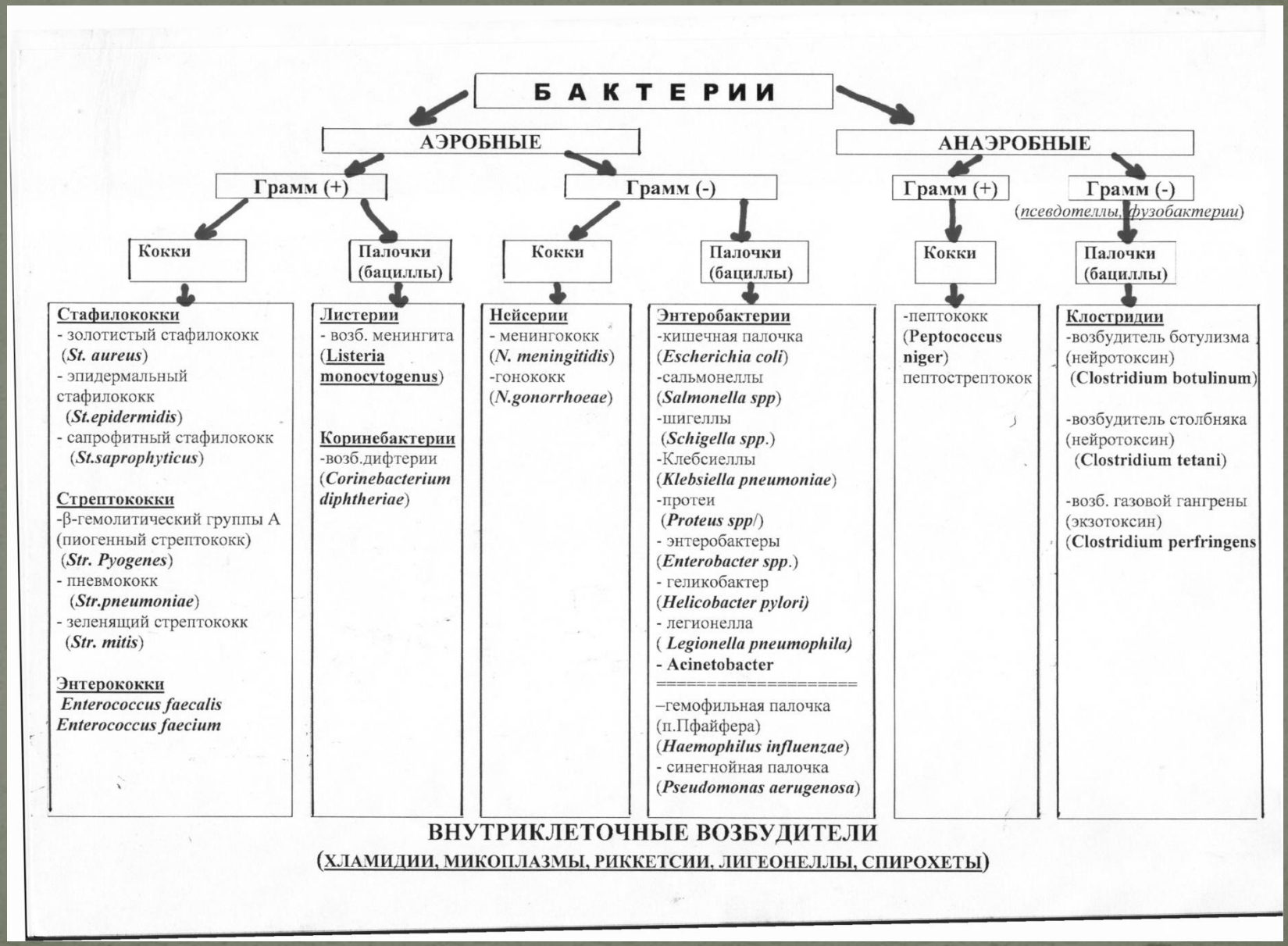
Обзор антибактериальных препаратов для лечения инфекций

КЛАССИФИКАЦИЯ БАКТЕРИЙ



Нозокомиальные штаммы

- *Staphylococcus aureus и epidermalis* (MRSA,MRSE)
- *Enterococcus faecalis* и *faecium* (VRE)
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter cloacae (БЛРС)*
- *Pseudomonas aeruginosae*
- *Acinetobacter calcoaceticus*

