

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВКЛЮЧАЕТ ДВА
ФАКТОРА:

- МАКРООРГАНИЗМ,
- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО.

ХИМИОТЕРАПИЯ ВКЛЮЧАЕТ ТРИ
ФАКТОРА:

- МАКРООРГАНИЗМ,
- МИКРООРГАНИЗМ В МАКРООРГАНИЗМЕ (ИЛИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ КЛЕТКА),
- ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО.

ОБЩИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНТИИНФЕКЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. Избирательность действия - активность только против микроорганизмов, при сохранной жизнеспособности клеток хозяина и действие на определенные роды и виды микроорганизмов.
2. Мишень их действия находится не в тканях человека, а в клетках микроорганизмов
3. Активность антимикробных ЛС не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием у микробов лекарственной устойчивости (резистентности). Такая резистентность является закономерным биологическим явлением, и избежать её практически невозможно.

История современной антимикробной химиотерапии - это непрерывный процесс развития и распространения различных форм устойчивости микробов к антибиотиками и создания новых антибактериальных препаратов для преодоления этой резистентности.

Нет ни одного антибиотика, к которому бы не формировалась приобретенная резистентность.

С.М. Навашин

КЛАССИФИКАЦИЯ

I. Дезинфицирующие средства

II. Антисептики

III. Химиотерапевтические препараты

АСЕПТИКА (противогнилостные) и ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (устраняющие размножение)

Антисептика – уничтожение м/о на поверхности тела человека и его полостях. Наносят на покровные ткани человека (кожа, слизистые), раны, руки хирурга, полости.

Дезинфекция – уничтожение м/о на неживых объектах (помещения, инструменты, предметы ухода за больными, одежда, выделения больных – мокрота, кал).

Цель – прервать механизмы передачи инфекции от больного к здоровому.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Оказывают губительное действие на возбудителя, находящегося внутри организма. Предназначены для лечения инфекционных заболеваний, но при этом не должны оказывать отрицательного влияния на макроорганизм.

- Избирательное действие
- Бактериостатическое или бактерицидное
- Токсичность, относительно низкая
- Резорбтивное, местное.

КЛАССИФИКАЦИЯ

химиотерапевтических препаратов

1. Антибактериальные средства:
 - а) антибиотики
 - б) сульфаниламидные препараты
 - в) антибактериальные средства различного химического строения (нитрофураны, фторхинолоны, хинолоны, производные нитроимидазола)
 - г) противотуберкулезные средства.
2. Противопротозойные средства
3. Противогрибковые средства
4. Противоглистные средства.
5. Противовирусные средства.

Условия рациональной антибиотикотерапии

- Этиотропная терапия, предусматривающая определение вида возбудителя как по клинической картине, так и по лабораторным данным (обязательность бактериологического обследования, его объём и условия)
- Антибиотикограмма – чувствительность и резистентность возбудителя к антибиотикам
 - клиника – «уличные», «домашние», «материнские» и «госпитальные» инфекционные процессы и возбудители
 - эпидемиология – эпидобстановка в роддоме, детском учреждении и инфекционные процессы у матери; выделенные возбудители в стационаре
 - рекомендации «комитета по антибиотикотерапии» учреждения и регионарного
 - антибиотикограмма выделенного возбудителя до и на фоне антибиотикотерапии
- Учет локализации и тяжести инфекционного процесса
- Учет сопутствующей патологии и другой терапии
- Анализ результатов предшествующей антибиотикотерапии у больного
- Гестационный возраст, масса тела, зрелость ребенка и особенности фармакокинетики
- Учет инфекционных процессов и антибиотикотерапии у матери.

ВИДЫ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

```
graph TD; A[ВИДЫ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ] --> B[Этиотропная терапия]; A --> C[Эмпирическая терапия];
```

Этиотропная терапия

Предполагает целенаправленное применение антиинфекционных препаратов против установленного возбудителя инфекции

Эмпирическая терапия

Выбор антиинфекционных препаратов проводится с учетом наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и наиболее вероятной чувствительности этих возбудителей к данным препаратам

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

1. Постановка клинического диагноза:

- локализация и степень тяжести инфекции (необходимо для выбора антиинфекционного ЛС при эмпирической химиотерапии, выбора дозы и способа введения его);
- вид предполагаемой инфекции (бактериальная, грибковая, вирусная, протозойная или микст-инфекция).

2. Забор материала для бактериологического/серологического исследования до начала химиотерапии.

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (продолжение)

3. Определить обоснованность назначения антиинфекционных препаратов. (*Например, некоторые бактериальные и большинство вирусных инфекций не требуют специфического лечения*). При наличии показаний начать лечение как можно раньше .

4. Определить предполагаемый(ые) или установленный(ые) возбудитель(и), оценить прогнозируемую или известную чувствительность к антимикробным препаратам.

При эмпирической терапии учесть (при наличии данных) локальную (ЛПУ, город, область, страна) вторичную (приобретенную) резистентность возбудителя.

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (продолжение)

5. Выбрать оптимальный антиинфекционный препарат:

- специфичность действия его в отношении предполагаемого (или установленного) возбудителя, причём предпочтительны препараты с максимально узким спектром активности;
- если предполагается (или установлено) несколько возбудителей, то следует назначать либо монотерапию препаратом, спектру активности которого они соответствуют, либо адекватную комбинацию препаратов (например, пенициллины + АГ, ЦС + АГ, ЦС + макролиды);
- комбинации назначаются также в тех случаях, когда необходимо достичь синергизма в отношении природно устойчивых к большинству антибиотиков микроорганизмов (синегнойная палочка, энтерококки) или если монотерапия ведет к быстрому развитию резистентности возбудителя (туберкулез);
- учет типа антиинфекционного препарата – при тяжелых инфекциях предпочтительны химиопрепараты, обладающие цидным действием;

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (продолжение)

- учет особенностей фармакокинетики – проникновение в очаг инфекции и создание в нем терапевтических концентраций; при инфекциях, вызываемых внутриклеточными возбудителями – способность проникать в клетки макроорганизма;
- прогнозирование возможных нежелательных реакций;
- учет особенностей пациента (возраст, масса тела, аллергологический анамнез, функции почек и печени, беременность, кормление грудью, одновременный прием других ЛС).

ФАКТОРЫ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР АНТИИНФЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА

А. Нежелательные реакции (НР) на АМП, в первую очередь аллергического характера, в анамнезе;

Б. Возраст пациента. Так, например, рН желудочного сока у детей в возрасте до 3 лет и у пожилых людей (>60 лет) выше по сравнению с другими возрастными группами. Это обуславливает, в частности, увеличение всасывания у них пероральных пенициллинов.

Другим примером является функция почек, которая снижена у новорождённых и пожилых пациентов. Вследствие этого, дозы препаратов, основной путь выведения которых - почечный (например, аминогликозиды), должны подвергаться соответствующей коррекции.

Ряд препаратов не разрешён к применению в определённых возрастных группах (например, тетрациклины у детей в возрасте до 8 лет).

***ФАКТОРЫ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА,
ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР
АНТИИНФЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА (продолжение)***

В. Генетические и метаболические особенности. Они могут оказать значительное влияние на использование или токсичность некоторых АМП.

Так, например, скорость конъюгации и биологической инактивации изониазида определена генетически. Так называемые "быстрые ацетиляторы" наиболее часто встречаются среди азиатской популяции, "медленные" - в США и Северной Европе.

Сульфаниламиды, хлорамфеникол способны вызывать гемолиз у лиц с дефицитом глюкозы-6-фосфат дегидрогеназы.

***ФАКТОРЫ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА,
ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР
АНТИИНФЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА (продолжение)***

Г. Беременность и лактация. Считается, что все АМП способны проникать через плаценту, однако степень проникновения среди них значительно варьирует.

Опыт показывает, что большинство пенициллинов, цефалоспоринов, а также эритромицин безопасны для использования у беременных. В то же время, например, метронидазол обладал тератогенным эффектом у грызунов, поэтому его не рекомендуется использовать у беременных в I триместре.

Практически все АМП проникают в грудное молоко. В большинстве случаев концентрация АМП в грудном молоке является достаточно низкой. Однако даже низкие концентрации определенных препаратов способны привести к неблагоприятным последствиям для ребенка.

