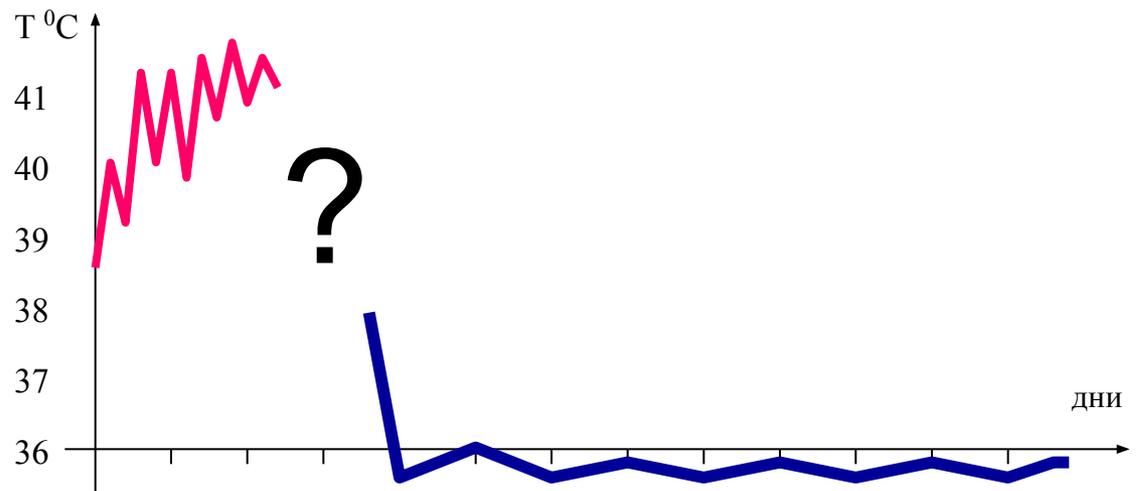


## Лекция

# Антимикробные препараты (АНТИБИОТИКИ)



**Антимикробные препараты -**  
ЛС, избирательно угнетающие  
жизнедеятельность бактерий,  
вирусов, грибов, простейших.



в России - 30 групп АБ, > 200 брендов – то есть:  
**НЕТ «ИДЕАЛЬНОГО» АНТИБИОТИКА**

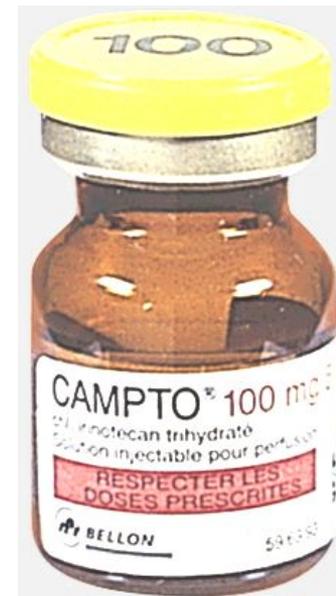
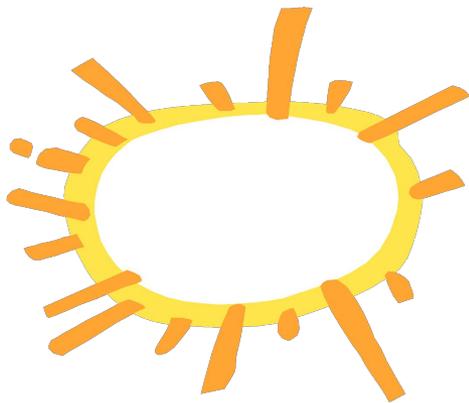
# **Резистентный (устойчивый) микроорганизм -**

Микроорганизм считается резистентным к АБ, если он имеет механизмы резистентности к данному препарату, и при лечении инфекций, вызванных этим возбудителем, нет клинического эффекта от терапии даже при использовании максимальных терапевтических доз АБ.

**Перекрестная резистентность -** резистентность микроорганизма к АМП одного химического класса.

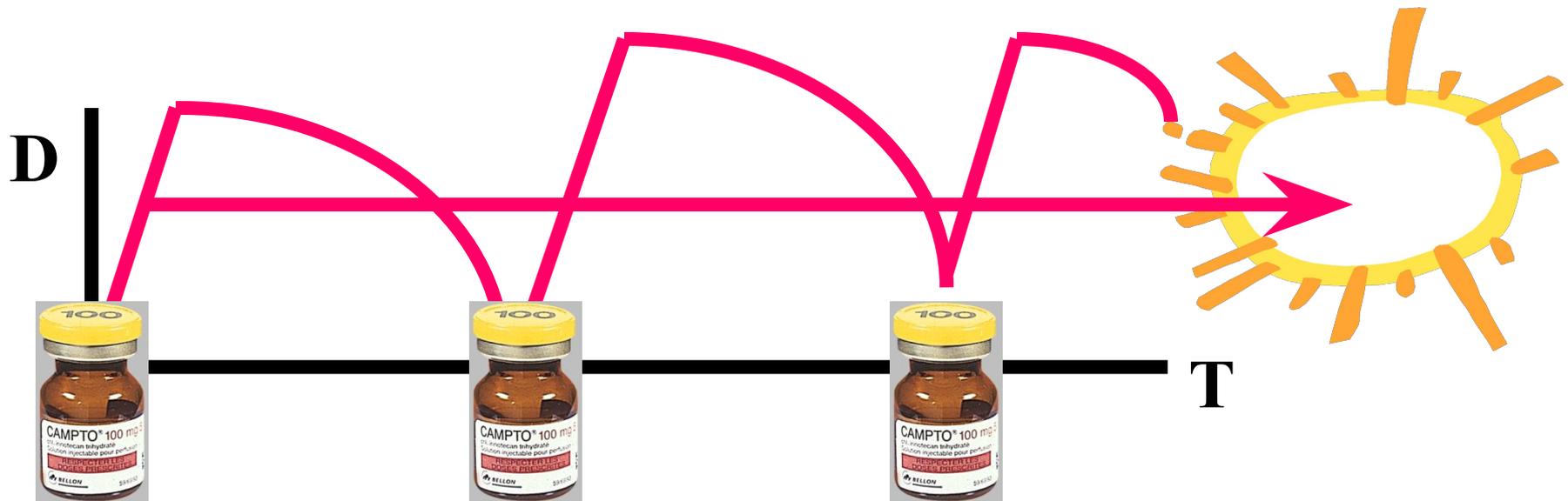
# Особенности антибиотиков

1. Мишень-рецептор находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма.
2. Активность антибиотиков не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности).



