

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.**

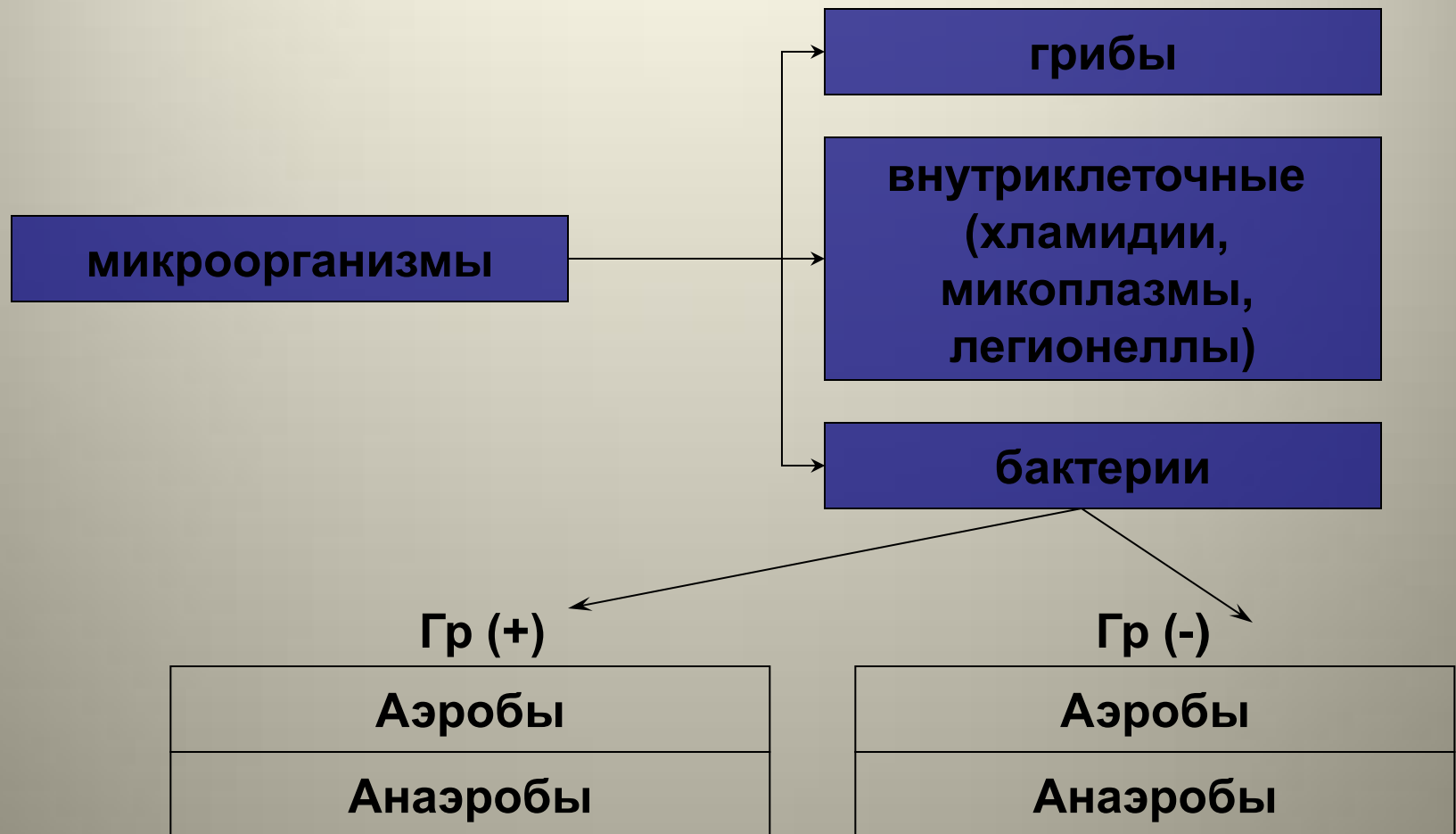
Антибактериальные препараты

- 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	}	Бета-лактамы антибиотики
Цефалоспорины		
Карбапенемы		
Аминогликозиды		
Фторхинолоны		
Гликопептиды (стафилококки)		
Нитроимидазолы		

Бактериостатическое
действие – торможение
размножения
микроорганизмов, не
сопровожающееся
гибелью клетки

Макролиды
Линкозамиды
Тетрациклины
Левомецитин
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.

МПК₅₀ – МПК антибиотика для 50% исследованных штаммов.

МПК₉₀ – 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.

Антимикробные 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)

