

Клиническая фармакология антибиотиков

Зав. кафедрой клинической фармакологии, д.м.н. М.Г.Абакаров



АНТИБИОТИКИ

– вещества, избирательно подавляющие жизнедеятельность микроорганизмов.

Это действие определяется **специфичностью** по отношению к возбудителям инфекционного процесса.

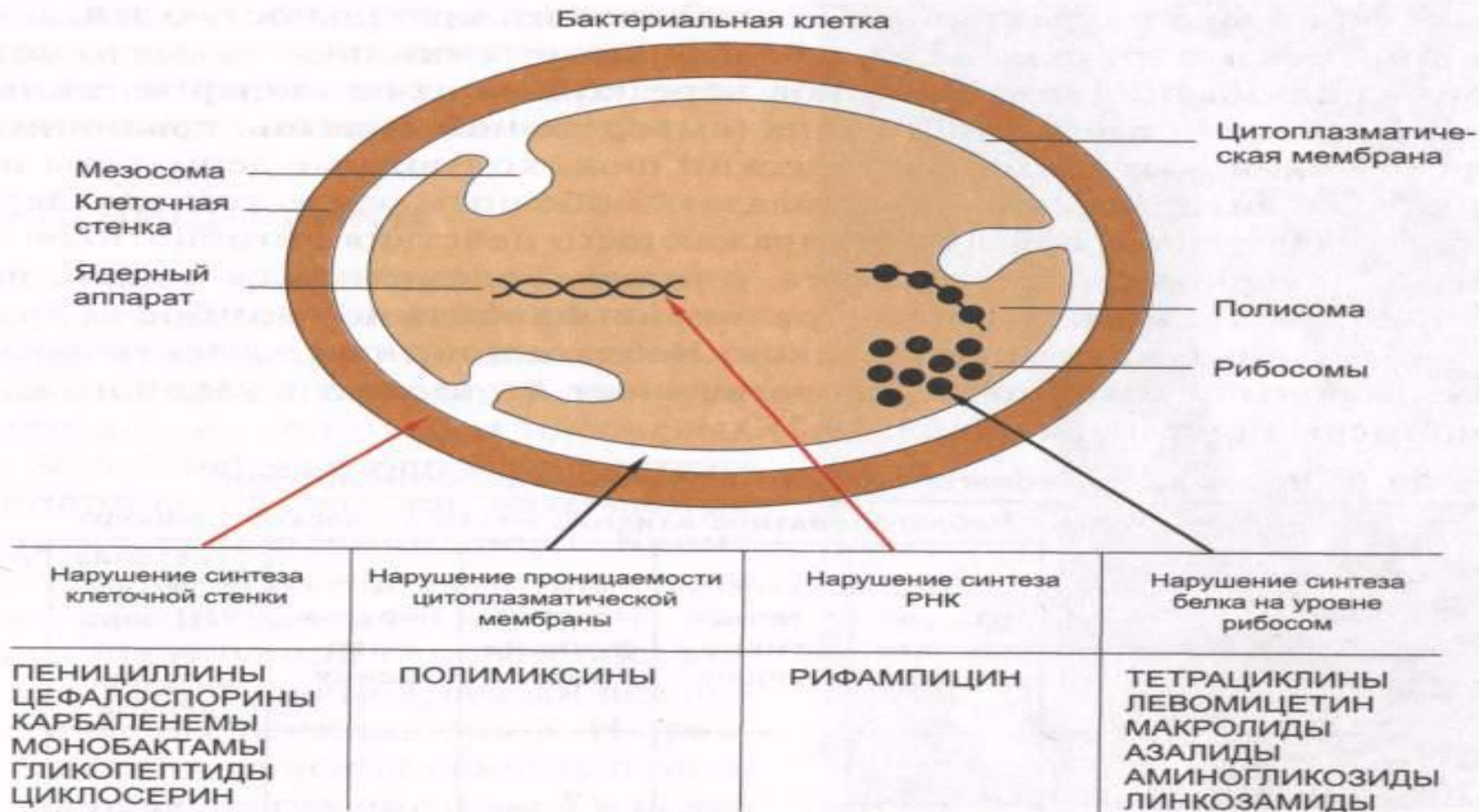
АНТИМИКРОБНЫЕ ЛС

- * Антибактериальные
- * Антимикобактериальные
- * Противогрибковые
- * Противовирусные
- * Антипротозойные

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

- * Нарушение синтеза клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины, гликопептиды),
- * Нарушение структуры клеточных мембран (полимиксины),
- * Нарушение метаболизма фолиевой кислоты (рифампицин, сульфаниламиды, триметоприм),
- * Ингибирование синтеза белка в рибосомах (обратимо-макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол, фузидин, линкосамиды), (необратимо-аминогликозиды),
- * Нарушение репликации ДНК - ингибиторы ДНК - гиразы (хинолоны и фторхинолоны),
- * Нарушение синтеза ДНК (нитрофураны, производные хиноксалина, нитроимидазола и 8-оксихинолина).

