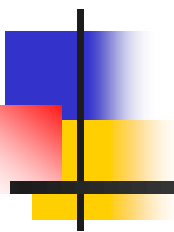


Клиническая фармакология антибактериальных и синтетических противомикробных средств



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

ХИНОЛОНЫ И ФТОРХИНОЛОНЫ



Классификация хинолонов

Нефторированные хинолоны	Фторированные хинолоны		
I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
<i>Осколиниевая кислота</i> <i>Гипемидовая кислота</i> <i>Налидиксовая кислота</i>	<i>Норфлоксацин</i> <i>Ципрофлокса-цин</i> <i>Офлоксацин</i> <i>Пефлоксацин</i> <i>Ломефлоксацин</i>	<i>Спарфлоксацин</i> <i>Грепафлоксацин</i> <i>Левифлоксацин</i>	<i>Тровафлоксацин</i> <i>Клинафлоксацин</i> <i>Моксифлоксацин</i> <i>Тосуфлоксацин</i> <i>Гемифлоксацин</i>

Механизм действия

ХИНОЛОНОВ

- - блокирование ДНК-гиразы (отвечает за сшивку двух цепей ДНК):
 - нефторированные хинолоны действуют на В-положение ДНК-гиразы
 - фторхинолоны деполаризуют ДНК-гиразу за счет воздействия на А и В части
- - воздействие на топоизомеразу-IV (у грамположительных) у хинолонов III-IV поколений



Клиническое значение хинолонов 1 поколения

- Неосложненные инфекции нижних отделов мочевых путей – *пипемидовая кислота*
- Кишечные инфекции (шигеллез у детей) – *налидиксовая кислота*
- Противопоказания:
 - Аллергия
 - Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
 - Беременность



Клиническое значение хинолонов 1 поколения

- *Налидиксовая кислота:*

Взрослые – 0,5-1,0 4 р/д внутрь

Дети старше 2 лет – 50 мг/кг/сутки в 4 приема

- *Пипемидовая кислота:*

Взрослые – 0,4 2 р/д внутрь

Дети старше 1 года – 15 мг/кг/сутки в 2 приема



Частота применения фторхинолонов

- По анализу врачебных назначений в РФ фторхинолоны занимают 3 место после пенициллинов и макролидов.
- В США фторхинолоны лидируют по выписке



Классификация ХИНОЛОНОВ

Нефторированные хинолоны	Фторированные хинолоны		
I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
<i>Осколиниевая кислота</i> <i>Пипемидовая кислота</i> <i>Налидиксовая кислота</i>	<i>Норфлоксацин</i> <i>Ципрофлоксацин</i> <i>Офлоксацин</i> <i>Пефлоксацин</i> <i>Ломефлоксацин</i>	<i>Спарфлоксацин</i> <i>Грепафлоксацин</i> <i>Левифлоксацин</i>	<i>Тровафлоксацин</i> <i>Клинафлоксацин</i> <i>Моксифлоксацин</i> <i>Тосуфлоксацин</i> <i>Гемифлоксацин</i>



История создания хинолонов

- 1962 год – синтез налидиксовой кислоты.
- 1970 – 80 е -е годы – появление фторированных хинолонов – норфлоксацин, офлоксацин и ципрофлоксацин
- Ряд препаратов (тосуфлоксацин, грепафлоксацин, тровафлоксацин) прошли клинические испытания, но были отозваны в связи с серьезными НЛР
- Клинафлоксацин – клинические испытания были прекращены на стадиях доклинического изучения

История создания фторхинолонов



- Причины отзыва с фармацевтического рынка:
- Темафлоксацин – гемолиз, почечная и печеночная недостаточность, нарушения коагуляции, гипогликемия
- Тровафлоксацин – гепатотоксичность
- Грепафлоксацин – удлинение интервала QT, развитие аритмий

Регуляторные меры в отношении фторхинолонов в США

Год	Регуляторная мера
1996	Предупреждение о риске разрыва сухожилий
2004	Предостережение о риске развития периферических нейропатий
2007	Предостережение о риске развития фототоксических реакций
2008	Предостережение (в черной рамке) о риске развития тендинита и разрыве сухожилий
2010	Предостережение (в черной рамке) о риске развития обострений миастении с летальными исходами
2012	Предостережение (в черной рамке) о риске развития необратимых полинейропатий
Май 2016	Предостережение об инвалидизирующих и персистирующих НЛР со стороны костно-мышечной системы, ЦНС, периферической НС, ограничение применения при остром синусите и неосложненных ИМП, для лечения которых существуют альтернативные варианты.

Клиническое значение фторхинолонов

Препарат	E.coli	Pseudo- monas	Staph. spp	Str.pneu- moniae
Норфлоксацин	++	-	-	-
Пефлоксацин, Офлоксацин	++	+	+	+
Ципрофлоксацин	++	+++	+	-
Левифлоксацин	++	+	++	+
Моксифлоксацин, Спарфлоксацин	++	+	++	++



Ципрофлоксацин

- Важнейшая клиническая активность в отношении:
 - энтеробактерий (эшерихии, шигеллы, сальмонеллы и др., в том числе, синтезирующие бета-лактамазы)
 - гонококка, легионелл, *M.tuberculosis*, *Enterococcus faecalis* (инфекции МВП)
 - *P.aeruginosa* (нарастает резистентность).



