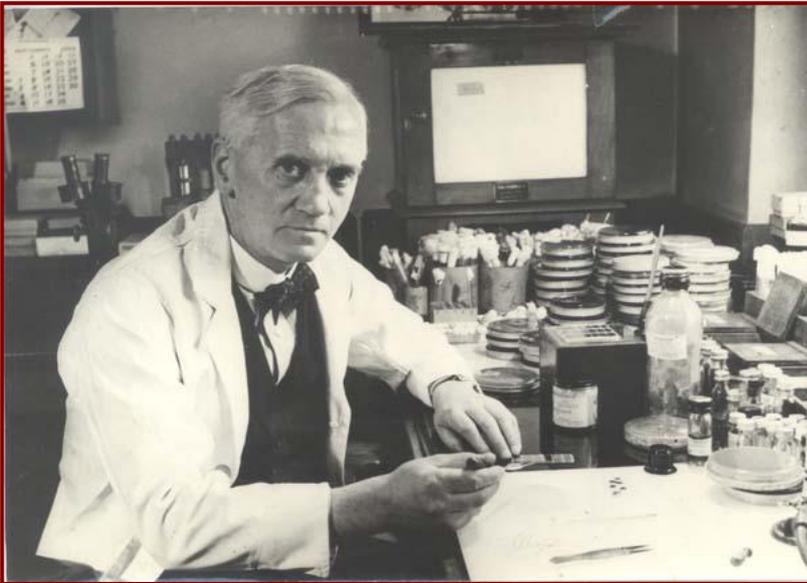




Принципы рациональной антибиотикотерапии

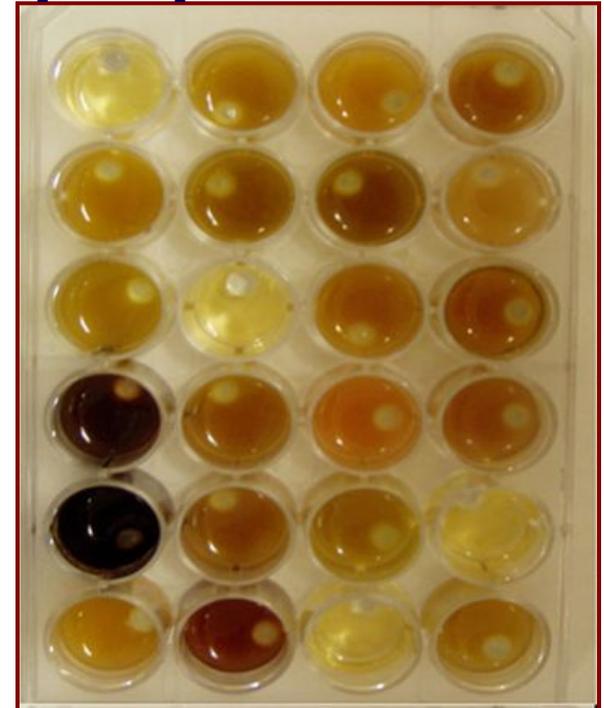
Мурзабаева Р.Т.

Антибиотикоустойчивость патогенных микроорганизмов



“It is not difficult to make microbes resistant to penicillin” (Не трудно сделать микробов устойчивыми к пенициллину)

Alexander Fleming's Nobel Lecture, 1945 – британский биолог, первым открыл пенициллин. Ученые Флори и Чейн из Оксфорда получили устойчивый пенициллин. В 1945г они удостоены Нобелевской премии



1945-1965 – первые случаи антибиотикоустойчивости бактерий
70-80-е гг. – «равновесие»
С 1990г. резкое нарастание количества устойчивых штаммов микроорганизмов

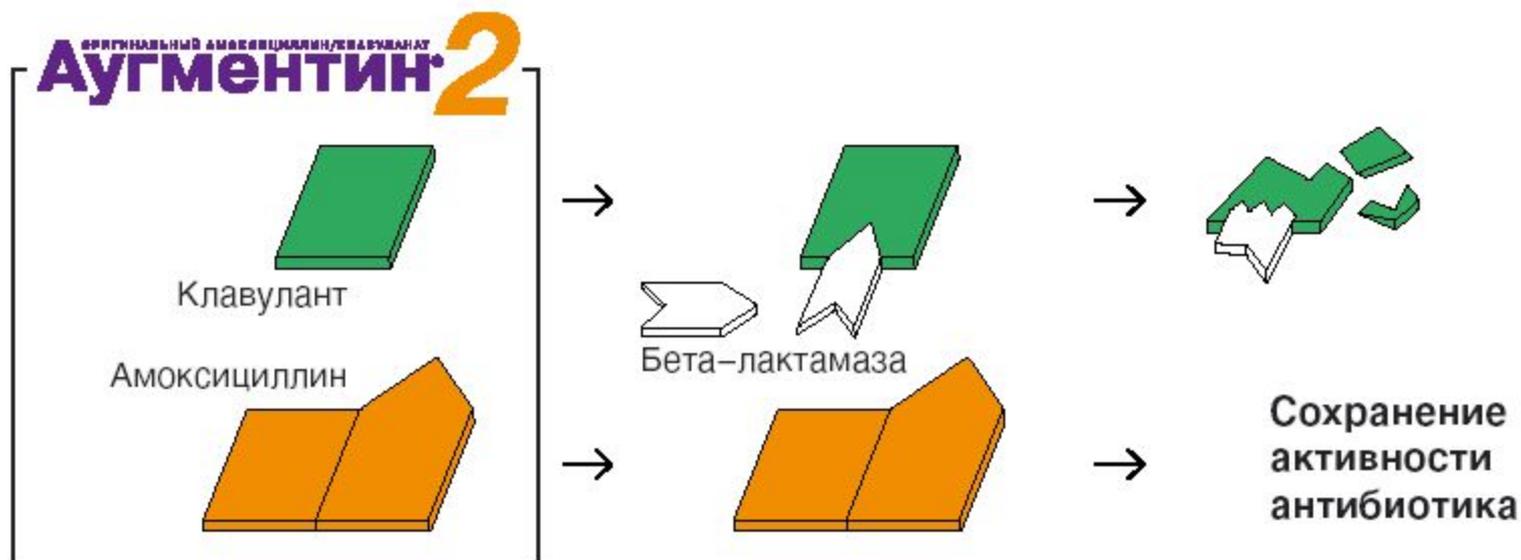
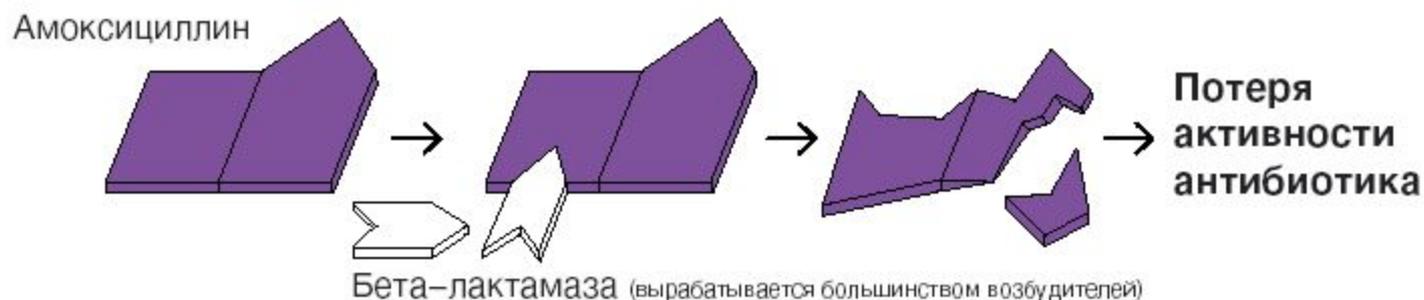
История создания антибиотиков

- Рост стрептококковых инфекций в 19-20 вв.
- Неэффективность пенициллина против стафилококков
- Аллергия на пенициллины
- Успехи анестезиологии, создание ОРИТ, актуализация внутрибольничной Гр-флоры
- Появление Гр-резистентной флоры, неферментирующей
- Появление Гр+резистентной флоры
- Появление панрезистентной флоры
- Сульфаниламиды, пенициллин
- Оксациллин
- ЦС 1-2 генерации
- Аминогликозиды, защищенные пенициллины, ЦС 3
- Карбапенемы, ЦС 4, Тигециклин
- Линезолид, даптомицин, цефтобипрол и др.
- Повышение ФК/ФД и дозировок, новые комбинации АБ, лекарст. формы с ↑ биодоступностью

Основные механизмы развития резистентности бактерий к антибиотикам

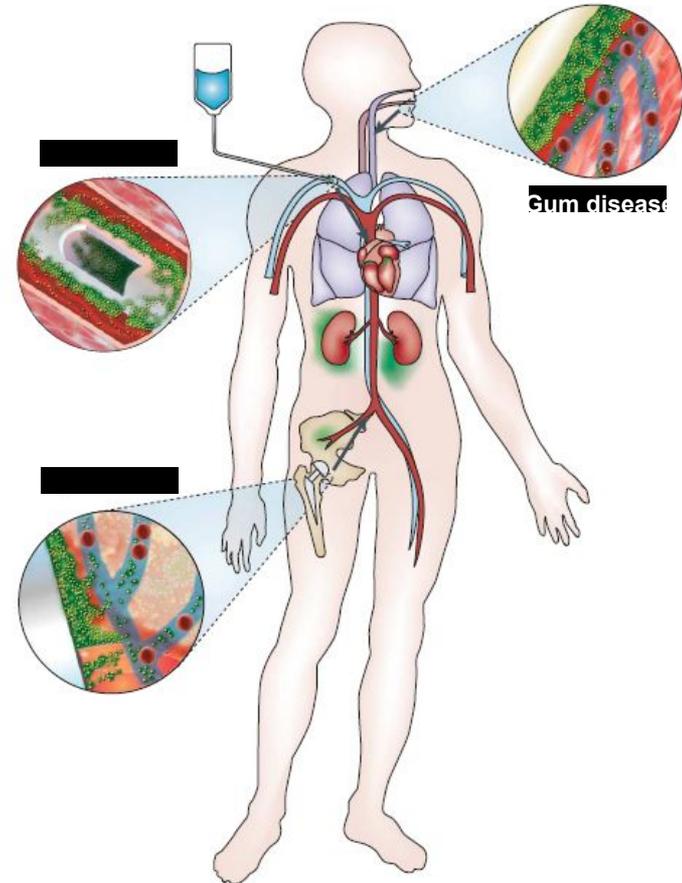
- Синтез ферментов, разрушающих антибиотик, например β -лактамаз, приводящих к устойчивости микробов к β – лактамным АБ (так в 1970 году описаны 14 типов β -лактамаз, а в 2015 > 385).
- Модификация места связывания антибиотика, например, пенициллин-связывающий протеин (РВР)– резистентность пневмококка к β -лактамам.
- Препятствие доступа антибиотика внутрь бактериальной клетки или эффлюкс (выброс) из нее - резистентность к хинолонам, к 14-ти и 15-ти членным макролидам.
- Образование микробом биопленки, создание фагосомы, защищающие их от ответной реакции иммунной системы и др.

