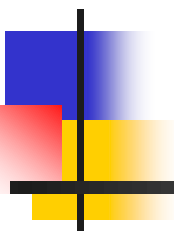


Клиническая фармакология антибактериальных и синтетических противомикробных средств



И.И. Ольшанская

Доцент кафедры клинической
фармакологии с курсом ДПО

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПРОЕКТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Центр
клинической
фармакологии и
фармакотерапии

И



Кафедра
клинической
фармакологии

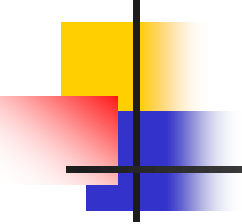


**#ДОКТОР
ДОЛЖЕН
ЗНАТЬ**



Instagram

@klinika_baturina




МОО «Альянс клинических
химиотерапевтов и микробиологов»
МОО «Альянс оториноларингологов»

**Стратегия и тактика
рационального применения
антимикробных средств в
амбулаторной практике**

Российские практические
рекомендации

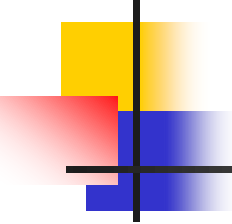
Москва - 2016



В результате совещаний экспертов, состоявшихся 1 октября 2015 г. и 9 апреля 2016 г., была утверждена новая редакция клинических рекомендаций.

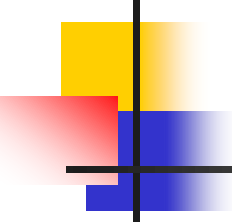
В последней редакции рекомендаций был сделан ряд изменений по сравнению с предыдущей версией:

- 1. Для более четкого позиционирования антибиотиков принято решение в рекомендациях по лечению выделять средства 1-й, 2-й и 3-й линии терапии вместо допускающего более широкое толкование деления препаратов на средства выбора и альтернативные.
- 2. В связи с существенным ростом устойчивости *S. pneumoniae* к макролидным антибиотикам и необходимостью сохранения этого класса препаратов в медицине эксперты рекомендуют позиционировать макролиды для лечения респираторных инфекций как средства 2-й, и даже 3-й линии терапии.



В результате совещаний экспертов, состоявшихся 1 октября 2015 г. и 9 апреля 2016 г., была утверждена новая редакция клинических рекомендаций.

- Ограничить перечень рекомендованных макролидов только двумя – 16-членным **джозамицином** и 14-членным **klarитромицином** с указанием на **предпочтение джозамицина** в связи с более низкой к нему устойчивости пневмококков.
- Эксперты исключили 15-членный макролид **азитромицин** из рекомендованных для лечения инфекций дыхательных путей в связи с концепцией параллельного ущерба, так как макролиды с длительным периодом полувыведения способствуют формированию устойчивости среди респираторных патогенов и в глобальном плане ответственны за сложившуюся неблагоприятную ситуацию с этим классом антибиотиков.



В результате совещаний экспертов, состоявшихся 1 октября 2015 г. и 9 апреля 2016 г., была утверждена новая редакция клинических рекомендаций

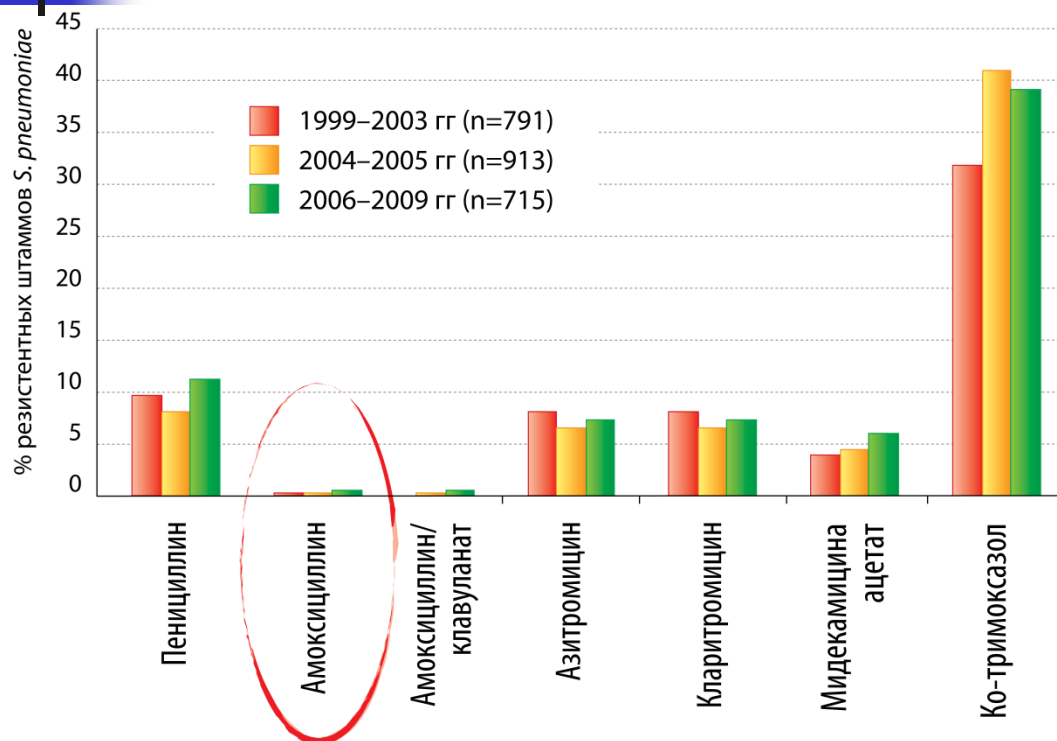
- **ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике и исключить этот класс антибиотиков для лечения бронхита, синусита**