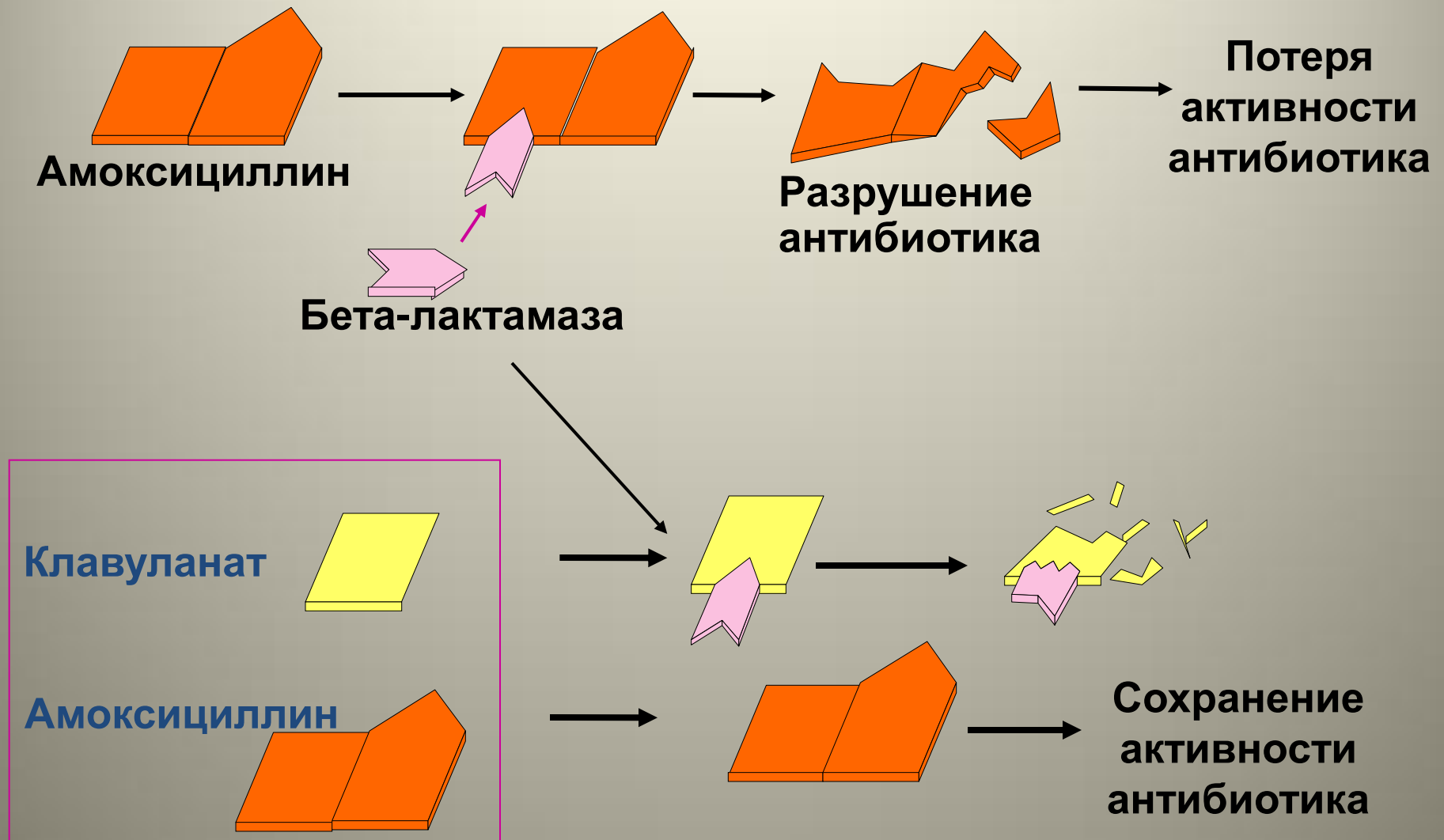
Пиперациллин/тазобактам (тазоцин)

Тикарциллин/клавуланат (тиментин)

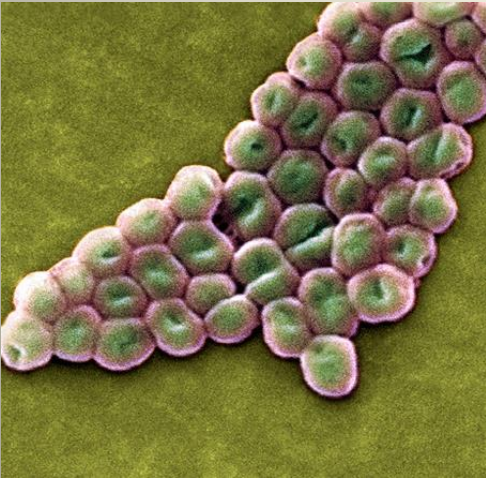
Спектр антимикробного действия пенициллинов

Препараты	Гр(+) коки S	Гр(+) коки 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 перитонеальной 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	Цефепим
в/м, в/в			Цефотаксим	
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

Поко- ление	Препараты	Гр(+) Staph.	Гр(+) Strep.	Гр(-) бактерии	Синегной- ная палочка	Ана- эробы
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, перикардальной, 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

Международное название	Торговое	Гр(+) кокки	Гр(-) бактерии	Синегнойная палочка	Анаэробы	Атипичные возбудители
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-лактамовых 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-лактамовых 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

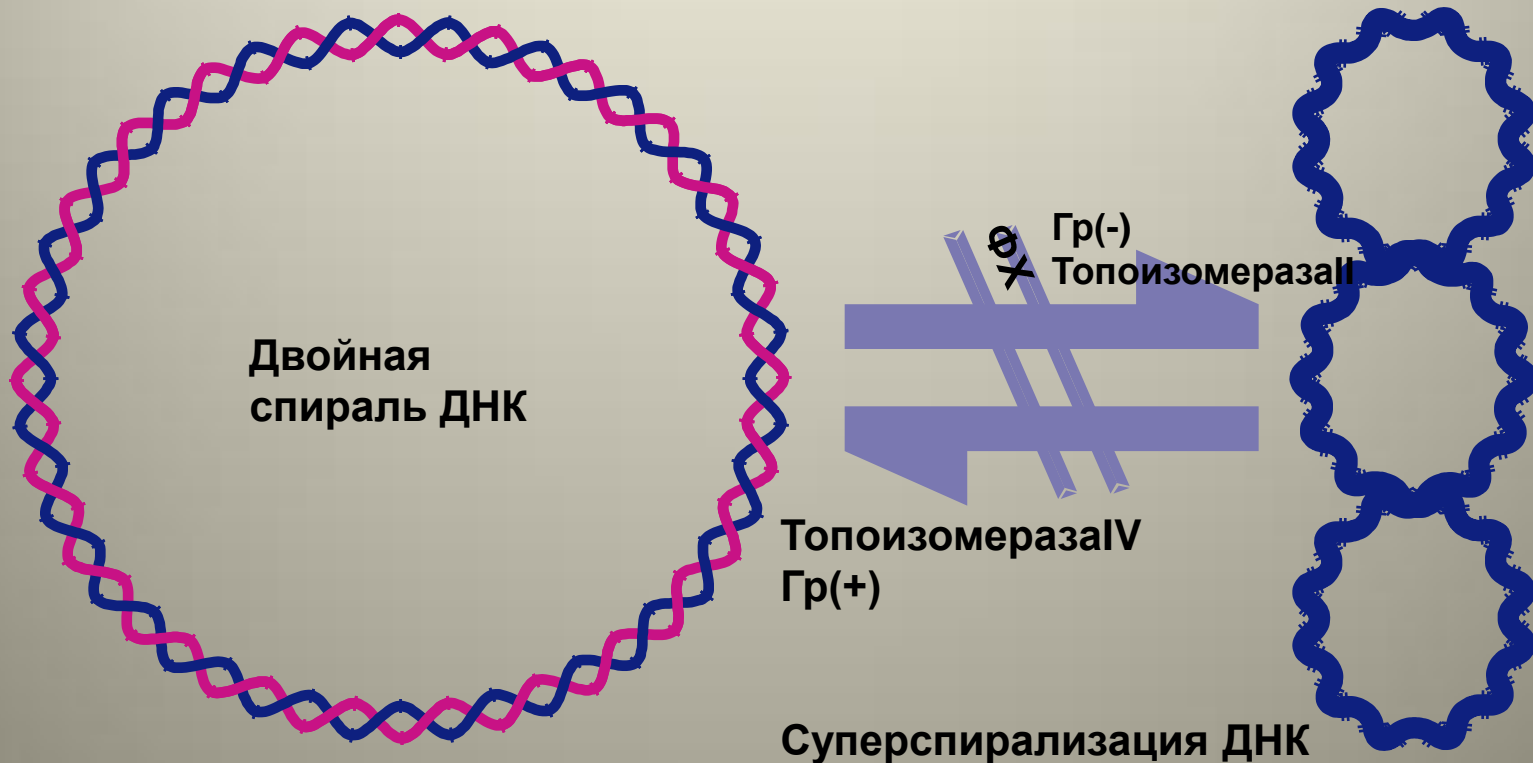
КЛАССИФИКАЦИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