Клавуланат + Амоксициллин = Надежность



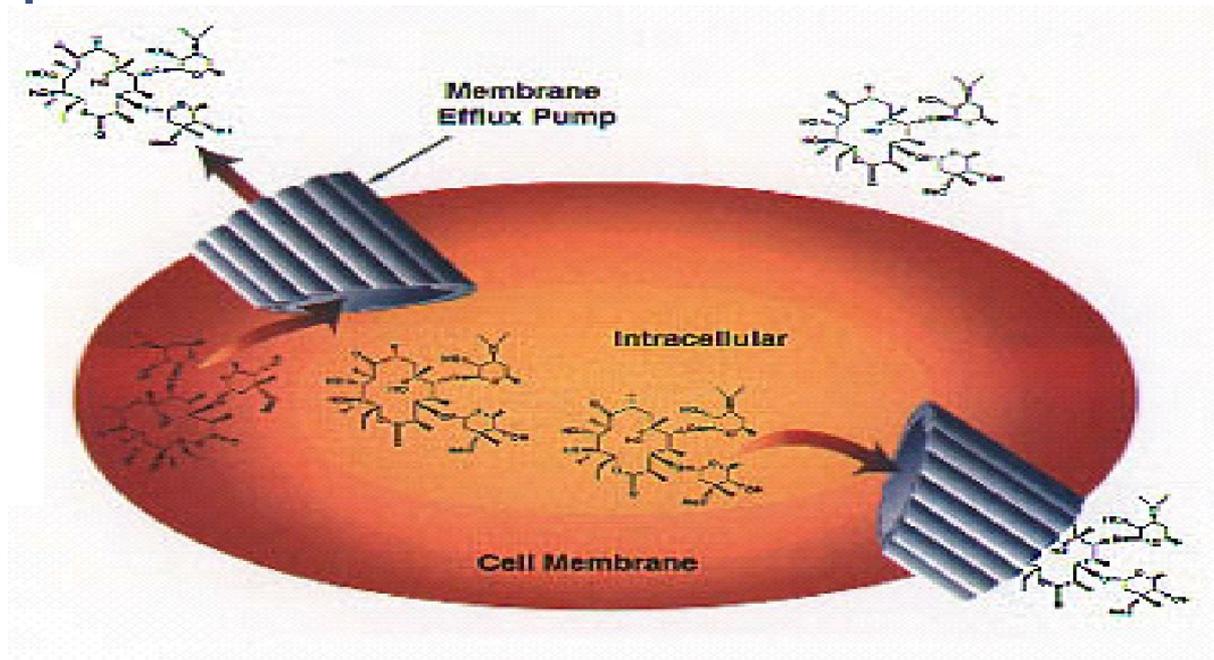
Инфекции с формированием биопленок

- Инфекционный эндокардит
 - На естественных и искусственных клапанах
- Катетер-ассоциированная инфекция
- Хронические раны
 - Синдром диабетической стопы, хроническая венозная недостаточность
- Инфекции эндопротезов костно-суставной системы
- Инфекции глаз



ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВТОРИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К МАКРОЛИДАМ

Активный
эффлюкс

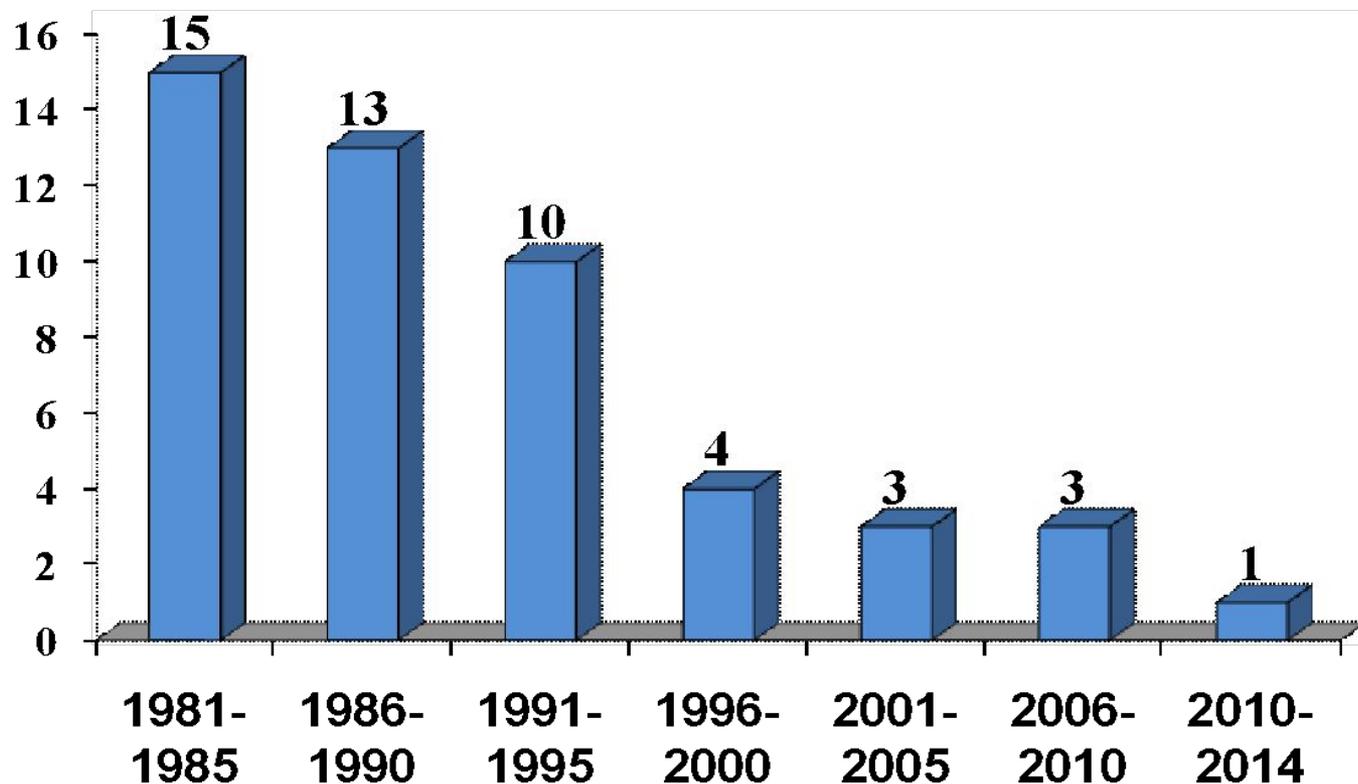


Модификация
мишени
(метилирование
рибосомы)

Кризис антибиотиков в 2000-х годах

- Неуклонный рост антибиотикорезистентности и глобальное распространение устойчивых микробов во всем мире;
- Снижение эффективности антибиотиков.
- В 2001 году ВОЗ опубликовала **глобальную стратегию** по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам,
 - ✓ охарактеризовав сложившуюся ситуацию как **глобальный кризис в здравоохранении.**
 - ✓ По их мнению, **главной причиной устойчивости к** антибактериальным препаратам является чрезмерное использование и злоупотребление ими.
- Коллапс в создании и внедрении в практическую медицину новых антибактериальных препаратов.

Регистрация новых антибактериальных препаратов в РФ в 1981-2014гг.





Маргарет Чен, Генеральный Директор ВОЗ, 2012 «Эра антибиотиков близится к завершению...»

- ... планета находится на пороге величайшего кризиса, связанного с повсеместным использованием антибиотиков.
- ... чрезмерное увлечение антибиотиками повлекло за собой усиление устойчивости бактерий к препаратам. Каждый новый разрабатываемый антибиотик достаточно быстро перестает действовать. Наступает время, когда усиление мощности новых препаратов начинает терять смысл. Человечество должно принять тот факт, что ему придется отказаться от антибиотиков, что означает, что умирает привычная медицина.
- ... антибиотики, долгое время бывшие буквально панацеей, становятся все дороже и сильнее по действию, при этом теряя свою эффективность.
- **... необходимость отказа от использования антибиотиков назрела десятилетиями...**



18 ноября ЕС - *День ответственного отношения к применению антибиотиков. Цель – привлечение всеобщего внимания к проблеме роста АМР.*

«... распространение АМР не знает национальных границ и достигло таких масштабов, которые требуют неотложных действий на национальном, региональном и глобальном уровнях».



В 2001 году ВОЗ опубликовала глобальную стратегию по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам,

- охарактеризовав сложившуюся ситуацию как **глобальный кризис в здравоохранении.**
- **Главная причина устойчивости к антибактериальным препаратам -** это чрезмерное использование и злоупотребление ими.

