

# Антибиотики

Михайлова М.В.

Клинический фармаколог

СПб МАПО

# Антимикробные препараты (АМП)

Лекарственные препараты, природного или искусственного происхождения, обладающие избирательной активностью в отношении микроорганизмов

(бактерий, вирусов, грибов, простейших)

# Бета-лактамыные антибиотики

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы  
азтреонам

# Пенициллины

- **Бензилпенициллин** до 20-30 тыс. ЕД в сутки, на 6 введений
  - Стрептококковые инфекции (сепсис, инфекционный эндокардит (нативного клапана), рожа, ИКиМТ)
  - Менингококковые инфекции (менингит)
  - Клостридиальные инфекции (газовая гангрена)
- **Оксациллин** 8-12 г в сутки, на 6 введений
  - Стафилококковые инфекции (ИОХВ, кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, инфекционный эндокардит (у наркоманов), менингит, сепсис)
- **Ампициллин** 8-12 г в сутки, на 6 введений
  - Энтерококковые инфекции (*E. faecalis*): сепсис, эндокардит, ИМП

# Ингибиторзащищенные бета-лактамы

---

Амоксициллин / клавуланат  
Амоксициллин / сульбактам  
Ампициллин / сульбактам



Внебольничные инфекции  
различной локализации

Периоперационная  
профилактика  
в абдоминальной хирургии

Пиперациллин / тазобактам  
Тикарциллин / клавуланат  
Цефоперазон / сульбактам



Госпитальные инфекции  
различной локализации

# Цефалоспорины

## I поколение

- цефазолин

## II поколение

- цефуроксим

## III поколение

- цефотаксим, цефтриаксон,
- цефтазидим, цефоперазон

## IV поколение

- цефепим

Цефоперазон/сульбактам

Грам (+)

Грам (-)

# Показания для применения цефалоспоринов I - II поколения

---

- Периоперационная профилактика в хирургии

## Цефазолин

- Доказанные или предполагаемые стафилококковые инфекции при невысоком риске MRSA
  - (катетер-ассоциированный сепсис, эндокардит, мастит, инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов)

## Цефуроксим

- Не тяжелые внебольничные инфекции кожи и мягких тканей, дыхательных и мочевыводящих путей

Не назначать при госпитальных инфекциях !

# Цефалоспорины III поколения

---

Цефотаксим

Цефтриаксон



Высокая активность против пневмококков и Грам(-)

Тяжелые внебольничные инфекции различной локализации

Не применять при госпитальных инфекциях

Цефтазидим

Цефоперазон



Высокая активность против *P.aeruginosa* и Грам(-)

Тяжелые госпитальные инфекции различной локализации при подтвержденной или вероятной этиологической роли *P.aeruginosa*  
Фебрильная нейтропения

Рост резистентности госпитальных штаммов Грам(-) бактерий (БЛРС)



# Цефалоспорины IV поколения

---

## Цефепим

- В отношении Гр (+) сходен с цефалоспоридами I – II
- В отношении Гр (-) сходен с цефалоспоридами III
- Сохраняет эффективность против некоторых резистентных к ЦСIII энтеробактерий
- Активен против *P.aeruginosa* (= цефтазидиму)

Режим дозирования: 2 г в сутки на 2-3 введения

# Цефоперазон / сульбактам

---

- Расширение клинической активности цефоперазона на штаммы Грам(-) бактерий, продуцирующих БЛРС и устойчивых к незащищенным цефалоспорином III
- Возможность применения при госпитальных инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*
- Проявление клинической активности против анаэробов
- – возможность применения в режиме монотерапии при смешанных инфекциях (интраабдоминальные, гинекологические, раневые инфекции)  
Режим дозирования: 4 г в 2 введения

# Современное значение карбапенемов

---

## ■ Эмпирическая терапия в ОРИТ

- Тяжелый сепсис, НПивл (APACHE >15 баллов)
- Панкреонекроз
- Посттравматический и послеоперационный менингит (меропенем)

## ■ Этиотропная терапия

- Гр (-) бактерии, продуценты БЛРС (*Klebsiella* spp., *Enterobacter*)
- *Acinetobacter* spp.
- *P. aeruginosa*, устойчивые к ЦС III—IV

## ■ Устойчивы к карбапенемам

- MRSA
- *Enterococcus faecium*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- Гр(-) бактерии, продуцирующие металло-беталактамазы
- *P. Aeruginosa* – 40%

# Карбапенемы

## ■ Имипенем

более активен против энтерококков и стафилококков

- Клинического значения не имеет

- Режим дозирования: 0,5-1 г в 3-4 введения

## ■ Меропенем

более активен в отношении *P. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*