# Условия действия антибиотиков

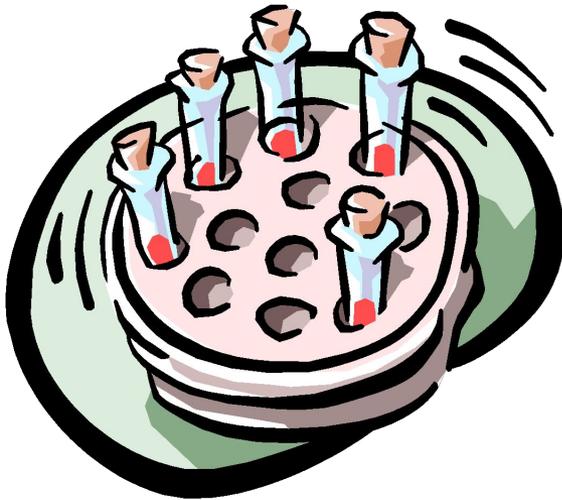
- 1) Наличие «мишени» -рецептора в клетке микроорганизма.
- 2) Антибиотик должен обладать способностью проникать в бактериальную клетку и воздействовать на точку приложения.
- 3) Антибиотик не должен инактивироваться раньше, чем вступит во взаимодействие с биологически активной системой бактерии.



# Принципы рационального назначения антибиотиков (1-5)

## Компонента «больной»

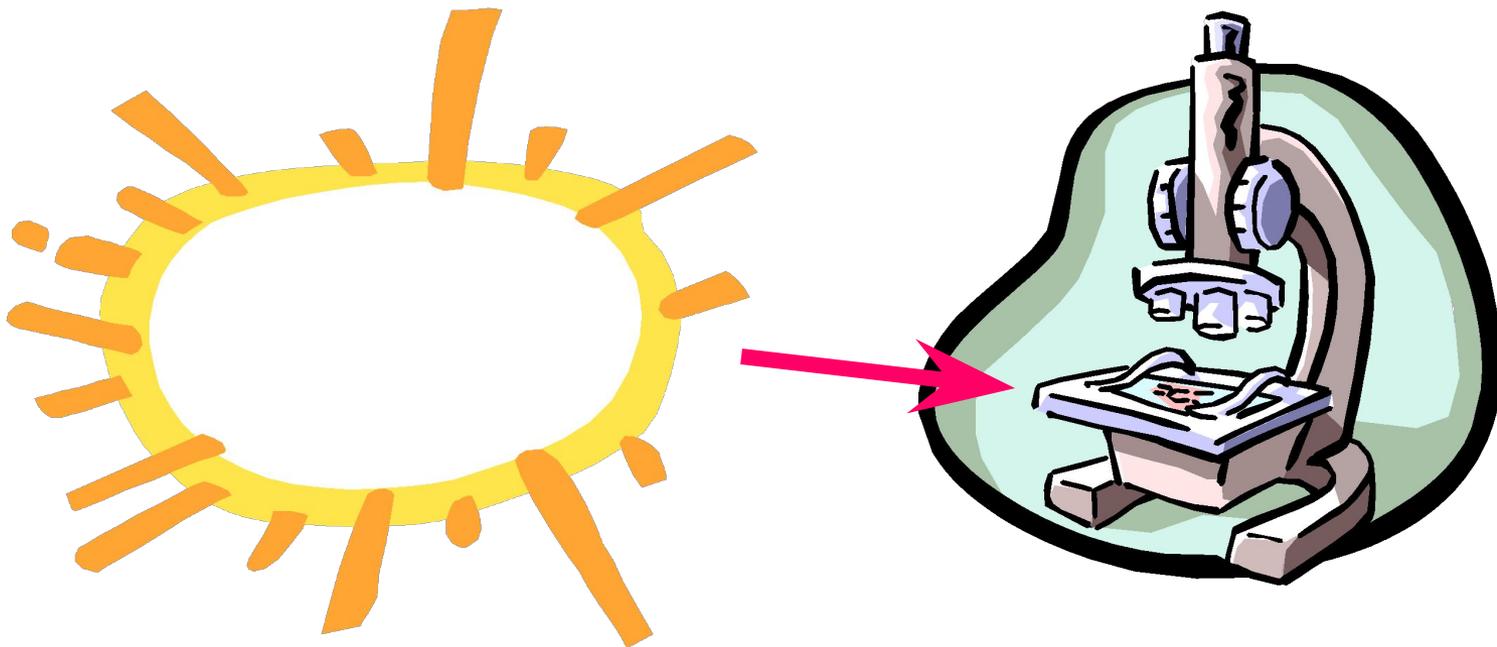
1. Материал для микробиологической диагностики следует брать до начала лечения.
2. Учет факторов - возраст, переносимость до начала эмпирической терапии



# Принципы рационального назначения антибиотиков (2-5)

## Компонента «микроорганизм»

3. Учет факторов - чувствительность, резистентность, устойчивость, выживаемость.



# Принципы рационального назначения антибиотиков (3-5)

## Компонента «врач»

4. Необходимо иметь современную и объективную информацию о препаратах

5. Контакт с больным, контроль выполнения назначений



# Принципы рационального назначения антибиотиков (4-5)

## Общие принципы

6. Максимальные дозы до полного преодоления болезни; предпочтительный способ введения препаратов — парентеральный. Местное и ингаляционное применение антибактериальных препаратов должно быть сведено до минимума.

7. Периодическая замена препаратов недавно созданными или редко назначаемыми (резервными).

# Принципы рационального назначения антибиотиков (5-5)

## Общие принципы

8. Комбинированное использование препаратов, к которым развивается устойчивость.
9. Не следует заменять один антибактериальный препарат на другой, к которому существует перекрестная устойчивость.