Офлоксацин

- Клиническая активность в отношении:
 - энтеробактерий (эшерихии, шигеллы, сальмонеллы и др., в том числе, синтезирующие бета-лактамазы)
 - гонококка, легионелл, *M.tuberculosis*, *Enterococcus faecalis* (инфекции МВП)
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Chlamydia trachomatis*
 - *Chlamydophilla pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*



Левифлоксацин

- Показания:
 - острый синусит, обострения хронического бронхита, внебольничная пневмония
 - Инфекции МВП
 - Инфекции кожи и мягких тканей
- Технологии использования:
 - внутрь – 0,25-0,5 1 р/д
 - в/в капельно – 0,5 1 р/д



Моксифлоксацин

- Некоторые грамположительные и **анаэробные микроорганизмы**, резистентные к другим хинолонам, чувствительны к моксифлоксацину.
- Моксифлоксацин *in vitro* активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий.
- Таких атипичных форм, как *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*.
- Моксифлоксацин эффективен в отношении бактерий, резистентных к β -лактамным и макролидным антибиотикам.

Фармакокинетика моксифлоксацина

- При пероральном приеме абсолютная биодоступность достигает почти 91%.
- Стабильная концентрация в крови достигается после 3 дней применения. После однократного приема 400 мг препарата максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 0,5–4 ч и составляет 3,1 мг/л.
- Препарат можно принимать независимо от приема пищи.
- Высокие концентрации препарата, превышающие концентрацию в плазме крови, достигаются в легочной ткани (альвеолярных макрофагах), слизистой оболочке бронхов, носовых придаточных пазухах и особенно в очагах воспаления.

Фармакокинетика моксифлоксацина



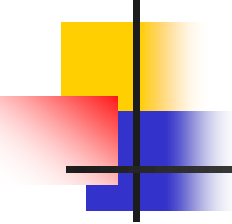
- Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450 в печени и выделяется из организма почками как в неизмененном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений и глюкуронидов.

Технология применения моксифлоксацина

- В/в в дозе 400 мг 1 раз в сутки. В/в в течение всего курса лечения или на начальных этапах лечения с последующим переходом на прием моксифлоксацина в форме таблеток.
- Взрослым по 400 мг 1 раз в сутки при любых инфекциях.
- Обострение хронического бронхита — 5 дней.
- Негоспитальная пневмония — 10 дней.
- Острый синусит — 7 дней.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей — 7 дней.
- Неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза — 14 дней.

Взаимодействие моксифлоксацина

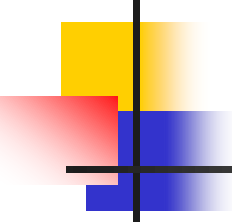
- В случае комбинированного применения инфузионного р-ра и других препаратов для в/в введения каждое из этих лекарственных средств нужно вводить отдельно.
- Прием с антацидными средствами, минералами и поливитаминами может вызвать нарушение всасывания препарата.
- Моксифлоксацин следует назначать с осторожностью пациентам с заболеваниями, сопровождающимися удлинением интервала $Q-T$, гипокалиемией, или получающим препараты, замедляющие сердечную проводимость (антиаритмические препараты класса Ia - хинидин, прокаинамид; или класса III - амиодарон, соталол).



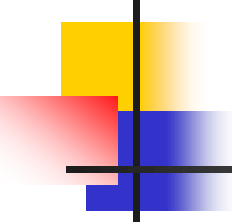
Клиническое значение фторхинолонов

- Противопоказания:
 - Гиперчувствительность
 - Беременность
 - Тяжелые нарушения функции печени и/или почек (хинолоны)
 - Тяжелый церебральный атеросклероз (хинолоны)
 - Кормление грудью (ФХ)
 - Дети до 18 лет, кроме угрожающих жизни инфекций при отсутствии альтернативы (ФХ)

Клиническое значение фторхинолонов



- Предостережения:
 - Дефицит г-6фдг
 - Удлинение Q-T
 - Одновременный прием препаратов, потенциально замедляющих сердечную проводимость (антиаритмические средства Ia, II и III, трициклические антидепрессанты, нейролептики)
 - Прием ГК (разрыв сухожилий)
 - Чрезмерная инсоляция (фотодерматит)
 - Длительная терапия < 2 недель (гепато-, нефротоксичность)



Клиническое значение фторхинолонов

- Нежелательные реакции:
 - Анорексия, тошнота, рвота, расстройства вкуса, диарея (редко)
 - Головная боль, головокружение, нарушения сна, судороги (редко)
 - Удлинение Q-T
 - Сыпь, крапивница, ангионевротический отек, васкулит, фотосенсибилизация
 - Тендинит



Предостережения:

- Одновременный прием препаратов, потенциально замедляющих сердечную проводимость (антиаритмические средства Ia, II и III, трициклические антидепрессанты, нейролептики)
- Прием ГК (разрыв сухожилий)
- Чрезмерная инсоляция (фотодерматит)
- Длительная терапия < 2 недель (гепато-, нефротоксичность)



Осторожно! Фторхинолоны!

