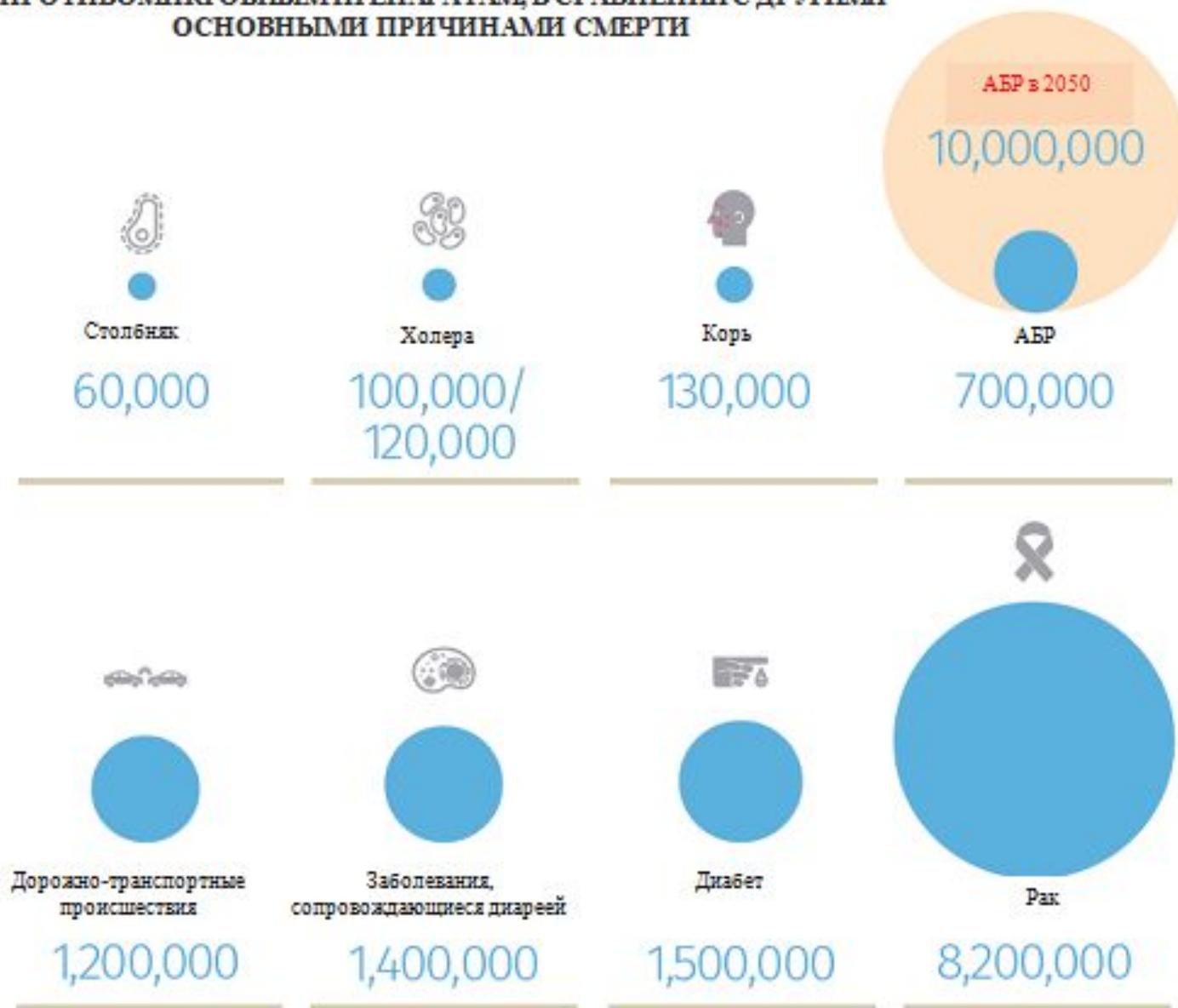


Антибактериальная терапия для студентов 6 курса 65-66 группы: как сдать экзамен на отлично?

Г.С. Аникин

к.м.н., доцент кафедры
клинической фармакологии и
пропедевтики внутренних болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ЕЖЕГОДНОЕ ЧИСЛО СМЕРТЕЙ, СВЯЗАННОЕ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ, В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ ОСНОВНЫМИ ПРИЧИНАМИ СМЕРТИ

