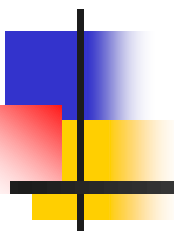


# Клиническая фармакология антибактериальных и синтетических противомикробных средств



И.И. Ольшанская

Доцент кафедры клинической  
фармакологии с курсом ДПО

# ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПРОЕКТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Центр  
клинической  
фармакологии и  
фармакотерапии

И



Кафедра  
клинической  
фармакологии



**#ДОКТОР  
ДОЛЖЕН  
ЗНАТЬ**



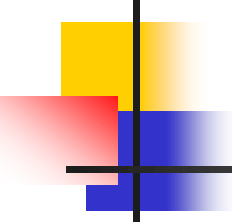
*Instagram*

**@klinika\_baturina**

# 10 принципов рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

- 1. Антимикробный препарат следует назначать только при наличии обоснованных показаний: **наличия документированной или предполагаемой бактериальной инфекции** (кроме ограниченных случаев антибиотикопрофилактики).
- 2. Выбор оптимального режима антибактериальной терапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика, это подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии.
- 3. При выборе антимикробного препарата **необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей** и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями.

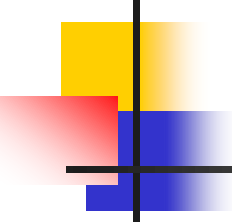
# 10 принципов рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике



---

- 4. Избегать назначения антимикробных препаратов низкого качества и с недоказанной эффективностью.
- 5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств.
- 6. **Оценку эффективности антимикробной терапии следует проводить в интервале 48–72 часа после начала лечения.**
- 7. Объяснять пациентам вред несоблюдения предписанного режима антибактериальной терапии и опасности самолечения антибиотиками.

# 10 принципов рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике



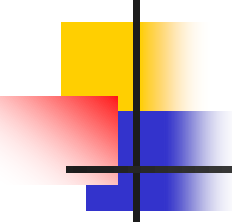
---

- 8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения антимикробного препарата (препарат, суточная доза, кратность приема, длительность применения).
- **9. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы по этиологической диагностике инфекций.**
- 10. Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине.



---

# Антибактериальные средства



## Основные группы противомикробных средств, рекомендованные к включению в формуляр

---

- Беталактамы антибиотики
- Аминогликозиды
- Фторхинолоны
- Макролиды
- Гликопептиды
- *Ко-тримоксазол, левомецетин, тетрациклины, метронидазол*



# Беталактамыны антибиотиктери

---

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Ингибитор-защитенные препараты





# Пенициллины

---

- Пенициллины являются первыми АБС, разработанными на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Они относятся к обширному классу  $\beta$ -лактамных антибиотиков ( $\beta$ -лактамов). Общим в структуре этих антибиотиков является четырехчленное  $\beta$ -лактамное кольцо.  $\beta$ -лактамы составляют основу современной химиотерапии, так как занимают ведущее или важное место в лечении большинства инфекций.



# Пенициллины

---

- Естественные пенициллины
- Полусинтетические пенициллины
  - *Аминопенициллины*
  - *Пенициллиназостабильные*
  - *Антипсевдомонадные препараты*



# Механизм действия

---

- Мишень действия пенициллинов - пенициллиносвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана - биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.
- Поскольку пептидогликан и пенициллиносвязывающие белки отсутствуют у млекопитающих, специфическая токсичность в отношении макроорганизма для  $\beta$ -лактамов нехарактерна.



# ОБЩИЕ СВОЙСТВА ПЕНИЦИЛЛИНОВ

---

1. Бактерицидность.
2. Хорошее распределение
3. Короткий период полувыведения.
4. Выведение через почки.
5. Низкая токсичность.
6. Широкий диапазон дозировок.
7. Наличие оральных лекарственных форм.
8. Перекрестная аллергия.



