

**XX Российская конференция  
«Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии»**

Симпозиум № 5. Значение и место ингибитор-защищенных бета-лактамов  
в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций  
17 ноября 2018 г.

**Создание и эволюция  
бета-лактамных антибиотиков**

Яковлев С.В.

Сеченовский Университет

# Антибактериальные препараты, зарегистрированные в РФ (МНН) – ноябрь 2018 г.

• <b>Бета-лактамы</b>	<b>42</b>
• Аминогликозиды	6
• Хинолоны и ФХ	13
• Макролиды	7
• Линкозамиды	2
• Глико- и липопептиды	4
• Оксазолидиноны	2
• Тетрациклины	3
• Сульфаниламиды	6
• Нитрофураны	4
• Нитроимидазолы	4
• Другие классы	12
• <b>Всего:</b>	<b>105</b>

# Бета-лактамыные антибиотики

- Пенициллины 7
  - Природные
  - Полусинтетические
    - Карбоксипенициллины
    - Уреидопенициллины
- Цефалоспорины 30
  - 1, 2, 3, 4 поколения
- Карбапенемы 4
  - 1 и 2 группа
- Монобактамы 1
- Бета-лактамы + ингибитор БЛ 10

# Общие свойства бета-лактамов

- Механизм действия – подавление пенициллин-связывающих белков – РВР
- Характер антимикробного действия
  - Бактерицидный
  - Время-зависимый ( $fT > \text{МПК}$ ) – время, в течение которого концентрации антибиотика превышают МПК в интервале дозирования (ИД); предиктор эффекта:  $T > 30\text{-}50\% \text{ ИД}$
- Не проявляют активность против MRSA - РВР2а (кроме цефтаролина и цефтобипрола) и атипичных бактерий
- Наиболее безопасный класс АБП (минимальная органотоксичность)
- Безопасны для беременных и кормящих (категория В)
- Риск перекрестной аллергии с пенициллином снижается по мере модификации молекулы и присоединения радикалов
  - Цефалоспорины I поколения 8-11%
  - Цефалоспорины II поколения 2%
  - Цефалоспорины III и карбапенемы < 1%
- Бета-лактамазы – наиболее актуальный механизм устойчивости к бета-лактамам

# Пенициллины

Природные и

пенициллиназостабильные

Полусинтетические

Аминопенициллины

Уреидопенициллины  
(антисинегнойные)



Расширение антимикробного спектра



Усиление активности против Грам(-)



Активность против Грам(+)

