

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ. КЛАССИФИКАЦИЯ, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ. ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ V КУРСА

ЛЕКТОР:

профессор Демко Ирина Владимировна 22 ноября 2021г.

ЦЕЛЬ

Определить подходы к ведению больного с инфекционным заболеванием и сформулировать основные принципы рационального лечения бактериальных инфекций в терапевтической практике.

ПЛАН

1. **Актуальность;**
2. **Классификация антибиотиков;
характеристика препаратов по группам**
3. **Побочные эффекты антибиотиков;**
4. **Принципы рациональной антибактериальной
терапии;**
5. **Особенности применения антибиотиков у
беременных и больных с ХПН;**
6. **Эмпирическая антибиотикотерапия при
заболеваниях внутренних органов.**



«До появления антибиотиков роль врача при многих болезнях часто сводилась к созерцанию смерти»

И.А. Кассирский

АКТУАЛЬНОСТЬ

Значительная роль инфекции в патологии человека и постоянное появление новых антибиотиков определяют актуальность их целенаправленного использования во врачебной практике.

Микроорганизмы, вызывающие инфекционные заболевания у человека

- Бактерии
 - Истинные бактерии
 - Риккетсии и хламидии
 - Микоплазмы
- Грибы
- Вирусы
- Простейшие

Основные группы бактерий

- Грамположительные
- Грамотрицательные
 - Принципиальных различий в строении цитоплазматической мембраны и во внутреннем строении нет
 - **Различия касаются строения клеточной стенки**

Наиболее значимые микроорганизмы

- **Грамположительные**
 - Стафилококки (*Staphylococcus aureus* и другие)
 - Пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*)
 - Стрептококки
 - Группа А – бета-гемолитические (*S.pyogenes*)
 - Другие (*S.viridans*)
 - Энтерококки (*E.faecalis*)
- **Грамотрицательные**
 - Кишечная палочка
 - Клебсиелла
 - Гемофильная палочка
 - Синегнойная палочка

Категории чувствительности микроорганизмов

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

Бактериальные инфекции

- Внебольничные
 - Региональное сходство
 - Предсказуемость этиологии и чувствительности возбудителей
 - Эффективность антибиотиков прогнозируема
- Госпитальные (нозокомиальные)
 - Различия между медицинскими учреждениями и лечебными отделениями
 - Этиология и чувствительность возбудителей менее предсказуемы
 - Эффективность антибиотиков варьирует
 - Высокая полирезистентность

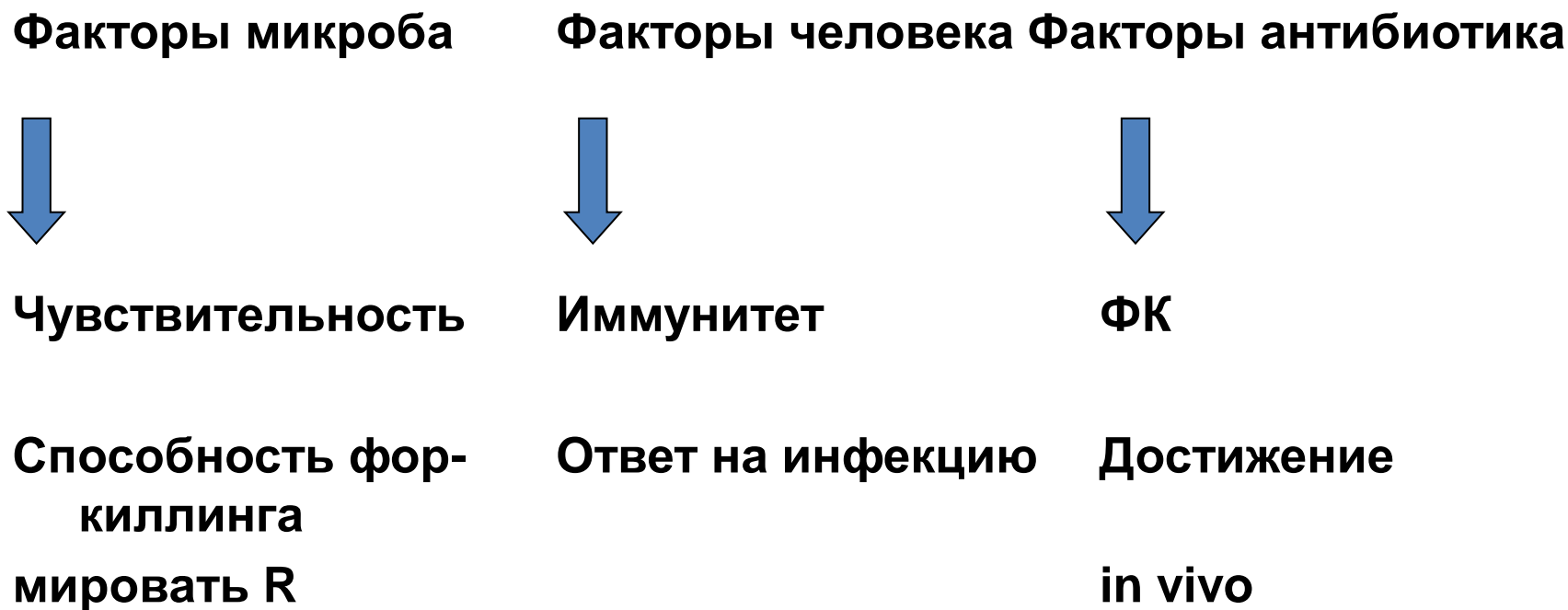
Антимикробная терапия

- Антимикробная терапия – лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы
- Эмпирическая и этиотропная терапия
- Цель антимикробной терапии – эрадикация возбудителя заболевания

Микробиологические результаты антибиотикотерапии

- Эрадикация (элиминация)
 - Исчезновение возбудителя на фоне лечения
- Персистирование
 - Повторное выделение первоначального возбудителя на фоне лечения
- Колонизация
 - Выделение новых микроорганизмов на фоне лечения без клинических признаков инфекции
- Суперинфекция
 - Выделение новых микроорганизмов при клиническом рецидиве инфекции

От чего зависит эффект антибиотиков?



Факторы, ограничивающие эффективность антибиотиков

- Низкая природная активность
 - Цефалоспорины III поколения – стафилококки
 - Карбапенемы - энтерококки
- Тканевая фармакокинетика
 - Аминогликозиды – гнойный очаг
 - Бета-лактамы - клетки
- Задержка назначения адекватной антибактериальной терапии
 - Пневмония → сепсис → СПОН → септический шок
- Неадекватный режим дозирования
 - Амоксициллин < 1 г в сутки
 - Цефуроксим < 1 г в сутки

Отличительные особенности антибиотиков как лекарственных средств

- Мишень действия – микроорганизм
- Избирательность действия на прокариотическую клетку
- Снижение активности и эффективности со временем

Проблемы резистентности к антибиотикам

Ежегодно в Европе резистентность к антибиотикам приводит к:



2 049 442 заболеваниям



25 000 смертей



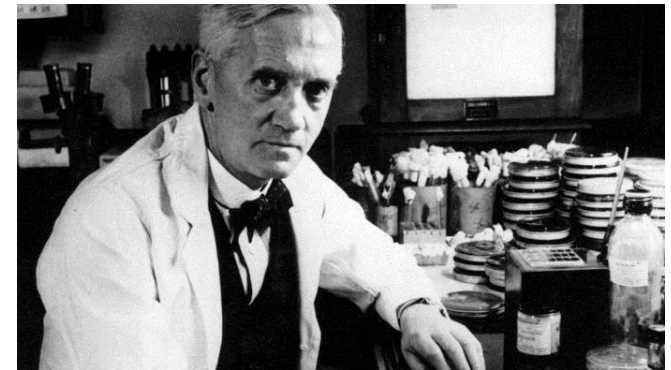
2,5 млн. дополнительных койко-дней



900 млн. дополнительных госпитальных затрат



1,5 млрд. дополнительных затрат на здравоохранение



«Неосмотрительный человек, играющий с лечением пенициллином, морально ответствен за смерть человека, погибшего от инфекции, устойчивой к пенициллину. Надеюсь, этой беды можно избежать»

А. Флеминг, 1945г.