- Министерство здравоохранения РФ опубликовало информационное письмо с требованием для производителей внести изменения в инструкции по применению antimicrobных препаратов, относящихся к фторхинолонам системного действия.



Осторожно! Фторхинолоны!

- Под ограничения попали **9 препаратов**: гемифлоксацин, **левофлоксацин**, ломефлоксацин, **моксифлоксацин**, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин и ципрофлоксацин.



Министерство здравоохранения РФ предупредило!

- Минздрав сообщает о необходимости указать в разделе инструкции «Показания к применению», что фторхинолоны могут применяться **только в качестве альтернативы** другим противомикробным препаратам, если речь идет о лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, таких как: ***острый синусит; обострение хронического бронхита; неосложненные инфекции мочевыводящих путей.***



Министерство здравоохранения РФ предупредило!

- Также в **раздел «Побочные действия»** необходимо добавить следующую информацию:
- В подраздел «Нарушения со стороны обмена веществ и питания»: «тяжелая гипогликемия, вплоть до развития **гипогликемической комы**, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин».
- В подраздел «Нарушения психики»: «нарушения внимания, дезориентация, ажитация, нервозность, нарушения памяти, **делирий**».



Министерство здравоохранения РФ предупредило!

- Кроме этого, предостережения о потенциальных рисках гипогликемии и психических побочных реакций необходимо добавить в **раздел «Особые указания»**.
- Также этот раздел инструкции должен быть дополнен информацией о немедленном прекращении лечения фторхинолонами, если пациент сообщает о любых побочных эффектах со стороны центральной нервной системы. В этом случае необходимо перейти на терапию другими антимикробными препаратами (антибиотиками), если это возможно.



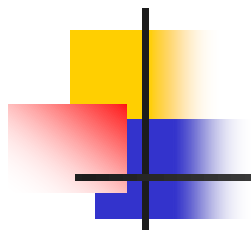
Осторожно! Фторхинолоны!

- Особое внимание необходимо обратить на длительное (до 30 дней, а иногда необратимое) сохранение проявлений НЛР после отмены препарата, что может нарушать качество жизни пациентов **в большей степени, чем инфекции, для лечения которых назначали фторхинолоны**

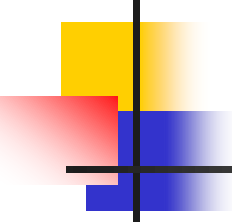


Осторожно! Фторхинолоны!

- Новые регуляторные меры в отношении фторхинолонов следует рассматривать как предмет **для более пристального контроля за безопасностью терапии и очередное напоминание о необходимости рационального применения антибактериальных препаратов в условиях роста антибиотикорезистентности.**



МАКРОЛИДЫ

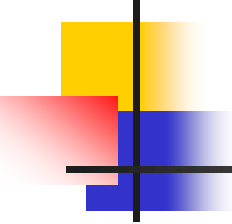


Клиническое значение макролидов

- Предпосылки увеличения интереса к макролидам

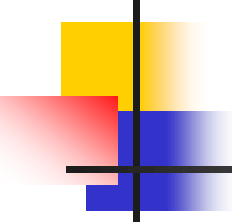
- увеличение резистентности некоторых микроорганизмов, в частности, пневмококка к бензилпенициллину;
- увеличение частоты встречаемости штаммов микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы;

Клиническое значение макролидов



■ Предпосылки увеличения интереса к макролидам

- открытие новых заболеваний и новых возбудителей (болезнь легионеров, *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, оппортунистическая инфекция у больных СПИДом и др.);
- увеличение частоты атипичных, локализующихся внутриклеточно микроорганизмов (микоплазм, хламидий) при инфекциях дыхательных путей, мочеполовой системы (улучшение диагностики).



Клиническое значение макролидов

Классификация современных макролидов.

14-членные макролиды	15-членные макролиды	16-членные макролиды
Эритромицин	Азитромицин	Спирамицин
Кларитромицин		Джозамицин
Флуритромицин		Миокамицин
Рокситромицин		Мидекамицин
Диритромицин		Рокитамицин
Олеандомицин		

Клиническое значение макролидов

■ СВОЙСТВА МАКРОЛИДОВ

- противомикробное (14-членные – грамположительные; 15-членные – грамотрицательные)
- иммунологическое (14-членные)
- противовоспалительное (14-членные):
 - антиоксидантное (14-членные)
 - увеличение выброса ГКС (в 3-4 раза)
- постантибиотический эффект

Клинически значимая природная активность макролидов

Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Mycoplasma pneumoniae
Chlam. pneumoniae

Chlamydia trachomatis
Mycoplasma/Ureaplasma

Helicobacter pylori

} респираторные инфекции

} урогенитальные инфекции

} язва желудка и 12-п. кишки

Природная активность макролидов в отношении *S.pneumoniae* (МПК₉₀, мг/л)

