

***Клиническая фармакология
антибактериальных
препаратов***

Антибактериальные препараты

- это химические вещества, обладающие способностью избирательно подавлять рост (размножение) или вызывать разрушение (лизис) микробных клеток (бактерий)

Уникальные особенности антибактериальных препаратов

1. Мишень (рецептор) для антибиотика находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма (бактерии), что определяет избирательность действия антибактериального средства
2. Активность антибактериальных препаратов не является постоянной, а снижается со временем в связи с формированием лекарственной резистентности (антибиотикорезистентность)
3. Резистентные возбудители представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для других людей

Классификация патогенных возбудителей



Принципы рациональной антибактериальной терапии

Выбор стартового препарата должен учитывать:

- микрофлору, вызвавшую инфекционный процесс;
- проникновение препарата в очаг инфекции и создание терапевтической концентрации;
- состояние функции органов элиминации (печень, почки) и пути выведения препарата;
- определение риска побочных эффектов (нефротоксичность, гепатотоксичность и др.) с учетом характера патологии (фоновые заболевания);
- возраст;
- наличие беременности, лактации.

К принципам рациональной антибактериальной терапии также относятся:

- Раннее начало лечения.
- Оценка эффективности через 48 час (по динамике клинического состояния).
- Достаточная продолжительность лечения (по стандартам терапии).
- Контроль побочного действия (клинический, лабораторный и др.).
- Мониторинг антибиотикорезистентности, ротация препаратов.

Противомикробные средства

Бактерицидное действие –
гибель микроорганизмов

Пенициллины
Цефалоспорины
Карбапенемы } Бета-лактамы
Аминогликозиды
Фторхинолоны
Гликопептиды (стафилококки)
Нитроимидазолы

Бактериостатическое действие – торможение
размножения
микроорганизмов, не
сопровождающееся
гибелью клетки

Макролиды
Линкозамиды
Тетрациклины
Левомецетин
Гликопептиды (энтерококки)
Оксазолидиноны

Основные фармакокинетические термины

МПК (Минимальная подавляющая концентрация) – минимальная концентрация антибиотика, необходимая для подавления видимого роста микроорганизма *in vitro*. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

МПК₅₀ – МПК антибиотика для 50% исследованных штаммов.

МПК₉₀ – МПК антибиотика для 90% исследованных штаммов.

Постантибиотический эффект - время, в течение которого прекращается рост микроорганизмов после того, как концентрация АБ становится ниже МПК. Измеряется в минутах, часах.

