

# **Клиническая фармакология антибактериальных препаратов**

доцент кафедры факультетской терапии с курсами  
эндокринологии, клинической фармакологии,  
профессиональных болезней  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России  
к.м.н. Заигрова Н.К.

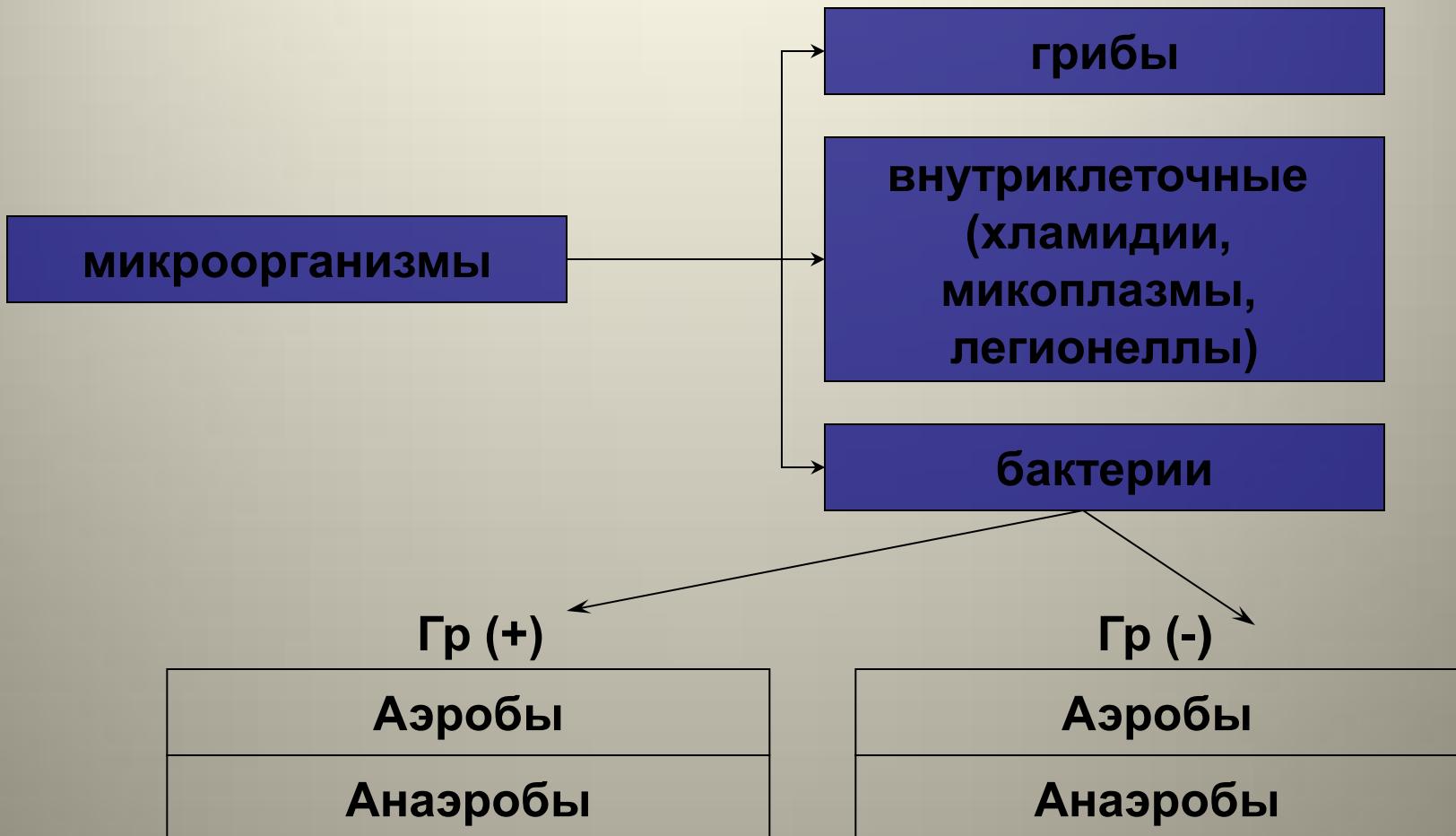
# **Антибактериальные препараты**

**- это химические вещества, обладающие способностью избирательно подавлять рост (размножение) или вызывать разрушение (лизис) микробных клеток (бактерий)**

## **Уникальные особенности антибактериальных препаратов**

- 1. Мишень (рецептор) для антибиотика находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма (бактерии), что определяет избирательность действия антибактериального средства**
- 2. Активность антибактериальных препаратов не является постоянной, а снижается со временем в связи с формированием лекарственной резистентности (антибитикорезистентность)**
- 3. Резистентные возбудители представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для других людей**

# Классификация патогенных возбудителей



# Принципы рациональной антибактериальной терапии

Выбор стартового препарата должен учитывать:

- микрофлору, вызвавшую инфекционный процесс;
- проникновение препарата в очаг инфекции и создание терапевтической концентрации;
- состояние функции органов элиминации (печень, почки) и пути выведения препарата;
- определение риска побочных эффектов (нефротоксичность, гепатотоксичность и др.) с учетом характера патологии (фоновые заболевания);
- возраст;
- наличие беременности, лактации.

К принципам рациональной антибактериальной терапии также относится:

- Раннее начало лечения.
- Оценка эффективности через 48 час (по динамике клинического состояния).
- Достаточная продолжительность лечения (по стандартам терапии).
- Контроль побочного действия (клинический, лабораторный и др.).
- Мониторинг антибиотикорезистентности, ротация препаратов.

# Противомикробные средства

Бактерицидное действие – гибель микроорганизмов

Пенициллины  
Цефалоспорины  
Карбапенемы }  
Аминогликозиды  
Фторхинолоны  
Гликопептиды (стафилококки)  
Нитроимидазолы

Бета-лактамные антибиотики

Бактериостатической действие – торможение размножения микроорганизмов, не сопровождающееся гибелю клетки

Макролиды  
Линкозамиды  
Тетрациклины  
Левомицетин  
Гликопептиды (энтерококки)  
Оксазолидиноны

# Основные фармакокинетические термины

**МПК (Минимальная подавляющая концентрация)** – минимальная концентрация антибиотика, необходимая для подавления видимого роста микроорганизма *in vitro*. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

МПК<sub>50</sub> – МПК антибиотика для 50% исследованных штаммов.

МПК<sub>90</sub> – МПК антибиотика для 90% исследованных штаммов.

**Постантибиотический эффект** - время, в течение которого прекращается рост микроорганизмов после того, как концентрация АБ становится ниже МПК. Измеряется в минутах, часах.

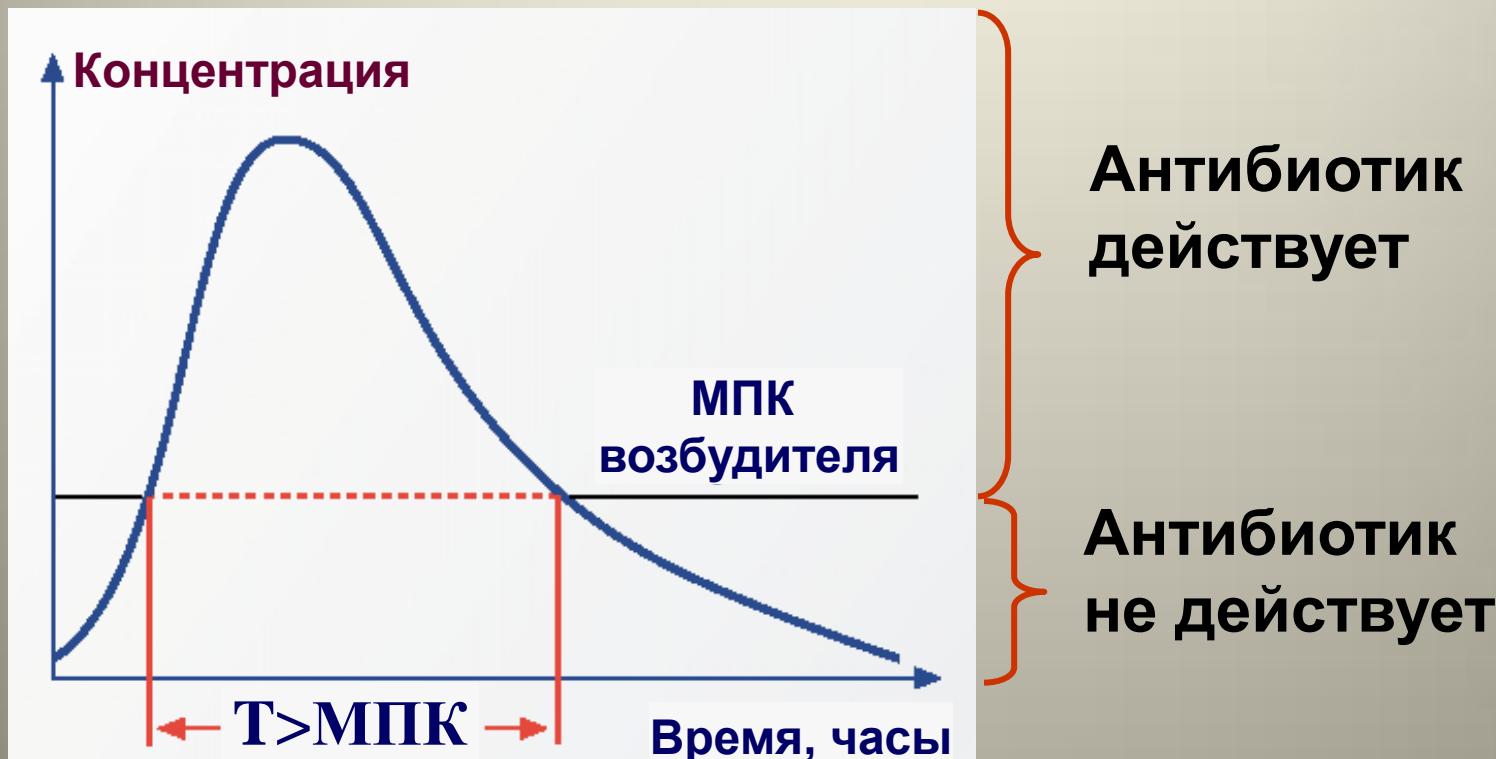
## Анти микробные средства

**1. С концентрационнозависимой антимикробной активностью** (аминогликозиды, фторхинолоны) Цель режима дозирования таких антибиотиков – достижение наиболее эффективной концентрации препарата