***ФАКТОРЫ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА,
ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР
АНТИИНФЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА (продолжение)***

Д. Учет функции органов, из которых в первую очередь печени и почек.

Способность печени и почек пациента к метаболизму и элиминации применяемых АМП является одним из наиболее важных факторов при решении вопроса об их назначении, особенно в случае, если высокие сывороточные или тканевые концентрации препарата являются потенциально токсичными. В случае нарушения функции почек для большинства препаратов требуется коррекция дозы. Для других препаратов (например, эритромицина) коррекция дозы требуется при нарушении функции печени. Исключениями из вышеуказанных правил являются препараты, имеющие двойной путь выведения (например, цефоперазон), коррекция дозы которых требуется лишь в случае комбинированного нарушения функции печени и почек.

Е. Учет приема других лекарственных средств для исключения возможности фармакологического взаимодействия между ними.

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (продолжение)

6. Выбор рационального режима дозирования:

- разовая доза;
- кратность введения;
- путь введения.

- При инфекциях легкой и средней степени тяжести препараты назначаются, как правило, в среднетерапевтических дозах, предпочтительным является их пероральный прием (при условии хорошей биодоступности).
- При тяжелых инфекциях необходимо парентеральное, желательно внутривенное, введение.
- При угрожающих жизни инфекциях (сепсис, менингит и др.) ЛС следует вводить только внутривенно, используя максимальные суточные дозы.

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (продолжение)

7. Планирование сроков лечения и методов оценки эффективности терапии (начало):

- примерный срок определяется исходя из локализации процесса и вида возбудителя (например, лечение внебольничной пневмонии, вызванной *Str. pneumoniae*, рекомендуется проводить 7-10 дней);

- первую оценку эффективности проводят на 2-3 день лечения. если первоначально выбранный препарат эффективен, его необходимо назначать на полный курс в соответствии с особенностями данной инфекции. Рекомендации об обязательной смене химиопрепаратов каждые 5-7 дней «в целях профилактики развития резистентности возбудителя» не имеют под собой доказательной основы;

- при большинстве инфекций, если первоначально антимикробные препараты вводились парэнтерально, после улучшения состояния пациентов (3 - 4-е сутки) можно переходить на пероральный прием. Такой режим лечения известен под названием *ступенчатая терапия*.

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (продолжение)

7. Планирование сроков лечения и методов оценки эффективности терапии (*окончание*):

- решение вопроса о завершении антимикробной химиотерапии, во-первых, следует исходить из клинических данных - есть ли клиническое улучшение или выздоровление, плюс данные лабораторных, рентгенологических и др. методов исследования. Во-вторых, по возможности принимать во внимание микробиологические показатели. Полнота эрадикации возбудителя имеет большое значение при стрептококковом тонзиллофарингите, язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки (*H. pylori*) и инфекциях МВП.

КОГДА ОПРАВДАНА ЗАМЕНА АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА ?

- ◇ При неэффективности препарата (если исключены другие факторы неэффективности терапии);
- ◇ При развитии угрожающих здоровью или жизни пациента нежелательных реакций, которые вызваны антиинфекционным препаратом;
- ◇ При применении препаратов с кумулятивной токсичностью, для которых установлены лимитированные сроки длительности назначения (например, аминогликозиды: обычно 7-10 дней, только при инфекционном эндокардите 14 дней, при туберкулезе – 2 месяца).

Антибиотики

(anti- против и bios-жизнь)

- Термин антибиотик предложен в 1942 году Ваксманом (S.A. Wachsman)
- По С.М. Навашину и И.П. Фоминой (1982): «Представляется целесообразным понимать под антибиотиками химиотерапевтические средства, образуемые микроорганизмами или полученные из иных природных источников, а также их производные и синтетические продукты, обладающие способностью избирательно подавлять в организме больного возбудителей заболевания».
- «Антибиотики, наряду с вакцинацией, больше чем какие-либо достижения медицинской науки повлияли на жизнь человечества...

Антибиотики почти в 50% случаев, по мнению ведущих мировых экспертов, применяются необоснованно»

Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов (2000)

Определение антибиотиков:

- Вещества, продуцируемые микроорганизмами, избирательно подавляющие рост других микробов или уничтожающие их.
- В эту группу включаются и полусинтетические антибиотики, которые не являются продуктом жизнедеятельности микроорганизмов, а созданы путем видоизменения первоначальной молекулы.

Постантибиотический эффект

1. Характеризуется продолжающейся деструкцией бактерий после отмены лекарственного средства
2. Этим эффектом обладают:
 - Аминогликозиды
 - Карбапенемы
 - Фторхинолоны
 - Макролиды (азитромицин, рокситромицин)

Антибиотики - этиотропные средства, избирательно подавляющие жизнедеятельность микроорганизмов при наличии 3 условий:

- Биологически важная система микро -организма должна реагировать на низкую концентрацию препарата через точку его приложения.
- Препарат должен проникать в бактериальную клетку и воздействовать на точку приложения.
- Препарат не должен инактивироваться раньше , чем вступит во взаимодействие с биологически активной системой бактерии.

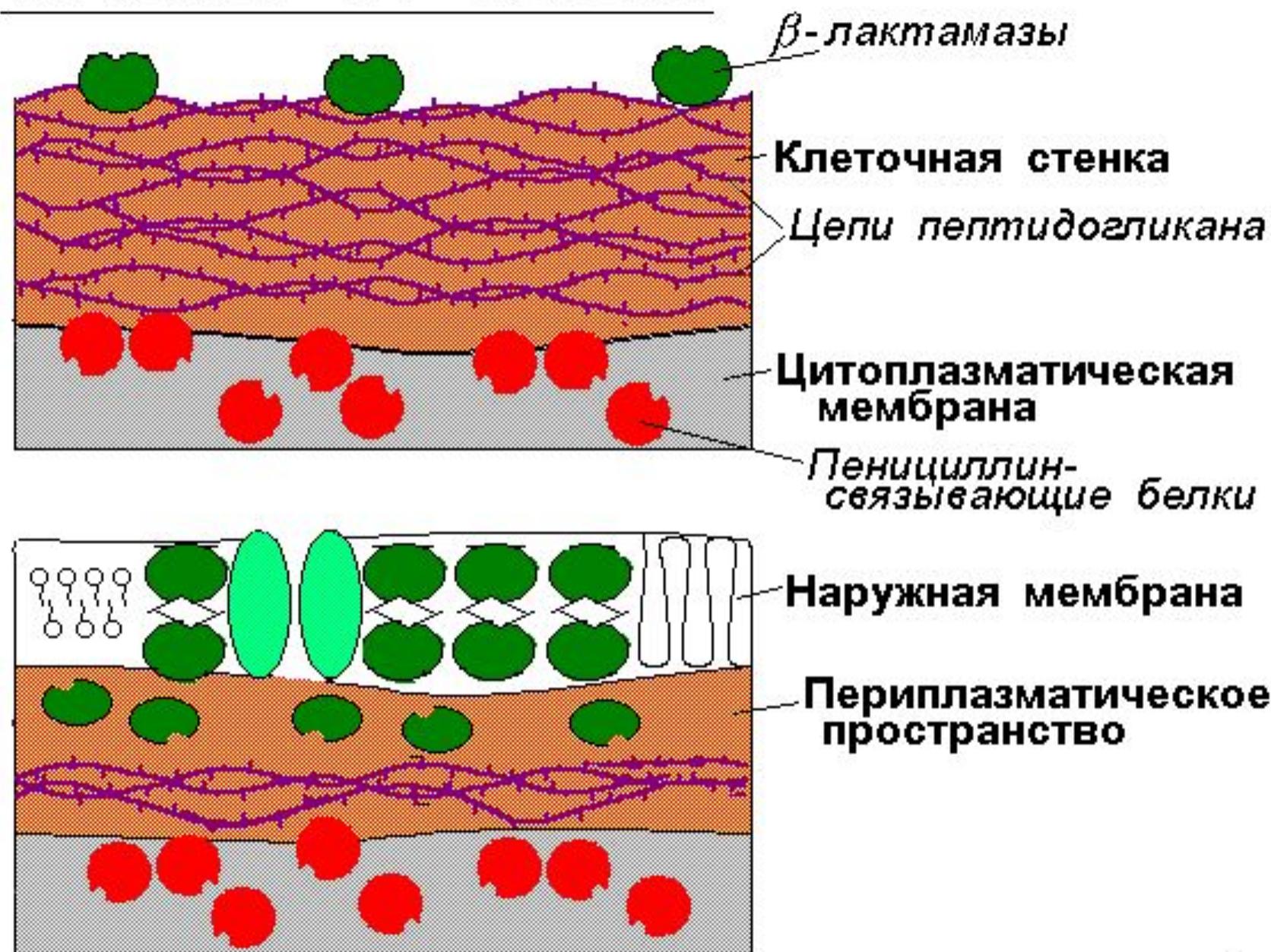
Клеточная стенка-главный барьер на пути препарата.