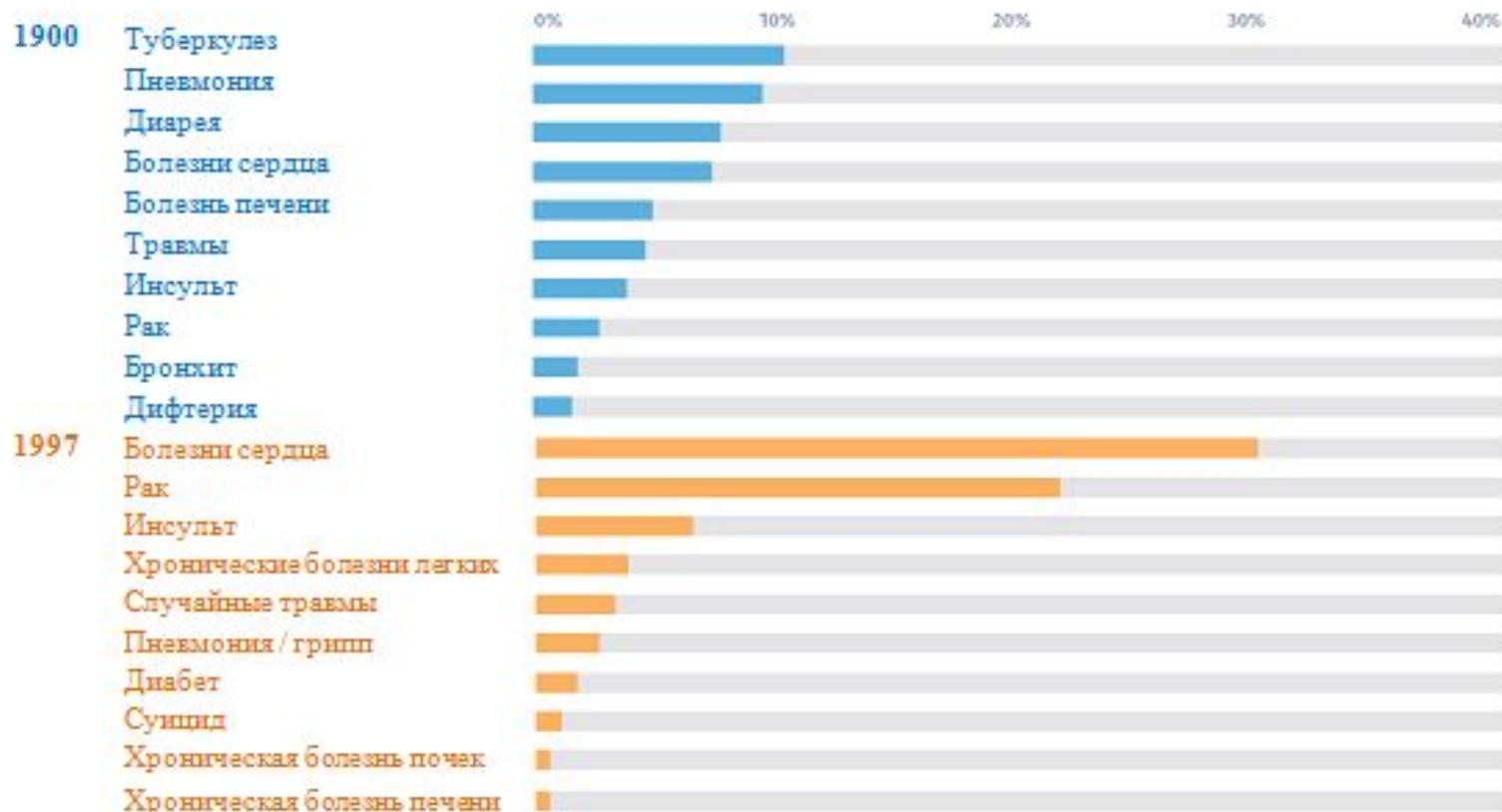


КАКОЙ БУДЕТ ЖИЗНЬ БЕЗ АНТИБИОТИКОВ?

Внедрение антибиотиков и иммунизации внесло основной вклад в снижение смертности от инфекционных заболеваний и способствовало развитию современной медицины, сделал возможным проведение химиотерапии рака, трансплантации органов и др. Сегодня ведущими причинами смерти являются хронические заболевания.

ВЛИЯНИЕ ВНЕДРЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ НА ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ⁸

10 ведущих причин смерти в процентах от общей смертности населения США в 1900 и 1997 годах

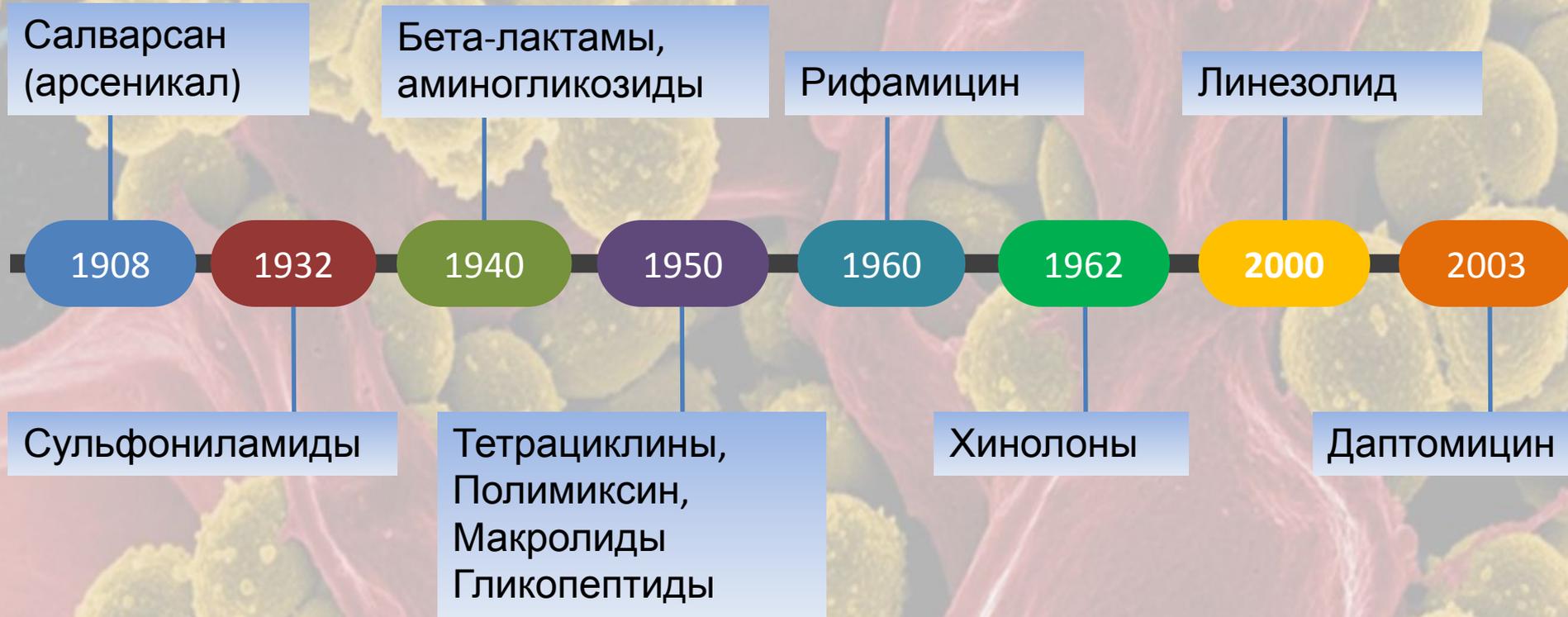


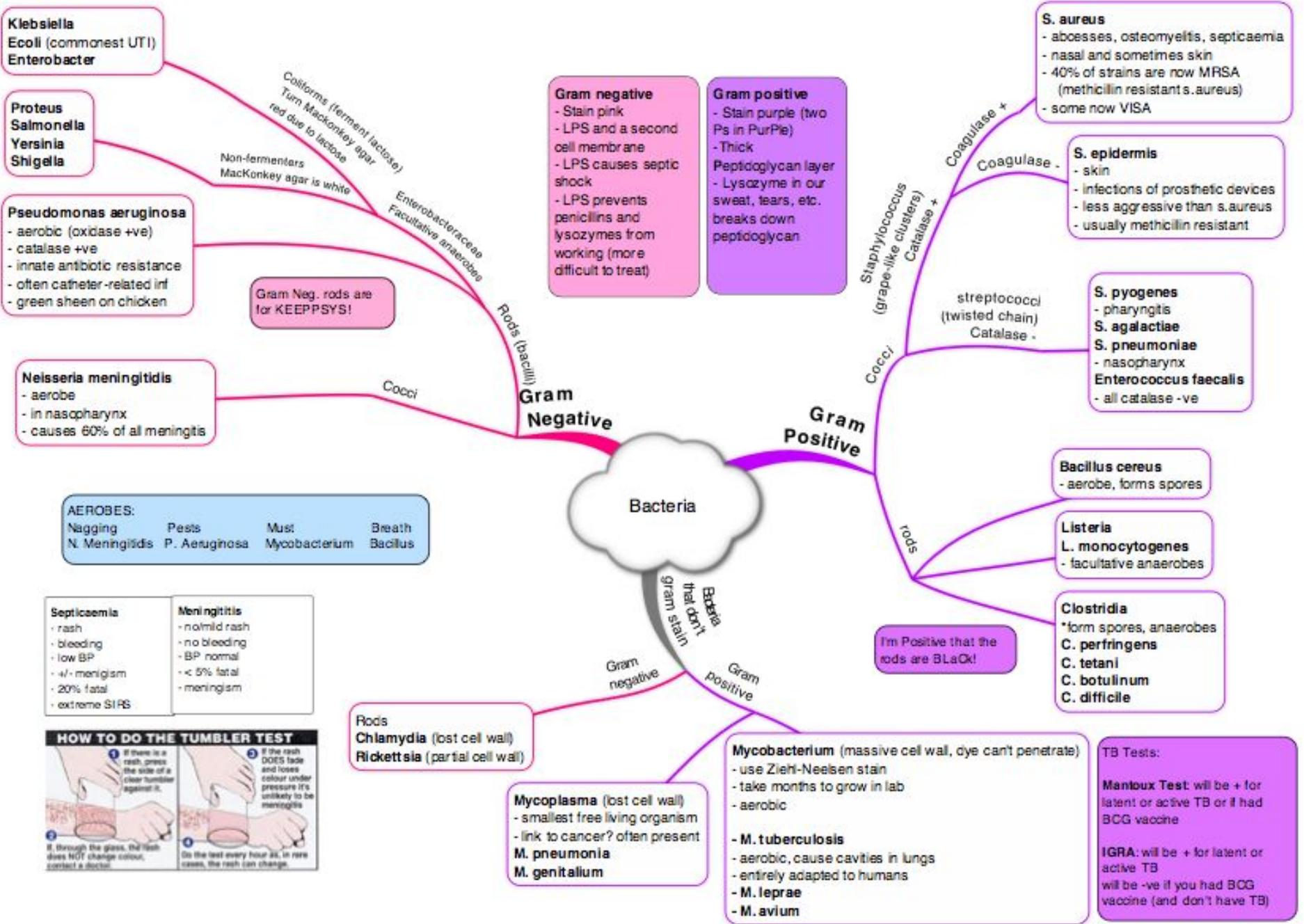
Причины возможного наступления «постантибиотической эры»

