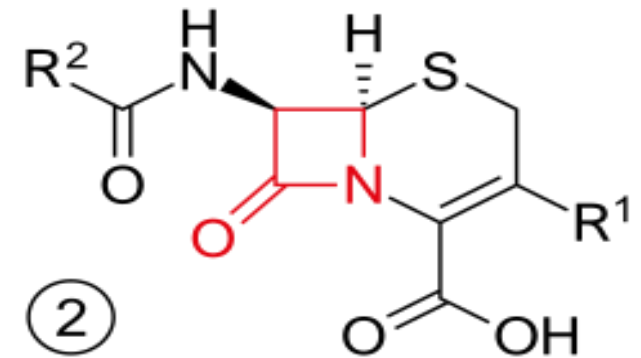
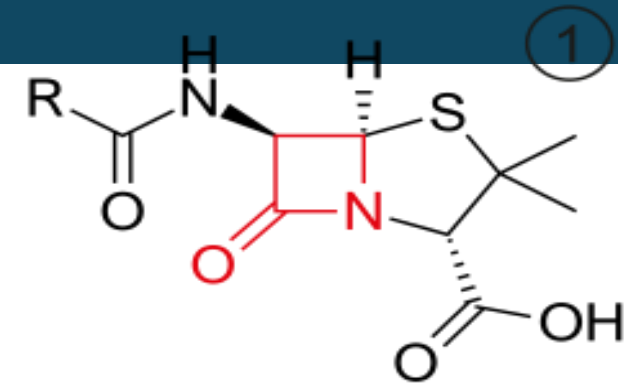


Механизмы действия различных групп β -лактамных антибиотиков

5 лекция

Бета-лактамыные антибиотики

Это группа антибактериальных препаратов, объединенных наличием в структуре бета-лактамного кольца. К ним относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Они ингибируют синтез клеточной стенки бактерий, но многие бактерии вырабатывают бета-лактамазы — ферменты, разрушающие это кольцо и снижающие эффективность антибиотика.



1 — пенициллины,
2 — цефалоспорины.

β-лактамное кольцо выделено красным

Классы бета- лактамных антибиотиков

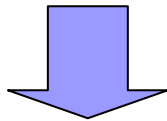
- 1) Пенициллины (пенамы);**
- 2) Цефалоспорины (цефемы);**
- 3) Цефамицины;**
- 4) Оксацефемы;**
- 5) Пенемы;**
- 6) Монобактамы;**
- 7) Карбапенемы (тиенамицин);**
- 8) Клавуланаты;**
- 9) Нокардицины;**
- 10) Комбинированные средства.**

Бета-лактамы антибиотики

Образуются двумя родами плесневых грибов

Penicillium

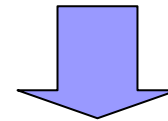
Penicillium chrysogenum



Безилпенициллин

Cephalosporium
(*Acremonium*)

Acremonium chrysogenum



Цефалоспорин С

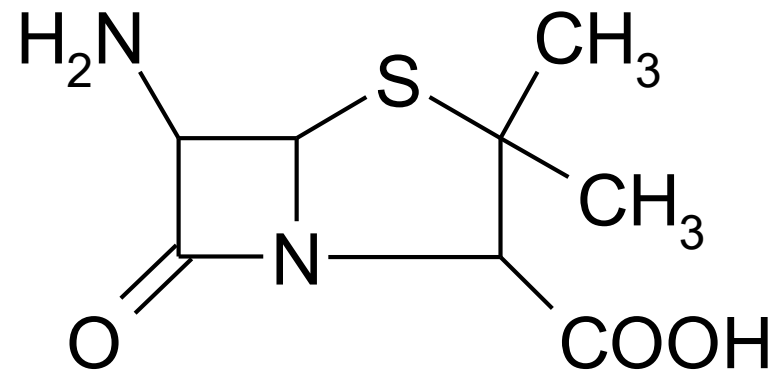
- В результате жизнедеятельности плесневых грибов
- образуются различные пенициллины (G, F, K, X, V).
- Наиболее активным и устойчивым во внешней среде является
- бензилпенициллин (пенициллин G — в лактамном кольце
- содержится бензильная группа).



БЕТА- ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ . Пенициллины

- **Пенициллин** - природное вещество, продуцируемое разными видами плесневого гриба пенициллиума (*Penicillium chrysogenum, notatum*), а также стрептомицетами.
- 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.

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.



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, клоксацillin, диклоксацillin;
- Аминопенициллины: ампицillin, амоксицillin;
- Карбоксипенициллины: карбеницillin, тикарцillin, карфецillin;
- Уреидопенициллины: азлоцillin, мезлоцillin, пиперацillin;
- Ингибиторозащищенные:

- амоксицillin/клавуланат,

- ампицillin/сульбактам,

- тикарцillin/клавуланат,

- пиперацillin/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.



Природные пенициллины.

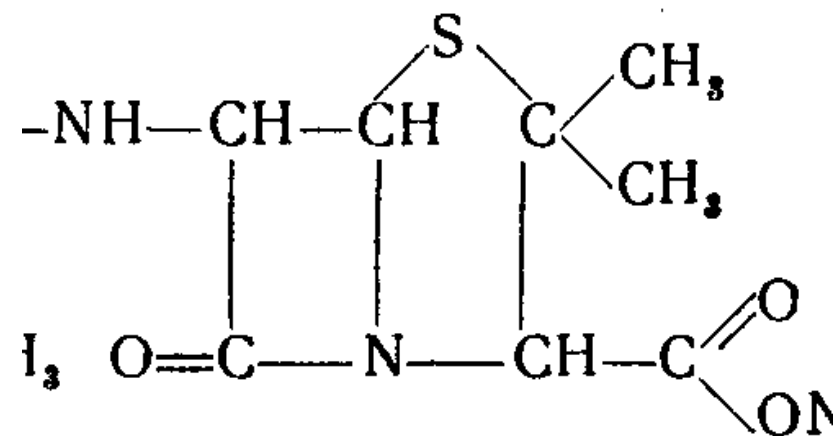
Бензилпенициллин

- - 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

Изоксазолпенициллины

Оксациллин

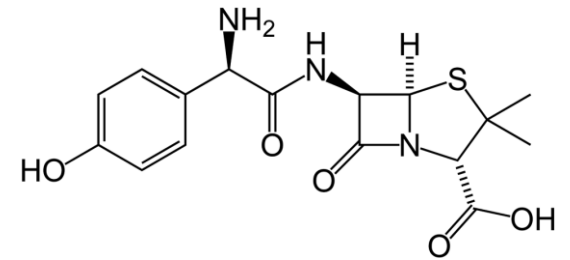
- - не проявляет активности в отношении грамотрицательных бактерий (кроме *Neisseria spp.*), анаэробов
- - устойчивость к пенициллиназе
- - содержится в крови в терапевтической концентрации в течение 4–6 часов.
- Показания: лечение стафилококковых инфекций (пневмония, остеомиелит, инфекции мочевых путей, холецистит, послеоперационные раневые инфекции, абсцессы, флегмоны)
- Побочные эффекты: аллергическая реакция, диспепсия, гепатотоксическое действие, кандидозы
- Противопоказания: гиперчувствительность, беременность (с осторожностью)