Острый средний отит

Возбудители	1 линия	2 линия	3 линия
<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , Реже <i>S. pyogenes</i> , БГ стрептококк не А, <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин вн. 0,5 3 р/с.	Цефиксим вн. 0,4 1 р/с	Джозамицин вн. 1,0 2 р/с
	Амоксициллин/ Клавуланат Вн 0,625 3 р/с или 1,0 2 р/с	Цефтибутен вн. 0,4 1 р/с	Кларитромицин вн. 0,5 2 р/с
			Длительность терапии 5-7 дней

Данные российского многоцентрового исследования ПеГАС I–III, 1999–2009 гг^{1, 2, 3}

Устойчивость *S.pneumoniae* к различным антимикробным препаратам



! Уровень резистентности *S.pneumoniae* к амоксициллину составляет **< 1 %** и остается стабильным на протяжении последних 10 лет¹,

Амоксициллин сохраняет высокую активность в отношении *S.pneumoniae* – основного возбудителя внебольничной пневмонии



Острый средний отит

- При наличии сведений о приеме бета-лактамовых препаратов в предыдущие 3 месяца – дозу амоксициллина увеличить до 3 г/с.
- Строгое соблюдение интервалов между приемами.



Острый риносинусит

Возбудители	1 линия	2 линия	3 линия
<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>БГ стрептококк</i> <i>не А</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин вн. 0,5 3 р/с. Амоксициллин/ Клавуланат вн. 0,625 3 р/с или 1,0 2 р/с	Цефиксим вн. 0,4 1 р/с Цефтибутен вн. 0,4 1 р/с	Джозамицин вн. 1,0 2 р/с Кларитромицин вн. 0,5 2 р/с Левифлоксацин вн. 0,5 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 1 з/с



Острый риносинусит

- При наличии сведений о приеме бета-лактамов в предыдущие 3 месяца – дозу амоксициллина увеличить до 3 г/с.
- Длительность лечения 5-7 дней.
- Препараты выбора при неэффективности бета-лактамов, а также для больных с высокой вероятностью резистентности к бета-лактамам ***S. pneumoniae*** (***возраст более 65 лет, нахождение в организованных коллективах, тяжелые соматические заболевания***)
- 3 линия - при непереносимости бета-лактамов.

Обострение хронического синусита

Возбудитель	1 линия	2 линия	3 линия
Полимикробная <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , Энтеробактерии + Анаэробы	Амоксициллин/ Клавуланат вн. 0,625 3 р/с или 1,0 2 р/с Длительность лечения 10-14 дней.	Цефиксим вн. 0,4 1 р/с	Левифлоксацин вн. 0,5 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 1 з/с

Острый тонзиллит (ангина) –

острое воспаление одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца

Чем опасен острый тонзиллит?

БГСА-инфекция может быть причиной серьезных осложнений¹

- ✓ ранние осложнения (на **4–6** день болезни): шейный гнойный лимфаденит, перитонзиллярный абсцесс
- ✓ поздние – острый гломерулонефрит (на **8–10** день болезни) и острая ревматическая лихорадка (на **2–3** неделе болезни)

Адекватная терапия стрептококковых инфекций позволяет предотвратить развитие осложнений

Чувствительность *S. ruogenes* к пенициллину

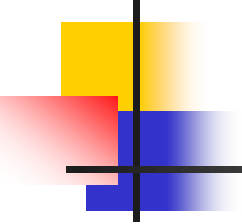
Данные ПеГАС -III¹

- На протяжении десятилетнего периода исследования ПеГАС не было выявлено ни одного штамма, резистентного к пенициллину
- Все штаммы *S. ruogenes*, включенные в исследование, были чувствительны к пенициллину

Состав выделенных микроорганизмов при хронических рецидивирующих тонзиллитах/фарингитах (г. Ставрополь)

Возбудитель	От общего числа обследованных больных (n-668)	От общего числа больных с бактериологическим подтверждением (n-425)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	28,4%	45,2%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4,9%	7,8%
<i>Staphylococcus spp.</i>	17,1%	26,8%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,5%	3,5%
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	9,7%	15,3%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	15,6%	24,5%

Структура выделенных микроорганизмов при хронических рецидивирующих тонзиллофарингитах



- Выделялись также:

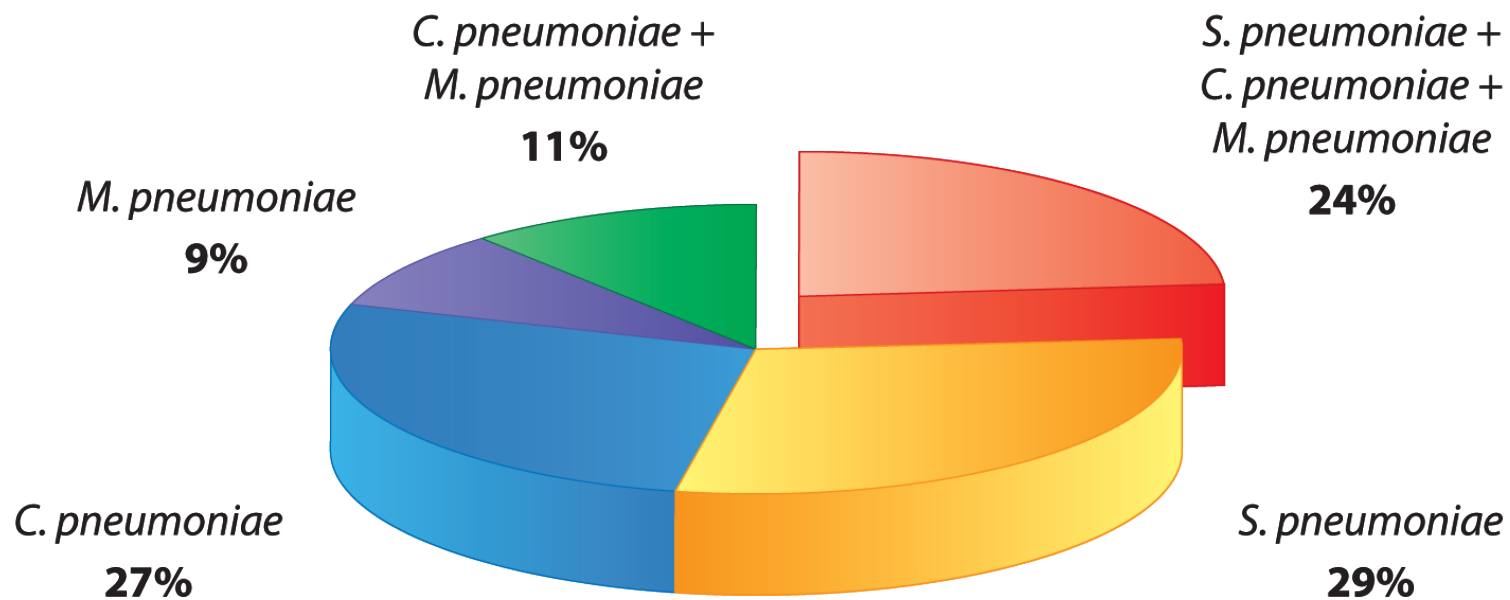
H. influenzae – **16,1%**

***Chlamydophila pneumoniae* – до 20%**

S. pneumoniae резистентность к бета-
лактамам - **12%**

S. pneumoniae - резистентность к
макролидам – **до 20%**

Этиология внебольничной пневмонии у пациентов молодого возраста¹





Острый тонзиллит

Возбудитель	1 линия	2 линия	3 линия
<i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин вн. 0,5 3 р/с. Феноксиметилпенициллин Вн. 0,5 3 р/с	Бензатин пенициллин в/м 2,4 млн ЕД. однократно. Цефиксим вн. 0,4 1 р/с (подозрение на моноцитарную ангину) Цефдиторен вн. 0,4 1 р/с	Джозамицин вн. 1,0 2 р/с Кларитромицин вн. 0,5 2 р/с Длительность лечения 10 дней

Инфекции нижних дыхательных путей

Заболевание	Возбудители	1 линия	2 линия
Обострение хронического бронхита/ХОБЛ у больных <65 лет без коморбидности	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин вн. 0,5 3 р/с. или 1,0 2 р/с Цефиксим вн. 0,4 1 р/с Цефдииторен 0,4 2 раза в сутки	Амоксициллин/ Клавуланат вн. 0,625 3 р/с или 1,0 2 р/с Доксициклин вн. 100 мг 2 р/с

Инфекции нижних дыхательных путей

Заболевание	Возбудители	1 линия	2 линия
Обострение хронического бронхита/ХОБЛ у больных >65 лет с коморбидностью	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/ Клавуланат вн. 0,625 3 р/с или 1,0 2 р/с Цефиксим вн. 0,4 1 р/с Цефдииторен 0,4 2 раза в сутки	Левифлоксацин вн. 0,5 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 1 з/с

Инфекции нижних дыхательных путей

Заболевание	Возбудители	1 линия	2 линия
Внебольничная пневмония нетяжелого течения, без риска резистентности стрептококка	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	Амоксициллин вн. 0,5 3 р/с. или 1,0 2 р/с	Джозамицин вн. 1,0 2 р/с Кларитромицин вн. 0,5 2 р/с

Инфекции нижних дыхательных путей

Заболевание	Возбудители	1 линия	2 линия
Внебольничная пневмония нетяжелого течения с факторами риска резистентности <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин вн. 0,5 3 р/с. или 1,0 2 р/с	Левифлоксацин вн. 0,5 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 1 з/с Амоксициллин/ Клавуланат вн. 0,625 3 р/с или 1,0 2 р/с

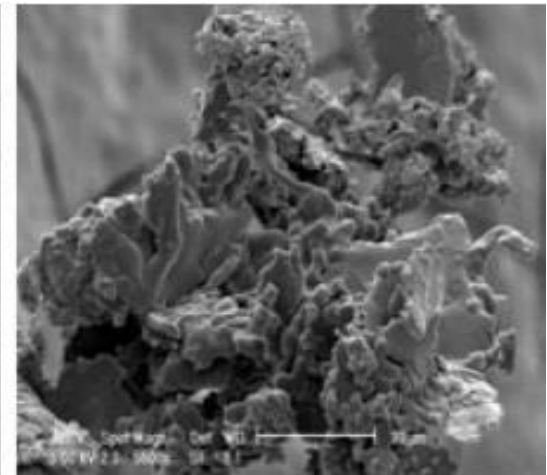
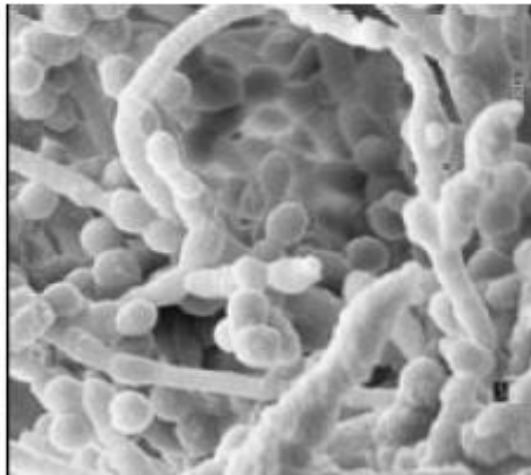
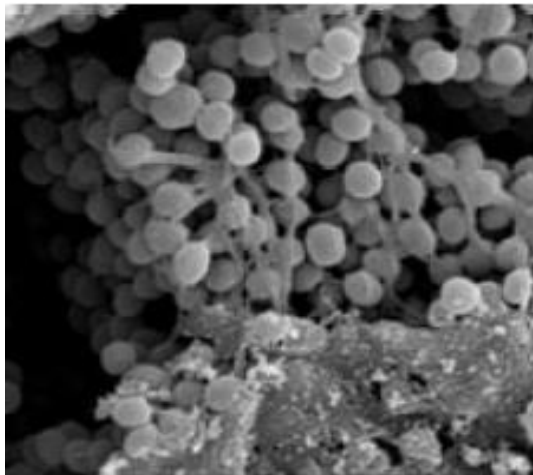
Инфекции нижних дыхательных путей