# Фармакокинетика

---

- Бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин вводятся только в/м. Медленно всасываясь из места инъекции, создают более низкие, по сравнению с натриевой и калиевой солями бензилпенициллина, концентрации в сыворотке крови. Оказывают пролонгированное действие (объединяются под названием «депо-пенициллины»).  
Терапевтические уровни бензилпенициллин прокаина в крови сохраняются в течение 18-24 ч, а бензатин бензилпенициллина - до 2-4 нед.



# Естественные пенициллины

---

- Показания к применению:

- внебольничные инфекции легкой, средней тяжести и тяжелые

*Пневмония, синусит, средний отит – при доказанности пневмококковой этиологии*

*Рожистое воспаление, тонзиллофарингит.*

*Эндокардит – при доказанности стрептококковой этиологии.*

- Анаэробные инфекции.
- Менингит.
- Сифилис.
- Актиномикоз.



# Естественные пенициллины

---

- Технологии применения: *бензатина бензилпенициллин (бициллин-1, ретарпен, экстенциллин)*
- Тонзиллофарингит (*StrA*), рожистое воспаление – 1,2-2,4 млн ЕД однократно в/м (дети 20 тыс ЕД/кг)
- Профилактика ревматизма, рецидивирующей рожи – 1,2-2,4 млн ЕД 1 раз/мес в/м
- сифилис – 2,4 млн ЕД каждые 5-7 дней в/м (2-3 инъекции)



# Аминопенициллины

---

- Ампициллин
- Амоксициллин
- *Streptococcus spp.*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterobacteriaceae*
- *H.influenzae*
- *H.pylori*
- *Listeria monocytogenes*
- *Neisseria meningitidis*
- Анаэробы
- Боррелии





# Фармакокинетика

---

- наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин (75% и более). Наиболее высокую степень всасывания (93%) имеют специальные растворимые таблетки (*флемоксин солютаб*).
- хуже всасывается ампициллин (35-40%), причем пища значительно уменьшает его биодоступность



# Ампициллин & Амоксициллин

---

всасывание

40%

< 80%

в/в (в/м)

внутри

циркуляция в крови

до 6 часов

до 8 часов

противомикробная активность

↑ *Listeria*  
*monocytogenes*

↑ *Streptococcus*  
*pneumoniae*



# Аминопенициллины

---

- Показания к применению:
  - Внебольничные инфекции респираторного тракта легкой, средней тяжести и тяжелые
  - Внебольничные инфекции мочевыделительного тракта
  - Эндокардит.
  - Менингит.
  - Инфекционные диареи.
  - Эрадикация *H.pylori*.
  - Профилактика эндокардита.



# Аминопенициллины

---

- Побочные эффекты:

- «ампициллиновая»  
(макулопапулезная) сыпь  
неаллергической природы

*фактор риска – инфекционный  
мононуклеоз*

- диспепсия
- кандидоз

# Ингибитор защищенные препараты

- Амоксициллин + клавулановая кислота
- Ампициллин + сульбактам

*Внебольничные  
инфекции*

*Хирургическая практика*

- Тикарциллин + клавулановая кислота
- Пиперациллин + тазобактам

*Госпитальные  
инфекции*

# Ингибитор защищенные препараты

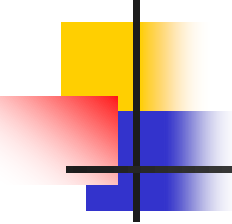
- высокая активность в отношении грамотрицательной и грамположительной микрофлоры, синтезирующей широкий спектр  $\beta$ -лактамаз (кроме *MRSA*, *Enterococcus spp.*, *P.aeruginosa*)
- подавляют ко-патогены верхних дыхательных путей, жизнедеятельность которых снижает эффективность лечения БЛА
- используются как альтернативные средства при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, в т.ч.в стоматологии
- эффективны при анаэробных инфекциях



# Ингибитор защищенные препараты: ко-амоксиклав

---

- Показания к применению:
  - инфекции ДП, МВП, ЖВП
  - инфекции костей, суставов, кожи и мягких тканей (включая раневую инфекцию после укусов и диабетическую стопу)
  - смешанные инфекции (септический аборт, акушерский сепсис, интраабдоминальные инфекции)
  - периоперационная профилактика



