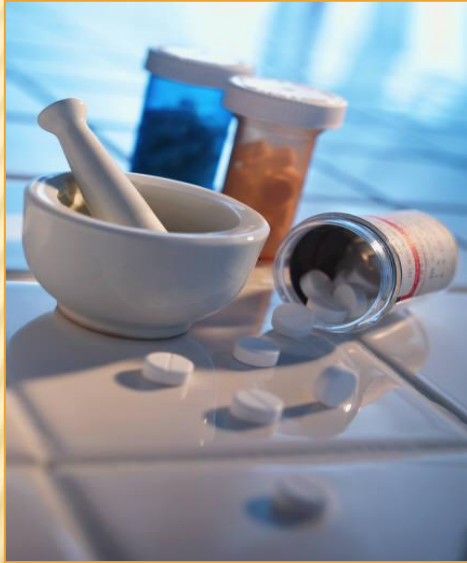


Коняева Е.И. – доц., к.м.н., зав.кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМУ

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

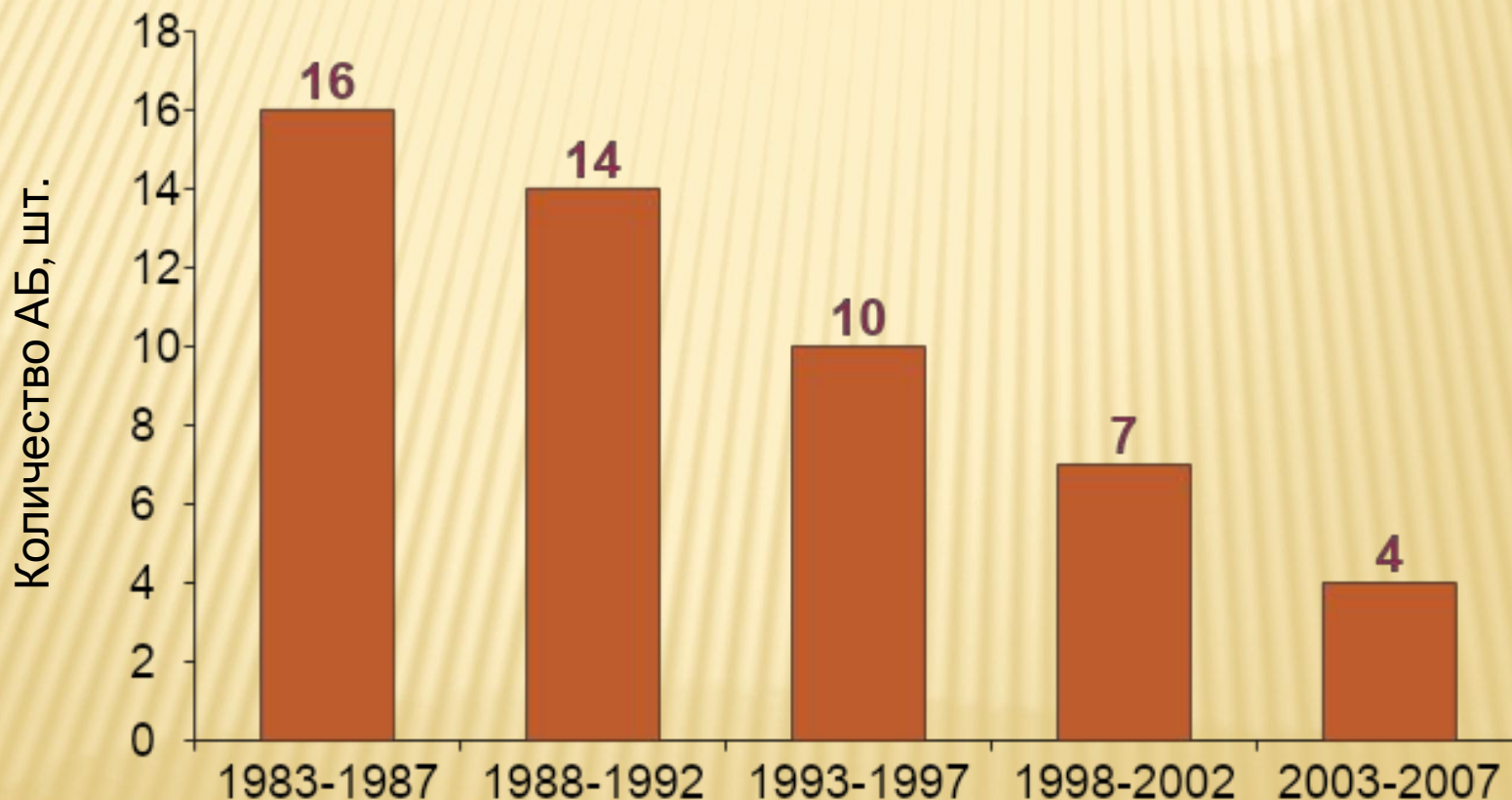
АНТИБИОТИКИ – ЭТО ОДНО ИЗ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ ОТКРЫТИЙ XX ВЕКА



