

Группа β -лактамных антибиотиков

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

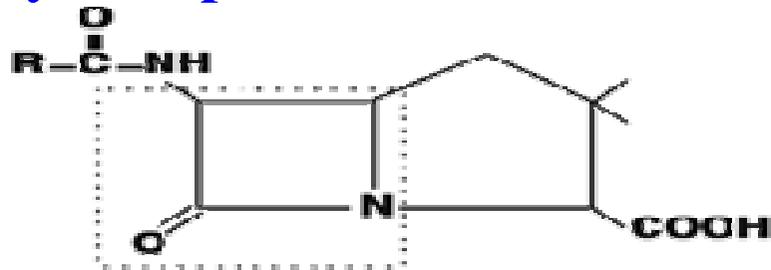
Хабаровск, 2016

- ∅ В своей практической работе врач вынужден постоянно назначать антибактериальные препараты, число которых к концу века перевалило за 150, поставляемых на рынок под более чем 600 наименованиями.
- ∅ С начала 90-х годов, когда в России появилась возможность использовать практически все препараты, выпускаемые в мире, некоторые эффективные и недорогие лекарства долго не могут занять подобающего им места в арсенале врача.
- ∅ На каких же принципах основывается рациональный выбор антибиотика? Это: высокая эффективность, безопасность, удобство применения и, что немаловажно, фармакоэкономические аспекты.

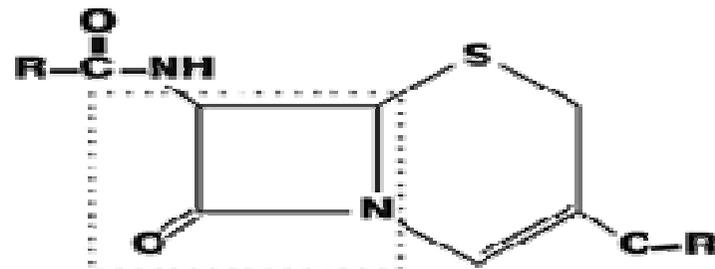
Показатель стоимости антибиотиков для лечения пневмонии (в порядке возрастания расходов на лечение)

| Препарат | Средняя суточная доза (мг) | Средняя длительность лечения (дни) | Средняя стоимость курса лечения, \$ | Наименьшие затраты на лечение |
|---|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Ампициллина тригидрат | 2000 | 10 | 3,84 |  |
| Мидекамицин (Макропен) | 1200 | 10 | 4,38 | |
| Амоксициллин | 1500 | 10 | 5,46 | |
| Ампициллина тригидрат + ко-тримоксазол (Бисептол) | 2000 1920 | 10 | 5,88 | |
| Амоксициллин (Хиконцил) | 1500 | 10 | 6,0 | |
| Флемоксин Соллютаб® | 1500 | 10 | 7,76 | |
| Ципрофлоксацин (Цифран) | 1000 | 10 | 8,34 | |
| Азитромицин (Сумаamed) | 500 | 3 | 8,84 | |
| Спирамицин (Ровамицин) | 6 млн | 10 | 10,98 | |
| Ко-амоксиклав (Амоксиклав) | 1875 | 10 | 22,42 | |
| Ко-амоксиклав (Аугментин) | 1875 | 10 | 32,10 | |
| Кларитромицин (Клацид) | 1000 | 10 | 44,96 | |
| Цефуроксим аксетил (Зиннат) | 1000 | 10 | 42,72 | |
| | | | | |

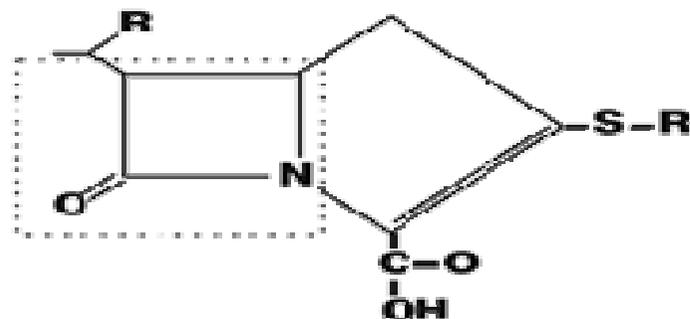
**Строение основных β -лактамных антибиотиков,
применяющихся в настоящее время
(пунктирной линией обозначено β -лактамное кольцо).**



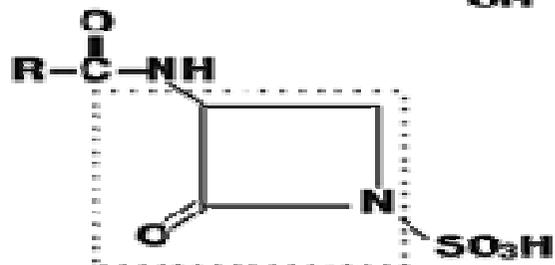
Пенициллины



Цефалоспорины



Карбапенемы



Монобактамы

Антибиотики, содержащие β -лактамное кольцо

Пенициллины

Природные

Бензилпенициллин

Феноксиметипенициллин

Бензатинпенициллин

Полусинтетические

Оксациллин

Ампициллин

Амоксициллин

Карбенициллин

Тикарциллин

Азлоциллин

Мезлоциллин

Пиперациллин

Цефалоспорины

I поколение

Цефазолин

Цефалексин

II поколение

Цефамандол

Цефуроксим

Цефотетан

III поколение

Цефотаксим

Цефтизоксим

Цефтриаксон

Цефоперазон

Цефтазидим

IV поколение

Цефепим

Цефпиром

Монобактамы

Азтреонам

Карбапенемы

Имипенем

Меропенем

Механизм действия β - лактамов

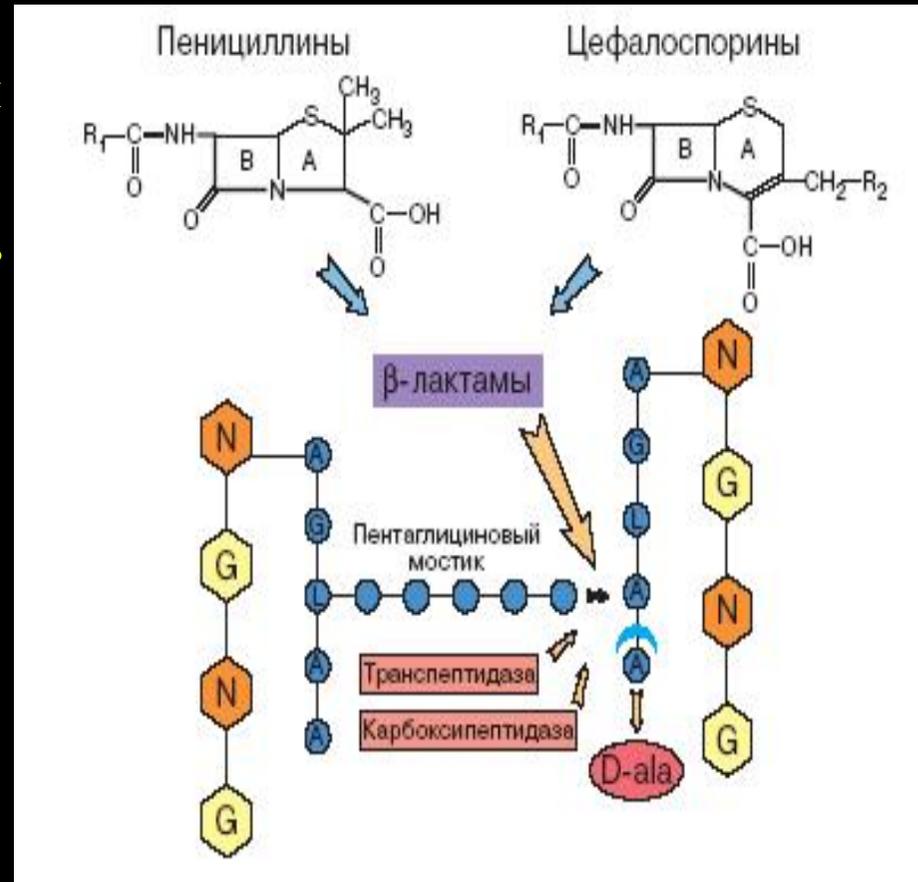
- ∅ Пенициллины, цефалоспорины и другие β -лактаммы - селективно ингибируют различные этапы построения пептидогликана - полимера, образующего ригидный слой клеточной стенки и придающего микроорганизмам постоянную форму.
- ∅ Прочность клеточной стенки обусловлена перекрестными связями (сшивками) между цепочками пептидогликана.

Механизм действия β - лактамов

- ∅ В целом пептидогликан имеет общую организацию у различных бактерий с небольшими различиями между грам(+) и грам(-) микроорганизмами.
- ∅ У грам(-) бактерий слой пептидогликана достаточно тонкий, с непрочными связями.
- ∅ Клеточная стенка грам(+) микроорганизмов отличается толстым слоем пептидогликана, слои которого плотно связаны межпептидными мостиками.
- ∅ Кроме того, у грам(+) микроорганизмов в клеточной стенке дополнительно содержатся тейхоевые и текуроновые кислоты, а грам(-) бактерии имеют наружную мембрану.

Механизм действия β - лактамов

- ∅ β -лактаммы действуют в основном как ингибиторы синтеза клеточной стенки, блокируя действие *транспептидаз* (пенициллинсвязывающих белков - ПСБ), которые участвуют в сборке бактериальной клеточной стенки.
- ∅ Вид и количество ПСБ значительно варьируют у различных видов микроорганизмов, а представители β -лактамов, в свою очередь, различаются по степени сродства к ним.
- ∅ Это и обуславливает различие β -лактамов по активности в отношении различных микроорганизмов.



Механизм действия бета-лактамовых антибиотиков

Пептидогликановый каркас микробной клетки

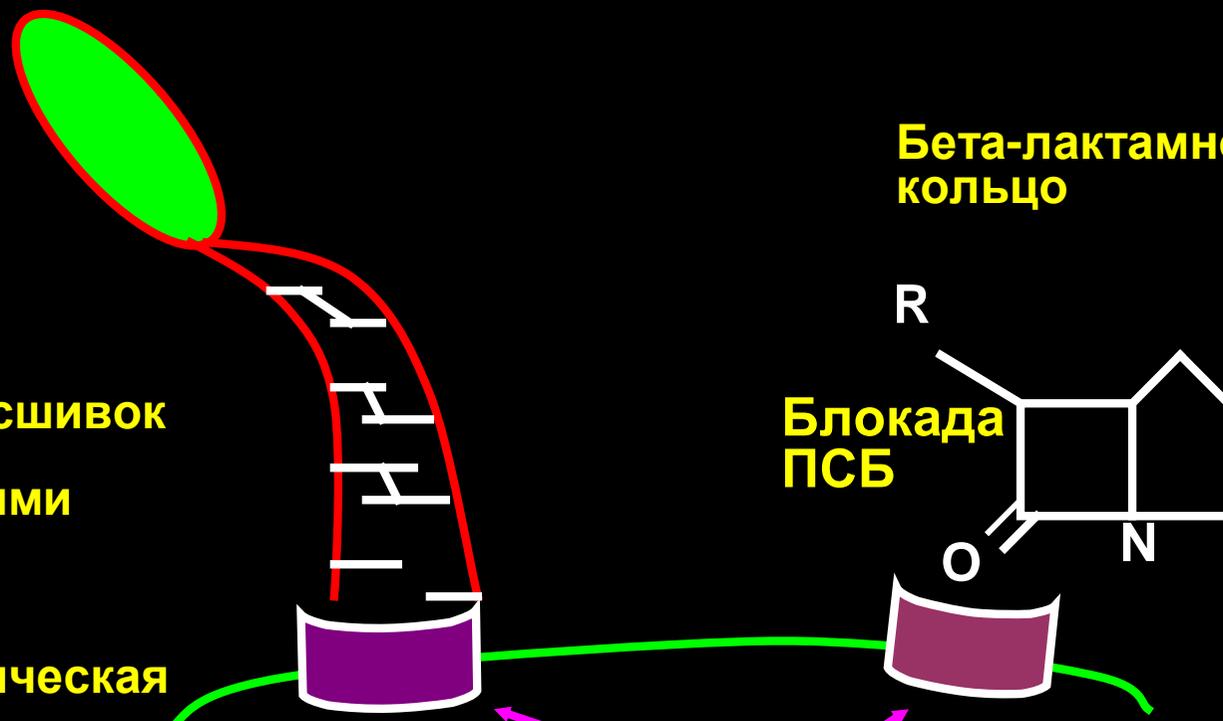
Бета-лактамовое кольцо

Замыкание поперечных сшивок между параллельными цепями

Блокада ПСБ

Цитоплазматическая мембрана

Пенициллинсвязывающие белки - ПСБ



Механизм действия β - лактамов

- ∅ **Нарушение синтеза клеточной стенки под действием β -лактамов объясняет подавление роста бактерий, а бактерицидный эффект обусловлен непрямыми механизмами (в основном, активацией мембран-ассоциированных аутолитических ферментов, разрушающих клетку).**
- ∅ **В целом следует отметить, что β -лактамны активны только в отношении интенсивно делящихся бактерий.**

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

- ∅ Типичный класс АМП с время-зависимым действием
- ∅ Скорость гибели бактерий почти не изменяется при - концентрации > 4 раз выше МПК
- ∅ Целью лечения является поддержание концентрации препаратов выше МПК ($T > \text{МПК}$) $> 40-50\%$ времени интервала дозирования

УСЛОВИЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕНИЦИЛЛИНОВ



Классификация пенициллинов

Природные:

Парентерального введения (кислотонеустойчивые)

Энтерального введения
(кислотоустойчивые)