Бактерии делятся по характеру строения клеточной стенки на:

- грамположительные -содержащие большое количество МУКОПЕПТИДОВ
- грамотрицательные- содержащие ЛИПИДЫ.

Клеточная стенка Грам отрицательных бактерий менее проницаема. Полусинтетические препараты обладают такой же проникающей способностью, как природные.

СТРОЕНИЕ Г+ И Г- БАКТЕРИЙ

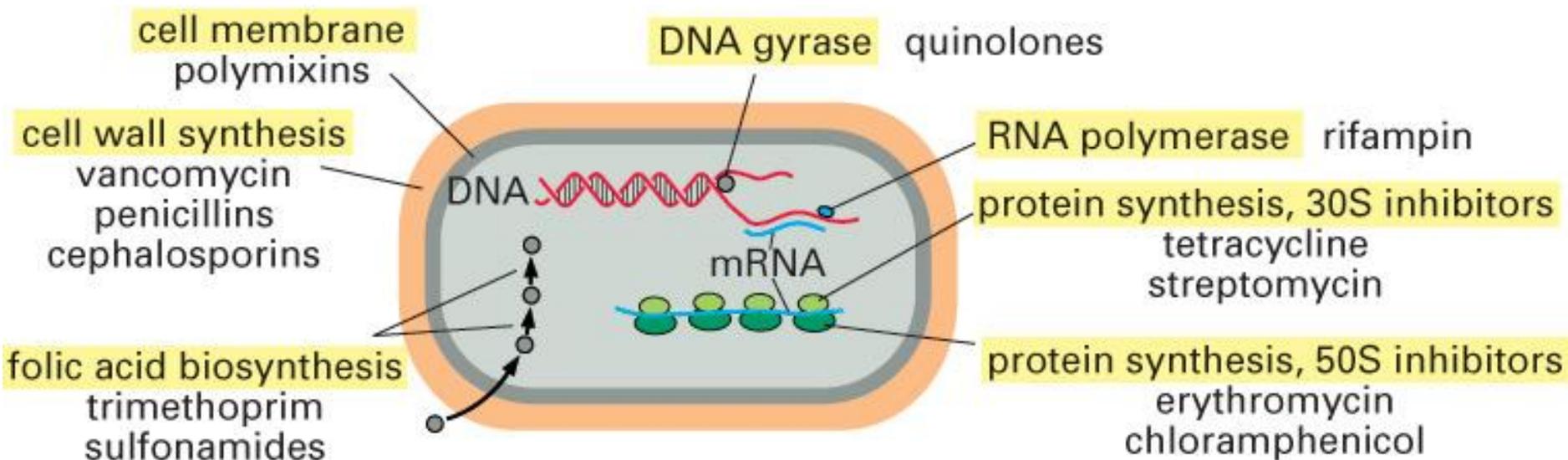


(Human Pharmacology, 1991, p.631)

Точки приложения антибиотиков

- Ферменты, участвующие в синтезе бактерии.
- Составные части цитоплазматической мембраны.
- Система обеспечения переноса информации от ДНК к РНК.

Мишени антибиотиков



КЛАССИФИКАЦИЯ по механизму действия

Механизм действия		Препараты (группы)
1. Нарушение синтеза клеточной стенки		<ul style="list-style-type: none">• Бета-лактамы, гликопептиды, фосфомицин
2. Нарушение проницаемости и функции цитоплазматической мембраны		<ul style="list-style-type: none">• Циклические полипептиды, липопептиды
3. Нарушение функции рибосом	3.1. Действующие преимущественно на 50S субъединицу рибосомы	<ul style="list-style-type: none">• Макролиды, азакиды, кетолиды, линкозамиды, стрептограминины, оксазолидиноны, амфениколы
	3.2. Действующие преимущественно на 30S субъединицу рибосомы	<ul style="list-style-type: none">• Тетрациклины, глицилциклины, аминогликозиды
4. Подавление образования РНК и синтеза белка		<ul style="list-style-type: none">• Ансамицины, мупироцин
5. Подавление синтеза белка		<ul style="list-style-type: none">• Фузидовая кислота

Антибиотики классифицируют также по их происхождению, спектру действия, химическому строению и механизму антимикробного действия.

Классификация по типу антимикробного действия:

№ п/п	Группа	Примечание
1	Бактерицидные	Вызывают гибель микроорганизмов. Могут дать быстрый терапевтический эффект при тяжелых инфекциях, их применение реже сопровождается случаями носительства и рецидивами заболеваний.
2	Бактерио-статические	Вызывают задержку роста микроорганизмов. Обычно достаточно эффективны при заболеваниях средней тяжести, предпочтительны при необходимости длительного лечения больного.

Побочное действие антибиотиков

- 1. Аллергические реакции** как клинически выраженные (генерализованные и локальные), гематологические **у новорождённых редки**
- 2. Токсические**
 - гематологические
 - неврологические
 - нефрологические
 - гепатотоксические
 - желудочно-кишечные
 - различные проявляющиеся в анамнезе
- 3. Побочные явления, связанные с биологическим действием антибиотиков**
 - реакция Гексмейера-Яриша
 - гиповитаминозы
 - дисбиозы
 - перекрестная и суперинфекция инфекция, в том числе кандидозы
 - вторичные иммунодефициты

НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Группы или действие	Нежелательное препараты
Аминогликозиды	Поражение слухового нерва
Эритромицин	Холестатический гепатит
Тетрациклины	Аномалии губ, прокрашивание зубов, угнетение роста зубной ткани
Хинолоны	Аномалии хрящевой ткани
Метронидазол	Возможно тератогенное действие
Амантадин	Тератогенное действие

Побочные эффекты при взаимодействии лекарств (Американская академия педиатрии, **Red Book**,

27 издание, 2006

Антибиотик	Взаимодействующее лекарство	Побочный эффект
Аминогликозиды	Диуретики, амфотерицин В, ацикловир, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы АПФ, ванкомицин, цефазолин	Добавочная нефротоксичность
Имипенем	Теofilлин	Добавочная нейротоксичность
Эритромицин, кларитромицин	Теofilлин	Снижение концентрации теofilлина, повышение концентрации эритромицина
Эритромицин, кларитромицин	Дроперидол	Добавочная кардиотоксичность
Флюконазол	Хинолоны	Добавочная кардиотоксичность
Метронидазол	Противосудрожные	Повышение их концентрации

Основными причинами недостаточной эффективности антибиотикотерапии являются:

- **Ошибочный диагноз (например: вирусные инфекции, не реагируют на антибиотикотерапию).**
- **Ошибочный выбор антибиотика.**
- **Недостаточная доза антибиотика.**
- **Развитие резистентности микроба в процессе лекарственной терапии.**
- **Суперинфицирование и перекрестное (чаще) инфицирование в стационаре.**
- **Аутоинфекция**
- **Накопление гноя, требующее хирургического вмешательства (например, абсцесс ягодицы, остеомиелит и др.).**
- **Фоновые неинфекционные болезни.**
- **Осложнения антибиотикотерапии.**

Виды лекарственной устойчивости:

Различают два вида антибиотикоустойчивости:

а) первичная/естественная (видовая - характерна для всех представителей этого вида) - обусловлена отсутствием для действия антибиотика. Например, у микоплазм - к пенициллинам, вследствие отсутствия у них клеточной стенки (пептидогликана)