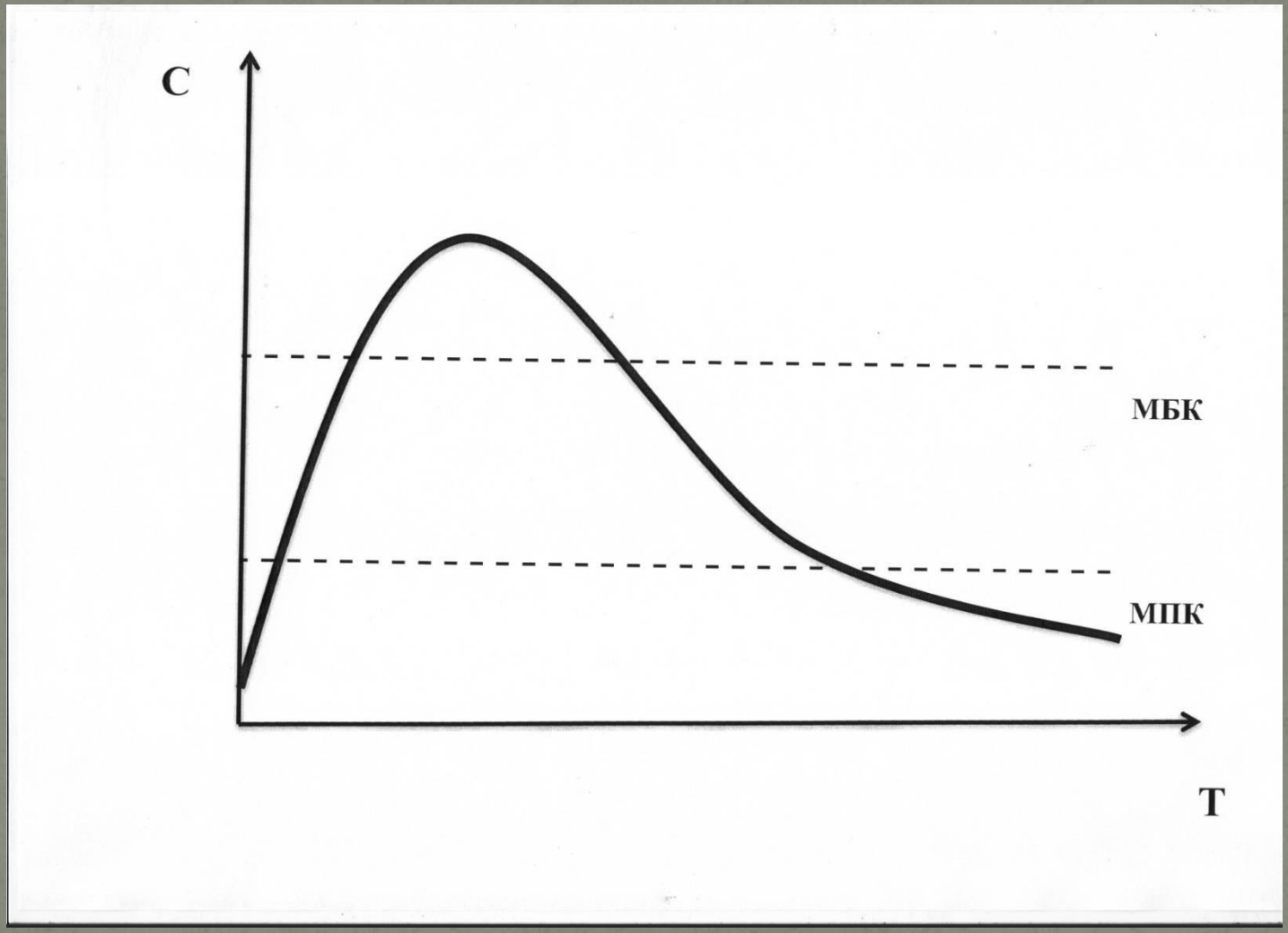
Особенности современной инфекции

- Сепсис в РФ носит госпитальный характер.
- Отмечается полирезистентность флоры ко многим современным антибиотикам.
- Выделение госпитальных штаммов микроорганизмов при внегоспитальных инфекциях.