# КЛАССИФИКАЦИЯ АБ

По происхождению:

- - природные АБ (выделены из грибов  
пример: пенициллины);
- - полусинтетические АБ (на основе  
природных).

# КЛАССИФИКАЦИЯ АБ

По характеру противомикробного действия:

- - бактерицидные (вызывают гибель МО).
- - бактериостатические (препятствуют росту и размножению МО).

# КЛАССИФИКАЦИЯ АБ

По спектру противомикробного  
действия:

- - узкого спектра (к ним чувствительна 1 или несколько групп МО)
- - широкого спектра действия.

# КЛАССИФИКАЦИЯ АБ

По механизму противомикробного действия

- **АБ нарушают у бактерий:**
- клеточную стенку
- синтез белка на уровне рибосом
- проницаемость цитоплазматической мембраны
- синтез РНК

# КЛАССИФИКАЦИЯ АБ

По химическому строению:

**β-лактамы антибиотики**  
(бактерицидные)

Пенициллины

Цефалоспорины

Карбапенемы

Монобактамы (моноциклические β-  
лактамы)

• Группа аминогликозидов  
(бактерицидные)

# КЛАССИФИКАЦИЯ АБ По химическому строению (продолжение) :

- Группа макролидов и азалидов
- Группа тетрациклинов
- Группа линкозамидов
- Группа гликопептидов
- Группа полимиксинов  
(бактерицидные)
- Группа анзамицинов
- Группа амфениколов

## Механизм действия $\beta$ -лактаминов

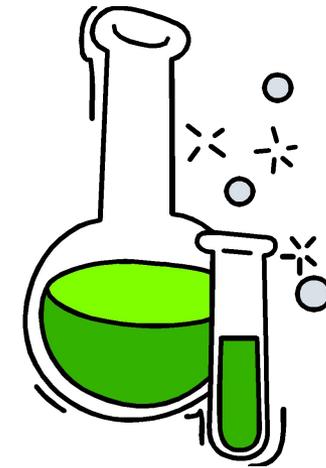
Мишень действия - пенициллиносвязывающие белки бактерий, выполняющих роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана - биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий.

Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.

### Эффект бактерицидный.

Пептидогликан и пенициллиносвязывающие белки отсутствуют у млекопитающих => специфическая токсичность в отношении макроорганизма для  $\beta$ -лактамов не характерна.

Для преодоления приобретенной устойчивости микроорганизмов, вырабатывающих особые ферменты -  $\beta$ -лактамазы (разрушающих  $\beta$ -лактамы), разработаны необратимые **ингибиторы  $\beta$ -лактамаз** -



- клавулановая кислота (клавуланат),
- сульбактам,
- тазобактам.

Они используются при создании комбинированных (ингибиторозащищенных) пенициллинов.

# **β-лактамные антибиотики**

## **Пенициллины**

- **Бактерицидное действие; Время зависимый тип действия; Низкая токсичность; Природные - разрушаются в ЖКТ; плохо всасываются из ЖКТ (исключение амоксициллин). Хорошо распределяются в тканях, плохо проходят через ГЭБ, выводятся почками;**
- **Синергизм с аминогликозидами и фторхинолонами; Перекрестная аллергия с цефалоспориными.**

**β-лактамыные антибиотики** (бактерицидные)

## Пенициллины

Гр « + »



**Природные:**

бензилпенициллин (натриевая, калиевая, новокаиновая соли),  
бензициллин (бициллин) - 1, 3, 5,  
бензатин бензилпенициллин,  
феноксиметилпенициллин.

# Полусинтетические:

1. Изоксазолилпенициллины (*пенициллиназоста-  
бильные, антистафилококковые*): **оксациллин**

2. Аминопенициллины: **ампициллин,  
амоксициллин**

3. Карбоксипенициллины (*антисинегнойные*):  
**карбенициллин**

4. Уреидопенициллины: **азлоциллин,  
пиперациллин**

5. Ингибитор-защищенные пенициллины:  
**амоксициллин/клавуланат,**

(панклав, ранклав и др.)

**амоксициллин/сульбактам**

(трифамокс)

**ампициллин/сульбактам**

(сультамициллин)

Гр « + »

Гр « - »

## Показания к применению (1-2)

Природные пенициллины: стрептококковые инфекции (тонзиллофарингит, пневмония, скарлатина, рожа, ревматизм, сепсис, сифилис, инфекционный эндокардит), анаэробные инфекции (столбняк, газовая гангрена).

Пролонгированные пенициллины (не создают высоких концентраций в крови и практически не проникают через ГЭБ) применяют с профилактической целью.

Оксациллин – стафилакокковые инфекции (кожи, костей, суставов, менингит, сепсис, пневмония).

## Показания к применению (1-2)

Аминопенициллины (легкие и средней тяжести инфекции), а «защищенные пенициллины» (тяжелые формы) – инфекции дыхательных путей (отит, бронхит, пневмония), МВП (цистит, пиелонефрит), менингит(ампициллин), эндокардит, шигеллез (дизентерия) и салмонеллез (энтероколит), Амоксициллин - *H. pylori* (язва желудка), а «защищенные» - инфекции кожи и мягких тканей, острая гонорея, в хирургии.  
Карбоксипенициллины – синегнойные инфекции.

# Нежелательные реакции

ЦНС: головная боль, судороги.

ЖКТ: тошнота, боли в животе, диарея  
(ампициллин).

Аллергические реакции: крапивница, сыпь, отек  
Квинке, АФШ.

Местные реакции: болезненность при в/м введении.

Нарушения электролитного баланса:  
гиперкалиемия, гипернатриемия.

Кандидоз.

## Лекарственные взаимодействия (1-2)

Пенициллины нельзя смешивать в одном шприце или в одной инфузионной системе с **аминогликозидами** ввиду их физико-химической несовместимости.

При сочетании ампициллина с **аллопуринолом** (противоподагрический препарат), – возрастает риск "ампициллиновой" сыпи.

Применение высоких доз бензилпенициллина калиевой соли в сочетании с **калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ** предопределяет повышенный риск гиперкалиемии.