Поколение	Гр (-)	Гр (+)	Атипичные м/о	Анаэробы	Особенности применения
Налидиксовая кислота	++				Инфекции МВП
II поколение					
Норфлоксацин	+++	-	-	-	Инфекции МВП
Пефлоксацин	+++	-	++	-	Гинекология, хирургия
Ципрофлоксацин	+++	-	++	-	и т.д.
Офлоксацин	+++	++	+++	-	Офлоксацин может применяться при инфекциях НДП
III поколение					
Левифлоксацин	+++	+++	+++	-	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
топоизомеразы II и топоизомеразы 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:

1. нарушением синтеза белка рибосомами в бактериальной клетке
2. повышением проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки

Классификация

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

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. Нервно-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
<i>Природные</i>		
Эритромицин		Спирамицин
		Джозамицин
		Мидекамицин
<i>Полусинтетические</i>		
Кларитромицин	Азитромицин	
Рокситромицин		

Механизм действия:

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

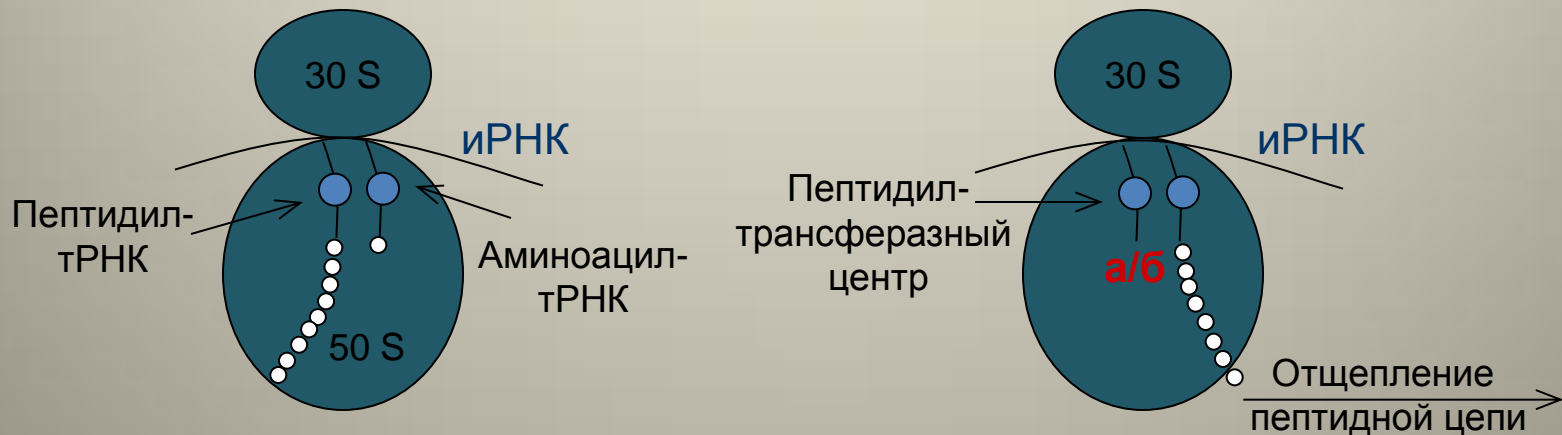
Бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях проявляют бактерицидный эффект.

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</i> spp.; <i>Listeria</i> spp.; <i>Campylobacter</i> spp. 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 P450
- ✓ Выводятся в основном с желчью

Показания к назначению макролидов

- Инфекции верхних дыхательных путей (синусит, тонзиллофарингит)
- 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 тетрациклинов

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

Показания к назначению тетрациклинов

- Чума (неосложненная бубонная форма)
- Туляремия
- Сибирская язва
- Холера
- Риккетсиозы (сыпной, возвратный тиф; пятнистая лихорадка Скалистых гор и др.)
- Кокксиеллез (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 внехромосомного (плазмидного) обмена генетической информацией между отдельными бактериальными клетками

Приобретенная резистентность может быть:

- Первичная – 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 инаktivация АБП – продукция бактериями ферментов (бета-лактамазы, карбапенемазы, металлопротеазы и др.)**
- **Модификация мишеней 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