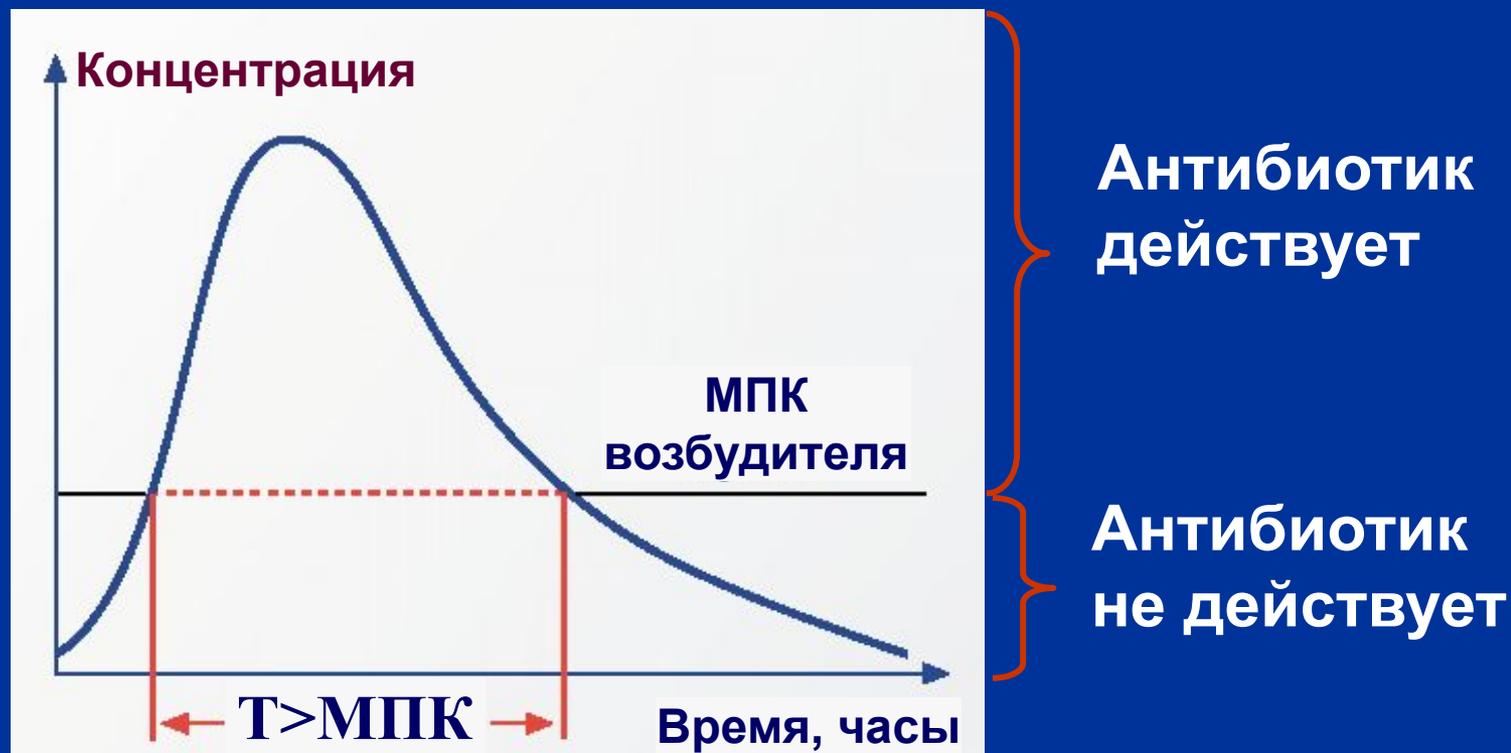
Антимикробные средства

1. **С концентрационнозависимой антимикробной активностью** (аминогликозиды, фторхинолоны) Цель режима дозирования таких антибиотиков – достижение наиболее эффективной концентрации препарата

2. **С времязависимой антимикробной активностью** (пенициллины, цефалоспорины) Цель режима дозирования – длительное поддержание в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации препарата в 3 – 4 раза выше МПК

Фактор времени и концентрации – критерий эффективности антибиотиков

(пенициллины, цефалоспорины, эритромицин, кларитромицин)



Концентрация антибиотика в очаге инфекции должна превышать МПК₉₀ возбудителя > 40% времени

Пенициллины

I. Природные

Бензилпенициллин

Экстенциллин

II. Полусинтетические

1. Пенициллиназостабильные - Оксациллин

2. Аминопенициллины - Ампициллин

Амоксициллин

III. Ингибиторзащищенные пенициллины

Амоксициллин/клавуланат (аугментин, амоксиклав)

Ампициллин/сульбактам (сультасин)

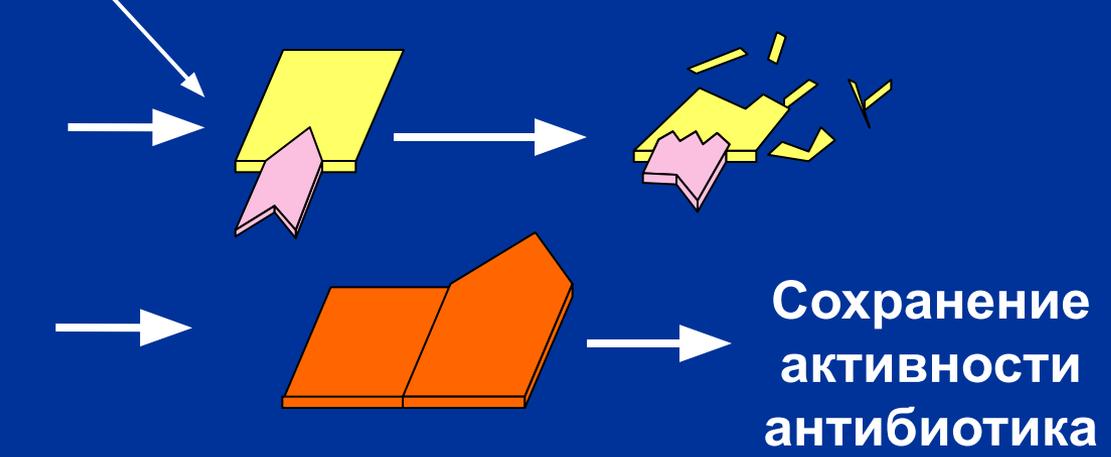
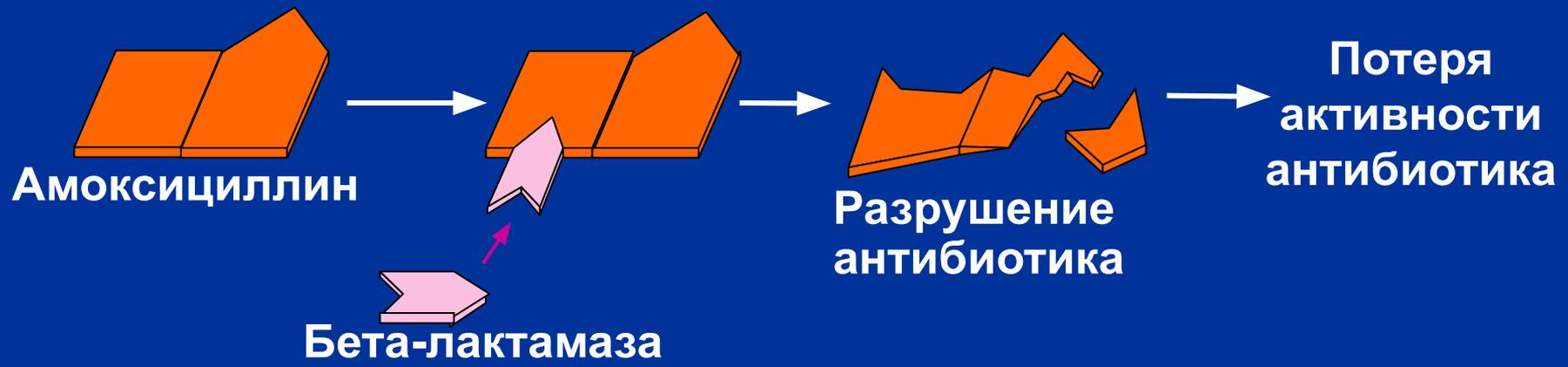
Пиперациллин/тазобактам (тазоцин)