- Это самые широко используемые лекарственные средства
- Благодаря АБ стало возможным лечить и вылечивать те заболевания, которые ранее были смертельными (туберкулез, менингит, скарлатина, пневмония).
- Это уникальный класс препаратов, активность которых по отношению к микроорганизмам снижается со временем.

ЗАЧЕМ НУЖНА РАЦИОНАЛЬНАЯ АБ ТЕРАПИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ?

- Количество новых антибиотиков, зарегистрированных с 1983 по 2007 гг.



Источник: FDA

ЗАЧЕМ НУЖНА РАЦИОНАЛЬНАЯ АБ ТЕРАПИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ?

Для создания нового антибиотика требуется:

- ⊙ около \$ **1 млрд.**
- ⊙ в среднем **от 12 до 15 лет** трудоемких лабораторных, экспериментальных и клинических исследований.

ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ И РЕШАТЬ КАК ТАКТИЧЕСКИЕ, ТАК И СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ:

- ❖ К **тактическим задачам** антибиотикотерапии относится рациональный выбор антибактериального препарата с наибольшим терапевтическим и наименьшим токсическим потенциалом.
- ❖ **Стратегическая задача** антибиотикотерапии может быть сформулирована как уменьшение селекции и распространения резистентных штаммов микроорганизмов в популяции.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ

- **Чувствительные**
 - рост возбудителей прекращается при терапевтических концентрациях препарата
- **Умеренно чувствительные**
 - для угнетения роста м/о требуются максимальные дозы
- **Устойчивые (резистентные)**
 - бактериостатический эффект может быть достигнут *in vitro* при высоких концентрациях, токсичными для человека
 - **Природная** (например, устойчивость вирусов к АБ)
 - **Приобретенная** (мутация отдельных штаммов и селекция устойчивых клонов или плазмидный обмен генетической информацией между бактериальными клетками)

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

М/О

- Модификация мишени действия препаратов
- Ферментативная инактивация
- Активное выведение (эффлюкс, выброс)
- Снижение проницаемости внешних структур микробной клетки (модификация пориновых каналов)
- Защита мишени (синтез белков, которые препятствуют взаимодействию препарата с мишенями действия)