Основные причины бесконтрольного использования антибиотиков (ВОЗ)

- ❑ Применение антибиотиков как в медицине (50%), так и в агроиндустрии и ветеринарии (50%)
- ❑ Слабый надзор за антибиотиками
- ❑ Отсутствие должного контроля за инфекциями (выделение возбудителя с антибиотикограммой). Недостаточное количество достоверных исследований
- ❑ Нерациональное применение АБП врачами.
- ❑ Недостаточная ответственность самих пациентов (самолечение)
- ❑ Низкое качество препаратов (в ОРИТ дженерики способствуют значительному повышению летальности) (в РФ зарегистрировано 50 генериков цефтриаксона и 124 – ципрофлоксацина)

Последствия необоснованного применения антибиотиков

- ❑ Рост резистентности патогенной микрофлоры;
- ❑ селекция резистентных микроорганизмов
- ❑ нарушение нормальной микрофлоры организма;
- ❑ повышается риск развития нежелательных реакций;
- ❑ увеличение затрат на лечение

КОМПЛЕКСНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПЛАН ПО СДЕРЖИВАНИЮ АМР РЕЗИСТЕНТНОСТИ



Пути решения проблемы

- Уменьшение глобального потребления антибиотиков;
- Информирование населения об опасности бесконтрольного лечения антибиотиками;
- Улучшение знаний врачей об антибиотиках;
- Рациональное использование антибиотиков на практике с учетом региональных особенностей резистентности возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций, обоснованности терапии

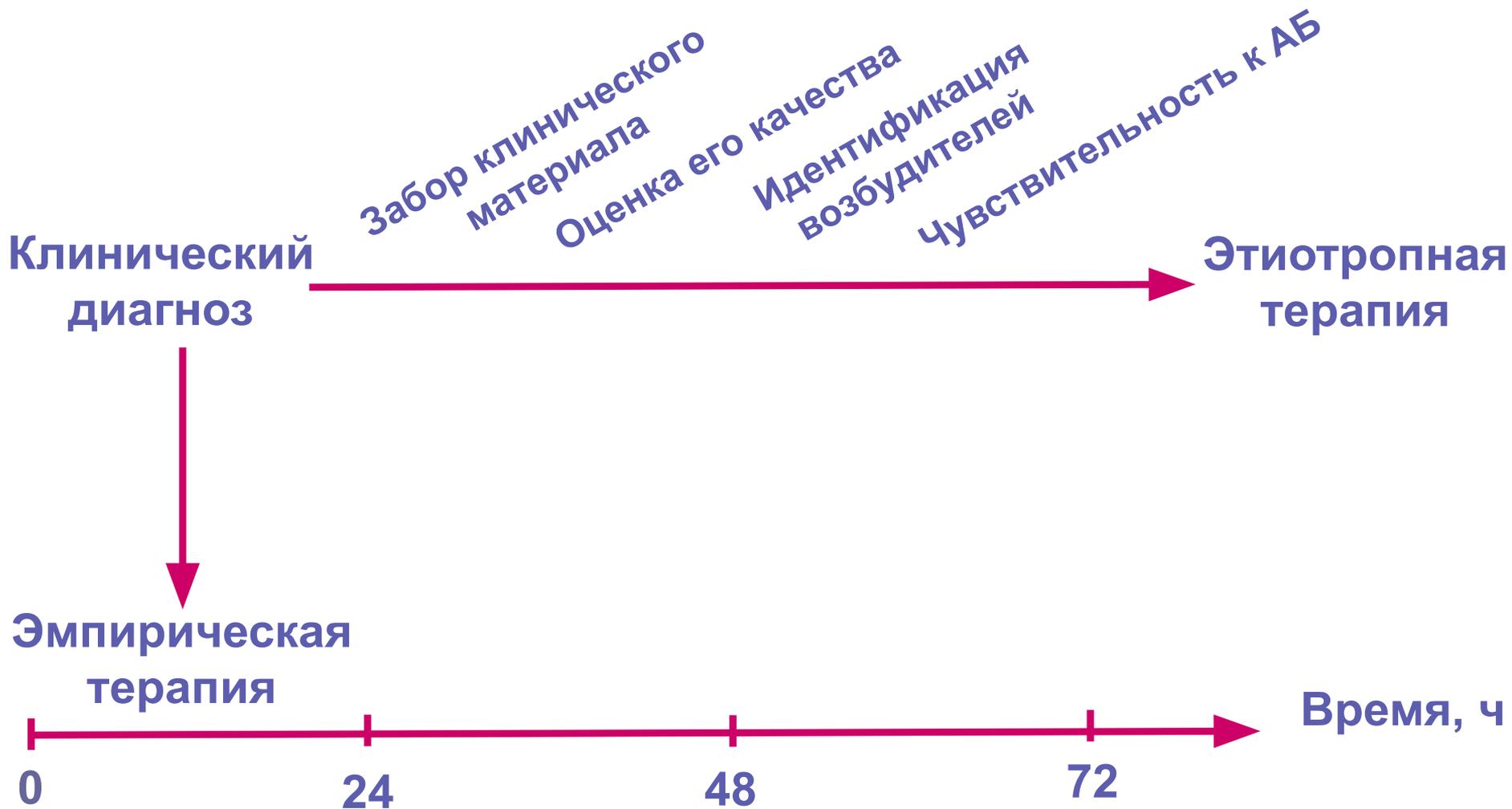
Основная профилактика резистентности-сдерживание антимикробной терапии

- Показанием к назначению АБП является подтвержденная локализованная или генерализованная **бактериальная инфекция**, а не лихорадка (а/б-терапия сначала эмпирическая, далее этиотропная)
- Антибактериальные средства не следует назначать в качестве жаропонижающих или диагностических средств (**отказаться от практики пробного лечения АМП!!!**)
- Вирусные инфекции не требуют антибактериальной терапии за некоторым исключением (к примеру, только при гипертоксических формах гриппа и отягощенном преморбидном фоне)
- Антибиотики **не предотвращают** развития бактериальных осложнений (**самое главное!**).

Виды антибактериальной терапии

- Эмпирическая
- Целенаправленная (этиотропная)
- Деэскалационная
- Ступенчатая
- По клиническим и эпидданным (глобальным, локальным); учет актуальной динамики резистентности
- По данным микробиологического исследования и динамики заболевания на фоне эмпирической терапии
- Преодоление наиболее актуальных механизмов приобретенной резистентности флоры
- Переход с парентерального на пероральный прием препарата в той же дозе

Две концепции выбора АБ – препаратов при лечении инфекций



Деэскалационная АБТ – профилактика резистентности бактерий к АБП

- Укорочение продолжительности АБТ у пациентов при достижении быстрого клинического эффекта
- Отмена АБТ при подтверждении неинфекционной природы патологического состояния
- Переход на препараты узкого спектра после получения микробиологических данных

СТУПЕНЧАТАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Авелокс

в/в - 3-4 дня

Авелокс

внутри - 5-7 дней

- Снижение расходов на антибиотики и на парентеральное введение
- Снижение риска нозокомиальных инфекций
- Снижение длительности госпитализации
- Повышение комфортности лечения

Коррекция антибиотикотерапии по срокам

- В ОРИТ – до 24 часов
- В стационаре – до 48 часов
- В амбулатории – до 72 часов
- При сепсисе – 6 «золотых» часов

Клиническая классификация возбудителей инфекций человека

- Истинные бактерии
 - Грамположительные: стрептококки, пневмококки, стафилококки, энтерококки;
 - Грамотрицательные: энтеробактерии (кишечная палочка, клебсиелла, протей и др.), гемофильная палочка, синегнойная палочка, ацинетобактерии, нейссерии;
- Анаэробы: клостридии, бактероиды.
- Атипичные бактерии: хламидии, риккетсии; микоплазмы;
- Грибы: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*;
- Простейшие;
- Вирусы (герпес-вирусы, респираторные, ВИЧ и др.)

Клинические признаки бактериальной инфекции

Общие симптомы:

Лихорадка, ознобы,
интоксикация,
лимфаденопатия,
спленомегалия,
артралгии, миалгии

Высокоспецифичный маркер:
Прокальцитонин > 2 нг/мл;

Высокочувствительный маркер:
С-реактивный белок > 24 мг/дл

Лабораторные признаки:

Лейкоцитоз
Сдвиг влево или нейтрофилез
Лимфопения
Анемия

Местные симптомы

Нозокомиальные и внебольничные возбудители – угроза эффективной антибиотикотерапии

Нозокомиальные возбудители, преобладает грам-флора	Внебольничные возбудители
Klebsiella pneumoniae	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Acinetobacter baumannii	<i>Escherichia coli</i>
MRSA (метициллинрезистентный золотистый стафилококк)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Pseudomonas aeruginosa (синегнойная палочка)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Широкий и вариабельный спектр – при госпитальных инфекциях	Известный и ограниченный спектр возбудителей при внебольничных инфекциях
Различия в резистности к а/б в разных ЛПУ и отделениях	Региональные сходства резистентности к а/нтибиотикам
Эффект антибиотиков при внутрибольничных инфекциях не предсказуем	При внебольничных Эффект антибиотиков предсказуем