б) приобретенная (штаммовая) характерна для отдельных представителей вида) - обусловлена изменением в процессе жизнедеятельности микроорганизма под действием факторов окружающей среды. Она реализуется за счет модификаций, мутаций и рекомбинаций (чаще всего при передаче генов с участием плазмид и транспозонов)

Причины вторичной антибиотикорезистентности

(Л.С. Страчунский, 2004)

- Избыточное применение антибиотиков
- Эволюция микробного мира
- Низкий уровень диагностического обследования
- Низкий уровень мышления врача
- Качество «дженериков»
- Слабый инфекционный контроль
- Безрецептурна продажа антибиотиков

Механизмы приобретенной устойчивости:

а) генетические мутации в генетическом аппарате микробной клетки, миграция генов лекарственной устойчивости (генов с плазмидами, транспозонами, бактериофагами), рекомбинации;

б) биохимические:

1. Инактивирование антибиотика ферментами микроорганизма, т.е. превращение активной формы антибиотика в неактивную — ацетилирование или фосфорилирование (аминогликозиды),
2. Нарушение синтеза компонентов клеточной стенки (синтез β -лактамаз пенициллинрезистентными штаммами *S. aureus*)
3. Изменение проницаемости цпм микроба для антибиотика (тетрациклины)
4. Возникновение у микроорганизмов альтернативного пути образования жизненно важного метаболита, заменяющего основной путь, блокированный препаратом.
5. Утрата проницаемости клеточной стенки для определенного антибиотика.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ по химической структуре:

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ β -ЛАКТАМОВ

1. Пенициллины

1.1. Пенициллины биосинтетические

- Бензилпенициллин (натриевая, калиевая и новокаиновая соли)
- Феноксиметилпенициллин
- Бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1, Ретарпен)

1.2. Пенициллины полусинтетические

1.2.1. I поколение

1.2.1.1. Аминопенициллины

- Ампициллин
- Амоксициллин (Флемоксин Солютаб)
- Ампициллин+ Сульбактам (Амписид)
- Амоксициллин+ Клавулановая кислота (Флемоклав Солютаб, Амоксиклав)

1.2.1.2. Изоксазалилпенициллины

- Оксациллин

1.2.2. II поколение

Карбоксипенициллины

- Тикарциллин+ Клавулановая кислота (Тиментин)

1.2.3. III поколение

Уреидопенициллины

- Пиперациллин+ Тазобактам (Тазоцин)

Для парентерального применения

I поколение

- Цефазолин (Нацеф)

II поколение

- Цефуроксим (Цефурабол)
- Цефокситин (Анаэроцеф)

III поколение

- Цефотаксим (Цефабол)
- Цефтриаксон (Роцефин)
- Цефтазидим (Фортум)
- Цефоперазон (Цефоперус)
- Цефоперазон+ Сульбактам (Сульцеф)

IV поколение

- Цефепим (Максипим)
- Цефпиром (Цефанорм)

V поколение

- Цефтобипрол (Зефтера)
- Цефтаролин (Зинфоро)

КЛАССИФІКАЦІЯ КАРБАПЕНЕМОВ І МОНОБАКТАМОВ

1. Карбапенемы

- Имипенем+ Циластатин (Тиенам)
- Меропенем (Меронем)
- Дорипенем (Дорипрекс)

2. Монобактамы

- Азтреонам (Азтреабол)

АНТИБИОТИКИ РАЗНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП

1. Макролиды, азалиды, кетолиды

1.1. Макролиды

1.1.1. 14-членные

- Эритромицин
- Кларитромицин (Клацид)

1.1.2. 15-членные (азалиды)

- Азитромицин (Сумаamed)

1.1.3. 16-членные

- Спирамицин (Ровамицин)
- Джозамицин (Вильпрафен солютаб)

1.2. Кетолиды

- Телитромицин (Кетек)*

2. Тетрациклины и глицилциклины

- Тетрациклин (Оксикорт)
- Доксициклин (Юнидокс Солютаб)
- Тигециклин (Тигацил)

3. Амфениколы

- Хлорамфеникол (Левомецетин)
- Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил-антибиотик ИТ)

4. Линкозамиды

- Линкомицин
- Клиндамицин (Клиндовит)

5. Аминогликозиды

5.1. I поколение

- Стрептомицин
- Канамицин
- Неомицин

5.2. II поколение

- Гентамицин
- Тобрамицин (Тобрадекс)
- Нетилмицин (Нетромицин)

5.3. III поколение

- Амикацин (Амикобол)

6. Циклические полипептиды

- Полимиксин В (Макситрол)
- Грамицидин (Граммидин)
- Фузафунгин (Биопарокс)

7. Гликопептиды

- Ванкомицин (Эдицин)
- Тейкопланин (Таргоцид)

8. Липопептиды

- Даптомицин (Кубицин)

9. Оксазолидиноны

- Линезолид (Зивокс)

10. Стрептограминны

- Хинупристин/дальфопристин (Синерцид)*

11. Ансамицины

- Рифамицин
- Рифампицин

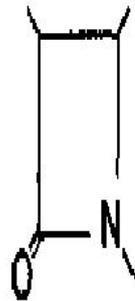
12. Прочие антибиотики

- Фосфомицин (Монурал)
- Мупироцин (Бактробан)
- Фузидовая кислота (Фузидин-натрия)

* - препарат не зарегистрирован в РФ.

БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

Бета-лактамы - это лекарственные средства, имеющие в составе молекулы β -лактамный цикл: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.



β -лактамное кольцо

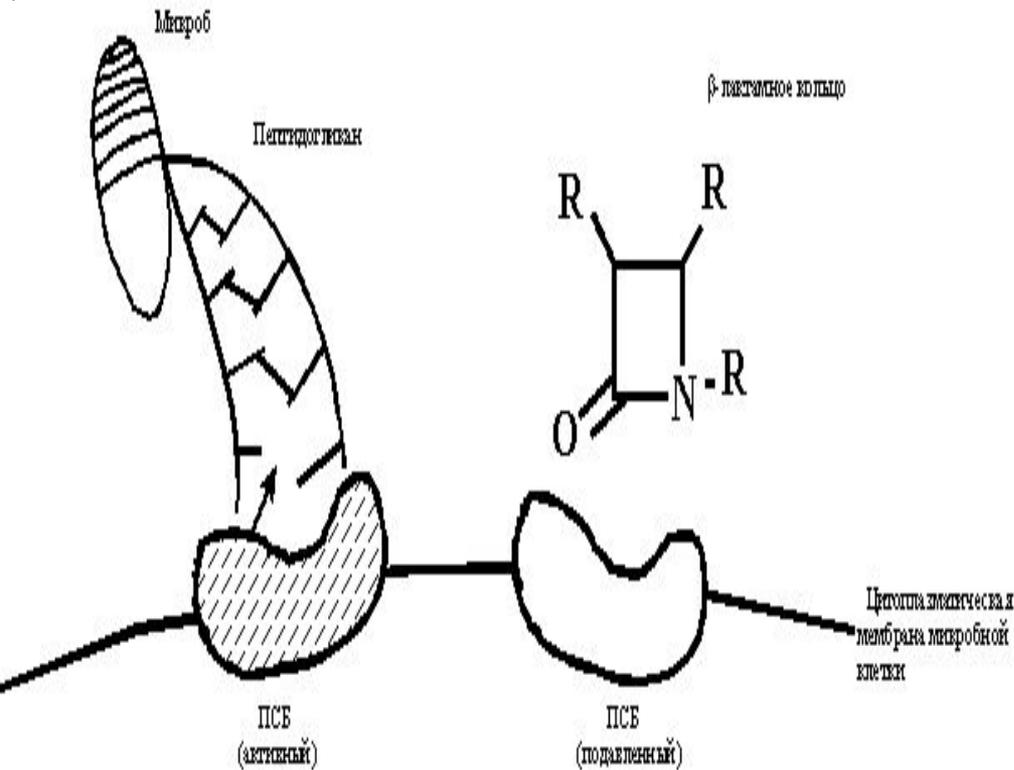
β -лактамный цикл необходим для проявления противомикробной активности этих соединений. При расщеплении β -лактамного цикла бактериальными ферментами (β -лактамазами) антибиотики утрачивают антибактериальное действие.

