

АО «Медицинский университет Астана»
Кафедра клинической фармакологии

В- лактамные антибиотики их применение в акушерской и гинекологической практике. Влияние на плод.



Подготовила: Мисик К.
Группа 608- АиГ
Проверила: ассистент Ихамбаева А.Н.

Астана 2018 г

План:

1. Введение. Понятие «Антибиотики»
2. Классификация β -лактамов АБ
3. Механизм действия
4. Пенициллины
5. Цефалоспорины
6. Карбапенемы
7. Монобактамы
8. Заключение
9. Список использованной литературы



Антибиотики- продукты жизнедеятельности живых клеток- микроорганизмов (большой частью микробов).

Антибиотики

```
graph TD; A[Антибиотики] --> B[Бактериостатики-подавляющие размножение бактерий.]; A --> C[Бактериоцидные-вызывающие их гибель.]; B --> B1[1. Макролиды]; B --> B2[2. Клиндамицин]; B --> B3[3. Стрептограмин]; B --> B4[4. Хлорамфеникол]; B --> B5[5. Тетрациклины]; C --> C1[1. В-лактамы]; C --> C2[2. Аминогликозиды]; C --> C3[3. Фторхинолоны]; C --> C4[4. Гликопептиды];
```

Бактериостатики-подавляющие размножение бактерий .

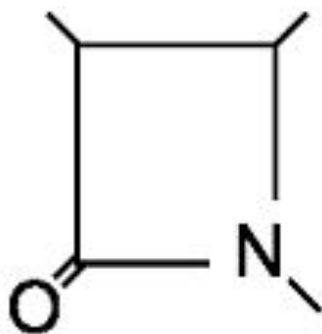
1. Макролиды
2. Клиндамицин
3. Стрептограмин
4. Хлорамфеникол
5. Тетрациклины

Бактериоцидные-вызывающие их гибель.

1. В-лактамы
2. Аминогликозиды
3. Фторхинолоны
4. Гликопептиды

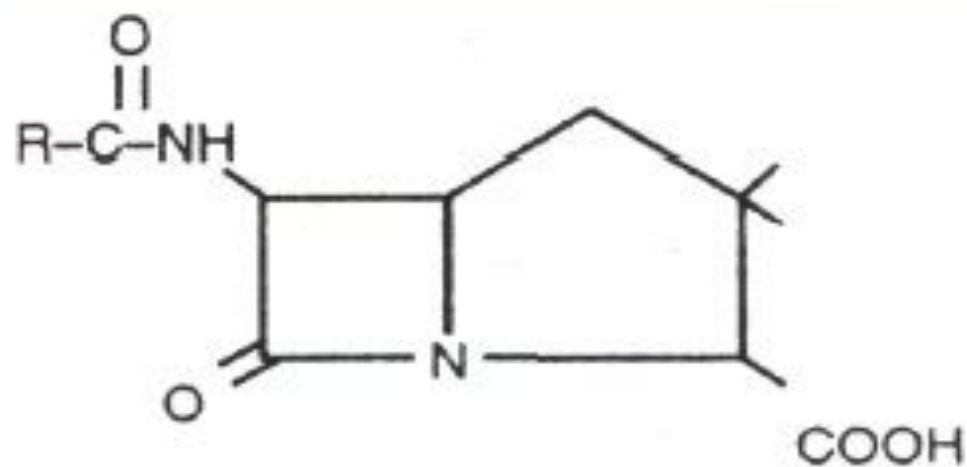
В-лактамыные антибиотики — группа антибиотиков, которые объединяет наличие в структуре β -лактамного кольца.