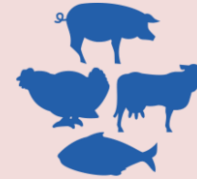
Причины антибиотикорезистентности



Необоснованно
е назначение
антибиотиков



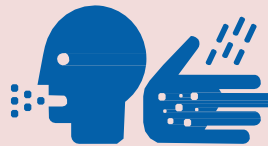
Нарушения
режима
приема
пациентами



Чрезмерное
использование
в сельском
хозяйстве



Нарушения
принципов
работы с
инфекциями в
лечебных
учреждениях

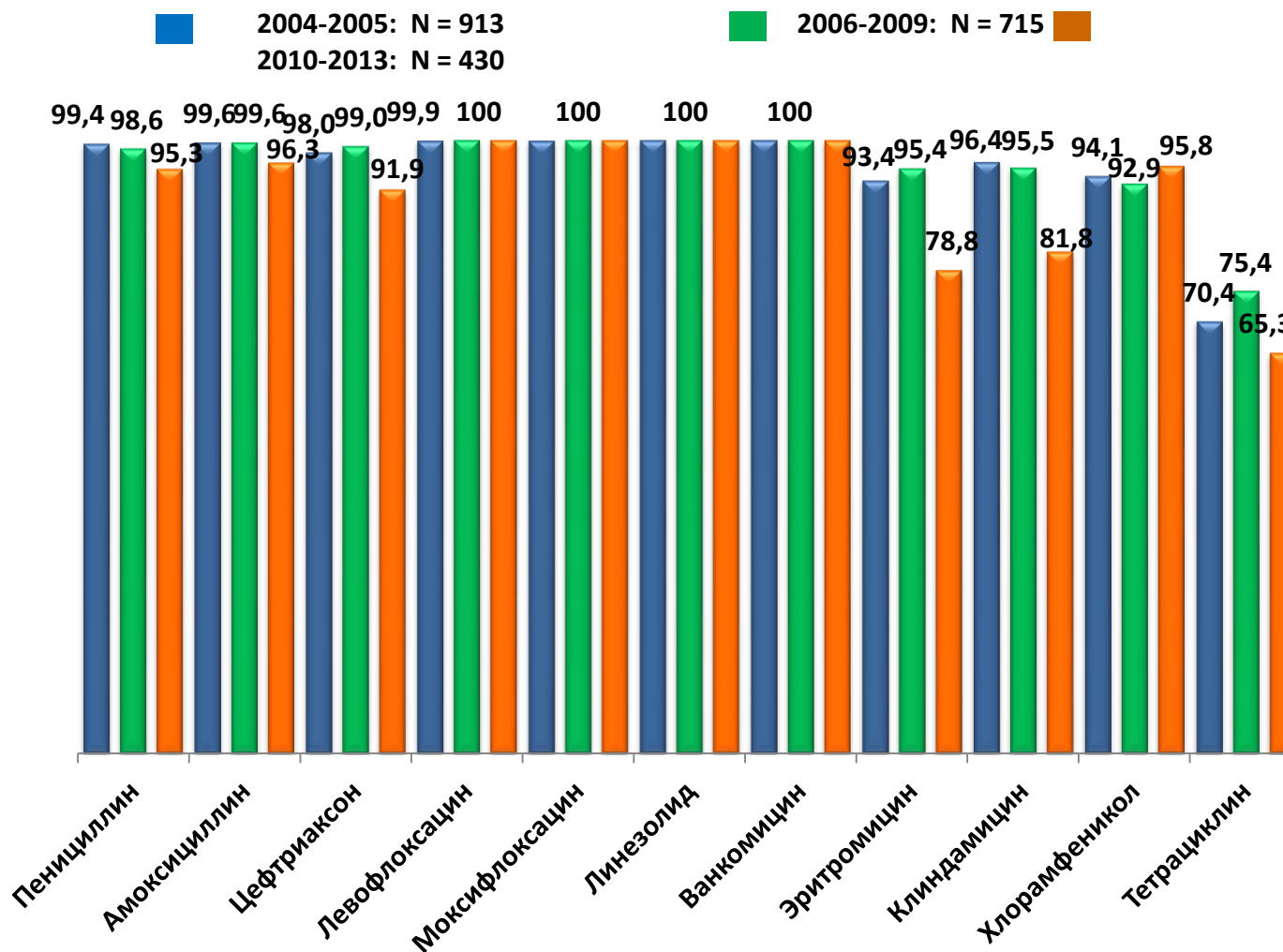


Недостаточн
ая гигиена и
санитария



Недостаточнос
ть быстрых и
удобных
лабораторных
тестов

Динамика чувствительности (%) *S.pneumoniae* в России (2004-13 гг.) согласно исследованию ПеГАС



Р.С. Козлов и соавт. КМАХ 2010 (с изменениями)
 Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В., исследовательская группа ПеГАС.
 Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2015; 17 (2), Приложение 1: 31.

Мероприятия, направленные на предупреждение распространения антибиотикорезистентности в России: создана карта антибиотикорезистентности Российской Федерации

- Минздрав России и МАКМАХ: создан интернет-ресурс AMRmap (map.antibiotic.ru) - карта антибиотикорезистентности Российской Федерации - система мониторинга антибиотикорезистентности, причем не только на уровне страны, но и на уровне регионов, городов).

AMRmap

Обсуждение Справка О проекте

AMRmap *Beta*
In vivo. In vitro. In silico.

Начать работу Экспертам

English version

AMRmap онлайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России, которая содержит набор инструментов для визуализации данных о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и распространённости основных генетических детерминант устойчивости к антибиотикам.
Для цитирования: Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т.19, №2. – С. 84-90.

База данных AMRmap включает регулярно пополняемые и обновляемые данные, накапливаемые в рамках проспективных многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). В настоящее время база данных содержит информацию о антибиотикоустойчивости >40000 клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в 52 городах РФ в 1997-2016 гг., тестирование которых проводилось в центральной лаборатории НИИАХ.

Факторы риска инфицирования антибиоткорезистентными штаммами при внебольничных инфекциях

- 1. Прием антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев**
- 2. Госпитализации в течение предшествующих 3 месяцев**
- 3. Пребывание в домах длительного ухода**
- 4. Дети младшего возраста, посещающие дошкольные учреждения**
- 5. Лечение в дневных стационарах поликлиник**
- 6. Лечение гемодиализом**

Принципы рациональной антибиотикотерапии

- Антимикробный препарат следует назначать только при наличии обоснованных показаний: наличия документированной или предполагаемой бактериальной инфекции
- При выборе антибиотика необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями
- Назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии.
- Оценку эффективности антимикробной терапии следует проводить в интервале 48–72 часа после начала лечения.
- Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине.

Рациональное использование антибиотиков предотвращает развитие резистентности микроорганизмов

Правильность позиционирования антибиотика

Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат

- Средства выбора при респираторных инфекциях
 - Устойчивость *E.coli* лимитирует эффективное использование при мочевых инфекциях
 - уступают фторхинолонам

Ко-тримоксазол, ципрофлоксацин

- Широко рекомендуются при мочевых инфекциях
 - Менее надежны при респираторных инфекциях
 - Уступают бета-лактамам

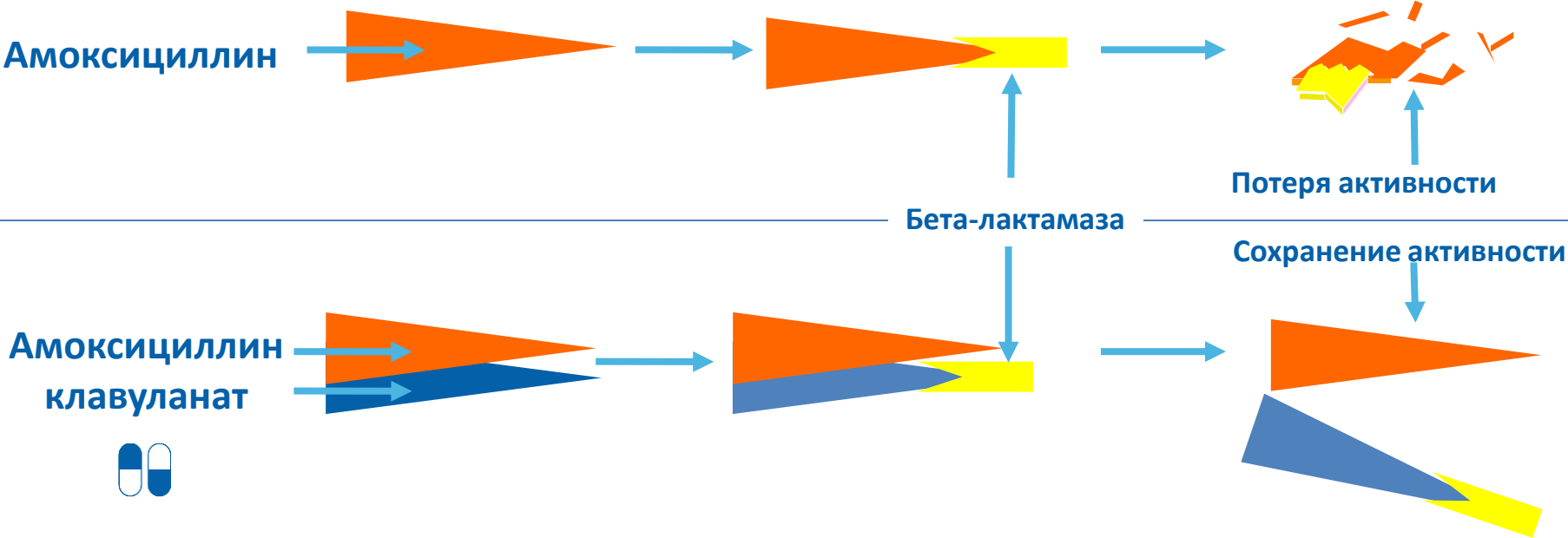
Основные группы антибактериальных препаратов