14-членные

		Стах, мг/л
Эритромицин	0,03	2,9
Кларитромицин	0,015	3,5
Рокситромицин	0,03	5,4

15-членные

Азитромицин	0,12	0,2
-------------	------	-----

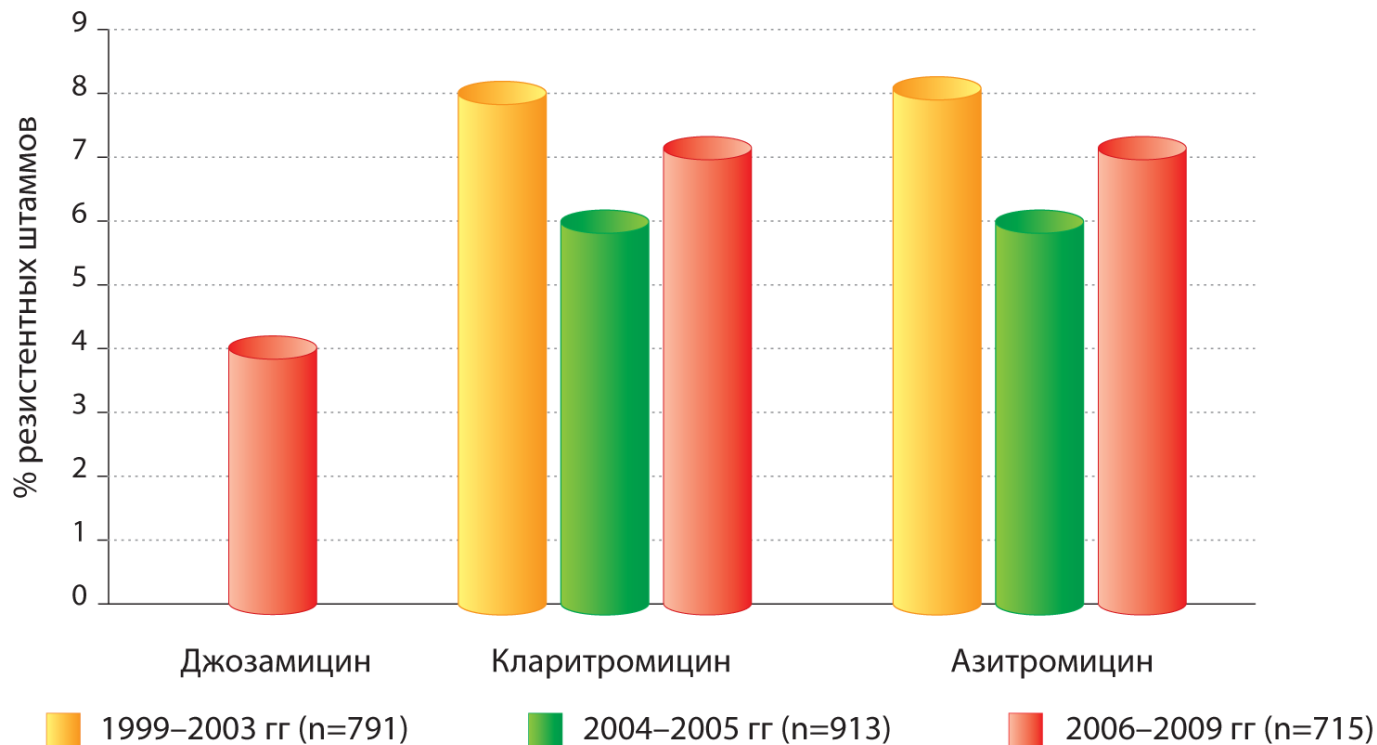
16-членные

Джозамицин	0,06	0,8
Спирамицин	0,03	2,4

Williams JD, 1993; Bergogne-Berezin E, 1996; Carbon C & Poole M, 1999

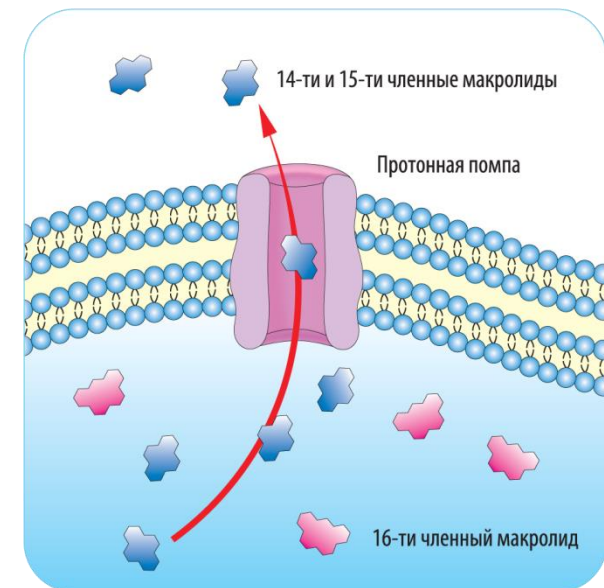
Распространенность (%) нечувствительных штаммов *S.pneumoniae* к макролидам в РФ (2004–2009 гг)^{1, 2, 3}