Заболевание	Возбудители	1 линия	2 линия
Внебольничная пневмония нетяжелого течения с коморбидностью	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/ Клавуланат вн. 0,625 3 р/с или 1,0 2 р/с	Левифлоксацин вн. 0,5 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 1 з/с

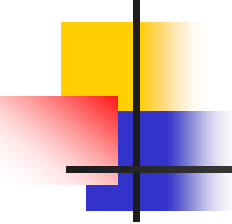
Биопленка:

связывает клетки, органические и
неорганические
субстраты

повышает адгезию бактерий к эпителию
снижает эффективность
антибактериальной терапии

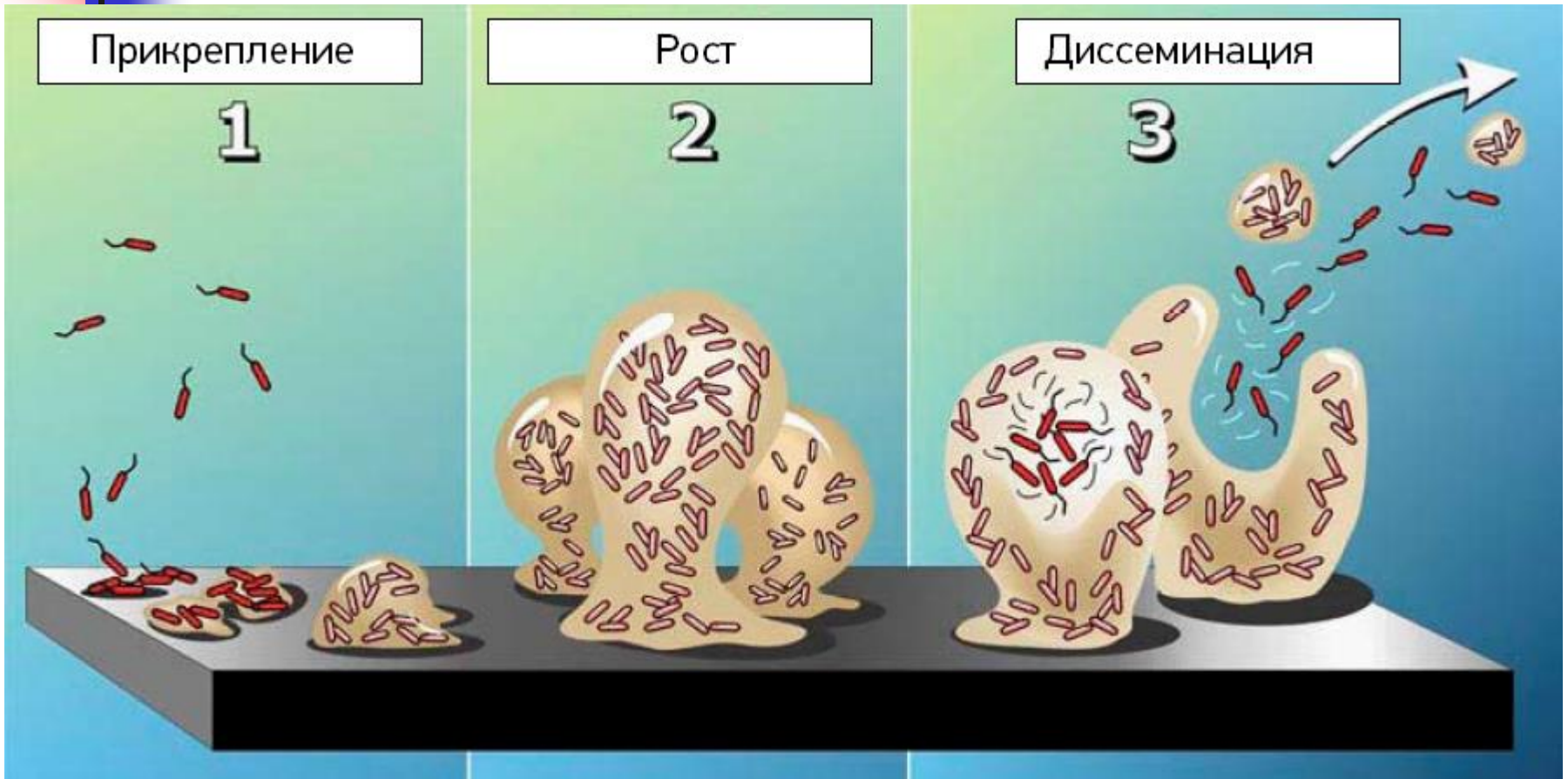


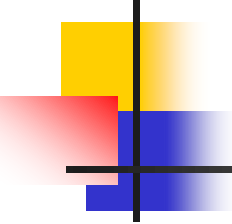
Наиболее известные микроорганизмы, образующие биопленки:



- *Staphylococcus spp.*
- *Streptococcus spp.*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catharralis*
- *Pseudomonas aeruginosa*

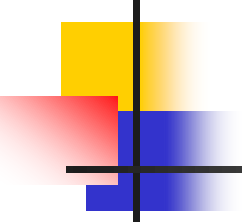
Стадии формирования биопленки

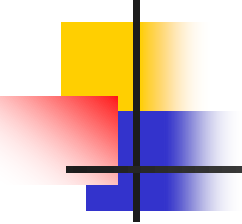




Медицинские ситуации, крайне часто сопровождающиеся образованием биопленок

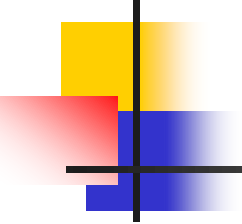
1. Имплантированное медицинское оборудование (катетеры, трубки, стенты, протезы и др.)
2. Любые хронические инфекции (отит, синусит, тонзиллит, цистит, эндокардит и др.)

