

Защищенные АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ

ФГБОУ ВПО «ОГУ»

Кафедра фармакологии,
клинической фармакологии и
фармации

А.В.Лебедев

МНОГООБРАЗИЕ АМП

**В настоящее время только в России
зарегистрировано >200 противомикробных препаратов**

Антибактериальные > 20 классов

β-лактамы

пенициллины
цефалоспорины
карбапенемы
монобактамы

Рифамицины

Нитроимидазолы

Антифолаты

Циклические пептиды

Аминогликозиды

Макролиды

Нитрофураны

Линкосамиды

Оксихинолины

Кетолиды

Фосфомицин

Стрептограминны

Фузиданы

Тетрациклины

Мупироцин

Хлорамфеникол

Оксазолидиноны

Гликопептиды

Эверниномицины

Хинолоны

Глицилциклины

Противогрибковые - 8 классов

Полиены

Аналоги

нуклеозидов

Азолы

Эхинокандины

Аллиламины
и тиокарбаматы

Пневмокандины

Гризеофульвин

Никкомицины

Противовирусные - 8 классов

Противопротозойные - 12 классов

Классификация антибиотиков по механизму действия и противомикробному эффекту

- **1 класс. Бактерицидные антибиотики**

1А: нарушающие синтез микробной стенки во время митоза: В-лактамы

1Б: нарушающие функцию цитоплазматической мембраны: полимиксины, полиены, гликопептиды, аминогликозиды

- **2 класс. Бактериостатические антибиотики** (нарушают синтез белка и нуклеиновых кислот): тетрациклины, макролиды

Виды устойчивости микроорганизмов к антибиотикам:



природная



приобретенная

Причины приобретённой устойчивости микроорганизмов:

- мутация отдельных штаммов бактерий и селекции устойчивых клонов;
- внехромосомный (плазмидный) обмен генетической информацией между отдельными бактериальными клетками.

Типы приобретенной резистентности бактерий:

Первичная резистентность - резистентность бактерий до начала лечения;

Вторичная резистентность бактерий - возникает или возрастает в процессе лечения АБ.

К2 *Перекрестная резистентность:*

*Резистентность микроорганизма к
антимикробным препаратам одного
химического класса*

КЗ *Постантибиотический эффект.*

Временное прекращение размножения микроорганизмов (в сравнении с контрольной популяцией, содержащей такое же число микроорганизмов) после ограниченного периода воздействия антибиотика.

К4 Механизмы развития бактериальной резистентности к ПМП:

- ▣ активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс);
- ▣ «метаболический шунт» - использование микроорганизмами резервных путей метаболизма, на которые АБ не действуют;
- ▣ изменение клеточных структур-мишеней – «модификация мишеней» для антибиотиков, например, синтез нового ПСБ
- ▣ продуцирование бактериями особых ферментов, разрушающих молекулу антибиотиков.

Принципы противомикробной терапии:

- **этиотропность** лечения: выбор и назначение антибиотиков в соответствии со свойствами идентифицированного микроорганизма – возбудителя инфекции;
- **определение оптимальных доз антибиотика и способа его введения на основе фарм. свойств и особенностей фармакокинетики ЛС**
- **своевременное начало и адекватная продолжительность курса АБ-терапии;**
- **быстрая смена антибиотиков и коррекция схем лечения при получении новых данных о возбудителе;**
- **выбор комбинаций ПМС при проведении эмпирической терапии (до установления бактериологического диагноза), переход на монотерапию после идентификации возбудителя.**
- **учёт безопасности и стоимости лечения**

к8 Классификация в-лактамных АБ



Пенициллины



природные

- бензилпенициллин
- бензатина бензилпенициллин
- феноксиметилпенициллин

полусинтетические



Цефалоспорины



Карбапенемы



Монобактамы

Полусинтетические пенициллины

1. Пеницилиназоустойчивые, кислотоустойчивые:
 - Изоксазолпенициллины: оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин
2. Широкоспектральные
 - Аминопенициллины: ампициллин, амоксициллин
3. Антипсевдомонадные
 - Карбоксипенициллины: карбенициллин, тикарциллин
 - Уреидопенициллины: азлоциллин (секуропен), мезлоциллин, пиперациллин
4. Ингибиторзащищенные
5. Комбинированные

К9 Ингибиторзащищенные пенициллины

- Аугментин, амоксиклав (амоксициллин + клавулановая кислота)
- Трифамокс (амоксициллин + сульбактам)
- Уназин (ампициллин + сульбактам)
- Тиментин (тикарциллин + клавулановая кислота)
- Тазоцин (пиперациллин + тазобактам)