- **Бета-лактамы**
 - Пенициллины
 - Цефалоспорины
 - Карбапенемы
- **Аминогликозиды**
- **Фторхинолоны**
- **Макролиды**
- **Гликопептиды**
- **Оксазолидиноны**
- **Тетрациклины**
- **Сульфаниламиды**

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

Группы	Международное / торговое название
1. Пеницилины	
1.1. Природные	Бензилпенициллин
	Феноксиметилпенициллин
1.2. Полусинтетические с расширенным спектром активности	Оксациллин
	Ампициллин
	Амоксициллин (флемоксин солютаб)
1.3. Антисинегнойные	Карбенециллин
	Азлоциллин
	Мезоциллин
1.4. Комбинация с ингибиторами β-лактамаз	Амоксициллин / Клавулановая к-та (аугментин, амоксиклав, флемоклав)
	Амоксициллин / Сульбактам (трифамокс ИБЛ)
	Тикарциллин / Клавулановая к-та (тиментин)
	Пиперациллин / Тазобактам (тазоцин)

Амоксиклав, амоксициллин +клавуланат: защищенный амоксициллин



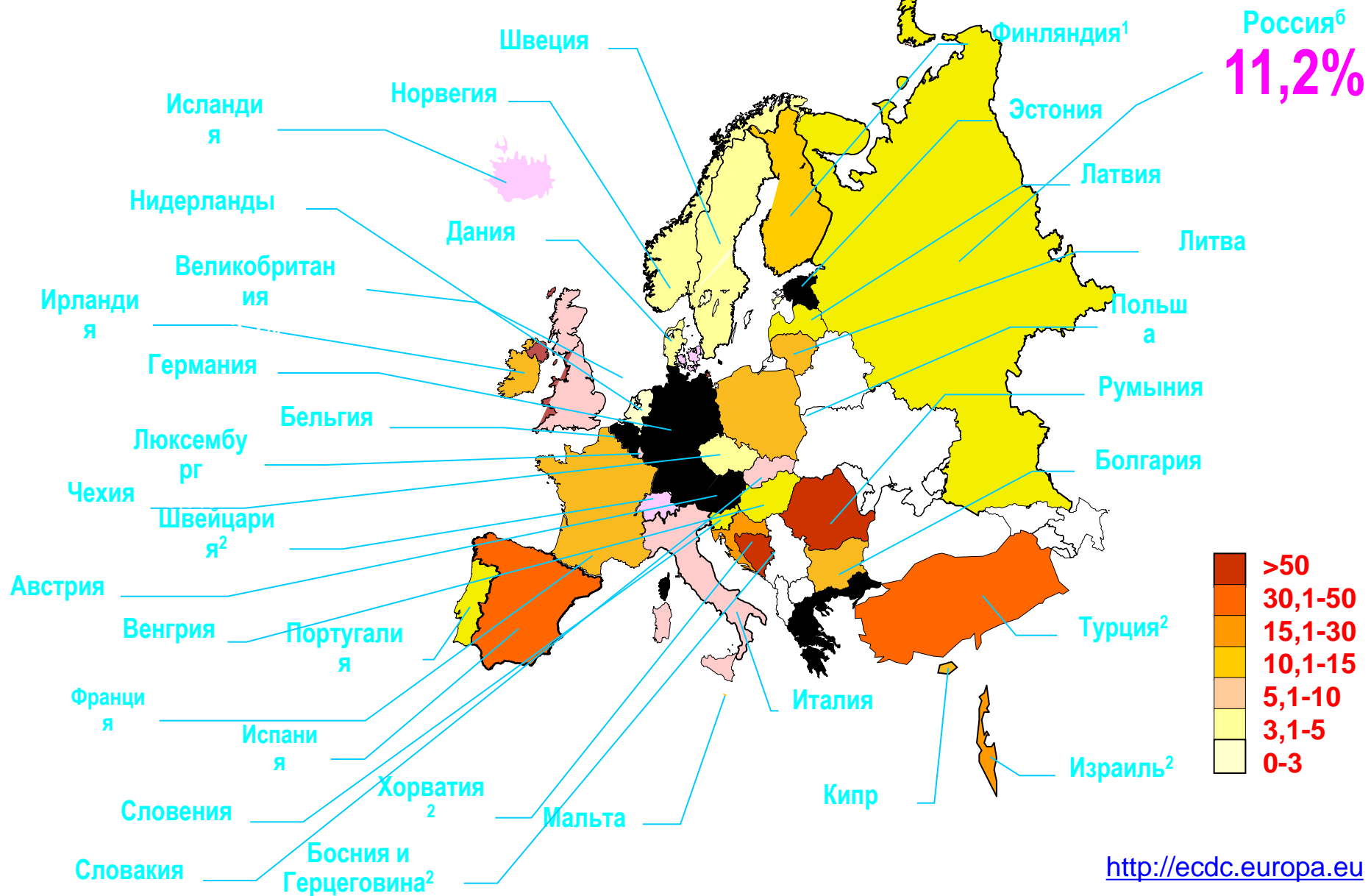
КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Пенициллины

1. Обладают бактерицидным действием;
2. Природные активны в отношении стрептококков группы ABC, пневмококков, гр (-) кокков;
3. Полусинтетика шире действуют на гр (-) флору (кишечная палочка, протей, сальмонеллы и др.)
4. Антисинегнойные действуют на синегнойную палочку
5. Комбинированные действуют на гр (+); гр (-) и устойчивы к β - лактамазам
6. Часто вызывают аллергические и токсические осложнения

НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ К ПЕНИЦИЛЛИНАМ S.

pneumoniae



Группы	Международное / торговое название
2. Цефалоспорины	
2.1 I поколение	Цефазолин (кефзол)
2.2 II поколение	Цефуроксим окситил (зиннат) Цефуроксим (зинацеф) Цефаклор (цеклор) Цефамандол (мандол)
2.3 III поколение	Цефотаксим (клафоран) Цефтазидим (фортум) Цефтриаксон Цефтибутен (Цедекс) Цефоперазон (Цефобид) Цефодизим (Модивид)
2.4 IV поколение	Цефпиром (Кейтен)

КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Цефалоспорины

1. Обладают бактерицидным действием
2. Имеют широкий спектр антимикробного действия
3. Не действуют на энтерококки и внутриклеточную флору
4. устойчивы к β – лактамазам
5. Хорошая переносимость, удобство дозирования

Парентеральные цефалоспорины III поколения

Группа IIIa

«Антистрептококковые»

Цефотаксим (клафоран)

Цефтриаксон (роцефин)

Группа IIIb

«Антипсевдомонадные»

Цефтазидим (фортум)

Цефоперазон (цефобид)

Enterobacteriaceae

+ Streptococci (= Амп)

+/- S.aureus (< Окс, ЦСИ-II)

+ P.aeruginosa

+/- Acinetobacter

Парентеральные цефалоспорины III поколения

Цефтриаксон, цефотаксим

- Госпитальные инфекции: вне ОРВИ
 - Абдоминальные: + метронидазол
- Внебольничные: препараты выбора
 - Тяжелая пневмония (+макролид)
 - Устойчивость *S.pneumoniae* 2-4%
 - Менингит (цефтриаксон)
 - Пиелонефрит
 - Устойчивость *E.coli* ~ 5%

Антипсевдомонадные: цефтазидим, цефоперазон

- только *P.aeruginosa*

Пероральные цефалоспорины

	I поколение цефалексин	II поколение цефуроксим (зиннат)	III поколение цефиксим (супракс) цефтибутен (цедекс)
Активность	немного ниже, чем у цефазо- лина	сходная	слабая против стафи- лококков и пневмо- кокков
Применение	Инфекции КиМТ (неосложн.)	Пневмония Инф. ВДП	Инфекции МВП Кишечные инфекции
Дозы	1 г 4 р/с	0,5 г 2 р/с	400 мг 1 р/с

ЧТО ТАКОЕ ЦЕФТАРОЛИН?