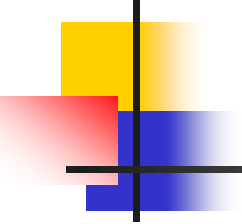
- 
-
- Кларитромицин разрушает биопленки за счет воздействия на внеклеточный матрикс
 - Бактерии лишаются защиты и становятся восприимчивыми к действию антибактериальных препаратов



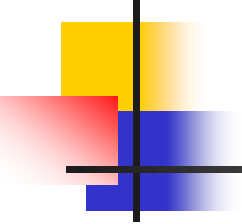
Классы антибактериальных препаратов, эффективность которых повышалась при добавлении кларитромицина, благодаря его способности разрушать биопленки:

- Фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин)
- Гликопептиды (ванкомицин)
- Аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин)
- Цефалоспорины (цефазолин, цефуроксим, цефотиам, цефтазидим)
- Карбапенемы (имипенем/циластатин)

- 
-
- Фрагментацию биопленки обеспечивают Линезолид и Даптомицин, которые целесообразно использовать при недостаточной эффективности ванкомицина в ОРПТ.
 - Учитывая длительное накопление ванкомицина в ткани легких, при высокой вероятности MRSA, в качестве стартового антибиотика возможно использование линезолида.



Антибиотики, применяемые при лечении госпитальных инфекций

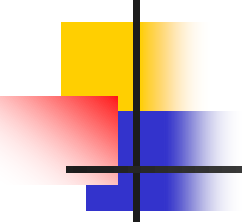


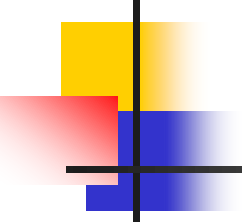
Антибактериальные препараты

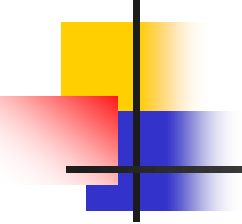
- Антибиотики, которые мы «потеряли»
 - **Цеф III-IV,**
Фторхинолоны
- Антибиотики, которые надо сохранить
 - **Карбапенемы**
 - **Тигециклин**

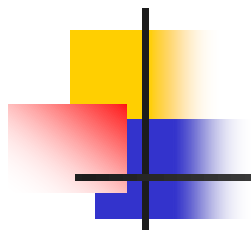
Антибиотикорезистентность

- «Неисправимая» проблема
 - **БЛРС, другие цефалоспорины**
- Ограничить распространение
 - **Карбапенемазы энтеробактерий и ацинетобактерий**
 - OXA, VIM, KPC, NDM
 - **MRSA**

- 
-
- *Klebsiella pneumoniae* — одна из причин внутрибольничных инфекций. В последние годы в разных странах (в т.ч. в России) имелись случаи массового заражения мутированными, не восприимчивыми к распространенным антибиотикам, штаммами *klebsiella pneumoniae* пациентов больниц. Чаще всего заражались больные с ослабленной иммунной системой, перенесшим пересадку органов или проходящим курс химиотерапии.

- 
-
- 40% *K.pneumoniae* в ОРВИ в России продуцируют БЛРС;
 - важно определение продукции БЛРС микробиологической лабораторией

- 
-
- Хотя способность вырабатывать БЛРС документирована у многих представителей семейства Enterobacteriaceae и *P.aeruginosa*, в конце прошлого века выработка БЛРС чаще всего отмечалась у ***Klebsiella spp.***
 - С начала этого тысячелетия среди продуцентов БЛРС все большее значение стала приобретать ***E.coli***. В настоящее время можно говорить о том, что среди бактерий — продуцентов БЛРС *Klebsiella spp.* вызывают по преимуществу нозокомиальные инфекции, в то время как *E.coli* — внебольничные инфекции.



АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Классификация аминогликозидов



- 1 поколение:

*стрептомицин, канамицин,
неомицин*

- 2 поколение:

*гентамицин, тобрамицин,
нетилмицин, сизомицин*

- 3 поколение:

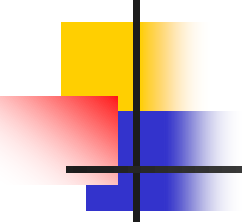
амикацин, изепамицин



Механизм действия АГ

- АГ оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами.
- Степень активности АГ зависит от их концентрации в органе.
- При совместном применении АГ с БЛА наблюдается синергизм в отношении чувствительных к БЛА микроорганизмов

Клиническое значение аминогликозидов



- Факторы, влияющие на проявление клинической эффективности препаратов:
 - Микробиологические
 - Фармакокинетические
 - Фармакодинамические

Клиническое значение аминогликозидов

Микробиологические аспекты

■ Спектр активности:

Staphylococcus spp.

Enterobacteriaceae spp.

