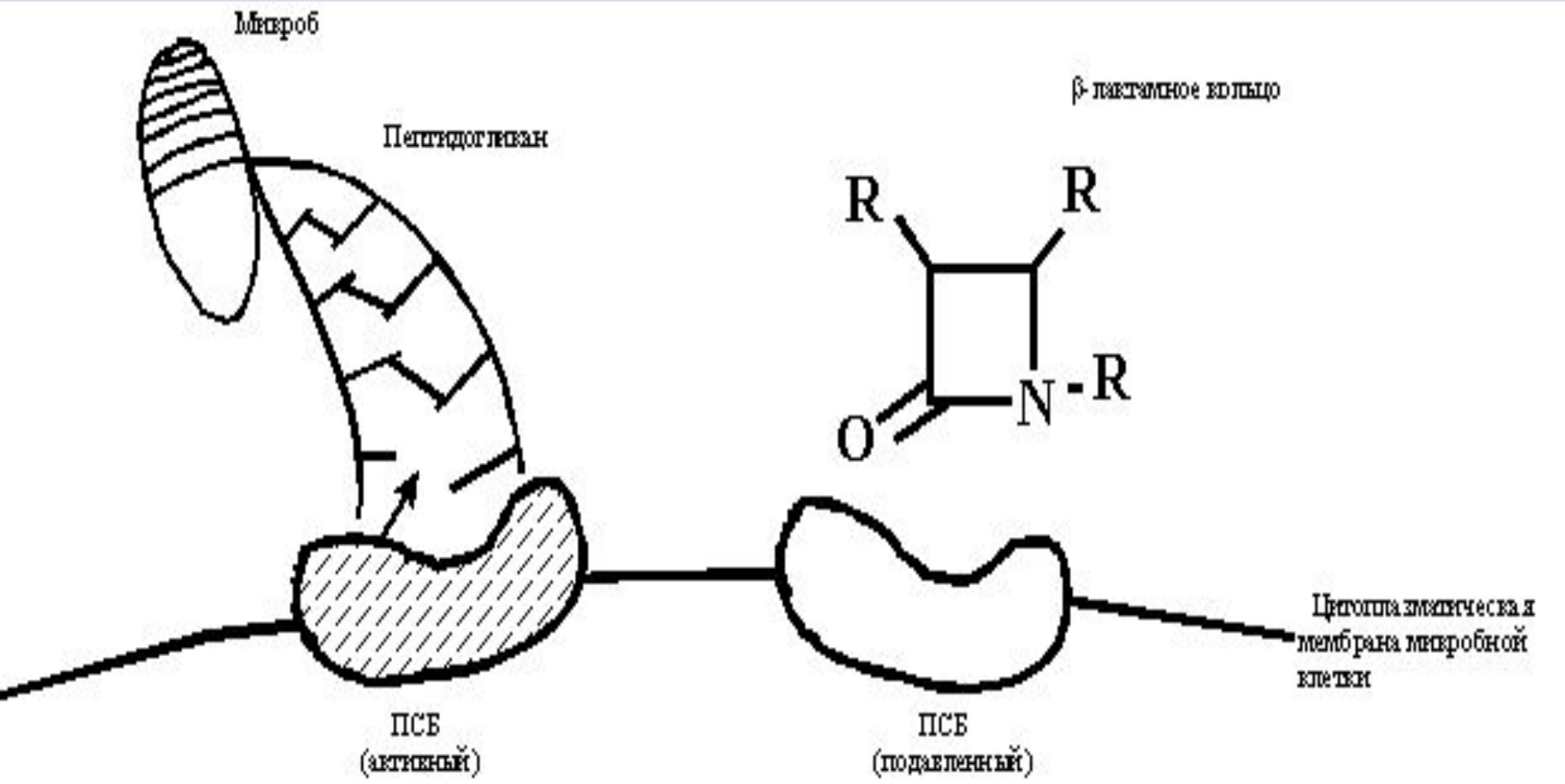
Мишень действия пенициллинов – пенициллиносвязывающие белки (ПСБ) бактерий, выполняющие роль ферментов (транспептидаз и карбоксипептидаз) на завершающем этапе синтеза пептидогликана – биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий – образовании пептидогликановых цепей внутренней мембраны бактериальной клетки.