# Ингибитор защищенные препараты: ко-амоксиклав

---

- Ограничения:
  - гиперчувствительность к бета-лактамам
  - наличие в анамнезе желтухи и нарушения функции печени (*клавулановая кислота*)
  - инфекционный мононуклеоз





# Ингибитор защищенные препараты: ко-амоксиклав

---

- Технологии использования:
  - периоперационная профилактика 1,2 в/в за 30-60 мин до операции
  - перорально – 0,375-0,625 3 р/день или 40 мг/кг в сутки по амоксициллину; 1,0 2 р/день
  - в/в 1,2-2,4 3-4 р/день

# Лекарственные взаимодействия



- Пенициллины нельзя смешивать в одном шприце или в одной инфузионной системе с аминогликозидами ввиду их физико-химической несовместимости.
- При сочетании ампициллина с аллопуринолом возрастает риск «ампициллиновой» сыпи.

# Лекарственные взаимодействия



---

- Пероральные пенициллины могут понижать эффективность пероральных контрацептивов за счет нарушения энтерогепатической циркуляции эстрогенов.
- Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его канальцевой секреции.

# Пиперациллин + тазобактам



Флаконы с лиофилизатом для приготовления раствора для в/в введения:

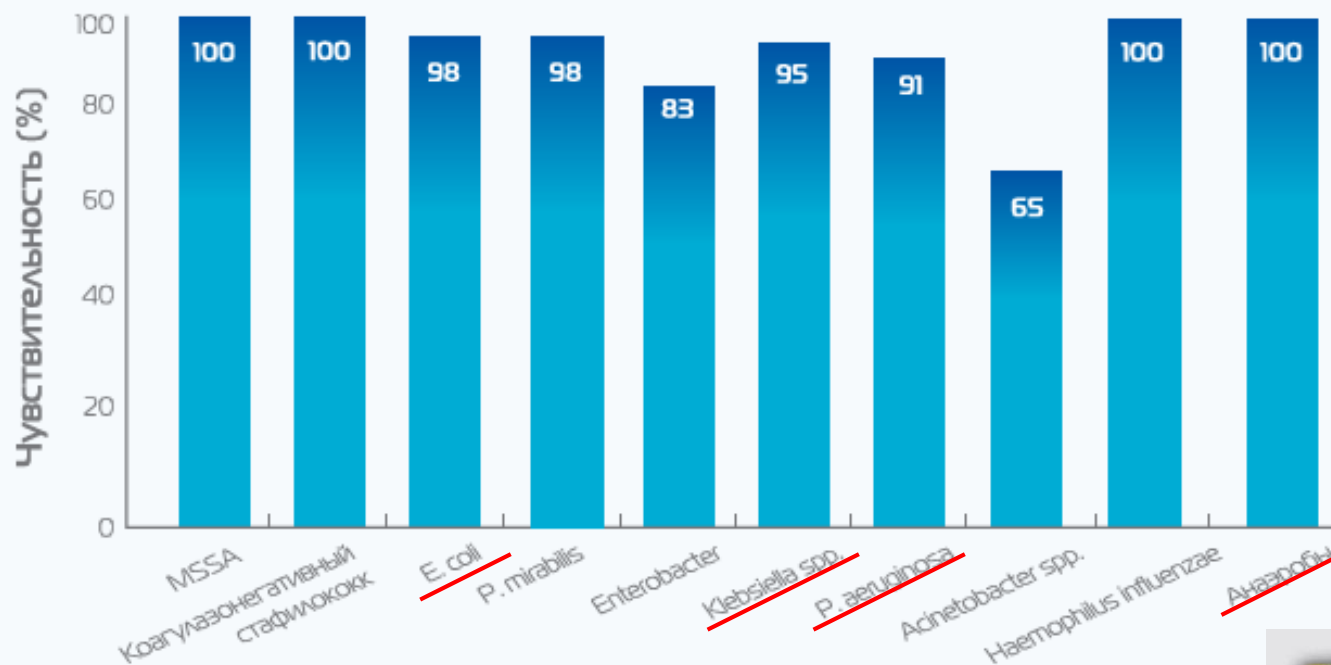
+ пиперациллин — 2 г  
тазобактам — 0,25 г