Короткой длительности

Длительного действия

Бензилпенициллина натриевая
соль

Бензилпенициллин
прокаин

Феноксиметилпенициллин

**Бензилпенициллина калиевая
соль**

Бензатинпенициллин (1)
Бициллин 3, 5

**Бензатин
феноксиметилпенициллин**

Полусинтетические

*Пенициллиназоста-
бильные*

Аминопенициллины

*Карбоксипеницил-
лины*

Уреидопенициллины

оксациллин

ампициллин

карбенициллин

азлоциллин

амоксициллин

тикарциллин

мезлоциллин

пиперациллин

Комбинированные препараты

Ампициллин / сульбактам

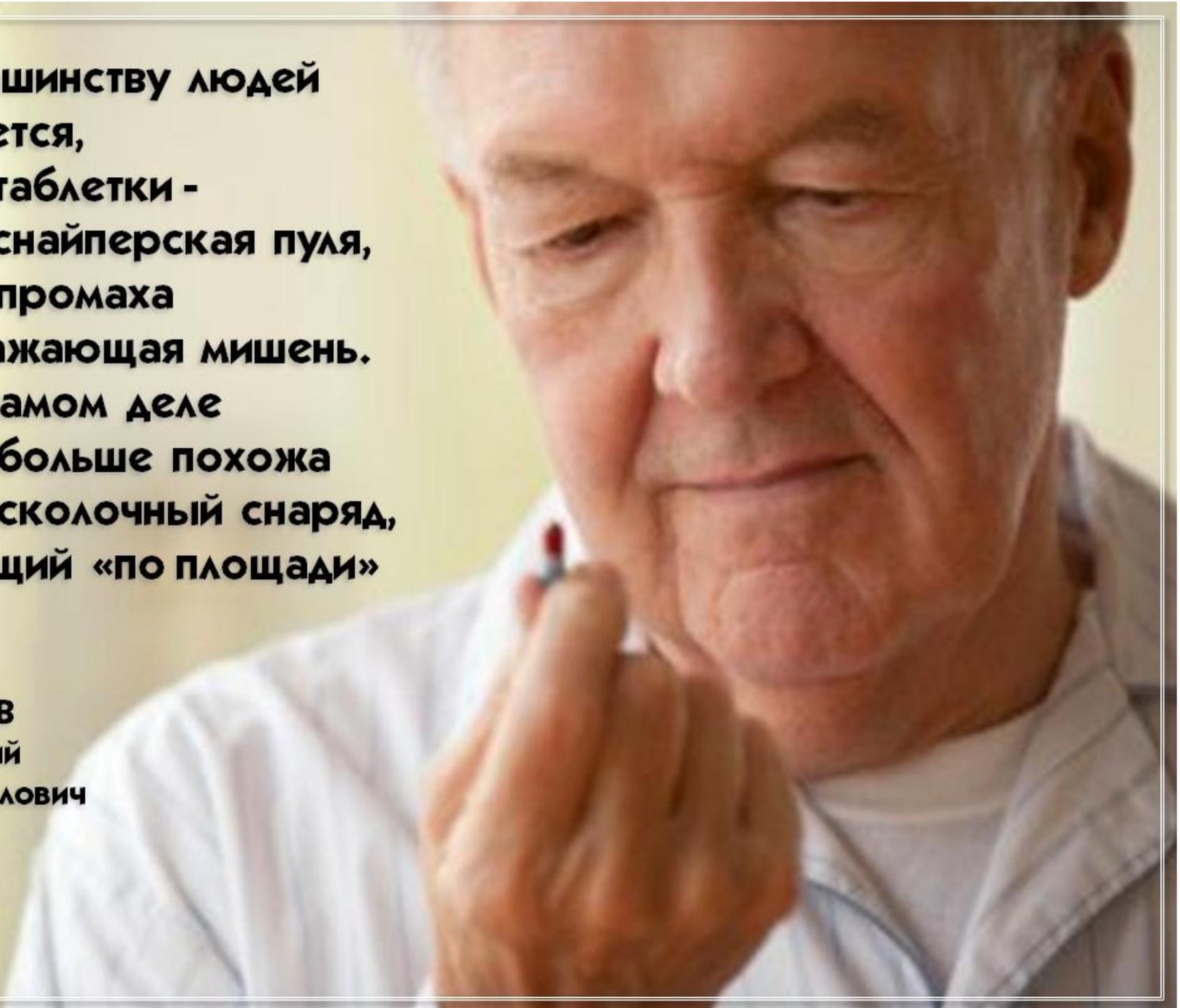
**Тикарциллин /
клавуланат**

Пиперациллин / тазобактам

Амоксициллин / клавуланат

**Большинству людей
кажется,
что таблетки -
это снайперская пуля,
без промаха
поражающая мишень.
На самом деле
она больше похожа
на осколочный снаряд,
бьющий «по площади»**

**ТАРЕЕВ
Евгений
Михайлович**



Общие свойства:

- ∅ Бактерицидное действие.
- ∅ Низкая токсичность.
- ∅ Выведение в основном через почки.
- ∅ Широкий диапазон дозировок.
- ∅ Перекрестная аллергия между всеми пенициллинами и частично цефалоспорины и карбапенемами.
- ∅ Широкий терапевтический диапазон;
- ∅ Наличие препаратов для парентерального введения и приема внутрь.

Бензилпенициллин

Достоинства

- ∅ Мощное бактерицидное действие в отношении ряда клинически значимых возбудителей (стрептококки, менингококки и др.).
- ∅ Низкая токсичность.
- ∅ Низкая стоимость.

Недостатки

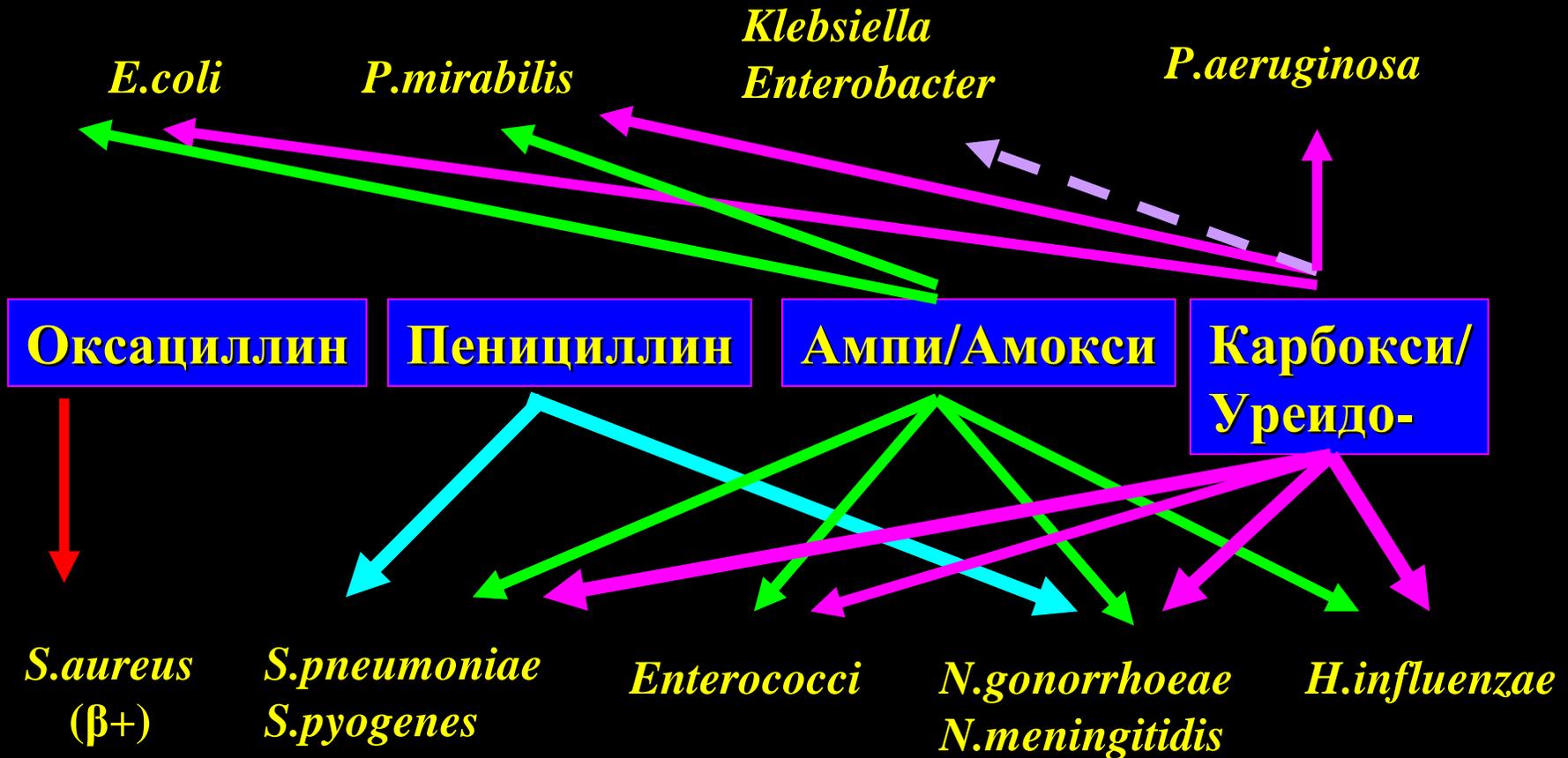
- ∅ Приобретенная резистентность стафилококков, пневмококков, гонококков, бактероидов.
- ∅ Высокая степень аллергических реакций, перекрестная со всеми пенициллинами.

Бензилпенициллин

спектр активности

| | |
|-------------------|--|
| Грам (+) кокки: | стрептококки (особенно БГСА), включая пневмококки; энтерококки (устойчивы к низким концентрациям); стафилококки, однако большинство штаммов (<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i>) устойчивы, так как вырабатывают β -лактамазы. |
| Грам (-) кокки: | менингококки; гонококки (в большинстве случаев устойчивы). |
| Грам (+) палочки: | листерии, возбудители дифтерии, сибирской язвы. |
| Спирохеты: | бледная трепонема, лептоспиры, боррелии. |
| Анаэробы: | спорообразующие - клостридии; неспорообразующие - пептококк, пептострептококки, фузобактерии (основной представитель неспорообразующих анаэробов кишечника <i>B.fragilis</i> устойчив); актиномицеты. |

Пенициллины: сравнительная активность



Нежелательные реакции

- ∅ *Аллергические реакции:* сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия. Наиболее опасен анафилактический шок, дающий до 10% летальности. *Меры профилактики:* тщательный сбор анамнеза, использование свежеприготовленных растворов пенициллина, наблюдение за пациентом в течение 30 мин после первого введения.
- ∅ *Местнораздражающее действие,* особенно при внутримышечном введении калиевой соли.
- ∅ *Нейротоксичность:* судороги (чаще у детей), при применении высоких доз пенициллина, особенно при почечной недостаточности, при эндолюмбальном введении более 10 тыс ЕД натриевой соли пенициллина.
- ∅ *Нарушения электролитного баланса* - гиперкалиемия при использовании высоких доз калиевой соли у пациентов с почечной недостаточностью (1 млн ЕД содержит 1,7 ммоль калия). У пациентов с сердечной недостаточностью при введении больших доз натриевой соли возможно усиление отеков (1 млн ЕД содержит 2,0 ммоль натрия).

Частота развития АР на пенициллин (Л. Йегер, 1990)

| Синдром | Частота возникновения |
|--|------------------------------|
| Крапивница | 40% |
| Отек Квинке | 13-16% |
| Сывороточноподобные реакции | 3-5% |
| Анафилактический шок | 3-4% |
| Экзантемы неуртикарного характера | 2% |
| Эксфолиативный дерматит | 1-2% |
| Приступы удушья | 1% |
| Лекарственная лихорадка, эозинофильные легочные инфильтраты | < 1% |

Лекарственные взаимодействия

- ∅ В случае сочетания с макролидами или тетрациклинами (например, при внебольничной пневмонии) отмечается аддитивный эффект. Существовавшие ранее предположения о возможном антагонизме между пенициллином и этими препаратами не подтвердились.
- ∅ Не рекомендуется сочетать пенициллин с сульфаниламидами вследствие микробиологического антагонизма и возрастания риска аллергических реакций.
- ∅ Синергизм при сочетании с аминогликозидами, но их *нельзя смешивать в одном шприце*, так как при этом отмечается инактивация аминогликозидов.

Лекарственные взаимодействия

- Ø Пероральные пенициллины могут снижать эффективность пероральных контрацептивов за счет нарушения энтерогепатической циркуляции эстрогенов.
- Ø Применение высоких доз БП К-соли в сочетании с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ предопределяет повышенный риск гиперкалиемии.
- Ø При сочетании ампициллина с аллопуринолом возрастает риск «ампициллиновой» сыпи.
- Ø Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его канальцевой секреции.

Показания

- ∅ Тонзиллофарингит, рожа, скарлатина, острая ревматическая лихорадка.
- ∅ Внебольничная пневмококковая пневмония.
- ∅ Бактериальный эндокардит - обязательно в сочетании с гентамицином или стрептомицином.
- ∅ Сифилис.
- ∅ Лептоспироз.
- ∅ Сибирская язва
- ∅ Анаэробные инфекции: клостридиальные - газовая гангрена, столбняк; неклостридиальные (вызванные неспорообразующими анаэробами) при локализации процесса выше диафрагмы.
- ∅ Актиномикоз.

Показания: менингит у детей старше 2 лет и у взрослых.

Звездчатая геморрагическая сыпь. Менингококцемия.

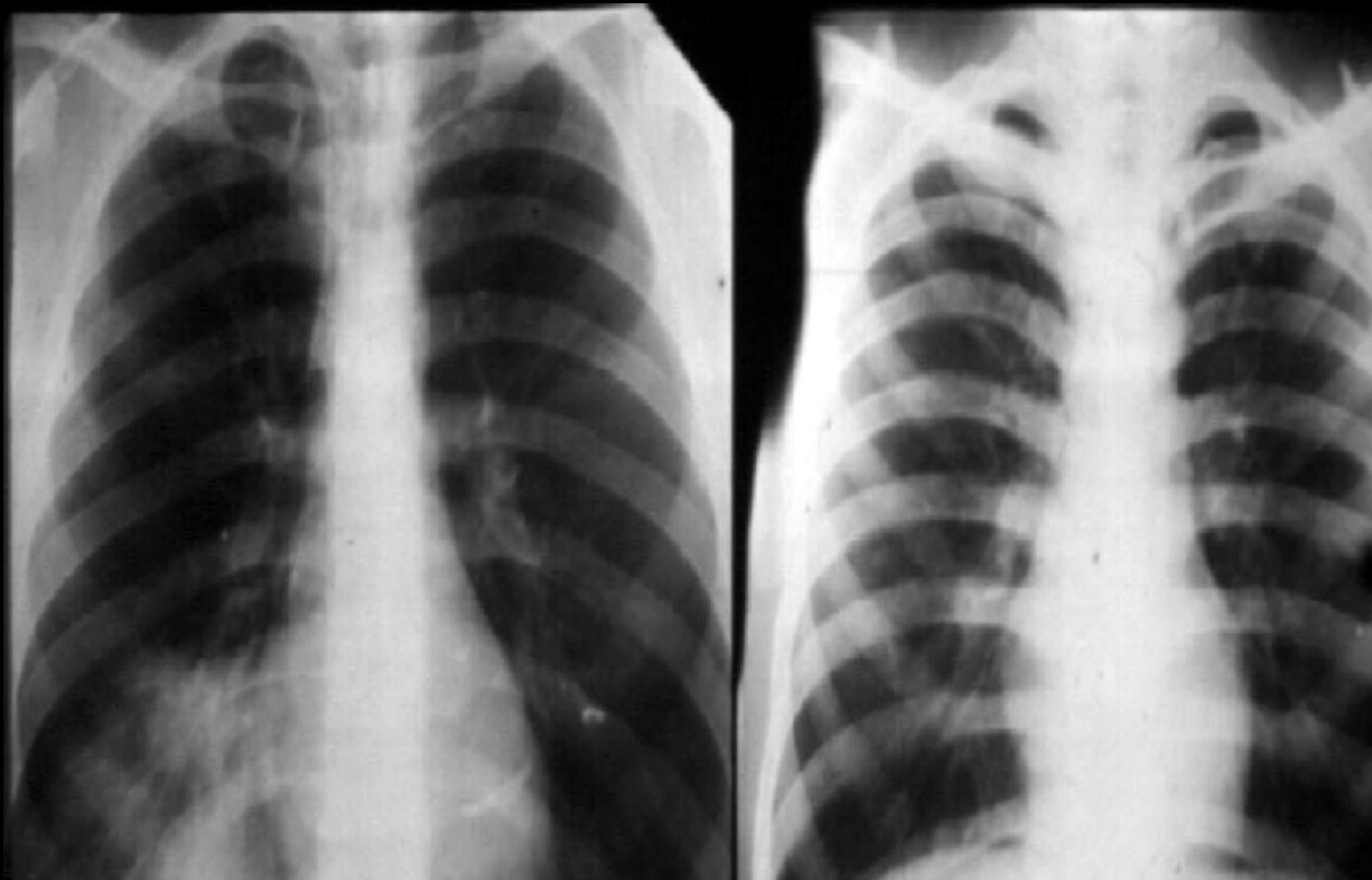


Показания: Боррелиоз (болезнь Лайма).