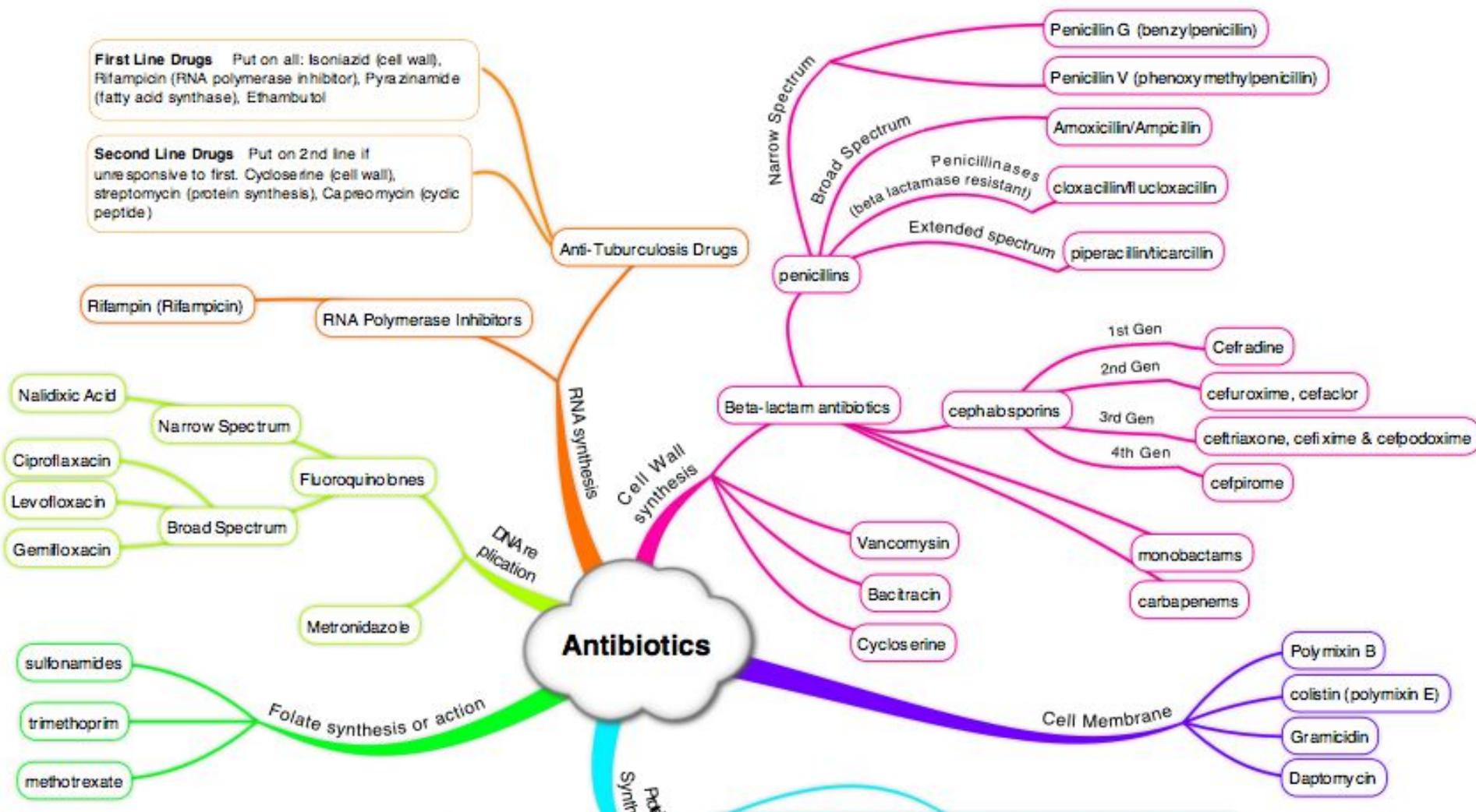
- **Нерациональное использование АБ**
 - Рост резистентности клинически значимых патогенов
- **Селективное давление**
 - Панрезистентные штаммы; резистентность непатогенных штаммов
- **Феномен «параллельного ущерба»**
 - Глобальный экологический проигрыш: дисбактериозы, антибиотик-ассоциированная диарея, внебольничный MRS

Антибиотики – невосполняемый национальный ресурс

Открытие антибактериальных средств







Bactericidal

- rifampicin
- vancomycin
- fluoroquinolones
- penicillins
- aminoglycosides
- polymyxins
- * macrolides
- bacitracin
- cephalosporins
- metronidazole

really very finely proficient at predicting many bacterial cell murders

Bacteriostatic

- erythromycin (macrolides)
- chloramphenicol
- sulfonamides
- tetracycline
- trimethoprim
- clindamycin

ECSTATIC about bacteriostatic:

Combination Therapy

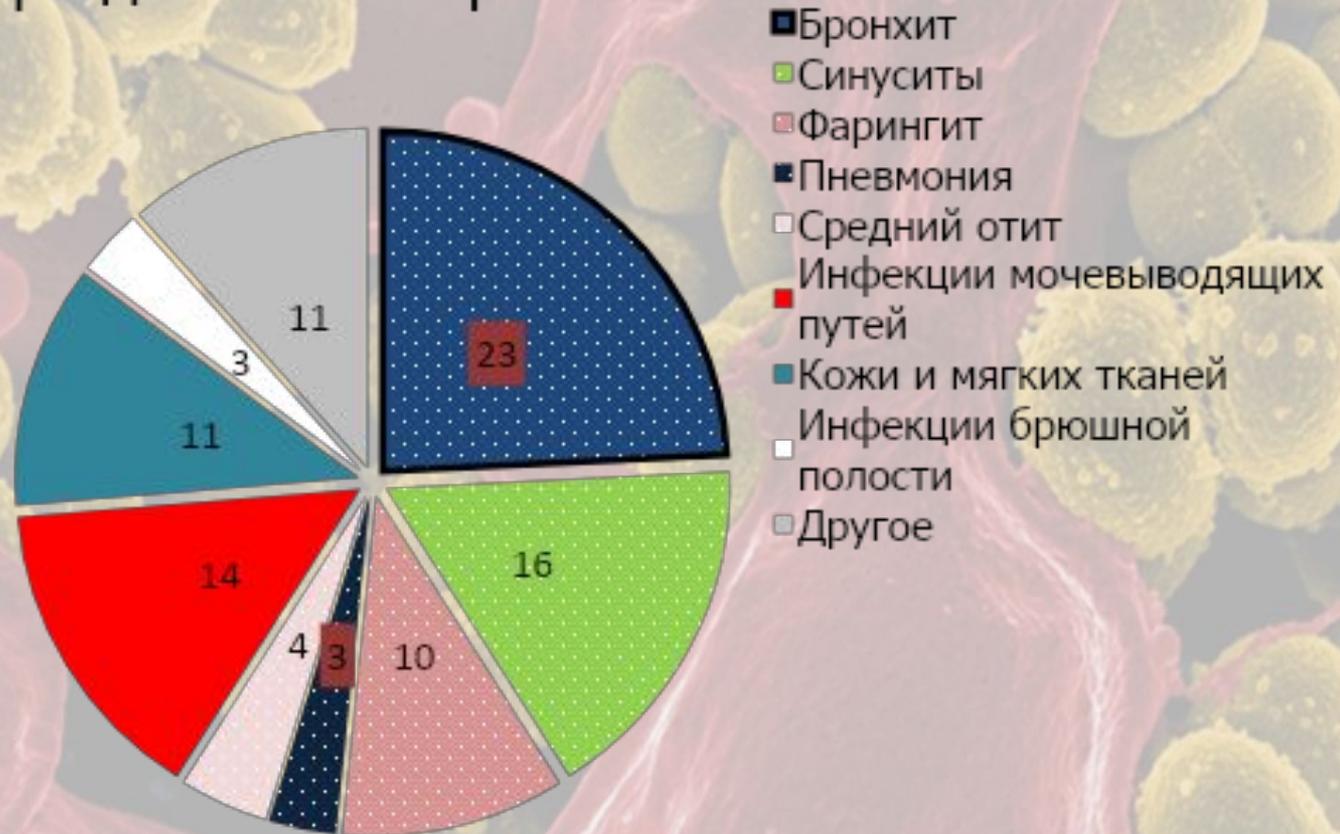
- synergy: penicillin (cell wall) and aminoglycoside (protein synthesis) -> drug can get into cell to target ribosome
- antagonism: don't combine bactericidal with bacteriostatic drug -> instead, use two cidal or two statics!



A pan-resistant form of *Klebsiella pneumoniae* killed a 70-year-old woman in Nevada in September.

Более половины всех назначений АБ приходится на инфекции дыхательных путей

Структура диагнозов при назначении АБ



Классификация антибактериальных средств по типу действия:

Бактерицидные средства

- пенициллины
- цефалоспорины
- карбапенемы
- монобактамы
- гликопептиды
- фторхинолоны
- полимиксины
- нитроимидазолы
- ко-тримоксазол

Бактериостатические средства

- макролиды *
- тетрациклины
- линкозамиды
- сульфаниламиды
- нитрофураны
- оксихинолины
- хлорамфеникол

Классификация антибактериальных средств по широте эффекта:

Узкого спектра

Преимущественно GR+

- Пенициллины,
- Цефалоспорины I-II
- Линкомицин,
- Фузидин,
- Ванкомицин

Преимущественно GR-

- цефалоспорины III
- аминогликозиды,
- Азтреонам
- Полимиксины

ДРУГИЕ

- Противотуберкулезные (стрептомицин, рифампицин, флоримицин)
- Противогрибковые (нистатин, леворин, амфотерицин В, батрафен)
- Против простейших (мономицин)
- Противоопухолевые (актиномицины)

Широкого спектра

- макролиды
- Цефалоспорины III-V
- карбапенемы
- гликопептиды
- Фторхинолоны
- макролиды
- тетрациклины

Спектр действия антимикробных средств

Препарат / Возбудитель	Амоксицилин® (амоксцилин)	Ациломар® (амоксцилин, эритрофосацин)	Бромкотин® (левомицин, корстин, бромгестин)	Гентамицин	Канамицин	Комулин® (гатулин, колести)	Линкомицин	Магколистин® (колисти)	Метрамаг® (ципрофлоксацин, оксигети)	Полиген (пентамицин, полимицин)	Спермицин® (эритрофосацин, линкомицин)	Фармоксидин® (гидроксиэтилтетрациклин-дигидрат)	Цефтимаг® (цефтифул)	Ципромаг® (ципрофлоксацин)	Энромаг® (эритрофосацин)	Доксимаг® (доксицилин)	Оксигетрамаг® (окситетрацилин)	Пневмостоп® (фторфеникол)	Тиломаг® (тилозин)	Триховет® (метронидазол)	Магколистин ПЛЮС® (колисти, траметолин)	Супримицин® (гентамицин, сульфаметоксипразол)	
Actinobacillus lignieresii																							
Actinobacillus spp.																							н.д.
Arcanobacterium pyogenes																							
Aerobacter aerogenes																							
Aerobacter species																							
Bacillus anthracis																							
Bacteroides fragilis																							
Bacteroides spp.																							
Bordetella spp.						н.д.																	
Brucella spp.																							
Campylobacter spp.																							
Chlamydia spp.													н.д.										
Clostridium perfringens																							
Clostridium spp.																							
Clostridium tetani																							
Corynebacterium spp.																							
Diplococcus pneumoniae																							
Enterobacter spp.																							
Erysipelothrix insidiosa	н.д.												н.д.										
Erysipelothrix rhusiopathiae																							
Erysipelothrix spp.																н.д.							
Escherichia coli																							
Fusobacterium spp.																							
Haemophilus somnus			н.д.																			н.д.	н.д.
Haemophilus spp.																							
Klebsiella spp.																							
Klebsiella pneumoniae			н.д.																				
Leptospira pomona																							
Leptospira spp.																							
Moraxella bovis																	н.д.						
Mycoplasma spp.																							
Neisseria spp.																							
Pasteurella haemolytica																							
Pasteurella multocida																							
Pasteurella spp.																							
Proteus mirabilis																							
Proteus spp.																							
Pseudomonas spp.																							
Pseudomonas aeruginosa																							
Rickettsia spp.													н.д.										
Salmonella spp.																							
Serratia spp.													н.д.										
Shigella spp.						н.д.							н.д.										
Staphylococcus albus																							
Staphylococcus aureus																							
Staphylococcus epidermidis													н.д.										
Staphylococcus intermedius	н.д.	н.д.											н.д.									н.д.	
Staphylococcus spp.																							
Streptococcus pyogenes																							
Streptococcus spp.																							
Streptococcus viridans																							
Treponema spp.																							
Vibrio spp.																							
Trichomonas foetus																							
Yersinia spp.																							