5 поколение цефалоспоринов

- Цефтаролин – цефалоспорин с активностью в отношении широкого спектра грам(+) и грам(-) микроорганизмов
- Бактерицидное действие цефтаролина приводит к ингибированию биосинтеза клеточной стенки бактерий, за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ).
- Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении *Staphylococcus aureus* (включая MRSA) за счет высокой аффинности к ПСБ2а и в отношении *Streptococcus pneumoniae* (включая PNSP*) из-за высокого сродства к ПСБ2х**.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕФТАРОЛИНА

- **Анти-MRSA цефалоспорин с бактерицидной активностью в отношении:**
 - многих грам(+) микроорганизмов, включая полирезистентные пневмококки, MRSA и VRSA
 - β -лактамаза-продуцирующих *H.influenzae* и *M.catarrhalis*
 - БЛРС-непродуцирующих энтеробактерий
- **Обладает высокой аффинностью к:**
 - ПСБ2а у *S.aureus*
 - ПСБ2х/2а/2b у *S.pneumoniae*
- **Не активен в отношении:**
 - *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., БЛРС-продуцирующих энтеробактерий
- **Показал активность в клинических исследованиях в отношении основных возбудителей ВП и оИКМТ (включая Пен-НЧ пневмококки, MRSA и VISA)**

Группы	Международное / торговое название
3.Карбапенемы	
	<i>Имипенем (Тиенам) Меропенем (Меронем)</i>
4.Монобактамы	
	<i>Азтреонам (Азактам)</i>
5.Аминогликозиды	
5.1 I поколение	<i>Стрептомицин Канамицин Неомицин</i>
5.2 II поколение	<i>Гентамицин</i>
5.3 III поколение	<i>Амикацин</i>
	<i>Тобрамицин</i>
	<i>Нетилмицин (нетромицин)</i>

КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Карбапенемы и монобактамы

1. Обладают бактерицидным действием
2. Активны в отношении гр(+) и гр(-) флоры, включая синегнойную палочку и энтерококки
3. Не действуют на микоплазму и внутриклеточную флору
4. Нет резистентных штаммов
5. Являются препаратами резерва для лечения тяжелых инфекций

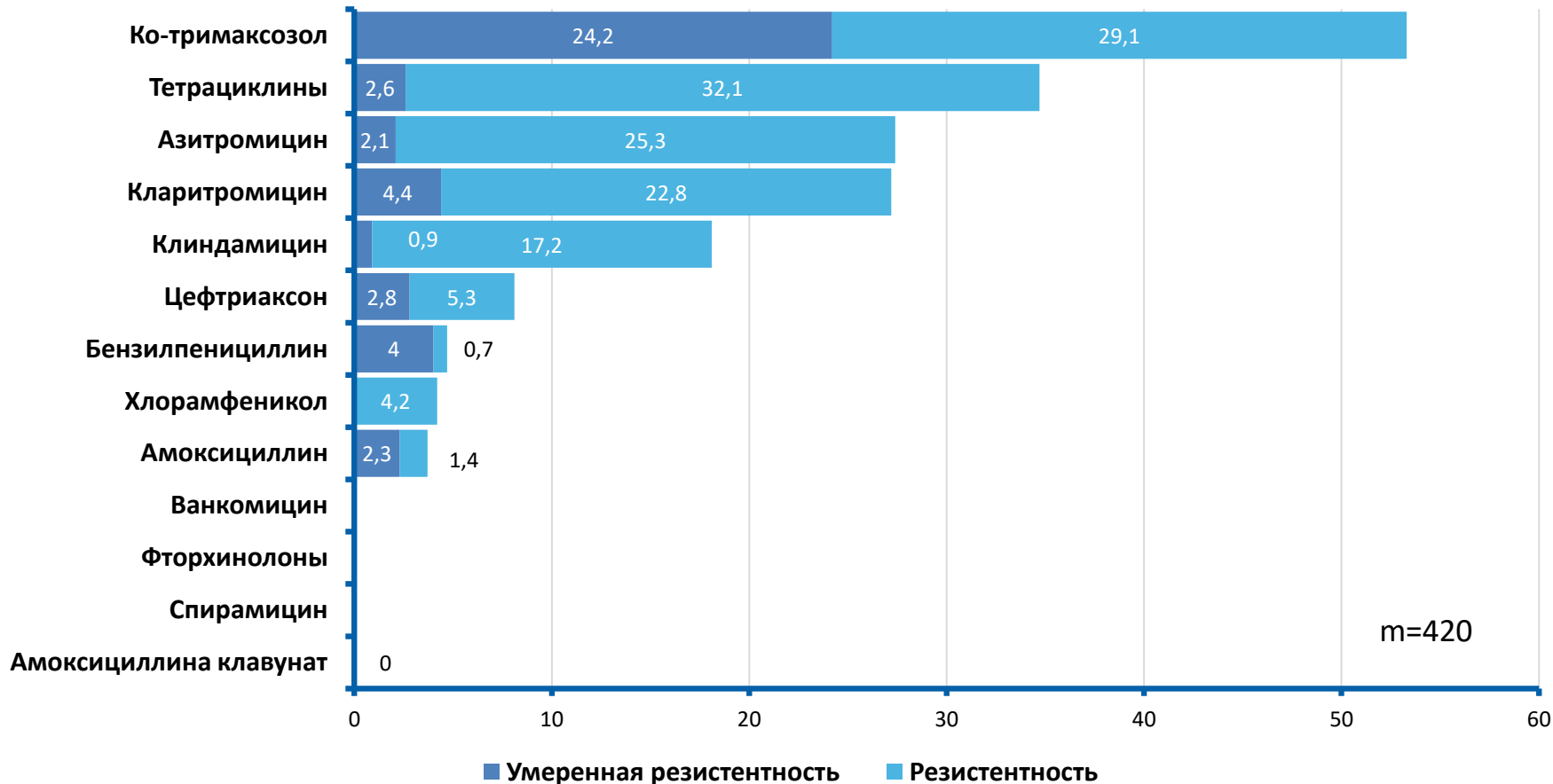
КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Аминогликозиды

1. Обладают бактерицидным действием
2. Активны (II пок) в отношении гр(-) бактерий кишечной группы, синегнойной палочки, стафилококков
3. Не действуют на стрептококки, пневмококки, энтерококки, внутриклеточную флору, анаэробы
4. Вводятся парентерально
5. Нефро – и ототоксичны

Группы	Международное / торговое название
6.Тетрациклины	
6.1 Природные	Тетрациклин
6.2 Полусинтетические	Метациклин (рондомицин)
	Доксициклин (вибрамицин, юнидокс солютаб)
7.Макролиды	
7.1 I поколение	Эритромицин
7.2 II поколение	Азитромицин (Сумамед) Спирамицин (Ровамицин) Рокситромицин (Рулид) Кларитромицин (Клацид, фромилид) Мидекамицин (Макропен)
8.Линкосамиды	
	Линкомицин (линкоцин)
	Клиндамицин (Далацин Ц)

Динамика резистентности *S.Pneumoniae* в РФ (2010-2015)



N/A NO CLSI criteria for spiramycine

КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Тетрациклины

1. Обладают бактериостатическим действием
2. Действуют на гр (+), гр(-), флору, хламидии, микоплазму
3. Высокая резистентность штаммов
4. Частые побочные эффекты

КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Макролиды

1. Действуют бактериостатически
2. Активны в отношении гр(+),гр(-),
внутриклеточной флоры
3. Новые макролиды обладают большей
активностью, более продолжительным
периодом полувыведения,
постантибиотическим эффектом,
меньшей токсичностью
4. Создают высокие концентрации в тканях

Классификация макролидов

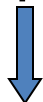
14-членные

Эритромицин

Олеандомицин

Рокситромицин

Кларитромицин



Кетолиды

(телитромицин)

15-членные
(азалиды)

Азитромицин

16-членные

Спирамицин

Мидекамицин

Джозамицин

Отличительные особенности макролидов

- Эритромицин
 - Активность не уступает современным макролидам in vitro
 - Проблемы биодоступности (лекформа!) и переносимости
- Рокситромицин (рулид)
 - Хорошая переносимость
- Кларитромицин (клацид, фромилид)
 - Самая высокая активность против Г(+) кокков и *H. pylori*
 - Проблемы переносимости
- Азитромицин (сумамед)
 - Пролонгированная ФК
 - Наибольшая активность in vitro против *Chlamydia trachomatis*
- Спирамицин (ровамицин)
 - Безопасность у беременных
- Джозамицин (вильпрафен), мидекамицин (макропен)
 - Отсутствие ККИ при респираторных инфекциях