Данные российского многоцентрового исследования ПеГАС-I-III



Особенности механизма резистентности к различным макролидам¹

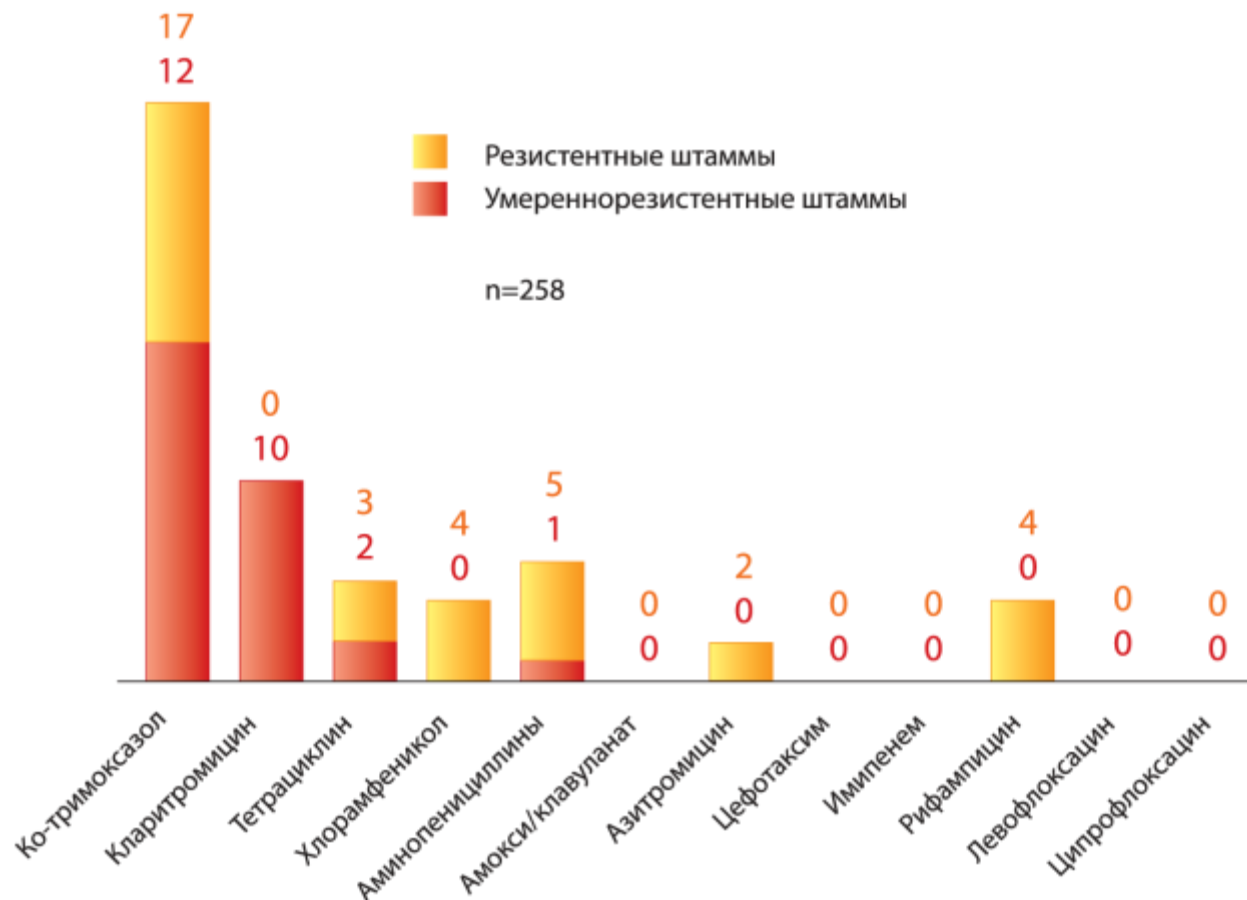
- ✓ Активное выведение (эффлюкс) макролидов из бактериальной клетки может осуществляться различными транспортными системами.
- ✓ В «стрептококковом» эффлюксе участвует протонная помпа, кодируемая геном *mefA*.
- ✓ Из клетки выводятся только **14-** и **15-**членные макролиды, поэтому чувствительность к **16-**членным макролидам сохраняется¹