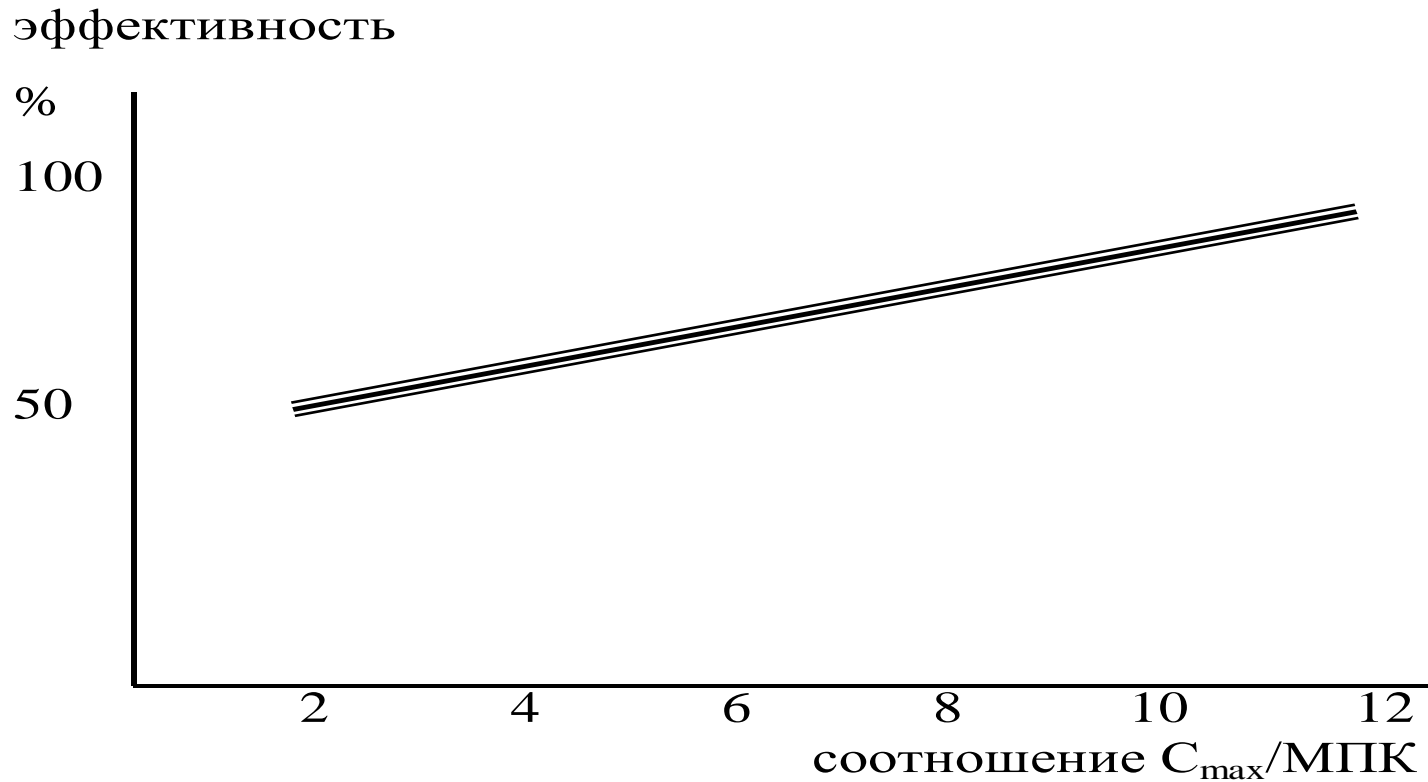
Pseudomonas spp.

Acinetobacter spp.

M.tuberculosis

Клиническое значение аминогликозидов

Зависимость эффекта терапии АГ от пиковой C_{max}



Клиническое значение аминогликозидов

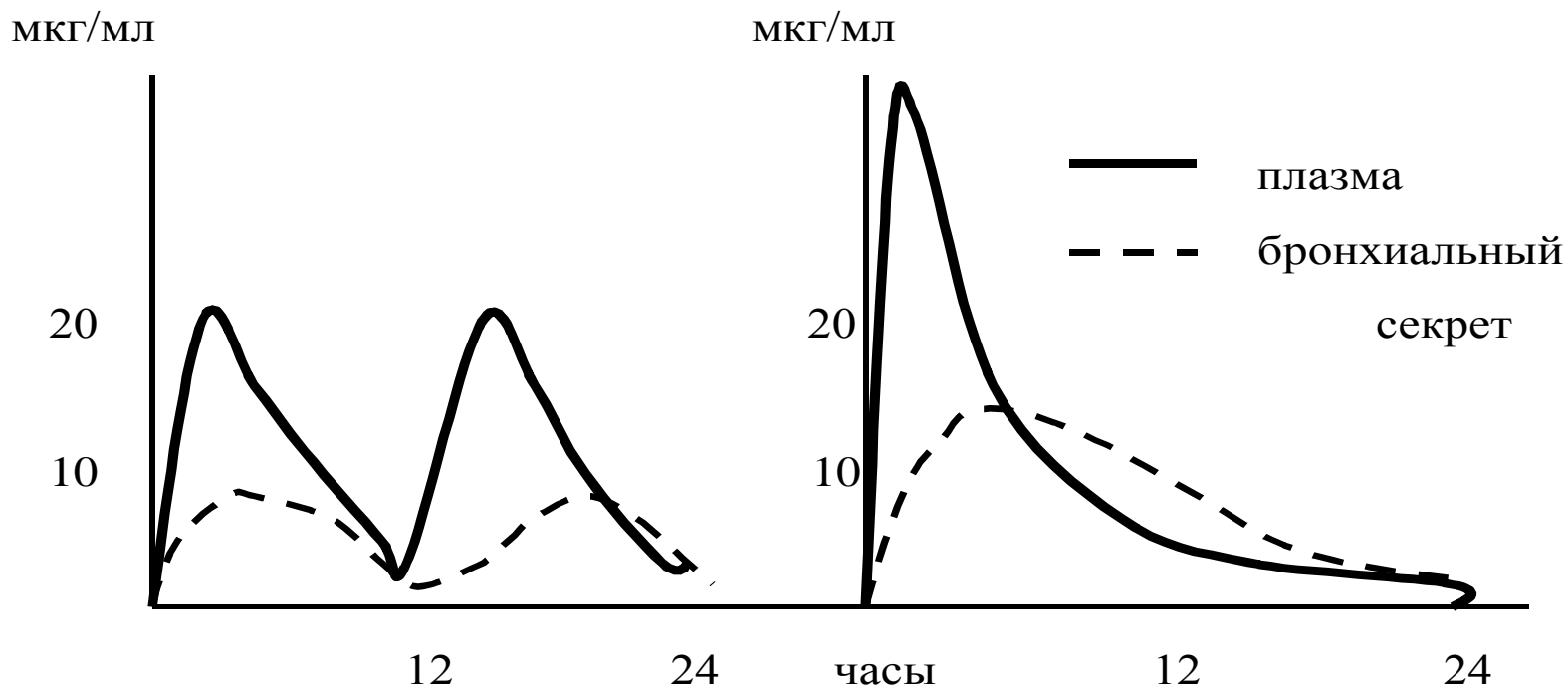
Фармакокинетические аспекты

- Степень проникновения АГ в ткани
 - высокая: моча, почки, синовиальная жидкость
 - средняя: брюшная полость, бронхи, плевра, перикард
 - низкая: ликвор, желчь, простата, кости, легкие