**2. С времязависимой антимикробной активностью** (пенициллины, цефалоспорины) Цель режима дозирования – длительное поддержание в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации препарата в 3 – 4 раза выше МПК

# Фактор времени и концентрации – критерий эффективности антибиотиков

(пенициллины, цефалоспорины, эритромицин, кларитромицин)



Концентрация антибиотика в очаге инфекции должна  
превышать МПК90 возбудителя > 40% времени

# **Пенициллины**

## **I. Природные**

Бензилпенициллин

Экстенциллин

## **II. Полусинтетические**

1. Пенициллиназостабильные - Оксациллин

2. Аминопенициллины - Ампициллин

Амоксициллин

## **III. Ингибиторзащищенные пенициллины**

Амоксициллин/клавуланат (аугментин, амоксиклав)

Ампициллин/сульбактам (сультасин)

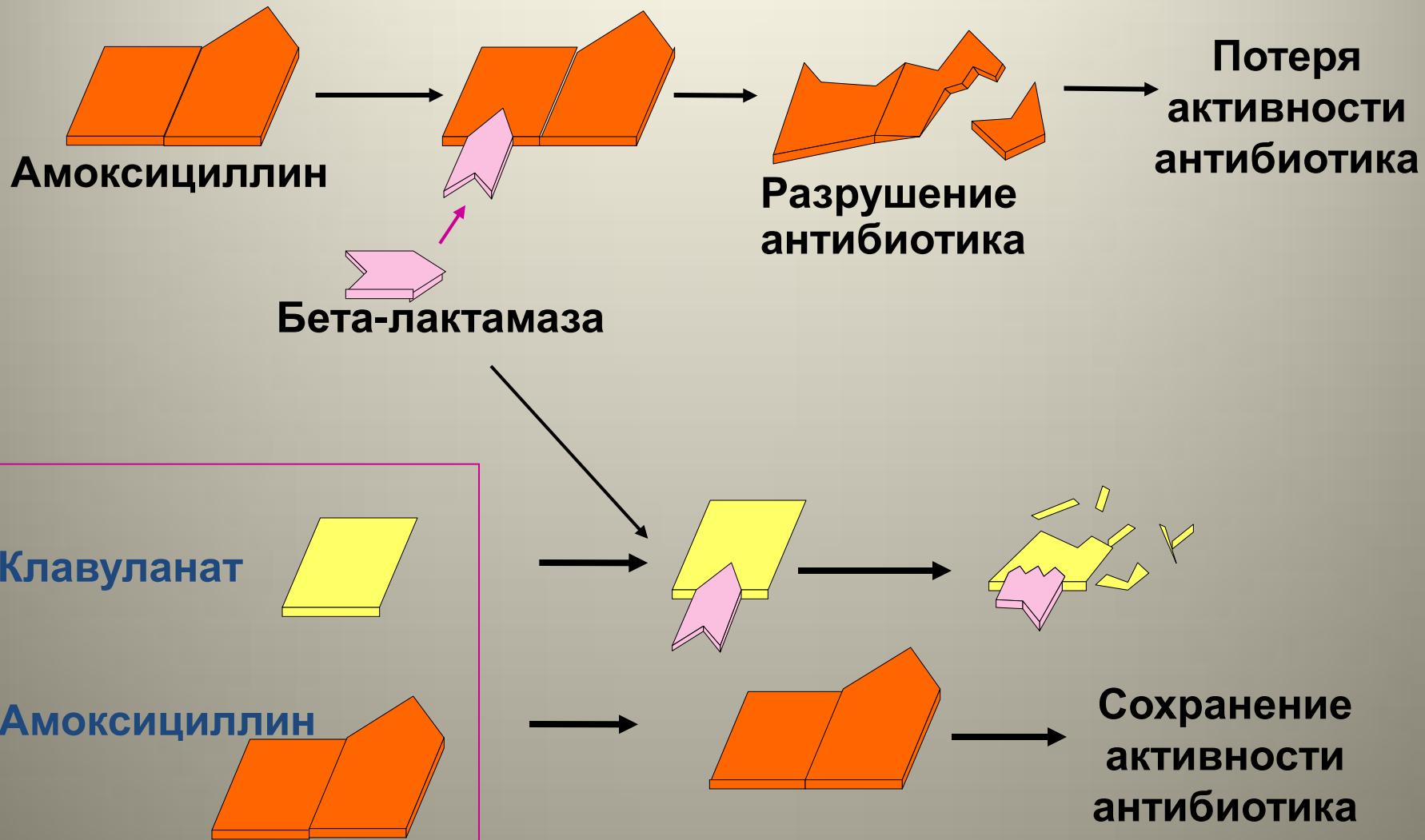
Пиперациллин/тазобактам (тазоцин)

Тикарциллин/клавуланат (тиментин)

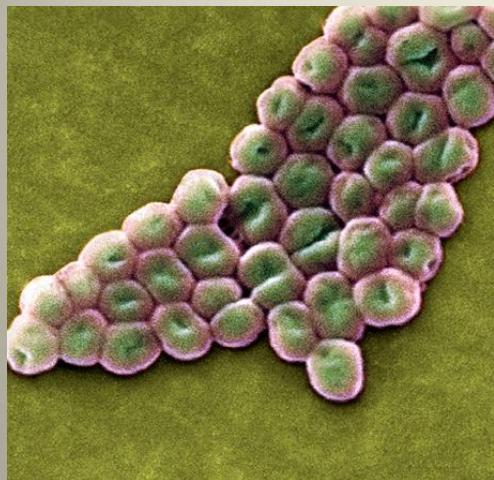
# Спектр антимикробного действия пенициллинов

Препараты	Гр(+) кокки S	Гр(+) кокки R	MRSA	Гр(-) бактерии	Анаэробы	Синегнойная палочка
Природные пенициллины	+	-	-	-	+	-
Оксациллин	+	(+)	-	-	+	-
Аминопенициллины	+	-	-	+	+	-
Амоксициллин/ клавуланат	+	(+)	-	+	+	-
Ампициллин/сульбактам	+	(+)	-	+	+	-
Пиперациллин/тазобактам	+	(+)	-	+	+	+

# Механизм действия ингибиторзащищенных пенициллинов



# MRSA



MRSA – метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*

Диагностический тест – резистентность к оксациллину, что свидетельствует о наличии альтернативного механизма резистентности, не связанного с продукцией бета-лактамаз.

Штаммы MRSA являются полирезистентными.

Основные препараты, обладающие активностью против MRSA

- ванкомицин
- линезолид
- даптомицин

## Особенности фармакокинетики пенициллинов

1. Создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой кишечника, репродуктивных органах, плевральной и перitoneальной жидкости.
2. Проникают через ГЭБ в условиях воспаления.
3. Выводятся почками в неизмененном виде.
4. Оксациллин подвергается клинически значимому печеночному метаболизму и имеет двойной путь выведения – почки и печень.
5. Пенициллины умеренно проникают через плаценту и в грудное молоко. Препараты могут назначаться при беременности и лактации, за исключением препаратов продленного действия (экстенциллин).

# Цефалоспорины

	1 поколение	2 поколение	3 поколение	4 поколение
в/м, в/в	Цефазолин	Цефуроксим	Цефоперазон Цефотаксим	Цефепим
в/м, в/в			Цефтазидим	
в/м, в/в			Цефтриаксон	
per os	Цефалексин	Цефуроксим- аксетил Цефаклор	Цефиксим (супракс) Цефтибутен (цедекс) Цефдиторен (спектрацеф)	

# Спектр антимикробного действия цефалоспоринов

Поколение	Препараты	Гр(+) Staph.	Гр(+) Strep.	Гр(-) бактерии	Синегнойная палочка	Анаэробы
I	Цефазолин, цефалексин	+++	+	-	-	-
II	Цефуроксим, цефаклор	+++	+	-	-	-
III	Цефтриаксон Цефотаксим	+	+++	+++	-	-
	Цефоперазон Цефтазидим	+	+	+++	++	-
IV	Цефепим	++	+++	+++	++	-
Ингибитор/защищенные						
	Цефоперазон/ сульбактам	+	+	+++	++	+

## Особенности фармакокинетики цефалоспоринов

1. Высокие концентрации отмечаются в легких, почках, печени, мышцах, коже, костях, синовиальной, перикардиальной, плевральной и перитонеальной жидкостях.
2. В желчи наиболее высокие концентрации создают цефтриаксон и цефоперазон.
3. Через ГЭБ проникают цефалоспорины III и IV поколений.
4. Экскретируются преимущественно почками. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения – почки и печень.
5. Большинство цефалоспоринов практически не метаболизируется в печени.

# Карбапенемы

## Спектр действия

Междуна- родное название	Торговое	Гр(+) кокки	Гр(-) бактерии	Сине- гнойная палочка	Ана- эробы	Атипичные возбуди- тели
Меропенем	Меронем	+++	+++	+++	++	-
Имипенем/ циластатин	Тиенам	+++	+++	+++	++	-
Эртапенем	Инванц	+++	+++	-	++	-
Дорипенем	Дорипрекс	+++	+++	+++	++	-

## Особенности фармакокинетики карбапенемов

1. Препараты вводятся только внутривенно
2. Хорошо распределяются в организме
3. Выводятся преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции
4. Имипенем инактивируется в почечных канальцах дегидропептидазой I, в связи с чем используется с ингибитором дегидропептидазы - циластатином

# **Побочные эффекты бета-лактамных антибиотиков**

## **Пенициллины:**

- 1. Аллергические реакции - вероятность перекрестной аллергии**
- 2. Аминопенициллины - сыпь**
- 3. Ингибиторзащищенные пенициллины - транзиторная холестатическая желтуха, гепатотоксичность, диарея**
- 4. Природные пенициллины в больших дозах - судороги**
- 5. Кандидоз, дисбактериоз**

## **Цефалоспорины:**

- 1. Аллергические реакции - вероятность перекрестной аллергии**
- 2. Нефротоксичность**
- 3. Повышение трансаминаз (преимущественно для ЛС с двойным путем выведения)**
- 4. Лейкопения**
- 5. Кандидоз, дисбактериоз**
- 6. Дисульфирамоподобный эффект (цефоперазон) – несовместимость с алкоголем**

# **Побочные эффекты бета-лактамных антибиотиков**

## **Карбапенемы:**

- 1. Аллергические реакции - вероятность перекрестной аллергии**
- 2. Судорожный синдром у пациентов с повышенной судорожной готовностью (имипенем/циластатин)**
- 3. Кандидоз, дисбактериоз**