# Лекарственные взаимодействия (2-2)

Требуется соблюдать осторожность при сочетании пенициллинов, активных в отношении синегнойной палочки, **с антикоагулянтами и антиагрегантами** ввиду потенциального риска повышенной кровоточивости.

Следует избегать применения пенициллинов в сочетании **с сульфаниламидами**, так как при этом возможно ослабление их бактерицидного эффекта.

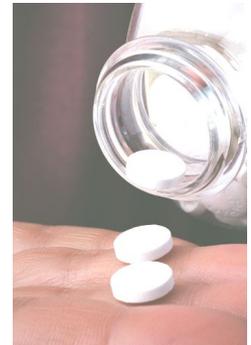
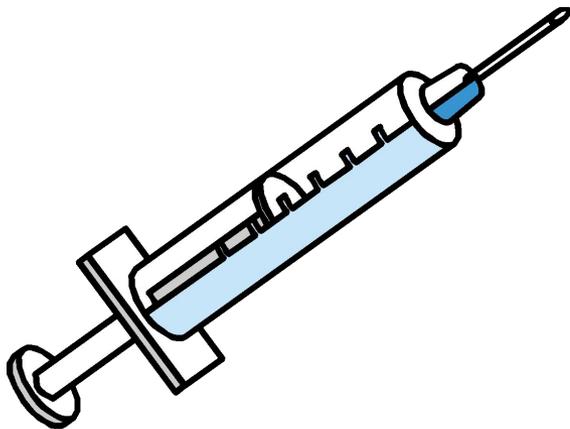
# **β-лактамные антибиотики**

## **Цефалоспорины**

- Бактерицидное действие; Время зависимый тип действия; Низкая токсичность; Пероральные – хорошо всасываются в ЖКТ. Хорошо распределяются в тканях, I и II поколение плохо проходят через ГЭБ, выводятся почками;
- Синергизм с аминогликозидами и фторхинолонами; Перекрестная аллергия между цефалоспориными.

# **$\beta$ -лактамные антибиотики - Цефалоспорины**

**При сочетании с аминогликозидами и/или петлевыми диуретиками возможно повышение риска нефротоксичности (особенно у пациентов с нарушениями функции почек)**



# **β-лактамные антибиотики - Цефалоспорины**

## **I поколение**

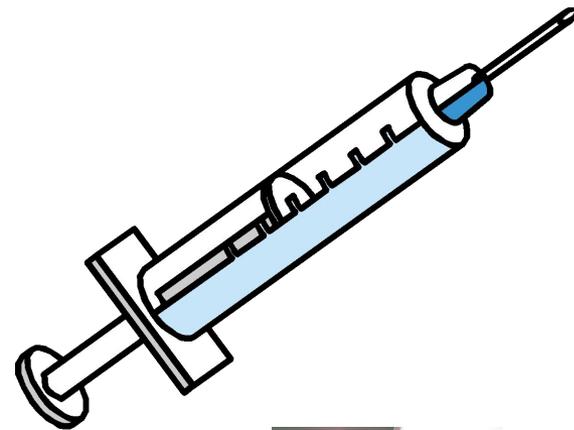
*Парентеральные*

Цефазолин – лидер продаж 2005 г.

*Пероральные*

Цефалексин

Цефадроксил



**Гр « + »**

# II поколение

*Парентеральные*

Цефуроксим

*Пероральные*

Цефуроксим аксетил

Цефаклор

Гр « + »      Гр « - »



# III поколение

## *Парентеральные*

**Цефтриаксон** (Азаран, Цефаксон)

**Цефотаксим** (Цефантрал)

**Цефтазидим** (Тизим)

**Цефоперазон** – спад закупок на 35%

## *Пероральные*

**Цефиксим** (Супракс)

**Цефтибутен**

Гр « - »



# IV поколение

## *Парентеральные*

Активны в отношении некоторых штаммов, устойчивых к III поколению цефалоспоринов.

Более высокая устойчивость к  $\beta$ -лактамазам широкого и расширенного спектра действия.

**Показания** - лечение тяжелых нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентной флорой; инфекций на фоне нейтропении.

**Цефепим** (Максипим – спад закупок на 11%), **Цефпиром**

# Показания к применению (1-2)

## **I поколение**

Инфекции кожи и мягких тканей, периоперационная профилактика в хирургии (легкая и средняя степень тяжести).

## **II поколение**

Инфекции дыхательных путей , МВП, кожи и мягких тканей, профилактика в хирургии.

# Показания к применению (1-2)

## **III поколение**

Тяжелые инфекции нижних дыхательных путей (пневмония), МВП, органов малого таза, кожи, суставов, костей, мягких тканей, менингит, сепсис, сальмонеллез, синегнойные инфекции.

## **IV поколение**

Тяжелые внутрибольничные инфекции.

# Нежелательные реакции

ЦНС: судороги.

ЖКТ: тошнота, боли в животе, диарея.

Аллергические реакции: крапивница, сыпь, отек

Квинке, АФШ.

Почки: нефротоксичность.

Местные реакции: болезненность при в/м введении.

Кандидоз.

# Лекарственные взаимодействия

При сочетании с **аминогликозидами и/или петлевыми диуретиками**, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, возможно повышение риска нефротоксичности.

**Антациды** снижают всасывание пероральных цефалоспоринов в ЖКТ. Между приемами этих препаратов должны быть интервалы не менее 2 ч.

При сочетании цефоперазона с **антикоагулянтами, тромболитиками и антиагрегантами** возрастает риск кровотечений, особенно желудочно-кишечных.

В случае употребления **алкоголя** на фоне лечения цефоперазоном может развиваться дисульфирамоподобная реакция.

# **β-лактамыные антибиотики**

## **Карбапенемы:**

### **Меропенем, эртапенем**

Препараты резерва, более устойчивые к действию бактериальных β-лактамаз, более быстро проникают через наружную мембрану грамотрицательных бактерий, обладают более широким спектром активности и применяются при тяжелых инфекциях различной локализации, включая нозокомиальные (внутрибольничные). Хорошо проникают через ГЭБ.