Аминопенициллины

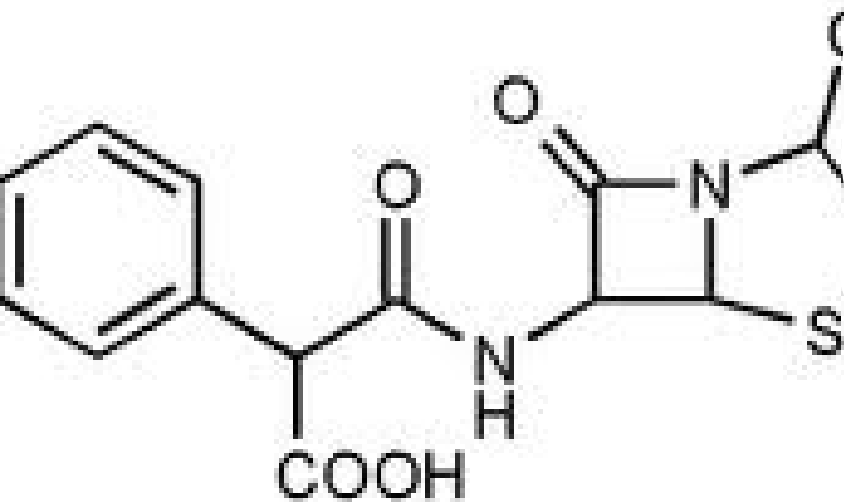
Амоксициллин

- - 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



Карбоксипенициллины

Карбенициллин

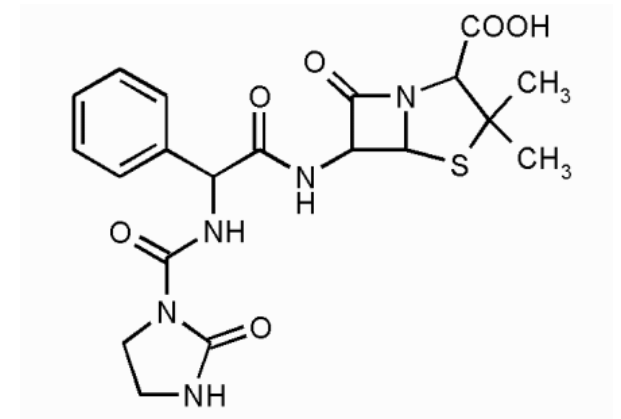


- - действуют на синегнойную палочку (*Pseudomonas aeruginosa*) и индолположительные виды протей (*Proteus spp.*), устойчивые к ампициллину
- Показания: сепсис, перитонит, инфекции мочевыводящих и желчевыводящих путей, пневмония, менингит, абсцесс мозга, гнойные осложнения после хирургических вмешательств
- Побочные эффекты: аллергические реакции, тошнота, рвота, лихорадка, артралгия, кандидоз
- Противопоказания: артериальная гипертензия, бронхиальная астма, беременность, кровотечения, язвенный колит

Уреидопенициллины

Азлоциллин

- - высокоактивен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*
- - активен в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных возбудителей
- Показания: сепсис, эндокардит, менингит, абсцесс мозга, перитонит, бронхит, пневмония, абсцесс легких, холецистит, пиелонефрит
- Противопоказания: гиперчувствительность, беременность (с осторожностью)
- Побочные действия: тошнота, рвота, метеоризм, диарея, кожная сыпь, зуд кожи, бронхоспазм



Действуют пенициллины бактерицидно

- 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.

Классификация полусинтетических пенициллинов

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

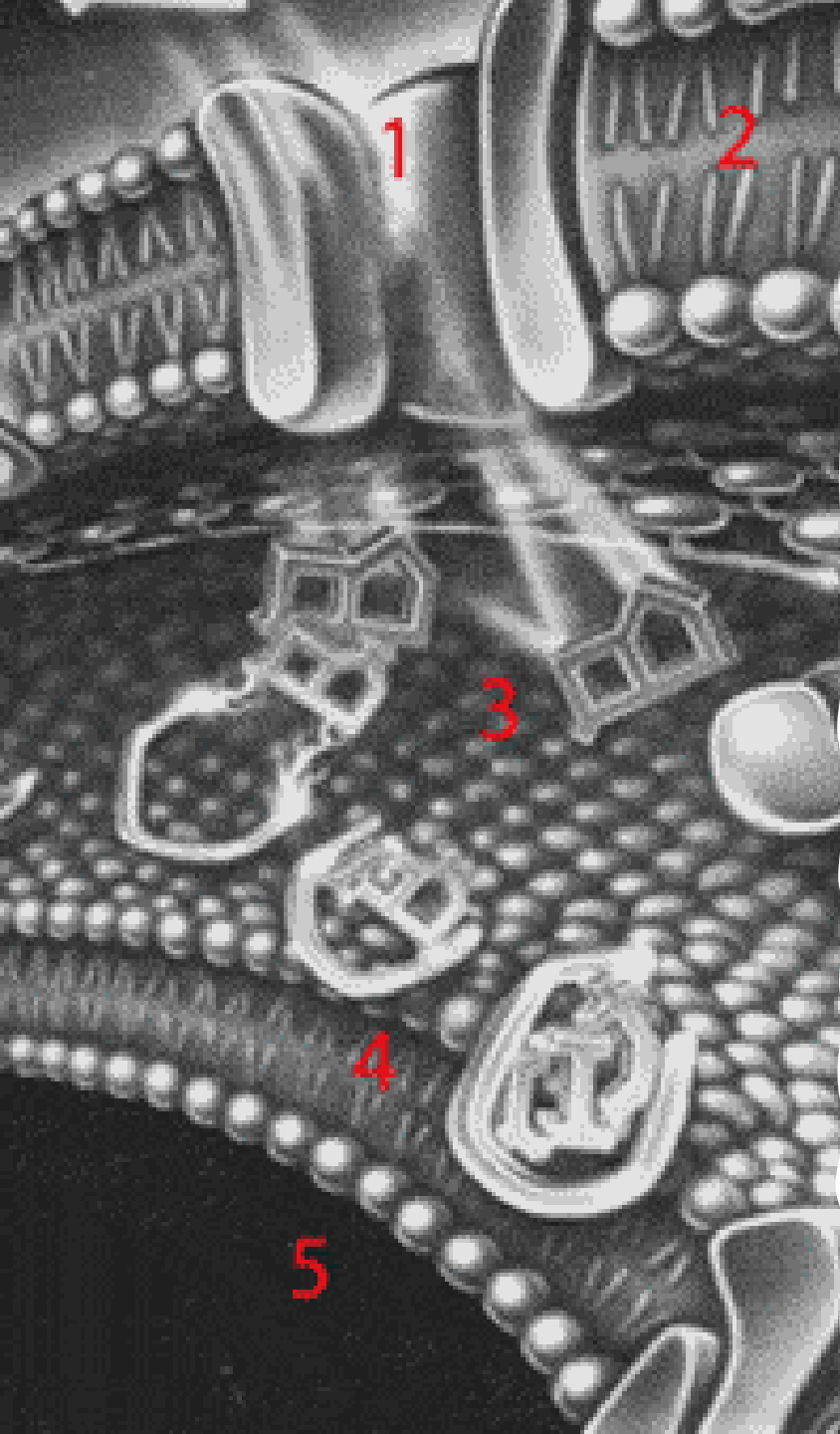
Механизм действия

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.