Тикарциллин/клавуланат (тиментин)

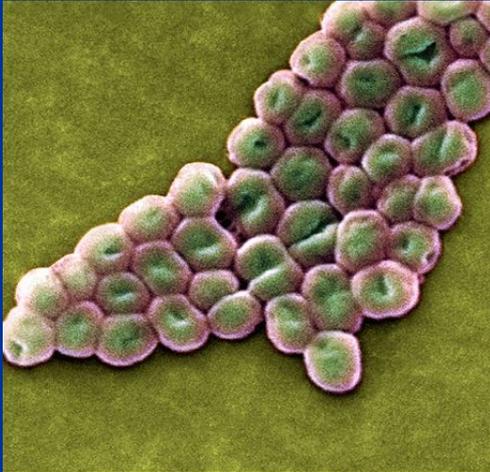
Спектр антимикробного действия пенициллинов

Препараты	Гр(+) кокки S	Гр(+) кокки R	MRSA	Гр(-) бактерии	Ана- эробы	Синег- нойная палочка
Природные пенициллины	+	-	-	-	+	-
Оксациллин	+	+	-	-	+	-
Аминопенициллины	+	-	-	+	+	-
Амоксициллин/ клавуланат	+	+	-	+	+	-
Ампициллин/сульбактам	+	+	-	+	+	-
Пиперациллин/тазобактам	+	+	-	+	+	+

Механизм действия ингибиторзащищенных пенициллинов



MRSA



MRSA – метициллинрезистентный
Staphylococcus aureus

Диагностический тест – резистентность к оксациллину, что свидетельствует о наличии альтернативного механизма резистентности, не связанного с продукцией бета-лактамаз.

Штаммы MRSA являются полирезистентными.
Основные препараты, обладающие активностью против MRSA

- ванкомицин
- линезолид
- даптомицин

Особенности фармакокинетики пенициллинов

1. Создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой кишечника, репродуктивных органах, плевральной и перитонеальной жидкости.
2. Проникают через ГЭБ в условиях воспаления.
3. Выводятся почками в неизменном виде.
4. Оксациллин подвергается клинически значимому печеночному метаболизму и имеет двойной путь выведения – почки и печень.
5. Пенициллины умеренно проникают через плаценту и в грудное молоко. Препараты могут назначаться при беременности и лактации, за исключением препаратов продленного действия (экстенциллин).

Цефалоспорины

	1 поколение	2 поколение	3 поколение	4 поколение
в/м, в/в	Цефазолин	Цефуроксим	Цефоперазон	Цефепим
в/м, в/в			Цефотаксим	
в/м, в/в			Цефтазидим	
в/м, в/в			Цефтриаксон	
per os	Цефалексин	Цефуроксим-аксетил Цефаклор	Цефиксим (супракс) Цефтибутен (цедекс) Цефдиторен (спектрацеф)	

Спектр антимикробного действия цефалоспоринов

Поко- ление	Препараты	Гр(+) Staph.	Гр(+) Strep.	Гр(-) бактерии	Синегной- ная палочка	Ана- эробы
I	Цефазолин, цефалексин	+++	+	-	-	-
II	Цефуроксим, цефаклор	+++	+	-	-	-
III	Цефтриаксон Цефотаксим	+	+++	+++	-	-
	Цефоперазон Цефтазидим	+	+	+++	++	-
IV	Цефепим	++	+++	+++	++	-
Ингибитор/защищенные						
	Цефоперазон/ сульбактам	+	+	+++	++	+

Особенности фармакокинетики цефалоспоринов

1. Высокие концентрации отмечаются в легких, почках, печени, мышцах, коже, костях, синовиальной, перикардальной, плевральной и перитонеальной жидкостях.
2. В желчи наиболее высокие концентрации создают цефтриаксон и цефоперазон.
3. Через ГЭБ проникают цефалоспорины III и IV поколений.
4. Экскретируются преимущественно почками. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения – почки и печень.
5. Большинство цефалоспоринов практически не метаболизируется в печени.