Комбинированные пенициллины

- Клонаком Р = ампициллин + флоксациллин
- Клонаком Х = флоксациллин + амоксициллин
- Ампиокс = ампициллин + оксациллин

АМПИЦИЛЛИН-СУЛЬБАКТАМ

- Бактерицидный антибиотик широкого спектра действия, кислотоустойчив. Блокирует синтез пептидогликана клеточной стенки микроорганизмов. Действующим началом является ампициллин — полусинтетический пенициллиновый антибиотик широкого спектра действия, разрушающийся бета-лактамазами. Второй компонент (сульбактам), не обладая антибактериальной активностью, ингибирует бета-лактамазы и в связи с этим ампициллин приобретает способность действовать на устойчивые (продуцирующие бета-лактамазы) штаммы.

АМПИЦИЛЛИН-СУЛЬБАКТАМ

- Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Clostridium spp.*, неспорообразующих анаэробов *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, в т.ч. *Bacteroides fragilis*).

АМПИЦИЛЛИН-СУЛЬБАКТАМ

- Неэффективен в отношении пеницилиназопродуцирующих штаммов стафилококков, всех штаммов синегнойной палочки, большинства штаммов клебсиелл и энтеробактерий. Активность в отношении не вырабатывающих бета-лактамазу возбудителей не превышает активности одного ампициллина.

НЛР

- ЖКТ: тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко — псевдомембранозный энтероколит.
- Кровь: анемия, лейкопения, тромбоцитопения.
- ЦНС: сонливость, недомогание, головная боль.
- Аллергия до анафилаксии.
- При длительном лечении — суперинфекция, вызванная устойчивыми к препарату микроорганизмами (кандидоз).

Статистика

В структуре гинекологических заболеваний ВЗОМТ женских половых органов занимают **первое место**, составляя **60–65%** всей гинекологической патологии

в России инфекционно-воспалительные заболевания женской половой сферы встречаются у **60-70%** амбулаторных и **30%** стационарных гинекологических больных

Наибольший пик заболеваемости ВЗОМТ наблюдается у лиц в возрасте от **15 до 24 лет**, после 30 лет их частота значительно уменьшается, что может быть обусловлено как изменением полового поведения, так и появлением защитных антител в цервикальном канале (В.Н.Сер Л.Тихомиров, 2004).