Механизм действия



Взаимодействие бета-лактамного антибиотика и мишени в клетках грамотрицательных бактерий.

Механизм действия



Механизм действия

Обязательным компонентом наружной мембраны прокариотических микроорганизмов (кроме микоплазм) является пептидогликан, представляющий собой биологический полимер, состоящий из параллельных полисахаридных цепей. Пептидогликановый каркас приобретает жесткость при образовании между полисахаридными цепями поперечных сшивок. Поперечные сшивки образуются через аминокислотные мостики, замыкание сшивок осуществляют ферменты карбокси- и транспептидазы (ПСБ). Бета-лактамные антибиотики способны связываться с активным центром фермента и подавлять его функцию. Специфическая активность антибиотиков определяется наличием бета-лактамного кольца. Боковые радикалы определяют фармакокинетические особенности, устойчивость к действию бета-лактамаз и другие второстепенные свойства.

Механизм действия

Блокирование синтеза ПСБ ведет к прекращению деления и последующей гибели бактерий. Связывание бета-лактамного антибиотика с ПСБ происходит благодаря сродству бета-лактамной структуры к структуре активного центра ПСБ. В процессе связывания карбонильный углерод бета-лактама нуклеофильно атакуется группами активного центра ПСБ, и кольцо раскрывается. Т.о., интактность бета-лактамного кольца пенициллина является облигатным условием, хотя ациламидная связь в бета-лактаме должна быть достаточно лабильной для разрыва в процессе связывания.

Механизм действия

Поскольку пептидогликан и ПСБ у человека отсутствуют, специфическая токсичность в отношении макроорганизма для бета-лактамов нехарактерна.

Бактерицидная активность пенициллинов обусловлена:

- торможением синтеза ригидного слоя клеточной стенки;
- связыванием со специфическими рецепторами (ПСБ) ЦПМ;
- активацией аутолитических ферментов клеточной стенки.

Все это справедливо лишь при условии роста микроорганизма (во время синтеза ригидной оболочки).

Для преодоления широко распространенной среди микроорганизмов приобретенной устойчивости, связанной с продукцией особых ферментов – бета-лактамаз (расположены на наружной поверхности ЦПМ и/или в периплазматическом пространстве), разрушающих бета-лактамы до биологически неактивной пенициллановой кислоты, разработаны соединения, необратимо подавляющие активность этих ферментов (клавуланат, сульбактам, тазобактам).

Ингибиторы бета-лактамаз

Тазобактам

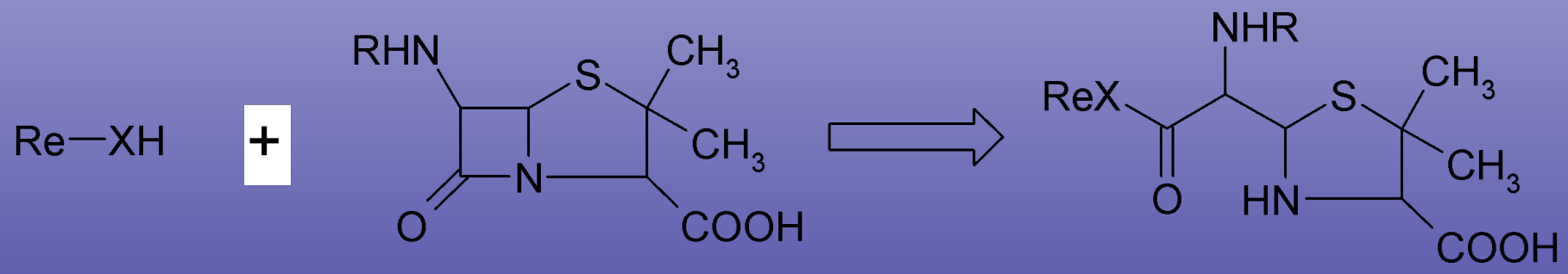
Сульбактам

Клавуланат

У Гр(-) бактерий бета-лактамазы локализованы в периплазматическом пространстве, а у Гр(+) свободно диффундируют в окружающую бактерии среду.