Карбапенемы

Спектр действия

Международное название	Торговое название	Гр(+) кокки	Гр(-) бактерии	Синегнойная палочка	Анаэробы	Атипичные возбудители
Меропенем	Меронем	+++	+++	+++	++	-
Имипенем/ циластатин	Тиенам	+++	+++	+++	++	-
Эртапенем	Инванц	+++	+++	-	++	-
Дорипенем	Дорипрекс	+++	+++	+++	++	-

Особенности фармакокинетики карбапенемов

1. Препараты вводятся только внутривенно
2. Хорошо распределяются в организме
3. Выводятся преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции
4. Имипенем инактивируется в почечных канальцах дегидропептидазой I, в связи с чем используется с ингибитором дегидропептидазы - циластатином

Побочные эффекты бета-лактамных антибиотиков

Пенициллины:

1. Аллергические реакции - вероятность перекрестной аллергии
2. Аминопенициллины - сыпь
3. Ингибиторзащищенные пенициллины - транзиторная холестатическая желтуха, гепатотоксичность, диарея
4. Природные пенициллины в больших дозах - судороги
5. Кандидоз, дисбактериоз

Цефалоспорины:

1. Аллергические реакции - вероятность перекрестной аллергии
2. Нефротоксичность
3. Повышение трансаминаз (преимущественно для ЛС с двойным путем выведения)
4. Лейкопения
5. Кандидоз, дисбактериоз
6. Дисульфирамоподобный эффект (цефоперазон) – несовместимость с алкоголем)

Побочные эффекты бета-лактамовых антибиотиков

Карбапенемы:

1. Аллергические реакции - вероятность перекрестной аллергии
2. Судорожный синдром у пациентов с повышенной судорожной готовностью (имипенем/циластатин)
3. Кандидоз, дисбактериоз

Рекомендованы для применения на фоне иммунодефицитных состояний

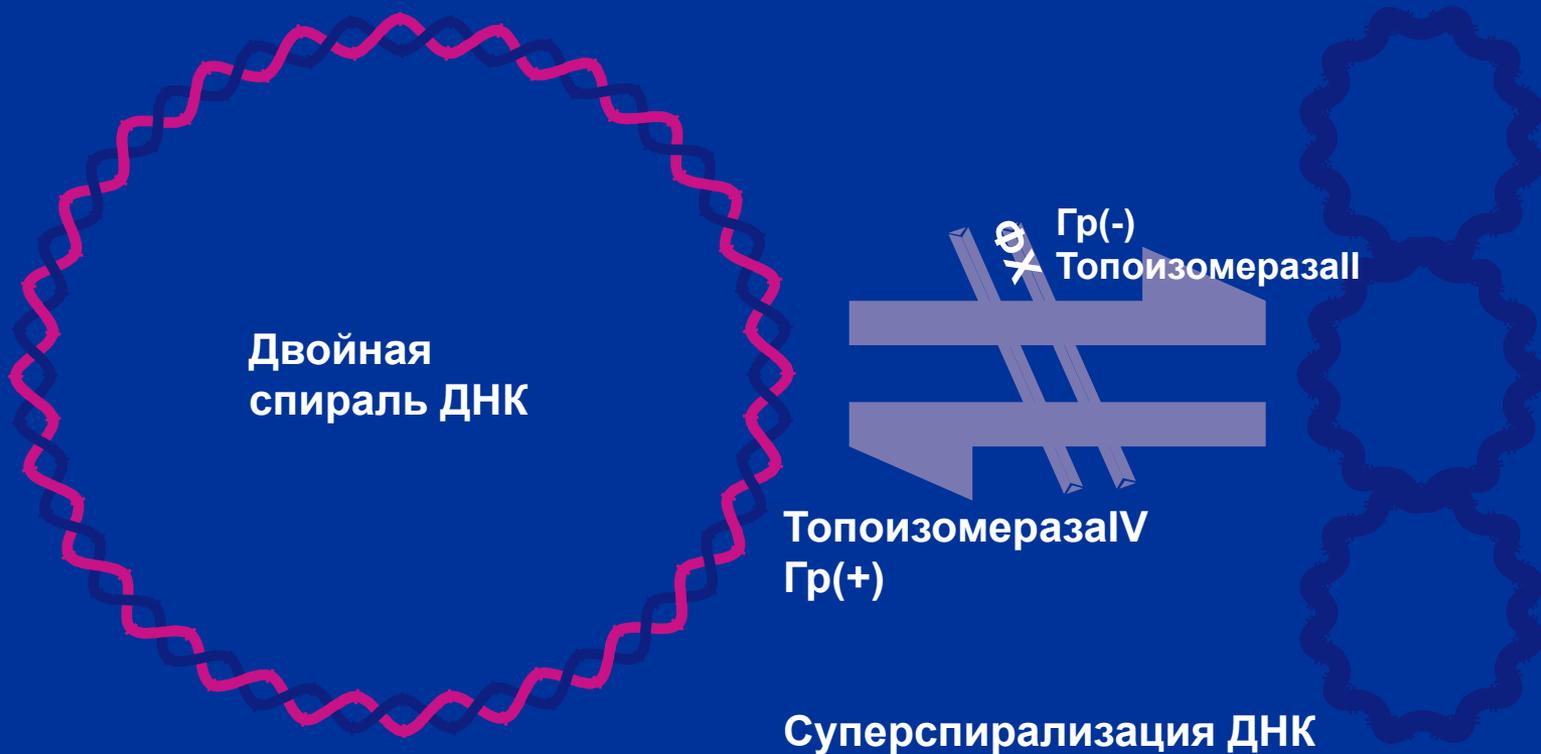
КЛАССИФИКАЦИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