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

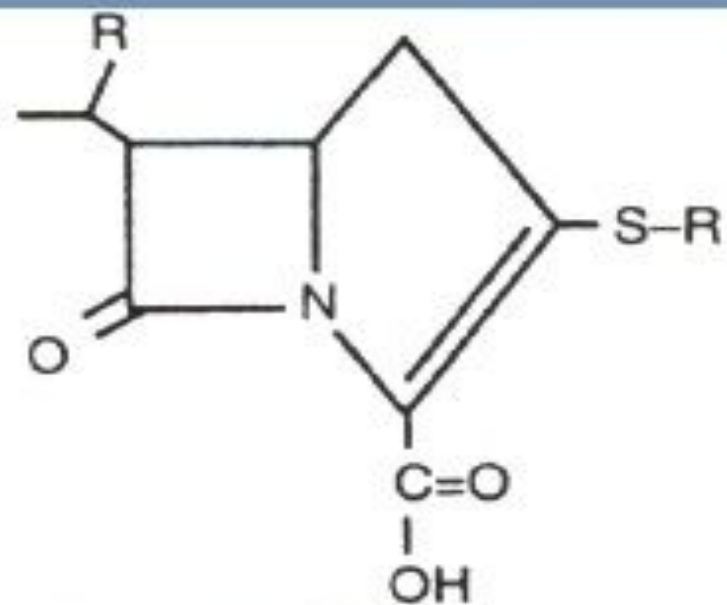


β -Лактамыное кольцо

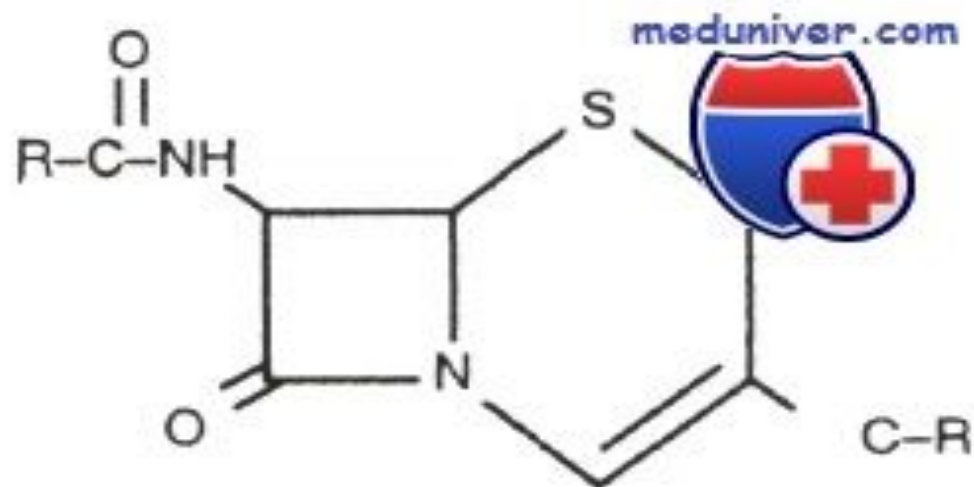
Бета-лактамы антибиотики



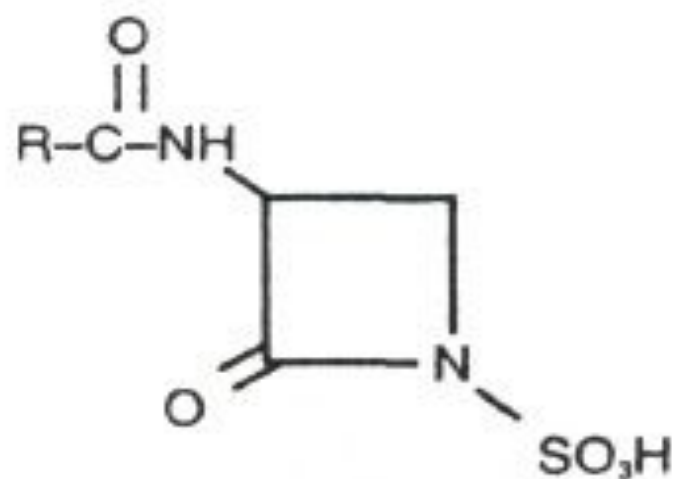
ПЕНИЦИЛЛИНЫ



КАРБАПЕНЕМЫ



ЦЕФАЛОСПОРИНЫ



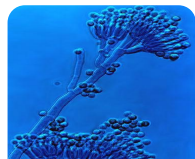
МОНОБАКТАМЫ



Классификация:

- Пенициллины: Оксациллин, Ампициллин, Амоксициллин.
- Цефалоспорины: I: Цефазолин, Цефаликсин. II: Цефуроксим. III: Цефтазидим, Цефтриаксон, Цефатаксим. IV Цефпиром.
- Монобактамы: Азтреонам.
- Карбапенемы: Имапенем, Меропенем.

Некоторые этапы исследования и индустрии бета-лактамных антибиотиков



1929
Открытие пенициллина



1941-1943 Разработка технологий ферментации *P.chrysogenum*



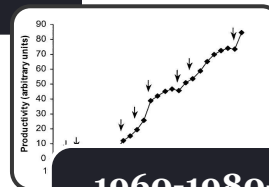
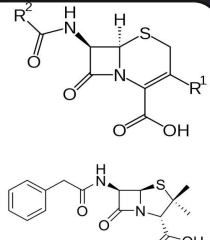
1945 Нобелевская премия по медицине - Флеминг, Флори, Чейн



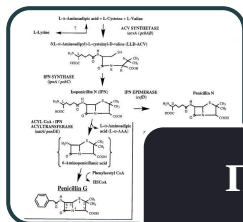
1945, 1955 Открытие цефалоспорины



1964 Нобелевская премия по химии, Дороти Холджкин



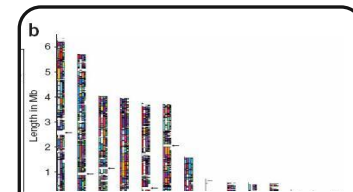
1960-1980-ые
Селекция промышленных штаммов – продуцентов



1987-1991
Первые работы по генетической инженерии *P.chrysogenum*, *A.chrysogenum*



2001 Промышленное производство 7-АДЦК с помощью рекомбинантного штамма *P.chrysogenum*



2008
Расшифрован геном *P.chrysogenum*

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

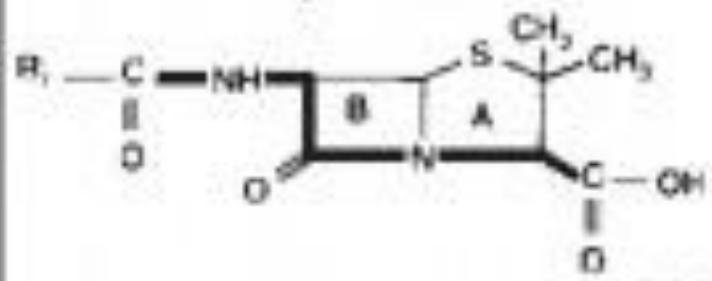
Благодаря способности связываться с пенициллином (и другими БЛА) эти ферменты получили второе название - **пенициллинсвязывающие белки (ПСБ)**. Молекулы ПСБ жестко связаны с цитоплазматической мембраной микробной клетки, они осуществляют образование поперечных сшивок.

Связывание БЛА с ПСБ 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 ПСБ**.