**Рекомендованы для применения на фоне иммунодефицитных состояний**

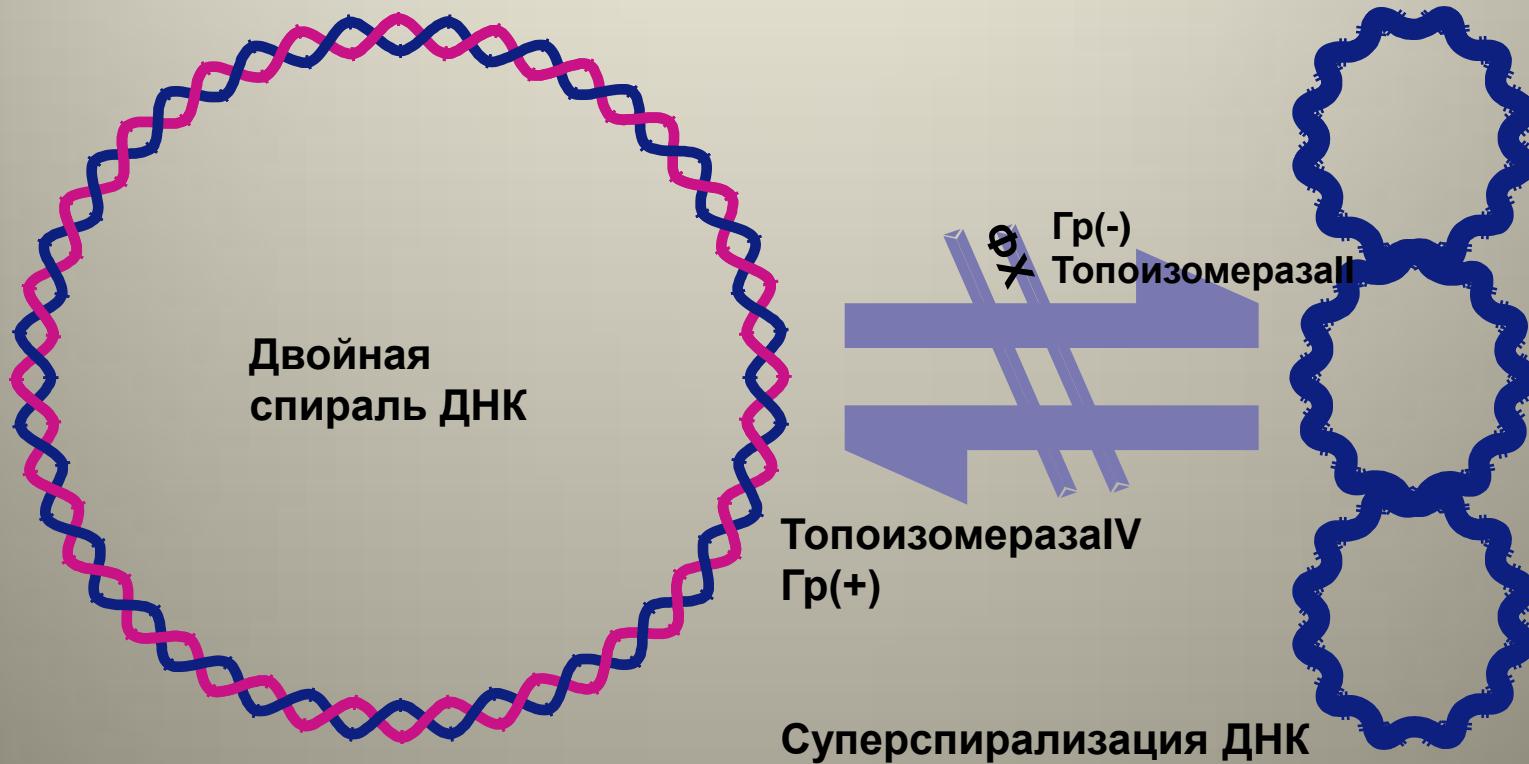
# КЛАССИФИКАЦИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

Поколение	Гр (-)	Гр (+)	Атипич-ные м/о	Анаэро-бы	Особенности применения
Налидиксовая кислота	++				Инфекции МВП
II поколение					
Норфлоксацин	+++	-	-	-	Инфекции МВП
Пефлоксацин	+++	-	++	-	Гинекология, хирургия и т.д.
Ципрофлоксацин	+++	-	++	-	
Офлоксацин	+++	++	+++	-	Офлоксацин может применяться при инфекциях НДП
III поколение					
Левофлоксацин	+++	+++	+++	-	Гинекология, хирургия, пульмонология и т.д.
Спарфлоксацин					
IV поколение					
Моксифлоксацин	+++	+++	+++	+++	Не требуется комбинации с метронидазолом
Гемифлоксацин					

НДП – нижние дыхательные пути, МВП – мочевыводящие пути

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

Проникновение в клетку через внешнюю мембрану.  
Ингибирование функции ферментов ДНК-гиразы  
токоизомеразы II и токоизомеразы IV.  
Нарушение биосинтеза ДНК, нарушение деления клетки.



# ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ ФТОРХИНОЛОНОВ

1. Уникальный механизм бактерицидного действия (подавление функции ДНК-гиразы), в связи с чем нет перекрестной резистентности с бета-лактамами и аминогликозидами.
2. Воздействуют на бактерии как в фазе роста, так и в фазе покоя.
3. Хорошо проникают в ткани и биологические жидкости, в костную ткань, предстательную железу.
4. Активность не изменяется в кислой среде воспаленных тканей.
5. Удобны в применении: 1-2-х кратный режим дозирования.
6. Постантибиотический эффект.
7. Экономичный режим «ступенчатой терапии» (в/в - внутрь).

## **Показания к назначению**

### **В зависимости от поколения**

Фторхинолоны 2 поколения – абдоминальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей

Фторхинолоны 3 и 4 поколения («респираторные») – абдоминальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей

+ инфекции дыхательных путей

### **Противопоказания**

1. Дети, подростки (до 18 лет)
2. Беременные
3. Период лактации

## Побочные реакции фторхинолонов

- Тендениты, разрывы сухожилий
- Лейкопения
- Кардиоваскулярные нарушения, удлинение QT-интервала (нарушения ритма)
- Фотосенсибилизация
- Интерстициальный нефрит, кристаллурия, гематурия
- Анафилактические реакции
- Гемолитическая анемия (при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы)

# **Аминогликозиды (АМГ)**

## **Механизм действия**

**Бактерицидное действие, обусловленное:**

- нарушением синтеза белка рибосомами в бактериальной клетке**
- повышением проницаемости цитоплазматической мембрany микробной клетки**

## **Классификация**

<b>I ПОКОЛЕНИЕ</b>	<b>II ПОКОЛЕНИЕ</b>	<b>III ПОКОЛЕНИЕ</b>
<b>Стрептомицин</b> <b>Канамицин</b> <b>Неомицин</b>	<b>Гентамицин</b> <b>Тобрамицин</b> <b>Нетилмицин</b>	<b>Амикацин</b>

## Спектр действия АМГ

Препараты	Staph.	Strept.	Гр(-) бактерии	Синег- нойная палочка	Mycobacter. tuberculosis
I поколение	+/-	-	+	-	+++
II поколение	+	-	++	++	-
III поколение	+	-	++	+++	++

## **Особенности фармакокинетики АМГ**

- 1. АМГ – гидрофильные соединения. При приеме внутрь практически не всасываются, поэтому вводятся парентерально**
- 2. Высокие концентрации создают в органах с хорошим кровоснабжением (печень, легкие, почки)**
- 3. Низкие концентрации – в мокроте, бронхиальном секрете, желчи**
- 4. Плохо проходят через ГЭБ**
- 5. В печени не метаболизируются, выводятся почками в неизмененном виде**

## **Побочное действие АМГ**

- 1. Нефротоксичность** (факторы риска – нарушение функции почек, пожилой возраст, высокие дозы, одновременный прием других нефротоксичных препаратов – ванкомицин, фуросемид)
- 2. Ототоксичность (необратимо) и вестибулотоксичность (обратимо)**
- 4. Невро-мышечная блокада** (факторы риска – одновременное применение миорелаксантов)
- 5. Неврологические нарушения** – головная боль, сонливость, парестезии, судороги
- 6. Аллергические реакции** – редко
- 7. Местные реакции – флебит** (при в/в введении) - редко

## **Особенности режима дозирования аминогликозидов**

1. При парентеральном введении дозы всех аминогликозидов должны рассчитываться на килограмм массы тела пациента.
2. Максимальные дозы не следует назначать пожилым пациентам.
3. При почечной недостаточности дозы должны снижаться с учетом клиренса креатинина (снижение разовой дозы или увеличение интервалов между введениями).

# Макролиды

## Классификация по химической структуре и по происхождению

14-членные	15-членные	16-членные
<b>Природные</b>		
Эритромицин		Спирамицин
		Джозамицин
		Мидекамицин
<b>Полусинтетические</b>		
Кларитромицин	Азитромицин	
Рокситромицин		

### Механизм действия:

Подавляют синтез белка в микробной клетке, проникая внутрь клетки и связываясь с 50 S-субъединицей рибосом.

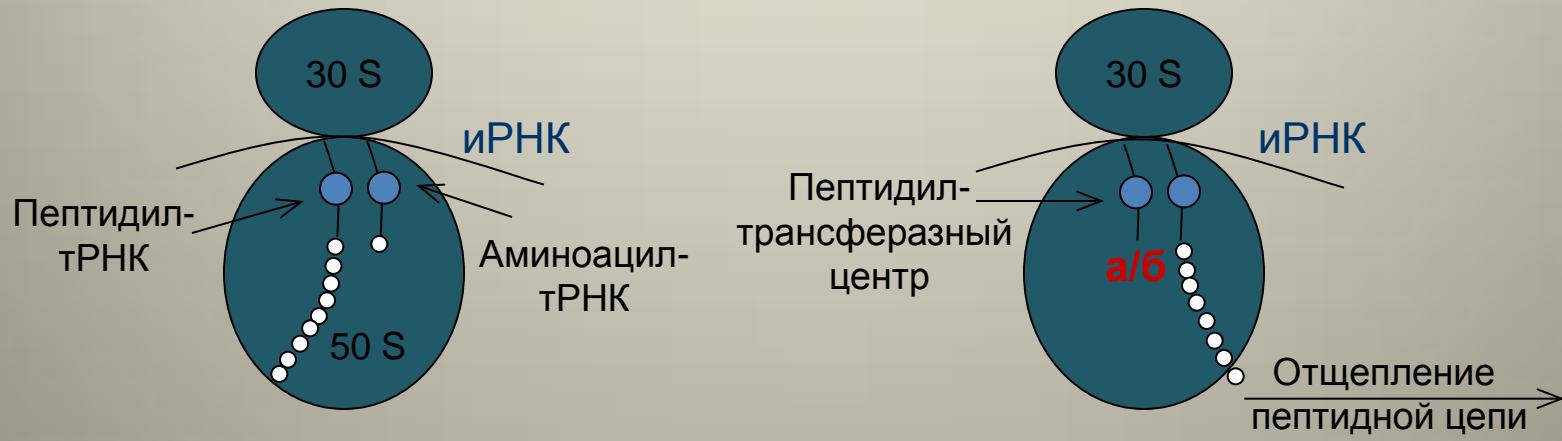
Бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях проявляют бактерицидный эффект.