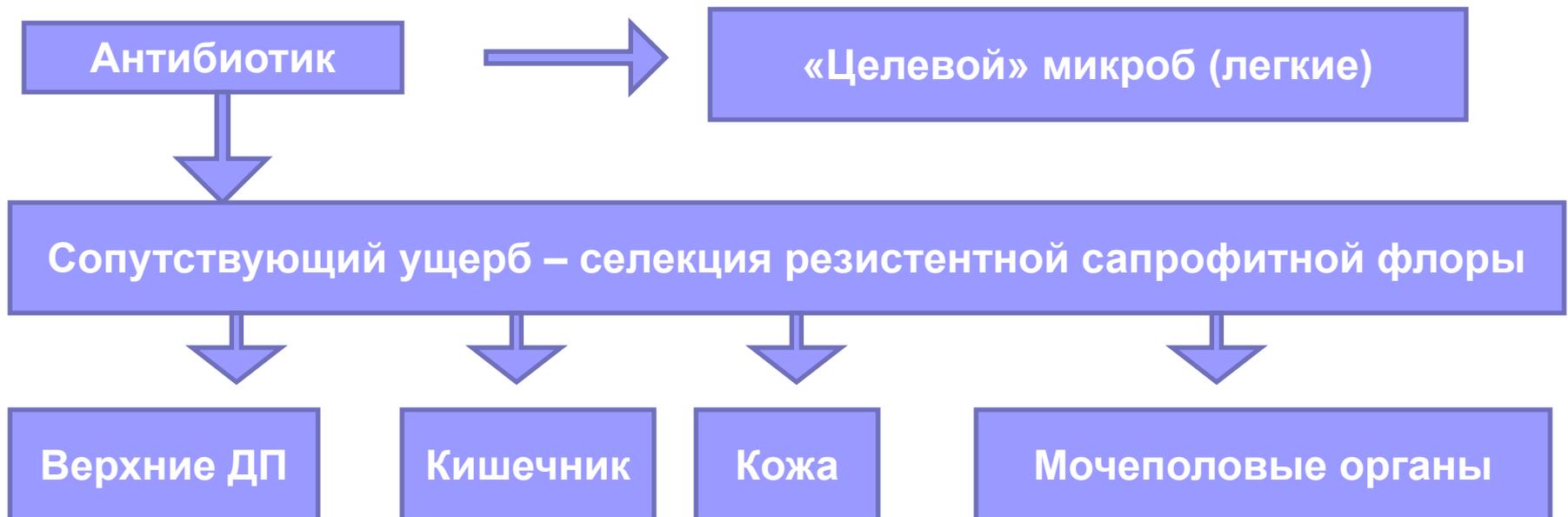
Рациональный выбор антибиотика- условие эффективного и безопасного лечения

- Выбор оптимального препарата с учетом :
 - Природной активности против возбудителей
 - Минимального уровня устойчивости в регионе (20% устойчивости – точка отсчета).
- Не способствует формированию устойчивости и селекции резистентных микроорганизмов
- Качественный препарат, а не аналоги
- Оптимальная лекарственная форма
- Безопасность антибиотика



Экологическая безопасность антибиотика

- **Принцип минимальной достаточности:** при равной эффективности преимущество антибиотикам более узкого спектра
- Уменьшить назначение антибиотиков, провоцирующих селекцию резистентной флоры.



Классификация антибиотиков

Бактерицидные антибиотики

- β-лактамы
(пенициллины,
цефалоспорины,
карбапенемы,
монобактамы)
- аминогликозиды
- фторхинолоны
- ванкомицин
- ко-тримоксазол
- рифампицин

Антимикроб
ные
препараты

Бактериостатически е антибиотики

- макролиды
- тетрациклины
- левомицетин
- сульфаниламиды
- линкозамины
(линкомицин,
клиндамицин)

Обзор β -лактамных антибиотиков 1

- **β -лактамные антибиотики:** пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы (азтреонам)
- Пенициллины (узкий спектр действия, частая аллергия, быстрое выведение из организма, устойчивость микробов за счет выработки β -лактамаз).
- Ингибиторы β -лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазбактам)
- Защищенные пенициллины - Ампициллин/сульбактам, амоксиклав, тикарциллин /клавуланат - **ТИМЕНТИН**, пиперациллин/тазбактам (при перитонитах, менингитах, сепсисе).
- Цефалоспорины: 1 поколения (цефазолин, цефалексин);
- ЦП 2 поколения (цефуроксим, цефаклор),

Обзор β -лактамных антибиотиков 2

- ЦП 3 (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, защищенный цефоперазон/сульбактам)- при гнойных менингитах, при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, хирургических и гинекологических инфекций в т.ч. синегнойном);
- ЦП 4 (цефепим, цефпиром) резистентны к β -лактамазам, действуют на энтеробактеры, ацинетобактеры, но не влияют на *S.defficile*, энтерококки, легионеллы
- Карбапенемы (имипенем (тиенам), меропенем (хорошо проникает в ликвор), имеют ультраширокий спектр п/микробной активности. Однако к ним м.б. резистентны ***Stenotrophomonas maltophilia***.
- Монобактамы—азтреонам в/в- действует на полирезистентную флору

Резистентность к β -лактамным антибиотикам

- В 2010г. супербактерии (superbugs), содержащие энзим NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase, переименован в *PCM Plasmid-encoding Carbapenem-resistant Metallo-beta-Lactamase, 2011*), атаковали Индию, Пакистан и Соединенное Королевство (К. Kumarasamy et al., *Lancet Infectious Diseases, 2010*);
- Кодированный им фермент – металло-бета-лактамаза обеспечивает бактериям способность расщеплять практически все бета-лактамные антибиотики, включая карбапенемы (*E. coli*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae* и др. бактерии в результате горизонтального переноса генов).
- В отличие от грам-положительной ВБИ МРЗС, носителями гена являются грам-отрицательные бактерии, против которых разработано меньше антибиотиков.

Stenotrophomonas maltophilia

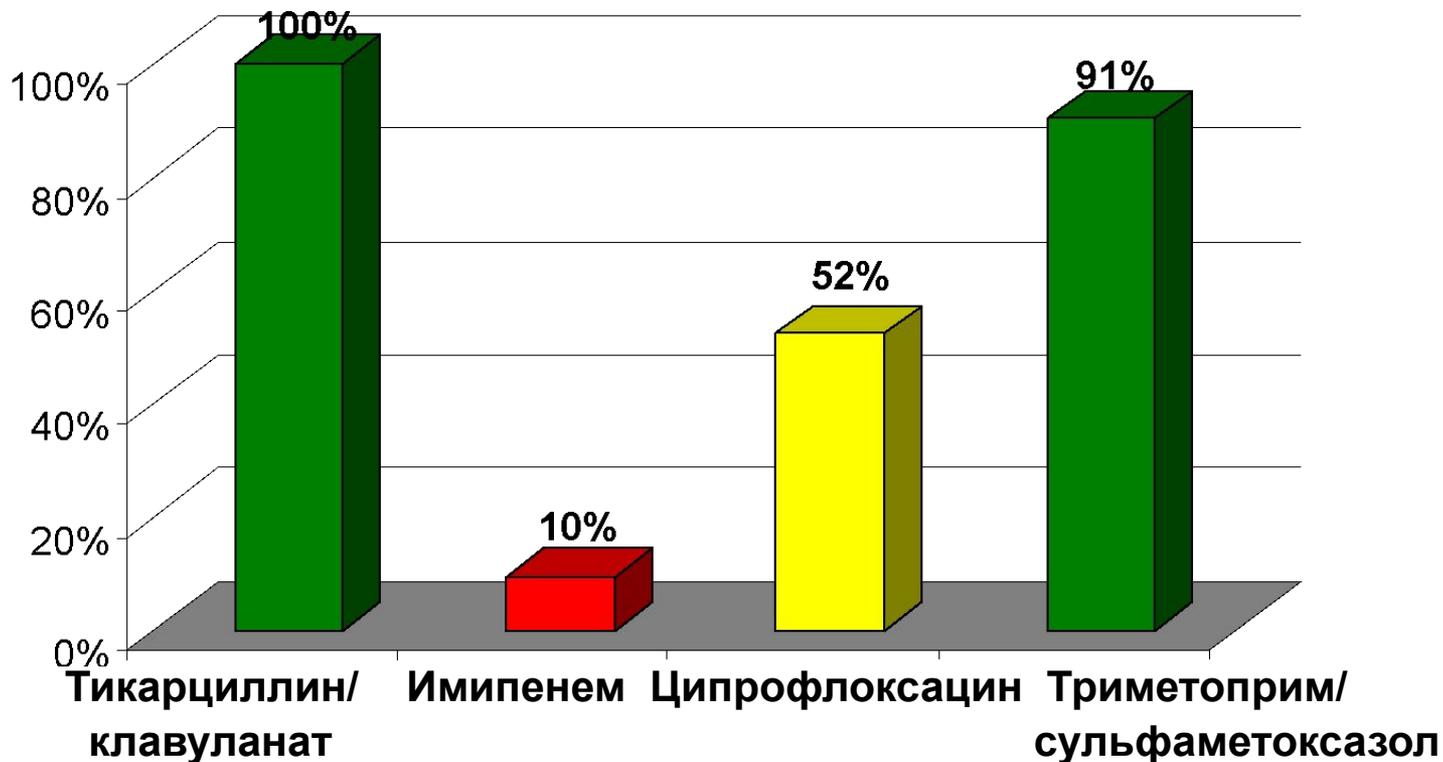
- грамотрицательный аэробный микроорганизм
- разрушает все **беталактамные антибиотики**, включая карбапенемы и цефалоспорины IV за счет выработки металлозависимых беталактамаз

Факторы риска развития инфекции, вызванной *Stenotrophomonas maltophilia*:

1. Применение антибиотиков широкого спектра действия (карбапенемов, цефалоспоринов IV и др.);
2. Иммунодефицит, проведение химиотерапии, длительные/повторные госпитализации;
3. Наличие инвазивных устройств (постоянных внутривенных, мочевых катетеров др.)

Тиментин – препарат выбора при инфекциях, вызванной *Stenotrophomonas maltophilia*

Чувствительность *Stenotrophomonas maltophilia*, %



Тиментин должен быть в арсенале стационара, активно использующего карбапенемы, ЦП IV

Характеристика антибиотиков 3

- **Аминогликозиды:** 1 поколения (стрептомицин, канамицин) применяются в фтизиатрии; 2 поколения (гентамицин, тобрамицин) и 3 поколения (амикацин) - широкий спектр противомикробной активности, слабо действуют на стрептококки, анаэробные бактерии, при туберкулезе, инфекциях дыхательных путей, сепсисе.
- **Гликопептиды:** природные антибиотики-ванкомицин и тейкопланин - препараты выбора при внутрибольничных инфекциях, вызванных устойчивыми формами стафилококка, энтерококка.
- **Липопептиды:** даптомицин, активен по отношению к грамположительным микробам, к устойчивым штаммам.
- **Тетрациклины** - для лечения хламидиозов, риккетсиозов, некоторых зоонозов. Гепатотоксичны, тератогенны.