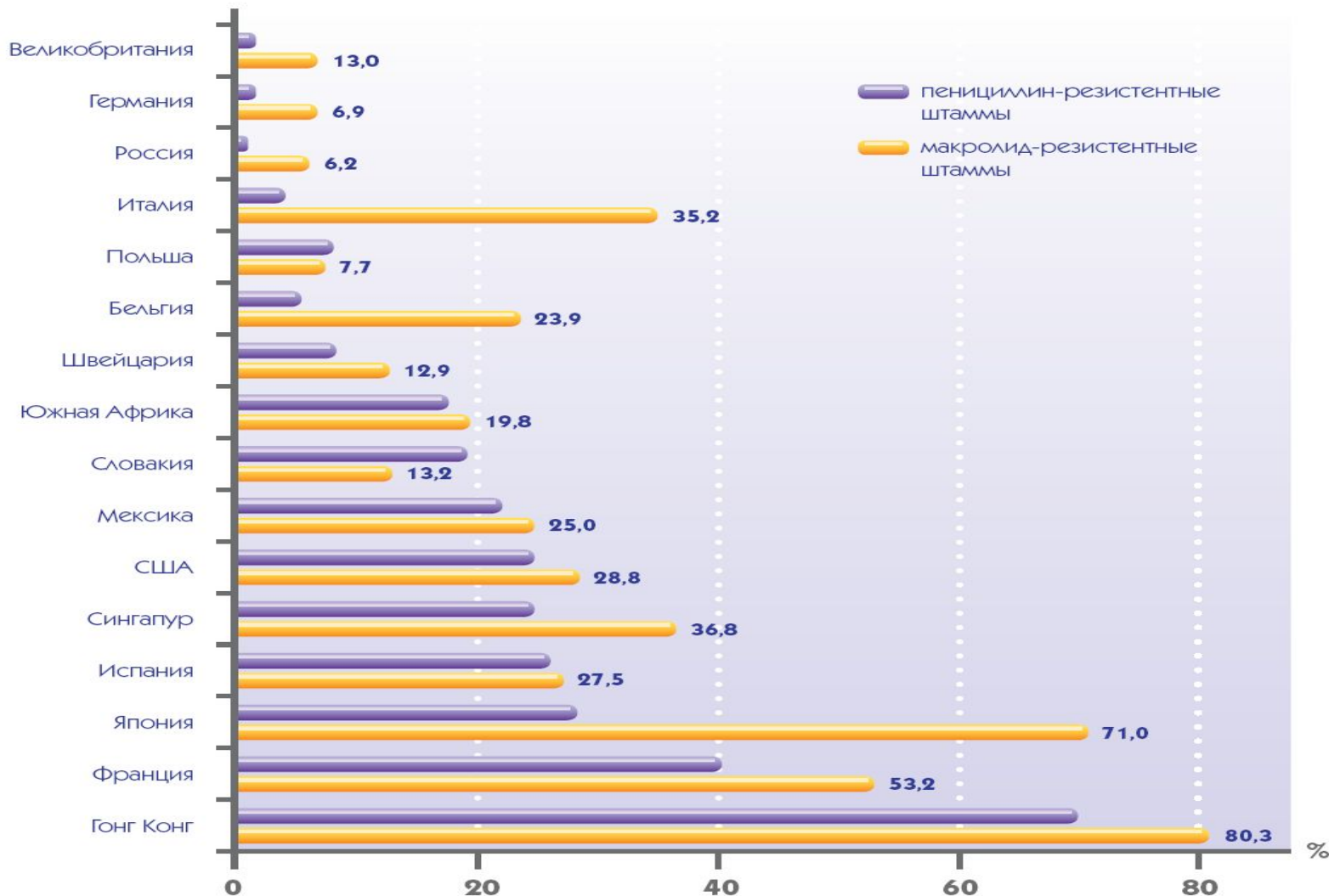
РОСТ УСТОЙЧИВОСТИ S.PNEUMONIAE В РОССИИ (23 города, 2449 штаммов)

данные представлены в апреле 2010 года
на конгрессе ECCMID в Вене, Австрия



РЕЗИСТЕНТНОСТЬ - УГРОЗА НАЦИОНАЛЬНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Распространенность
пенициллин- и макролид-резистентных штаммов *S. pneumoniae* в мире²



Антимикробная терапия бывает 2 видов:

□ Этиотропная

- Предполагает целенаправленное применение антибиотиков против установленного возбудителя .
- По сути более совершенный и наиболее предпочтительный
- НО! В клинической практике постановка бактериологического диагноза затруднена, а, иногда, и необязательна.