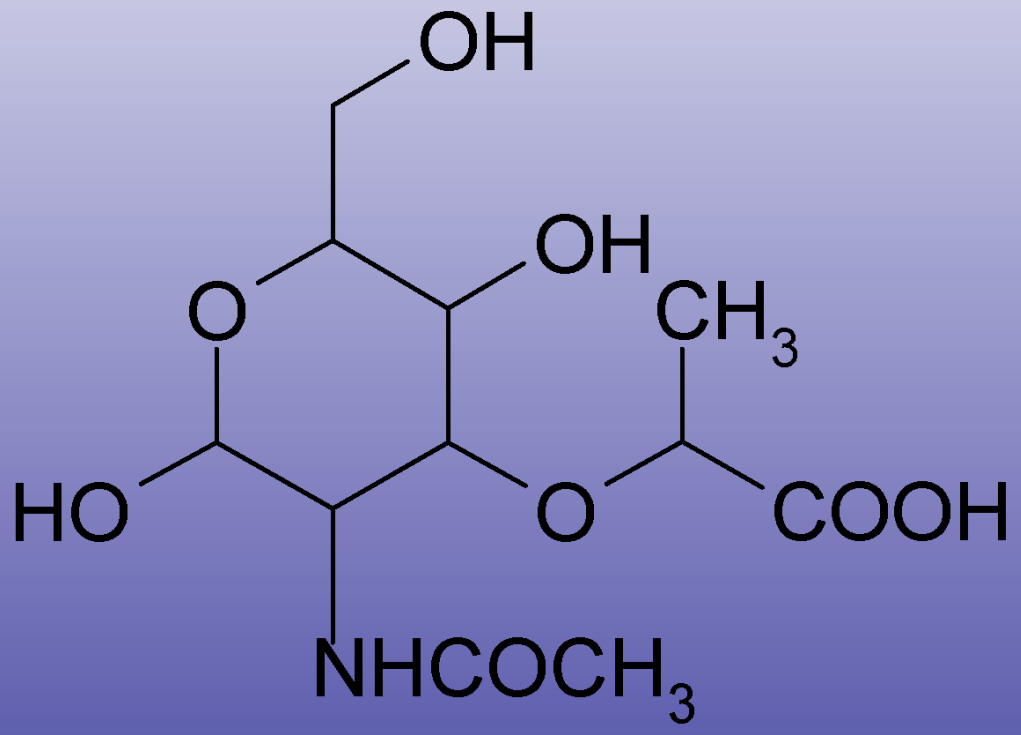
Химический аспект механизма действия

Пенициллины, действуя на мембранно-связанную транспептидазу (пептидогликотранспептидазу) цитоплазматической мембраны бактерий, необратимо ингибируют ее путем ацилирования за счет раскрытия бета-лактамного кольца. Образующийся тип связи – ковалентный, что объясняет необратимость реакции.



Раскрытие бета-лактамного цикла пенициллина при взаимодействии с рецептором (Re-X)

Отличие бактерий – основной компонент в составе клеточной стенки - **ацетилмураминовая кислота**:



Ацетилмураминовая кислота связывается с полипептидами на участках типа –CO-NH-CH(CH3)-CO-NH-CH(COR)-CH2-CH2-CO-NH-CH[(CH2)4NH2]-CO-.

И действие пенициллинов основано на блокаде включения образующихся ацетилмураминовых полипептидов в клеточную стенку. Пенициллин действует на мембранно-связанную транспептидазу ЦПМ, взаимодействуя сначала с D-аланил-D-аланиновой группировкой мономера, полимеризация которого и создает клеточную оболочку.

Этот мономер – пептидогликан состоит из описанного выше муропептида, связанного с углеводными компонентами. Создание полимера протекает ферментативно, опознавательным сигналом для фермента служит фрагмент D-аланина и фермент ацилируется сначала пептидогликанами.

Фермент + R-D-Ala-D-Ala → R-D-Ala-Фермент + D-Ala

Ингибирование именно этого процесса летально для микроорганизмов, а пенициллины выступают в качестве ацилирующих агентов по отношению к транспептидазной части фермента, причем ацилирование происходит за счет легко раскрывающегося бета-лактамного цикла.

Т.о., пенициллины являются антагонистами D-аланил-D-аланинов, причем необратимость их взаимодействия с транспептидазой обусловлена образованием прочной ковалентной связи.