**Несовместимы с другими бета-лактамами !**

**Гр « + »**

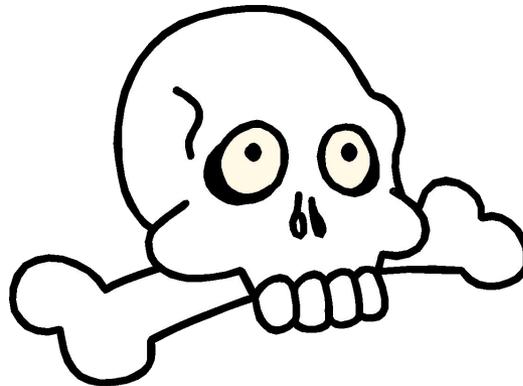
**Гр « - »**

**Анаэробы**

# Лекарственные взаимодействия

Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими  $\beta$ -лактамными антибиотиками ввиду их антагонизма.

Не рекомендуется смешивать карбапенемы в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.



# **β-лактамыные антибиотики**

**Монобактамы:** (моноциклические β-лактамы)

Азтреонам

Препарат резерва, узкого спектра действия, назначаемый в сочетании с препаратами, активными в отношении Гр «+» кокков (оксациллин, цефалоспорины, линкосамиды, ванкомицин), и анаэробов (метронидазол). Проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга.

**Гр « - » аэробы**

# Группа аминогликозидов

Бактерицидный эффект. Широкий спектр.

Высокая токсичность.

Предпочтительно однократное введение всей суточной дозы (для уменьшения токсического эффекта).

Расчет дозы на килограмм массы тела.

Курс лечения 7-10 дней. Повторный курс лечения только через 4-6 недель.

**КОНТРОЛЬ СЛУХА И ФУНКЦИИ ВЕСТИБУЛЯРНОГО АППАРАТА (АУДИОМЕТРИЯ).**

# Группа аминогликозидов

Бактерицидный эффект.

**I поколение:**

Стрептомицин, Неомицин, Канамицин

**II поколение:**

Гентамицин, Тобрамицин

**III поколение:**

Амикацин, Нетилмицин

**Гр « + »**

**Гр « - » аэробы**

# Механизм действия

Бактерицидное действие, нарушение синтеза белка рибосомами.

Степень антибактериальной активности аминогликозидов зависит от их концентрации.

При совместном использовании с пенициллинами или цефалоспоридами наблюдается синергизм в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных микроорганизмов.

## Показания к применению.

Лечение нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также инфекционного эндокардита, чумы, туляремии, бруцеллеза.

Стрептомицин и канамицин используют при лечении туберкулеза.

Неомицин как наиболее токсичный среди аминогликозидов применяется только внутрь и местно.

# Нежелательные реакции

Нефротоксичность.

Ототоксичность: снижение слуха до глухоты (необратимо).

Вестибулотоксичность: головокружение.

Нейротоксичность: нервно-мышечные блокады (паралич дыхательных мышц).

Местные реакции: болезненность при в/м введении.

Кандидоз.

# **Лекарственные взаимодействия**

Нельзя смешивать в одном шприце или одной инфузионной системе с  **$\beta$ -лактамными антибиотиками или гепарином** вследствие физикохимической несовместимости.

Усиление токсических эффектов при одновременном назначении двух аминогликозидов или при их сочетании с другими нефро- и ототоксичными препаратами: полимиксином В, амфотерицином В, этакриновой кислотой, фуросемидом, ванкомицином.

Усиление нервно-мышечной блокады при одновременном применении средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата и переливании больших количеств крови с цитратными консервантами.

Индометацин, фенилбутазон и другие НПВП, нарушающие почечный кровоток, замедляют скорость выведения аминогликозидов.

# Группа макролидов и азаалидов

Бактериостатический, а в больших дозах - бактерицидный эффект

**14-членные** (время-зависимые,  $D_{раз.}$ , кратность):

*Природные* - Эритромицин

*Полусинтетические* - Кларитромицин,  
Рокситромицин

**15-членные** (азаалиды – С-зависимые,  $D_{сут.}$ ):

*Полусинтетические* – **Азитромицин** (Азивок, Сумамед)

**16-членные** (время-зависимые,  $D_{раз.}$ , кратность):

*Природные* - Спирамицин, Джозамицин,  
Мидекамицин

*Полусинтетические* - Мидекамицина ацетат

Гр « + »

# Механизм действия

Макролиды временно прекращают размножение грамположительных кокков. Эффект обусловлен нарушением синтеза белка рибосомами микробной клетки.

Как правило, макролиды оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать бактерицидно на бета-гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии.

Обладают умеренной иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью.

Угнетают цитохром Р-450 в печени.

# Лекарственные взаимодействия (1-2)

Макролиды ингибируют метаболизм и повышают концентрацию в крови **непрямых антикоагулянтов, теофиллина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, дизопирамида, препаратов спорыньи, циклоспорина** Иммунодепрессант.

Опасно сочетать макролиды с **терфенадином** антигистаминных препаратов, **астемизолом** и **цизапридом** ввиду опасности развития тяжелых нарушений сердечного ритма, обусловленных удлинением интервала QT.

Макролиды увеличивают биодоступность **дигоксина** при приеме внутрь за счет ослабления

## Лекарственные взаимодействия (2-2)

**Антациды** снижают всасывание макролидов, особенно азитромицина, в ЖКТ.

**Рифампицин** усиливает метаболизм макролидов в печени и снижает их концентрацию в крови.

Макролиды не следует сочетать с **линкозамидами** ввиду сходного механизма действия и возможной конкуренции.

**Эритромицин**, особенно при в/в введении, способен усиливать всасывание **алкоголя** в ЖКТ и повышать его концентрацию в крови.

# Группа тетрациклинов

Природные: тетрациклин

Полусинтетические: доксициклин

Сохраняют клиническое значение при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, боррелиозах и некоторых особо опасных инфекциях, тяжелой угревой сыпи.

## Механизм действия

Обладают бактериостатическим эффектом, нарушая синтез белка в микробной клетке.