□ Эмпирическая

- Используется чаще
- Ключевая характеристика: **Выбор антимикробного препарата с учетом наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и наиболее вероятной чувствительности этих возбудителей к антимикробным препаратам. Четко выверенная, основанная на многочисленных клинических исследованиях с учетом этиологии заболевания и других модифицирующих факторов.**

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ▣ Независимо от вида антимикробной химиотерапии при ее планировании и проведении необходимо руководствоваться следующими принципами.

1. Точная постановка диагноза:

- ▣ локализация и степень тяжести инфекции;
- ▣ вид инфекции (бактериальная, грибковая, вирусная или др.);
- ▣ предполагаемый (или установленный) возбудитель;
- ▣ прогнозируемая (или известная) чувствительность к антимикробным препаратам;
- ▣ локальные данные о вторичной (приобретенной) резистентности возбудителя (при эмпирической терапии).

2. Обоснованность назначения антимикробных химиопрепаратов.

- ▣ Например, некоторые бактериальные и многие вирусные инфекции не требуют специфического лечения.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

3. Выбор оптимального антимикробного препарата:

- специфичность действия в отношении предполагаемого (или установленного) возбудителя, причем предпочтительны препараты с узким спектром активности;
- если предполагается (или установлено) несколько возбудителей, то следует назначать либо монотерапию препаратом, спектру активности которого они соответствует, либо адекватную комбинацию препаратов;
- комбинации назначаются также в тех случаях, когда необходимо достичь синергидного эффекта в отношении природноустойчивых к большинству антибиотиков микроорганизмов (*P.aeruginosa*, *Enterococcus spp.*) или если монотерапия ведет к быстрому развитию резистентности возбудителя (туберкулез);
- тип антимикробного действия препарата – при тяжелых инфекциях предпочтительны химиопрепараты, обладающие цидным действием;
- особенности фармакокинетики – проникновение в очаг инфекции и создание в нем терапевтических концентраций; при инфекциях, вызываемых внутриклеточными возбудителями, – способность проникать в клетки макроорганизма;
- прогнозирование возможных нежелательных реакций;
- учет особенностей пациента (возраст, масса тела, аллергологический и фармакологический анамнез, функция почек и печени, беременность

Макролиды действуют
бактериостатически



- Для достижения полной эрадикации необходимо бактерицидное действие
- Один из механизмов формирования резистентности – неполная эрадикация бактерий

КРАТКОСТЬ – НЕ ВСЕГДА СЕСТРА ТАЛАНТА

«Азитромицин можно принимать 1 раз в день, курс лечения 3-5 дней»



- Период полувыведения 40-68 часов
- Элиминация азитромицина длится 14-20 дней, концентрация в сыворотке крови ниже МИК, что обеспечивает «селекционное окно» для появления устойчивых штаммов
- А если у пациента аллергия на препарат?

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

4. Выбор рационального режима дозирования:

- разовая доза;
- кратность введения;
- путь введения.

У пациентов с инфекциями легкой и средней тяжести препараты назначаются, как правило, в среднетерапевтических дозах, предпочтительным является их пероральный прием (при условии хорошей биодоступности). При тяжелых инфекциях необходимо парентеральное, желательно в/в, введение. При угрожающих жизни инфекциях (сепсис, менингит и др) ЛС следует вводить только в/в, используя максимальные суточные дозы. При многих тяжелых формах инфекций, если первоначально антимикробные препараты вводились парентерально, после улучшения состояния пациентов можно переходить на пероральный прием. Такой режим лечения известен под названием *ступенчатая терапия*.

ВЫБОР АНТИБИОТИКА

- ▣ Активность АБ определяется минимальной подавляющей концентрацией (МПК)
- ▣ Чем меньше МПК тем, активнее АБ по отношению к определенному микроорганизму
 - ▣ “Время-зависимым” АБ нужно 1-2 МПК
 - ▣ “Доза-зависимым” АБ нужно 4 МПК

Биодоступность – часть лекарственного препарата, достигающая системного кровотока после внесосудистого введения. Выражается в процентах.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

5. Планирование сроков и методов оценки эффективности терапии.