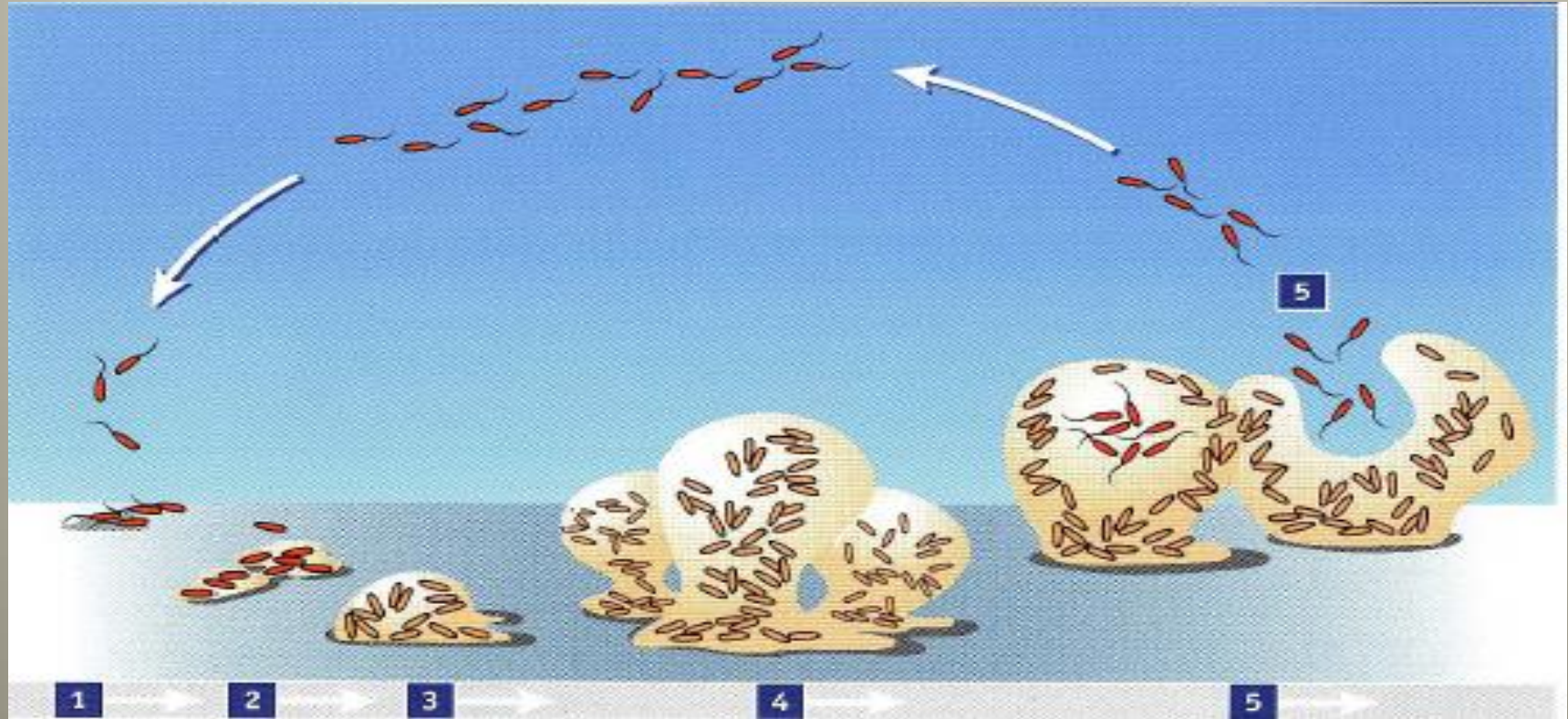
Промежуточный

- 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

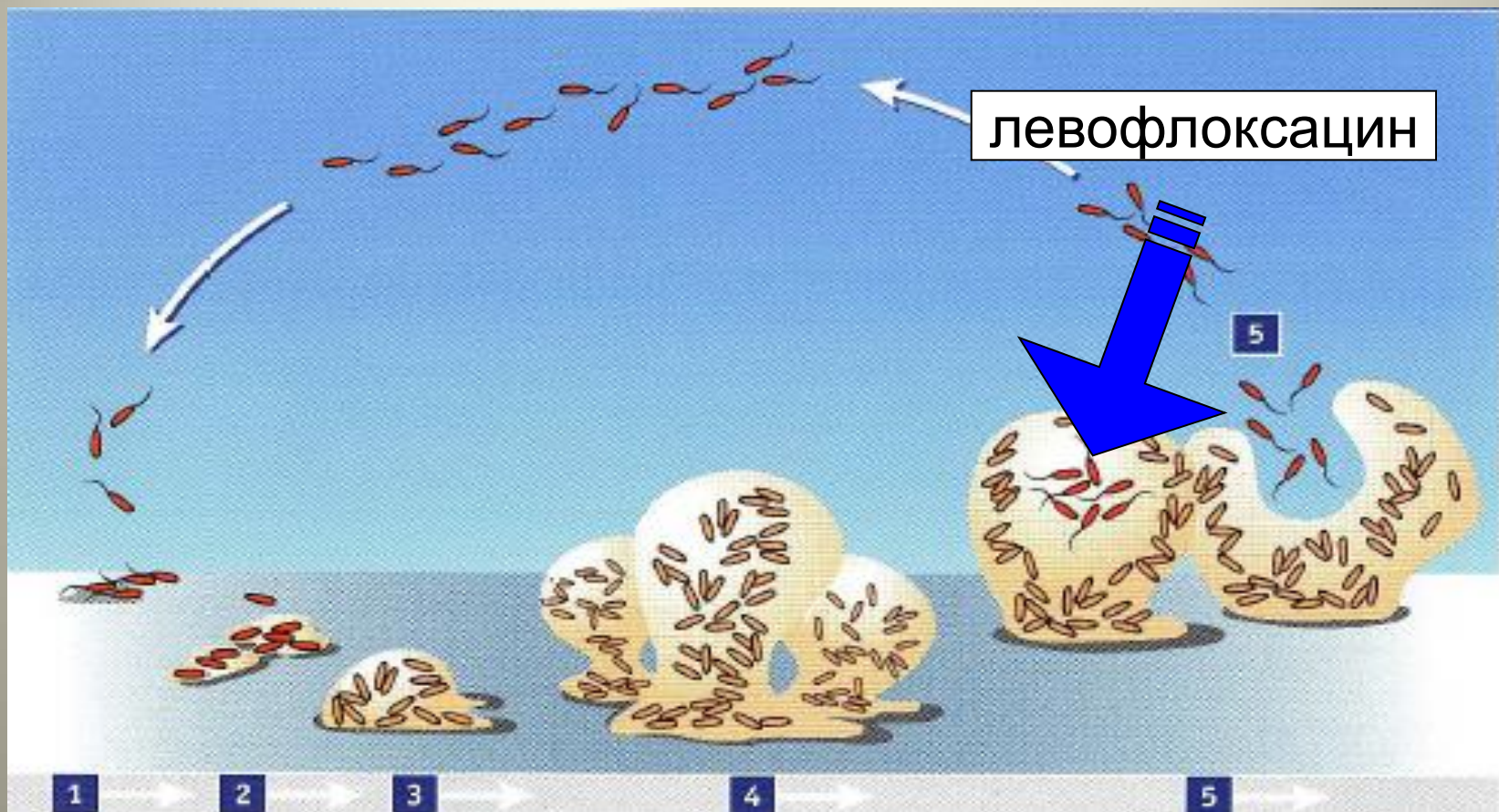
Одной из причин резистентности и хронизации инфекций являются биопленки – организованные ассоциации микроорганизмов, образующие защитную оболочку вокруг сообщества



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.