Степень чувствительности: ■ - высокая ■ - средняя ■ - нечувствителен ■ н.д. - нет данных

Типы действия препаратов: ■ - бактерицидный ■ - бактериостатический ■ - комбинированный

Резистентность

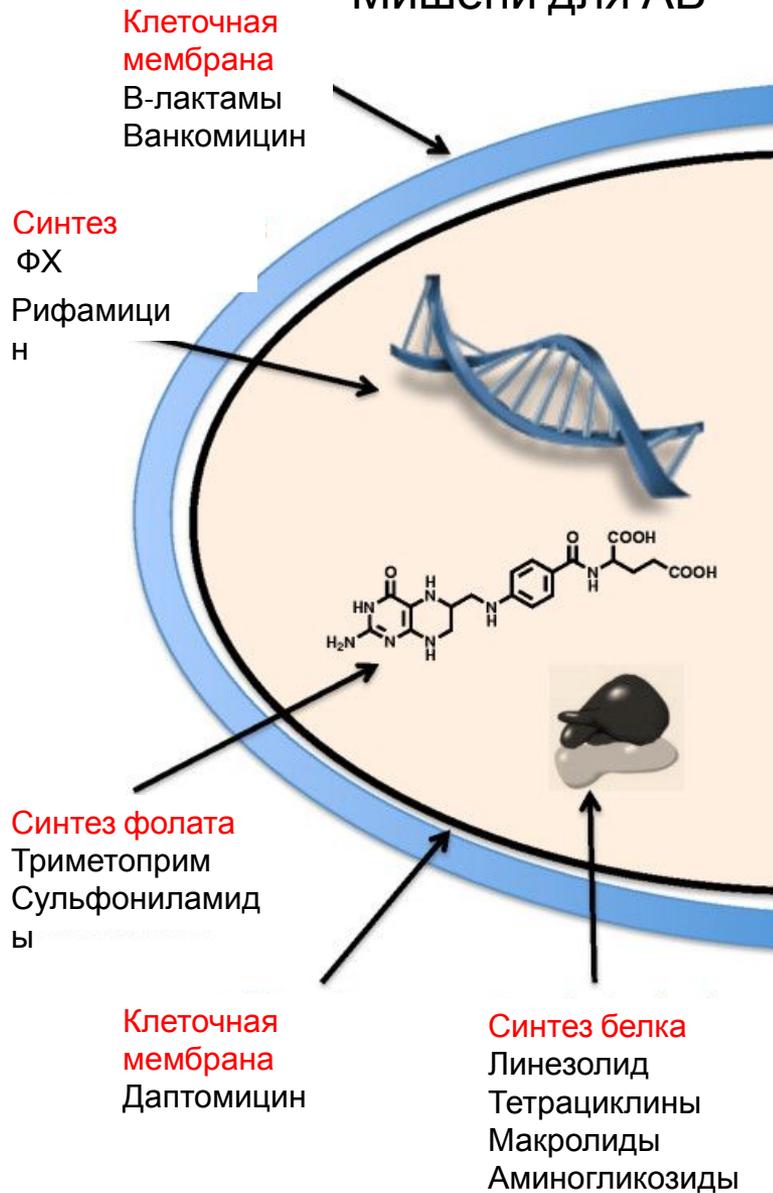
```
graph TD; A[Резистентность] --> B[Природная устойчивость]; A --> C[Приобретенная устойчивость];
```

Природная устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов и легко прогнозируется.

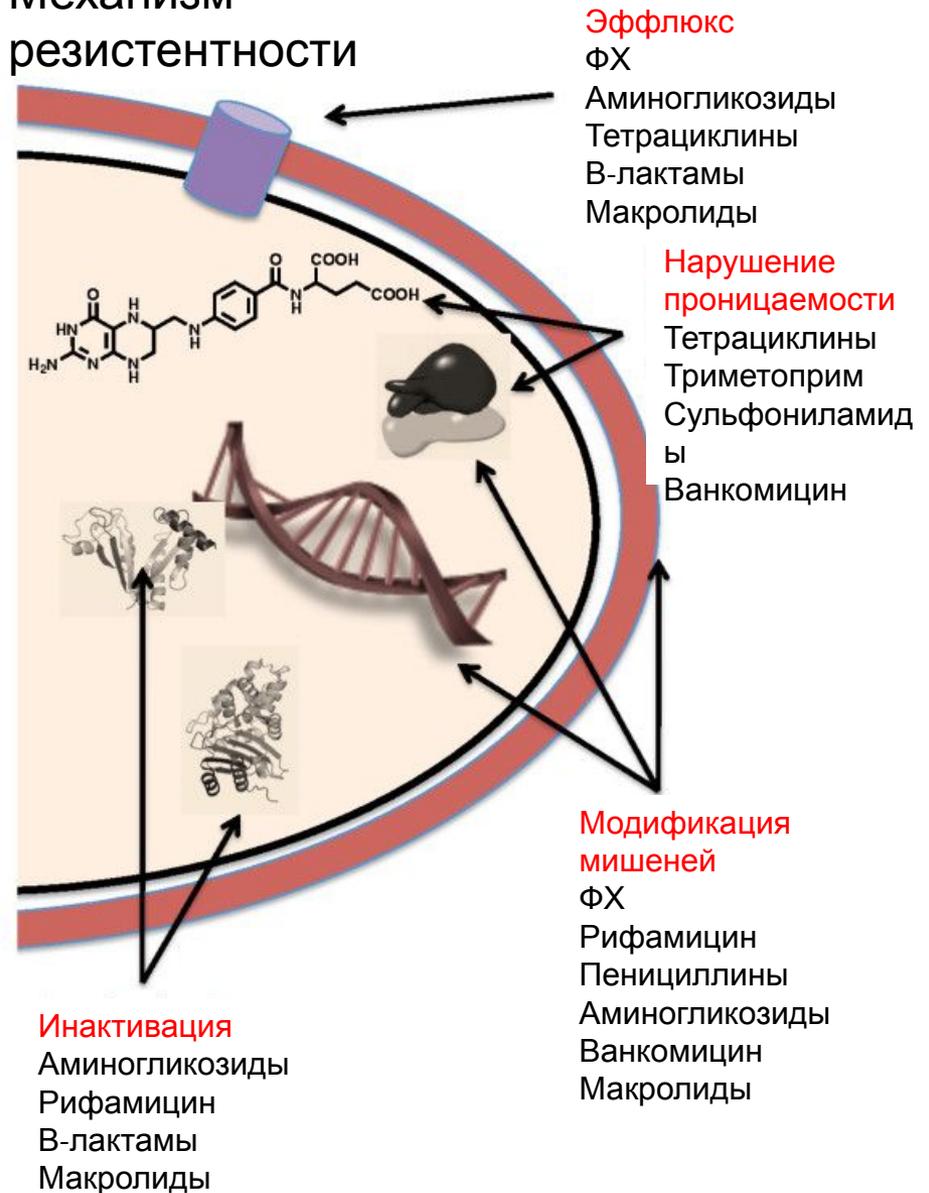
Приобретенная устойчивость - свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции.