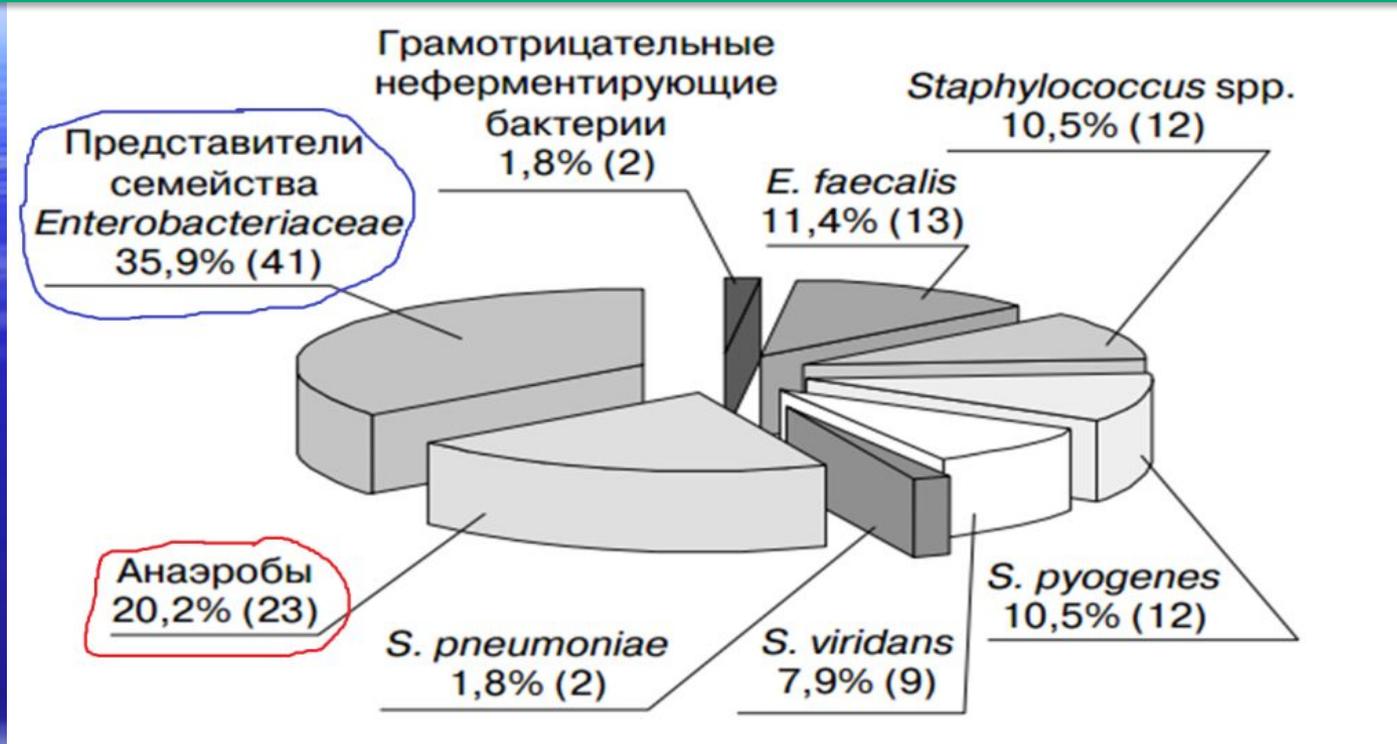


общее число пациенток с данным диагнозом достигает 1 млн ежегодно.

Этиологическая классификация бактериальных инфекций женских половых органов

Анаэробно-кlostридиальн ые	Анаэробно-некlostридиальны е	Аэробные	Смешанные (ассоциативные, микстинфекции)
<i>Cl. perfringens</i>	<i>Bacteroides spp.</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	Вызванные двумя и более:
<i>Cl. tetani</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	анаэробами; аэробами
<i>Cl. oedematiens</i>	<i>Peptococcus spp. и др.</i>	<i>E. coli, Staph. spp., Strept. spp.</i>	Аэробно-анаэробные

Основные возбудители ВЗОМТ - полимикробная этиология



N.gonorrhoeae (25-50%)

C.trachomatis (25-30%)

Ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов, являющихся частью влагалищной микрофлоры (25-60%)

- *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *G.vaginalis*, *Streptococcus spp.*, *E.coli* .

Аэробные грамположительные бактерии родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*.

Возможности спектра современных антибактериальных препаратов в лечении ВЗОМТ.

В условиях невозможности быстрой микробиологической диагностики лечение назначается **эмпирически**.

Эмпирическое лечение ВЗОМТ должно проводиться у сексуально активных молодых женщин и других, подверженных риску ИППП, при наличии всех критериев и отсутствии какой-либо другой установленной причины заболевания, кроме ВЗОМТ.

Даже при наличии микробиологического, серологического или ПЦР-заключения необходимо относиться к лечению ВЗОМТ как к **эмпирической терапии, направленной на перекрытие максимального спектра основных микроорганизмов, возможных возбудителей воспалительного процесса**.

Всегда следует предполагать **участие грамотрицательных, грамположительных аэробов и анаэробов, а также гонококков и хламидий**. Также следует предполагать возможную **резистентность микроорганизмов к традиционным антибиотикам**.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ВЗОМТ

«Золотым стандартом»

антибактериальной терапии ВЗОМТ бактериальной природы является назначение

β -лактамных антибиотиков:

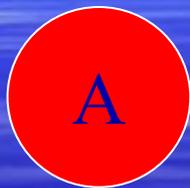
пенициллинов и цефалоспоринов 1–3-го поколения.