- Клинически значимое преимущество

*Особые показания:*

- Менингит
- *P. aeruginosa*

- Режим дозирования: 1 г в 3-4 введения

# Карбапенемы: эртапенем

---

- Не Антипсевдомонадный карбапенем
    - *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* природно устойчивы
  - Активность против Грам(+), Enterobacteriaceae и анаэробов сходна с имипенемом
  - Позиционирование:
    - Тяжелые внебольничные и ранние послеоперационные нозокомиальные инфекции вызванные Enterobacteriaceae - продуцентами БЛРС
- Режим дозирования: 1 г 1 раз в сутки

# Применение аминогликозидов

---

---

Резистентность Грам(-) бактерий к аминогликозидам:

гентамицин, тобрамицин > нетилмицин > амикацин

## Гентамицин

- Стафилококковые инфекции
  - (в комбинации с оксациллином или ванкомицином)
- Энтерококковые инфекции
  - (в комбинации с ампициллином или ванкомицином)

## Амикацин

- Инфекции, вызванные *P. aeruginosa*
  - ( в комбинации с антисинегнойными бета-лактамами)

- Нетилмицин

- (при ХПН, слуховых и вестибулярных расстройствах)

# Побочные эффекты аминогликозидов

---

Гентамицин = Тобрамицин = Амикацин > Нетилмицин

## Нейротоксичность

- Нейромышечная блокада - усиливается при одновременном применении с анестетиками и миорелаксантами, большим количеством цитратной крови
- Усиливают проявления паркинсонизма, миастении
- При интравентрикулярном введении – вентрикулит

## Нефротоксичность (12 - 15%)

- Ранние проявления: Энзимурия, Глюкозурия,
- Поздние проявления: Повышение мочевины и креатинина, реже ОПН

## Ото- и вестибулотоксичность (3 - 15%)

- Гентамицин - преобладание вестибулярных расстройств
- Канамицин, Амикацин, Тобрамицин - слуховые расстройства

## ■ Предрасполагающие факторы

- Концентрации выше терапевтических, длительное применение, повторные курсы
- Наличие ХПН, дегидратация, гиповолемия, возраст
- Комбинация с амфотерицином В, ванкомицином, цефалоспоридами, фуросемидом, НПВС

# Требования к режиму дозирования аминогликозидов

- стремление к достижению максимальных концентраций в пределах терапевтического диапазона при достаточно длительных интервалах между введениями
- Оптимальным является болюсное введение всей суточной дозы однократно внутривенно в виде короткой инфузии:
  - Амикацин 10 - 15 мг/кг/сут
  - Гентамицин 3 - 5 мг/кг/сут
  - Нетилмицин 4 - 6 мг/кг/сут
  - Тобрамицин 3 - 5 мг/кг/сут

однократное введение всей суточной дозы аминогликозидов не менее эффективно и более безопасно, чем многократное введение



# Фторхинолоны

## Ранние Преим. Гр(-)

- Ципрофлоксацин  
+ синегнойная палочка  
+ стафилококк
- Офлоксацин  
+ стафилококк
- Пефлоксацин  
(менингит, ИЖВП, ХПН)

Госпитальные инфекции

## Новые Гр (-), Гр (+)

- Левофлоксацин  
+ стрептококк
- Моксифлоксацин  
+ стрептококк, анаэробы

Тяжелые внебольничные инфекции

- Стафилококк (в т.ч. MRSA)  
Левофлоксацин = Моксифлоксацин = Ципрофлоксацин = Офлоксацин
- Enterobacteriaceae (перекрестная резистентность)  
Ципрофлоксацин > Левофлоксацин > Моксифлоксацин > Офлоксацин
- P. aeruginosa Ципрофлоксацин >> Левофлоксацин > Офлоксацин

# Фторхинолоны

Препарат	Режим дозирования	Суточная доза (мг/сут)
Ципрофлоксацин	400 - 600 мг 2 – 3 раза в сутки	800 - 1200(1600)
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки	800
Пефлоксацин	400 мг 2 раза в сутки	800
Левифлоксацин	500 - 1000 мг 1 - 2 раза в сутки	1000
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки	400

# Гликопептиды

---

## Ванкомицин

Спектр активности:

- резистентные Гр (+) MRSA, ARE
- анаэробы (+ Clostridium difficile)

Недостатки:

- Медленное бактерицидное действие
- Низкие концентрации в тканях, ликворе
  - Субклиническая эффективность (ИЭ)
  - Рецидивы инфекции
- Переносимость и токсичность
- Резистентные энтерококки
- Стафилококки со сниженной чувствительностью
  - Документированный неуспех терапии

Режим дозирования: 30-40 мг/кг/сут, не более 2 г/сут через 12 часов, продолжительность введения не менее 1 часа.

# Побочные эффекты Ванкомицина

---

- Гипотония
- Анафилаксия
- Псевдомембранозный колит
- Кожные реакции
- Лекарственная лихорадка
- Флебиты
- Нефротоксичность
- Ототоксичность
- Red-neck / red-man syndrome (синдром красной шеи )  
Обусловлен выбросом гистамина при быстром введении ванкомицина.  
Не является показанием для отмены препарата.