РЕЗЮМЕ

Клеточная стенка у бактерий имеет жесткую структуру, она придает микроорганизмам форму и обеспечивает их защиту от разрушения. Ее основу составляет гетерополимер — **пептидогликан**, состоящий из полисахаридов и полипептидов. Его сетчатая структура с поперечными сшивками придает клеточной стенке прочность. В состав полисахаридов входят такие аминосахара как N-ацетилглюкозамин, а также N-ацетилмурамовая кислота, имеющаяся только у бактерий. С аминосахарами связаны короткие пептидные цепи, включающие некоторые L- и D-аминокислоты. У грамположительных бактерий клеточная стенка содержит 50–100 слоев пептидогликана, у грамотрицательных — 1–2 слоя.

РЕЗЮМЕ

В процессе биосинтеза пептидогликана участвуют около 30 бактериальных ферментов, этот процесс состоит из 3 этапов. Считают, что пенициллины нарушают поздние этапы синтеза клеточной стенки, препятствуя образованию пептидных связей за счет ингибирования фермента транспептидазы. **Транспептидаза** — один из пенициллинсвязывающих белков, с которыми взаимодействуют бета-лактамные антибиотики. К пенициллинсвязывающим белкам — ферментам, принимающим участие на конечных стадиях формирования клеточной стенки бактерий, помимо транспептидаз, относятся карбоксипептидазы и эндопептидазы. Они есть у всех бактерий (например, у *Staphylococcus aureus* их 4, у *Escherichia coli* — 7). Пенициллины связываются с этими белками с разной скоростью с образованием ковалентной связи. При этом происходит инактивация пенициллинсвязывающих белков, прочность клеточной стенки бактерий нарушается и клетки подвергаются лизису.

Нерастущие, «покоящиеся» клетки не затрагиваются пенициллинами. С нарушением синтеза клеточной оболочки под действием пенициллина связано образование у бактерий так называемых L-форм.

Бета-лактамазы

Гидролизуют бета-лактамный цикл и инактивируют пенициллины (лишают способности выступать антибиотик в качестве ацилирующих агентов). Бета-лактамазный механизм резистентности микроорганизмов является наиболее действенным и распространенным. По локализации кодирующих их генов в микробной клетке подразделяются на хромосомные и плазмидные.

По субстратной специфичности: пенициллиназы, цефалоспориназы, бета-лактамазы широкого и расширенного спектра действия.

Бета-лактамазы

Бета-лактамазы расширенного спектра действия:

Бактериальные ферменты, вырабатываемые микроорганизмами семейства Enterobacteriaceae (в основном K.pneumoniae, E.coli, реже другими энтеробактериями), способные инактивировать бета-лактамные антибиотики различных классов, включая пенициллины и цефалоспороины I-IV поколений, кроме цефамицинов (цефокситин, цефотетан) и карбапенемов.

Бета-лактамазы

Бета-лактамазы широкого спектра действия:

Бактериальные ферменты, вырабатываемые в основном представителями семейства Enterobacteriaceae и некоторыми неферментирующими бактериями, способные инактивировать пенициллины, включая аминопенициллины, антисинегнойные пенициллины (карбенициллин, пиперациллин и др.), цефалоспорины I и отчасти II (цефаклор) поколений.

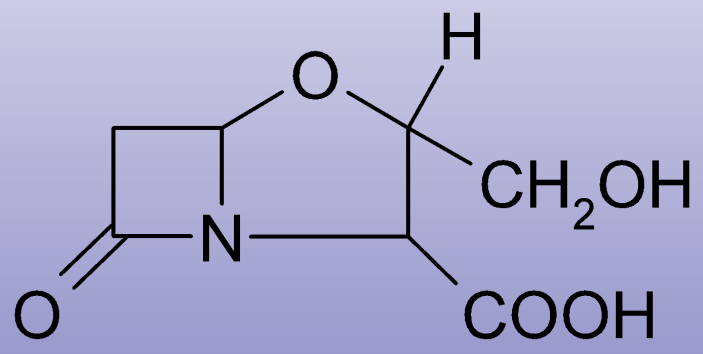
Бета-лактамазы

К практически важным свойствам бета-лактамаз относятся:

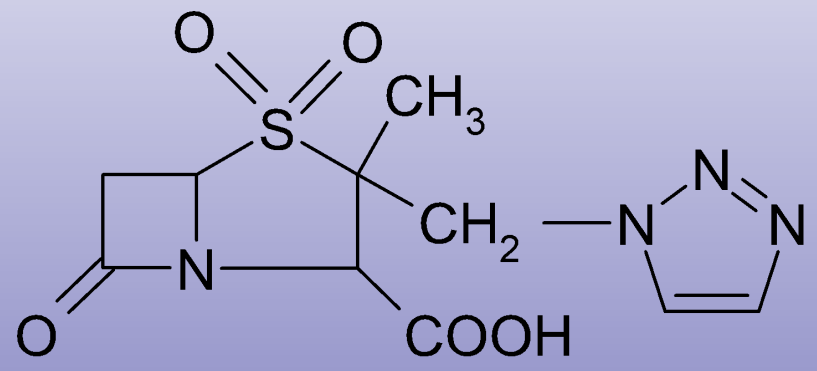
- **Субстратный профиль** (способность к преимущественному гидролизу тех или иных БЛА, например пенициллинов или цефалоспоринов или тех и других в равной степени).
- **Локализация кодирующих генов** (плазмидная или хромосомная). Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной 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).

Специфические ингибиторы бета-лактамаз

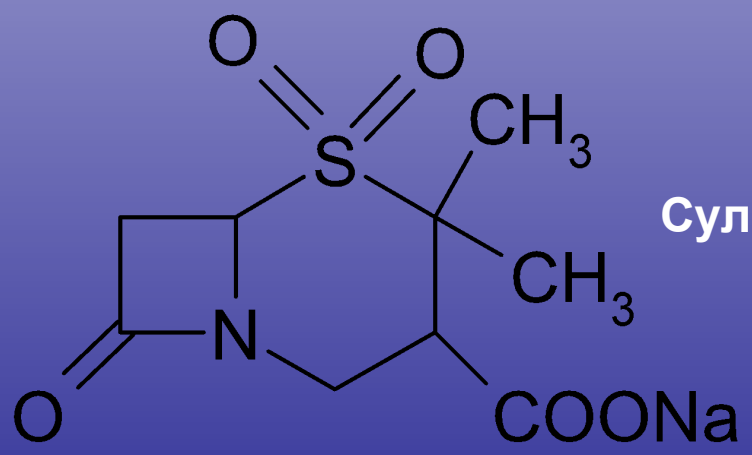
Специфические ингибиторы бета-лактамаз



Клавуланат



Тазобактам

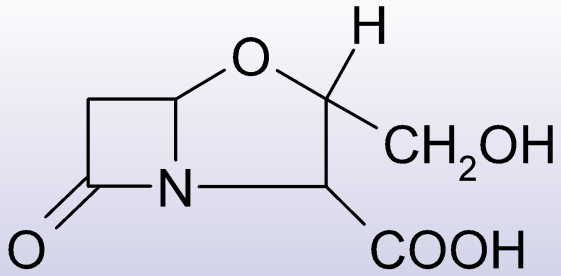


Сульбактам-натрий

Специфические ингибиторы бета-лактамаз

Данные вещества, подобно бета-лактамным антибиотикам, содержат лактамное кольцо. Они «захватываются» бета-лактамазами, вследствие чего происходит необратимое ингибирование этих ферментов и при сочетании их с антибиотиками последние имеют возможность полностью проявлять свое антимикробное действие; их активность и спектр антибактериального эффекта даже несколько увеличиваются.

Специфические ингибиторы бета-лактамаз



Сами ингибиторы бета-лактамаз обладают слабой антибактериальной активностью. Наиболее эффективным неконкурентным ингибитором бета-лактамаз различной этиологии является клавулановая кислота, получаемая биосинтетически. Будучи малоактивным антибиотиком, она находит широкое применение для борьбы с бета-лактамазной резистентностью микроорганизмов. Гетероциклический скелет клавулановой кислоты – клавам.

Биосинтетические пенициллины

Бензилпенициллина натриевая соль

Benzylpenicillinum-natrium, пенициллин G, или просто пенициллин.