Появление у бактерий приобретенной резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика.

Мишени для АБ



Механизм резистентности



Виды микроорганизмов, обладающих устойчивостью

MRSA

Метициллинорезистентный
S. aureus

MRSE

Метициллинорезистентный
S. epidermidis

VISA

S. Aureus с промежуточной чувствительностью к
ванкомицину

VISE

S. epidermidis с промежуточной
чувствительностью к ванкомицину

VRE

Ванкомицинорезистентные энтерококки

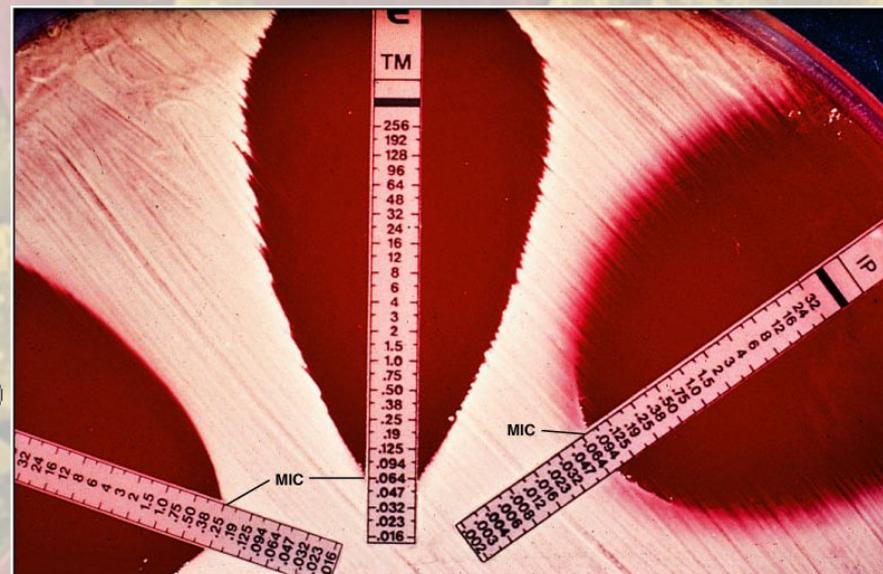
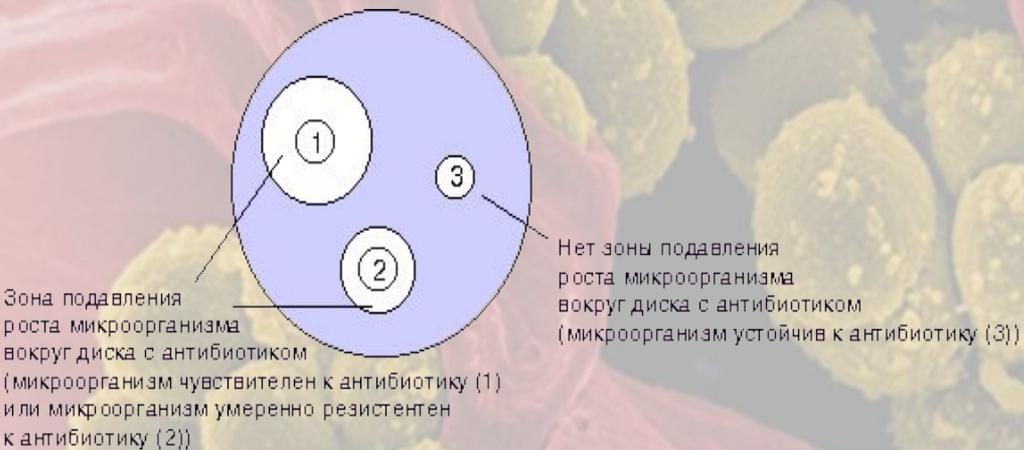
VRSA