Поколение	Гр (-)	Гр (+)	Атипич- ные м/о	Анаэро- бы	Особенности применения
Налидиксовая кислота	++				Инфекции МВП
II поколение					
Норфлоксацин	+++	-	-	-	Инфекции МВП
Пефлоксацин	+++	-	++	-	Гинекология, хирургия и т.д.
Ципрофлоксацин	+++	-	++	-	
Офлоксацин	+++	++	+++	-	Офлоксацин может применяться при инфекциях НДП
III поколение					
Левифлоксацин	+++	+++	+++	-	Гинекология, хирургия, пульмонология и т.д.
Спарфлоксацин					
IV поколение					
Моксифлоксацин					
Гемифлоксацин	+++	+++	+++	+++	Не требуется комбинации с метронидазолом

НДП – нижние дыхательные пути, МВП – мочевыводящие пути

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

Проникновение в клетку через внешнюю мембрану.
Ингибирование функции ферментов ДНК-гиразы
топоизомеразы II и топоизомеразы IV.
Нарушение биосинтеза ДНК, нарушение деления клетки.



ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ ФТОРХИНОЛОНОВ

1. Уникальный механизм бактерицидного действия (подавление функции ДНК-гиразы), в связи с чем нет перекрестной резистентности с бета-лактамами и аминогликозидами.
2. Воздействуют на бактерии как в фазе роста, так и в фазе покоя.
3. Хорошо проникают в ткани и биологические жидкости, в костную ткань, предстательную железу.
4. Активность не изменяется в кислой среде воспаленных тканей.
5. Удобны в применении: 1-2-х кратный режим дозирования.
6. Постантибиотический эффект.
7. Экономичный режим «ступенчатой терапии» (в/в - внутрь).

Показания к назначению

В зависимости от поколения

Фторхинолоны 2 поколения – абдоминальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей

Фторхинолоны 3 и 4 поколения («респираторные») – абдоминальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей + инфекции дыхательных путей

Противопоказания

1. Дети, подростки (до 18 лет)
2. Беременные
3. Период лактации

Побочные реакции фторхинолонов

- Тендениты, разрывы сухожилий
- Лейкопения
- Кардиоваскулярные нарушения, удлинение QT-интервала (нарушения ритма)
- Фотосенсибилизация
- Интерстициальный нефрит, кристаллурия, гематурия
- Анафилактические реакции
- Гемолитическая анемия (при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы)

Аминогликозиды (АМГ)

Механизм действия

Бактерицидное действие, обусловленное:

1. нарушением синтеза белка рибосомами в бактериальной клетке
2. повышением проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки

Классификация

<i>I ПОКОЛЕНИЕ</i>	<i>II ПОКОЛЕНИЕ</i>	<i>III ПОКОЛЕНИЕ</i>
Стрептомицин Канамицин Неомицин	Гентамицин Тобрамицин Нетилмицин	Амикацин

Спектр действия АМГ

Препараты	Staph.	Strept.	Гр(-) бактерии	Синег- нойная палочка	Mycobacter. tuberculosis
I поколение	+/-	-	+	-	+++
II поколение	+	-	++	++	-
III поколение	+	-	++	+++	++

Особенности фармакокинетики АМГ

1. АМГ – гидрофильные соединения. При приеме внутрь практически не всасываются, поэтому вводятся парентерально
2. Высокие концентрации создают в органах с хорошим кровоснабжением (печень, легкие, почки)
3. Низкие концентрации – в мокроте, бронхиальном секрете, желчи
4. Плохо проходят через ГЭБ
5. В печени не метаболизируются, выводятся почками в неизменном виде

Побочное действие АМГ

1. **Нефротоксичность** (факторы риска – нарушение функции почек, пожилой возраст, высокие дозы, одновременный прием других нефротоксичных препаратов – ванкомицин, фуросемид)
2. **Ототоксичность (необратимо) и вестибулотоксичность (обратимо)**
4. **Нервно-мышечная блокада** (факторы риска – одновременное применение миорелаксантов)
5. **Неврологические нарушения** – головная боль, сонливость, парестезии, судороги
6. **Аллергические реакции** – редко
7. **Местные реакции – флебит** (при в/в введении) - редко

Особенности режима дозирования аминогликозидов

1. При парентеральном введении дозы всех аминогликозидов должны рассчитываться на килограмм массы тела пациента.
2. Максимальные дозы не следует назначать пожилым пациентам.
3. При почечной недостаточности дозы должны снижаться с учетом клиренса креатинина (снижение разовой дозы или увеличение интервалов между введениями).

Макролиды

Классификация по химической структуре и по происхождению

14-членные	15-членные	16-членные
<i>Природные</i>		
Эритромицин		Спирамицин
		Джозамицин
		Мидекамицин
<i>Полусинтетические</i>		
Кларитромицин	Азитромицин	
Рокситромицин		

Механизм действия:

Подавляют синтез белка в микробной клетке, проникая внутрь клетки и связываясь с 50 S-субъединицей рибосом.

Бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях проявляют бактерицидный эффект.

Спектр действия макролидов

Препарат	Гр(+) кокки	Гр(-) бактерии	Атипичные м/о
Эритромицин	++	-	+++
Мидекамицин	++	-	+++
Рокситромицин	++	-	+++
Кларитромицин	++	-	+++
Ровамицин	++	-	+++
Азитромицин	++	Гемофильная палочка	+++

Механизм действия

Молекула антибиотика обратимо связывается с пептидил-трансферазным центром рибосомальной 50S-субъединицы, что вызывает отщепление пептидной цепи от рибосомы. В результате приостанавливается процесс формирования и наращивания пептидной цепи, останавливается синтез белка.