Форма выпуска

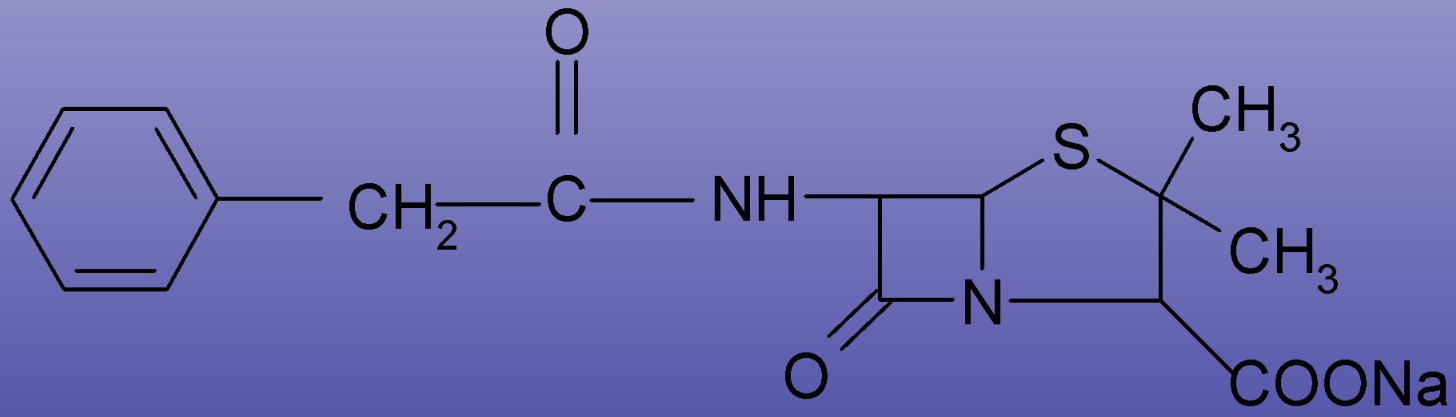
Порошок для приготовления инъекционных растворов во флаконах по 250000, 500000, 1000000, 5000000, 10000000 ЕД.

Теоретически активность натриевой соли равна 1670ЕД в 1мг, практически препарат выпускается активностью не менее 1600ЕД в 1мг.

Бензилпенициллина натриевая соль

Химическое строение

Бензилпенициллин является одноосновной кислотой, в структуру которой входят бета-лактамный и тиазолидиновый циклы. Является циклическим дипептидом (L-цистеин и D-валин).



Бензилпенициллина натриевая соль

Спектр антибактериальной активности

Гр (+)	Стафилококки Коринебактерии дифтерии Стрептококки Анаэробные спорообразующие палочки Пневмококки (газовой гангрены и столбняка) Энтерококки Bacillus Палочки сибирской язвы
Гр (-) кокки	Гонококк Менингококк
Прочие	Спирохеты Актиномицеты Листерии (L.monocytogenes) Эризипелотрикс (E.rhusiopathiae)

Бета-лактамные антибиотики

ШИРОКИЙ СПЕКТР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Бензилпенициллина натриевая соль

Резистентность

Не действует на большинство грамотрицательных бактерий, риккетсии, вирусы, простейшие, грибы; штаммы стафилококков, продуцирующие бета-лактамазы; бактерии кишечной группы, синегнойную палочку.

Приобретенная резистентность к бензилпенициллину чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана с продукцией бета-лактамаз (частота распространения 60-80%) или наличием дополнительного пенициллиносвязывающего белка. В последние годы отмечается рост устойчивости гонококков.

Бензилпенициллина натриевая соль

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Плохо абсорбируется в ЖКТ.
- Разрушается в кислой среде желудка и пенициллиназой, продуцируемой микрофлорой кишечника, поэтому применяется только парентерально.
- При внутримышечном введении быстро всасывается в кровь и хорошо проникает в ткани и жидкие среды организма. Cmax = 30-60 мин.
- В цереброспинальую жидкость проникает в незначительных количествах, однако при воспалении мозговых оболочек его концентрация в ликворе повышается.

Бензилпенициллина натриевая соль

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- При подкожных инъекциях скорость абсорбции непостоянна, Cmax в среднем через 60 мин. Через 3-4 часа после подкожной или внутримышечной инъекции в плазме крови обнаруживаются следовые концентрации антибиотика, поэтому для поддержания терапевтических концентраций препарата в крови необходимо производить инъекции каждые 3-4 часа.
- При внутривенном введении концентрация препарата в крови быстро снижается.
- Элиминация преимущественно ренальная в неизмененном виде.