Характеристика антибиотиков 4

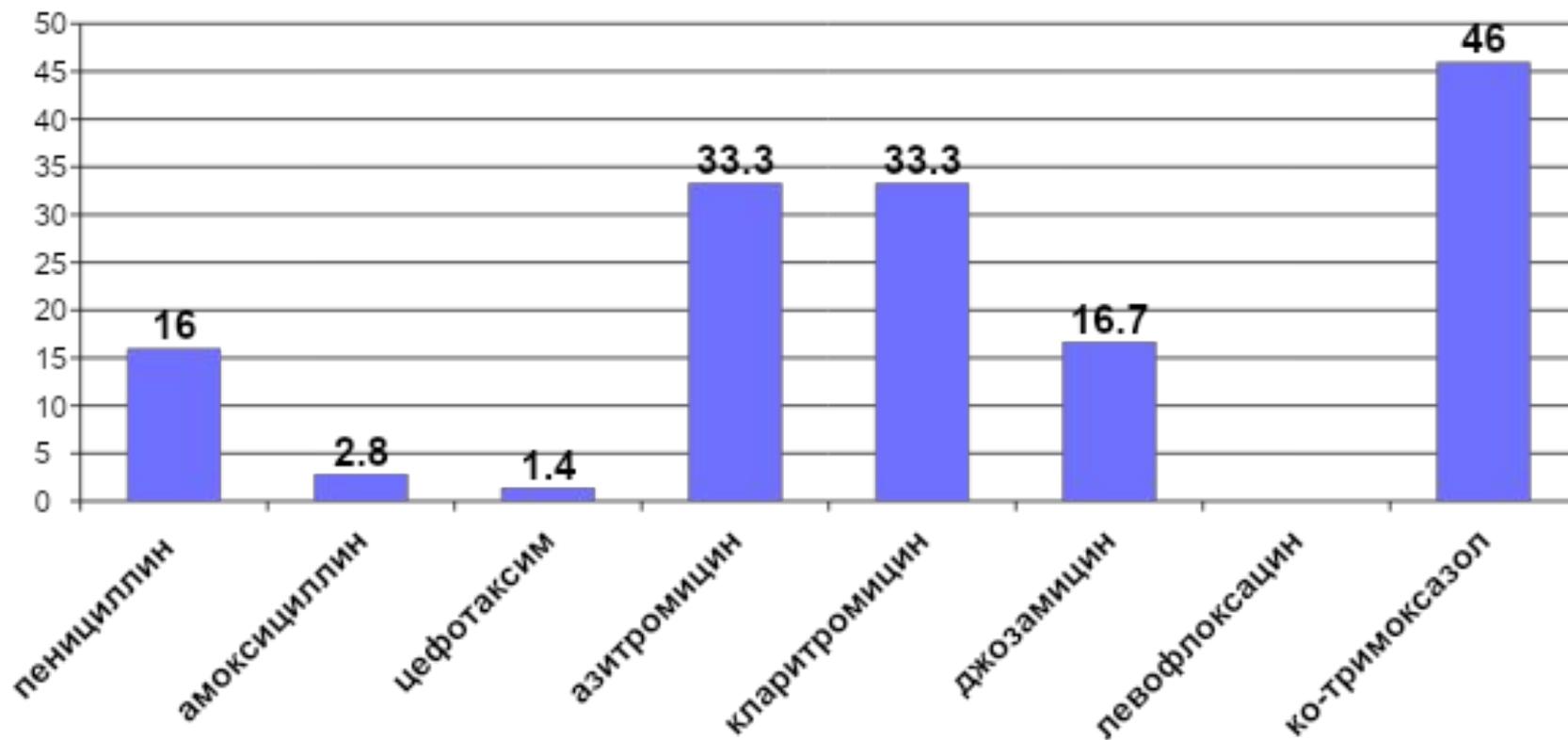
- **Линкозамиды**- линкомицин , клиндамицин. Действуют на грамм+ кокки, препараты резерва.
- **Оксазолидиноны** – линезолид , высоко активен против стафилококков, энтерококков, пневмококков, препарат резерва.
- **Полимиксины**- узкий спектр активности, токсичность. Активны по отношению к грамм(-) бактериям, применяют при тяжелых инфекциях, вызванных синегнойной палочкой и резистентной грам(-) флорой.
- **Левомецитин**- широкий спектр п/м активности . Угнетает кроветворение, у новорожденных - «синдром серой асфиксии». Используется при бактериальном менингите, брюшном тифе.

Характеристика макролидов

14 - членные	15 - членные	16 - членные
Эритромицин с 1952г Олеандомицин Рокситромицин Кларитромицин	•Азитромицин	•Спирамицин •Джозамицин (Вильпрафен) •Мидекамицин •Мидекамицина ацетат

- Активность: грам(+)- *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, грам (-) - *M.catarrhalis*, атипичные микроорганизмы. **Однако**, низкая активность-*H.influenzae*
- Используются при внутриклеточных инфекциях ДП, ЗППП.
- Растущая резистентность возбудителей инф. ДП к 14-15 членным макролидам (для эмпирической терапии -16-членные макролиды)
- Невысокие концентрации азитромицина в сыворотке крови – риск развития “прорывных” бактериемий, его кардиотоксичность.

Устойчивость *S.pneumoniae* к антибиотикам в РФ, 2014



Препаратами выбора при внебольничной пневмонии - амоксициллин, амоксиклав, цефалоспорины 3 пок-я, респираторные фторхинолоны.
Не следует применять гентамицин, цефазолин, ко-тримоксазол, макролиды 1, 2 поколения, ампициллин (биодоступность 40%)

Общая характеристика фторхинолонов 5

- 2 группы: респираторные и монофторированные ФХ (МФХ)
- МФХ отличаются сверхшироким спектром и мощным бактерицидным действием, малой токсичностью, высокой биодоступностью при приеме внутрь в ткани и клетки микроба, медленным развитием резистентности бактерий
- Активны в отношении грам+ и грам-, аэробных и анаэробных бактерий, хламидий, микоплазм, легионелл, микобактерий;
- Биодоступность у большинства фторхинолонов при приеме внутрь составляет 80-100%, норфлоксацина -20-40%.
- Длительный период полувыведения позволяет назначать ФХ I поколения 2 раза, а II – III - 1 раз в сутки.
- Побочные реакции редки (1-3%), фототоксичны

Классификация фторхинолонов

Поколение	Препараты	
1-хинолоны нефторирован	Налидиксовая кислота (невиграмон, неграм)	Пипимедиевая кислота (палин)
2 (грамотри- цательные и положит.)- инфекции нижних ДП, мочевыводящих путей и киш-ка	Норфлоксацин (нолицин) - урогенит. инфекции Офлоксацин (таривид)- хламидии, пневмококки Ципрофлоксацин (цифран, ципробай) - грам-флора, синегнойная палочка	Пефлоксацин (абактал, через ГЭБ), разрыв ахиллова сухожилия Ломефлоксацин (максаквин)
3 (респираторные)	Левифлоксацин (таваник)- пневмококки, энтерококки, S.aureus, хламидии, микоплазмы, возбудитель газовой гангрены-перорально и в/в	Спарфлоксацин
4 (респираторные и антианаэробные)	Моксифлоксацин (авелокс, ↑ бактерицидная активность-хламидии, микоплазмы, анаэробы	Тровафлоксацин- синегнойная палочка (гепатотоксичный)

Показания к применению ФХ

	Норфлоксацин	Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Пефлоксацин	Ломефлоксацин	Левифлоксацин
Инфекции мочевыводящих путей	+	+	+		+	+
Инфекции дыхательных путей		+	+	+	+	+
Инфекции костей и суставов		+	+	+	+	+
Инфекции кожи и мягких тканей		+	+	+	+	+
Кишечные инфекции			+	+	+	
Интраабдоминальные инфекции и сепсис		+	+	+		
Гонорея	+	+	+	+		
Менингит		+	+	+		+
Простатит	+	+		+		
Туберкулез		+	+		+	
Хламидийные инфекции		+				
Раневые и ожоговые инфекции		+	+			

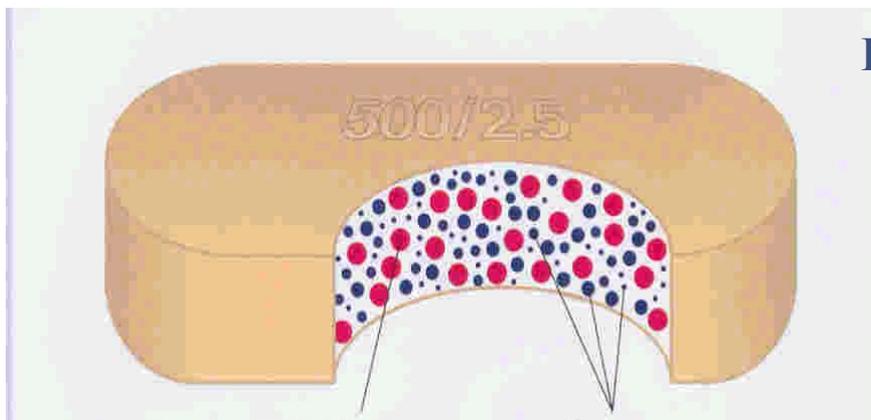
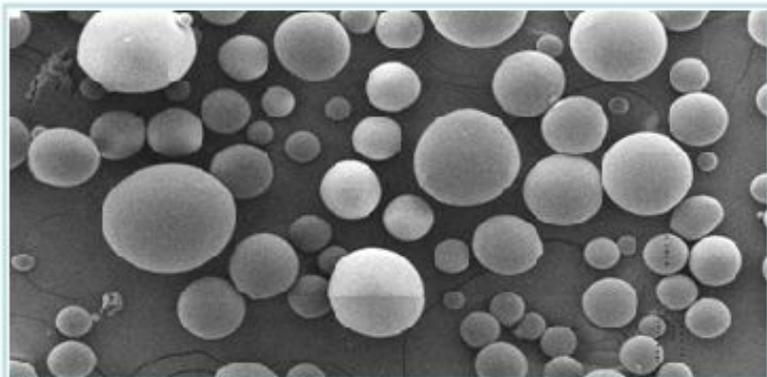
Респираторные фторхинолоны II-IV (лево- и моксифлоксацин)