Клиническое значение аминогликозидов

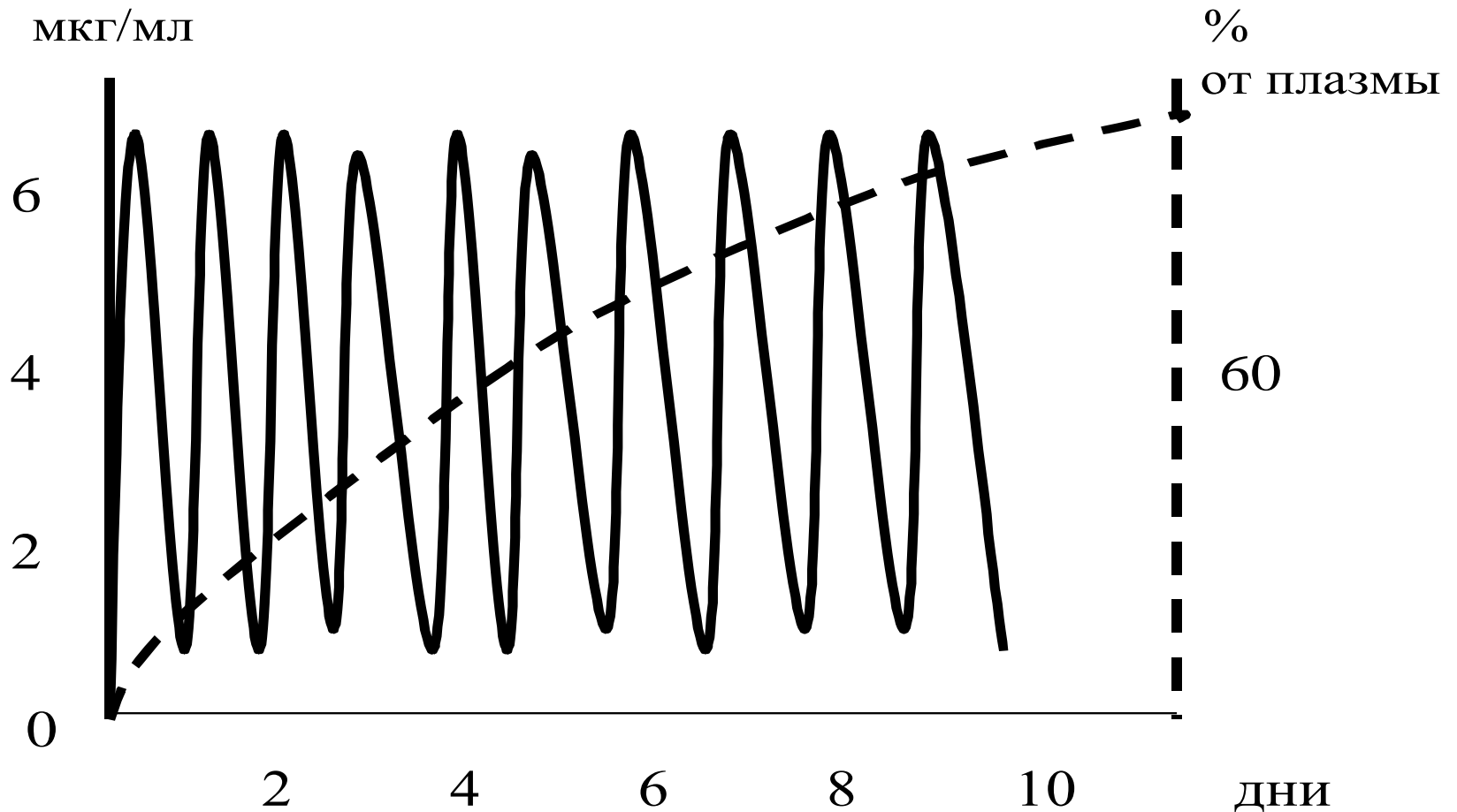
Фармакокинетические параметры амикацина на 5 день

терапии



Клиническое значение аминогликозидов

Накопление АГ в тканях



Клиническое значение аминогликозидов

Фармакокинетические аспекты

Рекомендации по применению АГ

Однократно в сутки (*только внутривенно капельно в течение 0,5-1 часа на 100 мл 0.9% раствора NaCl*)

- - реанимационная практика
- - общевоспалительные реакции, гипоксия, дегидратация

Многократно в сутки (*внутримышечно 2-4 раза в сутки*)

- - беременность
- - снижение почечной функции (< 20 мл/мин)
- - ожоги (> 20 % площади)
- - эндокардит

Клиническое значение аминогликозидов

■ Преимущества однократного введения АГ перед многократным

- возможность получить высокую C_{\max} для быстрого бактерицидного эффекта
- клиническая эффективность может не увеличиваться, а токсичность снижается
- удобство для пациентов
- удобство для персонала
- экономичность

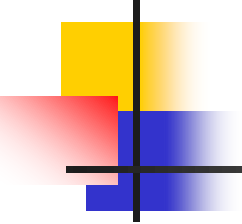
Клиническое значение аминогликозидов

Препарат	Доза	Пиковая концентрация	Остаточная концентрация
<i>гентамицин, тобрамицин</i>	2 мг/кг первая доза, затем 1,7 мг/кг каждые 8 ч, в/в	4-10 мкг/мл	1-2 мкг/мл
	5,1 мкг/кг один раз в день, в/в	16-24 мкг/мл	0
<i>амикацин, канамицин</i>	7,5 мг/кг каждые 12 ч, в/в	15-30 мкг/мл	5-10 мкг/мл
	15 мг/кг один раз в день, в/в	56-64 мкг/мл	0
<i>нетилмицин</i>	2 мг/кг первая доза, затем 1,7 мг/кг каждые 8 ч, в/в	4-10 мкг/мл	1-2 мкг/мл
	6,5 мг/кг один раз в день, в/в	22-30 мкг/мл	0