- В большинстве случаев оценку эффективности антимикробных препаратов проводят на 2-3й день лечения. Если первоначально выбранный препарат эффективен, его необходимо назначать на полный курс в соответствии с особенностями данной инфекции. «Рекомендации» об обязательной смене химиопрепаратов каждые 5-7 дней «в целях профилактики развития устойчивости возбудителя» не имеют под собой никакой доказательной основы.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

6. Рациональное комбинирование антимикробных средств.

Соблюдение общих принципов:

- комбинация одноклассовых по действию препаратов – (бактерицидного с бактерицидным, бактериостатика с бактериостатиком) для усиления эффекта.
- Не использовать комбинацию препаратов с однонаправленной токсичностью (нефро-, гепато-, гемато- и т.д.).
- Комбинировать препараты с разным спектром действия (противоанаэробный с препаратами, неактивными в отношении анаэробов).

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

7. Рациональное комбинирование антимикробных препаратов с препаратами других фармакотерапевтических групп.

- Рациональной считается комбинация, при которой уменьшается риск возникновения побочной реакции и усиливается эффект, например, одновременное назначение антибиотика и пре-, про- и симбиотика.
- Рациональная комбинация гепатопротектора Гепабене и цефалоспоринов, особенно цефтриаксона и цефтазидима, для профилактики сладж-синдрома.
- Нерациональной комбинацией считается назначение препаратов с однонаправленной токсичностью: аминогликозиды + петлевые диуретики: усиление риска нефро- и ототоксичности.

Ряд УСТОЯВШИХСЯ ЗАБЛУЖДЕНИЙ, КОТОРЫЕ ТРУДНО ПРЕОДОЛИМЫ:

НАЗНАЧЕНИЕ АНТИГИСТАМИННЫХ ЛС «ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ АЛЛЕРГИИ К АНТИБИОТИКАМ»

- ❖ Никакие антигистаминные ЛС не могут предупредить аллергию, связанную с образованием антител. Возникшая на фоне приема антибиотиков и антигистаминных ЛС аллергическая реакция будет иметь стертую клинику и не позволит во время распознать ее и отменить препарат, что приведет к дальнейшей сенсибилизации и утяжелению последствий.
- ❖ Нельзя забывать о возможности нежелательных взаимодействий антигистаминных и антибактериальных препаратов. Так, известно, что антигистаминные препараты II поколения терфенадин и астемизол при комбинации с макролидами и противогрибковыми средствами вызывают удлинение интервала QT на ЭКГ, и приводят к развитию аритмии по типу «пируэт», благодаря фармакокинетическому взаимодействию*.

* Это послужило поводом для отмены их регистрации FDA (Food and drug administration), которая является одной из авторитетнейших организаций по вопросам безопасности ЛС в мире, в 1998-99гг.

Включение иммуномодуляторов в схемы лечения инфекционных заболеваний

- ❖ Существуют литературные данные, свидетельствующие об отсутствии пользы от применения этой группы препаратов.
- ❖ Довольно долго считалось, что все антибиотики вызывают снижение иммунитета. На сегодня существуют данные о том, что воздействие антибиотиков на иммунную систему неоднозначно и может быть негативным (угнетающим), нейтральным и позитивным (стимулирующим).
- ❖ К АБ, действующим на иммунную систему угнетающе, относятся все аминогликозиды, тетрациклины и рифампицины. Бета-лактамы АБ (все пенициллины, большинство цефалоспоринов, монобактамы) обладают нейтральным действием на иммунную систему больного.
- ❖ Макролиды, хинолоны, фторхинолоны проявляют положительное взаимодействие с иммунной системой больного по типу синергизма. Ряд бета-лактамов АБ – некоторые цефалоспорины (цефаклор, цефтотаксим, цефтазидим) и все карбапенемы выступают в роли иммуномодуляторов.