β-лактамы

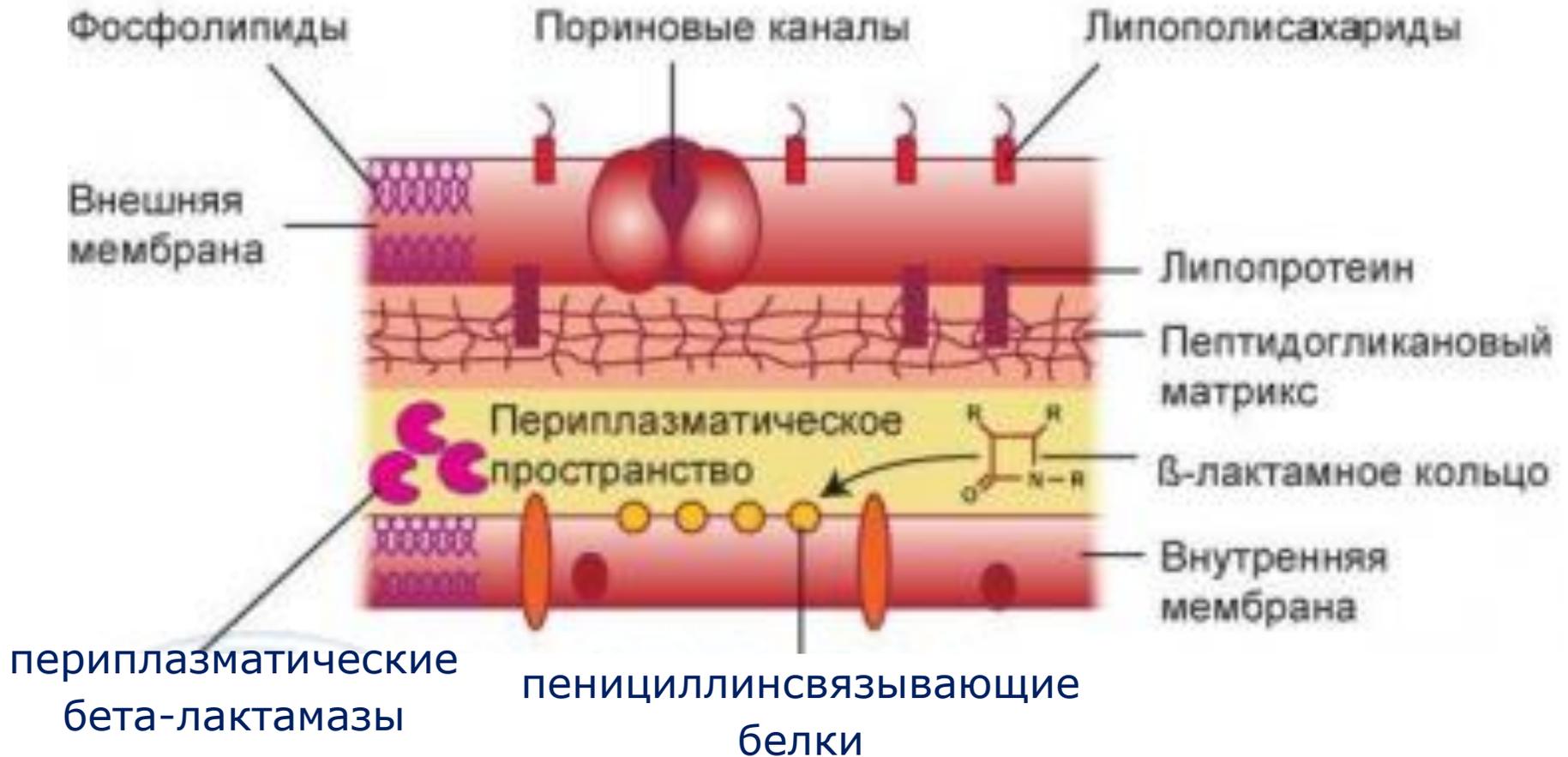
- Содержат в своей структуре β-лактамное кольцо
- Связываются с ПСБ клеточной стенки – в результате увеличивается проницаемость клеточной стенки
- Клетки человека имеют только мембрану – для них пенициллины не опасны
- Более активны в отношении Г(+) МО
- Бактерицидное действие
- Эффект зависит от времени

Механизм действия бета-лактамовых антибиотиков

Обязательным компонентом наружной мембраны прокариотических микроорганизмов (кроме микоплазм) является пептидогликан - биологический полимер, состоящий из параллельных полисахаридных цепей. Пептидогликановый каркас приобретает жесткость при образовании между полисахаридными цепями поперечных сшивок. Поперечные сшивки образуются через аминокислотные мостики, замыкание сшивок осуществляют ферменты карбокси- и транспептидазы (ПСБ). Бета-лактамовые антибиотики способны связываться с активным центром фермента и подавлять его функцию.



Механизм действия



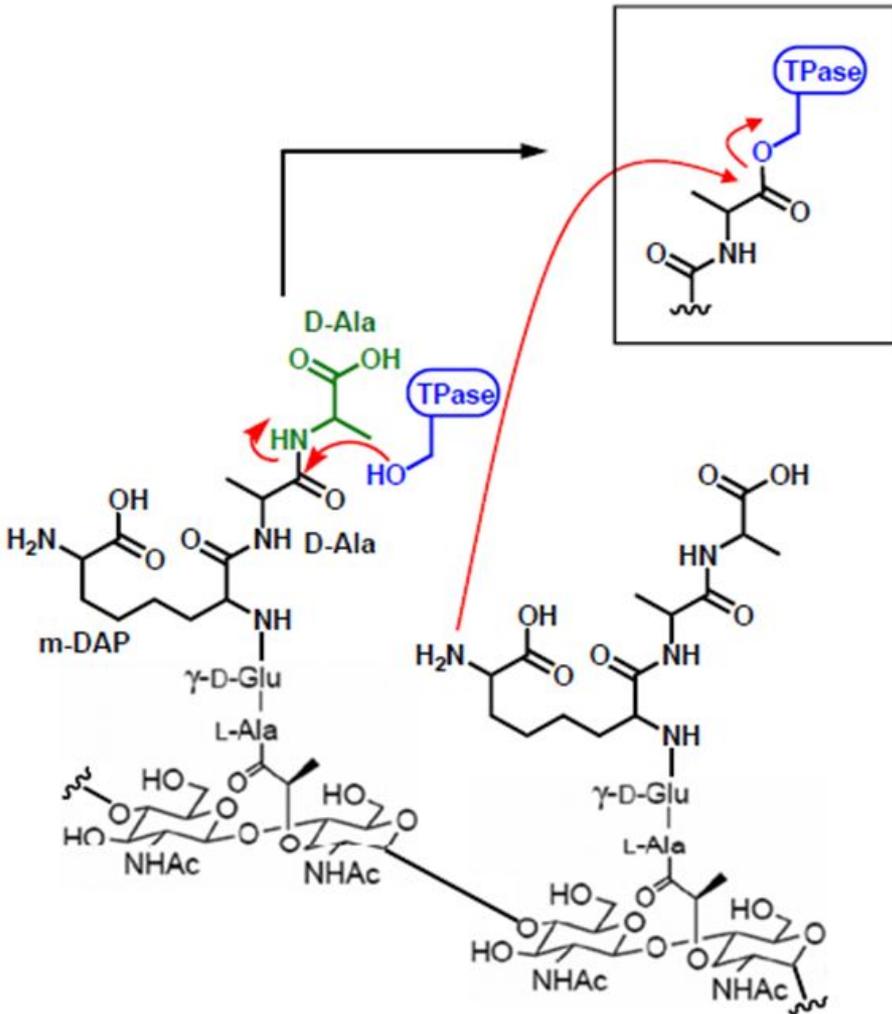
Процесс расщепления пептидогликана катализирует фермент - **муреингидролаза**, активность которого в нормальных условиях сдерживается **эндогенным ингибитором**.