## Профилактика:

- Антигистаминные препараты перед введением
- Медленное, дробное введение
- Использование очищенных препаратов
- Коррекция гиповолемии, сердечной недостаточности
- Избегать комбинаций с нефро- или ототоксичными препаратами
- Желательно мониторирование концентрации в крови

# Оксазолидиноны

---

## Линезолид

### Спектр активности:

- резистентные Гр (+) в том числе и к Ванкомицину (MRSA, VISA, VRE)
- анаэробы (кроме Clostridium difficile)

### Отличия:

- Отсутствует перекрестная резистентность с антибиотиками других групп
- Обладает лучшей фармакокинетикой и переносимостью
  - Биодоступность - 100%
  - Эффективно проникает в ткани

**Режим дозирования:** 600 мг (в/в или внутрь) через 12 ч

# Макролиды

---

- **Streptococcus**
  - Активность высокая
  - Устойчивость умеренная, но выше чем у пенициллина
  - Различия между препаратами минимальны и клинически не значимы
- **Chlamydia, Mycoplasma**
  - Активность высокая
  - Различия между препаратами минимальны и клинически не значимы
    - Резистентность не документирована
- **Staphylococcus MS** при непереносимости бета-лактамов
- **Haemophilus influenzae**
  - Активность низкая, вероятность достижения эффекта незначительна

# Эритромицин vs. современные макролиды

<u>Параметр</u>	<u>Азитро</u>	<u>Кларитро</u>	<u>Спиро, Джоза</u>
■ Спектр	≈ Эри	≈ Эри	≈ Эри
■ Уровень акт-ти	≈ Эри	≈ Эри	≈ Эри
■ Эритро-R штаммы	R	R	S – R
■ Стабильность	> Эри	> Эри	> Эри
■ Биодоступность	> Эри	> Эри	> Эри
■ Дозирование	1 кр.	2 кр.	2 - 3 кр.
■ Безопасность	> Эри	> Эри	> Эри

## • Побочные эффекты макролидов

Эритро > Кларо > Джоза > Азитро = Спира = Мидеко = Рокситро

- Стимуляция моторики ЖКТ (эритромицин > азитромицин > спирамицин)
- Гепатит, холестаз (эритромицин)
- Тромбофлебит при в/в введении
- Лекарственные взаимодействия

# Клиническое применение макролидов

---

## Основные показания

- Тяжелая внебольничная пневмония в комбинации с бета-лактамами (Ц II - III, АКК)
  - Эритромицин или
  - Кларитромицин или
  - Азитромицин или
  - Спирамицин
- Урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз
- Легионеллез
- Эрадикация *H. pylori* (Клар)
- Токсоплазмоз (Спир, Клар, Рокс, Азитро)
- Периодонтит (Спирамицин)
- Профилактика эндокардита (при непереносимости пенициллинов)
- Дифтерия, коклюш



# Линкозамиды

---

Клиндамицин превосходит Линкомицин по уровню антибактериальной активности и биодоступности

## ■ Спектр активности:

- Грам(+) (кроме MRSA и энтерококков),
- анаэробы (устойчивость *Bacteroides* spp. 15-30%)

## ■ Показания:

- Нетяжелые стафилококковые и стрептококковые инфекции
- Некротизирующие инфекции мягких тканей
- Инфекции костей и суставов
- В сочетании с бета-лактамами при абдоминальных инфекциях и легочных нагноениях (эмпиема, абсцесс)

# Тетрациклины

---

Доксициклин превосходит Тетрациклин по биодоступности, длительности действия и переносимости

- Современное применение ограничено ростом устойчивости микроорганизмов
- Препараты выбора при хламидийных и микоплазменных инфекциях
- В сочетании с бета-лактамами при эмпирической терапии воспалительных заболеваний органов малого таза

# Метронидазол

---

---

## Спектр активности

- Анаэробы
- *Helicobacter pylori*
- Простейшие

## Показания

- Анаэробная инфекция предполагаемая или подтвержденная:
- Периоперационная профилактика в абдоминальной хирургии
- Интраабдоминальные и инфекции органов малого таза
- Инфекции НДП (аспирац. пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого)
- Инфекции ЦНС (менингит, абсцесс мозга)
- Инфекции полости рта
- Псевдомембранозный колит

## Антианаэробной активностью обладают

Ингибиторзащищенные пенициллины (Т/К, А/К)

Карбапенемы

Ванкомицин

Линезолид

Линкозамины

Моксифлоксацин

# Старые антибиотики

- Полимиксины (колистин, полимиксин В)
- Фосфомицин
- Ко-тримоксазол
- Фузидиевая кислота