РЯД УСТОЯВШИХСЯ ЗАБЛУЖДЕНИЙ, КОТОРЫЕ ТРУДНО ПРЕОДОЛИМЫ:

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ БОЛЬНЫХ И ВРАЧЕЙ К ВИТАМИННЫМ ПРЕПАРАТАМ

- ❖ Укоренилось представление об их безвредности. Не следует забывать о вреде полипрагмазии и особенности витаминов вызывать аллергические реакции (особенно витаминов группы В), вероятности других побочных эффектов.
- ❖ Что касается частого назначения витаминов на фоне АБ терапии, то эффективность такой комбинации не доказана, как показали специальные исследования. В настоящий момент применение витаминов А и С у больных пневмонией с позиций доказательной медицины нельзя считать целесообразным.

Ряд устоявшихся заблуждений, которые трудно преодолимы:

Включение пробиотиков в схемы лечения инфекционных заболеваний

- ❖ Известно, что прием АБ потенциально опасен развитием дисбиозов. Попытка предупредить этот нежелательный эффект рекомендацией приема пробиотиков не всегда оправдана, существуют данные, что препараты, содержащие бифидобактерии и эшерихии, неустойчивы в присутствии АБ препаратов.
- ❖ Высокая антибиотикоустойчивость лактобактерий и сенной палочки (*B. subtilis*) не исключают возможности одновременного их приема с антибактериальными средствами.

ЛАКТИВ-РАТИОФАРМ~АСУТЕ: СОСТАВ

Лактив-ратиофарм

высокоэффективный, универсальный пробиотик

5 пробиотиков

+

7 витаминов

Lactobacillus bulgaricus
Lactobacillus sporogenes
Lactobacillus acidophilus
Streptococcus thermophilus
Bifidobacterium bifidum

Витамин В1
Витамин В2
Витамин В5
Витамин В6
Витамин В12
Витамин РР
Фолиевая кислота

Штаммы лактобактерий, входящих в состав продукта, хранятся в банке «ВССМ Collection» в г. Генте, Бельгия

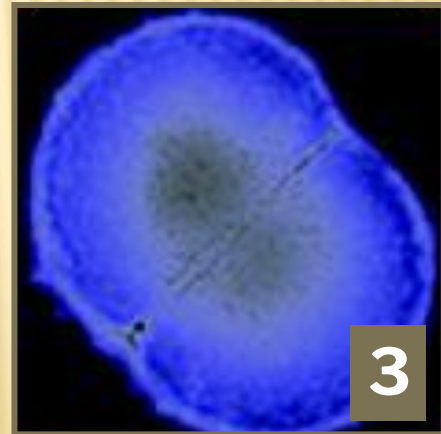
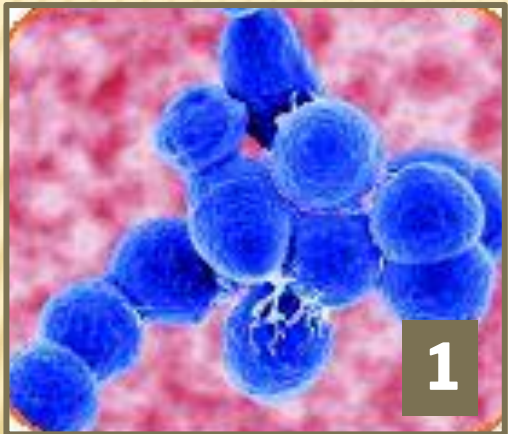
Ряд устоявшихся заблуждений, которые трудно преодолимы:

Включение антигрибковых средств в схемы лечения инфекционных заболеваний

- ❖ Комбинация антибиотика с противогрибковым средством возможна только у больных, получающих цитостатическую или противоопухолевую терапию или у ВИЧ-инфицированных пациентов. В этих случаях оправдано профилактическое назначение антимикотиков системного действия (кетоконазол, миконазол, флуконазол), но не нистатина. Последний практически не всасывается в ЖКТ и не способен предотвратить грибковую суперинфекцию иной локализации – полости рта, дыхательных или мочевыводящих путей, половых органов.