Флаконы с лиофилизатом для приготовления раствора для в/в введения:

+ пиперациллин — 4 г  
тазобактам — 0,5 г



## Чувствительность ТАЗОЦИНА в отношении основных возбудителей нозокомиальных инфекций<sup>2-5</sup>



БЛРС\* - бета-лактамазы расширенного спектра

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, Смоленск, 2007
2. Rhomberg P.R. et al. Int J Antimicrob Agents. 2004, 23: 52-59
3. Rhomberg P.R. et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2003, 47: 365-372
4. Rhomberg P.R. et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004, 49: 273-281
5. Aldridge K.E. et al. Antimicrob Agents Chemother 2003, 47:148-150

# Тиментин

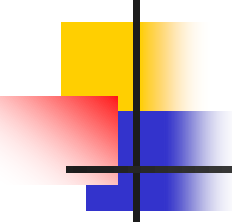


## ТИКАРЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ (*Тиментин*)

- Представляет собой комбинацию антисинегнойного карбоксипенициллина - тикарциллина, более активного, чем карбенициллин, с клавуланатом в соотношении 30:1. В отличие от ингибиторозащищенных аминопенициллинов действует на *P.aeruginosa* и превосходит их по активности в отношении ряда нозокомиальных штаммов энтеробактерий.

## Спектр активности

- Грам(+) кокки: стафилококки (включая PRSA), стрептококки, энтерококки (но уступает по активности ингибиторозащищенным аминопенициллинам).
- Грам(-) палочки: семейство *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacterspp.*, *Serratia* spp. и др.);
- *P.aeruginosa* (но не превосходит тикарциллин);
- неферментирующие бактерии - *S.maltophilia* (по активности превосходит другие  $\beta$ -лактамы).
- Анаэробы: спорообразующие и неспорообразующие, включая *B.fragilis*.



# Тиментин – показания для применения

---

- инфекции мочевыводящих путей,
- абдоминальные инфекции,
- инфекции органов малого таза,
- кожи и мягких тканей,
- костей и суставов,
- сепсис, вызванные чувствительными микроорганизмами.



# Цефалоспорины

---

- Цефалоспорины I
  - *цефазолин* *цефалексин*
- Цефалоспорины II
  - *цефуроксим* *цефуроксима*  
*аксетил*
- Цефалоспорины III
  - *цефотаксим* *цефиксим*
  - *Цефтриаксон* *цефтибутен*
  - *цефоперазон*
  - *цефтазидим*
- Цефалоспорины IV
  - *Цефепим*
- **Цефалоспорины V**
  - *Цефтаролин*
  - *Цефтобитрол*


Ограниченный спектр активности, в основном грамположительная флора

Широкий спектр активности

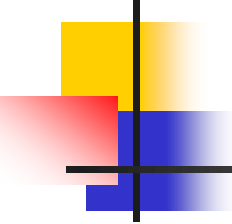
MRSA, VRSA! Однако *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* природно не чувствительны к цефтаролину и чувствительны к цефтобитролу!



# Фармакокинетика цефалоспоринов



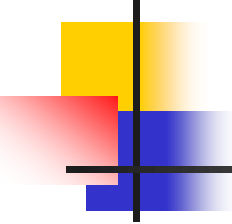
- Экскретируются препараты преимущественно почками, при этом в моче создаются очень высокие концентрации.
- Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения - почками и печенью.
- Период полувыведения большинства цефалоспоринов колеблется в пределах 1-2 ч. Более длительный период полувыведения имеет цефиксим и цефтриаксон (до 8,5 ч), что обеспечивает возможность их назначения 1 раз в сутки.
- При почечной недостаточности режимы дозирования цефалоспоринов (кроме цефтриаксона и цефоперазона) требуют коррекции.