# Спектр действия макролидов

Препарат	Гр(+) кокки	Гр(-) бактерии	Атипичные м/о
Эритромицин	++	-	+++
Мидекамицин	++	-	+++
Рокситромицин	++	-	+++
Кларитромицин	++	-	+++
Ровамицин	++	-	+++
Азитромицин	++	Гемофильная палочка	+++

# Механизм действия

Молекула антибиотика обратимо связывается с пептидил-трансферазным центром рибосомальной 50S-субъединицы, что вызывает отщепление пептидной цепи от рибосомы. В результате приостанавливается процесс формирования и наращивания пептидной цепи, останавливается синтез белка.



Аналогичным механизмом действия обладают:

- линкомицин, клиндамицин;
- хлорамфеникол;
- стрепторгамины.

} При одновременном назначении  
возможно ↓ эффективности

# Резистентность микрофлоры

механизм		м/о
Модификация мишени (MLS-тип)	<p>Нарушается способность макролидов связываться с рибосомами</p> <p><u>Индукторы – 14-ти членные макролиды, нет перекрестной резистентности к 16-членным а/б</u></p>	<p><i>S. aureus;</i> <i>Mycoplasma spp.;</i> <i>Listeria spp.;</i> <i>Campylobacter spp.</i> и др.</p>
Выталкивание из микробной клетки (эффлюкс)	<p>Наиболее распространен в РФ</p> <p><u>Эффективен в отношении 14- и 15-членных макролидов, не влияет на 16-членные а/б</u></p>	<p><i>S. epidermidis</i> <i>N .gonorrhoeae</i></p>
Инактивация	Инактивация микробными эстеразами	<p><i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i></p>

# Особенности фармакокинетики макролидов

- ✓ Биодоступность per os: 80-95 %
- ✓ Хорошее проникновение в ткани, терапевтические концентрации в плазме
- ✓ Высокие внутриклеточные концентрации
- ✓ Плохо проникают через ГЭБ, в костную ткань
- ✓ Незначительно проникают через плаценту и в грудное молоко
- ✓ Метаболизируются в основном в печени
- ✓ Эритромицин, кларитромицин могут угнетать активность ферментов цитохрома Р450
- ✓ Выводятся в основном с желчью

# **Показания к назначению макролидов**

- Инфекции верхних дыхательных путей (синусит, тонзилло-фарингит)
- Инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, внебольничная пневмония)
- Эрадикация *H. pylori*
- Урогенитальные инфекции, обусловленные *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma*
- Инфекции кожи и мягких тканей

## **Возможные побочные реакции**

- ✓ Тошнота (3%), диспепсия (2%), диарея (3%), изменение вкусовой чувствительности, боли в животе (правом подреберье)
- ✓ Головные боли (2%)
- ✓ Изменение активности печеночных трансаминаз (5%), внутрипеченочный холестаз
- ✓ Аллергические реакции: крапивница, сыпь

# Тетрациклины

## Классификация

- Природные – тетрациклин
- Полусинтетические – доксициклин

## Механизм действия:

Бактериостатическое действие – подавление синтеза белка в бактериальной клетке на уровне рибосомы

## Некоторые фармакокинетические параметры тетрациклина и доксициклина

Параметр	Тетрациклин	Доксициклин
Биодоступность %	60-70	95
Связывание с белками плазмы %	55-65	80-85
Период полувыведения, час	10	18-22

# Спектр действия тетрациклических антибиотиков

Гр(+) кокки	S. aureus, S. epidermidis, S. saprophyticus, S. pneumoniae, S. viridans, Анаэробные кокки, Спорообразующие анаэробы
Гр(-) бактерии	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Энтеробактерии: E. coli, Enterobacter, Proteus, Klebsiella, Salmonella, Yersinia spp., включая Y. pestis, H. pilori (чувствительны)</li><li>➤ H. influenzae, M. catarrhalis, беталактамазообразующие штаммы N. gonorrhoeae (умеренно чувствительны)</li><li>➤ P. aknes, Fusobacterium, Prevotella spp.</li></ul>
Внутриклеточные м/о	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Хламидии</li><li>➤ Уреаплазма</li><li>➤ M. pneumoniae, M. Hominis, M. fortuitum</li><li>➤ Rickettsia</li></ul>
Другие возбудители	Малярийный плазмодий, T. gondii, E. histolytica Leptospirae spp.

## **Показания к назначению тетрацикличинов**

- Чума (неосложненная бубонная форма)
- Туляремия
- Сибирская язва
- Холера
- Риккетсиозы (сыпной, возвратный тиф; пятнистая лихорадка Скалистых гор и др.)
- Коксиелез (Ку-лихорадка)
- Лептоспироз
- Хламидиозы
- Боррелиоз
- Гинекологические инфекции (только доксициклин)

## **Побочные эффекты**

- Дисколорация зубов, дефекты эмали зубов
- Нарушение образования костной ткани и замедление роста
- Возрастание азотемии у больных с ХПН
- Гепатотоксичность
- ЖКТ - диспепсические явления: снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в подложечной области
- Суперинфекция грибами
- Фотосенсибилизация

## **Противопоказания**

- Беременность
- Кормление грудью
- Применение у детей до 8 лет
- Печеночно-почечная недостаточность

## **Антибиотикорезистентность**

- **Природная или генетическая:** генетически обусловленное отсутствие чувствительности микроорганизмов к антибактериальному препарату
- **Приобретенная:** возникает в результате мутации отдельных штаммов бактерий и селекции устойчивых клонов в результате внекромосомного (плазмидного) обмена генетической информацией между отдельными бактериальными клетками

**Приобретенная резистентность** может быть:

- Первая – до начала лечения
- Вторичная – на фоне лечения антибактериальными препаратами
- Перекрестная – в пределах одной группы (полная, частичная)
- Ассоциированная – между различными группами

Бактериальный мониторинг в лечебном учреждении – это контроль формирования антибиотикорезистентности патогенных возбудителей

# **Механизмы формирования антибиотикорезистентности**

- Нарушение проницаемости клеточной стенки микроорганизмов для антибактериального препарата (АБП) – модификация пориновых каналов
- Ферментативная инактивация АБП – продукция бактериями ферментов (бета-лактамазы, карбапенемазы, металлопротеазы и др.)
- Модификация мишней действия АБП – клеточных структур (фторхинолоны, сульфаниламиды)
- Активное выведение АБП из микробной клетки – эффлюкс (тетрациклины, макролиды)
- Формирование метаболического «шунта» (сульфаниламиды)

# **Категории чувствительности микроорганизмов, интересующие клиницистов**

## Чувствительный

- лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом при применении данного антибиотика вероятно будет эффективным

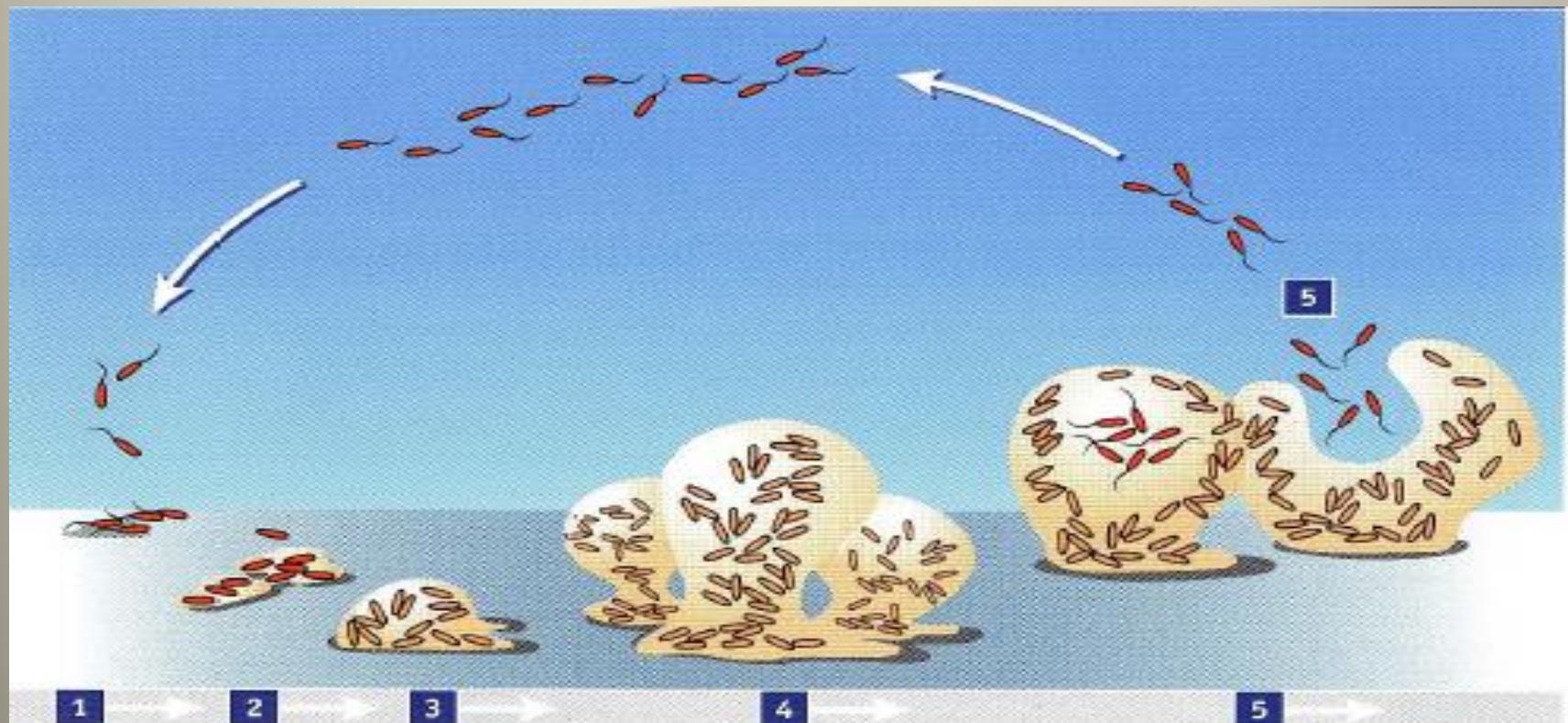
## Промежуточный

- лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом при применении данного антибиотика может быть эффективным при использовании повышенных доз и при локализации очага инфекции в том участке, где возможно формирование повышенных концентраций антибиотика