Бензилпенициллина натриевая соль

ПОКАЗАНИЯ

При инфекциях, вызванных чувствительными к бензилпенициллину микроорганизмами (г.о. стрептококками, менингококками и пневмококками): пневмонии, остром и подостром септическом эндокардите, раневых инфекциях, гнойных инфекциях кожи и мягких тканей, гнойном плеврите, перитоните, цистите, септицемии и пиемии, остром и хроническом остеомиелите, разных форм ангин, дифтерии, рожистом воспалении, гнойно-воспалительной патологии в акушерско-гинекологической и ЛОР-практике, при воспалительных заболеваниях глаз, менингите, скарлатине, гонорее, сифилисе, сибирской язве, актиномикозе легких, газовой гангрене, лептоспирозе, клещевом боррелиозе и других инфекционных заболеваниях.

Бензилпенициллина натриевая соль

Применение

Бензилпенициллина натриевую соль вводят в виде растворов подкожно, внутримышечно, при необходимости – внутривенно или в полости (плевральную, брюшную и т.д.). При легочной патологии используется также ингаляционно, при заболеваниях глаз – в виде глазных капель и субконъюнктивально.

Из всех препаратов бензилпенициллина только натриевую соль можно вводить эндолюмбально. Другие препараты пенициллина так не используются.

Бензилпенициллина натриевая соль

Внутримышечное введение бензилпенициллина является наиболее распространенным. Для внутримышечного введения препарат готовят ex tempore, добавляя к содержимому флакона 1-3 мл стерильной воды для инъекций, изотонического раствора натрия хлорида или 0,5% раствора новокаина. Добавление последнего обеспечивает пролонгацию эффекта. Растворы бензилпенициллина в растворе новокаина иногда становятся мутными ввиду образования новокаиновой соли бензилпенициллина. Однако это не является препятствием для внутримышечного введения.

Внутривенно (болюсно или капельно) вводится при тяжелом течении заболевания (менингит, сепсис и др.).

NCPC
PENICILLIN SODIUM
FOR I.M. AND I.V. USE.
Store in a cool, dry place.

1 000 000 ЕД
СТЕРИЛЬНО
ГОДЕН ДО

Бензилпенициллина натриевая соль

Взрослым вводится по 2 000 000-12 000 000 ЕД в сутки (в 4-6 приемов); при менингите, эндокардите и газовой гангрене – внутривенно 18 000 000-24 000 000 ЕД в сутки (в 6 приемов). Растворы используются сразу после приготовления, добавление других препаратов к ним недопустимо.

Эндолюмбальное введение бензилпенициллина натриевой соли проводится при гнойных заболеваниях головного и спинного мозга, мозговых оболочек. Назначается по 5 000 - 10 000 ЕД. Препарат разводится в стерильной воде для инъекций или в изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 1000 ЕД/мл. Перед инъекцией из спинномозгового канала извлекают 5-10 мл (в зависимости от уровня внутричерепного давления) ликвора и добавляют его к раствору препарата в равном соотношении. Вводят медленно (1мл/мин) обычно 1 раз в сутки в течение 2-3 дней, после чего переходят на внутримышечное введение.

Бензилпенициллина натриевая соль

Реестр побочных эффектов

- Головная боль, повышение температуры тела, экзантема, боли в суставах, эозинофилия, ангионевротический отек, анафилактический шок.
- При ингаляционном введении фарингиты и ларингиты аллергического характера, приступы бронхиальной астмы.
- Использование препарата в очень больших дозах, особенно при эндолюмбальном введении, может сопровождаться нейротоксическими явлениями: тошнота, рвота, повышение рефлекторной возбудимости, симптомы менингизма, судороги, кома.
- При наличии выраженных аллергических реакций назначаются адреналин, глюкокортикостероиды, антигистаминные средства, кальция хлорид. Возможно введение пенициллиназы (1 000 000 ЕД).

Пенициллины и другие бета-лактамные антибиотики вызывают лекарственную аллергию чаще других лекарственных средств.

Распространенность аллергии к пенициллинам составляет, по разным данным, от 0,75 до 8%, анафилактические реакции на эти препараты отмечаются лишь в 0,01% случаев. Чаще всего аллергия к пенициллинам встречается в возрасте 20-49 лет.