Левифлоксацин, 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-лактамовых 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**¹

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. pneum.</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>L. pneumoph.</i>	<i>S. pneumoniae</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 $38,0^{\circ}\text{C}$)
 - Кашель с мокротой
 - Физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы; жесткое/бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука)
 - Лейкоцитоз более $10 \cdot 10^9/\text{л}$ 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
- Прокальцитонин — предиктор развития осложнений и неблагоприятных исходов

Классификация пневмонии (МКБ X)

Рубрика	Нозологическая форма
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</i> spp.
J 15.2	Пневмония, вызванная <i>Staphylococcus</i> spp.
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)

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

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 выраженными нарушениями иммунитета:</u></p> <p>А) СПИД</p> <p>Б) прочие заболевания/патологические состояния</p> <p>III. <u>Аспирационная пневмония/абсцесс</u> легкого</p> <p>IV. <u>Атипичная пневмония</u> (микоплазма, хламидия, легионелла)</p>	<p>I. <u>Собственно нозокомиальная пневмония</u></p> <p>II. <u>Вентиляторассоциированная пневмония</u></p> <p>III. <u>Нозокомиальная пневмония у пациентов с выраженными нарушениями иммунитета:</u></p> <p>А) у реципиентов донорских органов</p> <p>Б) у пациентов, получающих цитостатическую терапию</p>	<p>I. <u>Пневмония у лиц, проживающих в домах престарелых</u></p> <p>II. <u>Прочий контингент:</u></p> <p>А) другие учреждения ухода</p> <p>Б) хронический диализ</p> <p>В) обработка раневой поверхности в домашних условиях</p>

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 ≥ 30 / мин (R)

САД < 90 ДАД ≤ 60 (B)

Возраст ≥ 65 лет (65)

0 баллов

I группа

(летальность 1,2%)

Амбулаторное
лечение

1-2 балла

II группа

(летальность 8.15%)

Наблюдение и
оценка в
стационаре

3-4 балла

III группа

(летальность 31%)

Неотложная
госпитализация

Выбор первоначального антибиотика

Клиническая ситуация

Антибактериальный препарат

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

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

Этиология внебольничной пневмонии

Группа	Характеристики пациентов	Вероятные возбудители
1	<u>Амбулаторные пациенты</u> ВП нетяжелого течения у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>
2	<u>Амбулаторные пациенты</u> 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	<u>Госпитализированные пациенты</u> (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	<u>Госпитализированные пациенты</u> (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%

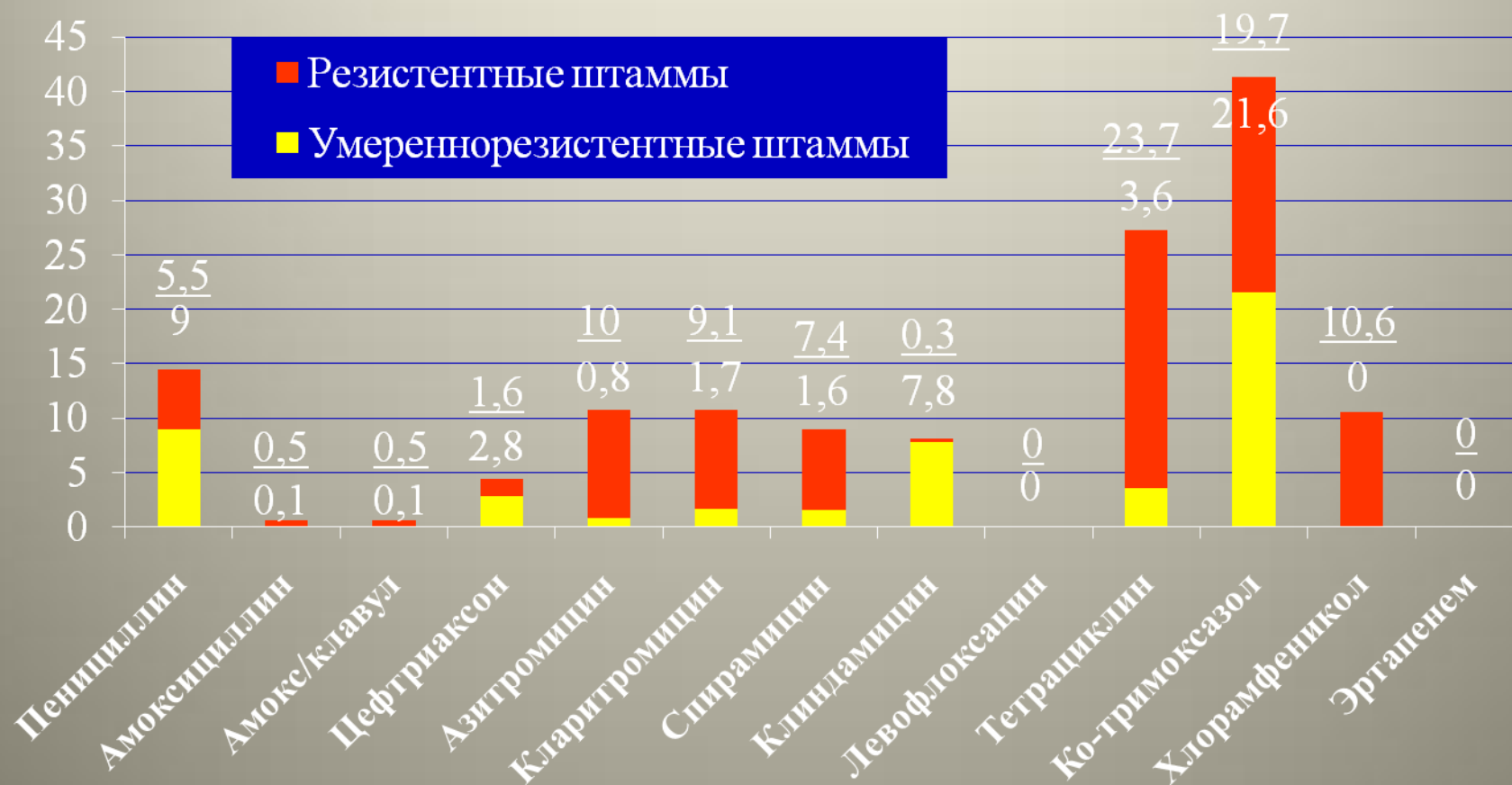
3. Менее частые возбудители

- ✓ H. influenzae
- ✓ Грам (-) энтеробактерии (Klebsiella spp.)
- ✓ Legionella spp.
- ✓ S. aureus