- Активность в отношении большинства потенциальных возбудителей, в т.ч. устойчивых к другим классам АБП
- ✓ Грам(+) кокки (*S.pneumoniae*, MRSA)
- ✓ Грам(-) бактерии (*H.influenzae*, семейство *Enterobacteriaceae*)
- ✓ Атипичные микроорганизмы
- Высокие концентрации в органах и тканях, в т.ч. внутриклеточные, возможность однократного приема в сутки
- В современных рекомендациях – пока препараты 2-й линии, оригинальные препараты имеют высокую стоимость
- **А также** высок риск селекции резистентных пневмококков при более широком применении, особенно левофлоксацина
- Противопоказаны детям до 18 лет, во время беременности и лактации

Инновационная лекарственная форма – диспергируемые таблетки Солютаб

- Полное всасывание без потерь в кишечнике: эффект равен **внутривенному** введению антибиотика, поскольку микросферы защищают от кислой среды желудка, снижение остаточной концентрации антибиотика в кишечнике снижает риск развития диареи
- Клинические преимущества – высокие концентрации в очаге инфекции ↑ эффективность лечения и способствуют преодолению резистентности.
- Высокая комплаентность – существенно улучшается переносимость, растворение таблетки, минимальное количество жидкости для проглатывания таблетки

СХЕМАТИЧНОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ МИКРОГРАНУЛ ПО ТЕХНОЛОГИИ СОЛЮТАБ



Начало
растворения и
выделения
лекарства при
щелочной рН
(своеобразные
«озёра»)

Амоксициллин / Клавуланат

Биодоступность диспергируемых таблеток Солютаб

Флемоксин солютаб 500мг

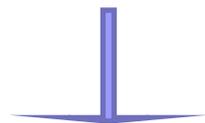
Биодоступность **95%**



в кишечник

5%

(25мг)



в кровь

95%

(475мг)

Амоксициллин таблетки 500 мг

Биодоступность **70%**



в кровь

70%

(350мг)



в кишечник

30%

(150мг)

Разница в суточной дозе $125 \text{ мг} \times 3 = 375 \text{ мг}$

Диспергируемые лекарственные формы, рекомендованы ВОЗ, 2011

Амоксициллин	Флемоксин Солютаб
Амоксициллин/клавуланат	Флемоклав Солютаб
Цеффиксим	Супракс Солютаб
Джозамицин	Вильпрафен Солютаб
Доксициклин	Юнидокс Солютаб

Редкие жизнеугрожающие побочные эффекты антибиотиков

- Гепатотоксичность (гепатит, острая печеночная недостаточность) – Моксифлоксацин
- Псевдомембранозный колит, вызванный *C.difficile* (риск ЖКК, перфорации, дегидратации) – фторхинолоны, цефалоспорины, линкомицин
- Артро- и хондротоксичность – разрыв ахиллова сухожилия на фоне применения пефлоксацина
- Кардиотоксичность – удлинение QT-интервала (риск пароксизмальной желудочковой тахикардии, внезапной смерти) – Азитромицин, Кларитромицин, Моксифлоксацин.
- Этих макролидов нельзя пожилым, нельзя сочетать с антиаритмиками, мотилиумом, диуретиками.

Антибиотики при беременности

Безопасны:

- бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины)
- 16-ти членные макролиды (джозамицин)

Могут быть опасны:

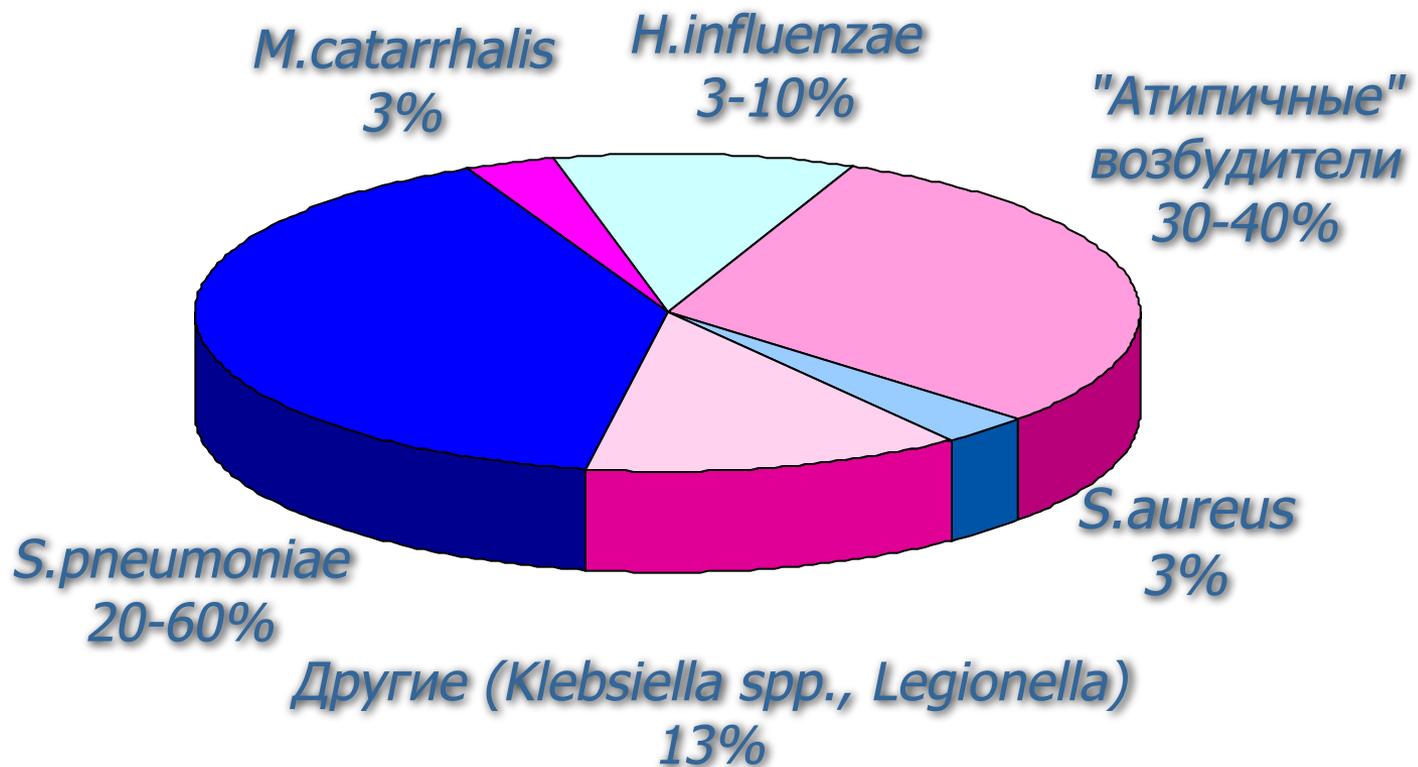
- Азитромицин в 3-м триместре (пилоростеноз новорожденных)
- Ко-тримоксазол (бисептол) в 3 триместре (гемолиз Эр)
- Нитрафураны, метронидазол в 1-м триместре (мутагенность)