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.

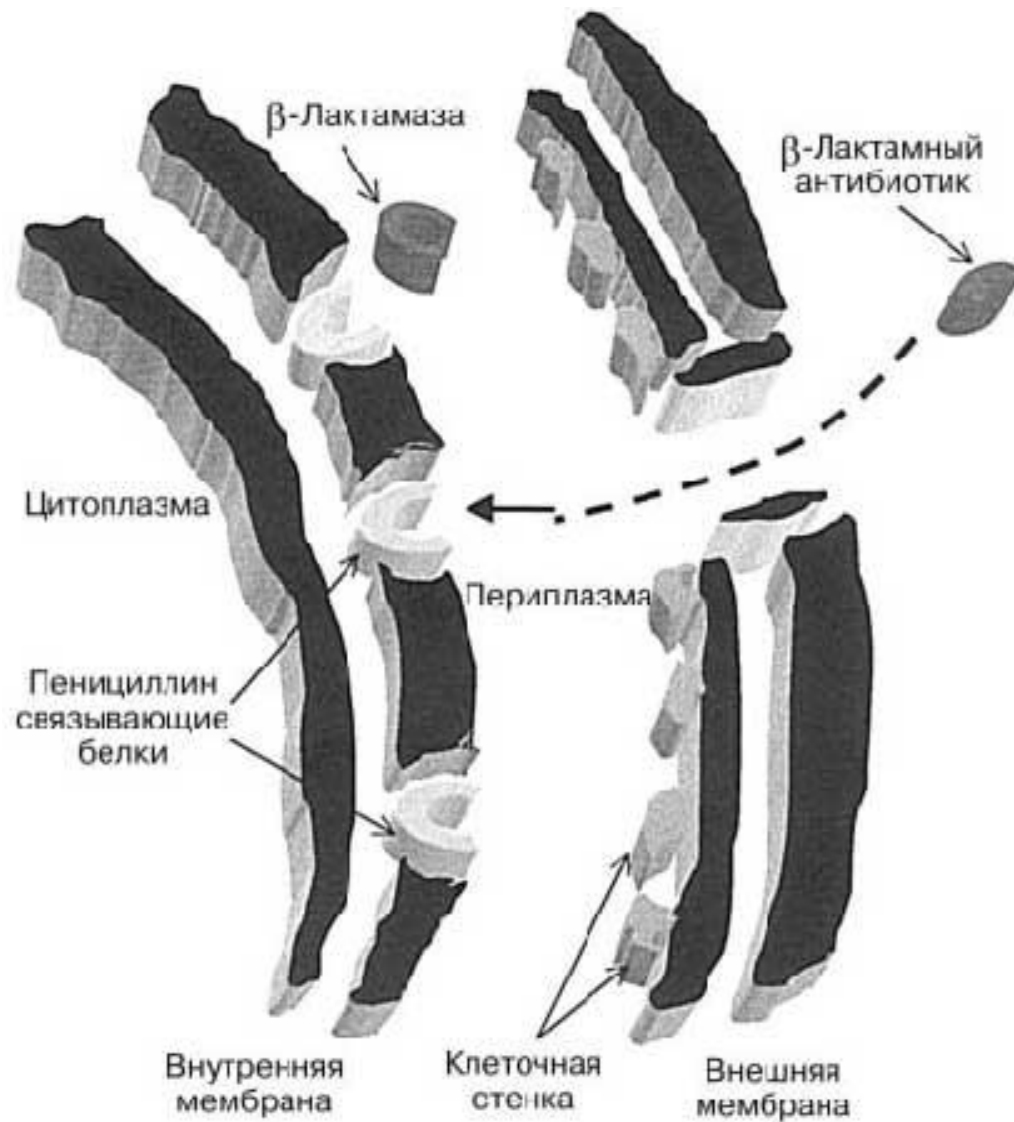


Схематическое изображение инактивации антибиотиков в периплазматическом пространстве клеточной стенки грамотрицательной бактерии.

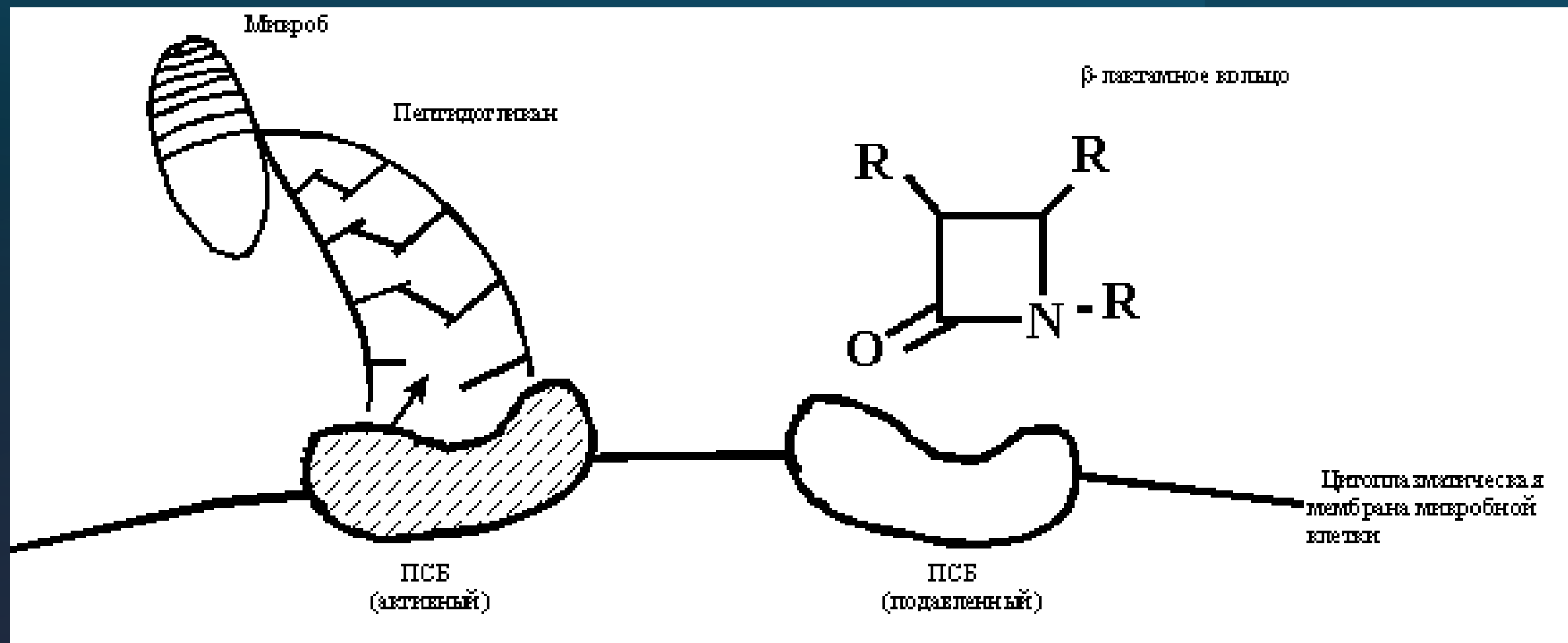
- 1. Тример поринового белка.**
- 2. Наружная клеточная оболочка.**
- 3. Периплазматическое пространство.**
- 4. Внутренняя мембрана.**
- 5. Цитоплазма.**