Первичный аффект при Лайм-боррелиозе.



РЕНТГЕНОГРАФИЯ ОГК ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ И ВЫПИСКЕ



Бензилпенициллин

Режим дозирования

∅ **Парентерально.**

∅ **Взрослые:** 4-12 млн ЕД/сут в 4-6 введений; при стрептококковом тонзилофарингите – 500 тыс. ЕД каждые 8-12 ч в течение 10 дней; при менингите и эндокардите – 18-24 млн. ЕД/сут в 6 введений.

∅ **Дети:** до 1 мес – в зависимости от массы тела и дней жизни;

∅ **Старше 1 мес:** 50-100 тыс. ЕД/кг/сут в 4 введения; при стрептококковом тонзилофарингите – 25-50 тыс. ЕД/кг/сут в 2 введения в течение 10 дней; при менингите – 300-400 тыс. ЕД/кг/сут в 6 введений.

Бензилпенициллин

Формы выпуска:

**Ø порошок для инъекций 250 и 500 тыс. ЕД;
1; 1,5; 5 и 10 млн. ЕД во флаконах**

Пролонгированные препараты пенициллина

- ∅ бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль бензилпенициллина), который имеет среднюю продолжительность действия (около 24 ч),
 - ∅ бензатин бензилпенициллин, обладающий длительным действием (до 1-2 недель),
 - ∅ а также их комбинированные препараты.
- ∅ Не создают высоких концентраций в крови.*
- ∅ Не допускается внутрисосудистое введение.*

Бензилпенициллин прокаин

Режим дозирования

∅ **Внутримышечно**

∅ **Взрослые: 600 тыс. – 1,2 млн. ЕД/сут в 1-2 введения.**

∅ **Дети: до 1 мес в зависимости от массы тела и дней жизни;**

∅ **Старше 1 мес: 50-100 тыс. ЕД/кг/сут в 1-2 введения.**

Форма выпуска:

∅ **порошок для инъекций 600 тыс. ЕД и 1,2 млн. ЕД во флаконах.**

Пролонгированные препараты пенициллина

Показания

Инфекции, вызванные высокочувствительными к пенициллину микроорганизмами:

- ∅ Стрептококковый (БГСА) тонзиллофарингит;**
- ∅ Сифилис.**
- ∅ Профилактика сибирской язвы после контакта со спорами (бензилпенициллин прокаин)**
- ∅ Круглогодичная профилактика ревматической лихорадки, рецидивирующей рожи.**

Пролонгированные препараты пенициллина

Нежелательные реакции

- ∅ **Аллергические реакции**
- ∅ **Болезненность, инфильтраты на месте внутримышечного введения.**
- ∅ **Синдром Онэ (Hoigne) - ишемия и гангрена конечностей при случайном введении в артерию.**
- ∅ **Синдром Николау (Nicholau) - эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену.**

Пролонгированные препараты пеницилина

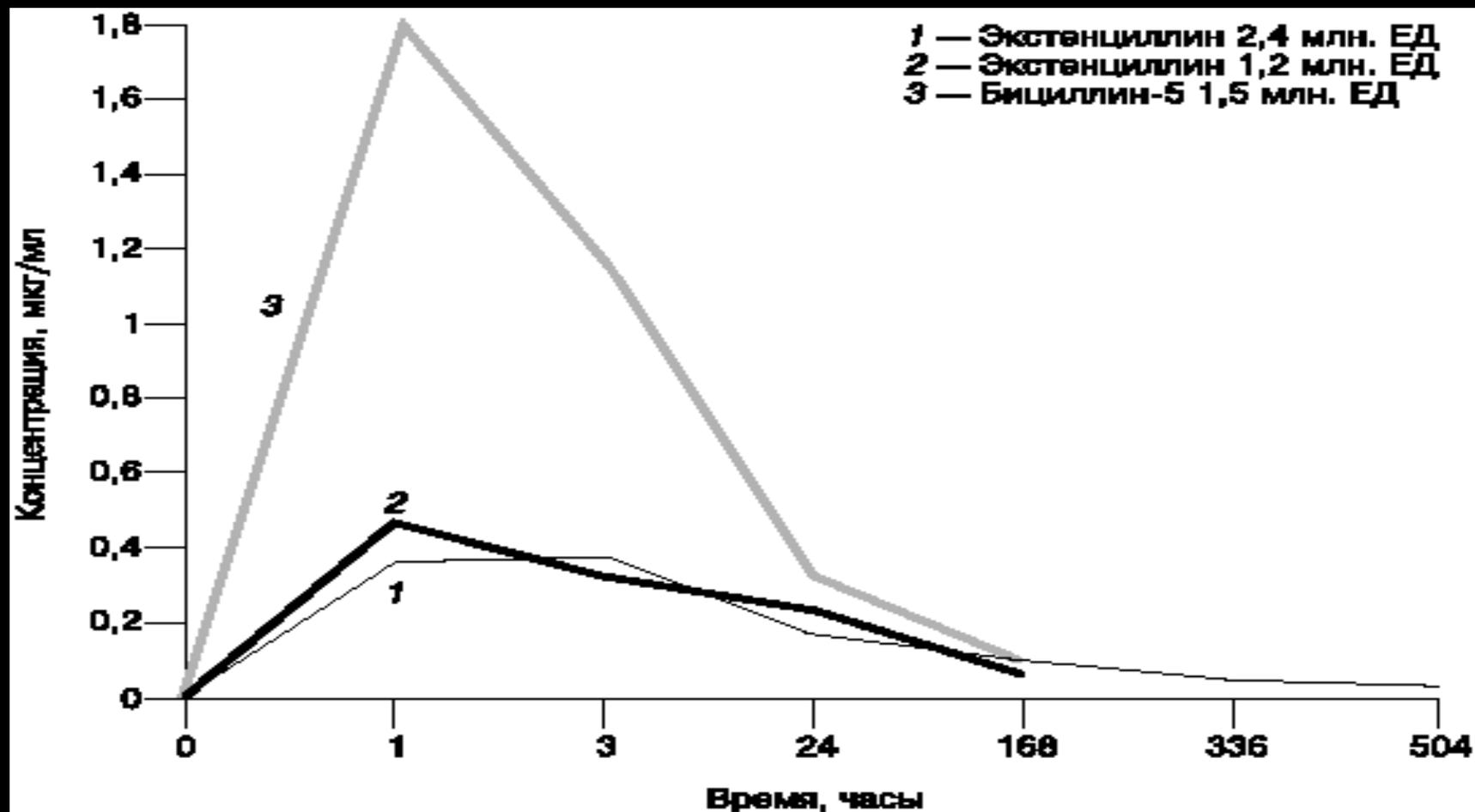
Бензатин бензилпенициллин

Синоним: Бициллин-1, Экстенциллин, Ретарпен

∅ Действует более длительно, чем бензилпенициллин прокаин, до 1-2 недель.

∅ После внутримышечного введения пиковая концентрация отмечается через 24 ч у детей и через 48 ч у взрослых. $T_{1/2}$ – около 5 дней.

Средние фармакокинетические профили экстенциллина и бициллина-5.



Бензатин бензилпенициллин

Режим дозирования

∅ **Внутримышечно**

∅ **Взрослые: 1,2-2,4 млн ЕД однократно; при сифилисе – 2,4 млн. ЕД/сут каждые 5-7 дней (2-3 инъекции); для профилактики ревматизма и рецидивирующей рожи – 1,2-2,4 млн. ЕД 1 раз в месяц.**

∅ **Дети от 1 мес до 12 лет: 50 тыс. ЕД/кг/сут в 1-2 введения (1,2 млн. ЕД однократно); для профилактики ревматизма – 600-1,2 млн. ЕД 1 раз в месяц.**

Бензатин бензилпенициллин

Форма выпуска:

**Ø Порошок для инъекций 300 и 600 тыс.
ЕД; 1,2 и 2,4 млн. ЕД во флаконах.**

Пролонгированные препараты пенициллина

Бициллин-3

Состав: бензилпенициллина калиевая соль, бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин в равных количествах.

∅ Не имеет преимуществ перед бензатин бензилпенициллином.

Бициллин-3

Режим дозирования

∅ **Внутримышечно**

∅ **Взрослые и дети старше 1 мес:**

1,2 млн. однократно.

Форма выпуска:

∅ **Порошок для инъекций 1,2 млн. ЕД во флаконах.**

Пролонгированные препараты пенициллина

Бициллин-5

Состав: 1 часть бензилпенициллин прокаина,
4 части бензатин бензилпенициллина.

∅ Не имеет преимуществ перед бензатин бензилпенициллином.

Бициллин-5

Режим дозирования

∅ **Внутримышечно**

∅ **Взрослые и дети старше 1 мес:**

1,5 млн. однократно; для профилактики ревматизма – 1,5 млн. ЕД 1 раз в месяц.

Форма выпуска:

∅ **Порошок для инъекций 1,5 млн. ЕД во флаконах.**

Феноксиметилпенициллин (*Мегациллин*)

∅ По спектру активности не отличается от пенициллина, но более стабилен при приеме внутрь.

∅ Всасывается в ЖКТ на 60%, причем пища мало влияет на биодоступность.

∅ Высоких концентраций препарата в крови не создается; прием 0,5 г феноксиметилпенициллина внутрь примерно соответствует введению 300 тыс ЕД пенициллина. $T_{1/2}$ - около 1 ч.

Феноксиметилпенициллин

Нежелательные реакции

Ø Аллергические реакции.

Ø Диспептические расстройства.

Феноксиметилпенициллин

Показания

Стрептококковые (БГСА) инфекции легкой и средней степени тяжести:

Ø Тонзиллофарингит;

Ø Инфекции кожи и мягких тканей.

Ø Круглогодичная профилактика ревматической лихорадки.

Ø Профилактика пневмококковых инфекций у лиц после спленэктомии.

Феноксиметилпенициллин

Режим дозирования

Ø **Внутрь.**

Ø **Взрослые:** 0,25–0,5 каждые 6 ч; при стрептококковом тонзиллофарингите – 0,25 каждые 8-12 часов в течение 10 дней; для профилактики ревматизма – 0,25 каждые 12 часов.

Ø **Дети:** До 1 года 20-30 мг\кг\сут; 1-6 лет 15-30 мг\кг\сут; 6-12 лет 10-20 мг\кг\сут; в 4-6 приема (через 6-4 часа) за 1\2-1 час до еды.

Продолжительность приема 7-10 дней.

Ø **Возрастные ограничения:** по данным типовой клинико-фармакологической статьи и инструкции производителя с 1 мес.

Феноксиметилпенициллин

Форма выпуска:

- Ø Таблетки 0,1; 0,25; 0,5; 1 млн. ЕД; 1,2 млн. МЕ.
- Ø Таблетки растворимые 600 тыс. МЕ; 1 млн. МЕ.
- Ø Драже 100 тыс. ЕД.
- Ø Порошок для суспензии для приема внутрь 0,3; 0,6; 1,2; 300 тыс. МЕ/5мл.
- Ø Гранулы для суспензии для приема внутрь 125 мг/5мл; 300 тыс. МЕ/5 мл.
- Ø Сироп – 400 мг/мл; 750 тыс. МЕ/5 мл.
- Ø Капли для приема - внутрь 150 тыс. МЕ/мл.

Бензатин феноксиметилпенициллин (Оспен)

- ∅ Является производным феноксиметилпенициллина.
- ∅ По сравнению с предыдущим препаратом, он более стабилен в ЖКТ, быстрее всасывается.
- ∅ Биодоступность не зависит от пищи.

Бензатин феноксиметилпенициллин (Оспен)

Показания

Стрептококковые (БГСА) инфекции легкой и средней степени тяжести:

∅ Тонзиллофарингит;

∅ Инфекции кожи и мягких тканей.

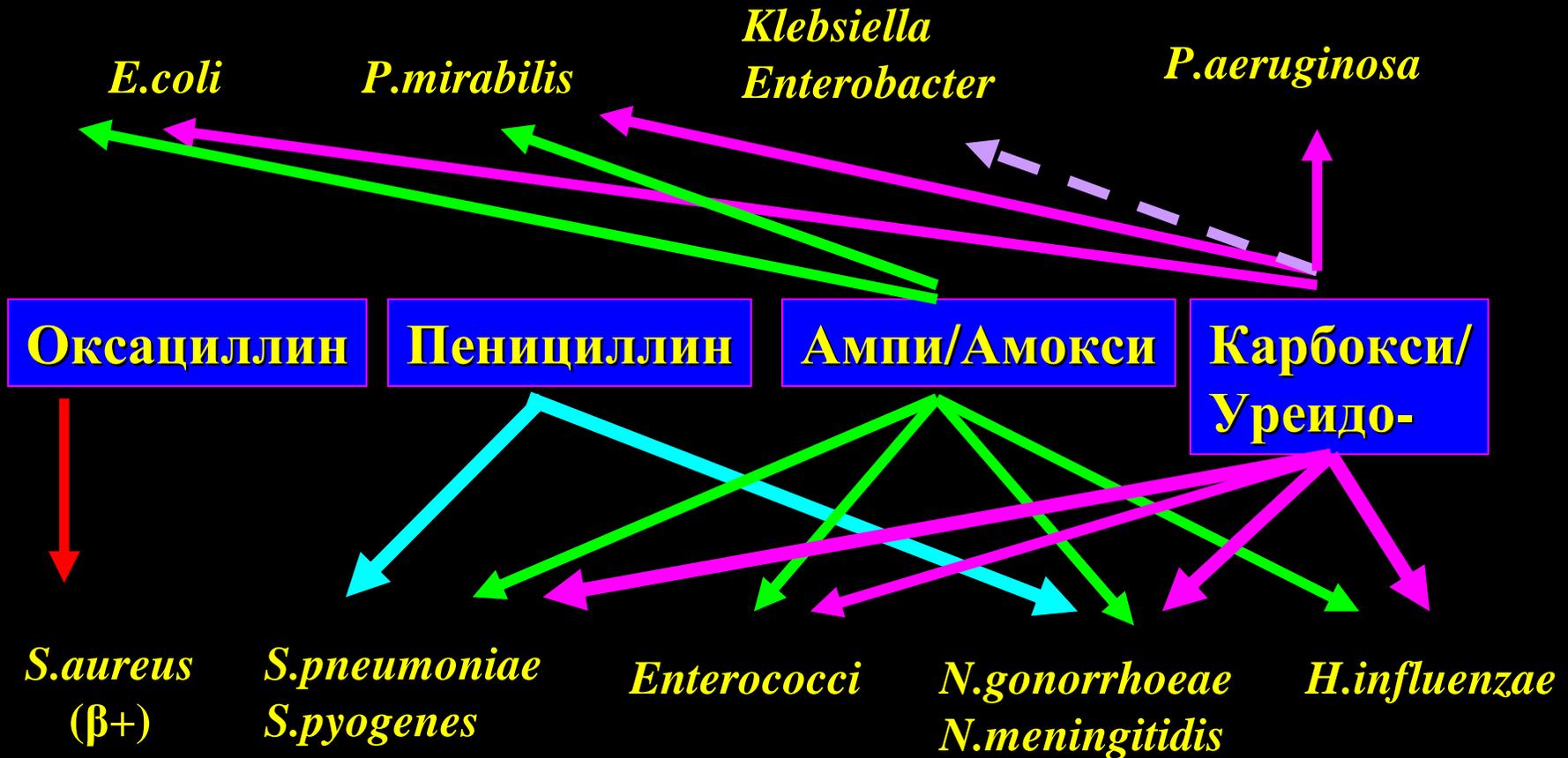
ПЕНИЦИЛЛИНЫ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ

Ампициллин

Спектр активности

- Ø Главная особенность – действие на ряд грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, индолотрицательный протей) и гемофильную палочку (*H.influenzae*).
- Ø По активности против кокковой флоры ампициллин близок пенициллину, несколько лучше действует на энтерококки, но хуже на стрептококки.
- Ø Обладает высокой активностью против листерий.