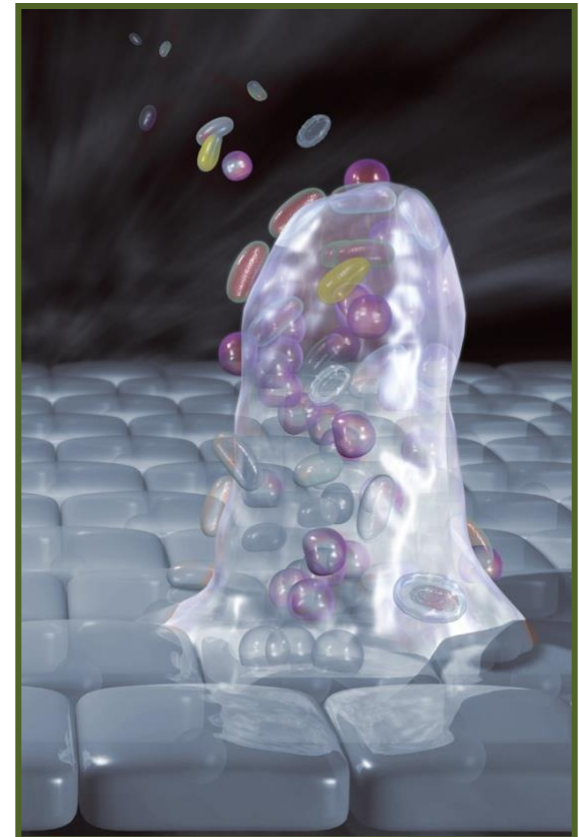
Медицинская информация

Биопленки

Биопленки – скопление микроорганизмов, которые адгезированы (прикреплены) к слизистой поверхности и заключены в образованный ими полимерный матрикс.

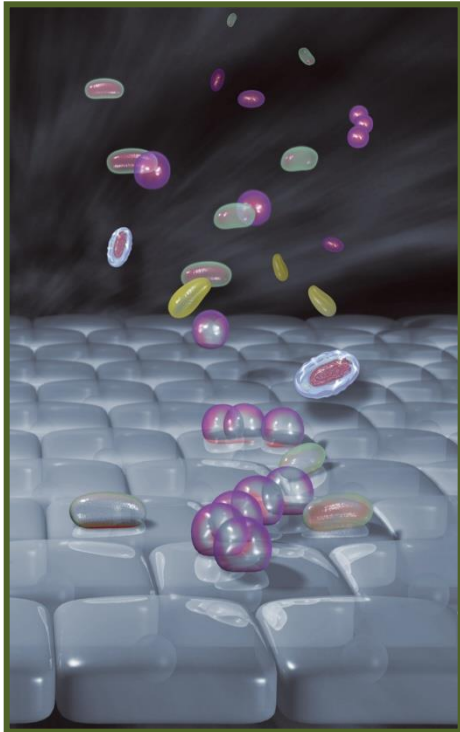
Полимерный матрикс служит защитой бактерий от внешних угроз

**Биопленки - ведущая причина
затяжного и хронического течения
заболеваний респираторного тракта**

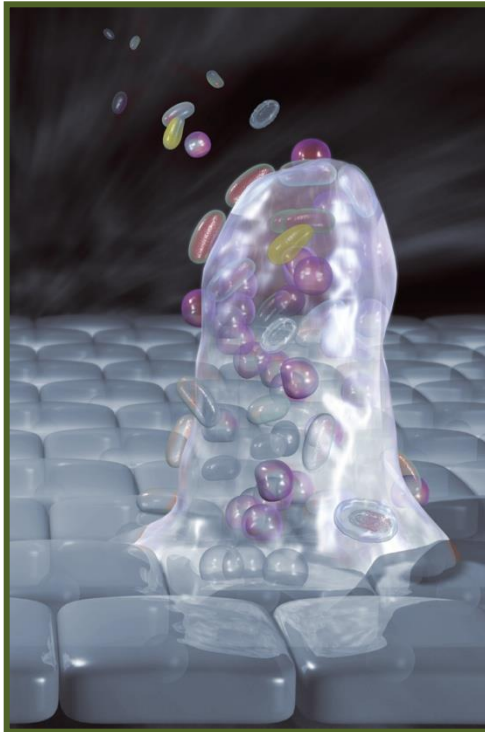


Образование биопленок патогенами

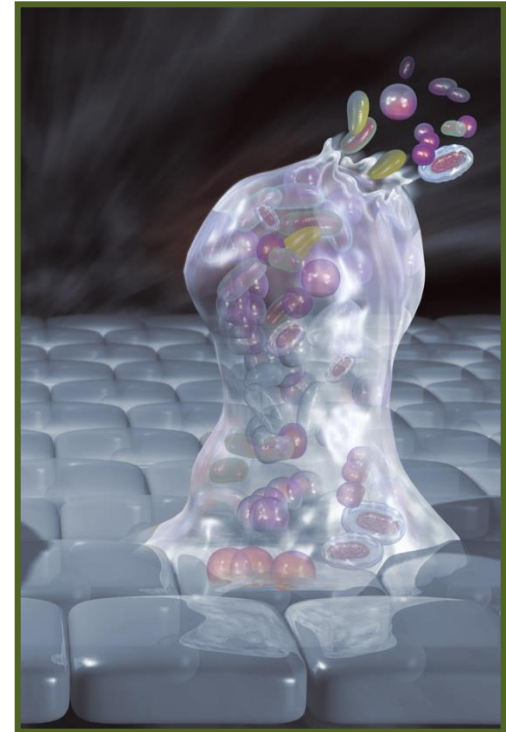
3 стадии образования биопленки



Адгезия



Организация



Отделение

Неантимикробные эффекты

Бережная защита организма со всех сторон

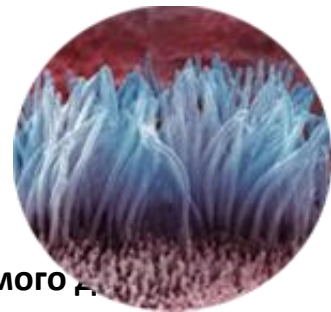
• Противовоспалительное действие

- Снижает образование провоспалительных цитокинов интерлейкинов (IL-1, IL-8 и др.), фактора некроза опухолей TNF-альфа, лейкотриена B₄, обеспечивающих скопление нейтрофилов, их переход из кровеносного русла в ткани и повреждающее действие



• Иммуномодулирующее действие

- Снижает активацию и хемотаксис полиморфонуклеарных лейкоцитов.
- Увеличивает количество противовоспалительного цитокина (IL-10), повышает фагоцитоз и усиливает активность клеток-киллеров
- Антиоксидантный эффект (ингибирование окислительного взрыва)
- Тормозит экспрессию факторов вирулентности патогенных м/о → препятствует адгезии бактерий к поверхности клеток макроорганизма



• Мукорегулирующее действие

- Снижает образование слизи и мокроты (↓ продукцию муцина)
- Улучшает ее реологические свойства
- Ингибирует выработку NO (оксида азота) альвеолярными макрофагами – значимого для купирования воспаления (у амоксициллина отсутствует!)

КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Линкосамиды

1. Действуют бактериостатически
2. Активны в отношении гр (+) кокков и неспорообразующих анаэробов
3. Перекрестная устойчивость
4. Создают высокие концентрации в костях и суставах
5. Плохо проникают через ГЭБ
6. Частое развитие антибиотико - ассоциированной диареи (псевдомембранозный колит)

Группы	Международное / торговое название
9. Гликопептиды	
	Ванкомицин (эдицин) Тайкоплагин (таргоцид)
10. Фторхлоринолы	
10.1 I поколение (нефторированные)	Налидиксовая кислота (невиграмон)
10.2 II поколение (грамотрицательные)	Ципрофлоксацин (ципролет, цифран)
10.3 III поколение «респираторные»	Спарфлоксацин (спарфло) левофлоксацин (таваник)
10.4 IV поколение «респираторные»+«анаэробные»	Моксифлоксацин (авелокс)
11. Оксазолидиноны	
	Линезолид (зивокс)

КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Гликопептиды

1. Обладают бактериостатическим действием.
2. Активны в отношении стафилококков, в т.ч. MRS-штаммов, стрептококков, пневмококков.
3. Вводятся внутривенно.
4. Проходят через ГЭБ только при воспалении оболочек мозга.
5. Часто развиваются флебиты.
6. Обладают гистаминолиберацией.

КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Фторхинолоны

1. **Хинолоны (I пок) действуют на гр(-) палочки, хорошо всасываются в ЖКТ, создают высокие концентрации в моче.**
2. **Фторхинолоны (II пок) действуют на гр. (-) флору, микобактерии, легионеллы**
3. **Фторхинолоны (III пок) действуют на пневмококки, гр. (-) и внутриклеточную флору.**
4. **Фторхинолоны (IV пок) более активны, чем фторхинолоны (III пок) и действуют на неспорообразующие анаэробы.**

Ранние фторхинолоны (с 1981 г.)

- Ципрофлоксацин (ципробай)
- Офлоксацин (таривид)
- Пефлоксацин (абактал)

- Антимикробная активность: преимущественно Грам(-)

Основное применение

- Госпитальные инфекции
 - Внебольничные инфекции
 - МВП
 - Кишечные
 - ~~Респираторные~~ – низкая антиГрамм(+)

Отличительные особенности ранних фторхинолонов

<u>Препарат</u>	<u>Особенности</u>	<u>Клиника</u>
Ципрофлоксацин	Наиболее активен	Базовый ФХ госпитальные инф. <i>P.aeruginosa</i>
Офлоксацин	Биодоступность Безопасность	Инфекции МВП Хламидиоз
Пефлоксацин	Особая ФК	Абдомин. инфекции Менингит

Современное значение ципрофлоксацина

- **Инфекции мочевыводящих путей**
 - Пиелонефрит
 - Простатит
- **Инфекции, вызванные синегнойной палочкой**
 - Муковисцидоз
 - Бронхоэктатическая болезнь
- **Госпитальные инфекции вне ОРВИ**
- **Инфекции костей**
 - Остеомиелит

Логика создания новых «респираторных» фторхинолонов в 1990-х годах

Для амбулаторной практики

- Потребность в антибиотиках, преодолевающих устойчивость *S.pneumoniae*

Для стационаров

- Усиление антиГрам(+) активности при сохранении стабильной активности против *Enterobacteriaceae*

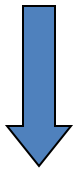
Новые фторхинолоны

1994 -1997

Спарфлоксацин

Грепафлоксацин

Тровафлоксацин



Исключены или
ограничены

1997-2007

Левифлоксацин

Моксифлоксацин

Гемифлоксацин



Широко
применяются

Новые фторхинолоны:

«Антипневмококковые» «Респираторные»

- **Левофлоксацин 1997 (FDA) 1999 (РФ)**
 - **Таваник**
 - **Внутрь и внутривенно**

- **Моксифлоксацин 1999 (FDA) 2000 (РФ)**
 - **Авелокс**
 - **Внутрь и внутривенно**

Различия между ранними и новыми фторхинолонами

- Более высокая природная активность новых фторхинолонов против грамположительных бактерий
 - *Streptococcus pneumoniae* (x 4-12)
 - *Staphylococcus aureus* (x 2-8)
 - *Enterococcus faecalis* (x 2-4)
- Более высокая природная активность против микоплазмы и хламидий (x 2-4)
- Появление у моксифлоксацина активности против анаэробных бактерий
- Активность против Грам(-) бактерий сходная
 - Перекрестная устойчивость

КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Оксазолидиноны

1. Действуют бактериостатически.
2. Активны на грам (+) кокки, в т.ч. резистентные штаммы (MRSA, пенициллиноустойчивые стрептококки, ванкомицинрезистентные энтерококки).
3. Действуют на спорообразующие (клостридии) и неспорообразующие (*B fragilis*) анаэробы
4. Хорошо всасываются в ЖКТ и могут применяться внутривенно.

Группы	Международное (торговое) название
11. Полимиксины	
	<i>Полимиксин В</i>
	<i>Полимиксин М</i>
12. Производные нитроиндазола	
	<i>Метронидазол (трихопол, метрагил)</i>
	<i>Тинидазол (фазижин)</i>
	<i>Орнидазол (тиберал)</i>
13. Производные нитрофурана	
	<i>Фурацилин</i>
	<i>фурадонин</i>
	<i>фуразолидон</i>

КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Полимиксины

1. Обладают бактерицидным действием.
2. Активны только в отношении гр.(-) палочки (*p. aeruginosa*).
3. Применяются парентерально и местно при инфицированных ранах.

НАИБОЛЕЕ ТИПИЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

- 1. Желудочная и кишечная диспепсия**
- 2. Гепатотоксичность**
- 3. Аллергические реакции**
- 4. Влияние на хрящевую и костную
ткань**
- 5. Нефротоксичность**
- 6. Ототоксичность**
- 7. Фоточувствительность**

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

- Наличие показаний к назначению антимикробных средств**
- Установление причин, препятствующих эффекту от антимикробной терапии**
- Идентификация микробов, вызывающих заболевание**
- Оптимальный выбор препарата, дозы, способа введения и схемы лечения**

ТРЕБОВАНИЯ К «ИДЕАЛЬНОМУ» АНТИБИОТИКУ

- Действие на предполагаемый или установленный возбудитель**
- Высокая концентрация в очаге воспаления**
- Низкий уровень резистентных штаммов**
- Минимальные побочные эффекты**
- Удобство применения (кратность приема, формы выпуска)**

АНТИМИКРОБНЫЙ СПЕКТР АНТИБИОТИКОВ

<i>Микроорганизмы</i>	<i>Антибиотики</i>
<i>ГР (+)</i>	<input type="checkbox"/> Бета-лактамы, макролиды респ. Ф-х
	<input type="checkbox"/> Гликопептиды, оксазолидиноны
<i>ГР (-)</i>	<input type="checkbox"/> Защищенные аминопенициллины
	<input type="checkbox"/> Цефалоспорины III, IV поколений
	<input type="checkbox"/> Карбапенемы, монобактамы
	<input type="checkbox"/> Аминогликозиды Фторхинолоны
<i>Внутриклеточные</i>	<input type="checkbox"/> Макролиды II, III поколений
	<input type="checkbox"/> фторхинолоны
<i>Анаэробы</i>	<input type="checkbox"/> Карбапенемы оксазолидиноны
	<input type="checkbox"/> Метронидазол, моксифлоксацин

АНТИБИОТИКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Противопоказаны

- Аминогликозиды
- Нитрофураны
- Сульфаниламиды
- Тетрациклины
- Хинолоны
- Ф-хинолоны
- Левомецетин

Противопоказаны при грудном вскармливании

- Метронидазол
- Сульфаниламиды
- Тетрациклины
- Хинолоны
- Левомецетин

АНТИБИОТИКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Разрешены

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Эритромицин
- Ровамицин
- Азитромицин

В случае крайней необходимости

- Ванкомицин
- Линкосамиды

АНТИБИОТИКИ ПРИ ХБП

Противопоказаны:

- Тетрациклины
- Сульфаниламиды
- Фуродонин, 5-нок, хинолоны

Разрешены в обычных дозах

- Макролиды
- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Левомецетин
- Пефлоксацин
- метронидазол