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



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



- Блокирование синтеза ПСБ ведет к прекращению деления и последующей гибели бактерий. Связывание бета-лактамажного 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.

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

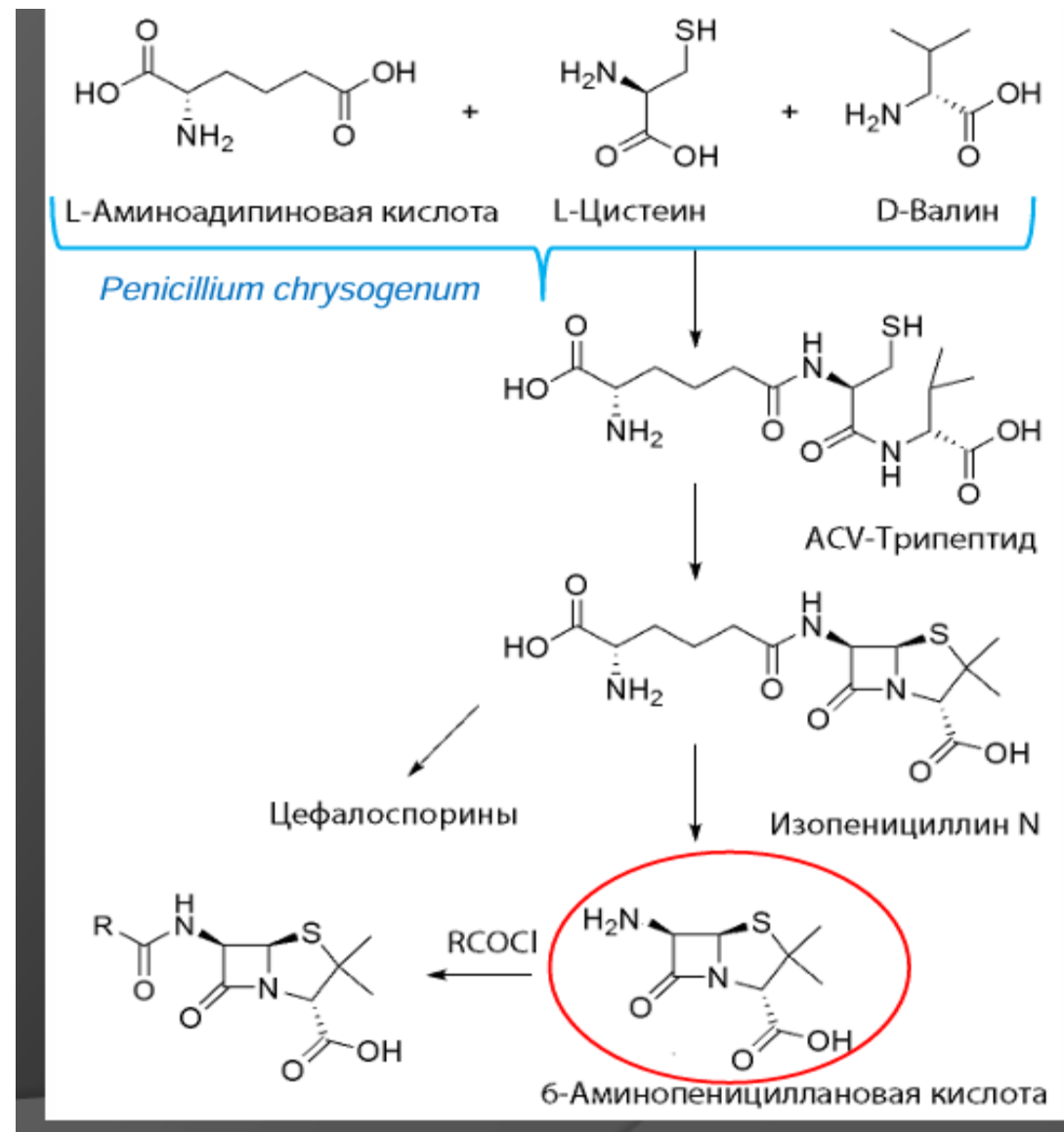


β -лактамазы

маленькие враги большой терапии

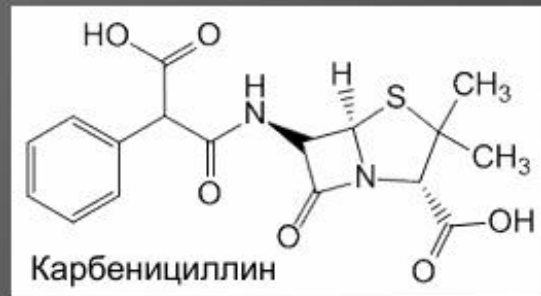
-
- У Гр(-) бактерий бета-лактамазы локализованы в периплазматическом пространстве, а у Гр(+) свободно диффундируют в окружающую бактерии среду.

- Биосинтез 6-амино-пенициллановой кислоты (“пенициллинового ядра”) полусинтетические пенициллины (Ампициллин, Амоксициллин и др.) получают путем модификации, химической присоединяя различные радикалы к молекуле 6 АПК определенные свойства:
- устойчивость к действию (бета лактамаз)
- кислотоустойчивость (эффективны при назначении внутрь)
- широкий спектр действия получают 6-АПК из природных пенициллинов при пенициллинацилаз действии *Penicillium chrysogenum* или химическим способом



БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ. Пенициллины

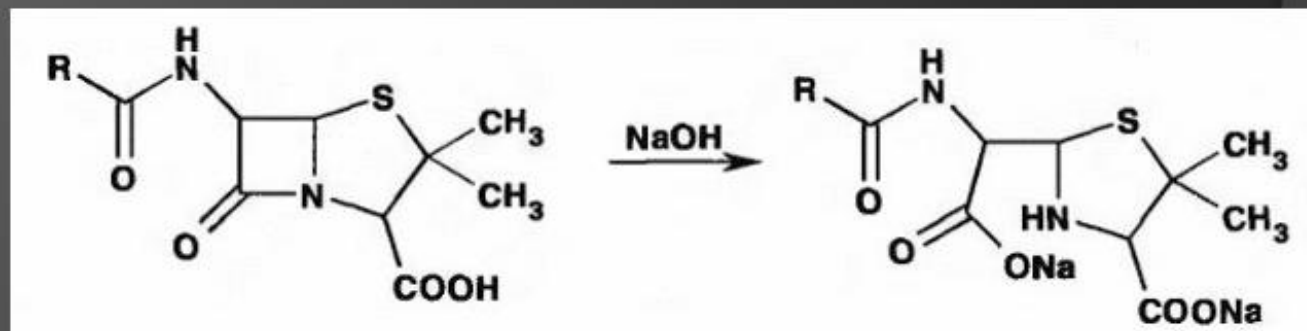
из 6-АПК синтезируют более 20 000 полусинтетических антибиотиков (в т.ч. Ампициллин, Амоксициллин, Карбенициллин, Оксациллин)



пр-е изоксазола:



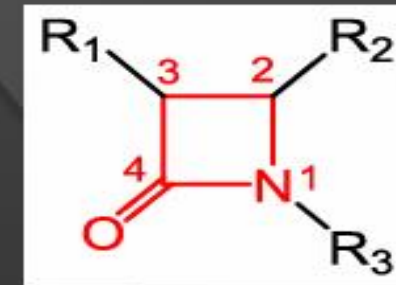
пенициллины – кристаллические вещества, обладающие кислотными свойствами, легко инактивируются при действии кислот и щелочей:



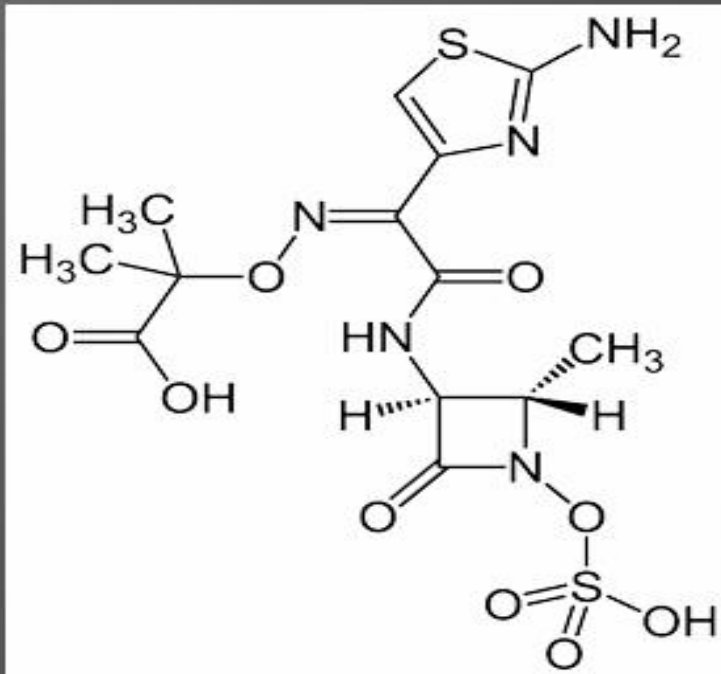
природные пенициллины применяют в виде натриевых и калиевых солей

Монобактамы

выделены из бактерий *Chromobacterium violaceum*
их получают синтетическим путём
обладают высокой бактерицидной активностью



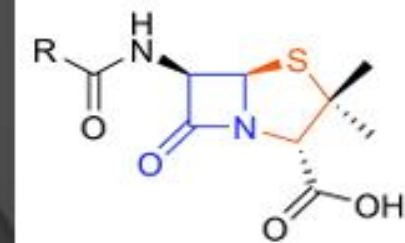
Азтреонам (пр-е азетидина)



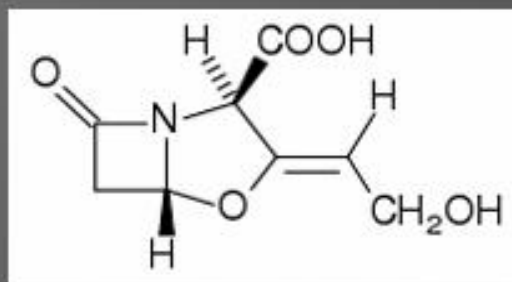
имеет узкий спектр антибактериальной активности и используется для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой (инфекции МВП, органов малого таза, кожи, мягких тканей, костей, суставов, сепсис и др.)

Ингибиторы β -лактамаз

применяются в комплексе с другими препаратами и препятствуют их разрушению бета-лактамазами

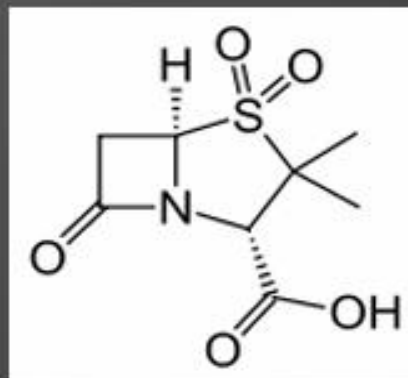


Клавулановая кислота



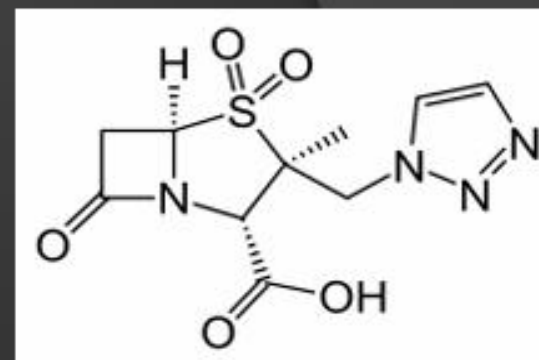
3-(2-гидроксиэтилиден- 7-оксо- 4-окса-1-аза-бицикло[3.2.0]гептан-карбоновая кислота

Сульбактам



3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло [3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты 4,4-диоксид

Тазобактам

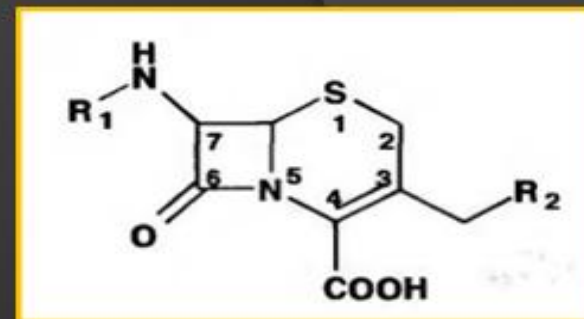
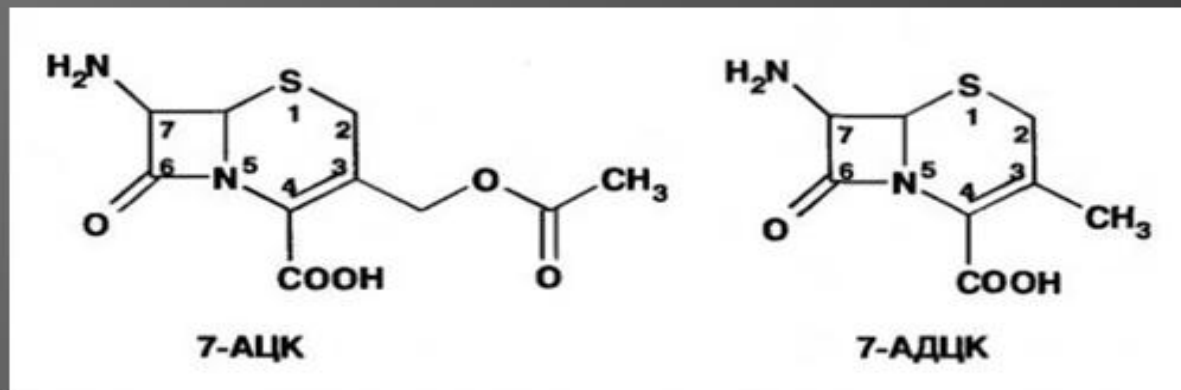