бензилпенициллин

феноксиметилпенициллин

оксациллин

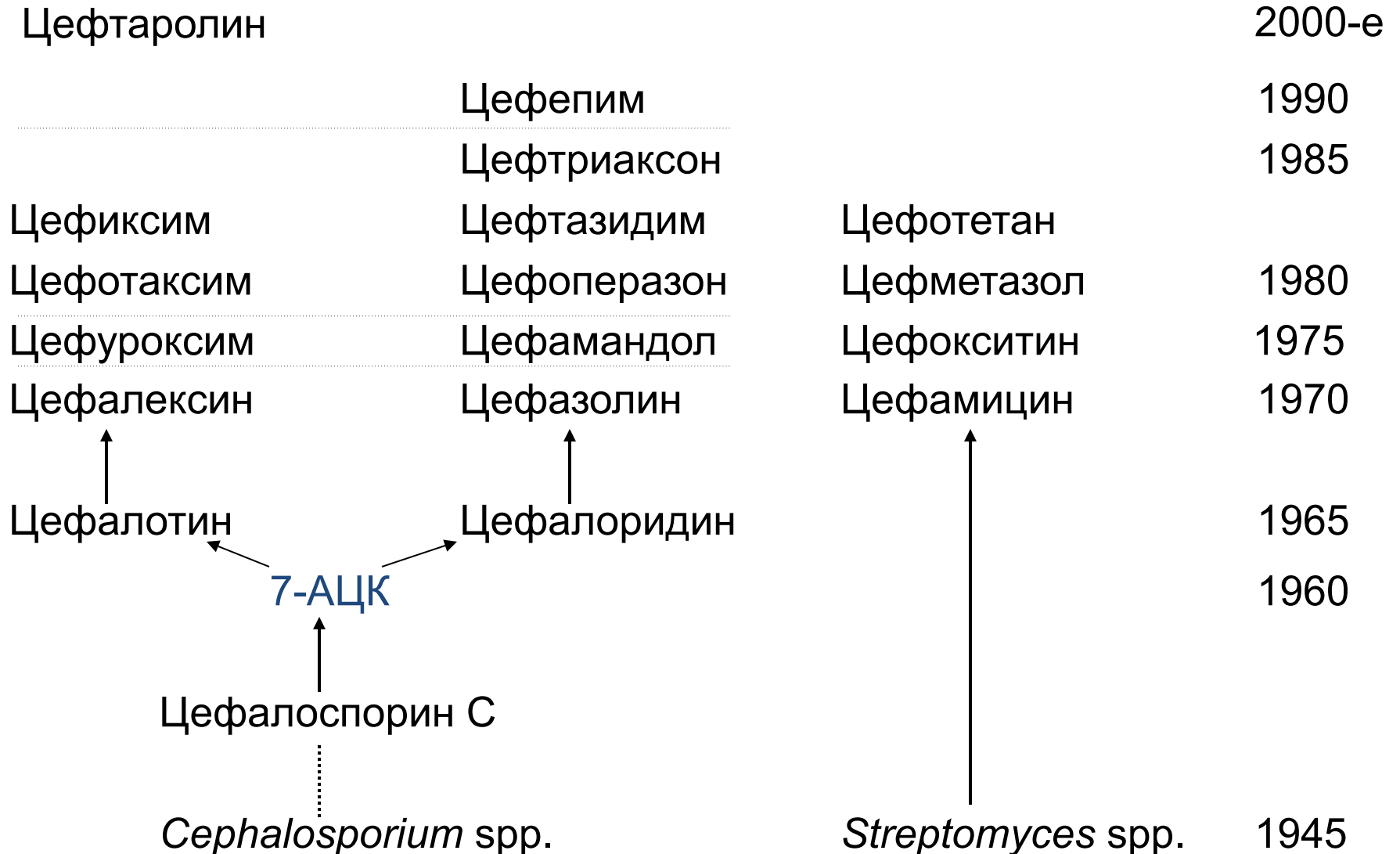
амоксициллин

ампициллин

карбенициллин

пиперациллин

# Цефалоспорины



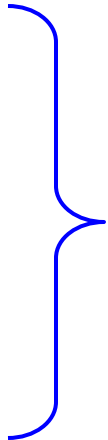
# Антимикробная активность цефалоспоринов

- I поколение
  - цефазолин

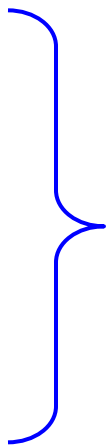
- II поколение
  - цефуроксим

- III поколение
  - цефотаксим, цефтриаксон,  
цефтазидим, цефоперазон

- IV поколение
  - цефепим



ограниченный спектр  
**преим. Грам(+)**



широкий спектр  
**Грам(-) и Грам(+)**

# Цефалоспорины III поколения

Группа IIIa

«Антистрептококковые»

Цефотаксим

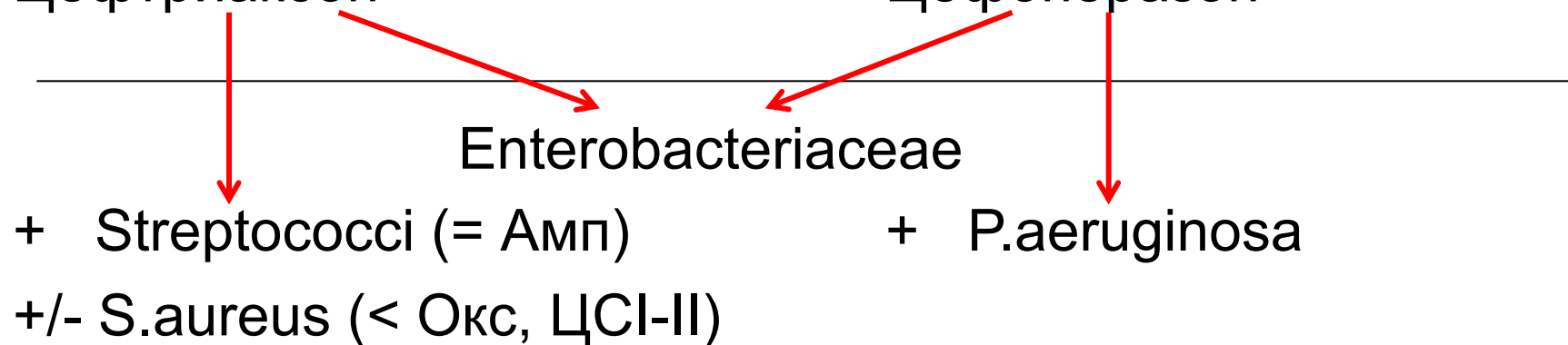
Цефтриаксон

Группа IIIb

«Антипсевдомонадные»