От чего зависит эффект антибиотиков?

Факторы микроба	**Факторы человека**	**Факторы антибиотика**
Чувствительность	Иммунитет	ФК и ФД
Способность формировать R	Ответ на инфекцию	Достижение киллинга in vivo

Фармакокинетика



Тактика антибиотикотерапии

- **Профилактическая** (плановые операции, острый панкреатит, в non-emergency hospital)
- **Эскалационная** (инфекции с верифицированным возбудителем, нетяжелые)
- **Деэскалацонная** (больные с явными признаками инфекции, угрожающими жизни)
- **Рестрикционная** (больные с быстрым улучшением, а также «выздоравливающие больные»?)

Виды антибактериальной терапии

Эмпирическая

основывается на локализации и виде инфекции, исходя из предполагаемого спектра наиболее вероятных возбудителей и их чувствительности к антибиотикам

Направленная

проводится при получении данных о выделенном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам

Классификация антимикробных препаратов

- Бета-лактамы
  - пенициллины (природные, полусинтетические, защищенные)
  - цефалоспорины (I – IV поколения, защищенные)
  - карбопенемы (незащищенные, защищенные, 1 и 2 ряд)
  - монобактамы (азтреонам - грамм(-) флора, резервный)
- Аминогликозиды (I – III поколения)
- Фторхинолоны (I – IV поколения)
- Макролиды (14 – 15 – 16 членные в зависимости от кол-ва атомов «С» в кольце)
- Гликопептиды (природные, грамм(+) флора, ORSA, MRSA,MRSE)
- Оксазолидиноны (грам (+) флора, MRSA,MRSE, VRE, ARP)
- Линкозамины (природные, полусинтетические)
- Тетрациклины (применение ограничено)
- Нитроимидазолы (антианаэробное, антипротозойное действие)
- Глицилциклины (новая группа, продуценты БЛРС, MRSA,VRE)
- Циклические липопептиды (новая группа на грам (+) спектр)
- Другие группы (противотуберкулезные противогрибковые, противовирусные, противогельминтные и т.д.)

Бета - лактамные антибиотики

Пенициллины

Природные

- Бензилпенициллин (Na, K, новокаиновая соли)
- Феноксиметилпенициллин
- Пролонгированные пенициллины (бициллин-1, 3, 5).

Полусинтетические

Пеницилиназостабильные

- Оксациллин
- Метициллин

Аминопенициллины

- Ампициллин
- Амоксициллин

Антисинегнойные (карбокси- и уреидопенициллины)

- Карбенициллин
- Тикарциллин
- Азлоциллин
- Мезлоциллин
- Пиперациллин

Бета - лактамные антибиотики

Ингибиторзащищенные бета - лактамные пенициллины

- Ампициллин / сульбактам
- Амоксициллин / клавуланат (Аугментин)
- Тикарциллин / клавуланат (Тиментин)
- Пиперациллин / тазобактам (Тазоцин)

Последние два антибиотика обладают умеренной антипсевдомонадной активностью, которая требует усиления комбинацией их с аминогликозидами.

Бета-лактамные антибиотики

Цефалоспорины

1 поколение

цефазолин

2 поколение

цефуроксим

3 поколение

цефотаксим (низкая антипневмококковая активность)

цефтриаксон (пролонгированный)

цефтазидим

цефоперазон

активны против Pseudomonas aeruginosa

4 поколение

цефепим

Антимикробная активность цефалоспоринов

Поколения цефалоспоринов	Активность в отношении Грам (+)	Грам (-)	Стабильность к бета - лактамазам
I	++	+/-	-
II	++	+	+/-
III	+	++	+
IV	++	++	++

Клиническое применение цефалоспоринов

Цефалоспорины 1-го поколения (Цефазолин)

- Периоперационная профилактика

Цефалоспорины 2-го поколения (Цефуроксим)

- Периоперационная профилактика
- Нетяжелые госпитальные инфекции - в сочетании с АГ