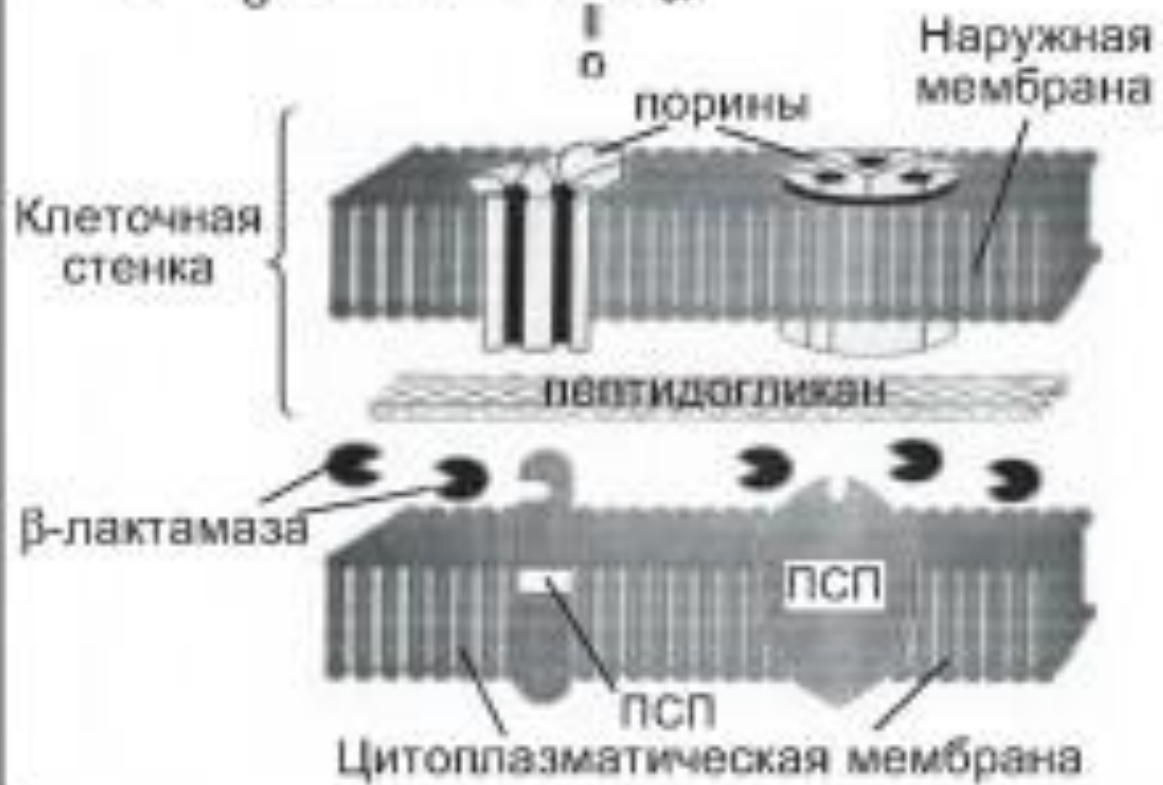
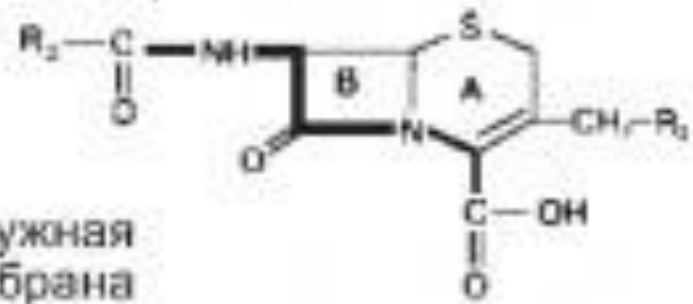


МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ

ПЕНИЦИЛЛИНЫ



ЦЕФАЛОСПОРИНЫ



Бактерицидное:
необратимое ингибирование транспептидазы (фермента реакции транспептидирования) вследствие сходства их структуры с D-аланил-D-аланин-пептидной цепью пептидогликана

Общие побочные эффекты:

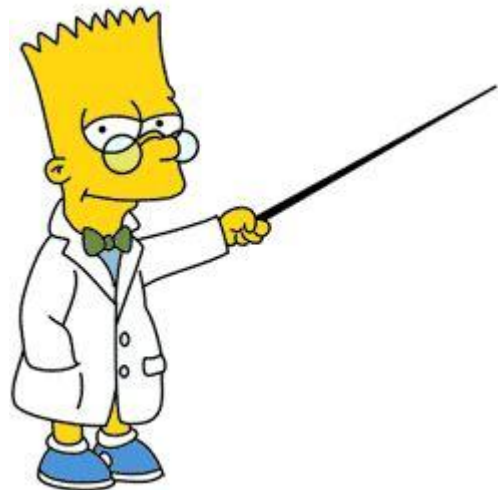
- Аллергические реакции
- Резистентность микроорганизмов к АБ
- Реакцию бактериолиза
- Дисбактериоз
- Токсические эффекты АБ



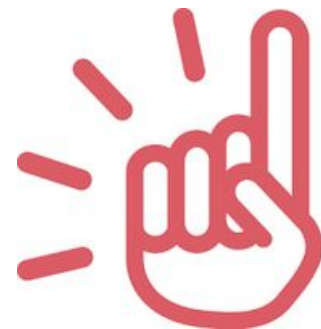
Принципы рациональной антибиотикотерапии:

- Рациональный выбор АБ с учетом клиники заболевания, возраста, веса, переносимости препарата.
- Определение чувствительности возбудителя
- Использовать оптимальный способ введения АБ должен быть не менее 7-10 дней. Курс должен быть непрерывный.
- Необходимо использовать максимально терапевтические дозы АБ, чтобы избежать резистентности микроорганизмов.
- Постоянный бактериологический контроль.