Бета-лактамы антибиотики **ингибируют**:

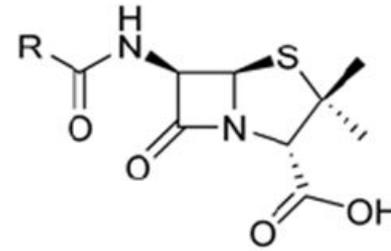
- а) **транспептидазу пептидогликана**, что приводит к нарушению образования пептидогликана;
- б) **эндогенный ингибитор**, что приводит к активации муреингидролазы, расщепляющей пептидогликан.

Бета-лактамы антибиотики малотоксичны для макроорганизма, так как мембраны клеток человека не содержат пептидогликана. Антибиотики этой группы эффективны преимущественно в отношении делящихся клеток, в которых синтез пептидогликана происходит наиболее интенсивно.

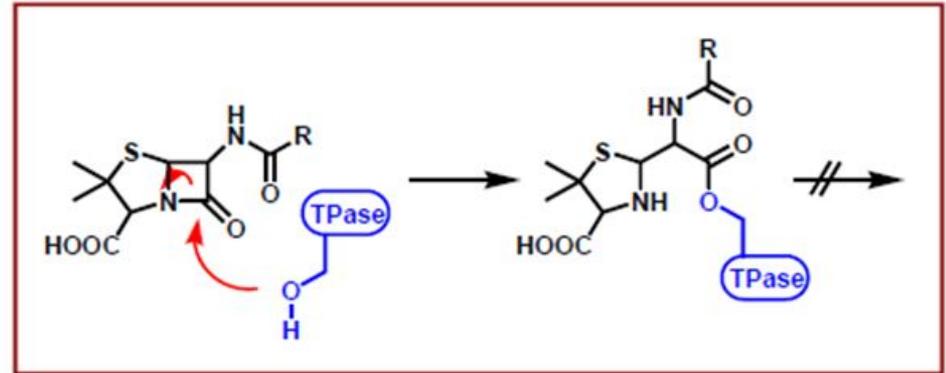
Сшивка пептидогликана



β-Лактамы = субстраты «самоубийцы»
ПГ транспептидаз



Пенициллин

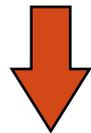


β-Лактамазы могут снижать эффективность
β-лактамных антибиотиков ⇒ устойчивость

Свойства отдельных бета-лактамовых антибиотиков определяются:

- аффинитетом к пенициллинсвязывающим белкам
- способностью проникать через внешние структуры микроорганизмов
- устойчивостью к гидролизу бета-лактамазами

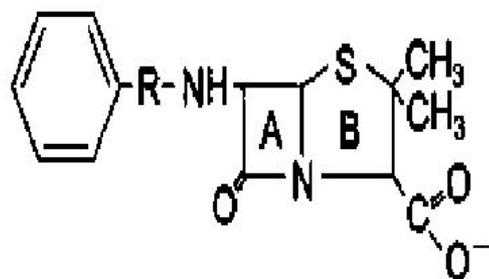
Мишенью для действия бета-лактамовых антибиотиков является пептидогликан - обязательный компонент микробной клетки (отсутствует у микоплазм)



Все микробные клетки в определенной степени чувствительны к бета-лактамовым антибиотикам, но реальная активность зависит от их концентрации в очаге воспаления или в крови

ГРУППА ПЕНИЦИЛЛИНОВ

В основе строения пенициллинов лежит 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), которая представляет собой гетероциклическую систему, состоящую из 2 конденсированных колец: четырехчленного-(β -лактамного (А) и пятичленного-тиазолидинового (В)).



Общая структурная формула пенициллинов

Пенициллины отличаются друг от друга строением ацильного остатка у аминогруппы 6-АПК.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕНИЦИЛЛИНОВ

- Бактерицидное действие
- Низкая токсичность
- Широкий диапазон дозировок
- Хорошее распределение в организме, выведение преимущественно через почки
- Перекрестная аллергия
 - между всеми пенициллинами
 - частично - цефалоспорины и карбапенемами

ПРИРОДНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ:

- при инфекциях известной этиологии
- препараты выбора при Г+ кокковых и Г- гонококковых и менингококковых инфекциях
- эмпирическая терапия пневмококковых и гонококковых инфекций нежелательна из-за высокой частоты устойчивых штаммов
- в высоких дозах (20-30 млн ЕД в сутки) используются при лечении чувствительных штаммов возбудителей при менингите, инфекционном эндокардите, газовой гангрене
- для профилактики ревматизма и лечения сифилиса используют пролонгированные формы

ПЕНИЦИЛЛИНАЗОСТАБИЛЬНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ:

- уступают природным по антимикробной активности
- препараты выбора при лечении доказанной или предполагаемой **стафилококковой инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов, при эндокардите**

- **оксациллин** менее токсичен, но эффективен только при парентеральном введении (при применении внутрь низкие концентрации в крови)

АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ:

ампициллин

- желательно применять парентерально при острых неосложненных инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, **в комбинации со стрептомицином при тяжелых энтерококковых инфекциях (сепсис, эндокардит);**
разрушается пенициллиназой

Для парентерального и перорального применения.
Спектр активности сходен с амоксициллином.

АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ

● **амоксициллин**

- препарат первого ряда при лечении острых инфекций ЛОР-органов, бактериальных бронхита и пневмонии, мочевыводящих путей, некоторых кишечных инфекций (брюшной тиф, сальмонеллез)
- Полусинтетический пенициллин широкого спектра для перорального применения.
- Наиболее активен в отношении грам+ кокков (Staf. Strep. pyogenys, pneumonia viridans).
Грамм- кокков (N gonorrh N. Meningitis, листерий).
грам+ анаэробов, в меньшей степени энтерококков.

АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ:

- спектр антимикробного действия расширен в сторону Г- возбудителей
- используют при тяжелых **госпитальных инфекциях** различной локализации, желательно (во избежание быстрого развития устойчивости) **комбинировать с аминогликозидами или фторхинолонами**
- комбинация с ингибиторами бета-лактамаз более эффективна

Ингибиторзащищенные пенициллины

В настоящее время применяют 3 ингибитора В-лактамаз, в комбинации с В-лактамами:

- Клавуановая кислота
- Сульбактам
- Тазобактам

(предупреждают ферментативную инактивацию амоксициллина при действии В-лактамаз).

амоксициллин/клавуланат,
амоксициллин/сульбактам,
тикарциллин/клавуланат- активны в отношении
грам⁺ и грам⁻ кокков, синегнойной палочки.
Менее активен против энтерококков.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ И

ИНГИБИТОРЫ β -ЛАКТАМАЗ

Амоксициллин/клавулат

- препарат первой линии при внебольничных инфекциях дыхательных путей

Ампициллин/сульбактам

- эффективен при смешанной хирургической инфекции, в том числе профилактически

Тикарциллин/клавулат и пиперациллин/тазобактам

- широкий спектр активности, за исключением MRSA, грамотрицательных гиперпродуцентов хромосомных β -лактамаз и некоторых продуцентов β -лактамаз расширенного спектра

- лечение тяжелых стационарных инфекций, в том числе в режиме монотерапии

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- Аллергические реакции:*** крапивница, сыпь, отёк Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок
- ЦНС:*** головная боль, тремор, судороги
- ЖКТ:*** тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при применении ампициллина и защищённых пенициллинов)
- Нарушения электролитного баланса:*** гиперкалиемия (высокие дозы бензилпенициллина калиевой соли, совместное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами К, иАПФ),
гипернатриемия (карбоксипенициллины, высокие дозы бензилпенициллина натриевой соли)
- Реакции в месте введения:*** болезненность и инфильтраты при в/м введении (особенно бензилпенициллина калиевая соль), флебиты при в/в (чаще карбенициллин)