Цефалоспорины 3-го и 4-го поколения (Цефотаксим, Цефтриаксон, Цефтазидим, Цефоперазон, Цефепим)

- Разные инфекции (аэробно-анаэробных инфекциях с метронидазолом)

Цефепим не требует усиления метронидазолом

Бета-лактамные антибиотики

Карбапенемы

1 группа

- Имипинем / циластатин (Тиенам)
- Меропенем (Меронем)

2 группа

- Эртапенем (Инванз)

Клиническое применение и режим дозирования карбапенемов

Имипенем и меропенем в/в 1,5 г/с (0,5 г х 3р)

- **Госпитальные инфекции (пневмония, перитонит, панкреатит, инфекции КМТ и др., инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa)**

Имипенем и меропенем в/в 3-4 г/с (1 г х 3-4р)

- **Тяжелая пневмония, (в т. ч. ВАП), панкреонекроз, послеоперационный перитонит, флегмоны КМТ, инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa, сепсис)**

Меропенем в/в 6 г/с (2 г х 3р)

- **Менингит**

Двукратное увеличение дозы меропенема позволяет преодолеть природную резистентность микроорганизмов к препарату.

Эртапенем (Инванз)

- **Карбапенем стартовой эмпирической терапии госпитальной инфекции (внегоспитальная пневмония, осложненные ИДП, инфекции КМТ, инфекции МВС, малого таза, включая послеродовый эндометрит)**
- **Неактивен в отношении MRSH, Enterococcus faecium, faecalis, Clostridium difficile, Pseudomonas aeruginosa.**
- **Активен в отношении пневмококка и атипичных возбудителей внебольничной пневмонии.**
- **Применяется у детей с 3 месяцев.**
- **Применяется по 1 грамму 1 раз в сутки внутривенно в виде 30-минутной инфузии или внутримышечно.**

Аминогликозиды

1 поколение

стрептомицин - (1944 г)

неомицин - (1949 г)

канамицин - (1957 г)

2 поколение

гентамицин - (60-е годы)

тобрамицин - (60 – е годы)

3 поколение

амикацин – (80- е годы)

нетилмицин – (80- е годы)

Основной спектр действия - это грам (-) флора.

Обладают дозозависимым killing- эффектом.

Амикацин активен против Pseudomonas aeruginosa.

Аминогликозиды
Стратегия выбора препарата

Гентамицин

- **Базовый препарат в отделениях общего профиля**

Амикацин

- **Базовый препарат для отделения интенсивной терапии**
- **Высокий уровень резистентности к гентамицину**
- **Инфекция, вызванная Pseudomonas aeruginosa**

Нетилмицин

- **Высокий уровень резистентности к гентамицину**
- **ХПН или слуховые расстройства**

Фторхинолоны

Нефторированные хинолоны (1 поколение)

- Налидиксовая кислота (Невиграмон)
- Оксолиниевая кислота
- Пипемидовая кислота (Палин)

Ранние фторхинолоны (2 поколение)

- Ципрофлоксацин
- Офлоксацин
- Пефлоксацин (Абактал)
- Ломефлоксацин
- Норфлоксацин

Новые фторхинолоны (3-4 поколение)

- Спарфлоксацин
- Левофлоксацин (Таваник)
- Моксифлоксацин (Авелокс)

Антимикробная активность фторхинолонов

Ранние (2 поколение)		Новые (3-4 поколение)
Ципрофлоксацин		Левофлоксацин
Офлоксацин		Моксифлоксацин
Пефлоксацин		
высокая	**Enterobacteriae**	высокая
умеренная	**P.aeruginosa**	умеренная
умеренная	**Staphylococci**	высокая
слабая	**Pneumococci**	высокая

Антианаэробной активностью обладает только моксифлоксацин (авелокс).

Клиническое применение фторхинолонов

- Госпитальные инфекции различной локализации в отделении общего профиля:

  Ранние фторхинолоны (+ метронидазол)

- Инфекции в отделении анестезиологии-реанимации:

  Новые фторхинолоны (комбинированная терапия)

- Инфекции ЖКТ, желчевыводящих путей:

  Ранние фторхинолоны (+ метронидазол)

- Инфекции мочевыводящих путей:

  Ранние фторхинолоны (резерв –новые ФХ)

- Инфекции дыхательных путей:

  Новые (респираторные) фторхинолоны (таваник, авелокс - как препарат для монотерапии).