# Клиническое применение цефалоспоринов

---

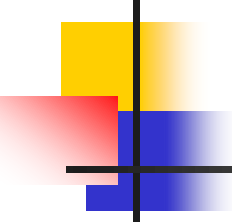
- III поколение **ЦЕФОТАКСИМ**  
**ЦЕФТРИАКСОН**
  - тяжелые внебольничные инфекции в отделениях реанимации и общего профиля (*Str.pneumoniae, Enterobacteriaceae spp.*), в том числе ранние ВАП
  - внутрибольничные инфекции
  - эмпирическая терапия менингита - *проникают через ГЭБ*
  - наличие активного метаболита у цефотаксима



# Клиническое применение цефалоспоринов

---

- III поколение **ЦЕФОПЕРАЗОН**  
**ЦЕФТАЗИДИМ**
  - тяжелые внутрибольничные инфекции в отделениях реанимации (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae spp.*), в том числе поздние ВАП
  - лихорадка у больных с нейтропенией (цефтазидим)
  - инфекции в ожоговых отделениях
  - не проникают через ГЭБ



# Клиническое применение цефалоспоринов

---

- III поколение

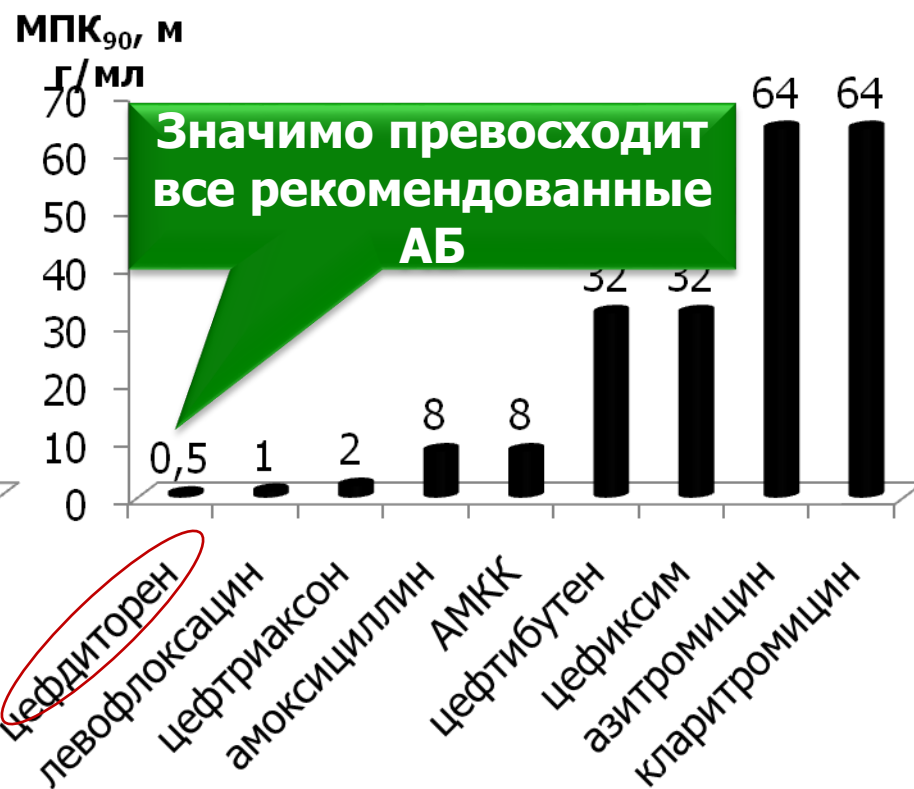
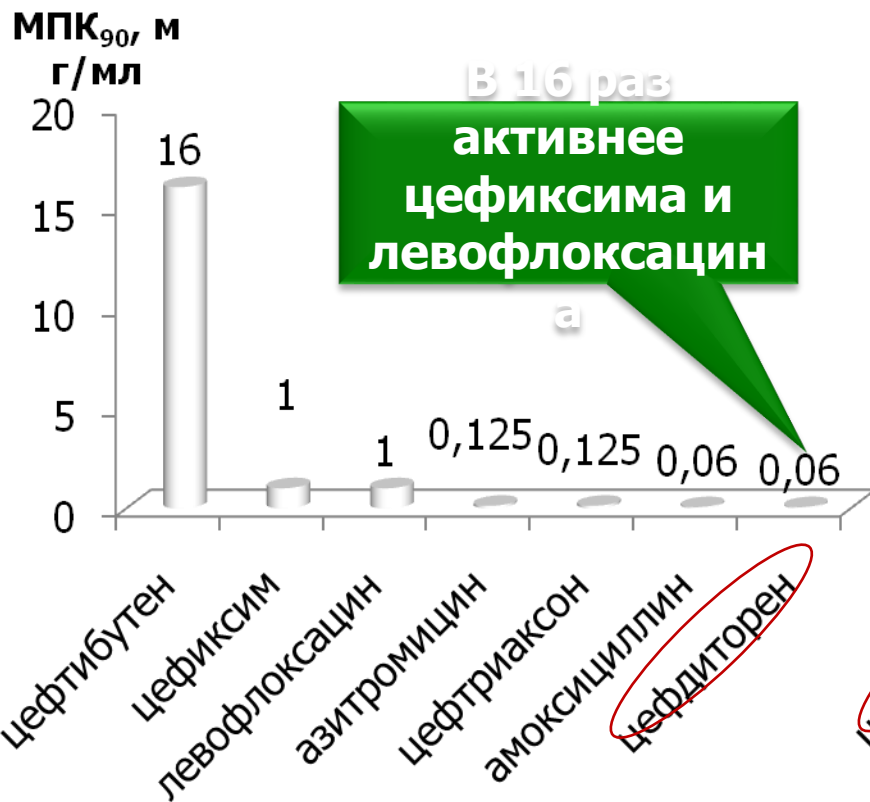
## **ЦЕФОПЕРАЗОН + СУЛЬБАКТАМ**