Гр « - »    Гр « + »

## Лекарственные взаимодействия (1-2)

При приеме внутрь одновременно с антацидами, содержащими кальций, алюминий и магний, с натрия гидрокарбонатом и холестирамином может снижаться их биодоступность вследствие образования невсасывающихся комплексов и повышения рН желудочного содержимого. Поэтому между приемами перечисленных препаратов и антацидов необходимо соблюдать интервалы 1-3 ч.

Не рекомендуется сочетать тетрациклины с препаратами железа, поскольку при этом может нарушаться их взаимное всасывание.

## Лекарственные взаимодействия (2-2)

### **Карбамазепин, фенитоин и барбитураты**

усиливают печеночный метаболизм доксициклина и снижают его концентрацию в крови, что может потребовать коррекции дозы данного препарата или замены его на тетрациклин.

При сочетании с тетрациклинами возможно **снижение надежности эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов.**

Тетрациклины могут усиливать действие **непрямых антикоагулянтов** вследствие ингибирования их метаболизма в печени, что требует тщательного контроля протромбинового времени.

# Группа линкозамидов

**Природные:** линкомицин

**Его полусинтетический аналог:** клиндамицин

## Механизм действия

Бактериостатическое действие обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях - бактерицидный эффект.

Узкий спектр антимикробной активности - Гр «+» кокки (в качестве препаратов второго ряда) и анаэробная флора (неспорообразующая).

**Гр « + »**

# Лекарственные взаимодействия

**Антагонизм с хлорамфениколом и макролидами.**

**При одновременном использовании с опиоидными анальгетиками, ингаляционными наркотическими средствами или миорелаксантами возможно угнетение дыхания.**

**Каолин- и аттапульгит-содержащие противодиарейные препараты снижают всасывание линкосамидов в ЖКТ, поэтому между приемами этих препаратов необходимы интервалы 3-4 ч.**

# Группа гликопептидов

Природные: **ванкомицин, капреомицин** (Капреостат)

## Механизм действия

Нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и коагулазонегативных стафилококков действуют бактериостатически.

Препараты выбора при инфекциях, вызванных MRSA, а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам. ТВС (туберкулез).

**Гр « + »**

# MRSA

- Метициллин-резистентный золотистый стафилококк (лат. *Staphylococcus aureus*) — золотистый стафилококк, вызывающий сложно излечимые заболевания у людей, такие как сепсис, пневмонии.

# Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении с местными анестетиками увеличивается риск развития гиперемии и других симптомов гистаминовой реакции.

Аминогликозиды, амфотерицин В, полимиксин В, циклоспорин, петлевые диуретики увеличивают риск нейротоксических эффектов гликопептидов.

Аминогликозиды и этакриновая кислота повышают риск ототоксического действия гликопептидов.

# Группа полимиксинов

Полимиксин В - парентеральный

Полимиксин М - пероральный

## **Механизм действия**

Оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением целостности цитоплазматической мембраны микробной клетки.

Узкий спектр активности, высокая токсичность. Полимиксин В - резервный препарат, применяемый при лечении синегнойной инфекции, Полимиксин М - инфекции ЖКТ.

**Гр « - »**

# Лекарственные взаимодействия

Не следует сочетать полимиксин В с **аминогликозидами и амфотерицином В** (повышение риска нефротоксичности), а также с **миорелаксантами и анестетиками** (угроза развития паралича дыхательных мышц).

# Группа анзамицинов

**Природные:** рифамицин

**Полусинтетические:** рифампицин, рифабутин

## Механизм действия

Бактерицидный эффект, специфические ингибиторы синтеза РНК.

Широкий спектр активности.

Рифампицин - ПТП (противотуберкулезный препарат) первого ряда,

Рифабутин - ПТП второго ряда.

Гр « + »    Гр « - »

## Лекарственные взаимодействия

Рифампицин - индуктор микросомальных ферментов системы цитохрома Р-450; ускоряет метаболизм многих лекарственных препаратов: **непрямых антикоагулянтов, пероральных контрацептивов, глюкокортикоидов, пероральных противодиабетических средств; дигитоксина, хинидина, циклоспорина, хлорамфеникола, доксициклина, кетоконазола, итраконазола, флуконазола.**

Пиразинамид снижает концентрацию рифампицина в плазме крови в результате воздействия на печеночный или почечный клиренс последнего.

# Группа амфениколов

**Природный:** Хлорамфеникол (Левомецетин, Синтомицин)

**Полусинтетические:** Тиамфеникол

## **Механизм действия**

Бактериостатическое действие, из-за нарушения синтеза белка рибосомами.

В высоких концентрациях обладает бактерицидным эффектом в отношении пневмококка, менингококка и *H.influenzae*.

(Гемофильная палочка, палочка Пфейфера, палочка инфлюэнцы (лат. Haemophilus influenzae) Гр -.

Используется как препарат II ряда при лечении менингита, риккетсиозов, сальмонеллезов и анаэробных инфекций.

## Лекарственные взаимодействия

Антагонист макролидов и линкосамидов.  
Снижает эффективность **препаратов железа, фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>** за счет ослабления их стимулирующего действия на гемопоэз.

Ингибитор микросомальных ферментов печени, усиливает эффекты **пероральных противодиабетических препаратов, фенитоина, варфарина.**

Индукторы микросомальных ферментов печени (**рифампицин, фенобарбитал и фенитоин**) снижают концентрацию хлорамфеникола в сыворотке крови.

## КАКОЙ АНТИБИОТИК ВЫБРАТЬ ?

*“В выборе вина  
я не испытываю  
трудностей...  
...меня удовлетворяет  
самое лучшее”*



Уинстон Черчилль

**Лучшие антибиотики – с длительным опытом применения и хорошо известным профилем безопасности.**

**Самым дорогим АМП в итоге является тот, который не оказывает эффекта.**

# Фармакодинамика

Все бета-лактамы и макролиды (кроме азалидов – азитромицина) – являются «**времязависимыми антибиотиками**», то есть максимальный эффект достигается при поддержании концентрации в сыворотке в 2-4 раза выше МПК или минимум в течение 50% времени между дозами.