ИССЛЕДОВАНИЕ ALEXANDER PROJECT

ПОКАЗАЛО, ЧТО
ВЕДУЩИМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ИНФЕКЦИЙ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ЯВЛЯЮТСЯ:



1. *Streptococcus pneumoniae*
2. *Haemophilus influenzae*
3. *Moraxella catarrhalis*

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I ПОКОЛЕНИЯ (ЦЕФАЗОЛИН, ЦЕФАЛЕКСИН, ЦЕФАДРОКСИЛ)

- АБ для лечения пневмоний, вызванных Гр(+) кокками, малоактивен в отношении Гр (-) флоры
- Разрушаются β-лактамазами
- Растет резистентность из-за бесконтрольного применения
- Не являются препаратами 1-го ряда лечения ВП

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ

- Обладают лучшей активностью в отношении Гр (-) флоры, чем ЦФ I-II, но менее активны в отношении Гр (+) флоры
- Применяются при тяжелых инфекциях нижних дыхательных путей (тяжелая ВП и нозокомиальная пневмония)
- Разрушаются β -лактамазами (1970 год - 14 типов, 2000 год - 283 типа)
- Растет резистентность из-за бесконтрольного применения

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ: РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПО-ЯПОНСКИ



- Мутации *Haemophilus influenzae* были прямым следствием применения пероральных цефалоспоринов как препаратов первого выбора при респираторной патологии в Японии
- Чаще резистентность развивалась в том случае, если ребенок в течение 1 года до анализа получал пероральные цефалоспорины (данные из США)
- **Амоксициллин/клавуланат** тормозит процесс мутаций и именно это свойство оказалось спасительным для Америки и Европы, которые уже больше 25 лет применяют амоксициллин в качестве стартовой терапии



МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

- Серьезной и быстро растущей угрозой является распространение штаммов ряда грамотрицательных бактерий (*K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.* и др.), продуцирующих так называемые **β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)**, гидролизующие почти все β-лактамные антибиотики, за исключением карбапенемов и ингибиторозащищенных пенициллинов, в частности, амоксициллин/клавуланат

ЧТО ПРЕДПОЧЕСТЬ: ЗАЩИЩЕННЫЕ АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ ИЛИ ЦФ III ?

**β -лактамазы расширенного спектра –
быстро растущая и плохо осознаваемая угроза**

Л.С. Страчунский

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

👤 Клиническая микробиология антимикробной химиотерапии • 2005, Том 7, № 1

Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae

David L. Paterson, MD, PhD

The American Journal of Medicine (2006) Vol 119 (6A), S20–S28

**Широкое назначение ФХ и ЦС приводит к
росту полирезистентности**

-
- Решая вопрос о завершении антимикробной терапии, прежде всего, следует исходить из клинических данных, т.е. основной критерий окончания терапии в большинстве случаев – клиническое улучшение или выздоровление.
 - Кроме того, по возможности необходимо принимать во внимание микробиологические показатели. Полнота эрадикации возбудителя имеет большое значение, например при стрептококковом тонзиллофарингите и инфекциях МВП.

ПРИ ОТСУТСТВИИ ЭФФЕКТА ОТ ПРОВОДИМОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ СЛЕДУЕТ ПОПЫТАТЬСЯ ОТВЕТИТЬ НА СЛЕДУЮЩИЕ ВОПРОСЫ:

- *Правильно ли поставлен диагноз инфекционного заболевания?*
- *Правильно ли выбран антимикробный препарат (или комбинация препаратов)?*
- *Не ослабляется ли эффект антимикробного препарата другими назначенными ЛС?*
- *Не присоединилась ли суперинфекция?*
- *Не сформировался ли абсцесс?*
- *Нет ли инородного тела?*
- *Не вызвана ли лихорадка самим антимикробным препаратом (лекарственная лихорадка)?*

ЗАМЕНА ОДНОГО АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА ДРУГИМ ОПРАВДАНА В СЛЕДУЮЩИХ СИТУАЦИЯХ:

- при неэффективности препарата (если исключены другие возможные факторы неэффективности терапии);
- при развитии угрожающих здоровью или жизни пациента нежелательных реакций, которые вызваны именно антимикробным препаратом;
- при применении препаратов с кумулятивной токсичностью, для которых установлены лимитированные сроки длительности назначения (например, аминогликозиды, хлорамфеникол).