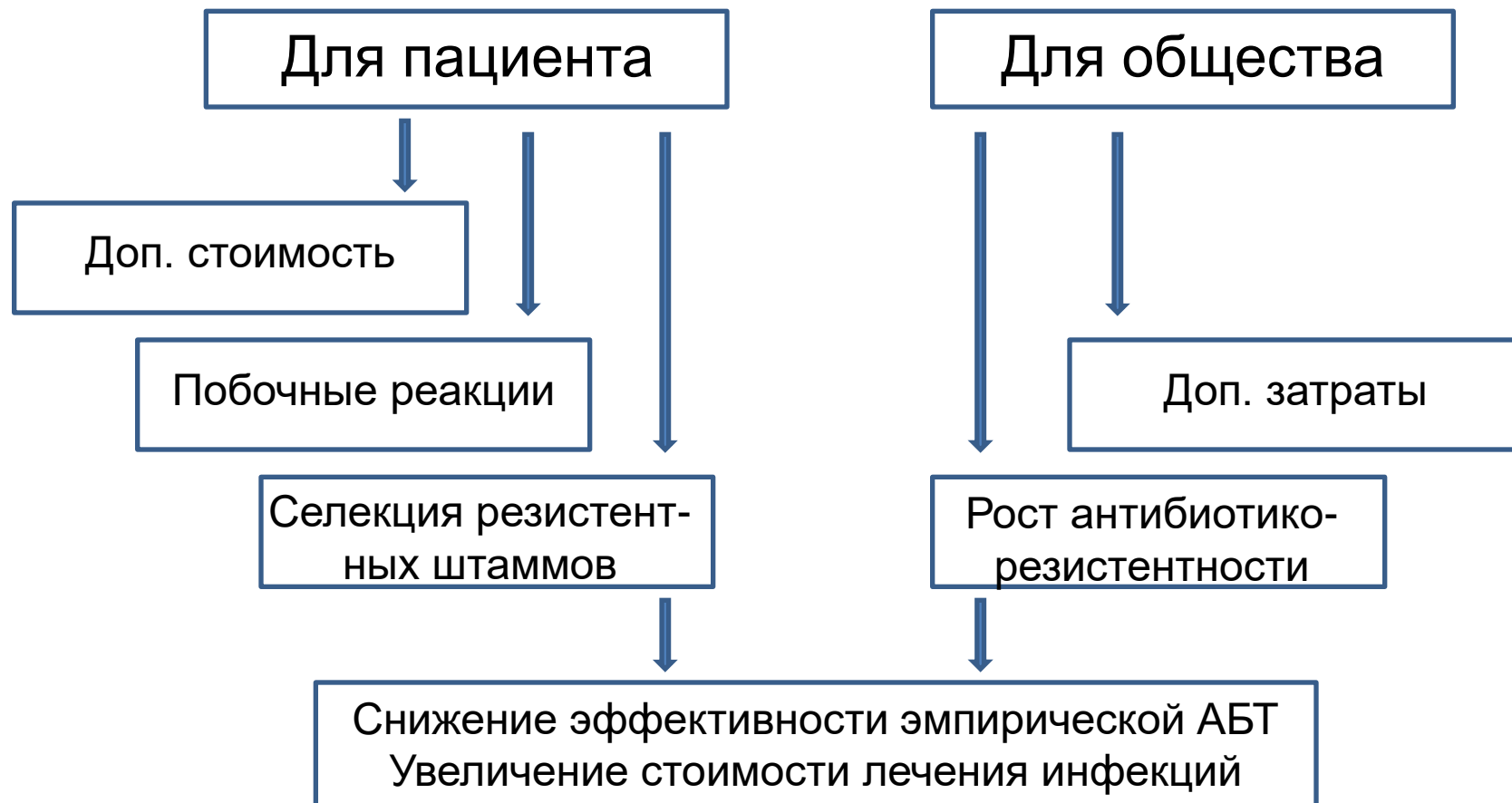
ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Внебольничная пневмония	АМО, АМО/КК, макролиды, Респ.Ф-Х
Госпитальная пневмония	АМО/КК, цеф-III, комбинация а/б, в т.ч. резервных
Обострения ХОБЛ	АМО/КК, Ф-х, макролиды, цеф -III
Инфекционный эндокардит	Пенициллины 12-24 млн/сут в/в, цеф –III или комбинация их с АГ, карбапенемы, монобактамы

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Обострение язвенной болезни (H. Pylori)	АМО + кларитромицин или метронидазол в сочетании с ингибиторами протонный помпы
Обострение холецистита	АМО/КК, цеф- III
Обострение хронического пиелонефрита	АМО/КК, Ф-х, цеф –II-III, АГ

Последствия необоснованного и нерационального применения антибиотиков



Субтерапевтические и неадекватные дозы антибактериальных препаратов



Антибиотик	Неадекватные режимы дозирования	Инфекции
Амоксициллин	250 мг с интервалом 8 часов, у детей 20–39 мг/кг в сутки	Респираторные инфекции
Амоксициллин/ клавуланат	250/125 мг с интервалом 8 часов, у детей 20–39 мг/кг в сутки (по амоксициллину) 500/125 мг с интервалом 8 часов	Респираторные и мочевые инфекции Респираторные инфекции при риске резистентных пневмококков
Цефуроксим аксетил	500 мг в сутки	Респираторные инфекции
Азитромицин	У взрослых 250 мг в сутки У детей 30 мг/кг за 3 дня	Пневмококковые и стрептококковые инфекции Стрептококковые инфекции
Кларитромицин	500 мг в сутки	Респираторные инфекции
Левифлоксацин	250 мг в сутки	Респираторные инфекции и пиелонефрит
Левифлоксацин	500 мг в сутки	Респираторные инфекции при риске полирезистентных пневмококков

Длительность антибактериальной терапии

Продолжительность антибиотикотерапии определяется:



Возбудителем



Локализацией
инфекции



Состояния
иммунной
системы



Наличия
значимых
сопутствующих
заболеваний и
осложнений



В большинстве ситуаций достаточно 5-7 дней

Исключения:

- Инвазивные инфекции *Staphylococcus aureus* с бактериемией (14-28 дней)
- «Труднодоступная» локализация инфекции - ЦНС, клапаны сердца, кость, имплант (> 14 дней)
- Инфекция глотки, вызванная б-гемолитическим стрептококком группы А (10 дней)

Критерии достаточности антибактериальной терапии

Сроки оценки адекватности антибактериальной терапии



Первоначальная – 48-72 часа

- Снижение интоксикации и лихорадки;
- Результат бактериологического исследования;
- Снижение кол-ва микробов или эрадикация.



Окончательная – Критерии достаточности терапии

- Положительная динамика симптомов инфекции;
- Отсутствие симптомов системной воспалительной реакции, стабильная гемодинамика;
- Прокальцитонин $< 0,5$ нг/мл или снижение более чем на 90%;
- СРБ < 24 мг/л или снижение более чем на 90%.

Оценка эффективности антибактериальной терапии проводится не ранее, чем через 48 часов с момента ее начала

Наша насущная задача

1. Сдерживание антибиотикорезистентности
2. Сохранение эффективных антибиотиков для будущих поколений

Выбор оптимального АП при обострении ХБ/ХОБЛ

Активность АП против ключевых
бактериальных патогенов

Устойчивость к разрушающему действию
 β -лактамаз

Низкий уровень резистентности
патогенов к АП

Оптимальная фармакокинетика

Безопасность, переносимость

Удобный режим дозирования

Алгоритм применения антибиотиков при обострениях ХБ/ХОБЛ

I. Обострение без факторов риска (простое)

- Возраст ≤ 65 лет
- ОФВ₁ $> 50\%$
- < 4 обострений/год
- Нет сопутствующих заболеваний

H. influenzae
M. catarrhalis
S. pneumoniae
C. pneumoniae
Вирусы

Амоксициллин
Макролиды II поколений
Цефалоспорины II-III пок-й

II. Обострение с факторами риска (осложненное)

- Возраст > 65 лет
- ОФВ₁ $< 50\%$
- ≥ 4 обострений/год
- Сопутствующие заболевания
- Антибиотики в последние 3мес

Группа I плюс
Klebsiella sp плюс
др. грам-отриц бактерии
↑ резистентности к
β-лактамам

Амоксициллин/клавуланат
Респираторные
фторхинолоны

III. Обострение осложненное, с риском *P.aeruginosa*

- ОФВ₁ $< 35\%$
- Частые курсы антибиотиков
- Частые курсы системных
- ГКС
- Бронхоэктазы

Группа II плюс
P. aeruginosa плюс
мультирезистентные
Enterobacteriaceae

Фторхинолоны и др.
антибиотики с
антисинежной
активностью

КОРОТКАЯ АБТ ВП - ЭТО...

Повышение комплаентности



```
graph TD; A[Повышение комплаентности] --> B[Минимизация нежелательных явлений терапии]; B --> C[Снижение риска селекции лекарственноустойчивых патогенов]; C --> D[Экономическая привлекательность];
```

Минимизация нежелательных явлений терапии

Снижение риска селекции лекарственноустойчивых патогенов

Экономическая привлекательность

*АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ
ТЕРАПИЯ ПРИ
ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ
COVID-19*

Показания к назначению антибактериальной терапии при COVID-19:

COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, **не является показанием для применения антибиотиков.**

Антибактериальная терапия назначается только **при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции**

- повышение ПКТ более 0,5 нг/мл,
- появление гнойной мокроты,
- лейкоцитоз $> 12 \times 10^9 / \text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов),
- повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%).



При развитии бактериальной инфекции вне стационара или в первые 48 ч пребывания в стационаре антибактериальная терапия соответствует таковой при внебольничной пневмонии (таблицы 1-3).

У пациентов, не нуждающихся в госпитализации, целесообразно назначение пероральных лекарственных форм.