3-метил-7-оксо-3-(1H-1,2,3-триазолил-1-метил)-4-тиа-1-аза-бицикло [3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты 4,4-диоксид

ЛП: Амоксиклав (Амоксициллин + клавулановая кислота), Сульбацин (Ампициллин + Сульбактам), Сульперацеф (Цефоперазон + Сульбактам), Тазоцин (Пиперациллин + Тазобактам)

БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ. Цефалоспорины

β -лактамы + дигидротиазиновое кольцо – пр-е 1-тиа-5-азабицикло[4.2.0]гепт-3-ена пр-е 7-аминоцефалоспороновой и 7-амино**дезацетокси**цефалоспороновой кислот менее активны, чем пенициллины, но более устойчивы к действию β -лактамаз



Получение: природный продуцент – плесневые грибы рода *Cephalosporium salmosynnematum* и полусинтетические ЛП

источник получения полусинтетических цефалоспоринов – природный **цефалоспорин С** [учитывая сравнительно невысокую активность, применения не нашел, но представляет интерес как источник получения **7-АЦК** (химически, не ферментативно)]

выделяют **4 поколения** полусинтетических цефалоспоринов

Цефалоспорины

I поколение (узкий спектр): цефазолин, цефалотин, цефалексин и др.

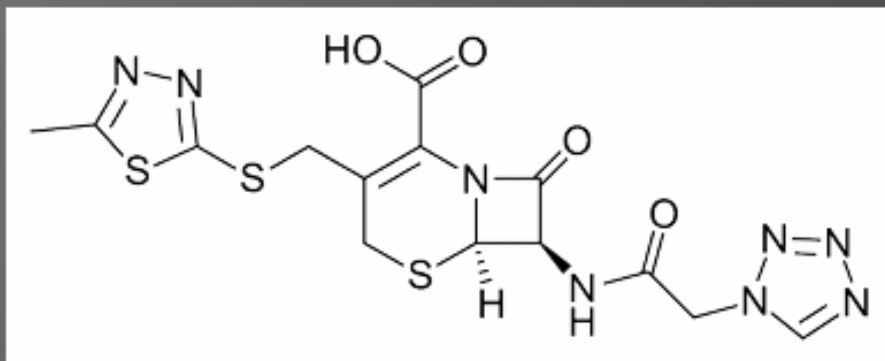
II поколение: цефуроксим, цефотиам, цефаклор и др

III поколение (широкий спектр): цефиксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефтибутен и др

IV поколение: цефепим, цефпиром

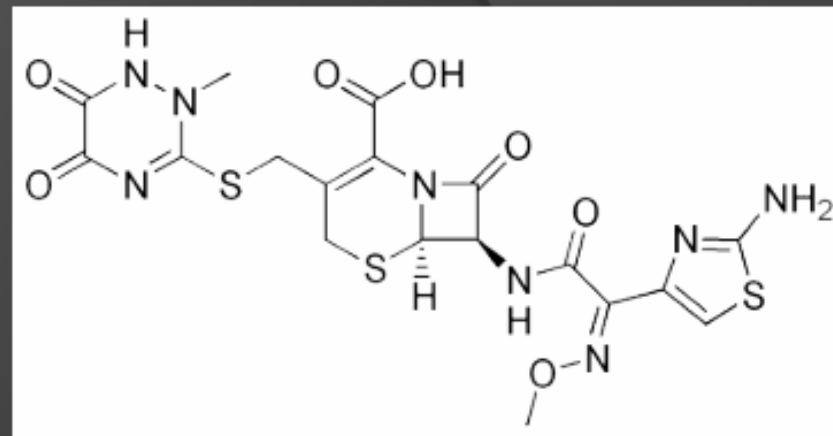
Цефазолин (I-го поколения)

по R₁ пр-е тетразола, по R₂ пр-е тиадиазола



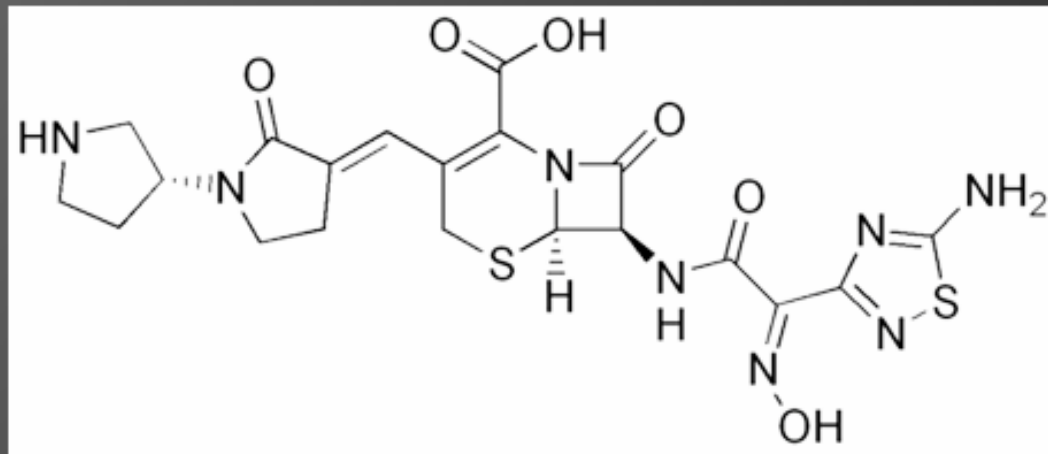
Цефтриаксон (III-го поколения)

по R₁ пр-е тиазола, по R₂ пр-е триазина



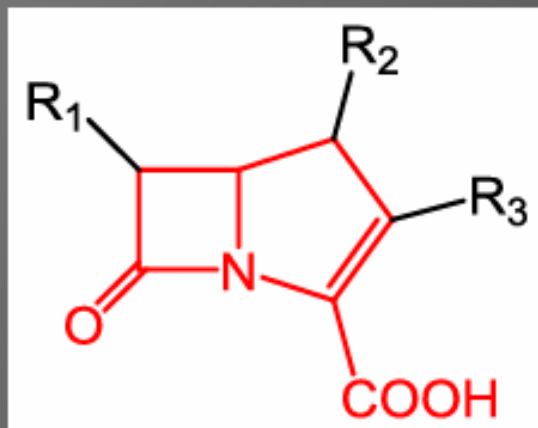
Цефтобипрол (IV-го поколения)