Механизмы антимикробного действия антибиотиков



Основные механизмы противомикробного действия ряда антибиотиков.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- * Бета-лактамы
 - * ПЕНИЦИЛЛИНЫ
 - * ЦЕФАЛОСПОРИНЫ
 - * КАРБАПЕНЕМЫ
 - * МОНОБАКТАМЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- * КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ –
 - * амоксициллин + клавулановая кислота
 - * тикарциллин + клавулановая кислота
 - * ампициллин + сульбактам
 - * цефалеперазон + сульбактам
 - * пиперациллин + тазобактам
- * АМИНОГЛИКОЗИДЫ - амикацин, гентамицин, нетилмицин, тобрамицин, сизомицин
- * ТЕТРАЦИКЛИНЫ - доксициклин, тетрациклин
- * МАКРОЛИДЫ - азитромицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин, эритромицин, джосамицин.
- * ЛИНКОСАМИДЫ - линкомицин, клиндамицин
- * ГЛИКОПЕПТИДЫ - ванкомицин. тейкопланин
- * РИФАМПИЦИНЫ - рифампицин
- * ПОЛИМИКСИНЫ - полимиксин В, полимиксин Е

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ


- * ИНГИБИТОРЫ ДНК –ГИРАЗЫ
 - * Хинолоны - налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота
 - * Фторхинолоны - норфлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин, помефлоксацин, спарфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин
- * ОКСАЗОЛИДИНОНЫ -линезолид
- * НИТРОФУРАНЫ - фурагин, фуразолидон, нитрофурантоин
- * НИТРОМИДАЗОЛЫ - метронидазол, тинидазол, орнидазол
- * ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА - диоксидин, хиноксидин
- * СУЛЬФАНИЛАМИДЫ С ТРИМЕТОПРИМОМ - ко-тримоксазол

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- * **ДРУГИЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ** - хлорамфеникол, фузидиевая кислота, спектиномицин, фосфомицин
- * **ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ** - амфотерицин В, интраконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, нистатин, флуконазол, флуцитозин
- * **ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА** - изониазид, метагид. Парааминосалициловая кислота (ПАСК), пиперазинамид, рифабутин, рифампицин, стрептомицин, фтивазид, циклосерин, этамбутол, этионамид.

Механизмы резистентности к антимикробным ЛС

- * Изменение мишени действия.
- * Ферментативную инактивацию антимикробного ЛС.
- * Активное выведение антимикробного ЛС из микробной клетки.
- * Нарушение проницаемости микробной клетки для антимикробного ЛС.
- * Формирование метаболических «шунтов».



* Антибиотики с **концентрационно-зависимой** активностью

-Аминогликозиды и фторхинолоны

* Антибиотики **время-зависимой** активностью.

-пеницилины и цефалоспорины

Характер антимикробного эффекта

- * **бактерицидные** (вызывающие гибель микроба) антибиотики (целесообразно применять в тяжелых случаях)
- * **бактериостатические** антибиотики, которые вызывают приостановку размножения микроорганизмов (целесообразно применять у крепких пациентов с хорошей реактив-ностью.)

Влияние фармакокинетики на эффективность антибактериальной терапии

- * При чувствительной флоре:
- * Биодоступность (при приеме внутрь)
- * Способность проникать в инф очаг
- * Состояние функции элим органов (печень, почки)

Принципы рациональной антибактериальной терапии

- * Точная постановка диагноза.
- * Уточнение показаний к АБ терапии
- * Выбор оптимального антимикробного ЛС с учетом:
 - * - активности в отношении предполагаемого или установленного возбудителя,
 - характера антимикробного эффекта,
 - ФК свойств,
 - возможных НЛР,
 - также особенностей пациента (возраст, масса тела, аллерг-кий и фармакологичекий анамнез и др)
- * Выбор рационального режима дозирования.
- * Выбор достаточной продолжительности курса.