Таблица 1. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии (ВП)

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний ¹ , не принимавших за последние 3 мес. антибиотики ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска ²	Амоксициллин внутрь	Макролид внутрь ³
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями ¹ и/или принимавшими за последние 3 мес. антибиотики ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска ²	Амоксициллин/ клавулановая кислота и др. ИЗП внутрь	РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутрь ИЛИ ЦС III ⁴ внутрь

*Примечание: ИЗП – ингибиторозащищенный аминопенициллин (амоксициллин/ клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам), РХ – респираторный хинолон, ЦС –цефалоспорин 1 ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение 2 К факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, в/в терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней. 62 Версия 12 (21.09.2021) 3 В районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам (определяется по эритромицину) следует рассмотреть возможность применения РХ. Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин); при известной или предполагаемой микоплазменной этиологии в районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения РХ или доксициклина. 4 Цефдиторен*

Таблица 2. Антибактериальная терапия нетяжелой внебольничной пневмонии в стационаре

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний ¹ , не принимавших за последние 3 мес АМП ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска ²	Амоксициллин/ клавулановая кислота и др. ИЗП* в/в, в/м ИЛИ Ампициллин в/в, в/м	РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями ¹ и/или принимавшими за последние 3 мес. АМП ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска²	Амоксициллин/клавулановая кислота и др. ИЗП* в/в, в/м ИЛИ ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтриаксон/сульбактам) в/в, в/м ИЛИ РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в ИЛИ Цефтаролин ³ в/в ИЛИ Эртапенем ⁴ в/в, в/м	

*Примечание: * ИЗП – ингибиторозащищенный аминопенициллин (амоксициллин/клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам,), ЦС – цефалоспорин, РХ - респираторный хинолон 1 ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение 2 К факторам риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней, в/в терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней 3 Предпочтителен при высокой распространенности пенициллинорезистентных *S. pneumoniae* (ПРП) в регионе или наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП 4 Использовать по ограниченным показаниям – пациенты из учреждений длительного ухода, наличие факторов риска аспирации, пожилой и старческий возраст с множественной сопутствующей патологией*

Таблица 3. Антибактериальная терапия тяжелой (пациент госпитализирован в ОРИТ) внебольничной пневмонии

1. Пациенты без дополнительных факторов риска

Рекомендованный режим: Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтаролин + азитромицин или кларитромицин.

Альтернативный режим: Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтаролин или цефтриаксон/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин

2. Пациенты с факторами риска инфицирования ПРП

Рекомендованный режим: Цефтаролин или цефотаксим² или цефтриаксон² + азитромицин или кларитромицин. **Альтернативный режим:** Цефтаролин или цефотаксим² или цефтриаксон² или цефтриаксон/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин

3. Пациенты с факторами риска инфицирования P. aeruginosa

Рекомендованный режим: Пиперациллин/тазобактам или цефепим или меропенем или имипенем + цiproфлоксацин или левофлоксацин. **Альтернативный режим:** Пиперациллин/тазобактам или цефепим или меропенем или имипенем + азитромицин или кларитромицин +/- амикацин

4. Пациенты с факторами риска инфицирования MRSA

Рекомендованный режим: 1. Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон + азитромицин или кларитромицин + линезолид или ванкомицин 2. Цефтаролин + азитромицин или кларитромицин. **Альтернативный режим:** 1. Амоксициллин/клавулановая кислота или ампициллин/сульбактам или цефотаксим или цефтриаксон или цефтриаксон/сульбактам + моксифлоксацин или левофлоксацин + линезолид или ванкомицин 2. Цефтаролин + моксифлоксацин или левофлоксацин

Таблица 3. Антибактериальная терапия тяжелой (пациент госпитализирован в ОРИТ) внебольничной пневмонии

5. Пациенты с факторами риска инфицирования энтеробактериями, БЛРС (+)
Рекомендованный режим: Имипенем или меропенем или эртапенем + азитромицин или кларитромицин Альтернативный режим: Имипенем или меропенем или эртапенем + моксифлоксацин или левофлоксацин
6. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией
Рекомендованный режим: Ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, эртапенем + азитромицин или кларитромицин Альтернативный режим: Ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, эртапенем + моксифлоксацин или левофлоксацин

Примечание: ППП – пенициллинорезистентные *S. pneumoniae*; MRSA - метициллинорезистентные *S. aureus*; БЛРС - бета-лактамазы расширенного спектра
¹ при наличии аллергических реакций немедленного типа на любой бета-лактам предпочтение нужно отдавать АБП с другой химической структурой (например, может назначаться респираторный хинолон в комбинации с линезолидом или ванкомицином).
² цефотаксим должен назначаться в дозе не менее 6 г/сут, цефтриаксон – 4 г/сут



В стационаре, с целью уменьшения нагрузки на медицинский персонал

Целесообразно использовать пероральные формы антимикробных препаратов, ступенчатую терапию (например - амоксициллин/клавулановая кислота в/в – переход на прием амоксициллина/клавулановой кислоты внутрь, цефтриаксон, цефотаксим, цефтриаксон/сульбактам в/м, в/в с последующим переходом на цефдиторен внутрь).

В случае **клинической неэффективности** или **развития нозокомиальных** (внутрибольничных) **осложнений** выбор режима антимикробной терапии необходимо осуществлять **на основании выявления факторов риска** резистентных возбудителей, результатов мониторинга антибиотикорезистентности в стационаре, анализа предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики.

Для терапии нозокомиальных (внутрибольничных) бактериальных инфекций в стационаре, в зависимости от результатов мониторинга чувствительности возбудителей нозокомиальных инфекций и результатов микробиологической диагностики у конкретного пациента, могут использоваться **следующие антибактериальные препараты**: азтреонам (в комбинации с цефтазидимом/авибактамом), имипенем/циластатин, линезолид, меропенем, пиперациллин/тазобактам, полимиксин В (только в комбинации), телаванцин, тигециклин, фосфомицин (только в комбинации), цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам, цефепим/сульбактам и др. **Выбор антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций рекомендован на основании консультации клинического фармаколога.**

Особенности антибактериальной терапии у беременных, рожениц и родильниц

Начать лечение эмпирическими антибиотиками **после постановки диагноза пневмонии** в течение 4 ч, при тяжелой пневмонии – в течение 1 ч. Пациенткам с тяжелым течением заболевания антибактериальные препараты вводятся внутривенно. При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители – *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*) предпочтительнее использовать **следующие схемы антибиотикотерапии:**

- Цефалоспорины III поколения ± макролиды;
- Защищенный аминопенициллин ± макролиды;

При третичной бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители – метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*) **обосновано назначение следующих препаратов** (в различных комбинациях)

- Цефалоспорины IV поколения ± макролиды;
- Карбапенемы;
- Ванкомицин;
- Линезолид.

К антибактериальным лекарственным средствам, противопоказанным при беременности, относятся тетрациклины, фторхинолоны, сульфаниламиды.



Особенности применения пробиотиков

Использование **пробиотических препаратов** в качестве дополнительной терапии при различных состояниях **практикуется весьма широко**, в т.ч. обсуждается их возможный благотворный эффект при лечении пациентов с COVID-19.

Однако следует отметить, что из возможных направлений применения пробиотиков при COVID-19 только их назначение во время и/или после антибактериальной терапии **для профилактики и лечения различных побочных эффектов** имеет доказательную базу. Как правило, в качестве пробиотиков используются препараты, содержащие **различные виды и штаммы бифидобактерий и лактобактерий** (в том числе МНН: Бифидобактерии бифидум и Бифидобактерии бифидум + Лактобактерии плантарум).

Важно подчеркнуть, что **применение пробиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи** достоверно более эффективно, если они назначаются как можно раньше с момента приема первой дозы антибиотика.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение бактериальных инфекций – сложная проблема, так как её исход зависит от многих факторов: тяжести воспалительного процесса, состояния макроорганизма, вирулентности возбудителей и адекватности антибактериальной терапии.

Знание классификации антибиотиков, их фармакологических особенностей позволяет повысить эффективность лечения и улучшить прогноз инфекционного заболевания.

Вопросы:

1. Какой возбудитель чаще всего вызывает пневмонию?
2. Какие антибактериальные препараты нельзя при беременности?

Литература:

1. Громнацкий Н.И. Руководство по внутренним болезням: Учебное пособие по специальности «Терапия» / авт. текста Н.И. Громнацкий. – Москва: ООО «Мед. информ.агентство», 2010. – 811 с.
2. Рациональная фармакология заболеваний органов дыхания: Рук.для практикующих врачей / под. общ. ред. А.Г. Чучалина. – М.: Литтерра, 2012. – 877 с.
3. Козлов Р.С., Дехнич А.В. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 2. – Смоленск: МАКМАХ, 2016. – 384 с.
4. Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия. Рук-во для врачей – М.: Боргес, 2012. – 436 с.
5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). /Выпуск 13, - М.: «Эхо», 2017. – 928 с.