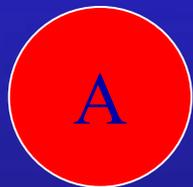


АМПИСИД

Защищенный аминопенициллин



ампициллин

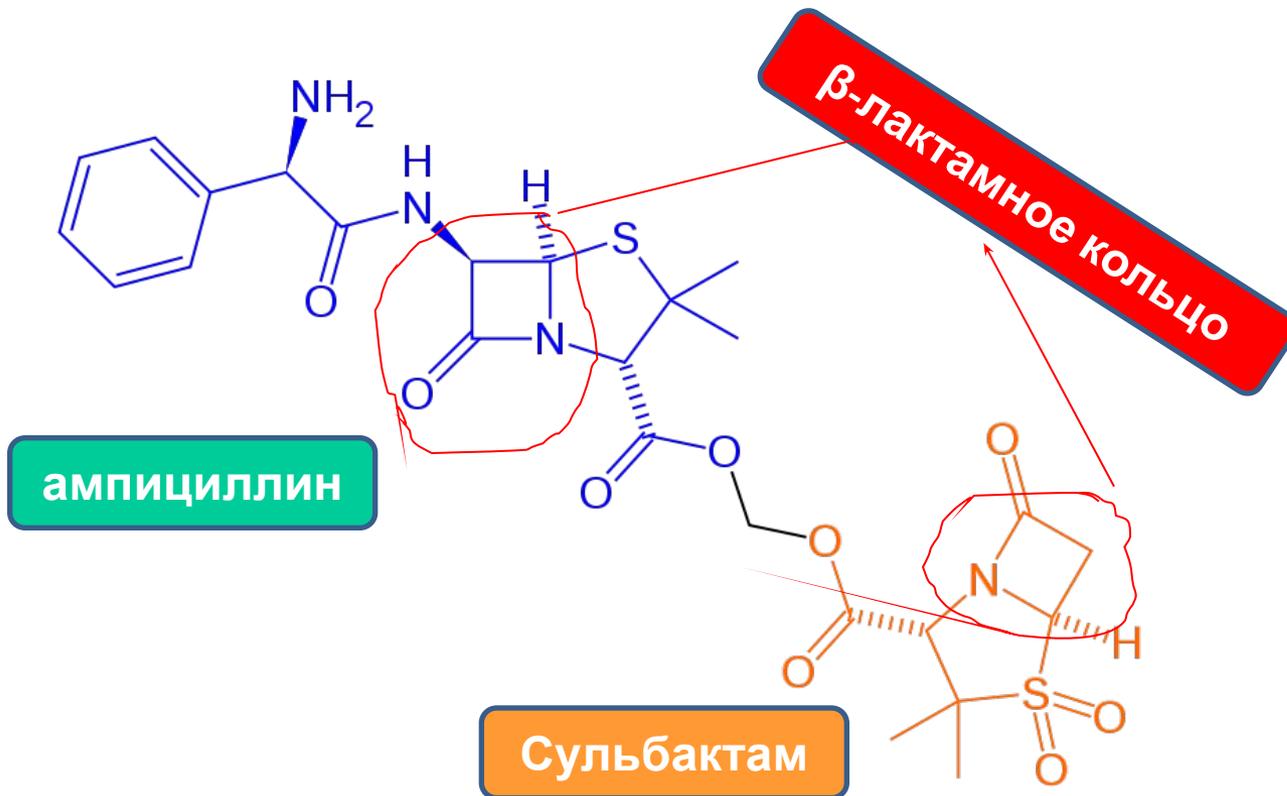


сульбактам

СУЛЬТАМИЦИЛЛИН

АМПИСИД

Сультамициллин



Это особое химическое соединение – двойной эфир **ампицилина** и **сульбактама** для приема **внутри**

Сульбактам натрия

- производное пеницилановой кислоты
- **необратимый ингибитор основных β -лактамаз, кроме C**
- обладает синергизмом действия с пенициллинами, потенцируя эффективность антибиотика
- **в 2,17 раз повышает биодоступность ампициллина**
- обладает антибактериальной активностью в *,грам (-) микроорганизмов*
- отличие от клавулановой кислоты устойчив к метаболизму
- **Иммуннонейтрален**
- **выводится преимущественно в неизменном виде**, что определяет минимальную вероятность возникновения нежелательных реакций со стороны печени и желчевыводящих путей;

Сравнительная микробиологическая активность антимикробных препаратов в отношении основных возбудителей ВЗОМТ

Препарат	Основные возбудители ВЗОМТ			
	грамотрицательные бактерии	анаэробы	хламидии	гонококки
Защищенные пенициллины	+++	+++	-	+/-
Цефамицины (цефотетан, цефокситин)	++	+++	-	+++
Цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефиксим)	+++	-	-	+++
Классические фторхинолоны (ципро-, офло-, пefлоксацин)	+++	-	+/- ¹	+/- ²
«Новые» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)	+++	-/+ ³	+++	+/- ²
Макролиды	-	-	+++	+/- ⁴
Доксициклин	-	-	+++	-
Метронидазол	-	+++	-	-
Гентамицин	+++	-	-	-
Линкозамиды	-	+++	-	-

¹Большей активностью обладает офлоксацин; ²в России уровень резистентности равен 49%; ³моксифлоксацин; ⁴в России уровень резистентности равен 14%.