по R₁ пр-е тиадиазола, по R₂ пр-е пирролидина



широкого спектра действия,
для парентерального введения,
устойчив ко многим β -лактамазам

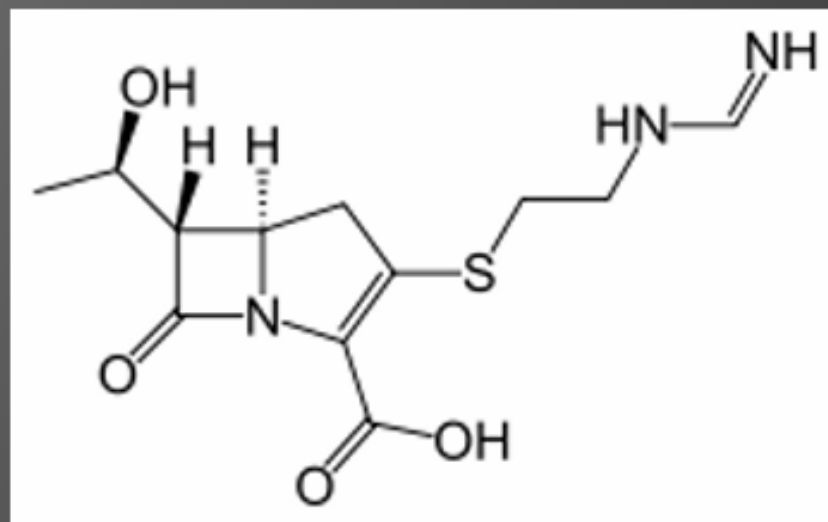
БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ. Карбапенемы



высокая устойчивость к действию многих β -лактамаз

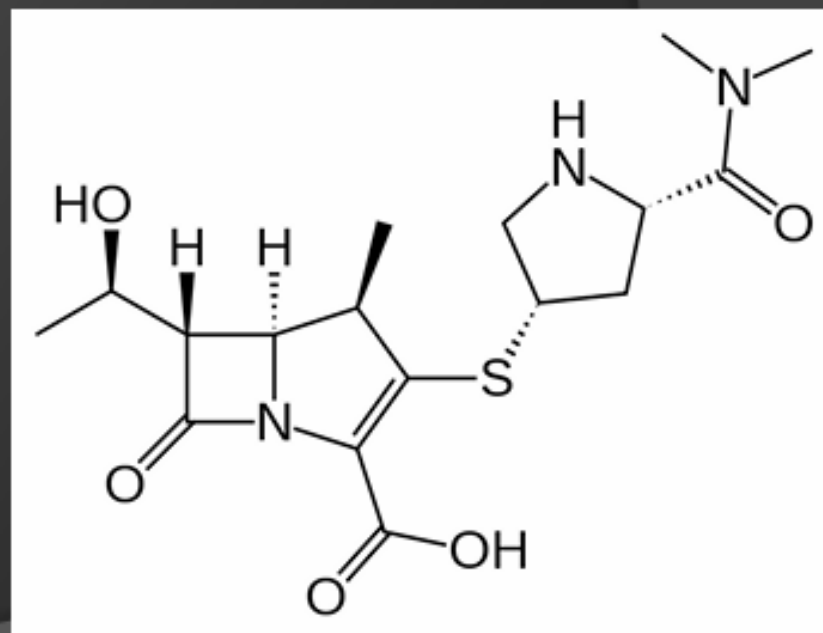
обладают более широким спектром активности,
чем пенициллины и цефалоспорины

Имипенем

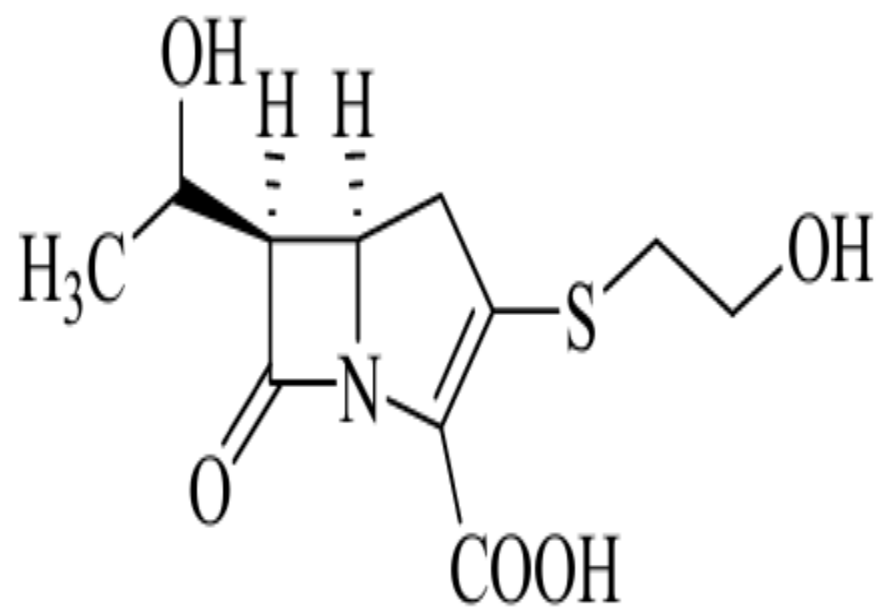


6-[1-гидрокиэтил]-3-({2-
[(иминометил)амино]этил}тио)-7-оксо-1-
азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота

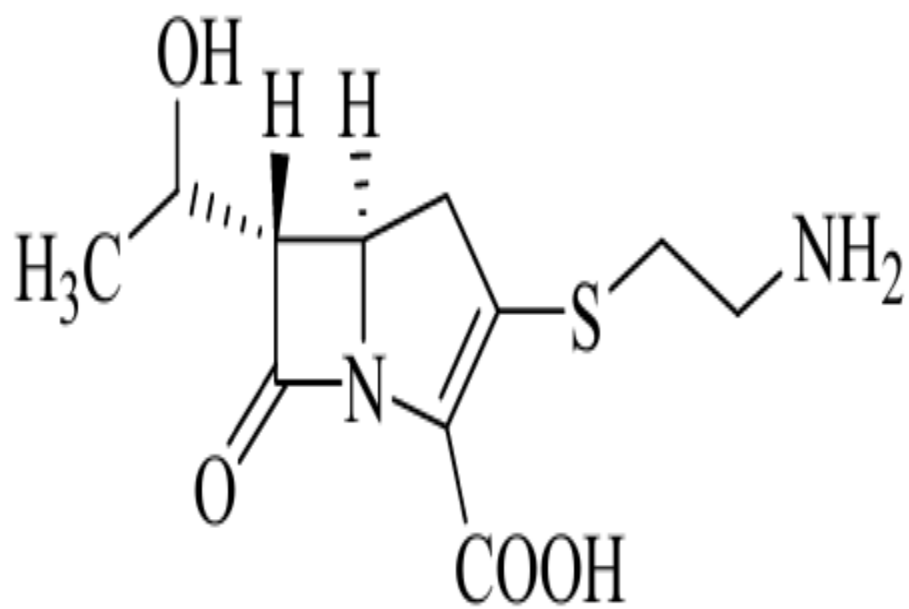
Меропенем



-
- Карбапенемами называют антибиотики, в основе структуры которых лежит бициклическая система, состоящая из конденсированных β -лактамного и пирролидинового колец. Известно около 20 природных антибиотиков, относящихся к данной группе. Важнейшими из них являются оливановая кислота (продуцируется *Streptomyces olivaceus*) и тиенамицин (*S. cattleya*). Эти вещества являются антибиотиками широкого спектра действия, относительно малотоксичны, но химически очень нестабильны.