Цефтазидим

Цефоперазон



Цефалоспорины III гидролизуются бета-лактамазами Грам(-) бактерий:

Класса А – БЛРС

Класса С – АмрС



# Цефалоспорины IV-V поколений

- Цефепим, Цефтолозан
  - Активность антисинегнойных цефалоспоринов IIIB
    - + Стабильность к AmpC цефалоспориномам
    - + Более выраженная стабильность к БЛРС
    - + Активность против Грам+ (*S.aureus* и *Streptococci*)
- Цефтаролин
  - Активность антистрептококковых цефалоспоринов IIIA
    - + Активность против MRSA

# Карбапенемы

Антипсевдомонадные  
(II группа)

---

Без активности против  
*P.aeruginosa* (I группа)

Имипенем

Эртапенем

Меропенем

Дорипенем

# Характеристика бета-лактамаз

- Химическая структура активного центра
  - Сериновые или металло-энзимы
    - Классы (Ambler) A, B, C и D
- Локализация
  - Плазмидная или хромосомная
- Субстратный профиль
  - Гидролиз антибиотиков
    - Пенициллины – пенициллиназы
    - Цефалоспорины – цефалоспориназы
    - Карбапенемы - карбапенемазы
- Чувствительность к ингибиторам бета-лактамаз

# Ингибиторы бета-лактамаз

## Бета-лактамной структуры

Клавулановая кислота 1977

Сульбактам 1978

Тазобактам 1984

## Не бета-лактамной структуры

*Диазобициклооктаны:*

Авибактам

Релебактам

*Производные бороновой кислоты:*

Ваборбактам

*Бистиазолидины, L-каптоприл –  
ингибиторы МБЛ*

# Ингибиторозащитные бета-лактамы

- Полусинтетические пенициллины узкого спектра
  - Амоксициллин/клавуланат
  - Ампициллин/сульбактам
- Полусинтетические пенициллины широкого спектра
  - Пиперациллин/тазобактам
- Цефалоспорины широкого спектра
  - Цефотаксим/сульбактам
- Цефалоспорины широкого спектра с антисинегнойной активностью
  - Цефоперазон/сульбактам
  - Цефепим/сульбактам
  - Цефтолозан/тазобактам
- Новые ингибиторы бета-лактамаз
  - Цефтазидим/авибактам, азтреонам/авибактам, имипенем/релебактам, меропенем/ваборбактам

# Активность ингибиторов бета-лактамаз

Класс бета-лактамаз	Цефалоспорины	Карбапенемазы	Сулбактам Клавуланат Тазобактам	Авибактам Релебактам
A	БЛРС	KPC	+/-	+
B	-	NDM, VIM	-	-
C	AmpC	-	-	+
D	-	OXA-48	-	+/-

# Новое пополнение в семейство ингибиторозащищенных бета-лактамов 2017-18

- Цефотаксим/сульбактам
- Цефепим/сульбактам
- Цефтолозан/тазобактам
- Цефтазидим/авибактам

# Почему сульбактам?

- Идеальное совпадение параметров ФК ( $T_{1/2}$ , Vd) сульбактама с аминопенициллинами и цефалоспорины III-IV пок., имеющих период полувыведения около 1,5 ч и Vd 10-20 л
- Большая стабильность сульбактама в сравнении с клавулановой кислотой
- Собственная природная активность сульбактама против *Acinetobacter baumannii*