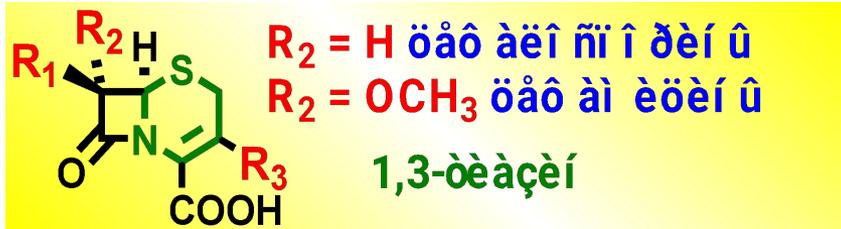
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Аллергические реакции в анамнезе**
- I триместр беременности**
(амоксициллин/клавуланат)
- Осторожность при сердечной и почечной недостаточности**
(карбоксипенициллины, высокие дозы бензилпенициллина натриевой соли)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Пенициллины нельзя смешивать в одном шприце или в одной инфузионной системе с **аминогликозидами** ввиду их физико-химической несовместимости.
- При сочетании ампициллина с **аллопуринолом** возрастает риск "ампициллиновой" сыпи.
- Применение высоких доз бензилпенициллина калиевой соли в сочетании с **калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ** - повышенный риск гиперкалиемии
- Осторожно сочетать пенициллины, активные в отношении синегнойной палочки, с **антикоагулянтами и антиагрегантами** ввиду потенциального риска повышенной кровоточивости.
- в сочетании с **сульфаниламидами** возможно ослабление их бактерицидного эффекта.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ



НАЗВАНИЕ	R_1	R_2	R_3
цефалоспорин С		H	
цефазолин		H	
цефаксетрил		H	
цефаклор		H	Cl
цефамицин С		OCH ₃	
цефакситин		OCH ₃	

Выделены из грибов рода *Cephalo-sporium* и *Streptomyces*. Тормозят рост некоторых штаммов бактерий, устойчивых к пенициллинам.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- Бактерицидное действие
- Низкая токсичность
- Широкий диапазон дозировок
- Широкий спектр антимикробного действия с учётом всех препаратов данной группы, активны в отношении всех м/о, кроме энтерококков, листерий, MRSA
- Перекрестная аллергия у 5-10% пациентов с аллергией на пенициллины
- Синергизм с аминогликозидами

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

▪ Цефалоспорины I поколения:

- периоперационная профилактика в хирургии
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей лёгкой и средней тяжести

• Цефалоспорины II поколения:

- инфекции средней тяжести (внебольничные - монотерапия, госпитальные - в комбинации)
- профилактика бактериемии перед вмешательствами на органах малого таза и толстой кишке (антианаэробная активность)

• Цефалоспорины III поколения:

- тяжелые внебольничные и госпитальные инфекции различной локализации

• Цефалоспорины IV поколения:

- тяжелые госпитальные инфекции, вызванные полирезистентными штаммами

• Цефалоспорины V поколения:

- еще более широкий спектр микробиологической активности, направленный, в отличие от представителей предыдущих поколений, еще и на лечение метициллинустойчивого золотистого стафилококка (MRSA)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- ✓ *Аллергические реакции:* крапивница, кореподобная сыпь, лихорадка, анафилактический шок
- ✓ *Гематологические реакции:* в редких случаях – лейкопения, эозинофилия
- ✓ *Дисульфирамоподобный эффект* (цефоперазон, цефамандол, цефотетан) при приёме алкоголя
- ✓ *Повышение активности трансаминаз*
- ✓ *Флебиты (чаще цефалотин)*
- ✓ *Диспепсические расстройства*

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Повышенная чувствительность к цефалоспорином в анамнезе

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- При сочетании с **аминогликозидами и/или петлевыми диуретиками**, особенно у пациентов с нарушениями функции почек - 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.

Приобретенная устойчивость микроорганизмов

формируется или приобретением новой генетической информации, или изменением уровня экспрессии собственных генов.

Биохимические механизмы устойчивости микроорганизмов к антибиотикам различны.

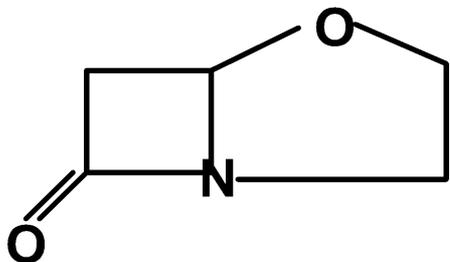
В механизме устойчивости микроорганизмов к β -лактамным антибиотикам *главным фактором является ферментативная инактивация.*

В настоящее время описано более 200 ферментов, *вызывающих* *деструкцию* β -лактамного цикла и **называемых β -лактамазами.**

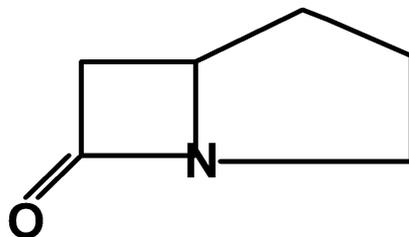
В связи с этим одновременно с получением антибиотиков- β -лактамов возникла проблема получения антибиотиков более устойчивых к действию β -лактамаз, а также ингибиторов β -лактамаз.

Ингибиторы β -лактамаз

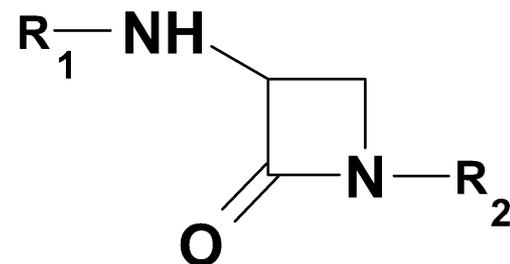
Производные
оксапенама



Производные
карбапенама



Монобактамы



Ингибиторы β -лактамаз условно можно разделить на две группы:

1. Ингибиторы, у которых атом серы в тиазолидиновом цикле замещён на другой гетероатом. Они являются β -лактамидами, однако обладают слабой антибактериальной активностью.

2. Ингибиторы, у которых атом серы замещён на атом углерода (карбопинены) и сами проявляют значительную антимикробную активность.

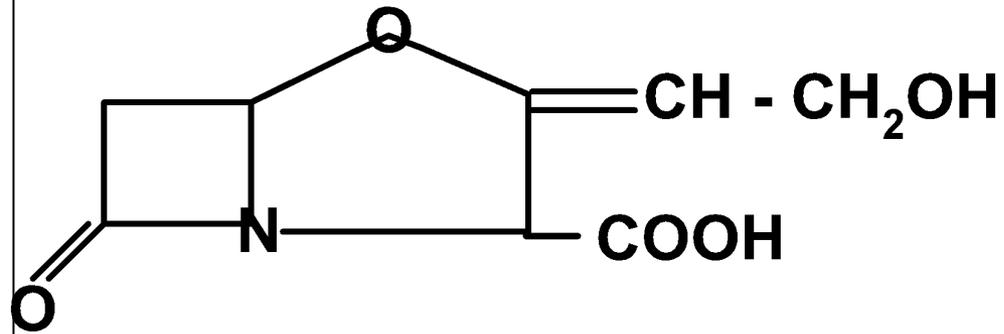
Ингибиторы первой группы часто используют в комбинации с β -лактамидами (пенициллинами).

Ингибиторы второй группы проявляют высокую антибактериальную активность и используются самостоятельно.

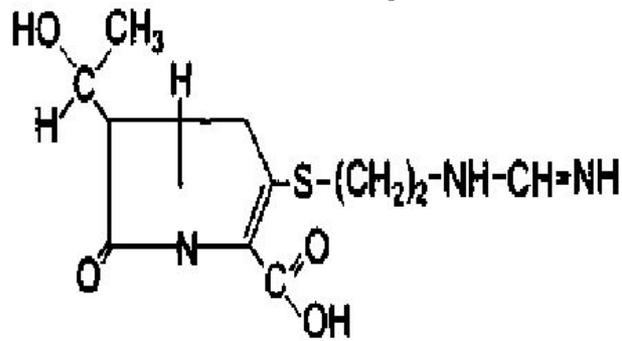
Механизм действия бета-лактамаз

Пенициллины, цефалоспорины и монобактамы чувствительны к гидролизующему действию особых ферментов - β -лактамаз, вырабатываемых рядом бактерий. Карбапенемы характеризуются значительно более высокой устойчивостью к β -лактамазам.

Кислота клавулановая



Механизм действия: β -лактамаза связывает клавулановую кислоту как субстрат, при этом происходит ацилирование активного центра β -лактамазы.