Вывод: особое внимание обращать на **РАЗОВУЮ ДОЗУ и КРАТНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ.**

# Фармакодинамика

Все азалиды (азитромицин) – являются «**концентрационно-зависимыми антибиотиками**», то есть максимальный эффект достигается при отношении АУС к МПК более чем в 25-30 раз. Для этого их концентрация в сыворотке в течение всех 24 часов должна быть на уровне МПК

Вывод: особое внимание обращать на **СУТОЧНУЮ ДОЗУ.**

# **АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

1. **АБ - назначаются часто** - около 40% ЛС в специализированных отделениях длительного пребывания пожилых пациентов.
2. **АБ часто назначаются эмпирически (ориентировочное определение возбудителя)** - необходимо как можно раньше начать лечение, из-за высокого риска быстрого прогрессирования инфекционного воспаления, развития осложнений, частой декомпенсации сопутствующей патологии, неблагоприятного прогноза заболевания.

**Клинические проявления инфекции** у пожилых пациентов могут быть атипичными, неспецифичными или вообще отсутствовать - частое отсутствие лихорадки, наличие когнитивных нарушений, внезапно наступающая спутанность сознания, слабая выраженность локальной симптоматики инфекции.

Нередко клинические симптомы инфекции у пожилых, в частности при инфекциях МВП, вообще отсутствуют.

**Около 75 % всех инфекций у пожилых пациентов составляют пневмонии, инфекции МВП, инфекции кожи и мягких тканей.**

**Смертность у пожилых от туберкулеза в 10 раз выше, чем у молодых, а от инфекций МВП в 5-10 раз выше.**

Основными возбудителями инфекций МВП являются *E.coli*, *Proteus spp.*, другие энтеробактерии, реже - *Enterococcus spp.*, *S.aureus*.

Большинство случаев инфекций МВП у пожилых протекает скрытно (бессимптомная бактериурия).

Возбудителями внебольничной пневмонии у пожилых людей могут быть энтеробактерии и *P.aeruginosa*.

Этиологию пневмоний не всегда удастся определить, ввиду невозможности получения адекватного образца мокроты для исследования и трудности выявления отличий между микробной колонизацией аэробными грамотрицательными микроорганизмами и истинной инфекцией.

Частота и степень колонизации ротоглотки грамотрицательными микроорганизмами нарастает с возрастом.

**Фармакокинетические свойства АМП** у пожилых могут изменяться, вследствие сопутствующих заболеваний с наличием функциональных нарушений почек и печени.

Наряду с манифестной патологией (ХПН, нарушение функции печени и др.) следует также учитывать возрастные изменения почек и печени, влияющие на метаболизм и элиминацию АМП.

Известно, что с возрастом происходит снижение показателей клубочковой фильтрации, что следует учитывать при назначении АМП, выводящихся почками.

При выборе АМП у пожилых пациентов с сопутствующей ХПН предпочтительнее назначение ЛС, метаболизирующихся в печени (макролиды, орнидазол) или имеющих двойной путь элиминации (цефоперазон).

Для АМП с почечным путем выведения необходимо уменьшать дозу пропорционально снижению клубочковой фильтрации.

**Фармакокинетическое взаимодействие АМП с другими ЛС**

приобретает особое значение у пожилых людей, получающих несколько препаратов по поводу часто имеющейся у них сопутствующей патологии (препараты кальция, железа, НПВС, теофиллин и др.). Например, всасывание фторхинолонов может нарушаться у пожилых пациентов, получающих в связи с сопутствующей патологией препараты железа, алюминия, магния, кальция.

## *Комплаентность фармакотерапии.*

У людей пожилого и старческого возраста предпочтительнее применение АМП, назначаемых 1-2 раза в сутки.

Особенно это актуально для инъекционных препаратов, поскольку обеспечивает не только удобный режим дозирования, но и снижает риск постинъекционных осложнений (флебиты, гематомы).

Одно- или двухкратный прием АМП внутрь способствует большей комплаентности пожилых пациентов, у которых вследствие нарушения памяти, зрения и отсутствия, нередко, постороннего контроля, возникают проблемы в соблюдении предписанного режима приема.

*Резистентность к АМП* у пожилых людей встречается чаще, чем у молодых.

Этому способствует полиморбидность пожилых, более частая предшествующая антибактериальная терапия, особенно у пациентов с неоднократными инфекционными обострениями ХОБЛ или рецидивирующей инфекции МВП и, наконец, проживание в домах-интернатах.

Широкое и часто необоснованное использование АМП способствует формированию резистентности не только к "старым", но и к относительно недавно появившимся препаратам, например к фторхинолонам.

Поэтому при выборе АМП для эмпирической терапии следует учитывать локальную эпидемиологию антибиотикорезистентности, сложившуюся в регионе, стационаре, отделении.

**Безопасность АМП** имеет особое значение у пожилых пациентов в связи с сопутствующими, нередко множественными, заболеваниями. Так, у людей старческого возраста чаще регистрируются нефротоксическое и ототоксическое действие аминогликозидов, нефротоксический эффект высоких доз цефалоспоринов, а назначение ко-тримоксазола сопряжено с более высоким риском нейтропении.

Целесообразно уменьшение дозы АМП у пациентов с выраженным снижением массы тела, особенно у женщин. При назначении АМП, экскретируемых почками, необходима коррекция дозы с учетом клиренса креатинина, который снижается после 30 лет жизни ежегодно на 1 мл/мин. Следует с осторожностью назначать пожилым или по возможности избегать применения аминогликозидов, амфотерицина В, ванкомицина. С целью обеспечения большей безопасности, более предпочтительно назначение АМП внутрь или своевременное переключение с парентерального пути введения на пероральный (**ступенчатая терапия**).

**Стоимость АМП** при прочих равных условиях имеет немаловажное значение для пожилых людей.

Вместе с тем, оценивая их финансовые возможности, врач должен отдавать себе отчет в том, что нередко применение более дешевого ЛС, может приводить к недостаточному эффекту, затяжному течению, развитию осложнений и, в конечном счете, лечение оказывается более дорогим.

В конечном итоге самым дорогим АМП является тот, который не оказывает эффекта.