N.B! Если антибиотик не даёт ожидаемого эффекта, вызывает аллергическую реакцию, побочные эффекты или препарат обладает кумулятивной токсичностью - следует заменить его на антибиотик другого поколения или другой группы.





Penicillin

Пенициллины

Самые первые биосинтетические АБ, полученные из плесневых грибков. Менее токсичные, но чаще вызывают аллергические реакции.

1. Пеницилиназоустойчивые антистафилококковые: Оксациллин.
2. Широкого спектра : Ампициллин, Амоксициллин.
3. Антисинегнойные: Карбенциллин.
4. Ингибитор-защищенные пенициллины: Амоксиклав, Панклав, Уназин.

№	Наименование	В KZ	FDA	Примечание:
	Пенициллиназоустойчивые антистафилококковые			Проникает в грудное молоко. Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Препарат второго ряда при лечении хламидиоза у беременных. Для окончательно вывода об эффективности требуются дальнейшие исследования.
1	Оксициллин	*	B	
	Широкого спектра			
1	Амоксициллин	*	B	
2	Ампициллин	*	B	
	Антисинегнойные			
1	Карбенциллин	*	C	
	Ингибитор-защищенные пенициллины			
1	Уназин	*	C	
2	Амоксиклав	*	A	
3	Панклав	*	B	

Показания к применению:

- бронхит, пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого
- - синусит, тонзиллит, средний отит
- - холангит, холецистит
- - кишечные инфекции, брюшной тиф, паратиф
- - пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, простатит
- - цервицит, сальпингит, сальпингоофорит, tuboовариальный абсцесс, эндометрит, бактериальный вагинит, послеродовой сепсис, пельвиоперитонит
- - гонорея
- - рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы, абсцесс, флегмона, раневая инфекция
- - остеомиелит
- - эндокардит
- - менингит
- - послеоперационные инфекции, перитонит, профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в хирургии
- - инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к амоксициллину штаммами микроорганизмов

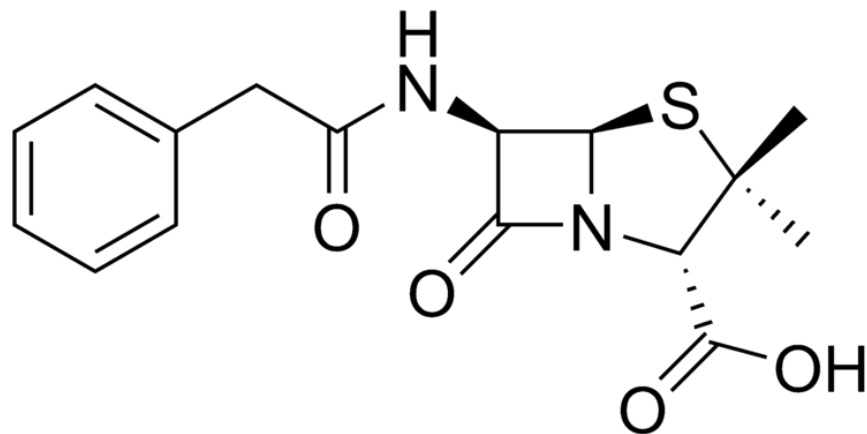
- неустойчивость к бета-лактамазам
- незначительная абсорбция в желудке (обуславливает необходимость инъекционных путей введения)
- низкая активность в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов
- кратковременное действие 3-4 часа
- плохо проникает через ГЭБ

Показания: инфекции, вызванные стрептококками, менингококками; препарат выбора при лечении дифтерии, газовой гангрены, лептоспироза, болезни Лайма.

Побочные эффекты: для натриевой соли - снижение насосной функции миокарда; для калиевой соли - аритмии, остановка сердца

Противопоказания: эпилепсия, аритмии, гиперчувствительность

Природные
пенициллины.
Бензилпенициллин

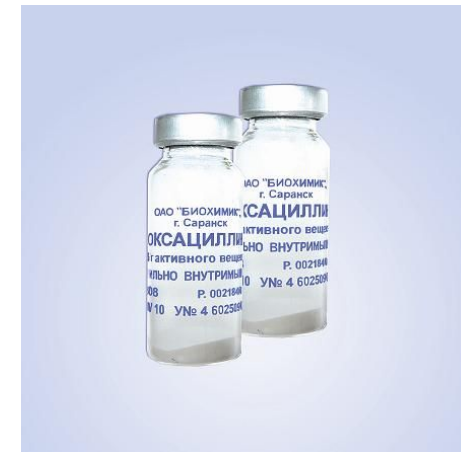
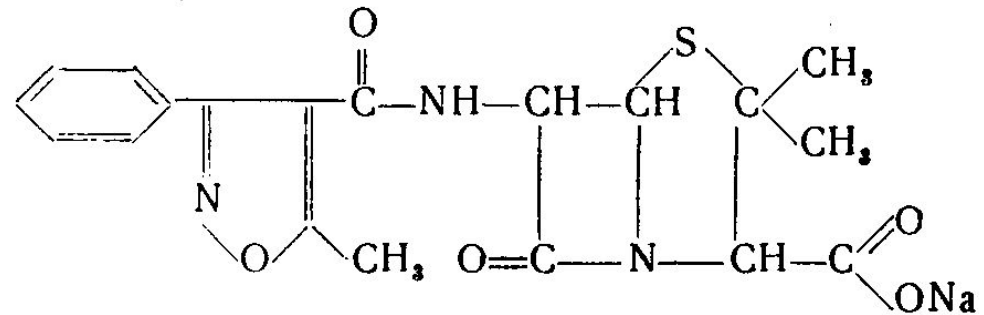


- не проявляет активности в отношении грамотрицательных бактерий (кроме *Neisseria spp.*), анаэробов
- устойчивость к пенициллиназе
- содержится в крови в терапевтической концентрации в течение 4–6 часов.