Пенициллины: сравнительная активность



ПЕНИЦИЛЛИНЫ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ

Ампициллин

Спектр активности

- Ø Инактивируется стафилококковой пеницилиназой, поэтому не действует на PRSA.
- Ø Природной устойчивостью к ампициллину обладают клебсиелла, энтеробактер, серрация и многие другие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ

Ампициллин

Нежелательные реакции

Ø Кроме свойственных всем пенициллинам аллергических реакций, ампициллин у 5–10% пациентов может вызывать *макулопапулезную ("ампициллиновую") сыпь*, которая не является аллергической, обычно не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата.

Ø У пациентов с инфекционным мононуклеозом сыпь отмечается почти в 100% случаев. Риск ее развития возрастает также при цитомегалии, хроническом лимфолейкозе и сопутствующем приеме аллопуринола.

Ø Со стороны ЖКТ могут отмечаться различные диспептические и диспепсические расстройства, чаще всего диарея.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ

Ампициллин

Показания

- Ø ЛОР-инфекции (средний отит, синусит),
- Ø инфекции нижних отделов дыхательных путей (внебольничная пневмония),
- Ø кишечные инфекции (чаще при шигеллезе),
- Ø инфекции желчевыводящих и мочевыводящих путей.

АМПИЦИЛЛИН

Режим дозирования

Внутрь

- Ø **Взрослые: 0,5** каждые 6 ч за 1 час до еды;
- Ø **Дети старше 1 мес: 30-50 мг/кг/сут** в 4 приема.

Парентерально (в/в, в/м).

- Ø **Взрослые: 2-6 г/сут** в 4 введения; при менингите и эндокардите – **8-12 г/сут** в 4-6 введений
- Ø **Дети до 1 мес** исходя из массы тела и дней жизни;
- Ø **старше 1 мес – 50-100 мг/кг/сут** в 4 введения; при менингите **0,3 г/кг/сут** в 6 введений.

АМПИЦИЛЛИН

Форма выпуска:

∅ Таблетки – 0,125; 0,25.

∅ Капсулы – 0,25; 0,5.

∅ Суспензия для приема внутрь 0,125/5мл; 0,25/5мл.

∅ Порошок для инъекций 0,25; 0,5; 1,0; 2,0.

∅ Порошок для суспензий для приема внутрь 5,0.

∅ Сироп – 0,25/5мл.

∅ Порошок для капель для приема внутрь для детей
100 мг/мл.

АМПИЦИЛЛИН vs АМОКСИЦИЛЛИН: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Фармакодинамика

- ∅ Имеют сходную химическую структуру и спектр активности
- ∅ Амоксициллин более активен в отношении *S.pneumoniae* и *H.pylori*, ампициллин - *Shigella* spp.

Различия между ампициллином и амоксициллином

| | Ампициллин | Амоксициллин |
|---|--------------------------------|----------------------------|
| Активность против: Ø пневмококка Ø H. pylori Ø сальмонелл Ø шигелл | ++ + ++/+++ +++ | +++ +++ +++ + |
| Биодоступность при приеме внутрь | 40% | 90% |
| Влияние пищи на биодоступность | ↓ в 2 раза | Не влияет |
| Уровень в мокроте | Невысокий, нестабильный | Высокий, стабильный |
| Уровень в моче | Высокий | Очень высокий |
| Диарея | Часто | Редко |

АМОКСИЦИЛЛИН: ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ∅ Внебольничные инфекции ВДП и НДП.
- ∅ Внебольничные инфекции МВП, в том числе бактериурия во время беременности (при известной чувствительности возбудителя).
- ∅ Инфекции, ассоциированные с *H. pylori* (в составе комбинированной терапии).
- ∅ Профилактика эндокардита*.
- ∅ Урогенитальный хламидиоз у беременных*.

* Нет в инструкции по медицинскому применению

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии.
Под ред. Страчунского Л.С. и др. , М.: Боргес, 2002.

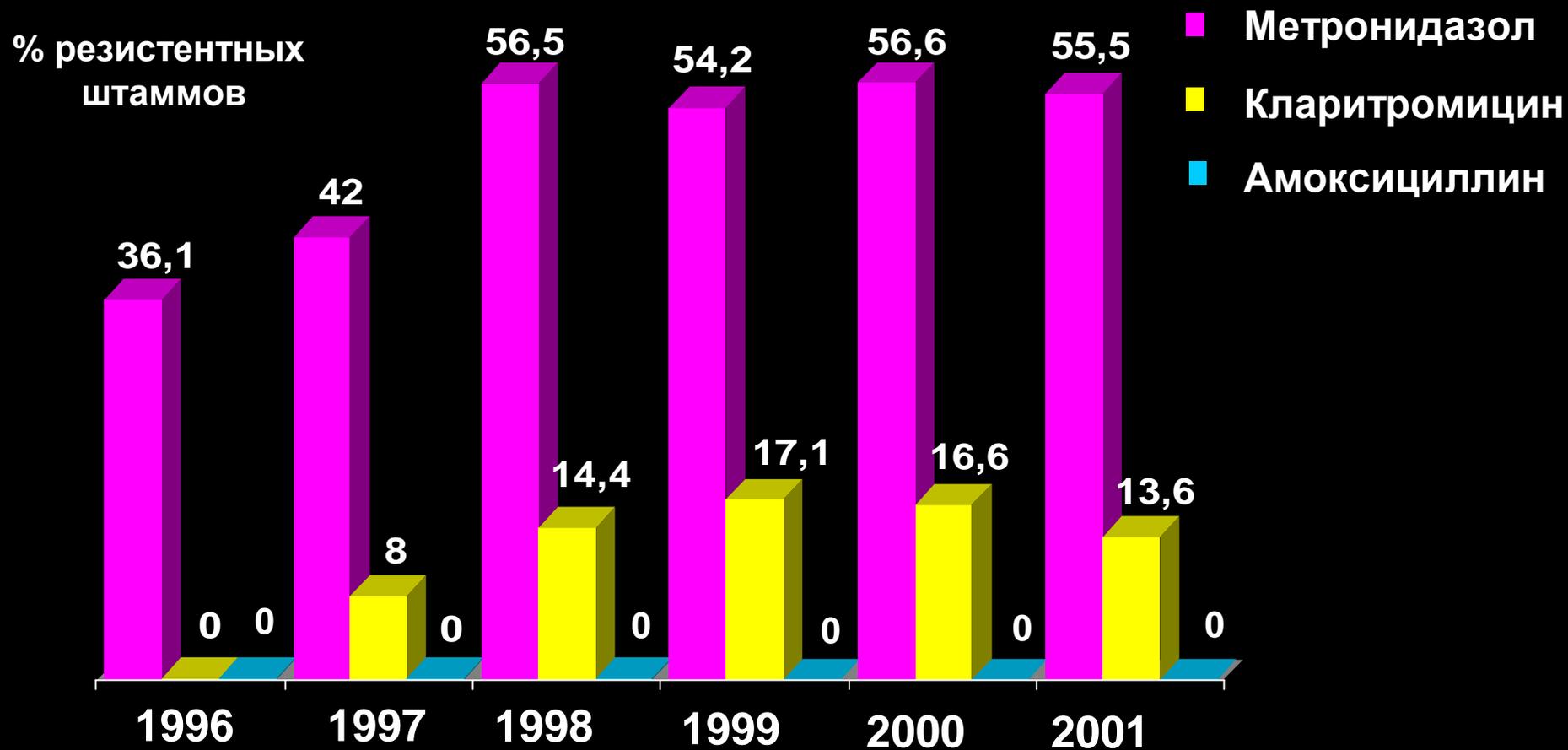
ПОКАЗАНИЯ К ЭРАДИКАЦИИ *H. PYLORI*

- ∅ Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения (включая осложненные случаи)
- ∅ MALT-лимфома
- ∅ Атрофический гастрит
- ∅ Состояние после резекции рака желудка
- ∅ Близкие родственники больных раком желудка
- ∅ Желание пациента (после консультации врача)



Стандарты диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori*.
Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2005; № 3

ДИНАМИКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ *H. PYLORI* К РАЗЛИЧНЫМ АМП В РФ



Л.В. Кудрявцева, и др. Helicobacter pylori-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии. Пособие для врачей - М.; 2004.

РЕЗИСТЕНТНОСТИ *H.PYLORI*

- Ø В настоящее время резистентность НР не требует назначения ИЗАП или препаратов других классов
- Ø Однако резистентность к АП, особенно к макролидам, формируется *очень быстро!!!*
- Ø Рекомендации к назначению рифампицина в качестве дополнительного препарата *нежелательно!!!*
- Ø Все результаты чувствительности получены на *эталонных* препаратах!!!

РЕЖИМЫ АНТИГЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Режимы первой линии

- ∅ 1 вариант: ИПП* + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол 7 дней
- ∅ 2 вариант: Висмута трикалия дицитрат (де-нол) + амоксициллин + кларитромицин 10 дней
- ∅ 3 вариант: ИПП* + амоксициллин + Висмута трикалия дицитрат (де-нол) 10 дней

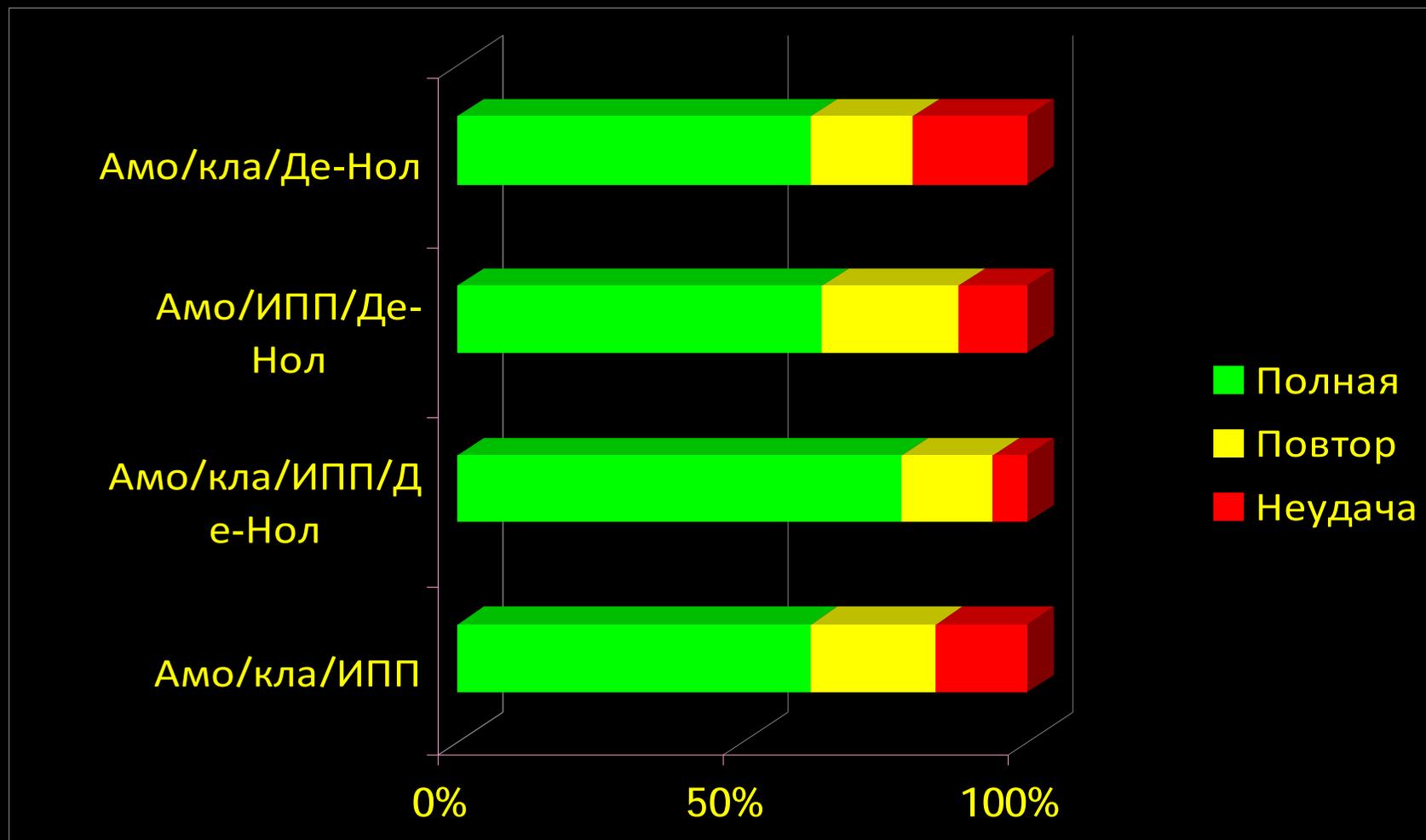
** ИПП – ингибитор протонной помпы*

*Стандарты диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с Helicobacter pylori.
Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2005; № 3*

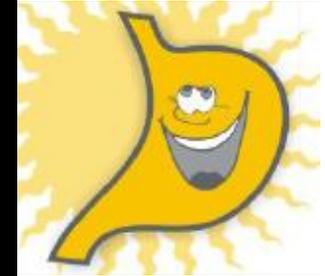
Мaastricht III, 2007

- Ø «... при неудаче терапии препаратами первого ряда целесообразно применение четырёхкомпонентных схем...»
- Ø «... в терапию включаются препараты висмута... их применение позволяет повысить эффективность терапии на 27% ...»
- Ø «... в случае, если пациент получал любые АМП в течение месяца до лечения или кларитромицин в анамнезе, применение препаратов висмута целесообразно сразу...»