Природная активность антианаэробных препаратов

Микробы	ингибиторы защитные	линкосамиды	нитроимидазолы
<i>Bacteroides fragilis</i>	+++	++	+++
<i>Fusobacterium spp.</i>	+++	++	+++
<i>Prevotella spp.</i>	+++	++	+++
<i>PeptoStreptococcus spp</i>	+++	+++	++

Активность: минимальная +, средняя ++, высокая +++

АМПИСИД - широкий спектр

Антибиотик первого выбора при эмпирическом лечении



Активность антибиотиков против возбудителей (ВЗОМТ)

антибиотик	<i>n.gonorrhoeae</i>	<i>c.trachomatis</i>	<i>др.грам (-)</i>	<i>гарднерелла и анаэробы</i>	<i>грам (+)</i>	<i>tr.vaginalis</i>
распространённость патогена*	25 - 50%	25 - 30%	ассоциации аэробных и анаэробных возбудителей 25- 60%			7-12%
офлоксацин	++	++	++	+ -	+	-
фторхинолоны	++	+	++	+ -	+ -	-
тетрациклины (доксициклин)	+	++	+ -	+ -	+ -	-
макролиды	+ -	++	-	-	++	-
цефалоспорины III поколения	++	-	++	+ -	++	-
защищённые пенициллины	+	-	+	++	++	-
пенициллины	+ -	-	+ -	+ -	++	-
аминогликозиды	+	-	++	-	+ -	-
клиндамицин	-	-	-	++	++	-
нитроимидазолы	-	-	-	++	-	++

++

+

+ -

* P

АМПИЦИД безопасен

сравнительная характеристика частоты возникновения
диарейного синдрома



В отличие от клавуланатов **сультамициллин** не оказывает прокинетического действия, что резко снижает частоту и выраженность диарей

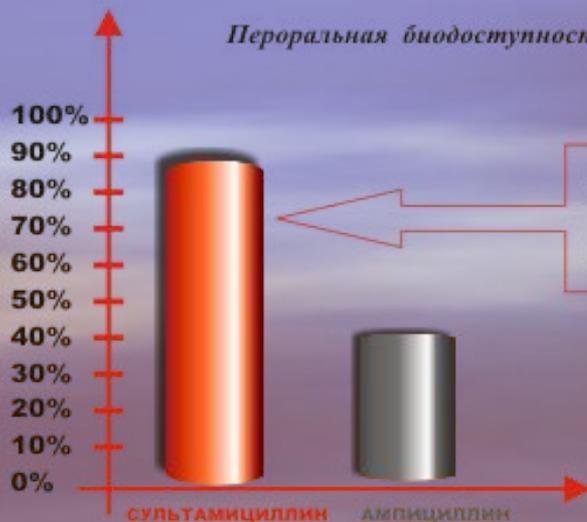
Одномолекулярный состав обеспечивает абсолютную синхронность всасывания из пищеварительного тракта

При этом биодоступность оказывается более высокой, чем при использовании обычного ампициллина.



СУЛЬТАМИЦИЛЛИН

Пероральная биодоступность: *сультаамициллина* и ампициллина



добавление *сульбактама* значительно увеличивает биодоступность ампициллина при пероральном приеме

АМПИСИД

Высокая биодоступность

Категории риска применения различных антимикробных препаратов у беременных (одобрено FDA USA)

Пенициллины - В

Цефалоспорины - В

Фосфомицин - В

Нитрофурантоин - В

Макролиды - азитромицин - В, кларитромицин - С

(запрещено), мидекамицин, рокситромицин - С (запрещено), джозамицин - В (применяется при хламидийной инфекции у беременных).

Фторхинолоны - С

Триметоприм- С, D первый триместр

Сульфаметоксазол - С, D последний триместр

АМПИСИД : ТАБЛЕТКИ

Таблетки: в упаковке 10 шт. 1 таб:

- Сультамициллин 375мг

<i>Инфекции легкой степени</i>	<i>Инфекции средней тяжести</i>
1 таб	2 таб
2 р\д 5 – 7 дней	2 р\д 5 – 7 дней



АМПИСИД - универсальность во всем!

- 1) Защищенный сульбактамом
аминопенициллин**
- 2) Низкодозированный антибиотик**
- 3) Имунонейтральный антибиотик**
- 4) Гепатонейтральный антибиотик**
- 5) Меньше диарейного синдрома.**