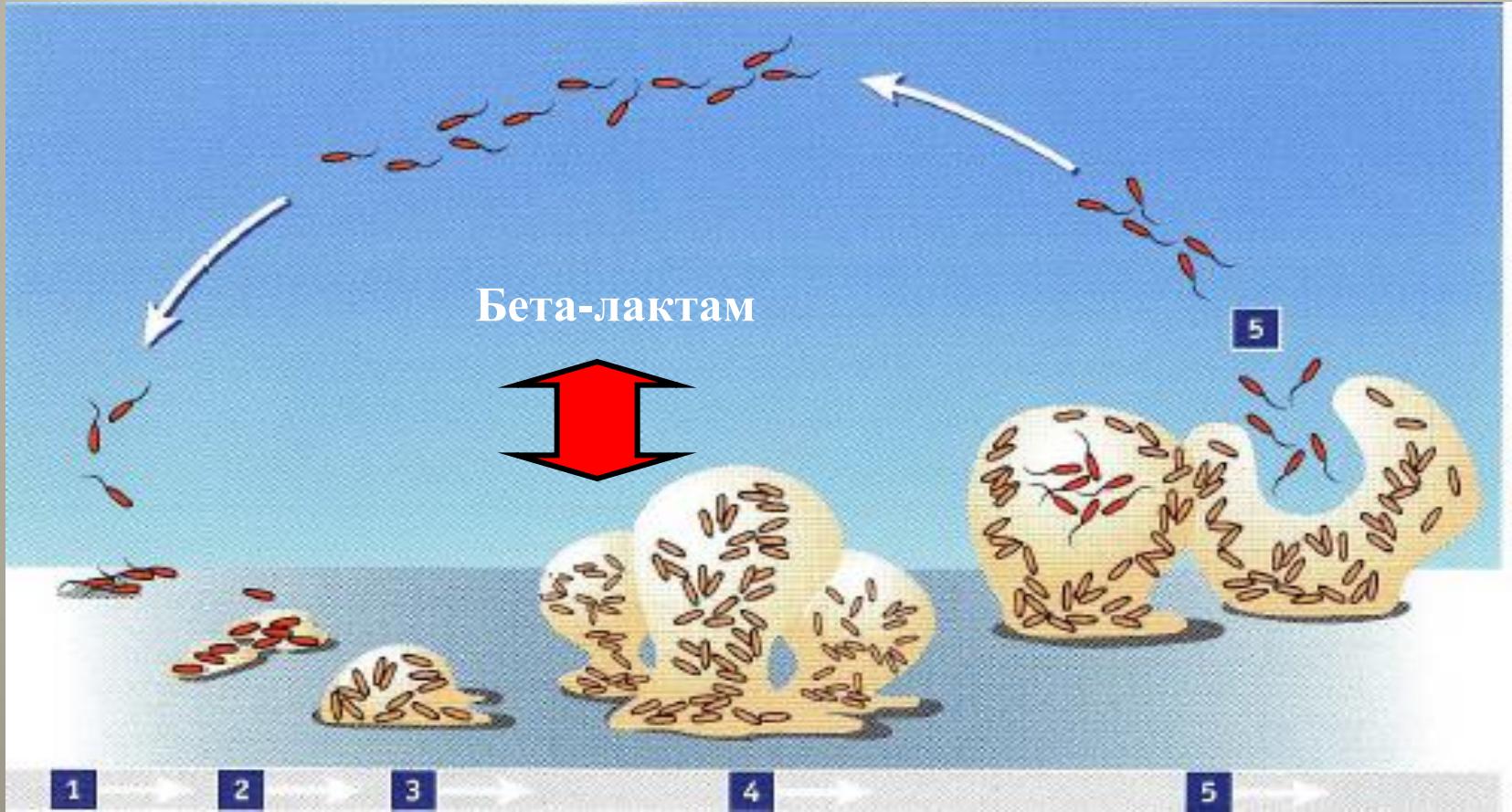
## Устойчивый

- лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом при применении данного антибиотика вероятно будет неэффективным

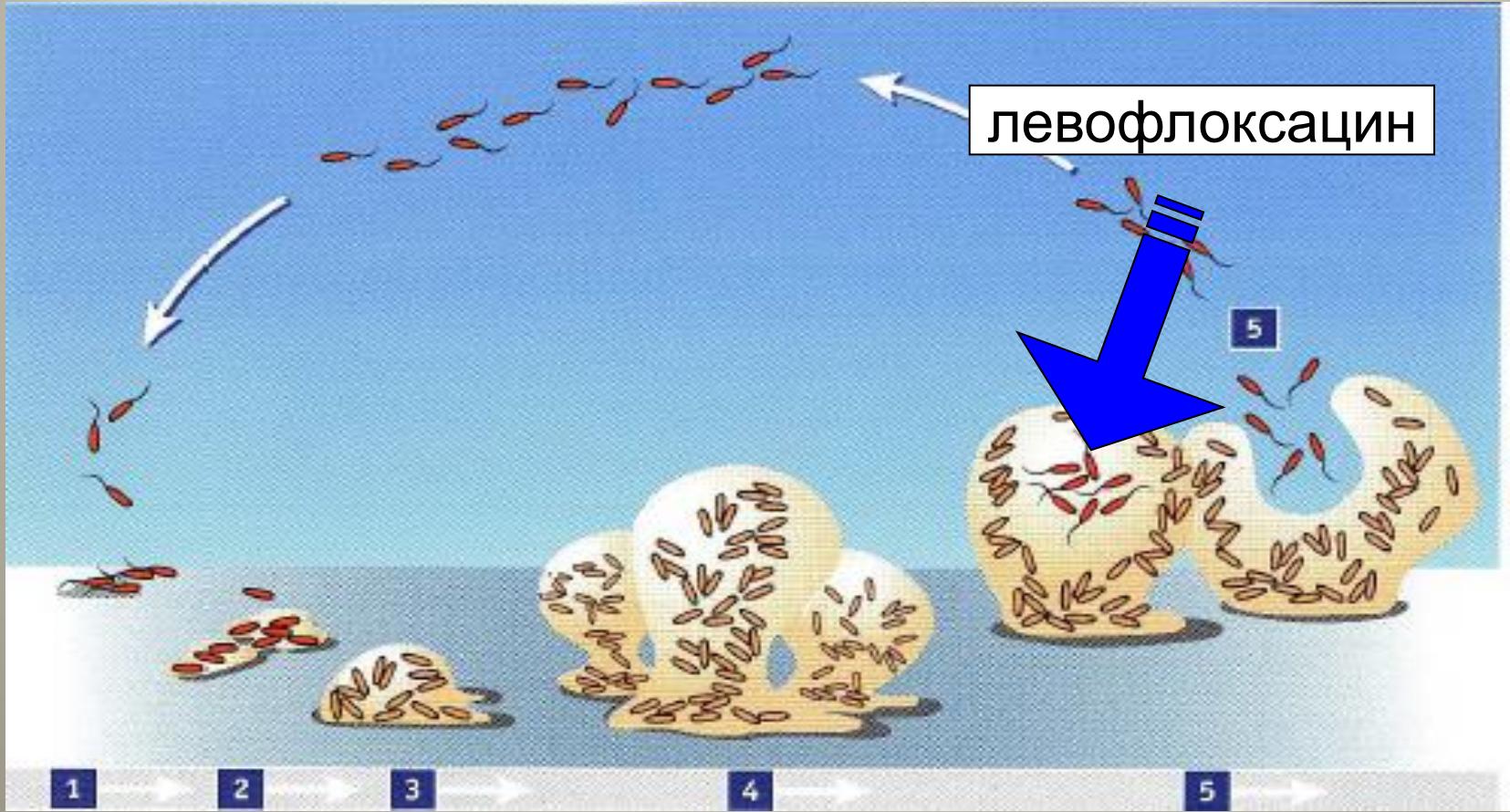
Одной из причин резистентности и хронизации инфекций являются биопленки – организованные ассоциации микроорганизмов, образующие защитную оболочку вокруг сообщества



1. Адгезия микроорганизмов к поверхности слизистой
2. Формирование микроколоний
3. Продукция общего гликокаликса и формирование биопленки
4. Развитие бактерий внутри биопленки
5. Развитие очагов размножения и выделение свободных микробов



Большинство антибиотиков, в частности амоксициллин, не способны проникать сквозь биопленки, что не обеспечивает полной эрадикации возбудителя из организма.



Левофлоксацин, кларитромицин – антибиотики, обладающие способностью проникать в биопленки и действовать на находящиеся в них бактерии. Таким образом подавляется рост и предотвращается хронизация инфекций

## Контроль эффективности антибактериальной терапии - через 48-72 час

1. Положительная динамика клинического состояния (снижение температуры, интоксикации)
2. Улучшение лабораторных показателей – общ.ан. крови (снижение количества лейкоцитов) и др. анализы (с учетом патологии)
3. Бактериологический контроль эрадикации возбудителя

## Контроль безопасности назначения АБП

1. Нефротоксичные препараты (общ.ан.мочи, креатинин сыворотки)
2. Гепатотоксичные препараты (АСАТ, АЛАТ, билирубин, ГГТ, щелочная фосфатаза)
3. Ототоксичные препараты (жалобы на появление шума в ушах, снижение слуха)
4. Токсическое влияние на кроветворение (лейкопения, анемия) – общ.ан.крови
5. Риск аллергических реакций (сбор аллергологического анамнеза, исключение перекрестных аллергических реакций бета-лактамных антибиотиков)

## Ступенчатая терапия – двухэтапное назначение антибактериального препарата (парентеральное, затем per os)

# Внебольничная пневмония



Процент диагностических ошибок в России очень высок – более 30%.