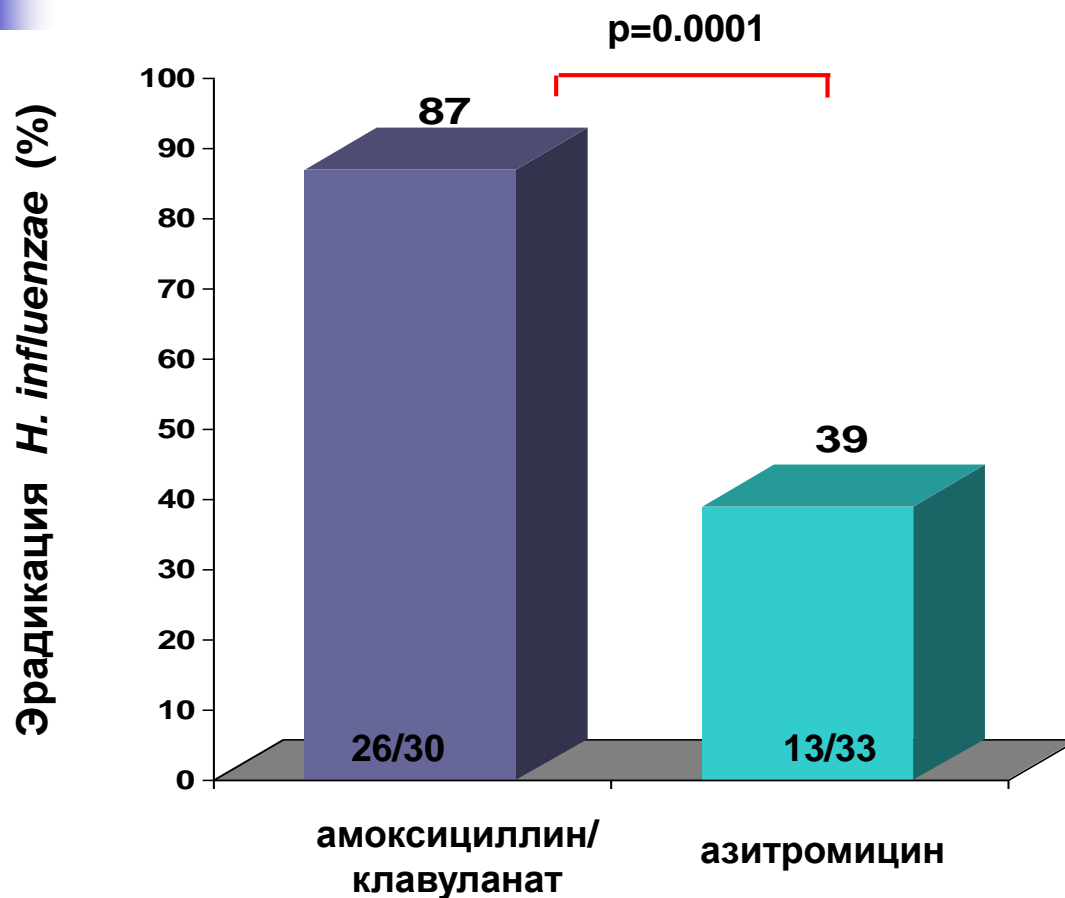
В отличие от 14-ти и 15-ти членных макролидов, к джозамицину не развивается резистентность по механизму эффлюкса¹

Резистентность (%) H. Influenzae к различным АМП в РФ (2001–2003 гг.)

Данные многоцентрового исследования
ПеГАС-II¹



Результаты лечения острого среднего отита, вызванного *H.influenzae*



Природная активность макролидов в отношении атипичных возбудителей (МПК₉₀, мг/л)

14-членные	<i>C.pneumoniae</i>	<i>C.trachomatis</i>
Эритромицин	0,06	0,06
Кларитромицин	0,5	0,007
Рокситромицин	0,05	0,03
15-членные		
Азитромицин	0,06	0,125
16-членные		
Джозамицин	0,25	0,03
Спирамицин	0,5	0,5

Desnottes J, 1996; Ridgway G, 1995

Резистентность *Mycoplasma pneumoniae* к антибиотикам

Препарат	2015 год %	2017 год %	2020 год %
Эритромицин	16,2	25	30,5
Азитромицин	3,2	10	27
Кларитромицин	3,2	10	26
Доксициклин	10,3	5	5,6
Тетрациклин	6,5	5	12,3
Офлоксацин	3,3	10	14,6

Ретроспективный анализ эффективности различных режимов терапии пневмококковой пневмонии с бактериемией

- Режимы терапии
 - Фторхинолон (левофлоксацин)
 - Цефалоспорин III поколения
 - Цефалоспорин III поколения + макролид


Результаты

- Летальность при комбинированной терапии ниже чем при монотерапии
- Монотерапия – независимый фактор смерти (OR 6.4; 95%CI, 1.9-21.7)



Макролиды при ХОБЛ, инфекциях ЛОР-органов и в стоматологии

- В контролируемых, проспективных, двойных-слепых исследованиях показано, что макролиды уступают амоксициллин/клавуланату и респираторным фторхинолонам
 - скорости исчезновения симптомов обострения
 - в частоте эрадикации *Haemophilus influenzae*
 - длительности безрецидивного периода при ХОБЛ
- Макролиды не могут рассматриваться как средства 1-го ряда и должны быть ограничены



Заболевания, вызываемые *Helicobacter pylori*

- Кларитромицин – наиболее активный из макролидов *in vitro* и наиболее изучен в ККИ (эрадикация *H.pylori* в комбинированной терапии $\geq 94\%$)
 - Эффективность в эрадикации *H.pylori* установлена также для азитромицина, рокситромицина, спирамицина (эрадикация 85-90%)
- Кларитромицин входит во все рекомендованные трех- или четырехкомпонентные схемы лечения