ОЛИВАНОВАЯ КИСЛОТА



ТИЕНАМИЦИН

При модификации заместителя в 3-м положении и введении метильной группы в 4-е положение структуры карбапенема был получен меропенем – вещество, не разрушающееся дигидропептидазой и более активное, чем имипенем, в отношении грамотрицательных микроорганизмов.



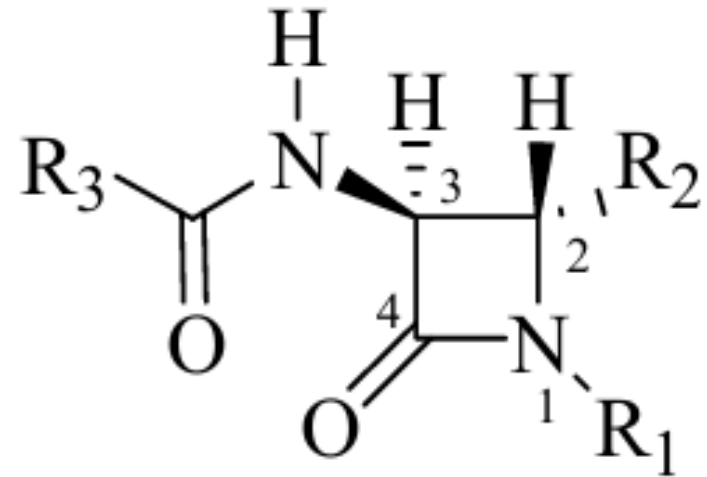
Основным недостатком имипенема является то, что данное вещество разрушается ферментом дигидропептидазой почек I типа с образованием токсичных продуктов. Данный антибиотик применяют только совместно с циластатином – ингибитором фермента, разрушающего имипенем

Карбапенемы являются антибиотиками ультраширокого спектра действия. К ним чувствительны грамположительные и многие грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы. Кроме того, карбапенемы устойчивы к β -лактамазам, разрушающим пенициллины и цефалоспорины. Карбапенемы могут быть использованы для лечения полимикробных и смешанных аэробно-анаэробных инфекций, а также для первичной терапии инфекционного процесса до определения его бактериальных возбудителей.

- Особенности антимикробного действия карбапенемов определяются их химическим строением. Данные вещества имеют малый размер молекул и находятся в растворе в виде цвиттер-ионов, поэтому очень хорошо проникают в периплазматическое пространство микробной клетки. Транспорт карбапенемов через внешнюю мембрану происходит не только через пориновые каналы, но и через каналы D2-белков. Кроме этого, карбапенемы способны связываться с ПСБ 2-го типа, который имеется у микроорганизмов, устойчивым ко многим антибиотикам.

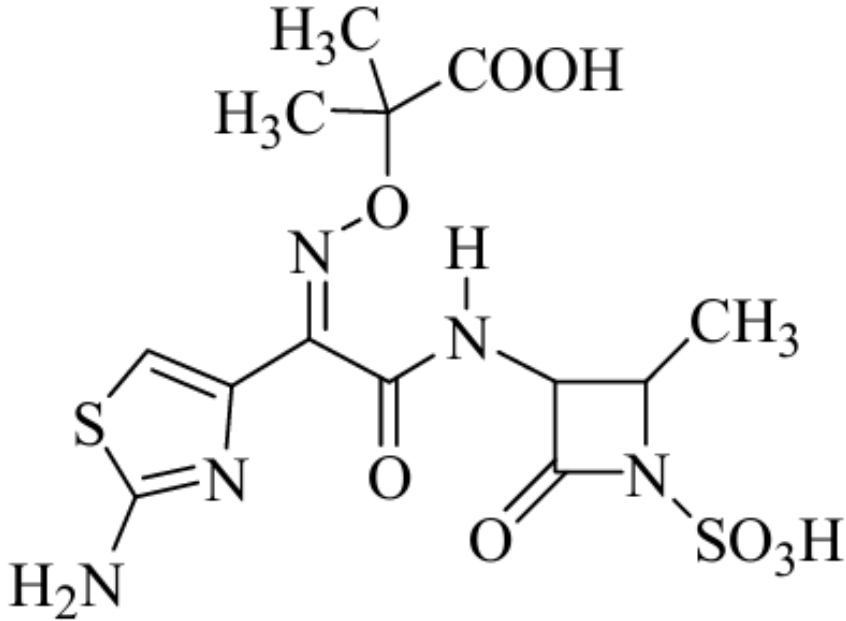
Монобактамы

- Монобактамы – это антибиотики, являющиеся производными 3-аминомонобактамовой кислоты, продуцируемые бактериями родов *Ace* *tobacterium*, *Gluconobacterium*, *Chromobacterium*, отдельными видами рода *Pseudomonas*. Впервые такие вещества были описаны в конце 1970-х – начале 1980-х годов. До этого считалось, что антимикробной активностью могут обладать только бициклические β -лактамы.



Практическое применение в настоящее время имеет представитель монобактамов – азтреонам

- Азтреонам является антибиотиком узкого спектра действия. Он активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов и обладает устойчивостью по отношению к β -лактамазам. Используется при тяжелых инфекциях, вызванных грамотрицательной микрофлорой, устойчивой к другим антибиотикам. Вводится только парентерально (внутри мышечно и внутривенно). Хорошо проникает в различные ткани и органы. Незначительно метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно почками, на 60-75% в неизмененном виде.

МНН, структурная формула и химическое название	Синонимы и формы выпуска
Азтреонам (Aztreonam)  (Z)-2-[[[(2-амино-4-тиазолил)[[(2S,3S)-2-метил-4-оксо-1-сульфо-3-азетидинил]карбамоил]метилен]амино]окси]-2-метилпропановая кислота	Азактам Порошок для инъекций во флаконах по 0,5 и 1 г азтреонама для инъекций

- Азтреонам получают путём полного химического синтеза. Моно бактамный цикл можно получить из L-треонина, производных (+) винной кислоты либо карбонилированием замещённых азиридинов