Внебольничная пневмония (ВП) – одно из наиболее распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний в России.

По оценочным данным, число пациентов ВП достигает **1,5 млн в год<sup>1</sup>**

Из 1,5 млн. заболеваний пневмонией в России  
диагностируется не более 500 тыс.

Летальность достигает 15%



# Причины летальных исходов от пневмонии

- 1фаза (3 дня) – острая сердечная или дыхательная недостаточность
- 2 фаза (1-3 недели) - прогрессирование дыхательной недостаточности, почечная недостаточность, нозокомиальная суперинфекция, обострение сопутствующей патологии
- 3фаза (после выписки) – прогрессирование сопутствующей патологии

# Пневмонии у пожилых

- ✓ Функциональные нарушения почек и печени
- ✓ Низкая комплаентность пациентов
- ✓ Повышенный риск лекарственного взаимодействия
- ✓ Повышенный риск антибиотикорезистентности
- ✓ Склонность к затяжному течению



# Этиология и симптоматика внебольничной пневмонии

Симптомы, %	<i>S. рицшт.</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>L. рицшмори</i>	<i>C. рицштоди</i>
Одышка	67	66	50	60
Кашель	94	100	79	76
Боли в груди	46	33	14	32
Мокрота	74	87	75	62
Кровохарканье	17	8	13	20
Ознобы	58	35	42	53
Диарея	4	5	21	20
Боли в животе	4	16	17	0
Рвота	15	11	9	5
Гол. боль	12	6	17	17
«Вирусная продрома»	27	39	29	37

## *Критерии диагноза*

- Наличие рентгенологически подтвержденной инфильтрации легочной ткани
- + 2 из следующих клинических критериев:
  - Острая лихорадка (более 38,0<sup>0</sup>C)
  - Кашель с мокротой
  - Физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы; жесткое/бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука)
  - Лейкоцитоз более 10\*10<sup>9</sup>/л и/или палочкоядерный сдвиг (более 10%)

# Анализ мокроты по Граму

- Культуральное исследование можно проводить при наличии более 25 полиморфноядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток при просмотре не менее 10 полей зрения

Культуральное исследование  
мокроты

# Лабораторная диагностика

- Серологическая диагностика – эпидемиологический уровень диагностики
- Иммунохроматографические – определение в моче АГ легионеллы и пневмококка (остаются положительными в течение нескольких недель после перенесенной ВП)
- Полимеразная цепная реакция (для атипичных возбудителей)

# Дополнительные обследования

- Бронхоскопия
- СРБ
- Проакальцитонин – предиктор развития осложнений и неблагоприятных исходов

# **Классификация пневмонии (МКБ X)**

<b>Рубрика</b>	<b>Нозологическая форма</b>
J 13	Пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i>
J 14	Пневмония, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i>
J 15	Бактериальная пневмония, не классифицируемая в других рубриках
J 15.0	Пневмония, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i>
J 15.1	Пневмония, вызванная <i>Pseudomonas spp.</i>
J 15.2	Пневмония, вызванная <i>Staphylococcus spp.</i>
J 15.3	Пневмония, вызванная стрептококками группы В
J 15.4	Пневмония, вызванная другими стрептококками
J 15.5	Пневмония, вызванная <i>Escherichia coli</i>
J 15.6	Пневмония, вызванная другими аэробными грамотрицательными бактериями
J 15.7	Пневмония, вызванная <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
J 15.8	Другие бактериальные пневмонии
J 15.9	Бактериальная пневмония неуточненной этиологии

# **Классификация пневмонии (МКБ X)**

<b>Рубрика</b>	<b>Нозологическая форма</b>
J 16	<b>Пневмония, вызванная возбудителями, не классифицированными в других рубриках</b>
J 16.0	<b>Пневмония, вызванная Chlamydia spp.</b>
J 16.8	<b>Пневмония, вызванная другими установленными возбудителями</b>
J 17	<b>Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках</b>
J 17.0	<b>Пневмония при заболеваниях бактериальной природы, классифицированных в других рубриках (актиномикозе, сибирской язве, гонорее, нокардиозе, сальмонеллезе, туляремии, брюшном тифе, коклюше)</b>
J 17.1	<b>Пневмония при заболеваниях вирусной природы, классифицированных в других рубриках (цитомегаловирусной болезни, кори, краснухе, вертиянной оспе)</b>
J 17.2	<b>Пневмония при микозах</b>
J 17.3	<b>Пневмония при паразитозах</b>
J 17.8	<b>Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках (орнитозе, Ку-лихорадке, острой ревматической лихорадке, спирохетозе)</b>
J 18	<b>Пневмония без учета возбудителя</b>

# Классификация пневмонии

Внебольничная пневмония	Нозокомиальная пневмония	Пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи
<p>I. <u>Типичная</u> (у пациентов с отсутствием выраженных нарушений иммунитета)</p> <p>II. <u>У пациентов с выраженным нарушениями иммунитета:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>А) СПИД</li><li>Б) прочие заболевания/ патологические состояния</li></ul> <p>III. <u>Аспирационная пневмония/абсцесс</u> легкого</p> <p>IV. <u>Атипичная пневмония</u> (микоплазма, хламидия, легионелла)</p>	<p>I. <u>Собственно нозокомиальная</u> пневмония</p> <p>II. <u>Вентиляторассоциированная</u> пневмония</p> <p>III. <u>Нозокомиальная пневмония у пациентов с выраженным нарушением иммунитета:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>А) у реципиентов донорских органов</li><li>Б) у пациентов, получающих цитостатическую терапию</li></ul>	<p>I. <u>Пневмония у лиц, проживающих в домах престарелых</u></p> <p>II. <u>Прочий контингент:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>А) другие учреждения ухода</li><li>Б) хронический диализ</li><li>В) обработка раневой поверхности в домашних условиях</li></ul>

# Шкалы оценки прогноза внебольничной пневмонии

- CURB – 65 / CRB - 65
- PSI
- SMART – COP / SMART – CO
- Espana, et al., 2006
- Renaud, et al., 2009
- Capelastogui, et al., 2009
- ???

# **Выбор места лечения (шкала CRB-65)**

## **Симптомы и признаки:**

**Нарушение сознания (C)**

**ЧД  $\geq$  30/ мин (R)**

**САД  $<$  90 ДАД  $\leq$  60 (B)**

**Возраст  $\geq$  65 лет (65)**

**0 баллов**

**I группа**

**(летальность 1,2%)**

**1-2 балла**

**II группа**

**(летальность 8.15%)**

**3-4 балла**

**III группа**

**(летальность 31%)**

**Амбулаторное  
лечение**

**Наблюдение и  
оценка в  
стационаре**

**Неотложная  
госпитализация**

# Выбор первоначального антибиотика

## Клиническая ситуация

- Ориентировочный этиологический вариант
- Тяжесть пневмонии
- Наличие осложнений
- Сопутствующая патология
- Возраст
- Риск микробной резистентности

## Антибактериальный препарат

- Антибактериальный спектр
- Фармакокинетика
- Лекарственная форма
- Антибиотикорезистентность
- Безопасность
- Режим дозирования

# Этиология внебольничной пневмонии

Группа	Характеристики пациентов	Вероятные возбудители
1	<b><u>Амбулаторные пациенты</u></b> ВП нетяжелого течения у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>
2	<b><u>Амбулаторные пациенты</u></b> ВП нетяжелого течения у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующей патологией	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Семейство Enterobacteriaceae
3	<b><u>Госпитализированные пациенты</u></b> (отделение общего профиля) ВП нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Семейство Enterobacteriaceae
4	<b><u>Госпитализированные пациенты</u></b> (ОРИТ) ВП тяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionells spp.</i> <i>S. aureus</i> Семейство Enterobacteriaceae