Противопоказаны: фторхинолоны, кларитромицин, тетрациклины, аминогликозиды

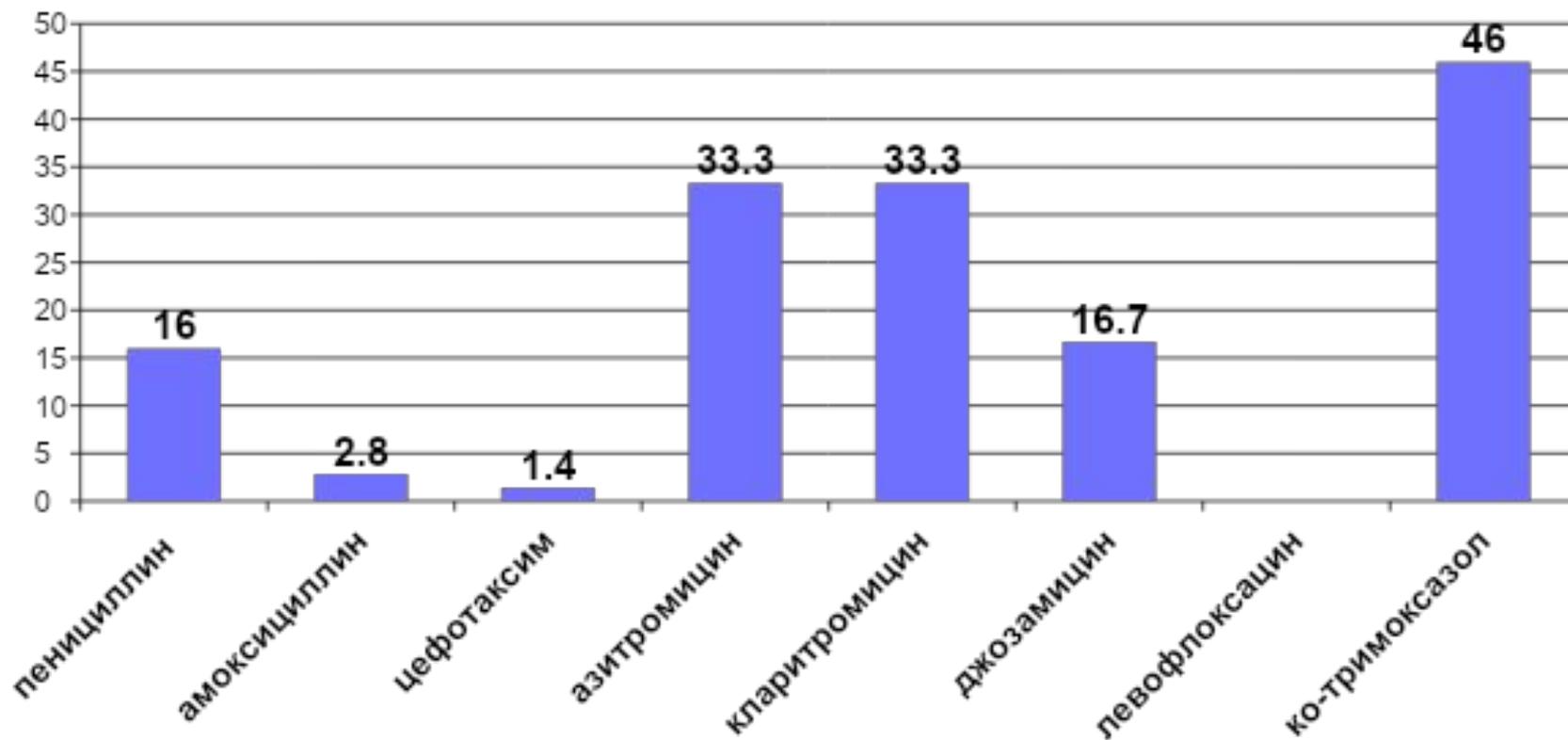


Антибиотикотерапия при часто встречающихся бактериальных инфекциях

Возбудители внебольничных пневмоний



Устойчивость *S.pneumoniae* к антибиотикам в РФ, 2014

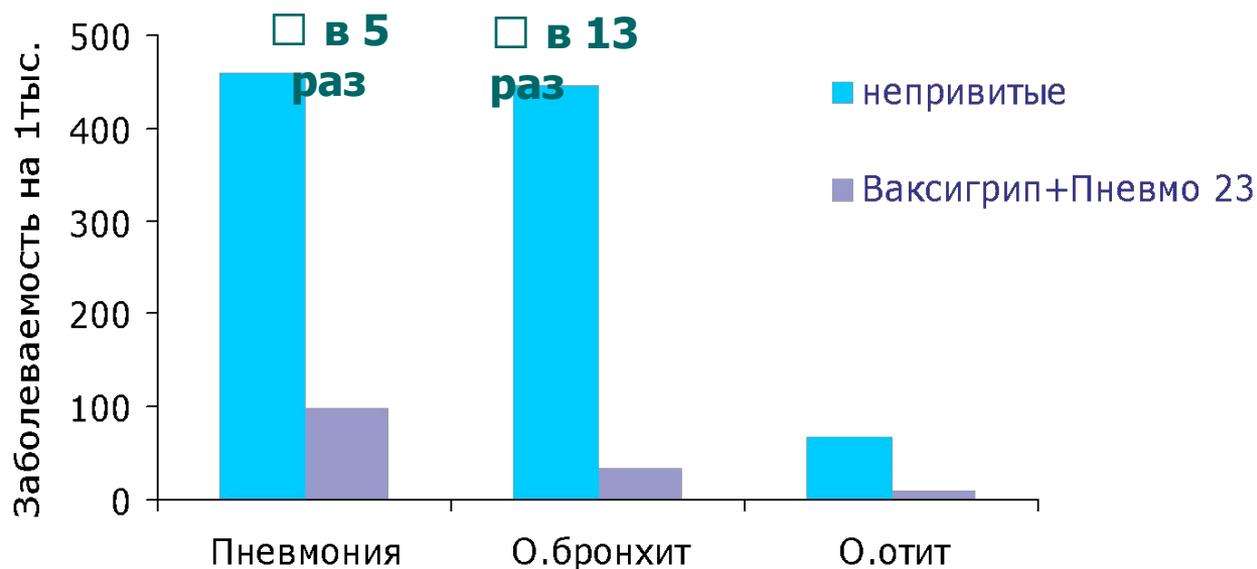


Препаратами выбора при внебольничной пневмонии - амоксициллин, амоксиклав, цефалоспорины 3 пок-я, респираторные фторхинолоны.
Не следует применять гентамицин, цефазолин, ко-тримоксазол, макролиды 1, 2 поколения, ампициллин (биодоступность 40%)

АБТ внебольничной пневмонии (ВБП)

- Согласно Национальным рекомендациям по терапии ВБП у взрослых **амбулаторно** при отсутствии сопутст. заб-й амоксициллин или макролиды, с сопутст. заб-ми – амоксиклав часто в комбинации с макролидом или новый ФХ (внутрь).
- **В стационаре** - β -лактам с макролидом 3 генерации (в/в) или ФХ (в/в).
- При выборе β -лактамов учитывать их фармакокинетику, предпочтительнее лекарственная форма Солютаб.
- Большинство штаммов ***H. influenzae*** (*у курильщиков*) чувствительны к амоксициллину, ЦП III-IV, резистентны к макролидам.
- **Стафилококки** чувствительны к оксациллину, защищенным пенициллинам, линкозамидам, ЦП.
- **Атипичные возбудители** - чувствительны к макролидам (3 генерации) и тетрациклинам

Пневмококковая и гриппозная вакцинация: эффект сочетанного применения



Заболеваемость пневмониями зависит от уровня эпидемии гриппа и ОРВИ. На фоне вакцинации против гриппа и пневмоинфекции заболеваемость ими в организованных коллективах сокращается **в 5-13 раз**

Этиология инфекций ВДП

(более 1/2 вирусной этиологии)

Бактериальная или вирусная

- Острый риносинусит
- Острый средний отит
- Острый тонзиллит

Вирусная

- Острый фарингит
- Острый ринит
- Ларингит
- Трахеит
- ОРВИ

Вирусные инфекции ВДП – фарингит, ринит, ларингит, трахеит

- Эффективность антибиотиков при вирусных инфекциях соответствует эффекту плацебо!
- Антибиотики не предотвращают развитие бактериальных суперинфекций.
- Адекватная патогенетическая и симптоматическая терапия ускоряет ликвидацию симптомов и уменьшает частоту назначения антибиотиков
- ✓ Парацетамол (жаропонижающее, обезболивающее),
- ✓ ибупрофен (противовоспалительное, жаропонижающее)
- ✓ Муколитики (ацетилцистеин, карбоцистеин)

Показания к антибиотикотерапии при ОРВИ

- ❑ Бактериальные осложнения ОРВИ (суперинфекция) развиваются, как правило, после **5-7 дня болезни.**
- ❑ О развитии **острого синусита** говорит сохранение ринита более **10** дней в сочетании с лихорадкой, отеком лица или болью в проекции придаточных пазух.
- ❑ АБТ показана при ОРЗ и сохранении кашля **более 10 дней**, что может быть связано с инфекцией, вызванной, ***M. pneumoniae* или *S. pneumoniae.***
- ❑ Желательно подтверждение этиологической роли этих возбудителей.

Наиболее актуальные возбудители внебольничных инфекций ВДП

Определенные

- Streptococcus pneumoniae о. синусит
- Haemophilus influenzae
- Micoplasma pneumoniae
- Streptococcus pyogenes (БГСА) о.ТОНЗИЛИТ

Не значимые

- Streptococcus группы Viridans
- S.epidermidis.

■ Антибиотики:

полусинтетические пенициллины, цефалоспорины 3 ;
макролиды ; респираторные фторхинолоны

Антибактериальная терапия острого тонзиллита

- ❑ Клинически значимый возбудитель – БГСА, только при нем показана антибиотикотерапия!!! Риск БГСА у детей 30%, у взрослых 10%.
- ❑ Препараты выбора – амоксициллин (флемоксин) 1,5г в/с, бензатинпенициллин (2,4 млн ЕД в/с).
- ❑ При неэффективности или при рецидиве- амоксициллин клавуланат (флемоклав) 1,5 г в/с, цефиксим (супракс) 400 мг 1 раз в/с. Назначение макролидов показано только при аллергии на β -лактамы;
- ❑ Для эрадикации БГСА - **10-дневный курс антибиотиков.**
- ❑ Основной проблемой является резистентность к макролидам (10%), к тетрациклинам (40%) и они не всегда обеспечивают эрадикацию БГСА

Острый риносинусит

- Критерии бактериальной инфекции:
 - Двухфазное течение заболевания
 - Гнойная риноррея
 - Гнойное содержимое в полости носа
 - Отсутствие +эффекта на применение деконгестантов (капель в нос)

- Клинически значимые возбудители: (60-80%):
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Haemophilus influenzae*

АБТ острого бактериального риносинусита у взрослых

Показание	Препараты 1-й	Препараты 2-й линии
Стартовая эмпирическая терапия	Амоксициллин внутри 500-1000мг 3 р в/с	Амоксиклав 625мг 3 р в/с или 1000мг 2 р в/с, или амоксициллин/сульбактам 250-500мг 3 р в/с, или 1000мг 2 р в/с; Цефиксим 400мг 1р в/с, Цефуроксим аксетил 250-500 мг 2р /с Цефдиторен 400мг 2р в/с
Риск АБ – резистентности или неэффективности лечения	Амоксиклав по 625 мг 3 р в/с или 1250 мг 2 р в/с	Цефдиторен по 400 мг 2 р в/с, Цефиксим 400 мг 1 р в/с Моксифлоксацин 400 мг 1 рв/с,
Препараты 3-й линии		
При аллергии на бета-лактамы	Джозамицин по 1000мг 2 раза в сутки, левофлоксацин по 750 мг 1 раз в /с, Моксифлоксацин по 400 мг 1 р в/с	

Адекватная комплексная терапия острого риносинусита

- Антибиотик – амоксициллин, амоксиклав
- Назальный деконгестант (снуп и др.)
- Муколитическое средство (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин)
- Назальный кортикостероид
- НПВС при лихорадке, болевом синдроме
- Нерациональны антибиотики (ампициллин, ампиокс (низкая доза), ципрофлоксацин (против пневмококка малоактивен), ЦП 2 не активны против гемофильной палочки)

Инфекции мочевыводящих путей

Острый цистит: местные симптомы

Дизурия

Частые мочеиспускания

Боль в надлобковой области

О.пиелонефрит: местная и общая симптоматика

- Озноб
- Лихорадка
- Боль в пояснице на стороне пораженной почки
- Возможны тошнота, рвота