Аналогичным механизмом действия обладают:

- линкомицин, клиндамицин;
- хлорамфеникол;
- стрепторгамины.

При одновременном назначении возможно ↓ эффективности

Резистентность микрофлоры

механизм		м/о
Модификация мишени (MLS-тип)	<p>Нарушается способность макролидов связываться с рибосомами</p> <p><u>Индукторы – 14-ти членные макролиды, нет перекрестной резистентности к 16-членным а/б</u></p>	<p>S. aureus; Mycoplasma spp.; Listeria spp.; Campylobacter spp. и др.</p>
Выталкивание из микробной клетки (эффлюкс)	<p>Наиболее распространен в РФ</p> <p><u>Эффективен в отношении 14- и 15-членных макролидов, не влияет на 16-членные а/б</u></p>	<p>S. epidermidis N .gonorrhoeae</p>
Инактивация	<p>Инактивация микробными эстеразами</p>	<p>S. aureus Enterobacteriaceae</p>

Особенности фармакокинетики макролидов

- Биодоступность per os: 80-95 %
- Хорошее проникновение в ткани, терапевтические концентрации в плазме
- Высокие внутриклеточные концентрации
- Плохо проникают через ГЭБ, в костную ткань
- Незначительно проникают через плаценту и в грудное молоко
- Метаболизируются в основном в печени
- Эритромицин, кларитромицин могут угнетать активность ферментов цитохрома P450
- Выводятся в основном с желчью

Показания к назначению макролидов

- Инфекции верхних дыхательных путей (синусит, тонзиллофарингит)
- Инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, внебольничная пневмония)
- Эрадикация *H. pylori*
- Урогенитальные инфекции, обусловленные *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma*
- Инфекции кожи и мягких тканей

Возможные побочные реакции

- Тошнота (3%), диспепсия (2%), диарея (3%), изменение вкусовой чувствительности, боли в животе (правом подреберье)
- Головные боли (2%)
- Изменение активности печеночных трансаминаз (5%), внутрипеченочный холестаз
- Аллергические реакции: крапивница, сыпь

Тетрациклины

Классификация

- Природные – тетрациклин
- Полусинтетические – доксициклин

Механизм действия:

Бактериостатическое действие – подавление синтеза белка в бактериальной клетке на уровне рибосомы

Некоторые фармакокинетические параметры тетрациклина и доксициклина

Параметр	Тетрациклин	Доксициклин
Биодоступность %	60-70	95
Связывание с белками плазмы %	55-65	80-85
Период полувыведения, час	10	18-22

Спектр действия тетрациклинов

Гр(+) кокки	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermides</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. viridans</i> , Анаэробные кокки, Спорообразующие анаэробы
Гр(-) бактерии	<ul style="list-style-type: none">• Энтеробактерии: <i>E. coli</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Proteus</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Yersinia</i> spp., включая <i>Y. pestis</i>, <i>H. pylori</i> (чувствительны)• <i>H. influenzae</i>, <i>M. catarrhalis</i>, бета-лактамазообразующие штаммы <i>N. gonorrhoeae</i> (умеренно чувствительны)• <i>P. aknes</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>Prevotella</i> spp.
Внутриклеточные м/о	<ul style="list-style-type: none">• Хламидии• Уреаплазма• <i>M. pneumoniae</i>, <i>M. Hominis</i>, <i>M. fortuitum</i>• <i>Rickettsia</i>
Другие возбудители	Малярийный плазмодий, <i>T. gondii</i> , <i>E. histolytica</i> <i>Leptospirae</i> spp.

Показания к назначению тетрациклинов

- Чума (неосложненная бубонная форма)
- Туляремия
- Сибирская язва
- Холера
- Риккетсиозы (сыпной, возвратный тиф; пятнистая лихорадка Скалистых гор и др.)
- Кокксиеллез (Ку-лихорадка)
- Лептоспироз
- Хламидиозы
- Боррелиоз
- Гинекологические инфекции (только доксициклин)

Побочные эффекты

- Дисколорация зубов, дефекты эмали зубов
- Нарушение образования костной ткани и замедление роста
- Возрастание азотемии у больных с ХПН
- Гепатотоксичность
- ЖКТ - диспепсические явления: снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в подложечной области
- Суперинфекция грибами
- Фотосенсибилизация

Противопоказания

- Беременность
- Кормление грудью
- Применение у детей до 8 лет
- Печеночно-почечная недостаточность

Антибиотикорезистентность

- **Природная или генетическая:** генетически обусловленное отсутствие чувствительности микроорганизмов к антибактериальному препарату
- **Приобретенная:** возникает в результате мутации отдельных штаммов бактерий и селекции устойчивых клонов в результате внехромосомного (плазмидного) обмена генетической информацией между отдельными бактериальными клетками

Приобретенная резистентность может быть:

- Первичная – до начала лечения
- Вторичная – на фоне лечения антибактериальными препаратами
- Перекрестная – в пределах одной группы (полная, частичная)
- Ассоциированная – между различными группами