Ванкомицинрезистентный
S. aureus

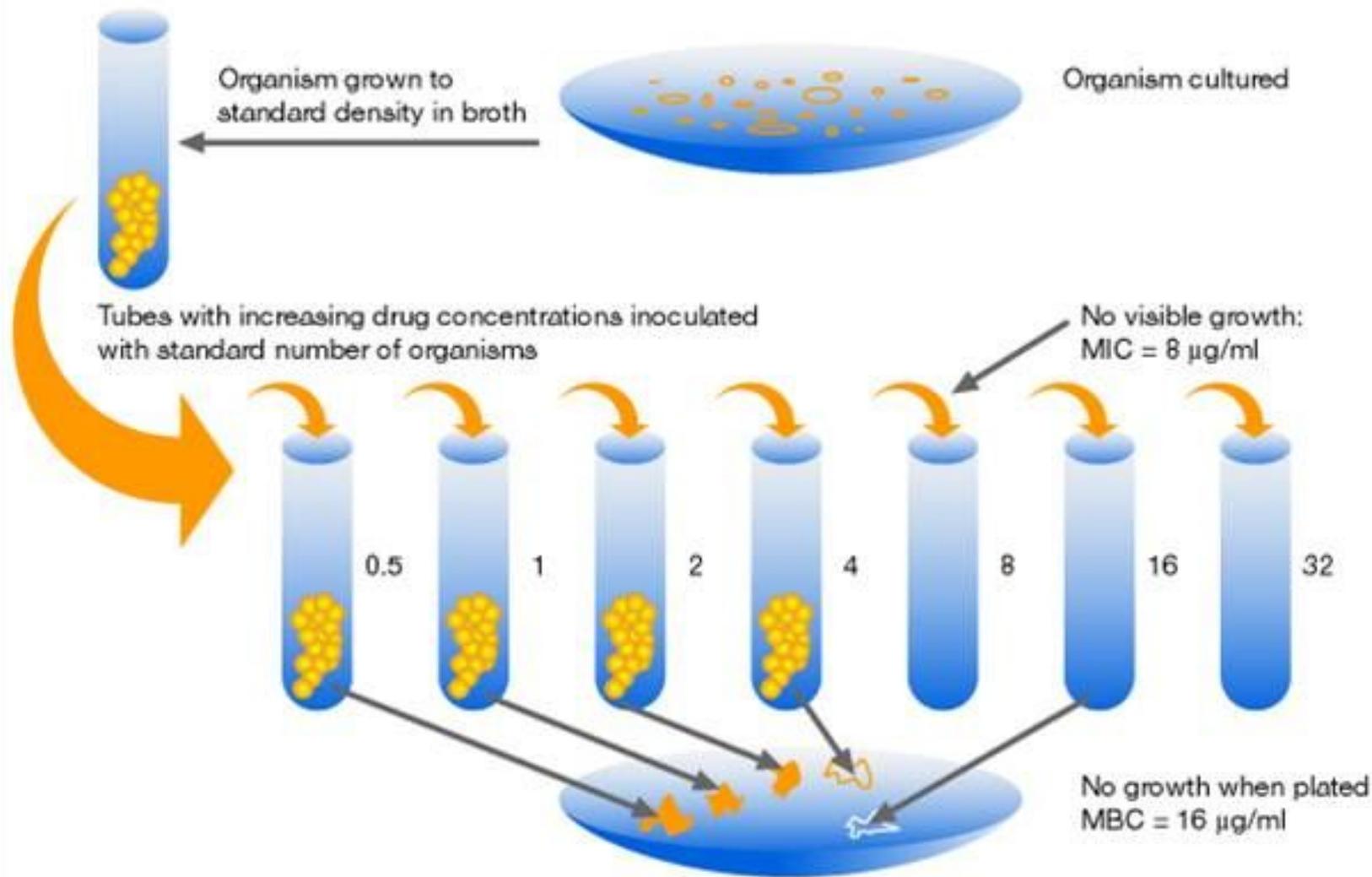
SPACE

Serratia, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *b*
Enterobacter

Определение чувствительности



Determination of MIC (here: broth dilution test)

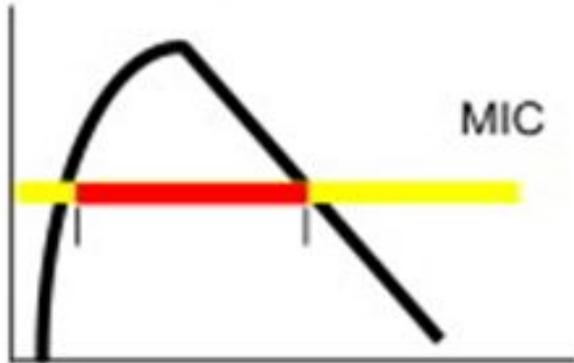


MIC = The minimal concentration of a drug that inhibits the growth of bacteria

MBC = The minimal concentration of a drug that kills the bacteria

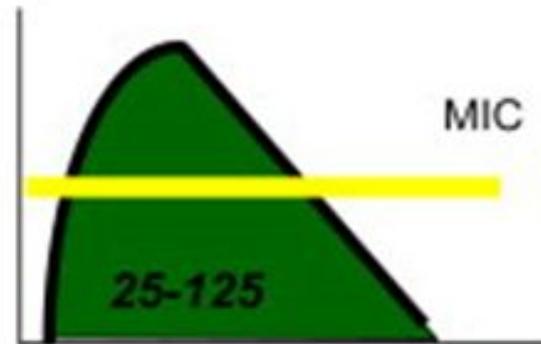
Классификация антибактериальных средств времени и концентрации

Эффект зависит от времени
превышения МПК в плазме
крови на 40-50%:



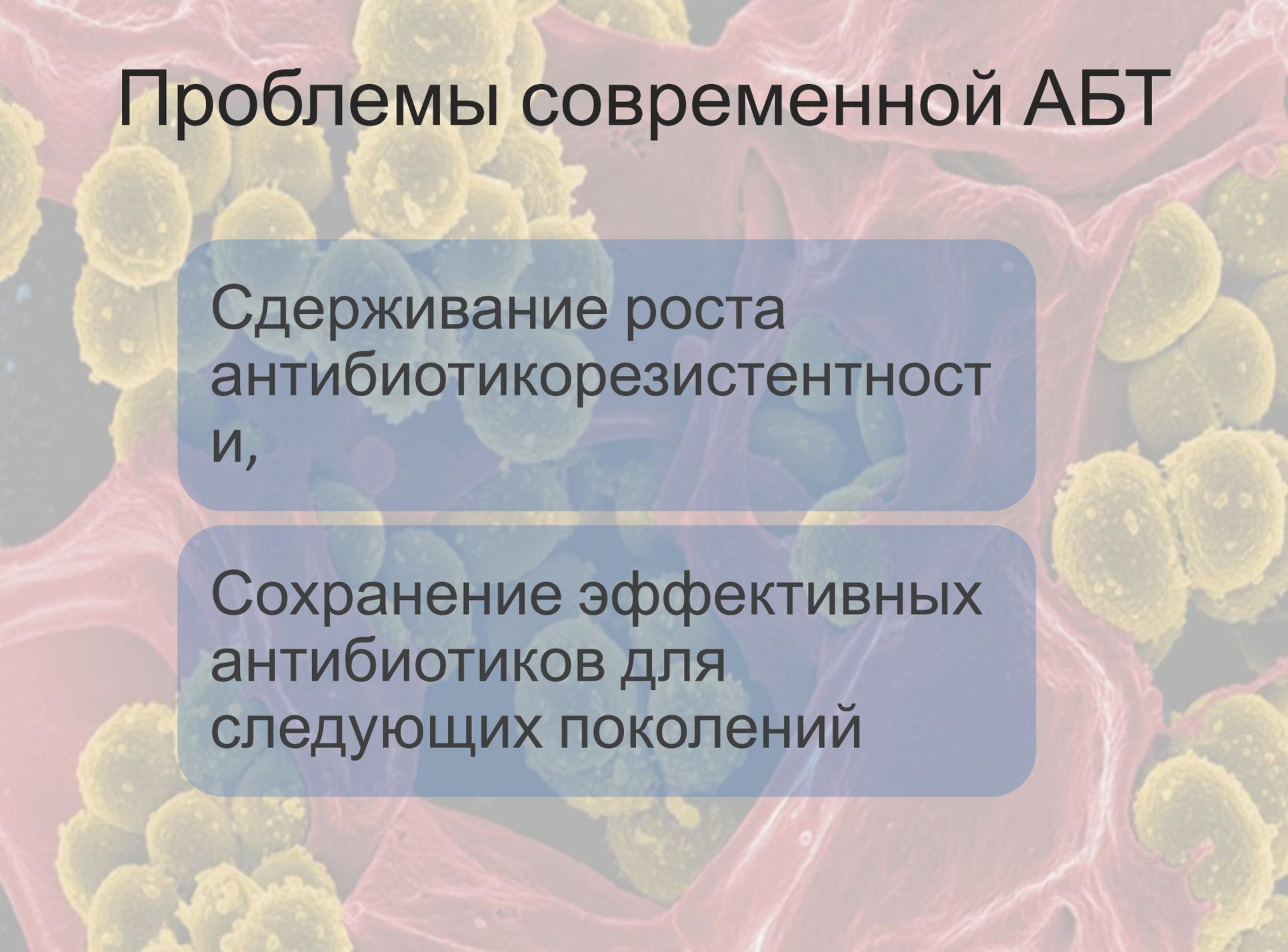
- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Макролиды
- Клиндамицин

Эффект зависит от
концентрации, которая должна
превышать АУС/МПК в 25-30
для Strep. И др. ГР+ м/о и 125
для Гр- аэробов



- Макролиды
- ФХ
- Аминогликозиды
- Кетолиды
- Ванкомицин
- Линезолид
- Даптомицин

Проблемы современной АБТ

The background of the slide is a microscopic image showing a dense population of spherical bacteria, likely cocci, in various stages of division. The bacteria are rendered in shades of yellow and green, with some showing distinct cell walls and internal structures. They are set against a complex, reddish-pink network of fibers and membranes, which could represent a biofilm or a tissue structure. The overall image has a soft, slightly blurred quality, typical of a scanning electron micrograph (SEM) or a similar high-magnification biological image.