Эффективность различных схем АМТ



РЕЖИМЫ АНТИГЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ



Ø Де-Нол 240 мг 2 раза в день
Ø Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день
Ø Кларитромицин 500 мг 2 раза в день
Ø ИПП в стандартной дозе.

Длительность лечения 7 – 10 дней

Ø Де-Нол 240 мг 2 раза в день
Ø Доксициклин 100 мг 2 раза в день (первая доза 200 мг).
Ø Метронидазол 500 мг 3 раза в день.
Ø ИПП в стандартной дозе.

Длительность лечения 7 – 10 дней

АМОКСИЦИЛЛИН И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Амоксициллин vs группа контроля

| | ОШ* | 95% ДИ |
|---|-------------|------------------|
| Низкий вес при рождении | 0,63 | 0,26-1,53 |
| Преждевременные роды | 0,77 | 0,49-1,21 |
| Врожденные аномалии | 1,16 | 0,54-2,50 |
| Спонтанное прерывание беременности | 0,89 | 0,66-1,88 |

* ОШ – отношение шансов

Прием амоксициллина не – риск неблагоприятных
исходов беременности

АМОКСИЦИЛЛИН

Режим дозирования

- Ø **Внутрь**
- Ø **Взрослые: 0,25-0,5 каждые 8 часов; для профилактики эндокардита – 3,0 однократно.**
- Ø **Дети старше 1 мес.: 30-60 мг/кг/сут в 3 приема.**

Форма выпуска:

- Ø **таблетки 0,125; 0,25; 0,5; 0,375; 0,75; 1,0.**
- Ø **Таблетки растворимые 0,75 и 1,0.**
- Ø **Капсулы – 0,25 и 0,5.**
- Ø **Капли для приема внутрь 100 мг/мл.**
- Ø **Гранулы для суспензий для приема внутрь 0,125/5мл; 0,25/5мл.**
- Ø **Возрастные ограничения:** по данным типовой клинико-фармакологической статьи и инструкции производителя с 1 мес.

АНТИСИНЕГНОИНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Выделяются подгруппы:

∅ карбоксипенициллинов (карбенициллин, тикарциллин)

∅ уреидопенициллинов (азлоциллин, пиперациллин).

АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

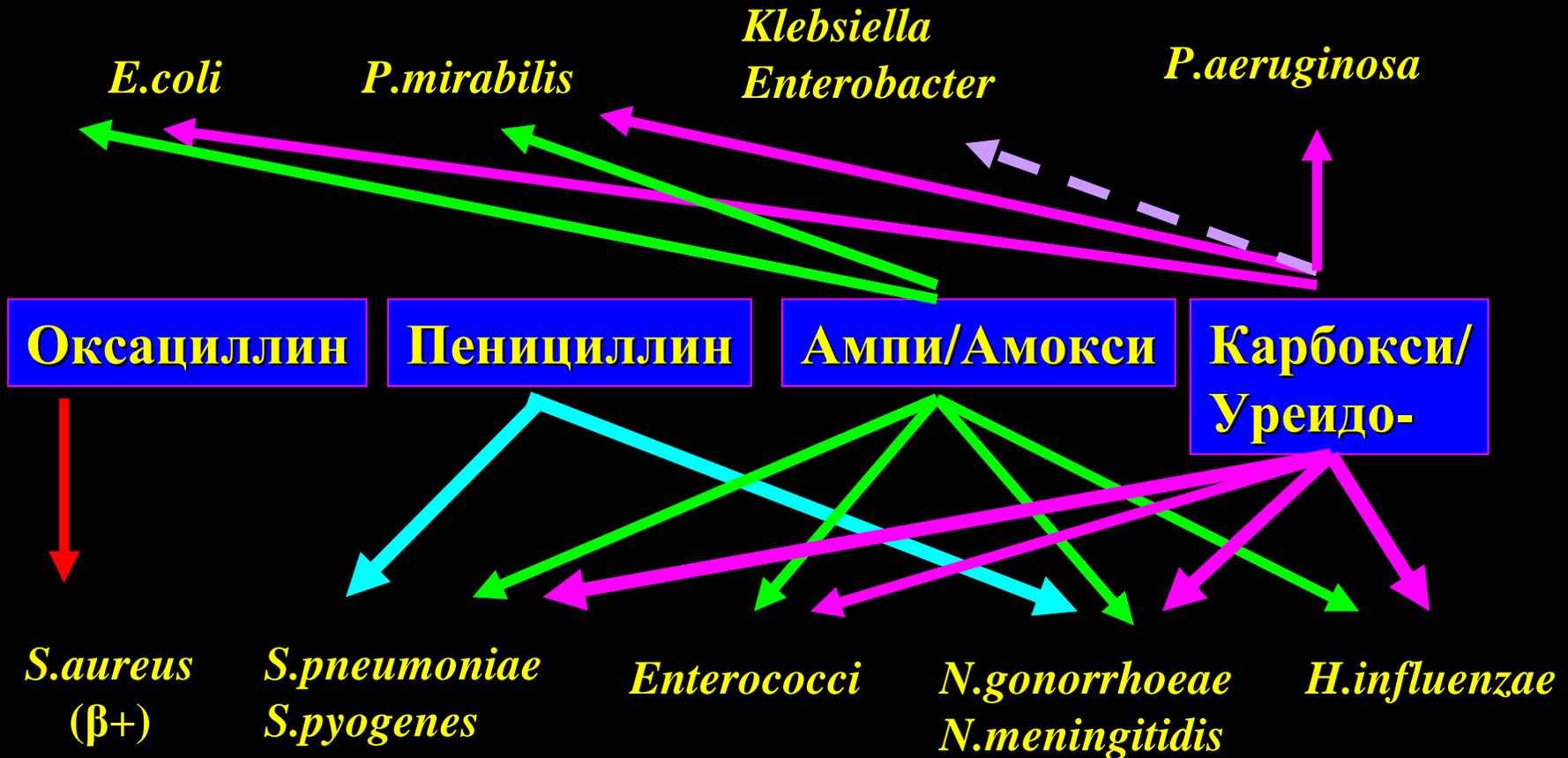
По убывающей антисинегнойной активности препараты можно расположить в следующем порядке:

азлоциллин = пиперациллин >
мефлоциллин = тикарциллин >
карбенициллин.

АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

- Ø Клиническое значение антисинегнойных пенициллинов за последние годы снизилось, поскольку резистентность *P. aeruginosa* к ним повсеместно выше, чем к другим антибиотикам, действующим на синегнойную палочку (цефтазидиму, цефепиму, ципрофлоксацину, амикацину).
- Ø По данным Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), 50% штаммов синегнойной палочки, выделенных в отделениях интенсивной терапии 9 городов России, резистентны к пиперациллину

Пенициллины: сравнительная активность



АНТИСИНЕГНОИНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Побочные реакции при применении антисинегноиных пенициллинов - гипернатриемия, гипокалиемия, кровоточивость.

∅ В связи с тем, что карбоксипенициллины применяются в больших суточных дозах, чем уреидопенициллины, при их применении происходит значительное поступление натрия в организм, что нежелательно для больных с хронической сердечной или почечной недостаточностью.

∅ Риск развития гипокалиемии имеется при применении карбенициллина, что наряду с возможной гипернатриемией нежелательно для больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Побочные реакции при применении антисинегноиных пенициллинов - гипернатриемия, гипокалиемия, кровоточивость.

∅ Кровоточивость на фоне применения антисинегноиных пенициллинов связана с развитием дисфункции мембран тромбоцитов и чаще наблюдается при использовании карбоксипенициллинов.

∅ При лечении больных с почечной недостаточностью или перед операциями предпочтительнее назначение уреидопенициллинов, а не карбенициллина или тикарциллина из-за риска развития геморрагических осложнений.

АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Оксациллин

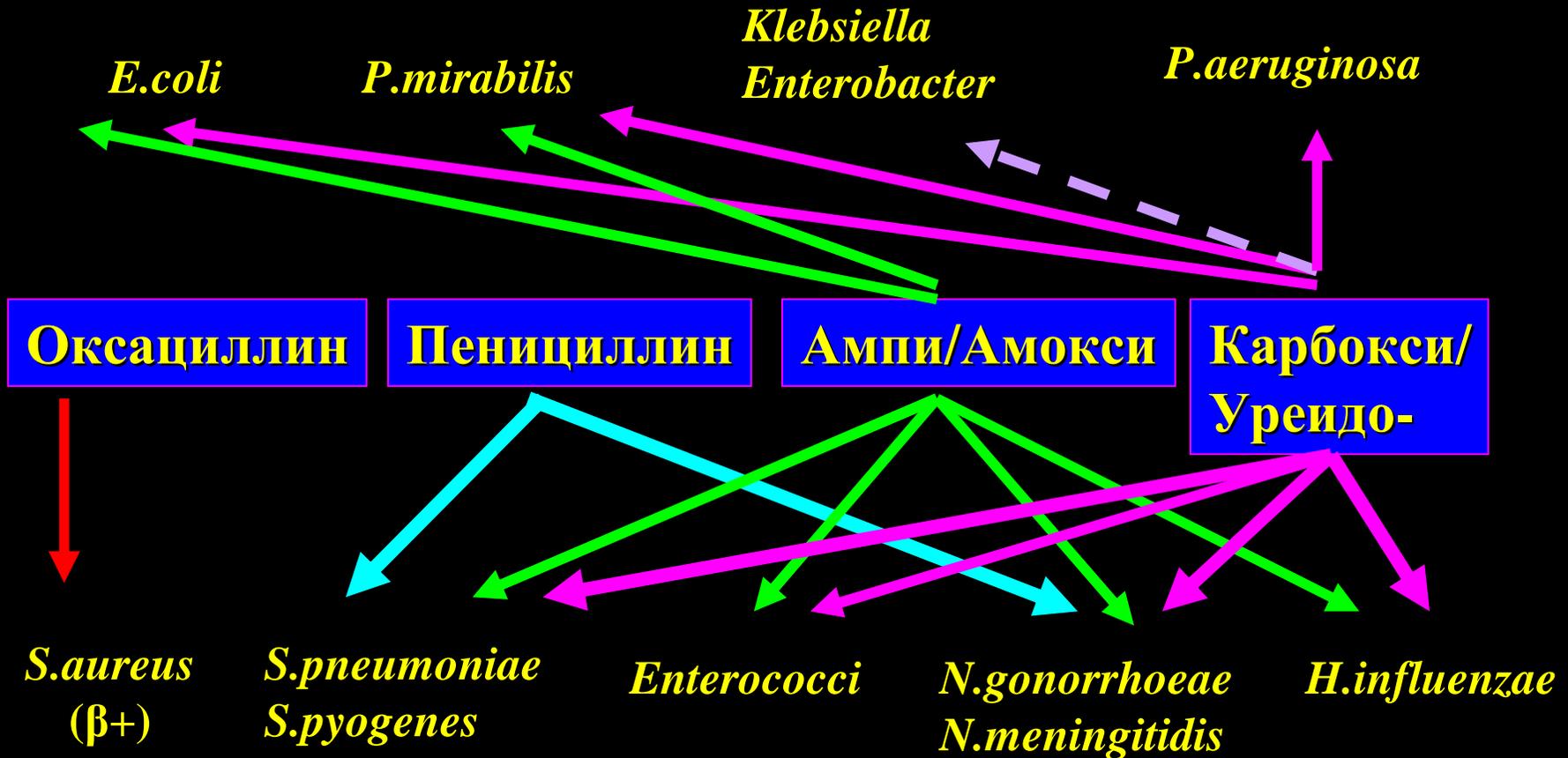
Спектр активности

Главное клиническое значение имеет активность против пенициллинорезистентных штаммов золотистого стафилококка (PRSA).

В то же время, он значительно слабее действует на пенициллиночувствительные микроорганизмы, особенно на стрептококки и пневмококки.

Практически не активен против гонококка и энтерококка.

Пенициллины: сравнительная активность



АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Фармакокинетика

- Ø Оксациллин устойчив в кислой среде, но плохо всасывается в ЖКТ – всего на 20–30% при приеме натощак и еще меньше после еды.
- Ø При приеме оксациллина внутрь в крови создаются не высокие концентрации, поэтому его следует применять только парентерально.
- Ø Частично метаболизируется в печени и имеет двойной путь элиминации – через почки и через билиарную систему, поэтому не кумулирует при почечной недостаточности.
- Ø Период полувыведения – 0,5–1 час.

АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Нежелательные реакции

- Ø Диспептические расстройства, реже нейтропения, снижение уровня гемоглобина.
- Ø При использовании в дозах более 6 г в сутки может отмечаться повышение активности трансаминаз печени, иногда сопровождаемое лихорадкой, тошнотой, рвотой, эозинофилией.

АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Показания

Ø Оксациллин применяется при стафилококковых инфекциях кожи и мягких тканей, остеомиелите, эндокардите.

Ø Не рекомендуется использовать при инфекциях другой этиологии (например, стрептококковых).

Ø С учетом низкой биодоступности оксациллина, назначаемого внутрь, при тяжелых инфекциях его следует применять только парентерально.

Оксациллин

Режим дозирования

Внутрь

Ø **Взрослые: 0,5-1,0** каждые 6 часов за 1 ч до еды.

Ø **Дети до 1 мес.** в зависимости от массы и дней жизни; **старше 1 мес.** – 40-60 мг/кг/сут в 3-4 приема (но не более 1,5 г/сут).

Парентерально (в/в, в/м).

Ø **Взрослые: 4-12 г/сут** в 4-6 введений.

Ø **Дети старше 1 мес.:** 200-300 мг/кг/сут в 4-6 введений.

Форма выпуска:

Ø **капсулы – 0,25. Таблетки – 0,25; 0,5. Порошок для инъекций 0,25; 0,5 во флаконах.**

Антистафилококковые пенициллины: оксациллин

- ∅ Существенно уступает бензилпенициллину и ампициллину по активности против стрептококков
 - ∅ Не действует на Грам(-) бактерии и анаэробы
-

- ∅ Применяется только для лечения стафилококковых инфекций:
 - Предполагаемых или документированных
 - Чувствительных к оксациллину

Полусинтетические пенициллины

Аминопенициллины:

Ампициллин

- ∅ Стрептококки
- ∅ Пневмококки
- ∅ Энтерококки
 - Грам(-) – устойчивость!
- ∅ Показания.
 - Внебольничные респираторные инфекции.
 - Пневмония, синусит.
 - Энтерококковые инфекции.

Антистафилококковые

Оксациллин

- ∅ *S.aureus*
 - *Staphylococcus spp.*
- ∅ Показания
 - Стафилококковые инфекции (оксациллинчувствит.)

Комбинированные пенициллины

Наиболее распространенные β -лактамазы и их свойства

| Ферменты | Характеристика |
|--|---|
| Плазмидные β -лактамазы класса А стафилококков | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксацилина. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i> |
| Плазмидные β -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i> |
| Хромосомные β -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i> |
| Плазмидные β -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i> |
| Хромосомные β -лактамазы класса С грамотрицательных бактерий | Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u> |
| Хромосомные β -лактамазы класса В грамотрицательных бактерий | Эффективно гидролизуют практически все β -лактамы, включая карбапенемы. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u> |

Защищенные пенициллины

∅ В целях преодоления β - лактамазной резистентности были разработаны специальные ингибиторы β - лактамаз: клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам.