Антибиотикорезистентность

H.pylori

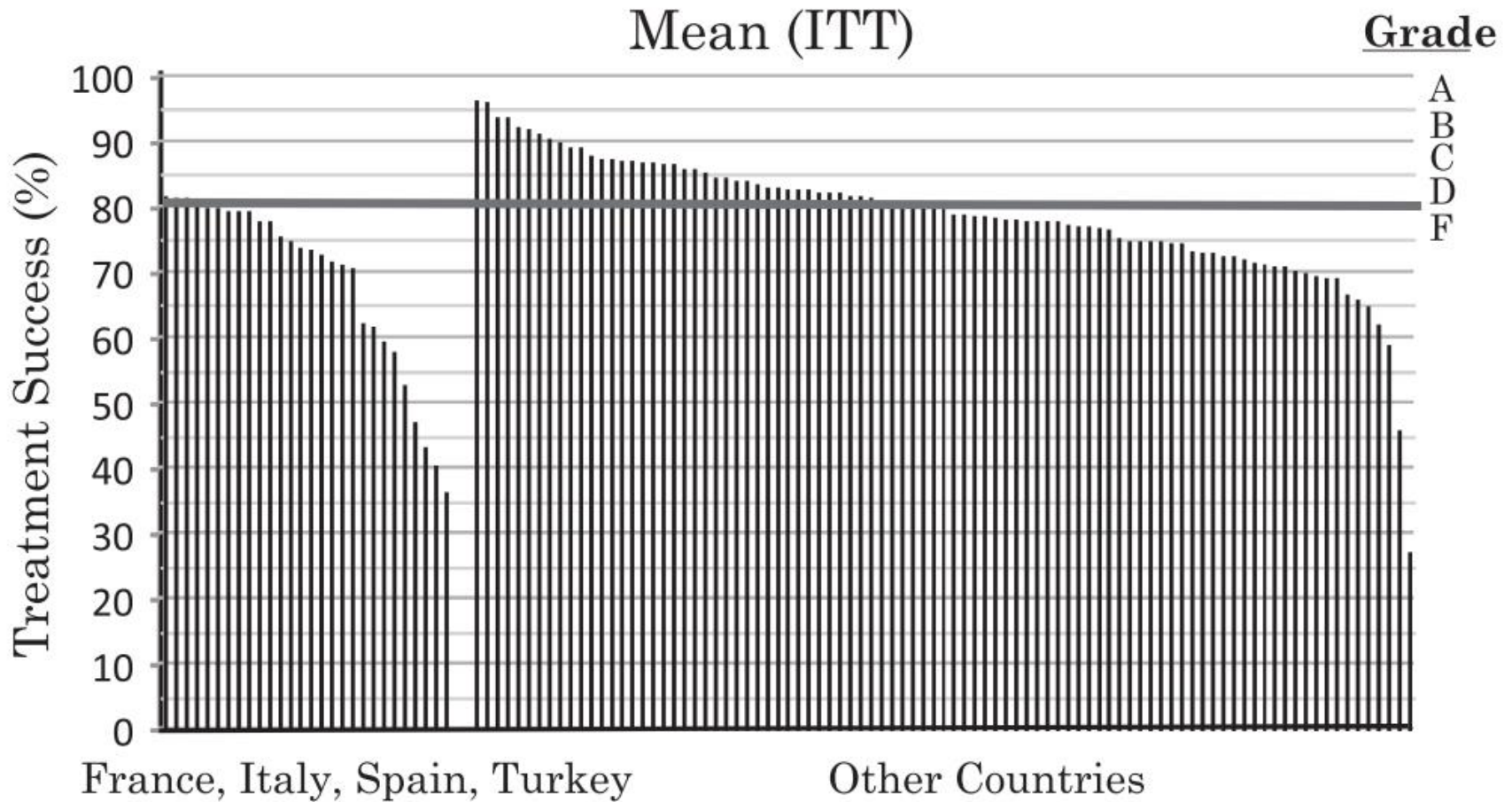
- Основной причиной роста резистентности *H.pylori* к кларитромицину является не столько предшествующая неэффективная эрадикационная терапия, сколько широкое использование макролидов при лечении других заболеваний.
- В целом, резистентность *H.pylori* к кларитромицину возрастает пропорционально его потреблению в данном регионе.

Антибиотикорезистентность

H. pylori

- Резистентность *H. pylori* к метронидазолу варьирует от 20 до 40% в Европе и США, но она значительно выше в развивающихся странах (50-80%)
- В случае чувствительности *H. pylori* к обоим антибиотикам эрадикация достигалась у 97%, при резистентности к кларитромицину — у 50%, к метронидазолу — у 72,6%, к обоим антибиотикам — ни у одного пациента.
- Следовательно, устойчивость к кларитромицину приводит в любом сочетании к существенному снижению эффективности терапии.