- тяжелые внутрибольничные инфекции в отделениях реанимации (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), в том числе поздние ВАП (строго резерв в случае резистентности, связанной с продукцией ESBL)
- препарат для ротации в ОРИТ

# Цефдиторен: высокая активность в отношении *S.pneumoniae*

Пенициллиночувствительные штаммы *S.pneumoniae*<sup>1</sup>

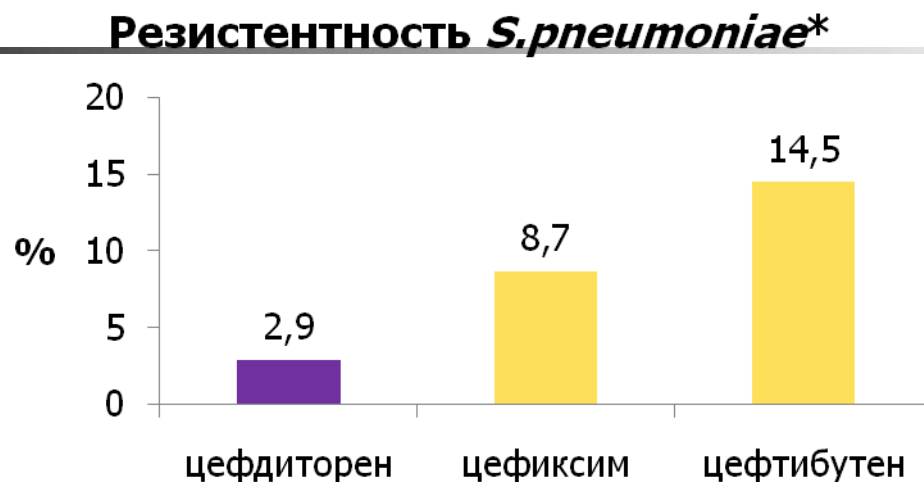
Пенициллинорезистентные штаммы *S.pneumoniae*<sup>2</sup>