Основные группы бактериальных инфекций

- * **Внебольничные** инфекции-возникшие вне больницы и ставшие причиной госпитализации пациента-**причина**-ограниченный и стабильный круг возбудителей, зависящий от локализации процесса
- * **Внутрибольничные (госпитальные, нозокомиальные)**-развившиеся во время пребывания пациента в стационаре-**причина**-спектр менее предсказуем, характерен высокий уровень антибиотикорезистентности

ВОЗБУДИТЕЛИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- * **Streptococcus pneumoniae.** Резистентность пневмококков к бензилпенициллину -3-4%, к макролидам - 2-4%, тетрациклину - 56-63%. Почти все пневмококки сохраняют чувствительность к цефалоспорином, защищенным аминопеницилинам.
- * **Streptococcus pyogenes.** Высокая чувствительность к В - лактамным антибиотикам, резистентность к макролидам 8-11%, к тетрациклину более 60%.
- * **Haemophilus influenzae.** Резистентность к ампициллину 11-14%, защищенным аминопеницилинам 0,5-0,7%, хлорамфениколу 3-9%, макролидам 14-28% (кроме азитромицина).
- * **Moraxella catarrhalis** - большинство штаммов продуцирует В-лактамазы, резистентность к бензилпенициллину 77-89%, ампициллину 39-68%, эритромицину 19-27%.

ВОЗБУДИТЕЛИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- * **Escherichia coli.** Резистентность к пиперациллину - 44%, ампициллину 40%, гентамицину 13%, амикацину 1%, имипенему 0%, цiproфлоксацину 1%, норфлоксацину 3%, ко-амоксиклаву 27%, пиперациллину+тазобактаму 11%, цефуроксиму 19%, цефотаксиму 6%, цефтриаксону 4%, цефтазидиму 3%, цефепиму 1%
- * **Spigella flexneri-** резистентность к ампициллину 95-98%, уназину 95%, хлорамфениколу 93%, цiproфлоксацину 1-4%, налидиксовой кислоте 1-2%, цефтриаксону 1-2%.
- * **Shigella zonne** - резистентность к ампициллину 8-34%, уназину 8-28%, цефтриаксону 0%, цiproфлоксацину 0%, хлорамфениколу 33-39%.
- * **Salmonella sp.p.**-резистентность к ампициллину 6%, уназину 3-4%, цефотаксиму 0%, тетрациклину 10%, хлорамфениколу 10%, налидиксовой кислоте 3%.

ВЗОМТ: тактика лечения

(согласно международным рекомендациям)

- * Микробиологическая диагностика шейечно-влагалищных проб не всегда адекватно отражает истинную этиологию ВЗОМТ¹
- * Рутинная лапароскопическая диагностика нецелесообразна²



**ВЗОМТ – показание к эмпирической
терапии
с учетом наиболее вероятных
возбудителей:³⁻⁴**

- ✓ *Neisseria gonorrhoeae* (например, цефалоспорины)
- ✓ *Chlamydia trachomatis* (например, тетрациклины, макролиды)
- ✓ **Анаэробов** (например, амоксициллин/клавуланат, метронидазол)

* 1. Schindlbeck C, Dziura D, Mylonas I Diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID): intra-operative findings and comparison of vaginal and intra-abdominal cultures Arch Gynecol Obstet. 2014 Jan 29
* 2. Гомберг М.А. Акушерство и гинекология, 2014; 10: 87-90.
* 3. Ross JD. Pelvic inflammatory disease. Clin Evid (Online). 2013 Dec 11;2013. pii: 1606. PMID: 24330771
* 4. 2012 European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease

Особенности госпитальных (внутрибольничных) инфекций

- * тяжесть состояния больного, обусловленной основным заболеванием;
- * частое выделение из раны или брюшной полости двух и более микроорганизмов;
- * Возросшая в последние годы резистентность микроорганизмов к традиционным антибактериальным препаратам, прежде всего пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам

ВОЗБУДИТЕЛИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- * **Proteus s.p.p.** - резистентность к тазоцину 1%, цефтриаксону 10%, цефтазидиму 3%, цефепиму 2%, имипинему 0%, цiproфлорксацину 15%, амикацину 1%, гентамицину 58%, ко-амоксиклаву 50%.
- * **Enterobacter s.p.p.**- резистентность к тазоцину 63%, цефуроксиму 82%, цефотаксиму 60%, цефтриаксону 57%, цефтазидиму 55%, цефепиму 5-11%, имипинему 0%, гентамицину 42%, амикацину 4%, цiproфлорксацину 5%.
- * **Acinetobacter s.p.p.**- резистентность к тазоцину 82%, ко-амоксиклаву 73-75%, цефотаксиму 85%, цефепиму 13-27%, имипинему 0%, гентамицину 91%, амикацину 7%, цiproфлорксацину 53%, меропенему 0%.
- * **Pseudomonas aeruginosa** - резистентность к тазоцину 40%, ко-амоксиклаву 100%, цефтриаксону 95-98%, цефтазидиму 11%, цефепиму 3-4%, имипинему 10-11%, меропенему 6-8%, гентамицину 75-77%, амикацину 7%, цiproфлорксацину 15%.

ВОЗБУДИТЕЛИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- * **S.aureus** и коагулазонегативные стафилококки.

Устойчивость к оксациллину встречается у коагулазонегативных стафилококков в 66%, у *S. aureus* в 40%. Все резистентные к оксациллину стафилококки чувствительны к **ванкомицину и тейкоплатину**. Большая часть MRSA чувствительны к фузидиевой кислоте и рифампицину.

- * **Enterococcus spp . E. Faecalis** - резистентность к ампициллину 14%, гентамицину 25%, **ванкомицину 3-8%**, хлорамфениколу 39%, рифампицину 88%.

- * **E. faecium**- резистентность к ампициллину 77%, гентамицину 64%, **ванкомицину 6-9%**, хлорамфениколу 54%.

- * **Klebsiella pneumoniae** - резистентность к тазоцину 17%, ко-амоксиклаву 50%, цефуроксиму 52%, цефотаксиму 33%, цефтриаксону 32%, цефепиму 16%, **имипинему 0%**, гентамицину 58%, **амикацину 0%**, **ципрофлоксацину 2%**.

Антибиотики и тип инфекции

Внебольничные инфекции

- * При грамм+ флоре
 - Бета-лактамы
 - Защищенные пеницилины
 - Макролиды
- * При грамм- флоре
 - Цефалоспорины 2-4 пок.
 - Амикацин
 - Имипенем
 - Ампициллин
 - Налидиксовая кислота

Госпитальные инфекции

- * Карбопенемы
- * Амикацин
- * Цефалосп. 4 пок
- * Тазоцин
- * Ванкомицин
- * Тейкопланин
- * Ципрофлоксацин

Принципы выбора антибиотика

- * **Эмпирический** – выбор на основании предполагаемой этиологии заболевания в зависимости от первичной локализации очага инфекции.
- * **Целенаправленный** – выбор на основании определения вида возбудителя и его чувствительности к антибактериальным средствам.

Требования к адекватной эмпирической терапии внутрибольничной инфекции

- * Выбранный режим терапии охватывает всех потенциальных возбудителей инфекции.
- * При выборе антибактериального препарата учитывается риск селекции полирезистентных штаммов возбудителей.
- * Режим антибактериальной терапии не должен способствовать селекции в отделении резистентных штаммов бактерий.

Возможные причины отсутствия эффекта при антимикробной химиотерапии

- * Неправильный микробиологический диагноз и соответственно, выбор ЛС.
- * Взаимодействие с другим ЛС при комбинированной терапии
- * Присоединение суперинфекции
- * Формирование абсцесса
- * Наличие инородного тела
- * Провоцирование лихорадки ЛС

Механизмы резистентности

- * Изменение мишени действия.
- * Ферментативную инактивацию антимикробного ЛС.
- * Активное выведение антимикробного ЛС из микробной клетки.
- * Нарушение проницаемости микробной клетки для антимикробного ЛС.
- * Формирование метаболических «шунтов».

Как долго проводить антибактериальную терапию?

- * Обычные сроки 5 до 10 дней.
- * Более длительная антибиотикотерапия не желательна из-за развития возможных осложнений лечения, риска селекции резистентных штаммов и развития суперинфекции.
- * При отсутствии стойкого клинико-лабораторного ответа на адекватную антибактериальную терапию в течение 5–7 дней необходимо проведение дополнительного обследования (УЗИ, КТ и др.) для выявления осложнений или очага инфекции другой локализации.

Как долго проводить антибиотикотерапию?

- * Обычные сроки 5 до 10 дней.
- * При локализации инфекции в органах и тканях, в которых терапевтические концентрации антибиотиков труднодостижимы и, следовательно, имеется более высокий риск персистирования возбудителей и рецидивов инфекции, (остеомиелит, инфекционный эндокардит, вторичный гнойный менингит), а также при инфекциях, вызванных *S. aureus*, рекомендуются курсы антибактериальной терапии в 2–3 нед, иногда и дольше.

Критерии достаточности антибактериальной терапии

- * нормализация температуры тела (максимальная дневная температура $< 37^{\circ}\text{C}$);
- * положительная динамика основных симптомов инфекции;
- * отсутствие признаков системной воспалительной реакции;
- * отрицательная гемокультура