При этом к замене препаратов надо подходить осмысленно, не по принципу «не действует этот – назначим другой», а с учетом всех особенностей клинической картины заболевания и характеристик антимикробных препаратов

ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ПНЕВМОНИЕЙ

Основные группы антибиотиков, которые могут быть использованы (в ранжированной последовательности):

- полусинтетические пенициллины;
- **полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой (Аугментин™);**
- цефалоспорины;
- макролиды;
- аминогликозиды I-III поколений (применение гентамицином нежелательно в связи с отсутствием чувствительности пневмококка к антибиотику);
- производные метронидазола;
- в отдельных случаях тяжелого течения с угрозой для жизни – фторхинолоны (детям старше 12 лет).

ГРУППЫ -ЛИДЕРЫ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ГРУППЕ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ (111 КАРТ)



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦЕФТРИАКСОНА

□ Всего 61 случай!

□ Цефтриаксон в 2009 г. назначали при:

- остром бронхите – 11
- ХОЗЛ - 4
- тозиллите -1
- ларингите – 1
- отите -1
- гайморите – 1
- ангине и аппендиците – 2
- Антибиотикопрофилактике в гинекологии - 6
- ОРЗ, фурункулезе, флегмоне - 2,
- ОРВИ – 2

□ Среди осложнений цефтриаксона: **смерть больного** (интраоперационное введение при онкогинекологической операции), **псевдомембранозный колит**, **кожные ПР**, в том числе, тяжелые.

ЦЕФТРИАКСОН

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

- Наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий – *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Proteus spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *M.morganii*), грамположительных кокков – стрептококков и пневмококков (в том числе штаммов, устойчивых к пенициллину).
- Умеренно активен в отношении стафилококков.
- Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки, *P.aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

Показания:

- Внебольничная пневмония.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с линкозамидами или метронидазолом), нетяжелые госпитальные интерабдоминальные инфекции.
- Гнойный менингит.
- Острая гонорея.
- Генерализованный сальмонеллез.
- Послеоперационные инфекции кожи и мягких тканей.
- Острый средний отит

ЦЕФТРИАКСОН

□ Способ применения и дозы в/в или в/м

Внебольничные инфекции	1г	1 р/сут
Госпитальные инфекции	2г	1 р/сут
Менингит	2г	2 р/сут
Острая гонорея	250 мг (в/м)	однократно

- У детей 30-50 мг/кг/сут в 1 введение, при тяжелых инфекциях – 80 мг/кг/сут,
- при менингите – 100 мг/кг/сут в 2 введения.

ЦЕФТРИАКСОН

- В 2007г. американское агентство по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) сообщило об изменениях в разделе «безопасность» инструкции к цефтриаксону. Было дано описание возможного риска, связанного с **одновременным применением цефтриаксона и препаратов кальция**.
- Описаны случаи **смертельных реакций** в результате выпадения кальцийцефтриаксонового преципитата в легких и почках у новорожденных детей. Некоторые из этих случаев имели место при введении цефтриаксона и препаратов кальция **разными путями и в разное время**.
- **Вследствие этого**

нельзя смешивать цефтриаксон с растворами, содержащими кальций, типа раствора Рингера. Одновременное применение цефтриаксона с кальцием противопоказано даже через разные инфузионные линии. Должно пройти не менее 48 часов между получением последней дозы цефтриаксона и введением препаратов, содержащих кальций.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!