Бактериальный мониторинг в лечебном учреждении – это контроль формирования антибиотикорезистентности патогенных возбудителей

Механизмы формирования антибиотикорезистентности

- **Нарушение проницаемости клеточной стенки микроорганизмов для антибактериального препарата (АБП) – модификация пориновых каналов**
- **Ферментативная инактивация АБП – продукция бактериями ферментов (бета-лактамазы, карбапенемазы, металлопротеазы и др.)**
- **Модификация мишеней действия АБП – клеточных структур (фторхинолоны, сульфаниламиды)**
- **Активное выведение АБП из микробной клетки – эффлюкс (тетрациклины, макролиды)**
- **Формирование метаболического «шунта» (сульфаниламиды)**

Категории чувствительности микроорганизмов, интересующие клиницистов

Чувствительный

- лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом при применении данного антибиотика вероятно будет эффективным

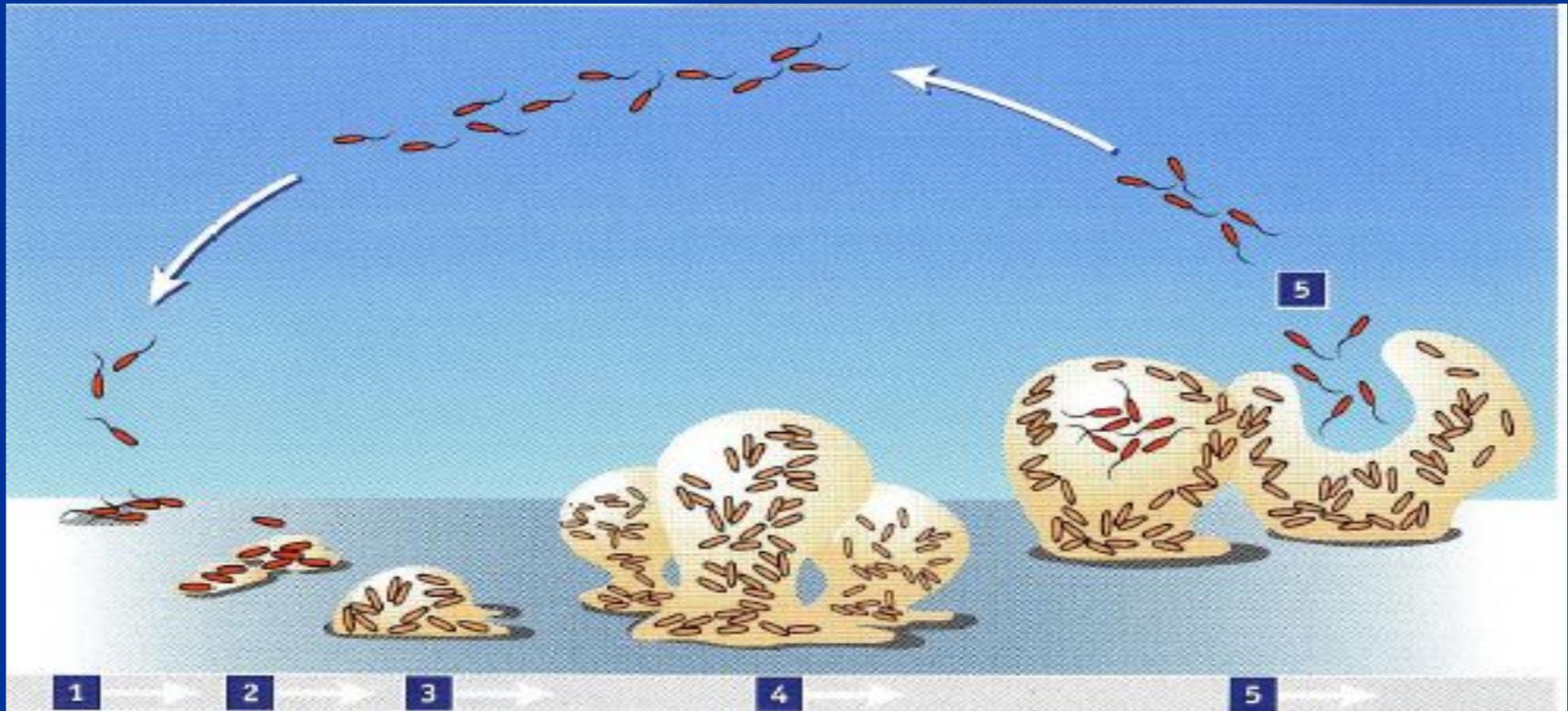
Промежуточный

- лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом при применении данного антибиотика может быть эффективным при использовании повышенных доз и при локализации очага инфекции в том участке, где возможно формирование повышенных концентраций антибиотика

Устойчивый

- лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом при применении данного антибиотика вероятно будет неэффективным