Показания: лечение стафилококковых инфекций (пневмония, остеомиелит, инфекции мочевых путей, холецистит, послеоперационные раневые инфекции, абсцессы, флегмоны)

Побочные эффекты: аллергическая реакция, диспепсия, гепатотоксическое действие, кандидозы

Противопоказания: гиперчувствительность, беременность (с осторожностью)



Изоксазолпенициллины

Оксациллин

Аминопенициллины

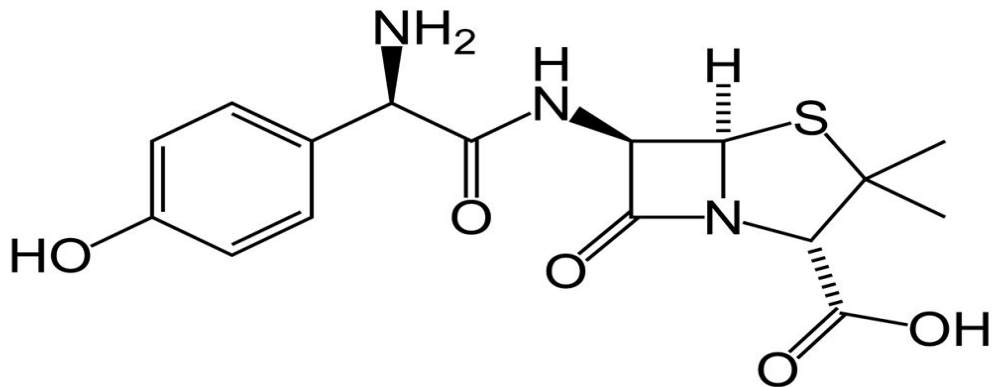
Амоксициллин

- при приеме внутрь более быстро и хорошо всасывается в кишечнике (75–90%)
- хорошо проникает бронхолегочную систему, где его концентрации в 2 раза превышают концентрации в крови
- кратность назначения комбинированных препаратов — 2–3 раза в сутки
- разрушаются бета-лактамазами как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий

Показания: инфекции верхних дыхательных путей и лор-органов, инфекции почек и мочевыводящих путей, инфекции ЖКТ, эрадикация *Helicobacter pylori*, менингит

Побочные эффекты: развитие «ампициллиновой» сыпи, представляющей собой макулопапулезную сыпь неаллергической природы, которая быстро проходит при отмене препарата

Противопоказания: инфекционный мононуклеоз



Способ применения и дозы

- При внутривенном (в/в) введении (дозы приведены в пересчете на амоксициллин) взрослым и подросткам старше 12 лет вводят по 1,0 г 2-3 раза в сутки.
- Для внутримышечного (в/м) и внутривенного (в/в) введения содержимое флакона растворяют стерильной водой для инъекций в объеме 5 мл. В/в струйно вводят медленно в течение 3 - 5 мин.
- Приготовленный раствор используется в течение 15 мин после приготовления, не использованная часть раствора после указанного периода времени уничтожается.
- Для в/в инфузионного введения содержимое флакона растворяют в адекватном объеме 5% раствора декстрозы, 0,9% раствора NaCl для инъекций, лактированном растворе Рингера и вводят в течение 15-60 мин.

Побочные действия

- *Часто*

- тошнота, рвота, нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз), диарея, псевдомембранозный колит
- крапивница, отек Квинке
- кандидомикоз, развитие суперинфекции
- обратимое увеличение протромбинового времени
- судороги, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью (при парентеральном введении высоких доз препарата)

- *Редко*

- мультиформная экссудативная эритема, анафилактический шок ангионевротический отек

В единичных случаях

- холестатическая желтуха, гепатит
- флебит в месте в/в введения
- эксфолиативный дерматит, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона)