<5%

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

Данные многоцентрового исследования ПЕГАС-II, n = 919



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



Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл	МПК, мкг/мл
Джозамицин	96,0	1,5	2,5	0,125	0,03	0,03-128
Эритромицин	95,4	1,0	3,6	0,03	0,03	0,03-128
Мидекалпирна ацетат	94,0	1,0	5,0	0,125	0,25	0,06-256
Спирамицин	93,7	1,0	5,3	0,125	0,25	0,06-256
Кларитромицин	92,7	1,6	5,7	0,03	0,03	0,03-128
Азитромицин	92,7	0,9	6,4	0,03	0,06	0,03-128

Уровень устойчивости пневмококка к эритромицину в России составляет 7,3 %

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
Лечение в амбулаторных условиях	
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
Лечение в условиях стационара	
Отделение общего профиля	β -лактамы+макролиды (в/в*) или Новый фторхинолон** (в/в*)
Отделение интенсивной терапии	β -лактамы+макролиды (в/в) или Новый фторхинолон (в/в) + цефалоспорины III***

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

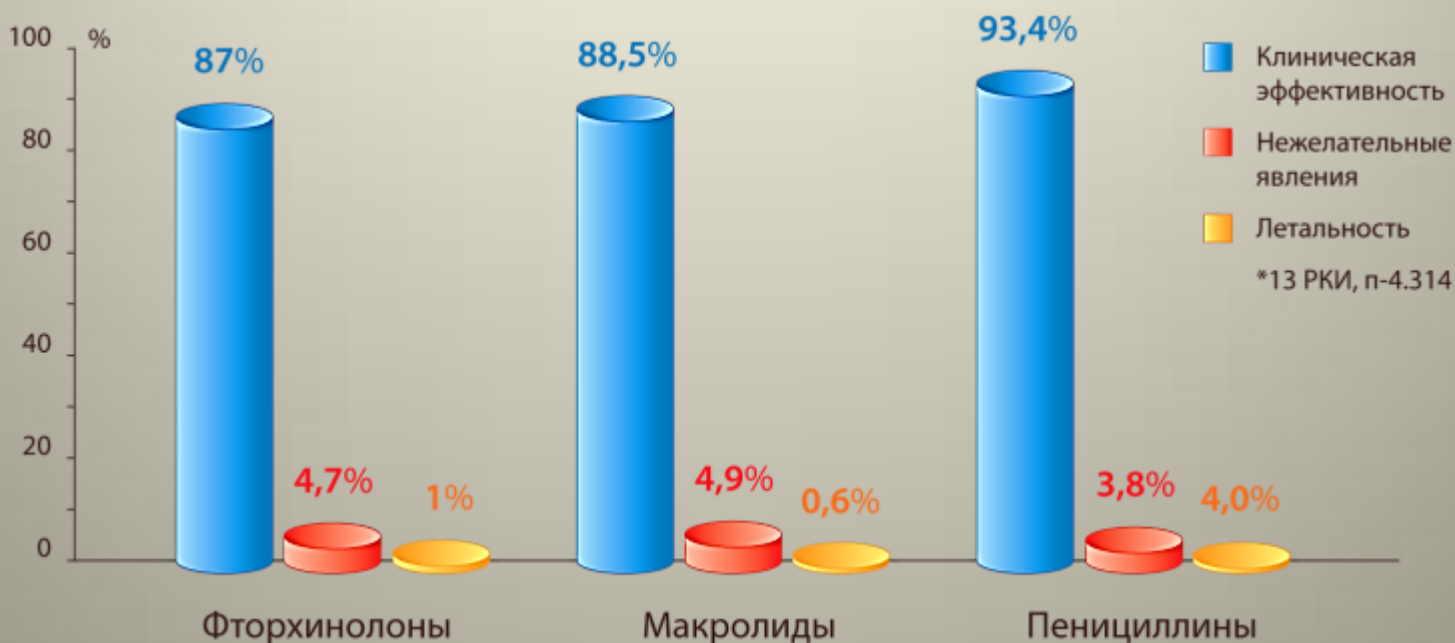
** Левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин

*** 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	
		Джозамицин	
		Кларитромицин	
J01MA	Фторхинолоны		0,3
		Гемифлоксацин	
		Левифлоксацин	
		Моксифлоксацин	

Эффективность и безопасность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у амбулаторных больных¹