Расходы лечебных учреждений на приобретение лекарственных средств в среднем составляют 15-20% от бюджета, из них на долю антиинфекционных препаратов приходится 50-60%. что заставляет искать новые подходы к их применению – в том числе «ступенчатую» терапию

***Ступенчатая терапия*** (англ: секвентальная - sequential therapy, streamline therapy, step-down therapy, switch therapy, follow-on therapy, deescalation therapy) - **двухэтапное применение антиинфекционных препаратов (АИП) с переходом с парентерального на непарентеральный (как правило, пероральный) путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинического состояния пациента.**

Основная идея - **сокращение длительности парентерального введения АИП, что может привести к значительному уменьшению стоимости лечения, сокращению срока пребывания в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии.**

Несмотря на очевидные преимущества ступенчатой терапии, в силу разных причин (отсутствие оральных антибиотиков или сомнение в их эффективности, сложившиеся стереотипы и т.д.) она не всегда применяется на практике.

## **Критерии для перехода с парентерального пути введения на пероральный АМП (оптимально – через 48-72 часа):**

- 1. Нормальные показатели температуры тела при 2-кратном измерении за последние 16 часов;**
- 2. Тенденция к нормализации числа лейкоцитов;**
- 3. Субъективное улучшение самочувствия;**
- 4. Отсутствие признаков возможного нарушения всасывания АМП.**

Обычно переходят на пероральную форму того же АМП, однако возможно применение препарата, близкого по спектру активности к парентеральному АМП.

Например, если парентерально вводился ампициллин, внутрь назначается амоксициллин.

Следует отдавать предпочтение АМП с хорошей биодоступностью и удобным режимом дозирования (1-2 раза в сутки). Таким требованиям могут отвечать современные фторхинолоны, в частности левофлоксацин. Имеются данные о высокой эффективности левофлоксацина в рамках ступенчатой терапии, сопоставимой с цефтриаксоном и превосходящей комбинацию - цефтриаксон или цефуроксим аксетил в сочетании с эритромицином или доксициклином при лечении тяжелой внебольничной пневмонии.

# Критерии оценки качества антимикробной химиотерапии

**1. Есть ли показания для АБ-терапии/АБ-профилактики ?**

Оправданно ли вообще назначение АБ?

**2. Адекватны ли сроки назначения антибиотиков ?**

Слишком ранние (до забора материала для бак.анализа),

Слишком поздние (профилактика после операции).

**3. Адекватен ли выбор антибиотика ?**

эффективность (спектр активности, чувствительность)

фармакокинетические параметры (путь, доза и кратность введения), токсичность, аллергические реакции, стоимость препарата

**4. Адекватна ли продолжительность АБ-терапии ?**

В настоящее время отмечается недостаток доказательств выбора оптимальных сроков продолжительности антибиотикотерапии большинства инфекционных болезней.

Определение длительности назначения АБ даже при распространенных инфекциях часто основывается лишь на сформировавшихся традициях.

**Средняя продолжительность АБ-терапии в Европе:**

самая короткая в Великобритании (8 дней) и наиболее длительная во Франции (12 дней).

**Задание на дом: Подготовьте к контролю знаний по теме:**

**Вопросы:**

1. Характерные отличия химиотерапевтических средств от группы антисептиков.
2. Понятие антибиоза.
3. Механизм бактериостатического действия антибиотиков.
4. Механизм бактерицидного действия антибиотиков.
5. Спектры противомикробного действия антибиотиков.
6. Препараты группы пенициллинов и пути их введения в организм с обоснованием.
7. Положительные свойства полусинтетических антибиотиков.
8. Препараты из группы полусинтетических пенициллинов.
9. Препараты цефалоспоринов, показания к их применению.
10. Препараты из группы макролидов, их синонимы, показания к применению.

## **Задание на дом: Подготовьте к контролю знаний по теме:**

### **Вопросы:**

11. Антибиотики из группы аминогликозидов, показания к их применению, побочные эффекты.

12. Антибиотики тетрациклинового ряда, пути их введения в организм, показания к применению, побочные эффекты.

13. Антибиотики из группы левомицетина, их пути введения в организм, показания к применению, побочные эффекты.

14. Достоинства, которыми обладают антибиотики полимиксины.

17. Меры по профилактике и компенсации осложнений антибиотикотерапии такие как: аллергические реакции, гиповитаминоз В, кандидомикоз, дисбактериоз.

18. Понятия о препаратах пре-, про- и симбиотиках и примеры таких препаратов.

• **Выписать рецепты в тетради.**

Указать фармакологическую группу, механизм действия, свойства, показания к применению и побочные эффекты.

1. Выписать 15 таблеток, содержащих по 625мг «Амоксиклава» («*Amoxyclav-0.625*»). Назначить по 1 таблетке 3 раза в сутки в начале еды..

2. Выписать 20 флаконов по 250 000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли (*Benzylpenicillinum-natrium*). Назначить для внутримышечного введения по 250 000 ЕД 4 раза в сутки, предварительно растворив содержимое флакона в 3 мл изотонического раствора натрия хлорида.

3. Выписать 30 капсул, содержащих по 5дг цефалексина (*Cefalexinum*). Назначить по 1 капсуле 4 раза в сутки за 1 час до еды.

4. Выписать 30 таблеток, содержащих по 500мг левомицетина (*Levomecetinum*). Назначить по 1 таблетке 3 раза в сутки за 30 мин. до еды.

• **Выписать рецепты в тетради.**

Указать фармакологическую группу, механизм действия, свойства, показания к применению и побочные эффекты.

5. Выписать 10 таблеток, содержащих по 250мг эритромицина (Erythromycinum). Назначить по 1 таблетке 4 раза в сутки за 1 час до еды.

6. Выписать 5 флаконов по по 5 мл 2% раствора доксициклина гидрохлорида (Doxycyclini hydrochloridum). Назначить для внутривенного капельного введения, предварительно растворив содержимое флакона в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида.

7. Выписать 12 ампул по 1 мл 4% раствора гентамицина сульфата (Gentamycini sulfas). Назначить для внутримышечного введения по 1 мл 2 раза в сутки.