Макролиды. Классификация.

Классификация зависит от количества атомов углерода в кольце.

14 - членные

Эритромицин

Кларитромицин (клацид)

Рокситромицин

15 - членные

Азитромицин (сумамед)

16 - членные

Спирамицин

Джозамицин

Мидекамицин

Макролиды

- Активны в отношении грам (+) кокков, внутриклеточных возбудителей (микоплазма, хламидии, легионелла)
- Обладают минимальной токсичностью.
- Не обладают антипсевдомонадной активностью.
- Обладают иммуномодулирующим действием.

Гликопептиды

Ванкомицин и тейкопланин

- Активны в отношении грам (+) аэробных и анаэробных бактерий (в т. ч. MRSA, MRSE, ARP)
- Стафилококковые инфекции при аллергии к β-лактамам.
- Катетер-ассоциированный сепсис.
- Лечение и профилактика инфекционного эндокардита у пациентов высокого риска.
- Клостридии, включая C. difficile

Недостатки гликопептидов

- Медленный бактерицидный (статический) эффект
- Частые рецидивы инфекции
- Высокая токсичность
- Низкие концентрации в СМЖ
- Высокая резистентность энтерококков (VRE)
- Не проникает через ГЭБ
- Режимы дозирования тейкопланина требуют уточнения

Оксазолиденоны

Линезолид (Зивокс)

- Первый представитель класса оксазолидинонов.
- Высокая активность в отношении грам (+) флоры, особенно стафилококков.
- Активен в отношении MRSA,MRSE, VRE, ARP.
- Биодоступность при приеме внутрь 100%.
- Практически не проникает в спинномозговую жидкость.
- Не требуется коррекции дозы у пациентов с ОПН и ХПН, находящихся на остром и хроническом гемодиализе.
- Разрешен к применению у детей с рождения.
- Применяется в дозе 600 мг х 2 (в/в и внутрь) для лечения стафилококковых инфекций (MRSA), и энтерококковых (VRE) инфекций.

Циклические липопептиды

Даптомицин (кубицин)

- Единственный представитель нового класса антибиотиков.
- Высокая активность в отношении грам (+) флоры.

- Высоко активен в отношении MRSA,MRSE.
- Септицемия, вызванная Staphylococcus aureus
- Лечение острых и подострых Staphylococcus aureus - индуцированных эндокардитов.
- Инфекции кожи и мягких тканей, вызванных Staphylococcus aureus.
- Применяется в дозе 350 - 500 мг х 1 раз в сутки методом капельной инфузии.

Глицилциклины

Тигециклин (тигацил)

- Единственный представитель нового класса антибиотиков.
- Обладает широким спектром антимикробной активности.
- Высоко активен в отношении MRSA,MRSE, VRE, ARP, Klebsiella pneumoniae, Ecsherichia coli, энтеробактерий, продуцентов БЛРС.
- Не активен в отношении Pseudomonas aeruginosa
- Применяется для монотерапии сепсиса (осложненные инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции, внебольничная пневмония тяжелого течения.).
- Ограничение возраста – применяется с 18 лет
- Начальная доза 100 мг, затем 50 мг х 2 раза в сутки методом капельной инфузии.

Тактические вопросы АМТ

- **Обоснование назначения антибактериальных и антифунгальных средств.**
- **Обоснование (алгоритм) выбора АМП при внегоспитальных и внутригоспитальных инфекциях**
- **Рекомендации по пути введения, дозированию, кратности введения АМП.**
- **Комбинированная АМТ.**
- **Критерии и сроки оценки эффективности АМТ.**
- **Длительность антибиотикотерапии.**
- **Средства «сопровождения» АМТ.**
- **Средства, не обладающие антимикробной активностью (диоксидин, натрия гипохлорид)**
- **Ротация антибиотиков в отделении, антибиотики резерва.**
- **Оригинальные и генерические АМП.**

P.S….

Людьми придумано множество лекарственных препаратов, но не забывайте, что лучшее лекарство-
это внимание и доброе слово.
Будьте добрее, будьте здоровы!