Комбинированные пенициллины

Существует две группы комбинированных пенициллинов:

Ø сочетания пенициллинов с ингибиторами β -лактамаз — так называемые ингибиторозащищенные пенициллины:

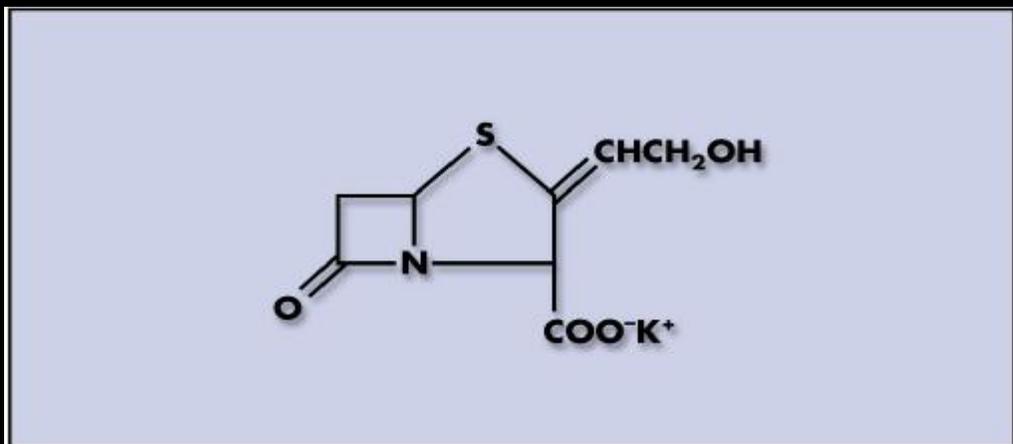
- ü Амоксициллин/клавуланат (Аугментин);
- ü Ампициллин/сульбактам (Уназин);
- ü Тикарциллин/клавуланат (Тиментин);
- ü Пиперациллин/тазобактам (Тазоцин).

Ø сочетания двух пенициллинов:
Ампициллин/оксациллин (Ампиокс).

Комбинации бета-лактамов АМП с ингибиторами в клинической практике

| Россия | США |
|--------------------------------|--|
| Амоксициллин/клавуланат | Амоксициллин/клавуланат |
| Ампициллин/сульбактам | Ампициллин/сульбактам |
| Тикарциллин/клавуланат | Тикарциллин/клавуланат |
| Пиперациллин/тазобактам | Пиперациллин/тазобактам |
| Цефоперазон/сульбактам | Нет регистрации (в разряде исследовательских) |
| Амоксициллин/сульбактам | Нет регистрации |

СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ КЛАВУЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ



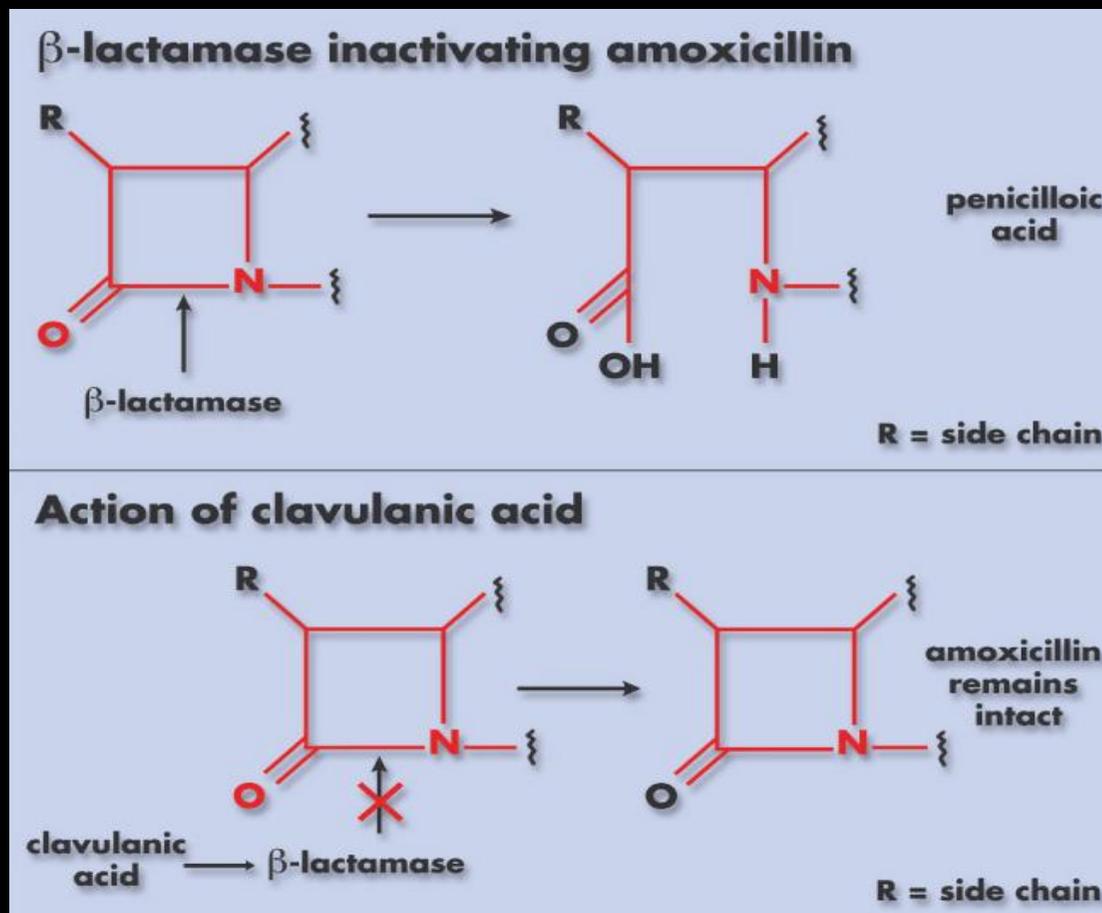
∅ Продукт ферментации актиномицеты *Streptomyces clavuligerus*

∅ β-лактамная химическая структура

∅ Низкая собственная антибактериальная активность

∅ Механизм “защиты” связан с необратимой инактивацией β-лактамаз, вырабатываемых рядом бактерий.

МЕХАНИЗМ "ЗАЩИТНОГО" ДЕЙСТВИЯ КЛАВУЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ

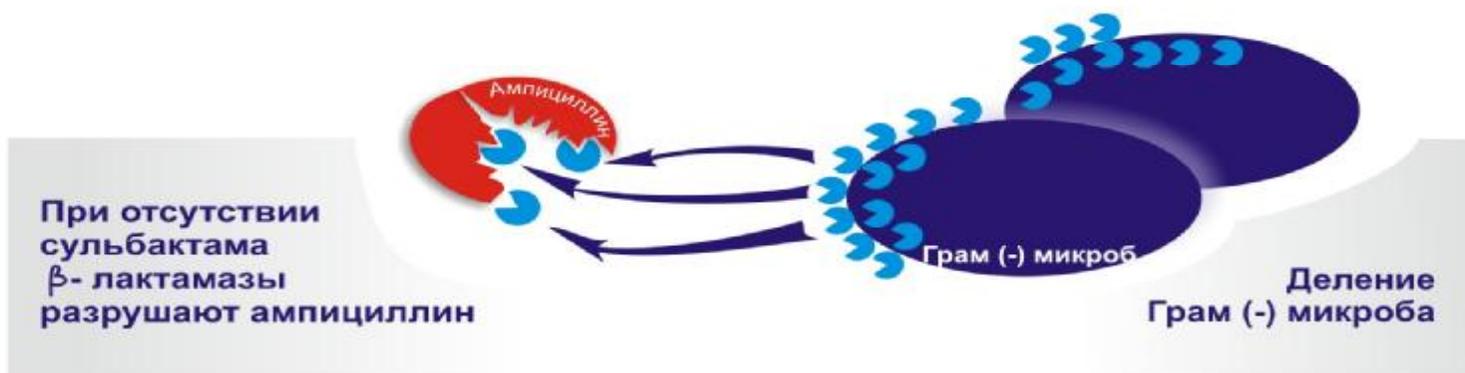


Клавулановая кислота



Блок гидролиза
пенициллина

Ампициллин без сульбактама



Ампициллин с сульбактамом



Защищенные пенициллины

- ∅ По силе ингибирующего действия clavulanовая кислота и тазобактам несколько превосходят сульбактам, однако существенного клинического значения это не имеет.
- ∅ Следует отметить, что ингибиторы β -лактамаз позволяют преодолеть только один из механизмов антибиотикорезистентности.
- ∅ В отношении микроорганизмов, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией этих ферментов (например, метициллинорезистентный *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, синегнойная палочка), ингибиторозащищенные пенициллины каких-либо преимуществ не проявляют.

СРАВНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ БЕТА- ЛАКТАМАЗ

| Свойство | Сульбактам | Клавулановая кислота |
|--|--|--|
| Ингибирование бета -лактамаз | Высокая активность в отношении хромосомных бета – лактамаз, обеспечивающих резистентность к ЦС -3 | Вариабельная активность против хромосомных бета - лактамаз |
| Индукция бета -лактамаз | Слабый индуктор (-) | Сильный индуктор(+) |
| Собственная антибактериальная активность | Активен против <i>Acinetobacter</i> и <i>Neisseriaceae</i> | Слабая активность |

Защищенные пенициллины



**К ингибиторозащищенным
аминопенициллинам относятся:**

- Ø амоксициллин/клавуланат (аугментин, амоксиклав).**
- Ø ампициллин/сульбактам (сультамициллин, уназин).**

*Близкие по спектру активности и
клиническому использованию.*

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ингибиторозащитных пенициллинов

| Грам + | Грам — | Анаэр |
|--|---|--|
| <p>Streptococcus Gr. A,B,C,G Strep. pneumoniae Strep. viridans, milleri Strep. pyogenes Strep. bovis</p> | <p><i>Aeromonas spp.</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter coli</i> <i>Citrobacter spp.</i> (умеренно чув.) <i>Escherichia coli</i> <i>Gardnerella vaginalis</i></p> | <p><i>Actinomyces israeli</i> <i>Bacteroides spp.</i> (в т. ч. <i>B. fragilis</i>) <i>Prevotella melaninogenica</i></p> |
| <p>Enterococcus spp. Corynebacterium spp. Listeria monocytogenes Nocardia asteroides Staphylococcus spp.</p> | <p><i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Morganella spp.</i> (умеренно чув.) <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i></p> | <p><i>Clostridium spp.</i> (кроме <i>Cl. difficile</i>) <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Peptococcus spp.</i></p> |
| <p>Staphylococcus aureus (кроме MRSA) Staph. epidermidis</p> | <p><i>Pasteurela multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Yersinia enterocolitica</i></p> | <p><i>Eikenella corrodens</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i></p> |

Ингибиторозащищенные аминопенициллины

Спектр активности

- Ø По активности против стрептококков, включая *S.pyogenes* и *S.pneumoniae*, амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам не отличаются от амоксициллина и ампициллина.
- Ø В то же время, ингибиторозащищенные аминопенициллины действуют на широко распространенные штаммы стафилококков, вырабатывающие β -лактамазы и устойчивые к пенициллину и аминопенициллинам.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕНИЦИЛЛИН vs АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ

| Микроорганизм | Бензил-пенициллин | Амоксициллин | Амоксициллин/клавуланат |
|-----------------------|-------------------|--------------|-------------------------|
| <i>S.aureus</i> b - | +++ | ++ | ++ |
| b + | - | - | +++ |
| <i>S.pneumoniae</i> | +++ | ++ | +++ |
| <i>S.pyogenes</i> | +++ | +++ | +++ |
| <i>Enterococci</i> | + | ++ | ++ |
| <i>N.gonorrhoeae</i> | + | + | ++ |
| <i>N.meningitidis</i> | +++ | ++ | ++ |
| <i>H.influenzae</i> | - | ++ | +++ |
| <i>M.catarrhalis</i> | - | - | +++ |

Справочник по антимикробной терапии.
Под ред. Л.С. Страчунского, Смоленск, МАКМАХ 2006 г.

Ингибиторозащищенные аминопенициллины

Спектр активности

- Ø По сравнению с "незащищенными" аминопенициллинами спектр действия амоксициллина/клавуланата и ампициллина/сульбактама расширен в отношении грамотрицательных бактерий.
- Ø К ним чувствительны продуцирующие β -лактамазы штаммы *H.influenzae*, *H.ducreyi*, *M.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae*, *E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter diversus*.
- Ø Наряду с этим ряд энтеробактерий (*Enterobacter spp.*, *S.freundii*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*) и *Pseudomonas aeruginosa* устойчивы.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕНИЦИЛЛИН vs АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ

| Микроорганизм | Бензил-пенициллин | Амоксициллин | Амоксициллин/клавуланат |
|--------------------------|-------------------|--------------|-------------------------|
| <i>E.coli</i> | - | ++ | +++ |
| <i>P.mirabilis</i> | - | ++ | ++ |
| <i>P.vulgaris</i> | - | - | ++ |
| <i>Klebsiella spp.</i> | - | - | ++ |
| <i>Enterobacter spp.</i> | - | - | + |
| <i>P.aeruginosa</i> | - | - | - |
| <i>B.fragilis</i> | - | - | +++ |

Справочник по антимикробной терапии.
Под ред. Л.С. Страчунского. - Смоленск, МАКМАХ 2006 г.

Ингибиторозащищенные аминопенициллины

Спектр активности

Ø Ингибиторозащищенные аминопенициллины обладают высокой антианаэробной активностью, которая распространяется на традиционно устойчивые к "незащищенным" пенициллинам бактероиды, в том числе *B. fragilis*.

Эволюция аминопенициллинов

Ампициллин

Амоксициллин

Ампициллин/
сульбактам

Амоксициллин/
клавуланат

Расширение активности:

- ∅ стафилококки (кроме MRSA)
 - ∅ гемофильная палочка
 - ∅ энтеробактерии
 - ∅ неспороносные анаэробы
-

Фармакокинетические характеристики пенициллинов

| Препараты | Всасывание в желудочно-кишечном тракте, % | Снижение всасывания под влиянием пищи | Связывание с белками, % | Экскреция | Т 1/2 | |
|------------------------------|---|---------------------------------------|-------------------------|---------------|-------|-----------------------------|
| | | | | | норма | клиренс креатин < 10 мл/мин |
| Ингибиторозащищенные: | | | | | | |
| Амоксициллин / клавуланат | 90 | Нет | 17 | Почки | | 8 |
| | 75 | | 9 | Почки, печень | | |
| Ампициллин / сульбактам | 50 | Нет | 17 | Почки | | 8 |
| | 70-80 | | 38 | Почки | | |
| Тикарциллин / клавуланат | - | - | 45 | Почки | | 15 |
| | | | 9 | Почки, печень | | |
| Пиперациллин / тазобактам | | - | 50 | Почки, печень | | 4 |
| | | | 16 | Почки | | |

*** Наиболее высокой биодоступностью (93%) обладают специальные растворимые таблетки амоксициллина**

АМПИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТАМ, АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ: ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

∅ Инфекции ВДП

- острый средний отит
- острый бактериальный синусит
- острый тонзиллофарингит

∅ Инфекции НДП

- обострение ХОБЛ
- внебольничная пневмония

∅ Внебольничные инфекции МВП



АМПИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТАМ, АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ vs АМОКСИЦИЛЛИН

Защищенным аминопеницилинам следует отдавать предпочтение в случаях:

- ∅ Обострения хронических, рецидивирующих, осложненных бактериальных инфекций НДП, ЛОР-органов, МВП**
- ∅ Предшествующей (1 мес) терапии аминопеницилинами/феноксиметилпенициллином**

**АМПИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТАМ, АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ :
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАНИЯ
К ПРИМЕНЕНИЮ**

- ∅ Инфекции кожи и мягких тканей,
вызванные PRSA**
- ∅ Интраабдоминальные инфекции**
- ∅ Периоперационная
антибиотикопрофилактика**

*Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии.
Под ред. Страчунского Л.С. и др. , М.: Боргес, 2002.*

Амоксициллин/клавуланат: доказательная база.