# *Структура возбудителей внебольничной пневмонии у взрослых*

**1. Streptococcus pneumoniae**

до 60%

**2. Атипичные микроорганизмы**

- ✓ Mycoplasma pneumoniae
- ✓ Chlamydophila pneumoniae

20-30%

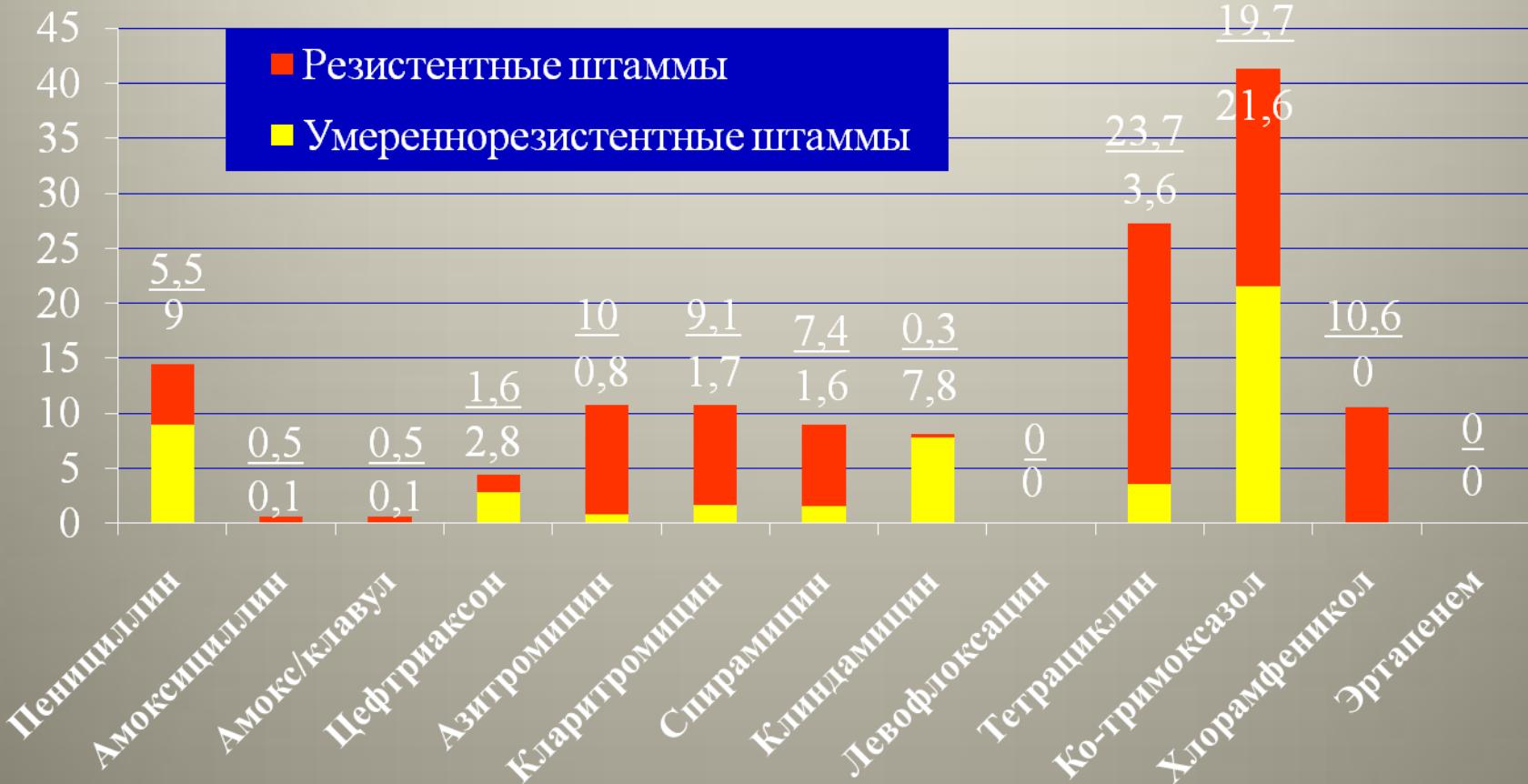
**3. Менее частые возбудители**

- ✓ H. influenzae
- ✓ Грам (-) энтеробактерии (Klebsiella spp., Escherichia coli, Enterobacter spp.)
- ✓ Legionella spp.
- ✓ S. aureus

<5%

# *S. pneumoniae* Резистентность (%) к различным антимикробным препаратам в РФ (2007-2010)

Данные многоцентрового исследования ПЕГАС-II, n = 919



# РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ S. PNEUMONIAE К МАКРОЛИДАМ (ПеГАС-ПД) (n=715).

Антибиотик	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК <sub>50</sub> , мкг/л	МПК <sub>90</sub> , мкг/л	МПК, мкг/л
Джозампак	<b>96,0</b>	1,5	2,5	0,125	0,25	0,03-128
Эритромицин	95,4	1,0	3,6	0,125	0,25	0,03-128
Мидекампакна ацетат	94,0	1,0	1,1	0,125	0,25	0,06-256
Спираломицин			5,3	0,125	0,25	0,06-256
Кларитромицин		<b>1,6</b>	<b>5,7</b>	0,03	0,03	0,03-128
Азитромицин	92,7	<b>0,9</b>	<b>6,4</b>	0,03	0,06	0,03-128

Уровень устойчивости пневмококка к антибиотикам в России обострился в 2013 году

Вильпрафен Солютаб обладает максимальной активностью среди всех макролидов в России в отношении S. pneumoniae

# **Эмпирическая АБТ внебольничной пневмонии у взрослых**

Согласительные рекомендации РРО/МАКМАХ (2009г)

Клинический случай	Антибиотики выбора
<b>Лечение в амбулаторных условиях</b>	
Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие последние 3 мес АМП	Амоксициллин или Макролид* (внутрь)
Больные с сопутствующими заболеваниями, принимавшие последние 3 мес АМП	Амоксициллин/клавулонат Макролид или Новый фторхинолон** (внутрь)

\* Азитромицин, кларитромицин

\*\* Левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин

# **Эмпирическая АБТ внебольничной пневмонии у взрослых**

Согласительные рекомендации РРО/МАКМАХ (2009г)

Клинический случай	Антибиотики выбора
<b>Лечение в условиях стационара</b>	
Отделение общего профиля	β-лактам+макролид (в/в*) или Новый фторхинолон** (в/в*)
Отделение интенсивной терапии	β-лактам+макролид (в/в) или Новый фторхинолон (в/в) + цефалоспорин III***

\* Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии допускается назначение сразу внутрь

\*\* Левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин

\*\*\* Цефтриаксон

# Стандарт первичной медико-санитарной помощи при пневмонии

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия		0,2
		Амоксициллин	
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз		0,6
		Амоксициллин+ [Клавулановая кислота]	
		Амоксициллин+ [Сульбактам]	
J01DC	Цефалоспорины 2-го поколения		0,1
		Цефуроксим	
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения		0,15
		Цефиксим	
		Цефтазидим	
		Цефтриаксон	
J01FA	Макролиды		0,2
		Азитромицин	
		Лжозамицин	
		Кларитромицин	
J01MA	Фторхинолоны		0,3
		Гемифлоксацин	
		Левофлоксацин	
		Моксифлоксацин	

## Эффективность и безопасность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у амбулаторных больных<sup>1</sup>



! У амбулаторных пациентов с внебольничной пневмонией пенициллины демонстрируют высокую клиническую эффективность (>93%) и благоприятный профиль безопасности

# Препараты других групп

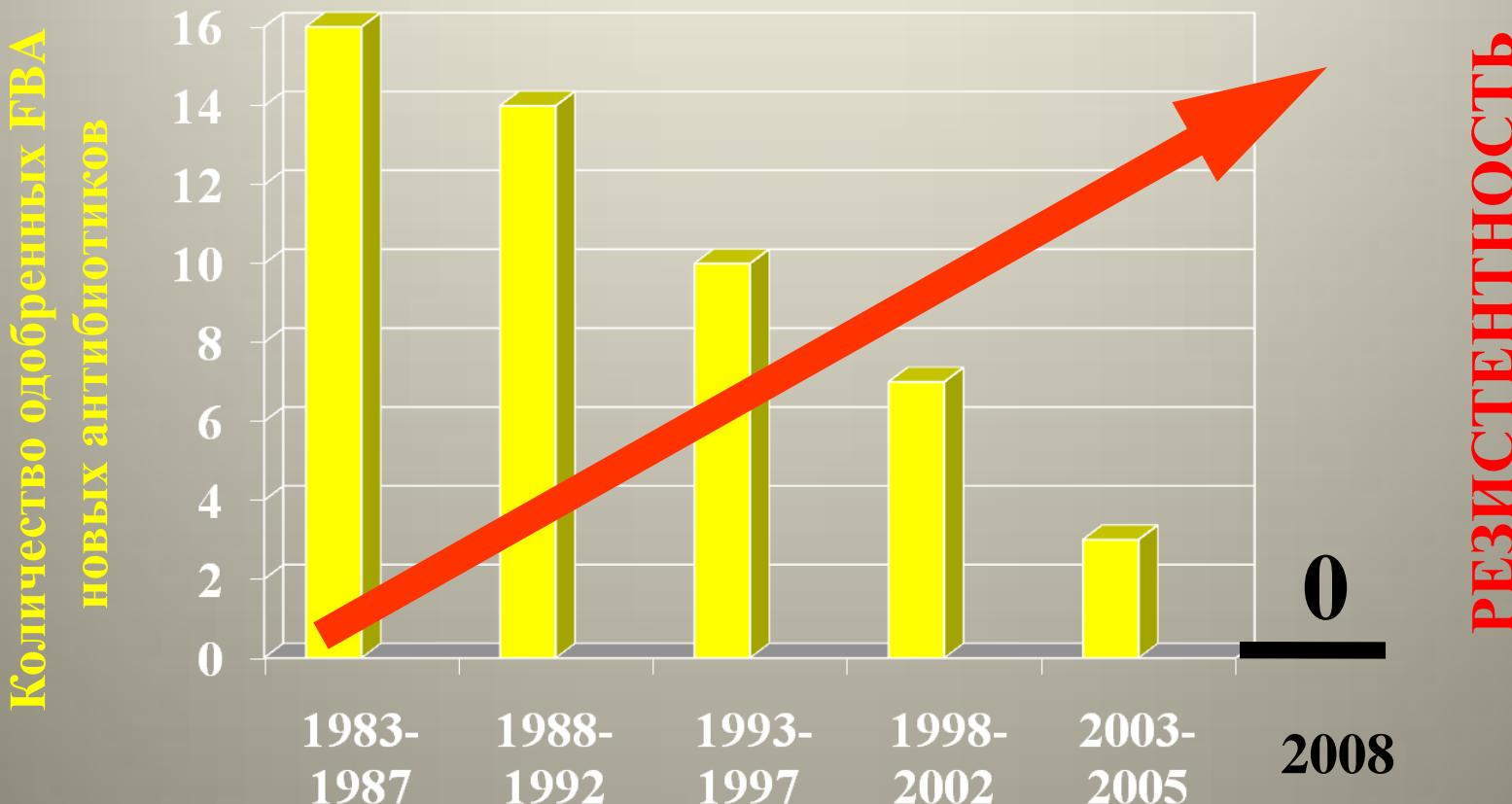
- Оксазолидинон (линезолид) – высокая активность в отношении полирезистентных гр + микроорганизмов
- Карбапенемы (эртапенем) – в отличии от меропенемов и имипенемов нет значимой активности в отношении гр – флор. и синегнойной палочки.