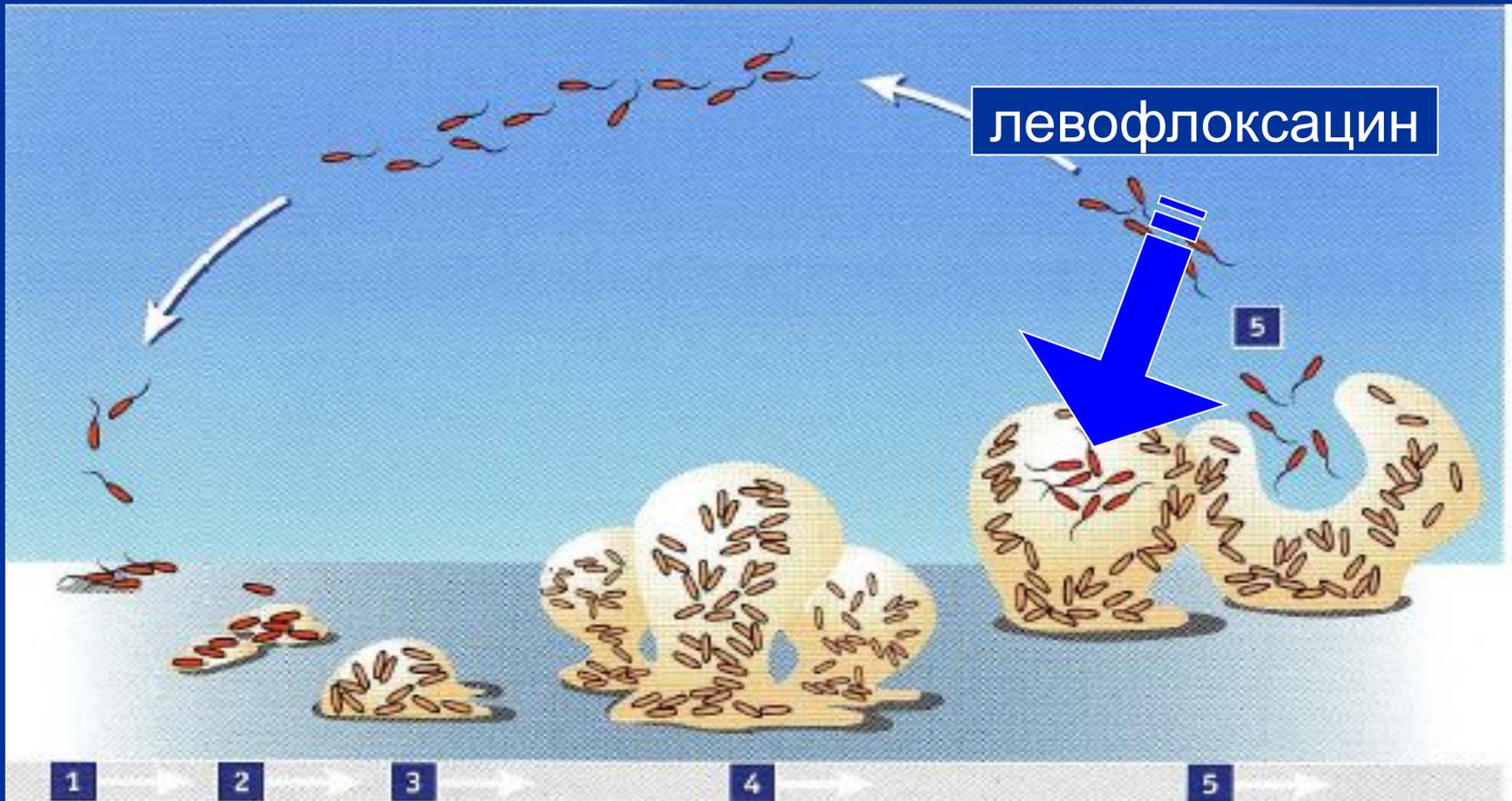
Одной из причин резистентности и хронизации инфекций являются биопленки – организованные ассоциации микроорганизмов, образующие защитную оболочку вокруг сообщества



1. Адгезия микроорганизмов к поверхности слизистой
2. Формирование микроколоний
3. Продукция общего гликокаликса и формирование биопленки
4. Развитие бактерий внутри биопленки
5. Развитие очагов размножения и выделение свободных микробов



Большинство антибиотиков, в частности амоксициллин, не способны проникать сквозь биопленки, что не обеспечивает полной эрадикации возбудителя из организма.



Левифлоксацин, кларитромицин – антибиотик, обладающие способностью проникать в биопленки и действовать на находящиеся в них бактерии. Таким образом подавляется рост и предотвращается хронизация инфекций

Контроль эффективности антибактериальной терапии - через 48-72 час

1. Положительная динамика клинического состояния (снижение температуры, интоксикации)
2. Улучшение лабораторных показателей – общ.ан. крови (снижение количества лейкоцитов) и др. анализы (с учетом патологии)
3. Бактериологический контроль эрадикации возбудителя

Контроль безопасности назначения АБП

1. Нефротоксичные препараты (общ.ан.мочи, креатинин сыворотки)
2. Гепатотоксичные препараты (АСАТ, АЛАТ, билирубин, ГГТ, щелочная фосфатаза)
3. Ототоксичные препараты (жалобы на появление шума в ушах, снижение слуха)
4. Токсическое влияние на кроветворение (лейкопения, анемия) – общ.ан. крови
5. Риск аллергических реакций (сбор аллергологического анамнеза, исключение перекрестных аллергических реакций бета-лактамов)

Ступенчатая терапия – двухэтапное назначение антибактериального препарата (парентеральное, затем per os)