Показания к проведению мониторинга

- основная цель мониторинга – повышение эффективности терапии и снижение токсичности аминогликозидов
- всем больным, госпитализированным в ОИТАР
- всем больным, с нарушенной почечной функцией
- лихорадка, ожирение, ожоги, муковисцидоз
- диализ
- проявление нефро- и ототоксичности
- недостаточная эффективность

Клиническое значение аминогликозидов



- **Побочные эффекты:**
 - Нефротоксичность
 - Ототоксичность
 - Нейротоксичность

Факторы, способствующие проявлению токсичности

- сопутствующий прием нефро- и ототоксичных препаратов (амфотерицин В, ванкомицин, фуросемид, циклоспорин)
- одновременное назначение миорелаксирующих препаратов, в т.ч. антиСа
- ботулизм, миастения
- быстрое внутривенное введение препаратов
- введение больших доз в плевральную или брюшную полость
- пожилой возраст

Клиническое значение аминогликозидов

- Профилактика нежелательных эффектов АГ
 - не превышать дозы без контроля
 - максимальный срок лечения – 10 дней; при туберкулезе – 14 дней, при эндокардитах – до 21 дня (можно дольше, но под контролем мочи (гиалиновые цилиндры) каждые 2-3 дня)
 - не назначать 2 АГ вместе и подряд
 - контроль за функцией почек до назначения АГ и каждые 3-4 дня
 - контроль слуха и вестибулярных расстройств

Клиническое значение аминогликозидов

Достоинства	Недостатки
<ul style="list-style-type: none">- высокая активность в отношении грам (-) флоры- быстрое бактерицидное действие- нет инокулюм-эффекта- медленное развитие резистентности- зависимость эффекта от Сmax- синергизм с β-лактамами- редкая идиосинкразия и аллергические реакции- безопасны у больных с аллергией на β-лактамы	<ul style="list-style-type: none">- низкая активность в отношении грам (+) флоры- вариабельность фармакокинетики- плохое проникновение в ликвор, мокроту, желчь, глаз- низкая активность при ацидозе, гипоксии- высокая токсичность



Гентамицин

- Показания к применению (в комбинации с другими препаратами):
 - нозокомиальная пневмония
 - Интраабдоминальные и тазовые инфекции
 - Бактериальный эндокардит
 - Сепсис
 - Острый и хронический пиелонефрит (монотерапия в/м)



Гентамицин

- В/м:

Дробное введение 2-3 раза в день из расчета 1-5 мг/кг/сутки

- В/в:

Однократное введение в сутки из расчета 3-7 мг/кг/сутки

Доза рассчитывается на идеальную массу тела.



Тобрамицин

- антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов.
Продуцируется актиномицетом *Streptomyces tenebrarius*. Имеет преимущество перед гентамицином при лечении лёгочных инфекций (в частности, при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*), так как лучше проникает в ткани лёгких.



Тобрамицин

- Торговое название.
Брамитоб
- Лекарственная форма.
Раствор для ингаляций.
- Состав.
1 мл препарата содержит:
АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО:
Тобрамицин 75 мг



Тобрамицин показания

- Лечение инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у больных с муковисцидозом.
- Противопоказания.
 - повышенная чувствительность к препарату
 - детский возраст до 6 лет



Фармакокинетика

- После ингаляции 300 мг БРАМИТОБА больными муковисцидозом через 30 минут в мокроте достигается максимальная концентрация, равная примерно 1289 мкг/г, в то время как в плазме максимальная концентрация, равная 758 нг/мл, достигается примерно через 1,5 часа. Период полувыведения составляет 4,5 часа. Выведение препарата, всосавшегося в кровь, происходит через почки путем клубочковой фильтрации.



Амикацин

- Показания к применению (в комбинации с другими препаратами):
 - нозокомиальная пневмония
 - Интраабдоминальные и тазовые инфекции
 - Туберкулез
 - Сепсис, в т.ч., вызванный штаммами *Enterobacteriaceae* и *P.aeruginosa*, резистентными к другим АГ
 - Осложненные инфекции МВП



Амикацин

- В/м:

Дробное введение 2 раза в день из расчета 10-15 мг/кг/сутки

- В/в:

Однократное введение в сутки из расчета 15-20-25 мг/кг/сутки

Доза рассчитывается на идеальную массу тела.



Стрептомицин

- Показания к применению (в комбинации с другими пепаратами):
 - **Туберкулез**
 - **Бруцеллез, туляремия, чума**
- *бактериальный эндокардит (только в сочетании с бензилпенициллином или ванкомицином);*
- *острые бактериальные кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (после установления чувствительности возбудителя).*



Стрептомицин

- Туберкулез:
 - суточную дозу (15 мг/кг, но не более 1 г) вводят 1 раз в сутки, при плохой переносимости — в 2 приема; длительность лечения 3 мес и более (параллельно с приемом других противотуберкулезных препаратов).
- Другие инфекции:
 - в/м, в/в 15 мг/кг/сутки в 1-2 инъекции



Идеальная масса тела ИМТ

- ИМТ (мужчины) = $50 \text{ кг} + (2,3 \text{ кг} \times \text{число дюймов сверх } 152,5 \text{ см})^*$
- ИМТ (женщины) = $45 \text{ кг} + (2,3 \text{ кг} \times \text{число дюймов сверх } 152,5 \text{ см})^*$

* - 1 дюйм – 2,5 см.

Лекарственные взаимодействия АГ

- АГ нельзя смешивать в одном шприце или одной инфузионной системе с БЛА, гепарином
- Нельзя назначать 2 АГ вместе или последовательно курсом более 14 дней
- Не использовать одновременно с АГ ингаляционные наркозные препараты, опиаты, сульфат магния, цитратную кровь
- НПВП замедляют выведение АГ



Интернет – ресурсы:

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