Имипенем

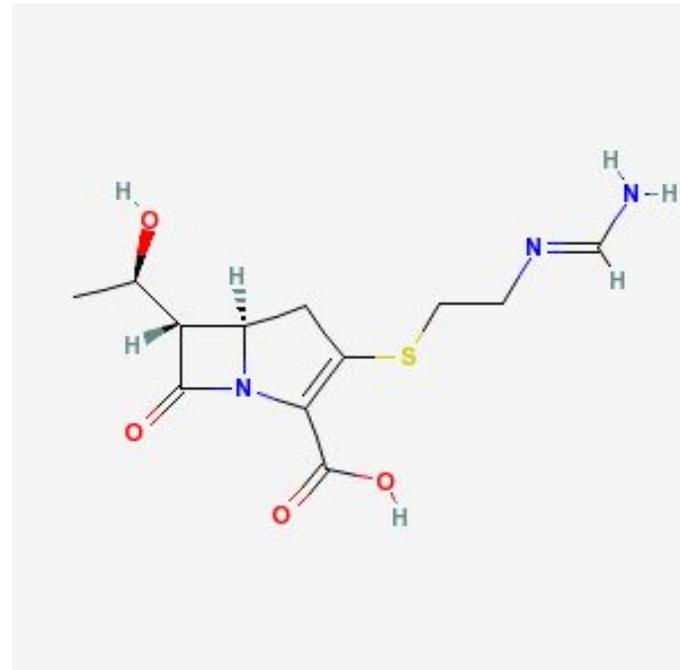
Основной структурой карбапенемов, подобно пенициллинам, являются пятичленное β -лактамное кольцо. Химической особенностью карбапенемов, отличающей их от пенициллинов, является замена углерода азотом в 1 позиции и наличие двойных связей между 2 и 3 атомами углерода, высокая устойчивость к гидролизу β -лактамного кольца в 6-й позиции и наличие тиогруппы во 2-й позиции пятичленного кольца. Считается, что последнее из перечисленных отличий связано с повышенной антисинегнойной активностью карбапенемов.

Первый из карбапенемов – **имипенем** появился в клинической практике в 1986 году. Из ЖКТ не всасывается, при инъекционном применении разрушается ферментом дигидропептидазой, образующимся в почках. Для повышения стабильности этого препарата против почечной дигидропептидазы–1 имипенем стали комбинировать с ингибитором этого фермента – циластатином.

КАРБАПЕНЕМЫ

- 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).

- Имипенем/циластатин
(Тиенам)
- Меропенем



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАРБАПЕНЕМОВ

- Бактерицидное действие
- Применяются только парентерально
- Сверхширокий спектр антибактериальной активности
- Приобретенная резистентность развивается редко

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- **монотерапии тяжелых госпитальных инфекций, вызванных полирезистентными штаммами**

1) в случае неэффективности цефалоспоринов и фторхинолонов

2) как средства первого ряда при особо тяжелых инфекциях в отделениях реанимации

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

✓ *Аллергические реакции*

✓ *Местные реакции:* флебит, тромбофлебит

✓ *ЦНС:* головокружения, нарушение сознания, тремор, судороги (как правило при использовании имипенема)

✓ *ЖКТ:* глоссит, гиперсаливация, тошнота, рвота, в редких случаях - псевдомембранозный колит

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими β -лактамными антибиотиками ввиду их антагонизма.
- Не рекомендуется смешивать карбапенемы в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.

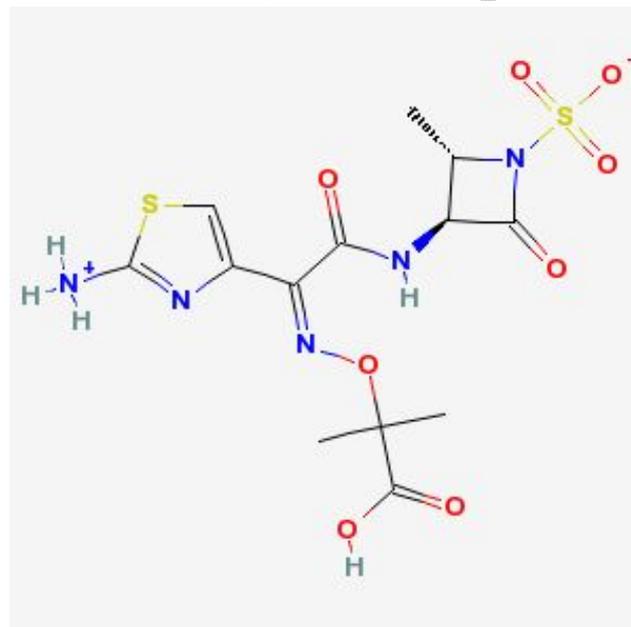
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Повышенная чувствительность к карбапенемам в анамнезе
- Тиенам нельзя применять при аллергической реакции на циластатин

МОНОБАКТАМЫ

Азтреонам

- Препараты резерва, узкого спектра действия (преимущественная активность в отношении ГР(-) м/о)
- Следует назначать в сочетании с препаратами, активными в отношении грамположительных кокков (оксациллин, цефалоспорины, линкосамиды, ванкомицин) и анаэробов (метронидазол)



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОБАКТАМОВ

- Бактерицидное действие
- Применяются только парентерально
- Преимущественная активность в отношении ГР(-) м/о (в том числе продуцирующих бета-лактамазы)
- Отсутствие активности против синегнойной палочки и грамположительной флоры
- Приобретенная резистентность развивается редко

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Препарат резерва для лечения инфекций различной локализации, вызванных ГР(-) аэробными м/о:
урологические инфекции (пиелонефрит, цистит, гонорея, простатит, уретрит), пневмония, менингит, сепсис.
- Устойчивость довольно высока, поэтому мало подходит для эмпирической терапии

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- ✓ *Аллергические реакции* (значительно реже, чем при приёме других монобактамов)
- ✓ *ЖКТ*: тошнота, рвота, диарея
- ✓ *Печень*: желтуха, гепатит
- ✓ *Местные реакции*: флебит, боль, отёчность в месте введения

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Повышенная чувствительность к монобактамам в анамнезе

**Антибактериальные препараты для пациентов детского возраста по
окончанию периода новорожденности (мг/кг/сутки)
(Рекомендации Комитета по инфекционным болезням Американской
академии педиатрии; Red Book, 2006 г.)**

Карбапенемы

Антибиотик	Путь введения	Легкие и средне тяжелые инфекции	Тяжелые инфекции	Примечания
Импипенем/циластатин (Примаксин)	в/в, в/м	60 в 3 инъекциях (суточная доза взрослых 4 г)	100 в 4 инъекциях (суточная доза взрослых 2-4 г)	При лечении менингитов возможны судороги
Меропенем (Меррем)	в/в	60-80 в 3 инъекциях (суточная доза взрослых 4 г)	60-120 в 3 инъекциях (суточная доза взрослых 4-6 г)	Большие дозы используют при лечении менингитов
Эртапенем (Инваце)	в/в	Детям от 3 мес. до 12 лет: 30 мг в 2 инъекциях (максимум – 1 г) Детям старше 13 лет 1 г каждые 24 часа	Детям от 3 мес. до 12 лет: 30 мг в 2 инъекциях (макс. – 1 г) Детям старше 13 лет 1 г каждые 24 часа	Не одобрен для детей до 3 мес. Менее активен против <i>Pseudomonas</i> <i>species</i> , <i>Acinetobacter</i> <i>species</i> и грам- положительных кокков

Сравнительная характеристика карбапенемов (И.Г. Березняков; 2003)

Имипенем	Меропенем
Более активен в отношении грамположительных микроорганизмов	Более активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в частности, резистентных псевдомонад
Внутривенная инфузия 0,5 г в течение 20-30 минут, если вводят более 0,5 г, то в течение 40-60 минут; существует лекарственная форма для внутримышечного введения	Внутривенная инфузия в течение 15-30 минут, болюсно в течение 5 минут; существует лекарственная форма для внутримышечного введения
Разрушается почечной дегидрогеназой I	Не разрушается почечной дегидрогеназой I
Может вызывать судороги у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы и нарушенной функцией почек	Низкая частота развития судорог. Предпочтителен при менингитах
Применение при беременности и грудном вскармливании – категория C	Применение при беременности и грудном вскармливании – категория B
Более низкая стоимость разовой дозы	