1.Р.С. Козлов, А.В. Дехнич. КМАХ 2014;2:111-129

2.G. Tempera et al. J of Chemother 2010; Jun;22(3):153-159

## ЦС III: резистентность *S.pneumoniae*



**Резистентных к цефдиторену штаммов *S.pneumoniae* в России**

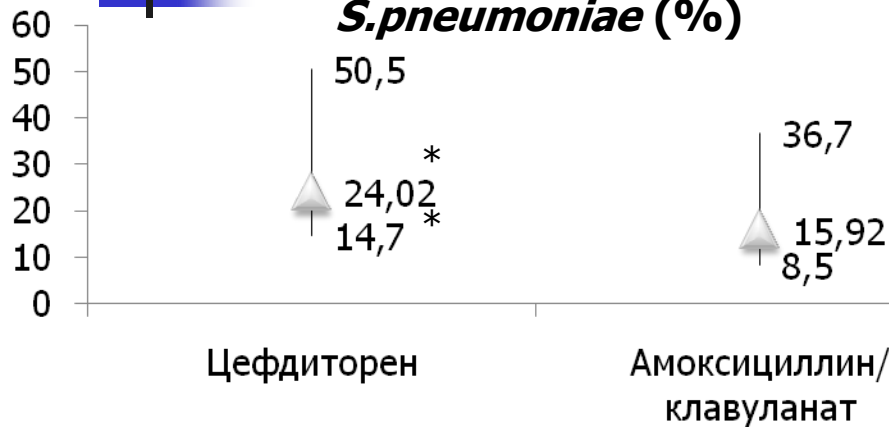
**в три раза меньше, чем к цефиксиму**

**в пять раз меньше, чем к цефтибутену**

# Цефдиторен: действие на бактерии в составе биопленок

Изменение оптической плотности биопленки

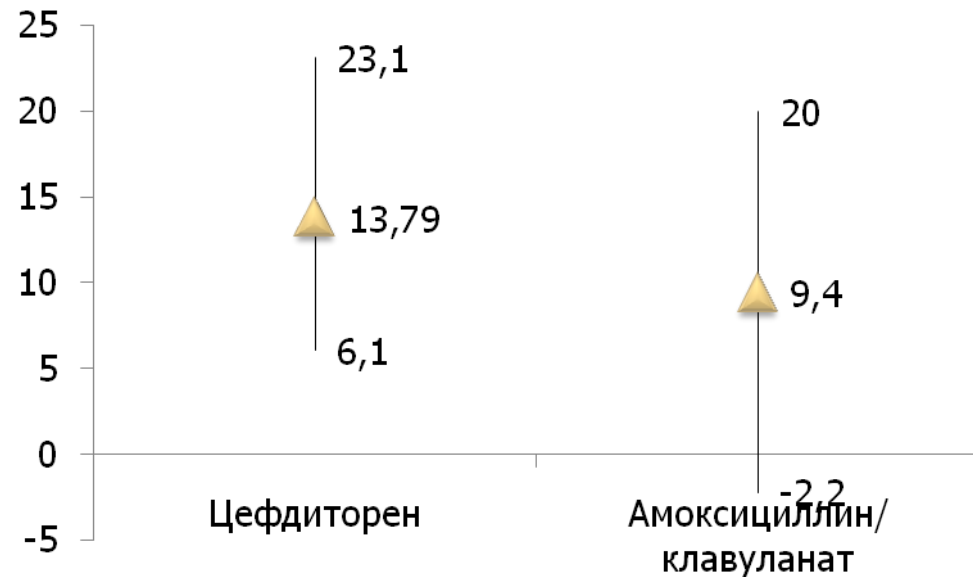
*S. pneumoniae* (%)



**Снижение оптической  
плотности биопленки  
достоверно выше для  
цефдиторена**  
\*  $p = 0,008$

Изменение оптической плотности биопленки

*H. influenzae* (%)



# Спектрацеф (цефдиторен)

Пероральный цефалоспорин III поколения

Широкий спектр активности, включающий грам(+) и грам(-) бактериальных возбудителей внебольничных инфекции

**Наиболее высокая активность против *Streptococcus pneumoniae* (включая ПРП\*) среди всех пероральных b-лактамов**

\* ПРП – пенициллинорезистентные пневмококки

Разработан компанией Мейджи, Япония,  
производится на заводе в Испании





# Цефтаролин

---

- Цефалоспорин с анти-MRSA-активностью.
- Эффективен в отношении ванкомицин чувствительных и устойчивых SA.
- Эффективен в отношении пневмококков с множественной устойчивостью.  
Аналогичен цефотаксиму в отношении Грам(-) микроорганизмов.
- Неферментеры природно не чувствительны.