# Место респираторных хинолонов при внебольничной пневмонии?

- ✓ Использование респираторных фторхинолонов в амбулаторных условиях должно быть ограничено т. к. сохраняется клиническая эффективность  $\beta$ -лактамов и макролидов<sup>1</sup>
- ✓ Есть данные о появлении резистентных пневмококков к новым фторхинолонам в тех странах, где эти препараты широко применяются в амбулаторной практике<sup>1</sup>

# *BAD BUGS, NO DRUGS*

(плохие микробы, отсутствие антибиотиков)



Infectious diseases society of America. Bad Bugs, no Drugs. July 2004

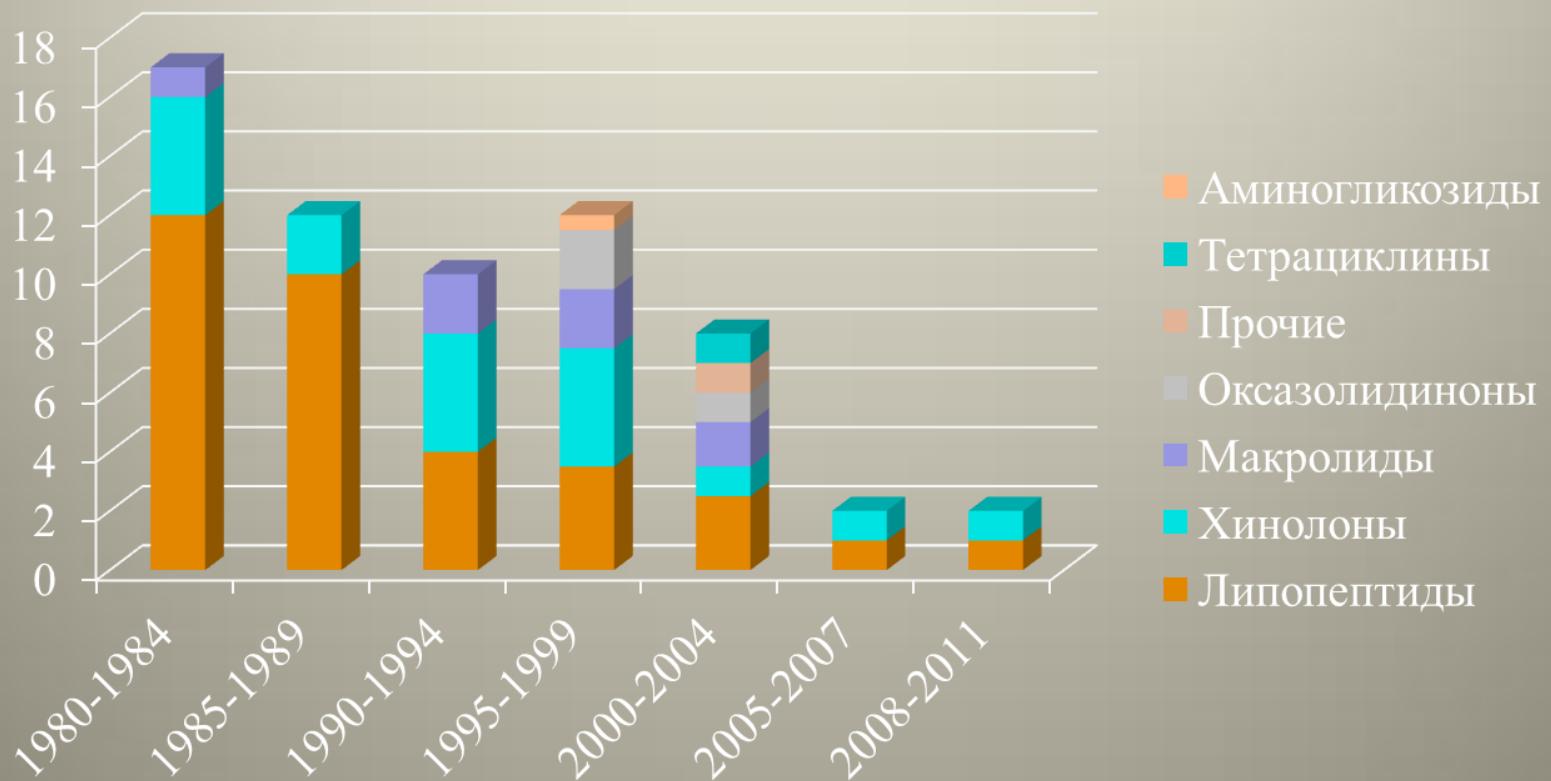
B. Spellberg et al. Clin Infect Dis, 2004

New antimicrobial agents. Antimicrob Agent Chemoter, 2006

# Новые системные антибактериальные препараты



# Новые антибиотики, появившиеся в 1980 – 2011 гг.



# **Неантибиотические эффекты макролидов**

- Макролиды широко применяются для этиотропного лечения инфекционных заболеваний, однако не все знают об их «неантибиотических» свойствах
- По данным большого числа экспериментальных и клинических исследований, **МАКРОЛИДЫ** обладают следующими эффектами:
- **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ**
- **ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ**
- **МУКОРЕГУЛИРУЮЩИМ**

# Критерии ВП тяжелого течения

Рекомендации Российского респираторного общества		Рекомендации Американского общества инфекционный болезней / Американского торакального общества	
Клинические критерии 1	Лабораторные критерии 1	Большие критерии 2	Малые критерии 2
<p>ЧДД ≥ 30</p> <p>САД &lt; 90</p> <p>ДАД &lt; 60</p> <p>Двух- или многодолевое поражение</p> <p>Нарушение сознания</p> <p>Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.)</p>	<p>Лейкопения (<math>&lt;4*10^9</math>)</p> <p>Гипоксемия <math>SaO_2 &lt; 90\%</math></p> <p><math>PO_2 &lt; 60</math> мм рт. ст.</p> <p>Гемоглобин &lt; 100 г/л</p> <p>Гематокрит &lt; 30%</p> <p>Острая почечная недостаточность (анурия, креатинин крови &gt; 176,7 мкмоль/л, азот мочевины <math>\geq 20</math> мг/дл)</p>	<p>- Необходимость проведения механической вентиляции легких.</p> <p>- Септический шок, потребность введения вазопрессоров</p>	<p>ЧДД ≥ 30 в мин</p> <p><math>PaO_2/FiO_2^* \leq 250</math></p> <p>Мультилобарная инфильтрация</p> <p>Расстройства сознания/дезориентация</p> <p>Уремия (азот мочевины <math>\geq 20</math> мг/дл)</p> <p>Лейкопения (<math>&lt;4*10^9/л</math>)</p> <p>Тромбоцитопения (<math>&lt;100*10^9/л</math>)</p> <p>Гипотермия (<math>&lt;36^0C</math>)</p> <p>Гипотензия, требующая заместительного введения жидкости</p>

\* $FiO_2$  – фракция кислорода в выдыхаемом воздухе (за 1 принимается 100% содержания  $O_2$ )

1 При наличии хотя бы одного критерия ВП расценивается как тяжелая

2 При наличии одного большого или, по крайней мере, 3 малых критериев ВП расценивается как тяжелая

# Общие принципы рациональной АБ терапии внебольничной пневмонии

- ✓ При нетяжелой пневмонии в амбулаторной практике используется пероральная, у госпитализированных пациентов – ступенчатая АБ терапия
- ✓ При неосложненном течении пневмонии длительность АБ терапии не должна превышать **5–10** дней (критерии отмены – нормализация температуры и положительная динамика основных клинических симптомов)
- ✓ Сохраняющиеся рентгенологические изменения при клиническом улучшении/выздоровлении не являются показанием к продолжению АБ терапии

## Сроки начала антибактериальной терапии ВП

Начало антибактериальной терапии в течение 8 часов от госпитализации способствовало снижению летальности, регистрируемой в течение 30 дней, на 15%

*(Ретроспективный анализ 14 тыс. пожилых больных ВП)*

JAMA. 1997. 278: 208

# Правило 3 дня в АТ больных ВП

- Через 48-72 часа оценить эффективность терапии. Если есть эффект, прием антибиотика продолжается.
- При отсутствии ожидаемого эффекта к препарату первой линии (защищенным ампициллинам) добавить пероральный макролид.
- При неэффективности такой комбинации следует применить альтернативную группу препаратов – респираторные фторхинолоны

# Критерии отмены АБТ

- Температура < 37,8 С
- ЧСС < 100/ минуту
- Частота дыхания < 24/минуту
- Систолическое АД > 90 мм.рт.ст.
- Сатурация О<sub>2</sub> > 90% или PaO<sub>2</sub> > 60 мм.рт.ст.

# ***Сроки лечения ВП***

**Нетяжелая ВП**

**7-10 дней**

**Тяжелая ВП**

**10-12 дней**

**Атипичная ВП**

**14 дней**

**Стафилококковая ВП или ВП,  
вызванная Грам (-)  
энтеробактериями**

**14-21 день**

**Легионеллезная ВП**

**14-21 день**

- Низкие дозы и длительные курсы лечения β-лактамными антибиотиками оказались основными факторами риска колонизации пенициллинорезистентными штаммами пневмококка.

Guillemot D., Carbon C., Bal Kau B.,  
et al. S. Am Med Assoc 1996, 279:  
365 – 70.

# *Изъятие ЛС из обращения*

	2007		2008		2010 (10 мес)	
	отеч	заруб	отеч	заруб	отеч	заруб
Кол-во наименований	247	133	229	177	64	36
Кол-во серий	669	299	653	421	595	334

## Классификация антибиотиков по категориям безопасности при применении у беременных

A	Нет
B	Пенициллины, аминопенициллины, аминопенициллины + ингибиторы β-лактамаз, цефалоспорины, меропенем, азtreонам, клиндамицин, эритромицин, азитромицин, метронидазол, нитрофурантоин.
C	Хлорамфеникол, фторхинолоны, кларитромицин, триметоприм, ванкомицин, гентамицин, ко-тримоксазол, имипенем, сульфаниламиды
D	Тетрациклин, аминогликозиды (кроме гентамицина)
X	Нет

# **ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВП, ПРЕДПОСЫЛКИ К ПОЛИПРАГМАЗИИ**

- Антигистаминные средства
- Иммуномодуляторы
- Витамины
- НПВП
- Отхаркивающие, муколитики,  
противокашлевые препараты
- Противогрибковые средства (нистатин)

# *Резистентность к лечению внебольничной пневмонии*

- Возраст более 65 лет
- Терапия  $\beta$ -лактамами в течение предшествующих 3 месяцев
- Хронический алкоголизм
- Иммунодефицитные заболевания/состояния (включая прием системных глюкокортикоидов)
- Множественные сопутствующие заболевания внутренних органов

# Профилактика пневмоний

- Вакцинация от гриппа:
- Инактивированные цельновирионные вакцины (грипповак)
- Субъединичные и сплит-вакцины: гриппол, гриппол-плюс, инфлювак, ваксигрипп, бегривак, флюарис. Октябрь- первая половина ноября
- Вакцинация против пневмококка:
- 23-валентные полисахаридные (пневмо-23, пневмовакс-23) и
- 7-валентные конъюгированные (превенаар) вакцины, содержащие очищенные капсулярные полисахаридные антигены соответственно 23 и 7 серотипов *S. pneumoniae*
- Вакцинация рекомендуется при рецидивирующих пневмониях, лицам в возрасте более 65 лет, а также при наличии факторов риска: сахарный диабет, ХСН, кардиомиопатии, ХОБЛ III-IV стадии, бронхиальная астма, хроническая почечная и печеночная недостаточность, состояние после трансплантации органов, иммунодефициты, в том числе при ВИЧ-инфекции и асплении, терапии иммунодепрессантами. Повторная вакцинация возможна через 5 лет.