# Идеи по клиническому значению новых комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз

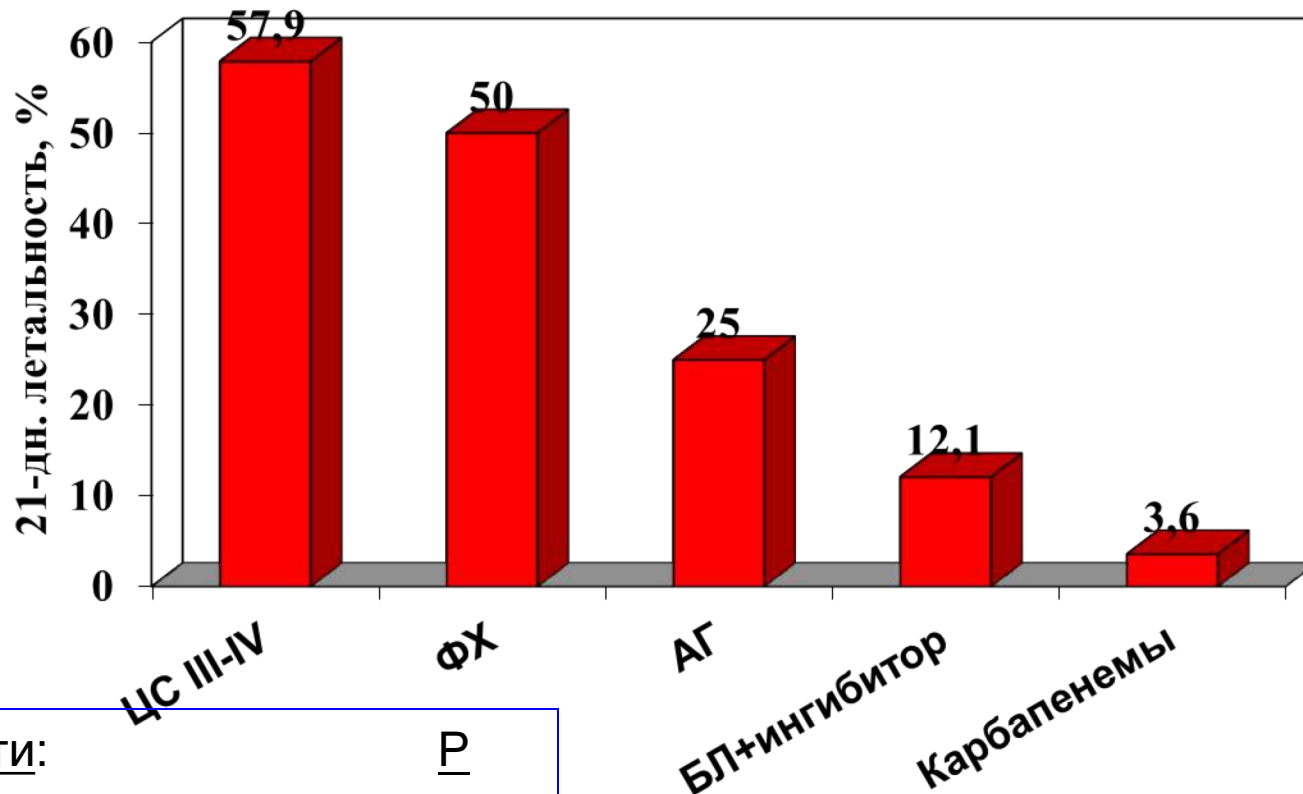
## «Монотаргетные» комбинации

- Цефтазидим/авибактам: карбапенемазы класса А и D
- Цефтолозан/тазобактам: *P.aeruginosa* MDR

## «Политаргетные» комбинации

- Цефепим/сульбактам:
  - Цефалоспорины класса А и С
  - *P.aeruginosa*
  - СКАТ: пациенты IIIb типа стратификации – замена карбапенемов
- Цефотаксим/сульбактам
  - Цефалоспорины класса А (БЛРС) – замена карбапенемов
  - СКАТ: пациенты II и IIIa типа стратификации

# Эффективность различных режимов терапии инфекций с бактериемией, вызванных БЛРС-продуцентами



OR летальности:

		<u>P</u>
Карбапенемы	0.14	0.01
БЛ+ингибитор	0.55	0.24
Аминогликозид	1.48	0.40
Фторхинолон	4.05	.001

Tumbarello M, e.a. AAC 2007;51(6):1987-94

# Идеи по клиническому значению новых комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз

## «Монотаргетные» комбинации

- Цефтазидим/авибактам: карбапенемазы класса А и D
- Цефтолозан/тазобактам: *P.aeruginosa* MDR

## «Политаргетные» комбинации

- Цефепим/сульбактам:
  - Цефалоспорины класса А и С
  - *P.aeruginosa*
  - СКАТ: пациенты IIIb типа стратификации – замена карбапенемов
- Цефотаксим/сульбактам
  - Цефалоспорины класса А (БЛРС) – замена карбапенемов
  - СКАТ: пациенты II и IIIa типа стратификации