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

Препараты других групп

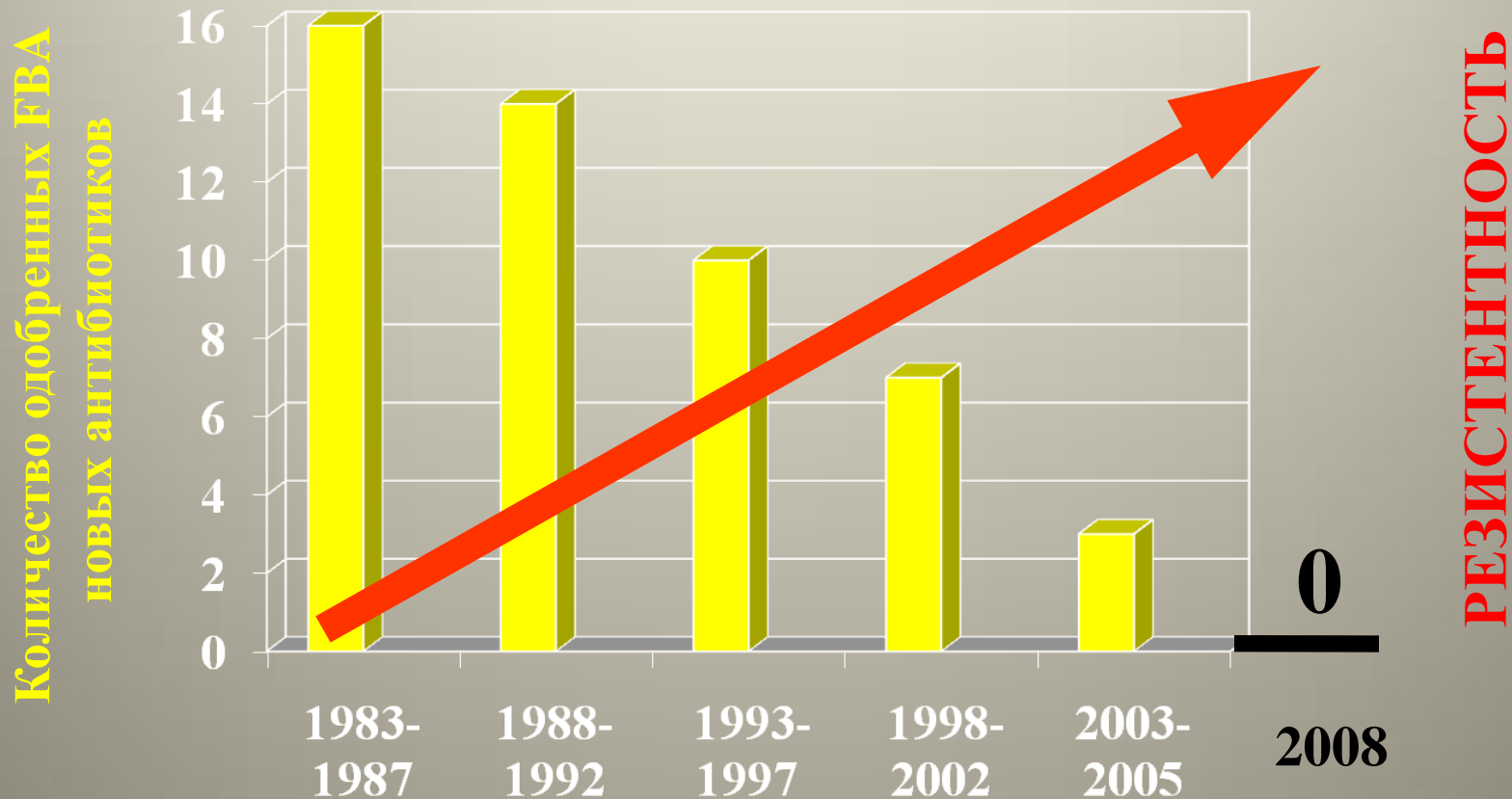
- Оксазолидинон (линезолид) – высокая активность в отношении полирезистентных гр + микроорганизмов
- Карбапенемы (эртапенем) – в отличие от меропенемов и имипенемов нет значимой активности в отношении гр – флор. и синегнойной палочки.

Место респираторных хинолонов при внебольничной пневмонии?

- ✓ Использование респираторных фторхинолонов в амбулаторных условиях должно быть ограничено т. к. сохраняется клиническая эффективность β -лактамов и макролидов¹
- ✓ Есть данные о появлении резистентных пневмококков к новым фторхинолонам в тех странах, где эти препараты широко применяются в амбулаторной практике¹

BAD BUGS, NO DRUGS

(плохие микробы, отсутствие антибиотиков)