Рекомендации ведущих мировых руководств по назначению амоксициллина/клавуланата в терапии инфекций дыхательных путей и острого среднего отита (A.R. White et al., 2004)

| Показание | Руководство | Рекомендации |
|----------------------------------|---|---|
| Острый бактериальный синусит | Sinus and Allergy Health Partnership | Амоксициллин/клавуланат — эмпирическая терапия первой линии ОБС легкой и средней степени тяжести |
| Обострение хронического бронхита | WHO Model Prescribing Information | Амоксициллин/клавуланат — терапия выбора |
| Внебольничная пневмония | Spanish Society for Pulmonology and Thoracic Medicine | Амоксициллин/клавуланат — при нетяжелой пневмонии при вероятности резистентной флоры; при тяжелой пневмонии — независимо от вероятности резистентной флоры |
| Внебольничная пневмония | The French Infectious Disease Society (SPILF) | Амоксициллин у пациентов > 40 лет без сопутствующих заболеваний; амоксициллин/клавуланат — препарат выбора у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и у пациентов, требующих госпитализации |
| Внебольничная пневмония | American Thoracic Society | Амоксициллин/клавуланат + макролид для амбулаторного лечения взрослых пациентов при наличии дополнительных факторов риска, таких как сердечно-легочное заболевание или вероятность вовлечения резистентных <i>S. pneumoniae</i> или анаэробов |
| Острый средний отит | US Centers for Disease Control | Эффективность против <i>S. pneumoniae</i> — важнейший фактор выбора эмпирической терапии при этом заболевании; амоксициллин — препарат выбора благодаря его выгодному фармакодинамическому профилю в отношении резистентных <i>S. pneumoniae</i> , однако комбинация амоксициллина с клавуланатом также рекомендована, так как позволяет расширить антибактериальный спектр на продуцирующие β -лактамазы штаммы <i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i> |
| Средний отит | WHO Model Prescribing Information | Амоксициллин/клавуланат для лечения среднего отита — препарат выбора в регионах с широкой распространенностью продуцирующих β -лактамазу штаммы <i>H. influenzae</i> ; высокие дозы амоксициллина/клавуланата — терапия выбора при высокой распространенности пенициллинорезистентных штаммов <i>S. pneumoniae</i> |

ЧАСТОТА ОТМЕМЫ АБП ИЗ-ЗА НЛР ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ВДП: РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА

| <i>Антибиотик</i> | <i>Частота отмены</i> |
|-------------------------------------|-----------------------|
| Азитромицин | 0,8% |
| Амоксициллин/клавуланат | 2,3%* |
| Кларитромицин | 1,0% |
| Эритромицин | 1,9% |
| Цефаклор | 1,3% |
| Пенициллин/ амоксициллин | 0,6% |

* *Достоверно чаще по сравнению с макролидами встречались НЛР, требовавшие преждевременного прекращения терапии*

Защищенные пенициллины

Нежелательные реакции

Ø Как и другие пенициллины, амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам могут вызвать аллергические реакции.

Ø В очень редких случаях амоксициллин/клавуланат может отрицательно влиять на функцию печени, что проявляется транзиторным повышением активности трансаминаз, холестатической желтухой. Как правило, это отмечается у пожилых пациентов при исходных заболеваниях печени, поэтому у них необходим особо тщательный клинический и лабораторный контроль.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ: есть ли различия?

| Амоксициллин/сульбактам | Амоксициллин/клавуланат |
|--|--|
| <p>Тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени, повышение активности трансаминаз, в единичных случаях – холестатическая желтуха, гепатит, псевдомембранозный КОЛИТ</p> | <p>Тошнота, рвота, диарея; редко - нарушение функции печени, повышение активности трансаминаз; в единичных случаях - холестатическая желтуха, гепатит, псевдомембранозный КОЛИТ</p> |

ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА

Основная проблема переносимости

Нежелательное действие antimicrobial препарата
на слизистую оболочку органов пищеварения



Диарейный синдром

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА

- ∅ Уменьшение содержания в лекарственной форме клавулановой кислоты по отношению к амоксициллину**
- ∅ Сокращение времени контакта клавулановой кислоты со слизистой ЖКТ за счет - степени и скорости абсорбции**

Основные формы выпуска лекарственных препаратов для перорального применения

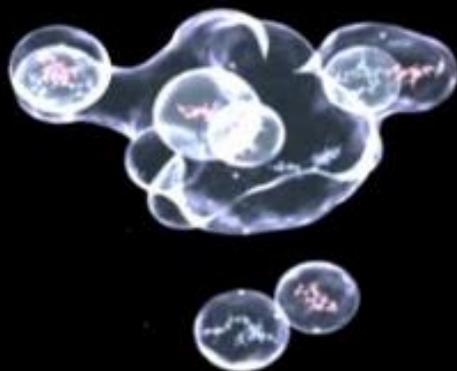
∅ Традиционные таблетки;

∅ Капсулы;

∅ Порошок д/суспензий;

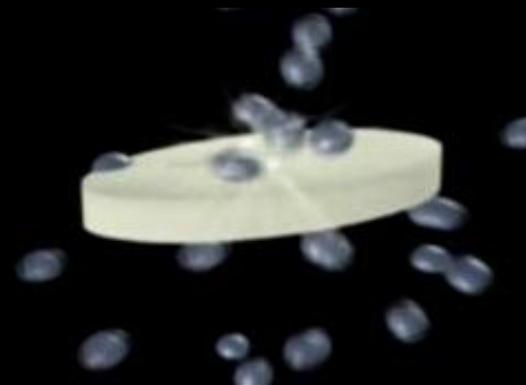
∅ Форма Солютаб.

Диспергируемые таблетки Солютаб ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ



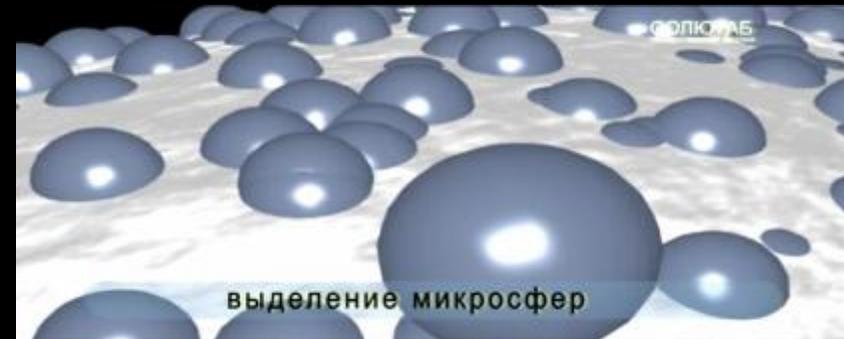
1. Молекулы действующего вещества
объединяются в микросферы

2. Из микросфер формируется таблетка



Диспергируемые таблетки Солютаб механизм контролируемого высвобождения действующего вещества

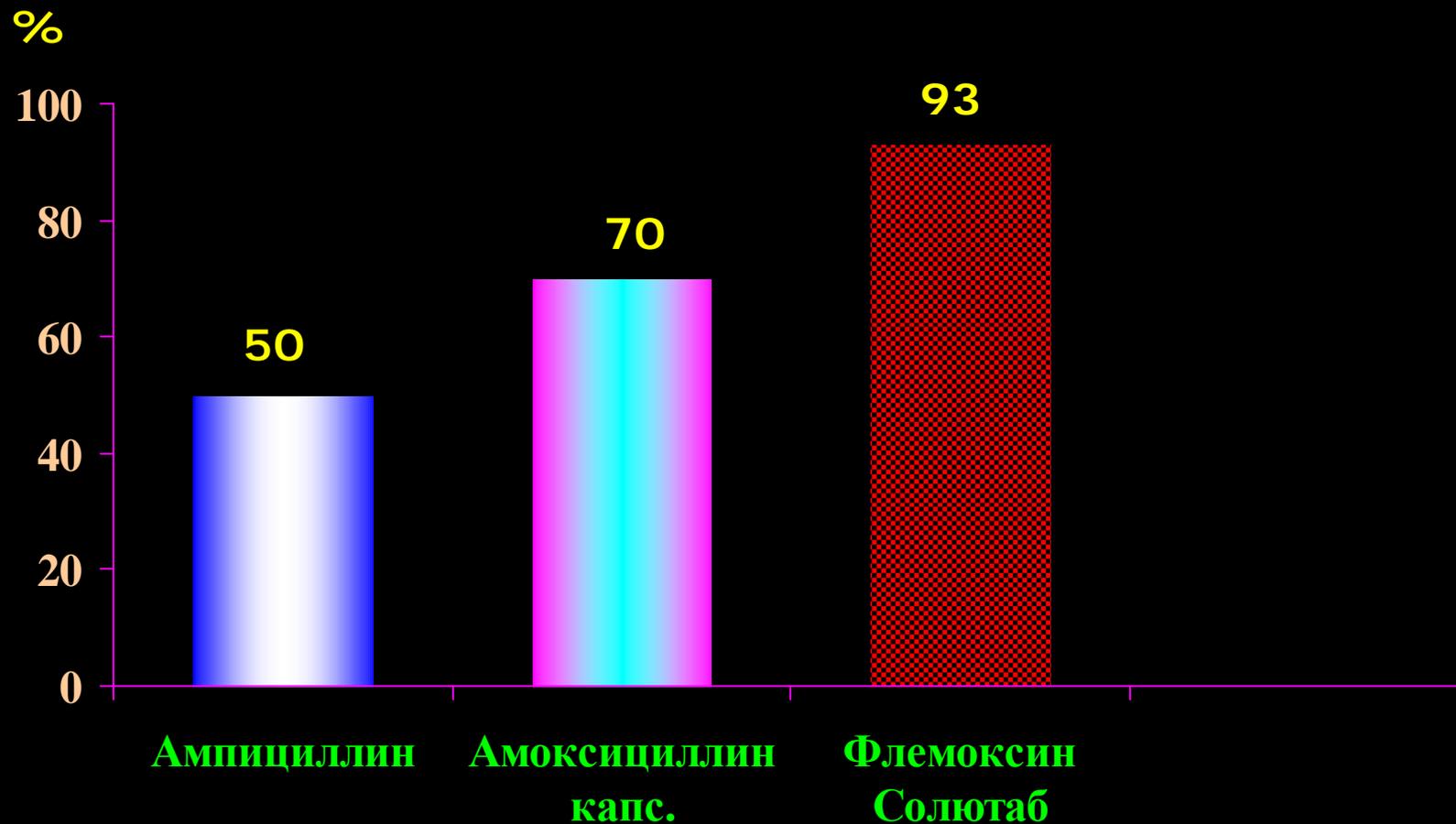
3. Под воздействием жидкости (воды, желудочного сока или ферментов) таблетка начинает распадаться на микросферы, каждая из которых имеет защитную оболочку



4. Защитная оболочка становится проницаемой только при воздействии бикарбонатов в кишечнике. Таким образом, действующее вещество высвобождается именно в зоне максимального всасывания



Диспергируемые таблетки Солютаб. Особенности фармакокинетики.



Распределение амоксициллина в организме в зависимости от лекарственной формы

Доза амоксициллина – 1500 мг

| Лекарственная форма | Абсорбция | Остается в ЖКТ |
|-----------------------|---------------|----------------|
| Флемоксин Солютаб® | 93% ® 1395 мг | 7% ® 105 мг |
| Капсула | 70% ® 1050 мг | 30% ® 450 мг |

Диспергируемые таблетки Солютаб механизм контролируемого высвобождения действующего вещества

Защитная оболочка становится
проницаемой только при воздействии
бикарбонатов в кишечнике. Таким
образом, действующее вещество
высвобождается именно в зоне
максимального всасывания

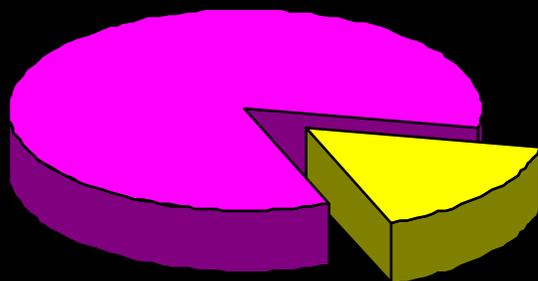


ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ® vs АУГМЕНТИН У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ СИНУСИТОМ

Частота нежелательных реакций

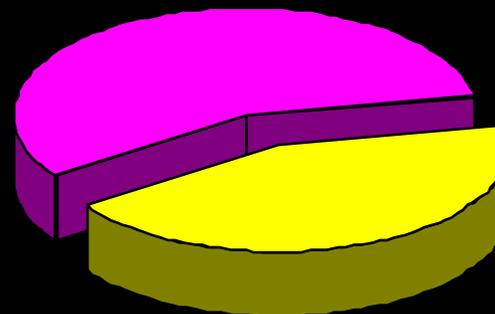
N=60

Флемоклав Солютаб



- Диарея – 1
- Запор – 1
- Аллергические реакции – 2
- Грибковые поражения слизистых – 1

Аугментин



- Диарея – 6
- Боли в животе – 3
- Аллергические реакции – 3
- Грибковые поражения слизистых – 1

В 1985 г. в результате
социологического исследования
(5000 человек) было выяснено:

- ∅ 1/3 пациентов, регулярно принимающих лекарства, испытывают трудности при глотании капсул и таблеток;
- ∅ 12% пациентов размельчают таблетки и открывают капсулы.

Диспергируемые таблетки Солютаб. Комплаентность.

Последствия нарушения режима приема антимикробных препаратов

- ∅ Прогрессирование заболевания, развитие осложнений;
- ∅ Повторные обращения, госпитализация или увеличение сроков пребывания в стационаре;
- ∅ Увеличение сроков временной нетрудоспособности;
- ∅ Дополнительные расходы на диагностику и лечение (в т.ч. антибактериальные препараты);
- ∅ Рост резистентности возбудителя(-ей).