Противопоказания

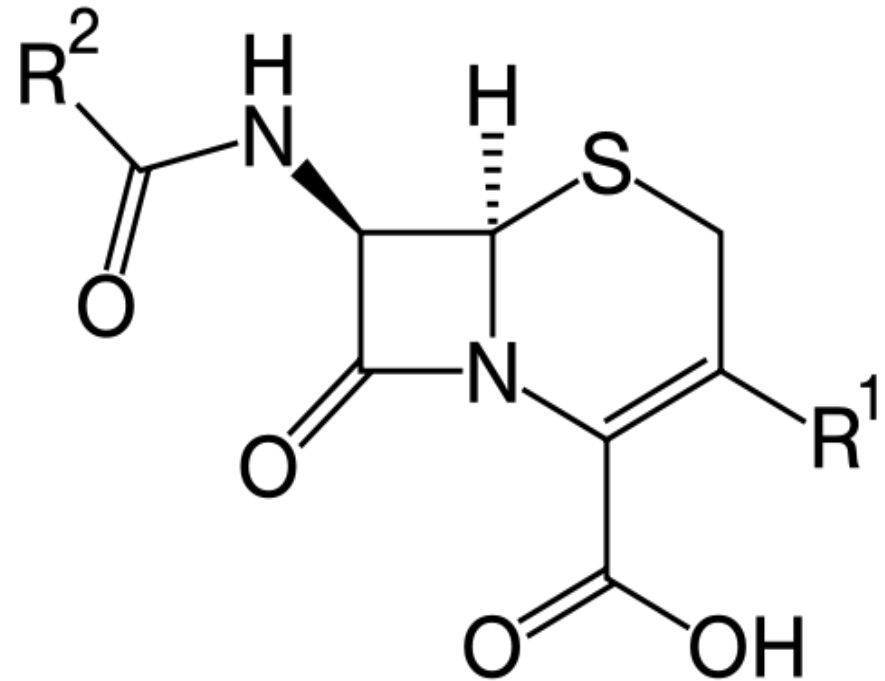
- гиперчувствительность к препарату и другим бета-лактамам антибиотикам
- инфекционный мононуклеоз (в т.ч. при появлении кореподобной сыпи)
- неспецифический язвенный колит (в т.ч. связанный с приемом антибиотиков)
- беременность и период лактации
- пациентам, в анамнезе которых наблюдались аллергические реакции на пенициллины или ингибиторы β -лактамаз

С осторожностью: тяжелая печеночная недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта, хроническая почечная недостаточность, пожилой возраст (в связи с возможной почечной недостаточностью).

Цефалоспорины



- Цефалоспорины — антибиотики, в основе химического строения которых лежит 7-аминоцефалоспориновая кислота. Основными особенностями цефалоспоринов являются:
 - - широкий спектр действия
 - - высокая бактерицидность
 - - относительно большая, по сравнению с пеницилинами, резистентность по отношению к бета-лактамазам



- **I поколение:** высокая антистафилококковая активность, в том числе против пенициллиназообразующих, устойчивых к бензилпенициллину штаммов, в отношении всех видов стрептококков (за исключением энтерококков), гонококк
- **II поколение:** также обладают высокой антистафилококковой активностью, в том числе в отношении пенициллиноустойчивых штаммов; высокоактивны в отношении эшерихий, клебсиелл, протеев.
- **III поколение:** Высокоэффективны в отношении грамотрицательной флоры, понижают через ГЭБ и плацентарный барьер.

	Наименование:	В KZ	FDA	Примечание:
	I Поколения			<p>Проникает через плаценту. Адекватные и хорошо контролируемые исследования у человека не проводились. У животных не вызывал нарушения со стороны плода. Проникает в грудное молоко, обычно в низких концентрациях. Осложнения не зарегистрированы</p>
	Цефазолин	*	B	
	II Поколения			
	Цефуросксим	*	B	
	III Поколения			
	Цефтриаксон	*	B	
	IV Поколения			
	Цефпиром	*	B	

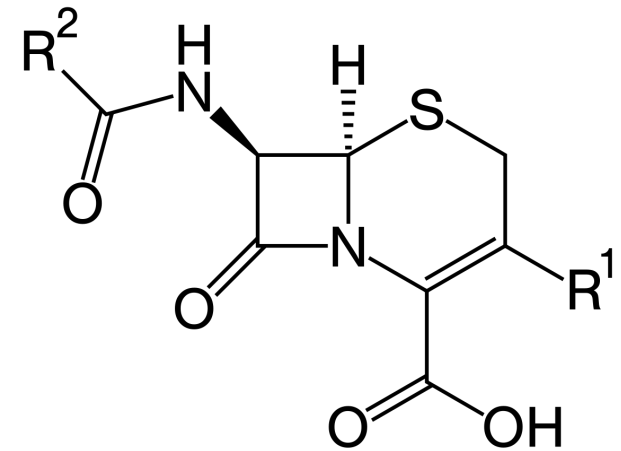
-Цефалоспорины первого поколения.

-Большинство грамположительных бактерий.

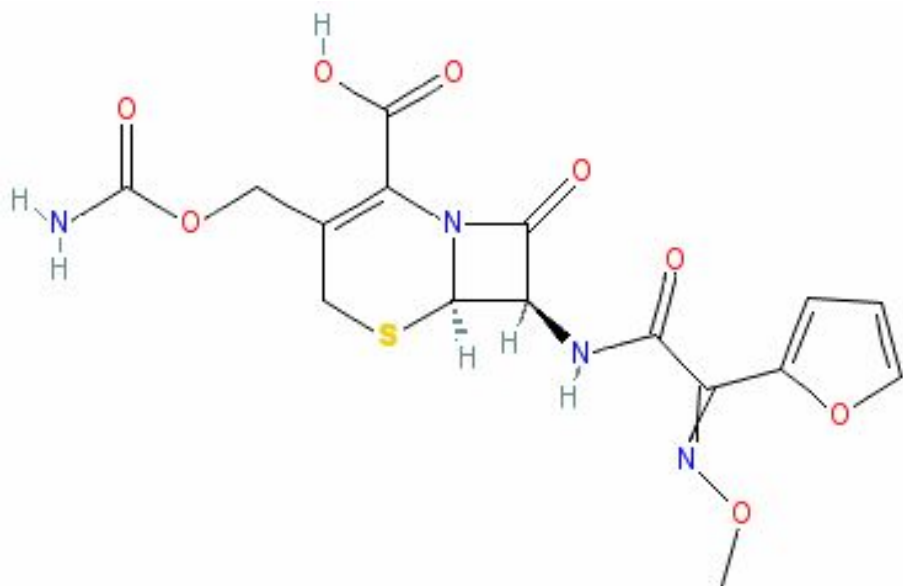
Противоказания:

Гиперчувствительность *С* осторожностью!
Почечная недостаточность, заболевания кишечника (в том числе колит в анамнезе), беременность, кормление грудью, детский возраст до 1 года, порфирия.