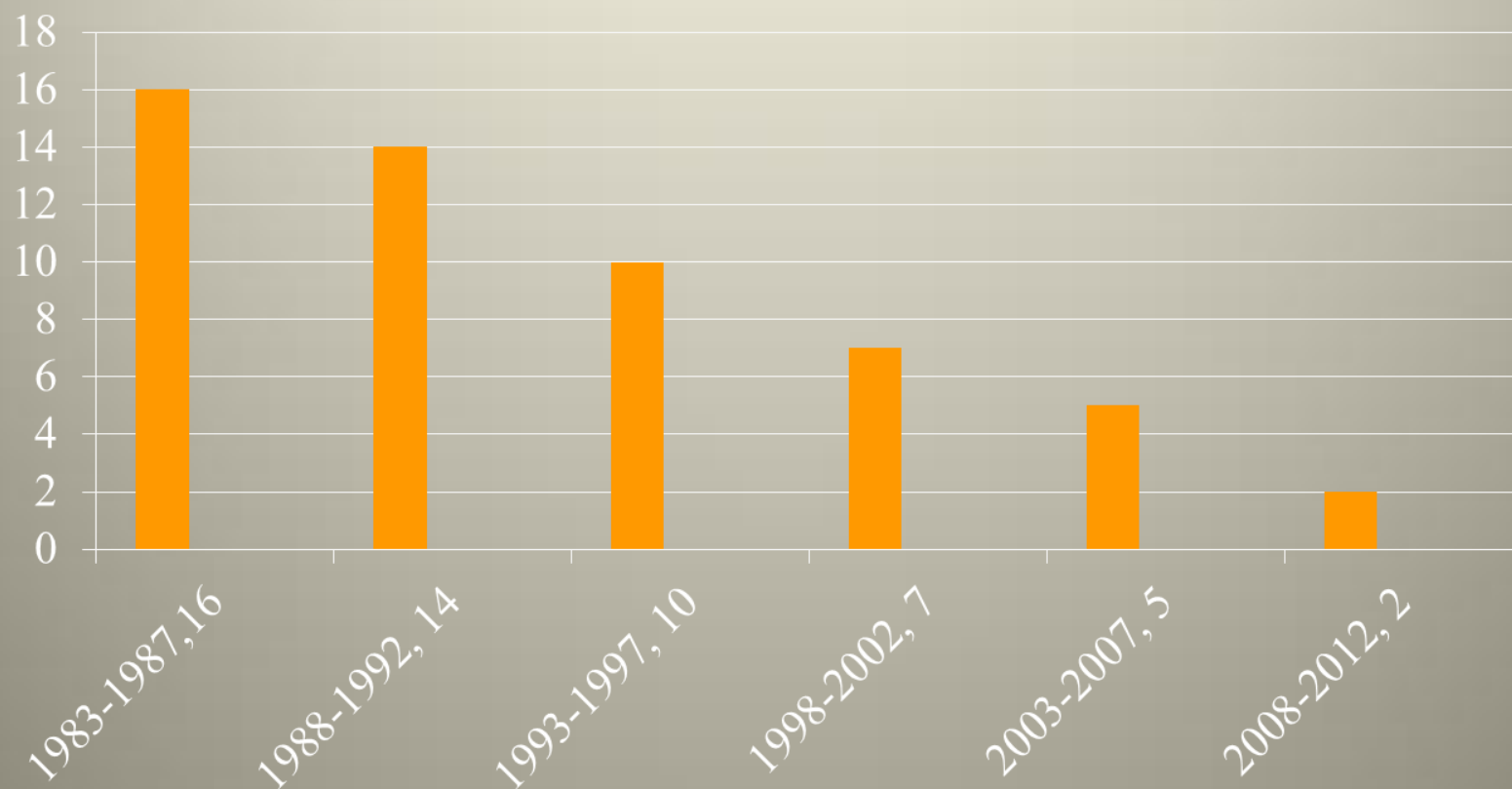


Infectious diseases society of America. Bad Bugs, no Drugs. July 2004

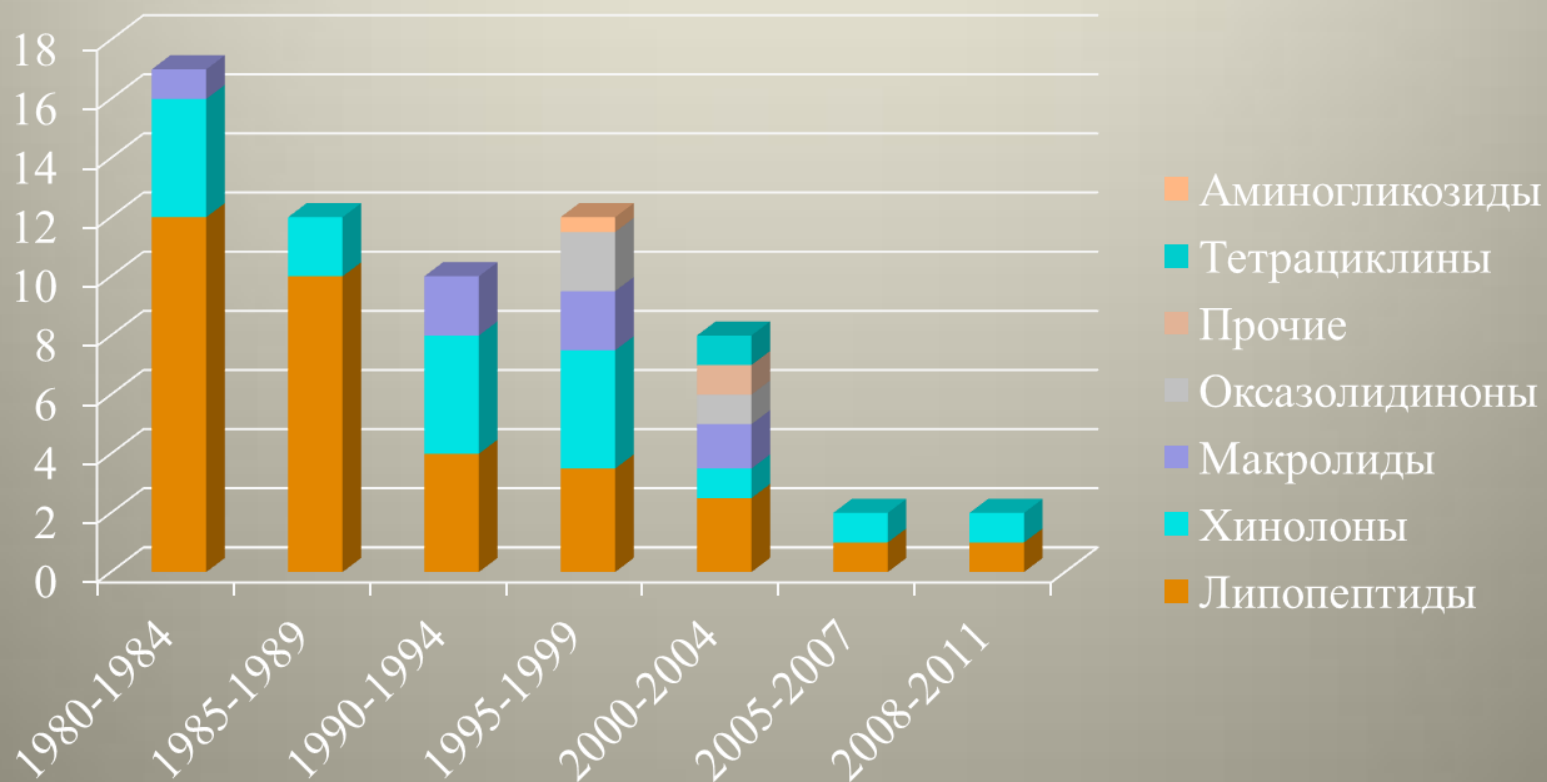
B. Spellberg et al. Clin Infet Dis, 2004

New antimicrobial agents. Antimicrob Agent Chemoter, 2006

Новые системные антибактериальные препараты



Новые антибиотики, появившиеся в 1980 – 2011гг.



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 инфекционных болезней / Американского торакального общества	
Клинические критерии 1	Лабораторные критерии 1	Большие критерии 2	Малые критерии 2
<p>ЧДД ≥ 30 САД < 90 ДАД < 60 Двух- или многодолевое поражение Нарушение сознания Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.)</p>	<p>Лейкопения ($< 4 \cdot 10^9$) Гипоксемия $\text{SaO}_2 < 90\%$ $\text{PO}_2 < 60$ мм рт. ст. Гемоглобин < 100 г/л Гематокрит $< 30\%$ Острая почечная недостаточность (анурия, креатинин крови $> 176,7$ мкмоль/л, азот мочевины ≥ 20 мг/дл)</p>	<p>- Необходимость проведения механической вентиляции легких. - Септический шок, потребность введения вазопрессоров</p>	<p>ЧДД ≥ 30 в мин $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^* \leq 250$ Мультилобарная инфильтрация Расстройства сознания/ дезориентация Уремия (азот мочевины ≥ 20 мг/дл) Лейкопения ($< 4 \cdot 10^9$/л) Тромбоцитопения ($< 100 \cdot 10^9$/л) Гипотермия ($< 36^\circ\text{C}$) 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
- Систolicеское АД > 90 мм.рт.ст.
- Сатурация $O_2 > 90\%$ или $PaO_2 > 60$ 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 -лактамами 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, азтреонам, 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 β -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 (превенар) 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.