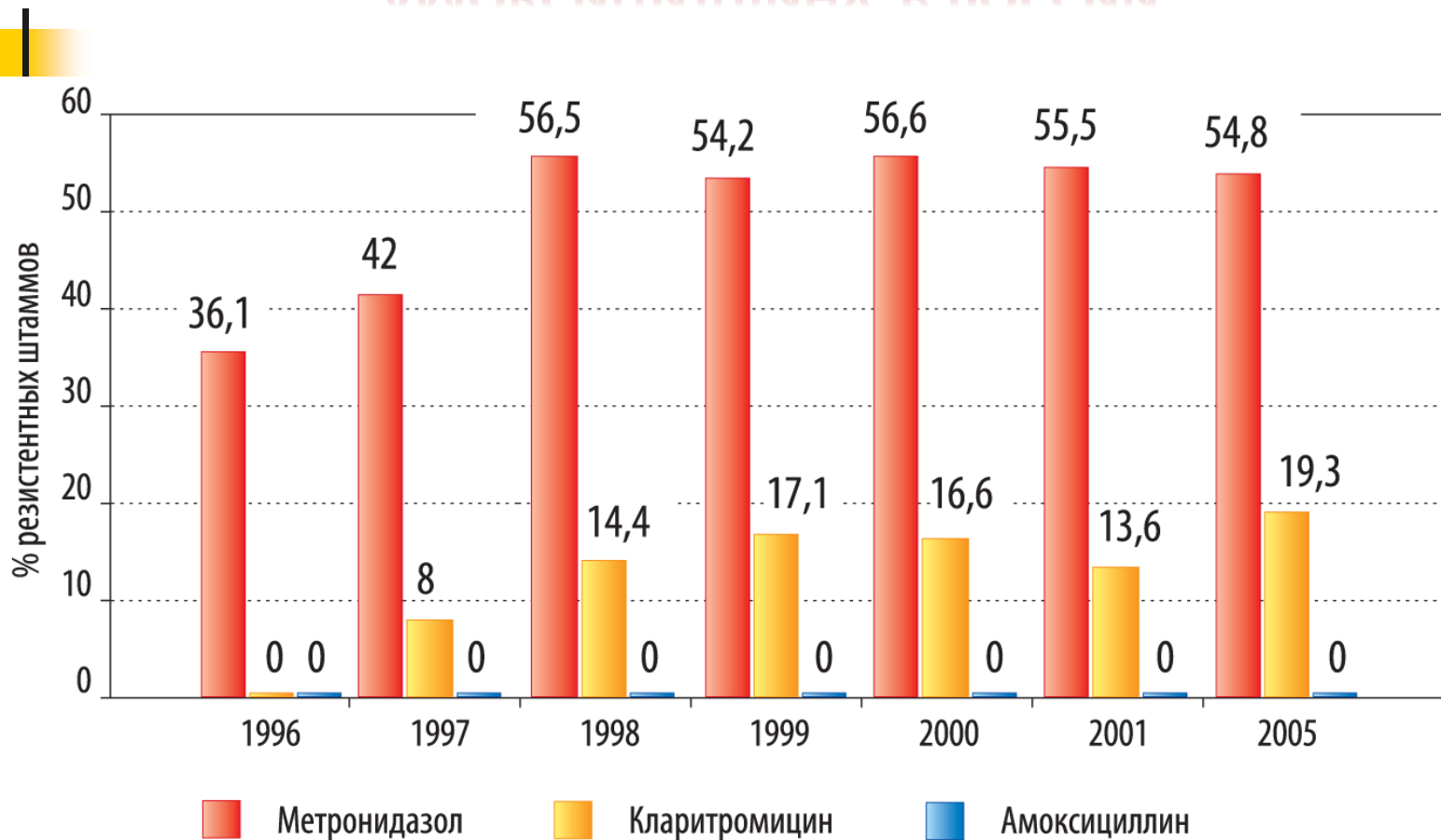
СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ ЗА СЧЁТ РОСТА РЕЗИСТЕНТНОСТИ *H. PYLORI* К КЛАРИТРОМИЦИНУ



РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К КЛАРИТРОМИЦИНУ В РОССИИ

Автор	Год	Частота выделения резистентных штаммов, %
Е.А. Корниенко	2010	39,0 (дети)
Е.И. Ткаченко	2009	32,1
Ю.П. Успенский	2008	40,0
Е.А. Корниенко	2006	28,0 (дети)
Е.К. Баранская	2005	16,7
Л.В. Кудрявцева	2005	19,3
Л.В. Кудрявцева	2001	13,8
Л.В. Кудрявцева	2000	16,6
Л.В. Кудрявцева	1998	17,1

НИЗКИЙ УРОВЕНЬ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *H. PYLORI* К АМОКСИЦИЛЛИНУ В РОССИИ



Резистентность *H. pylori* к амоксициллину находится на стабильно низком уровне

МАОСТРИХТ IV: СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕГИОНЫ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Первая линия

~~Квадротерапия~~

ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
ВТД 120 мг 4 раза или 240 мг 2 раза в сут
Метронидазол 500 мг 3 раза в сут
Тетрациклин 500 мг 4 раза в сут

Последовательная или одновременная терапия

ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут
ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сут
Тинидазол 500 мг 2 раза в сут

Вторая линия

Тройная терапия с левофлоксацином

ИПП в стандартной дозе 2 раза в сут
Левофлоксацин 250 мг 2 раза в сут
Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут

Третья линия

Определение чувствительности к антибиотикам

Первая линия

антихеликобактерной терапии

(5-е Московские соглашения)

Первый вариант:

- Ингибитор протонной помпы (омепразол-20 мг, лансопразол-30 мг, пантопразол-40 мг, эзомепразол-20 мг, рабепразол-20 мг 2 р/д).
- Амоксициллин (1,0 x2 р/д)
- **Кларитромицин (0,5 x2 р/д) или джозамицин (1,0 x2 раза в день) или нифурантель (0,4 x2 р/д) в течение 10-14 дней**

Первая линия

антихеликобактерной терапии

(5-е Московские соглашения)

Второй вариант (четырёхкомпонентная терапия)

- Ингибитор протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, рабепразол).
- Амоксициллин (1,0 x2 p/d)
- **Кларитромицин (0,5 x2 p/d) или джозамицин (1,0 x2 раза в день) или нифурантель (0,4 x2 p/d). В течение 10-14 дней**
- Висмута трикалия дицитрат по 120 мг x 4 p/d или 240 мг x2 p/d



Интернет – ресурсы:

- www.antibiotic.ru
- www.antimicrob.net