-Побочные эффекты: Реакции гиперчувствительности, Нарушение функции почек. Судорожные припадки, реакции гиперчувствительности, диспепсия.



Цефазолин



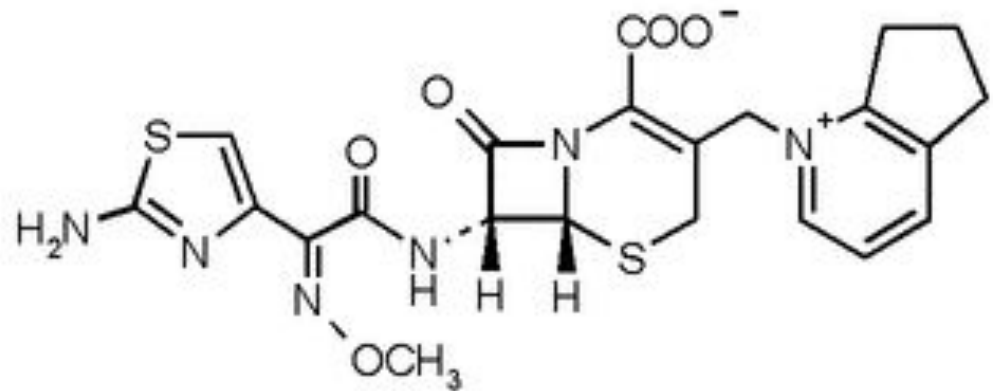
Показания: бактериальные инфекции дыхательных путей, ЛОР-органов, мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит), кожи и мягких тканей (рожа, пиодермия, импетиго, фурункулез, флегмона, раневая инфекция, эризипелоид и др.), костей и суставов, сепсис, менингит, болезнь Лайма

Побочные эффекты: диарея, тошнота, рвота, боли в животе, нарушения функции почек, судороги

Противопоказания: кровотечения и заболевания ЖКТ, беременность (с осторожностью)

Цефуроксим натрия

Цефтриаксон

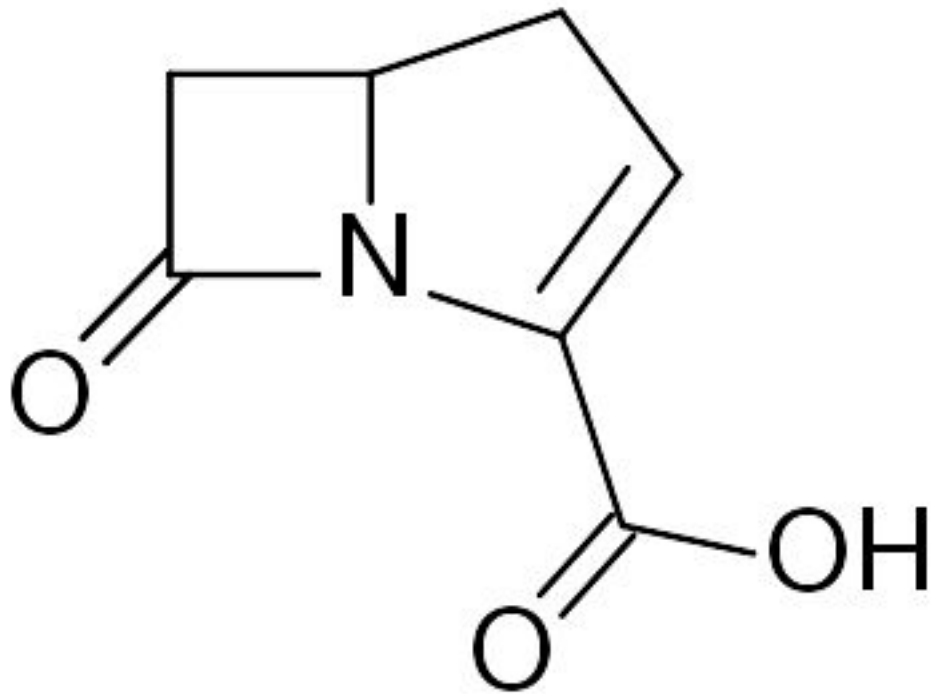


Показания: сепсис;
осложненные инфекции
верхних и нижних отделов
мочевыделительной системы:
пиелонефрит, пиелит, уретрит,
цистит, пневмония; абсцесс
легких, эмпиема плевры;
инфекции кожи и мягких
тканей.

Побочные эффекты: аритмии,
диспепсические расстройства,
нарушения функции почек,
головная боль

Противопоказания:
беременность, период
лактации, детский возраст
менее 12 лет

Карбапенемы



- широкий спектр антимикробной активности, включающий многие грамположительные и грамотрицательные аэробы и анаэробы
- - устойчивы к пенициллиназам и цефалоспориномам
- - применяются только парентерально

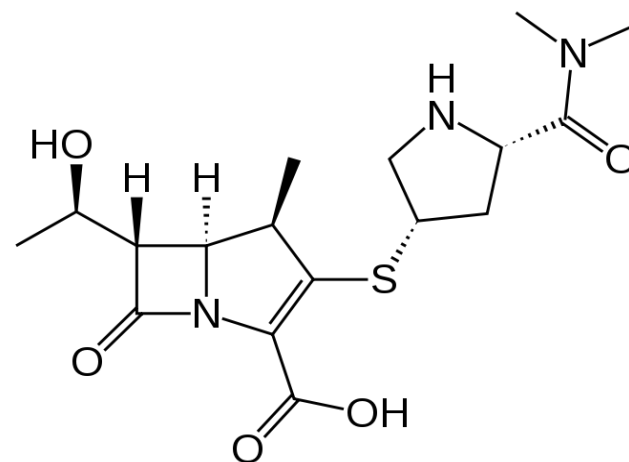
Показания: тяжелые инфекции, преимущественно нозокомиальные, вызванные полирезистентной и смешанной микрофлорой: (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры); осложненные инфекции МВП; интраабдоминальные инфекции; инфекции органов малого таза; сепсис; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции костей и суставов (только имипенем); эндокардит (только имипенем).