Диспергируемые таблетки Солютаб

преимущества лекарственной формы

| Признаки | Форма Солютаб | Капсулы | Традицион. таблетки | Порошок д/сusp. |
|----------------------------------|---------------|---------|---------------------|-----------------|
| Разнообразные формы для приема | ++ | - | - | - |
| Легкость дозирования | ++ | - | ± | ± |
| Удобство приготовления | ++ | + | + | - |
| Длительность и простота хранения | ++ | + | + | - |

Солютаб® антимикробные препараты в новой лекарственной форме

- Ø Стабильно высокая биодоступность антимикробных препаратов;
- Ø Предсказуемая фармакокинетика независимо от способа приема
- Ø Короткий латентный период действия ЛС;
- Ø Сокращение времени контакта антимикробного препарата со слизистой ЖКТ за счет повышения степени и скорости абсорбции;
- Ø Меньший риск нежелательных реакций со стороны ЖКТ в связи с более низкой остаточной концентрацией антимикробных препаратов clavulanовой кислоты в кишечнике;
- Ø Различные способы приема диспергируемой таблетки (можно принять целиком, разделить на части, разжевать, приготовить сироп или суспензию) → повышение комплаентности к проводимой терапии.
- Ø Выше степень соблюдения режима приема препарата (Выполнение схемы лечения).

**ФЛЕМОКСИН
СОЛЮТАБ® 500**
Амоксициллин 500 мг
Пропаренат натрия 100 мг
**таблетки
500 мг**

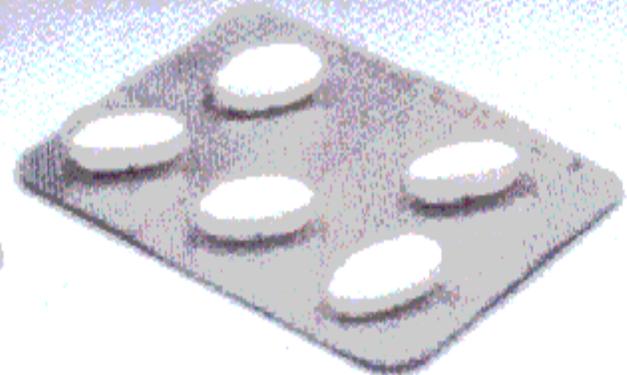
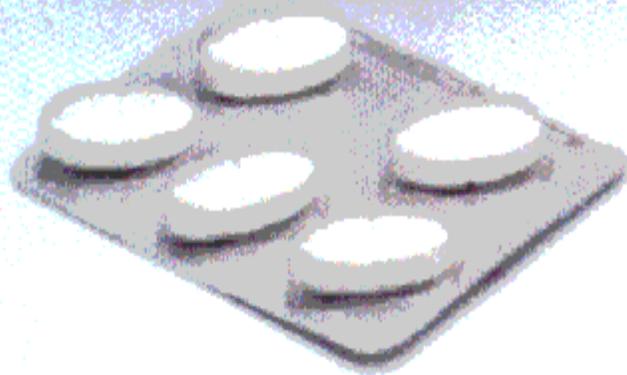
20 таблеток 500 мг
Применять по назначению врача
или инструкции по применению
Препарат следует беречь от детей
Хранить при температуре 15-25°C

**ФЛЕМОКСИН
СОЛЮТАБ® 250**
Амоксициллин 250 мг
Пропаренат натрия 100 мг
**таблетки
250 мг**

20 таблеток 250 мг
Применять по назначению врача
или инструкции по применению
Препарат следует беречь от детей
Хранить при температуре 15-25°C

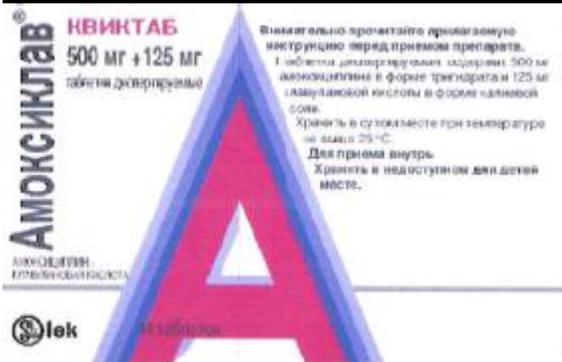
**ФЛЕМОКСИН
СОЛЮТАБ® 125**
Амоксициллин 125 мг
Пропаренат натрия 100 мг
**таблетки
125 мг**

20 таблеток 125 мг
Применять по назначению врача
или инструкции по применению
Препарат следует беречь от детей
Хранить при температуре 15-25°C

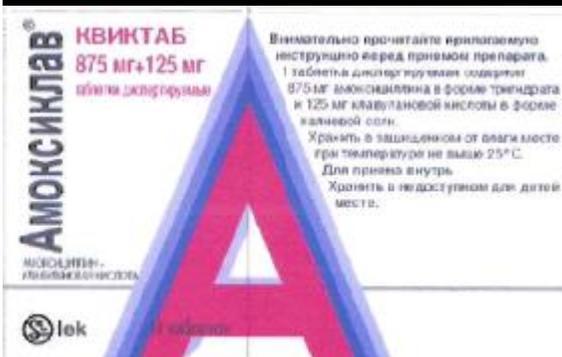




Амоксилав квиктаб 625 мг, №14; 1000 мг № 14



**Каждая таблетка содержит:
500 мг амоксициллина в форме тригидрата
125 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли
Соотношение 1:4**



**Каждая таблетка содержит:
875 мг амоксициллина в форме тригидрата
125 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли
Соотношение 1:7**

Сила Амоксилава в новой форме

| | | |
|---|----------|--|
| Амоксилав | + | Квиктаб |
| <ul style="list-style-type: none"> • Широкий спектр действия ^{1,2} • Пролонгированное действие • Высокая эффективность ^{3,4} • Безопасность применения • Отлично переносится • Удобный дозировочный прием | | <ul style="list-style-type: none"> • Новая форма – таблетка, растворяемая во рту или в воде • С приятным вкусом и запахом меда и тропических фруктов |

Сандоц

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

АМОКСИКЛАВ: ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ И ВРЕМЕНИ – КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕНИЦИЛЛИНОВ



| Соотношение амоксициллина / клавуланата в суспензии | Кратность дозирования суспензии | Показатель T>МПК (для амоксициллина) при различных значениях МПК (%) | | | |
|--|---------------------------------------|---|--------|--------|--------|
| | | 1 мг/л | 2 мг/л | 4 мг/л | 8 мг/л |
| 7:1 | 2-кратное | 50 | 41 | < 35 | < 35 |
| 4:1 | 3-кратное | 59 | 44 | < 35 | < 35 |

Показатель T>МПК достоверно выше в том случае, если одинаковая суточная доза суспензии разделена на 3, а не на 2 части

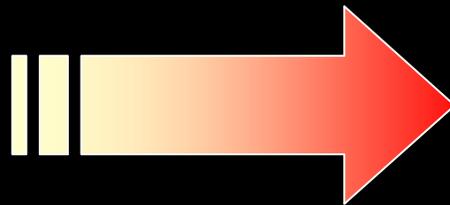
T – время, МПК – минимальная подавляющая концентрация

Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? Int J Infect Dis. 2003 Mar;7 Suppl 1:S13-20. Review;

Дронов И.А. Антибактериальная терапия при острых заболеваниях верхних дыхательных путей у детей. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. Спецвыпуск «Школа для практикующих врачей» 2012 Апрель: 34-36

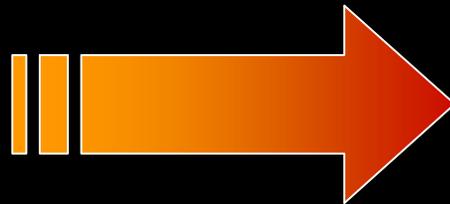
ВАЖНОСТЬ ТОЧНОСТИ ДОЗИРОВАНИЯ АБП

Недостаточная
доза



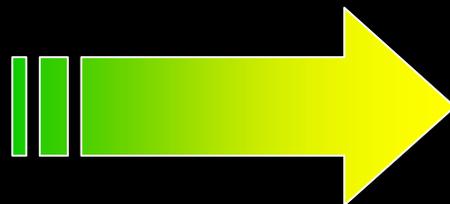
- ∅ Неэффективность терапии
- ∅ Селекция резистентности

Превышение
дозы



- ∅ а нежелательных реакций

Точная доза
(рассчитанная
в мг/кг веса)



ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ
ЛЕЧЕНИЯ

Амоксициллин/клавуланат

Режим дозирования

Внутрь (во время еды).

∅ Взрослые: 0,375-0,625 каждые 8-12 часов.

∅ Дети с периода новорожденности: До 3 мес. 30 мг\кг\сут (по амоксициллину) в 2 приема (через 12 часов) вначале приема пищи. С 3 мес до 12 лет 20-40 мг\кг\сут (по амоксициллину) в 3 приема (через 8 часов) вначале приема пищи.

Парентерально (в/в).

∅ Взрослые: 1,2 каждые 6-8 часов.

∅ Дети старше 1 мес.: 40-60 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 введения.

Амоксициллин/клавуланат

Форма выпуска:

- Ø Порошок для суспензии для приема внутрь 0,156/5мл для детей; 0,312/5мл.
- Ø Таблетки – 0,375; 0,625; 1,0.
- Ø Порошок для капель - 0,063/мл.
- Ø Порошок лиофилизированный для инъекций 0,6 и 1,2.



Амоксициллин/сульбактам

Режим дозирования

Внутрь.

- Ø **Взрослые и дети старше 12 лет: 0,25-0,5 каждые 8 ч или 1,0 каждые 12 ч.**
- Ø **Дети до 2 лет: 50 мг/кг/сут в 2 приема или 0,125 каждые 8 ч; 2-6 лет: 0,25 каждые 8 ч; 6-12 лет: 0,25-0,5 каждые 8 ч.**

Парентерально.

- Ø **Взрослые и дети старше 12 лет: 1,5-12 г/сут в 3-4 введения.**
- Ø **Дети до 2-х лет: 150 мг/кг/сут в 3 введения.**

Применение во время беременности и лактации

- ∅ Не отмечено тератогенных и эмбриотоксических эффектов.
- ∅ Допустимо использовать во время беременности.
- ∅ Допустимо использовать в период лактации.

Категория « В » по FDA

Противопоказания (амоксициллин + клавулановая кислота)

- ∅ Известная гиперчувствительность к пенициллинам
- ∅ Инфекционный мононуклеоз
- ∅ Острый лимфобластный лейкоз
- ∅ Печеночная недостаточность

Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

В эту группу входят:

- Ø Тикарциллин/клавуланат (Тиментин);
- Ø Пиперациллин/тазобактам (Тазоцин).

Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

Их принципиальными отличиями от амоксициллина/клавуланата и ампициллина/сульбактама являются:

- ∅ **активность против *P.aeruginosa*, причем по степени активности эти препараты не превосходят тикарциллин и пиперациллин. Это связано с тем, что для синегнойной палочки характерна выработка β -лактамаз класса C, устойчивых к ингибиторам;**
- ∅ **отсутствие лекарственных форм для применения внутрь, в связи с чем эти антибиотики вводятся внутривенно, причем в более высоких дозах на килограмм массы тела.**

Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

Спектр активности

- Ø Пиперациллин/тазобактам по активности против стрептококков (включая пневмококки) практически равноценен природным и аминопеницилинам.
- Ø Действует на стафилококки (кроме метициллинорезистентных штаммов). Тикарциллин/клавуланат менее активен против грамположительных кокков.

Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

Спектр активности

- Ø К ингибиторозащищенным антисинегнойным пенициллинам чувствительны многие грамотрицательные микроорганизмы, в том числе нозокомиальные штаммы энтеробактерий (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.), *P.aeruginosa*.
- Ø Пиперациллин/тазобактам активен также против таких неферментирующих бактерий, как *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*.

Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

Спектр активности

Ø Оба препарата обладают высокой антианаэробной активностью, действуют на спорообразующие и неспорообразующие анаэробы, включая *B. fragilis*.

Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины

Нежелательные реакции

∅ Возможно появление тремора, судорог, развитие гипернатриемии или гипокалиемии (особенно у пациентов с сердечной недостаточностью), нарушение агрегации тромбоцитов.

Ингибиторозащитные антисинегнойные пенициллины

Клиническое применение

- Ø Нозокомиальная пневмония (в том числе аспирационная и вентиляционная),
- Ø тяжелые инфекции кожи и мягких тканей (включая *диабетическую стопу*),
- Ø интраабдоминальные инфекции,
- Ø инфекции органов малого таза,
- Ø пиелонефрит,
- Ø сепсис.

Комбинированные пенициллины

Ампициллин/оксациллин

Синоним: Ампиокс

Комбинация ампициллина и оксациллина в соотношениях 1:1 (для приема внутрь) и 2:1 (для парентерального введения).

∅ Эффективность при приеме внутрь в значительной степени ограничивается низкой биодоступностью компонентов.

∅ В препарате для парентерального введения доля оксациллина является заниженной. Введение эффективной дозы оксациллина (8 г в сутки) возможно только при одновременном введении 16 г ампициллина, что значительно превышает его максимальную суточную дозу (12 г).

∅ Не следует применять препарат для лечения нозокомиальных инфекций.

Комбинированный препарат: ампиокс (ампициллин + оксациллин)

Утратил клиническое значение

- ∅ Дозы ампициллина и оксациллина в 4 и 8 раз меньше терапевтических.
- ∅ Нет синергизма между ампициллином и оксациллином.

Предупреждения

- Ø *Беременность.* Пенициллины, включая ингибиторозащищенные, используются у беременных женщин без каких-либо ограничений, хотя адекватных и строго контролируемых исследований безопасности у людей не проводилось. Категория риска В по критериям FDA.
- Ø *Кормление грудью.* Несмотря на то, что пенициллины не создают высоких концентраций в грудном молоке, их применение у кормящих женщин может приводить к сенсibilизации новорожденных, появлению у них сыпи, развитию кандидоза и диареи.

Предупреждения

Педиатрия.

- Ø У новорожденных и детей раннего возраста вследствие незрелости систем почечной экскреции пенициллинов возможна их кумуляция.
- Ø Отмечается повышенный риск нейротоксического действия с развитием судорог.
- Ø При использовании оксацилина может наблюдаться транзиторная гематурия.
- Ø Пиперациллин/тазобактам не применяется у детей до 12 лет.

Предупреждения

Гериатрия.

Ø У пожилых людей, вследствие возрастных изменений функции почек, может потребоваться коррекция режима дозирования пенициллинов.

Ø При клиренсе креатинина > 50 мл/мин 100% каждые 6 часов;

Ø при клиренсе 10-50 мл/мин - 75% каждые 4-5 ч;

Ø при клиренсе < 10 мл/мин - 20-50% каждые 4-6 ч.

Пенициллины: клиническое значение

- ∅ Бензилпенициллин: узкий спектр, ограниченное применение.
 - ∅ Оксациллин: только при стафилококковых инфекциях.
 - ∅ Ампициллин (как правило только парентерально) и Амоксициллин (для приема внутрь): ЛОР-инфекции, дыхательных путей и МВП легкой и средней тяжести, инфекционный эндокардит, менингит.
 - ∅ Антисинегнойные: тяжелые инфекции МВП, органов малого таза, синегнойная инфекция (быстро возникает резистентность).
-