# Цефтобитрол

---

- Цефалоспорин с анти-MRSA-активностью.
- По спектру активности сопоставим с цефепимом, не стабилен к бета-лактамазам расширенного спектра действия.
- Имеет высокое сродство к пенициллинсвязывающим белкам 2а типа действия – эффективен в отношении стафилококков MRSA.

# Нежелательные эффекты цефалоспоринов



- *Аллергические реакции:* крапивница, сыпь, мультиформная эритема, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь (цефаклор), бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок. Меры помощи при развитии анафилактического шока: обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости интубация), оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикоиды.

# Нежелательные эффекты цефалоспоринов



---

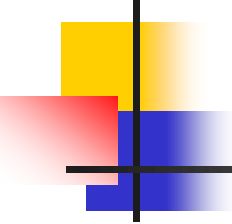
- *Гематологические реакции:* положительная проба Кумбса, в редких случаях эозинофилия, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия. Цефоперазон может вызывать гипопротромбинемию со склонностью к кровотечениям.
- *ЦНС:* судороги (при использовании высоких доз у пациентов с нарушениями функции почек).



# Нежелательные эффекты

---

- *Печень:* повышение активности трансаминаз (чаще при применении цефоперазона). Цефтриаксон в высоких дозах может вызывать холестаза и псевдохолелитиаз.
- *ЖКТ:* боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.
- *Местные реакции:* болезненность и инфильтрат при в/м введении, флебит - при в/в введении.
- *Другие:* кандидоз полости рта и влагалища.



# Вероятность перекрестной аллергии в группе БЛА

---

- Наличие в анамнезе аллергической реакции на естественные пенициллины
  - До 80% - аминопенициллины
  - До 60% - цефазолин
  - До 10-30% - Ц 2-3
  - До 10% - цефепим
  - 1-2% - карбапенемы



# Предупреждения

---

- *Беременность.* Цефалоспорины используются при беременности без каких-либо ограничений, хотя адекватных контролируемых исследований их безопасности для беременных женщин и плода не проводилось.
- *Кормление грудью.* Цефалоспорины в низких концентрациях проникают в грудное молоко. При использовании кормящими матерями возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка, кожная сыпь, кандидоз. С осторожностью применяют при кормление грудью. Не следует применять цефиксим из-за отсутствия соответствующих клинических исследований.



# Предупреждения

---

- *Нарушение функции почек.* В связи с тем, что большинство цефалоспоринов выводятся из организма почками преимущественно в активном состоянии, режимы дозирования этих АМП (кроме цефтриаксона и цефоперазона) при почечной недостаточности подлежат коррекции.
- При использовании цефалоспоринов в высоких дозах, особенно при сочетании с аминогликозидами или петлевыми диуретиками, возможен нефротоксический эффект.





# Предупреждения

---

- *Нарушение функции печени.* Значительная часть цефоперазона выводится с желчью, поэтому при тяжелых заболеваниях печени его дозу следует уменьшать. У пациентов с патологией печени отмечается повышенный риск гипопротромбинемии и кровотечений при использовании цефоперазона; в целях профилактики рекомендуется принимать витамин К.
- *Стоматология.* При длительном применении цефалоспоринов возможно развитие кандидоза полости рта.



# Взаимодействие

---

- Антациды уменьшают всасывание пероральных цефалоспоринов в ЖКТ. Между приемами этих препаратов должны быть интервалы не менее 2 ч.
- При сочетании цефоперазона с антикоагулянтами и антиагрегантами возрастает риск кровотечений, особенно желудочно-кишечных. Не рекомендуется сочетать цефоперазон с тромболитиками.



# Взаимодействие

---

- В случае употребления алкоголя на фоне лечения цефоперазоном может развиваться дисульфирамоподобная реакция.
- При сочетании цефалоспоринов с аминогликозидами, ванкомицином и/или петлевыми диуретиками особенно у пациентов с нарушениями функции почек, возможно повышение риска нефротоксичности.



# Интернет – ресурсы:

---

- [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru)
- [www.antimicrob.net](http://www.antimicrob.net)