МЕРОПЕНЕМ (MEROPENEM)

В Казахстане зарегистрирован.

Рекомендации FDA категории В. Адекватные и хорошо контролируемые исследования у человека не проведены. Исследования на животных выполнены в дозе до 1000 мг/кг в сут (крысы) и до 360 мг/кг в сут (обезьяны). Эти дозы превышают в 1,8 и 3,7 раза соответственно в перерасчете на AUC дозу, 1 г каждые 8 ч для человека. Не обнаружены побочные эффекты в отношении плода, хотя несколько снижалась масса тела плодов при дозе 250 мг/кг в сут (0,4 от дозы для человека 1 г каждые 8 ч в перерасчете на AUC) и выше у крыс. **Кормление грудью** Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Осложнения не зарегистрированы

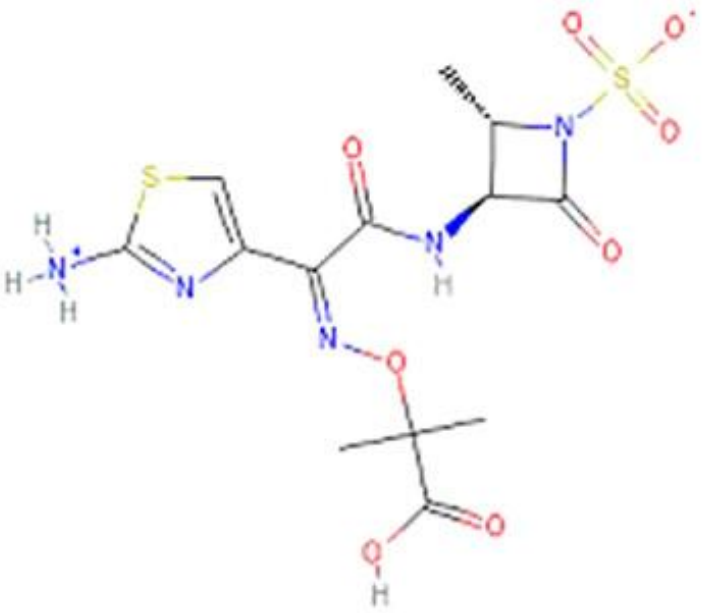


Монобактамы

Из монобактамов, или моноциклических β -лактамов, в клинической практике применяется один антибиотик - **азтреонам**. Он имеет узкий спектр антибактериальной активности и используется для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой. Препарат резерва.

Беременность. Азтреонам проходит через плаценту и проникает в системный кровоток плода. Безопасность препарата при беременности не установлена, и его применение в этот период нежелательно.

Кормление грудью. Азтреонам проникает в грудное молоко в концентрации менее 1% уровня в сыворотке крови матери. Не всасывается в ЖКТ.



- Показания: инфекции и НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония); интраабдоминальные инфекции; инфекции органов малого таза; инфекции МВП; инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов; сепсис.
- Побочные эффекты: желтуха, гепатит, тошнота, рвота, боль в животе, спутанность сознания, бессонница
- Противопоказания: аллергические реакции



Азтреонам

Учёные разработали новое оружие в борьбе против антибиотикорезистентности

Учёные из Университета штата Орегон разработали молекулу, способную нейтрализовать устойчивость нескольких штаммов бактерий к антибиотикам, сообщает Science Daily. Как показали результаты исследования, опубликованные в научном журнале Journal of Antimicrobial Chemotherapy, молекула РРМО (сокращение от пептид-сопряженный диамидофосфат морфолино олигомер) способна ингибировать фермент NDM-1, делающий бактерии резистентными к действию практически всех бета-лактамовых антибиотиков, включая карбапенемы. Таким образом, появляется возможность вновь применять лекарственные препараты, которые в настоящее время уже считаются неэффективными.

Молекула успешно испытана на мышах и, как ожидается, будет готова к испытаниям на людях через три года, заявляют учёные. На прошлой неделе в СМИ появилась информация о женщине, которая скончалась в результате заражения супербактерией, показавшей устойчивость ко всем известным в США антибиотикам. По прогнозам учёных, случаи заражения устойчивыми к антибиотикам бактериями будут учащаться и к 2050 году инфекции, вызываемые антибиотикорезистентными возбудителями, станут причиной смерти 10 млн людей в мире ежегодно.

Список использованной литературы:

- <http://www.formulavracha.ru/news/8643.html?SSr=170133efb31606dffe5f56f2c88aca00002876>
- <http://www.antibiotic.ru/ab/032-33.shtml>
- <http://www.ndda.kz/>
- «Клиническая фармакология» Под редакцией акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса –глава 26. стр. 569
- «Курс лекций по фармакологии» Стикеева Р.К. Стр 61.