Рекомендованная начальная эмпирическая АБТ при остром неосложненном пиелонефрите легкой, средней ст. тяжести (КР, 2019)

Антибиотики	Ежедневная доза	Продолжительность терапии, дни
Ципрофлоксацин**	500 - 750 мг 2 раза в день	7 - 10
Левифлоксацин**	250 - 500 мг 1 раз в день	7 - 10
Левифлоксацин**	750 мг 1 раз в день	5
Альтернативные препараты (эквивалентны фторхинолонам клинически, но не микробиологически)		
Цефиксим**	400 мг 1 раз в день	10
Цефтибутен**	400 мг 1 раз в день	10
Только при известной чувствительности микроорганизма (не для начальной эмпирической терапии)		
Ко-амоксиклав <1>, <2>**	0,5/0,125 г 3 раза в день	14 дн. (только при доказанной чувствительности, не для стартовой эмпирической терапии)

По эмпирической АБТ

- Пациентам с рецидивом острого неосложненного пиелонефрита тяжелой степени рекомендована терапия одним из приведенных парентеральных антибиотиков:
- - парентеральные фторхинолоны рекомендованы пациентам, у которых показатель резистентности *E. coli* к данным препаратам составляет $< 10\%$;
- - цефалоспорины III поколения рекомендованы пациентам, у которых показатель резистентности БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* к данным препаратам составляет $< 10\%$;
- - аминопенициллины + ингибиторы рекомендованы при известной чувствительности к ним грамположительных микроорганизмов ;
- - аминогликозиды или карбапенемы рекомендованы пациентам, у которых показатель резистентности *E. coli* к фторхинолонам и/или БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* к данным препаратам составляет $> 10\%$

Рекомендованная начальная эмпирическая АБТ при остром неосложненном пиелонефрите тяжелой степени (КР, 2019)

Антибиотики	Ежедневная доза
Ципрофлоксацин**	400 мг 2 раза в день
Левифлоксацин **	250 - 500 мг 1 раз в день
Левифлоксацин**	750 мг 1 раз в день
Альтернативные препараты	
Цефотаксим [2] **	2 г 3 раза в день
Цефтриаксон <1>, <4> **	1 - 2 г 1 раз в день
Цефтазидим <2> **	1 - 2 г 3 раза в день
Цефепим <1>, <4> **	1 - 2 г 2 раза в день
Ко-амоксиклав <2>, [3] **	1,5 г 3 раза в день ⁵
Пиперациллин/тазобактам <1> ** <4>	2/0,25 - 4/0,5 г 3 раза в день
Гентамицин <2> **	5 мг/кг 1 раз в день
Амикацин <2> **	15 мг/кг 1 раз в день
Эртапенем <4> **	1 г 1 раз в день
Имипенем/циластатин <4> **	0,5/0,5 г 3 раза в день
Меропенем <4> **	1 г 3 раза в день
Дорипенем <4> **	0,5 г 3 раза в день

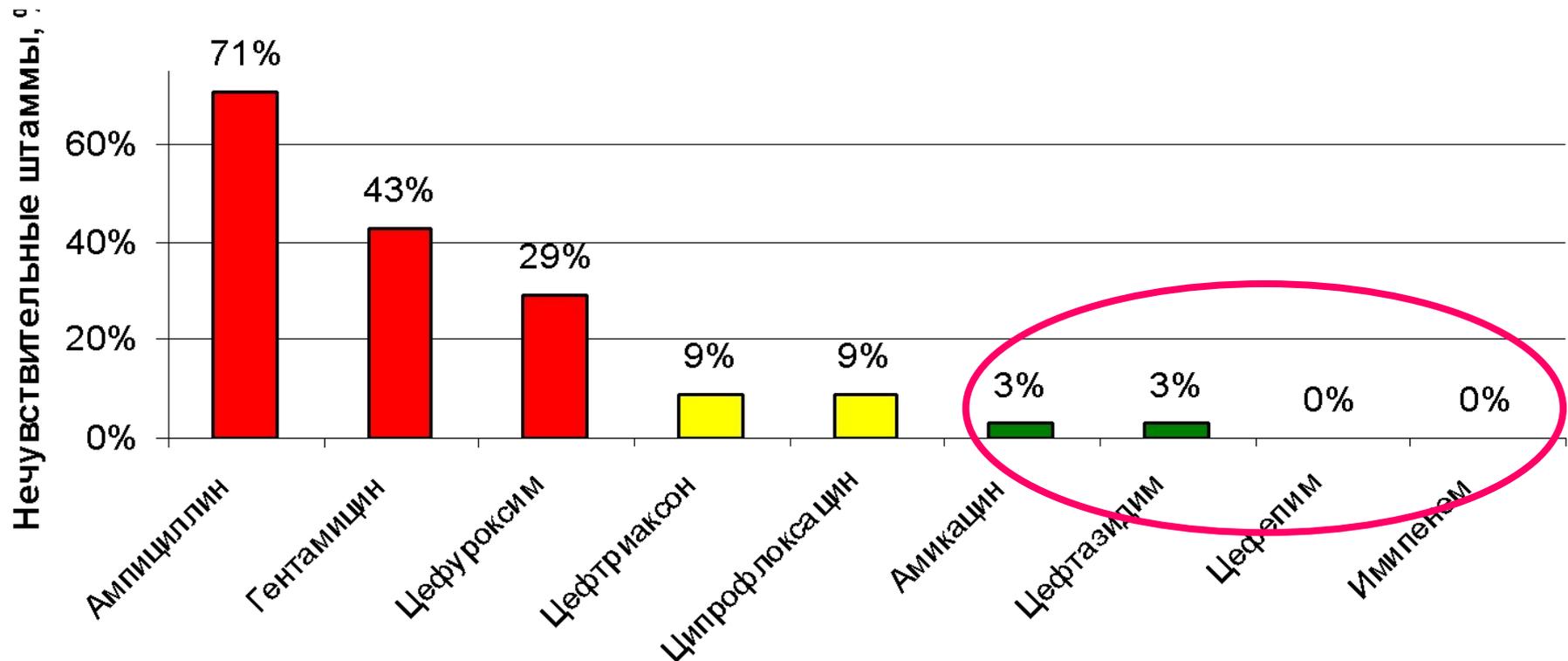
Немедикаментозное лечение

- Больным хроническим пиелонефритом, осложненным артериальной гипертензией при отсутствии полиурии и потери электролитов, рекомендовано ограничение потребления поваренной соли (5 - 6 г/сут) и жидкости (до 1000 мл/сут)
- Вне обострения рекомендуется санаторно-курортное лечение в Ессентуках, Железноводске, Пятигорске, Трускавце и на курортах местного значения, ориентированных на лечение почечных заболеваний.

Интраабдоминальные инфекции

Основные участники – энтеробактерии

Частота нечувствительных штаммов энтеробактерий (*E. coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus spp.*), при осложненных интраабдоминальных инфекциях



Инфекции печени и желчных путей

1. **Препараты выбора:**

- Амоксициллина/ клавуланат;
- цефотаксим + метронидазол;
- Цефоперазон/ сульбактам (сульперазон).

2. **Альтернативные препараты:**

- цефепим + метронидазол;
- карбапенемы;
- Ампициллин + аминогликозиды + метронидазол

Актуальные полирезистентные микроорганизмы

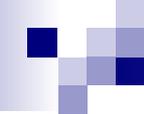
- Формирование резистентности к антибиотикам приводит к селекции полирезистентных микроорганизмов:
 - Продуценты β -лактамаз расширенного действия (БЛРС)
 - Метициллинрезистентный *Staf. aureus* (MRSA)
 - Ванкомицинрезистентные энтерококки
 - Неферментирующие продуценты метало-беталактамаз (МБЛ)
 - *Clostridium difficile* и другие штаммы энтеробактерий.
- Полирезистентные микроорганизмы вызывают множество неоднородных, но тяжелых нозокомиальных инфекций

АБТ при госпитальных инфекциях

- ❑ Полирезистентные микробы вызывают тяжелые в/б инфекции и такие пациенты госпитализируются в ОРИТ
- ❑ **Энтеробактерии (БЛРС)** частота в стационарах >50%, к распространению карбапенемаз класса А,
- ❑ **В ответ на резистентность карбапенемов** имеются антибиотики: тигециклин, сульперазон, максимальные дозы меропенема, моксифлоксацин. Возможны их комбинации
- ❑ **Полирезистентные неферментирующие** грам-бактерии:
 - ✓ Acinetobacter spp.: терапия - цефоперазон/сульбактам (сульперазон), тигециклин, имипенем, меропенем. В случае панрезист-ти: Тигециклин, Сульперазон + моксифлоксацин,
 - ✓ Pseudomonas spp. – цефтазидим + амикацин;
- ❑ **Внебольничная пневмония** – ЦП III + макролиды 3 или фторхинолоны;
- ❑ **ИВЛ >5 сут** – антипсевдомонадные а/б (сульперазон, цефтазидим + амикацин).

Тигециклин, сульперазон

- **Тигециклин** группы глицилциклинов, сходен с тетрациклинами, имеет широкий спектр А/Б активности.
- Эффективен при полимикробных интраабдоминальных инфекциях, бактерицидно действует на *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* и *Legionella pneumophila*. Мало действует на *Acinetobacter baumannii*.
- **Показания:** осложн.инфекции кожи и мягких тканей; осложн. интраабдоминальные инфекции; внебольничная пневмония.
- Неблагоприятные реакции: повышенная светочувствительность, внутричерепная гипертензия, панкреатит и азотемия.
- **Сульперазон** - цефалоспориин III поколения в комбинации с ингибитором β -лактамаз.
- Показан при инфекциях ВДП, НДП, верхних и нижних отделов МВП; малого таза, интраабдоминальных инфекциях (перитонит, холангит); сепсис; менингит; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции костей и суставов.



Таким образом, практикующему врачу при определении тактики ведения больного с бактериальной инфекцией необходимо учитывать все аспекты сложной проблемы современной антибактериальной терапии



**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ!**