Сдерживание роста
антибиотикорезистентности,
и,

Сохранение эффективных
антибиотиков для
следующих поколений

ТОП 7 ПРИРОДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

✗ противопоказания **👍** применение

Чеснок



профилактика простуд, укрепляет иммунитет, артрит, профилактика инсульта

✗ лактация, заболевания ЖКТ, эпилепсия

Брусника



заболевания мочевыделительной системы, анемия, невроз

✗ гастрит, язва, послеоперационный период

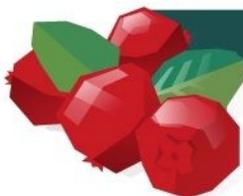


Хрен



воспаление мочеполовой системы, подагра, ревматизм, ангина, противопрошудное средство

✗ беременность, острые воспалительные процессы ЖКТ, послеоперационный период



Клюква



обработка ран, мочеполовые инфекции



язва, гастрит

Редька



обработка ран, противопрошудное, отхаркивающее средство



язва, гастрит



Калина



ангина, бронхит, пневмония, фурункулез, угревая сыпь



тромбофлебит, расстройство ЖКТ, беременность



Горчица



простуда, зубная боль, гипертония, склероз сосудов, заболевания печени и желчного пузыря



пиелонефрит, туберкулез

Разработка новых антимикробных средств

АБ активные в отношении
полирезистентной Гр-
флоры

Гр- неферментирующие бактерии:

Pseudomonas

Moraxella

Acinetobacter

Stenotrophomonas maltophilia

АБ активные в отношении
полирезистентной Гр+
флоры

Гр+ флоры:

MRSA

MRSE

VRSA

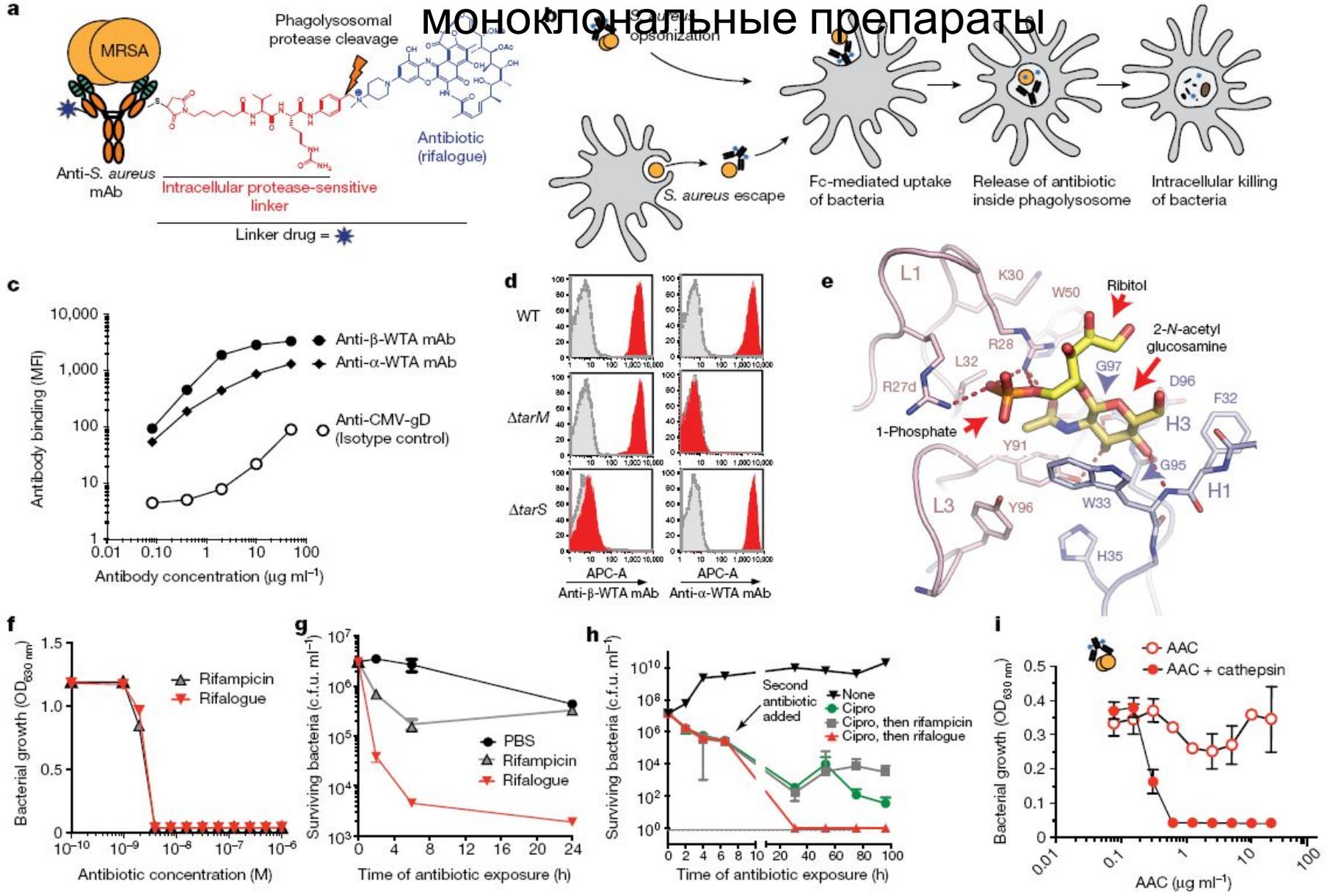
VRSE

Перспективы замещения антибактериальных средств

- Вакцины,
- Агонисты иммунитета (лизаты),
- Терапевтические противoinфекционные моноклональные препараты,
- Бактериофаги,
- Антимикробные пептиды.

Терапевтические противоиnфекционные

моноклональные препараты



Терапевтические
противоинфекционные
моноклональные препараты:

ВИРУСЫ

PCV (Паливицумаб -
утвержден)

ВИЧ

ЦМВ

Гепатит С

Бешенство

Вирус лихорадки
западного Нила

Бактерии/Гриб

E. coli

C. Difficile

Staphylococcus spp

B. Anthracis

B. anthracis

Применение

Борьба с биотерроризмом

- Сибирская язва
- Натуральная оспа
 - Вирус Эбола

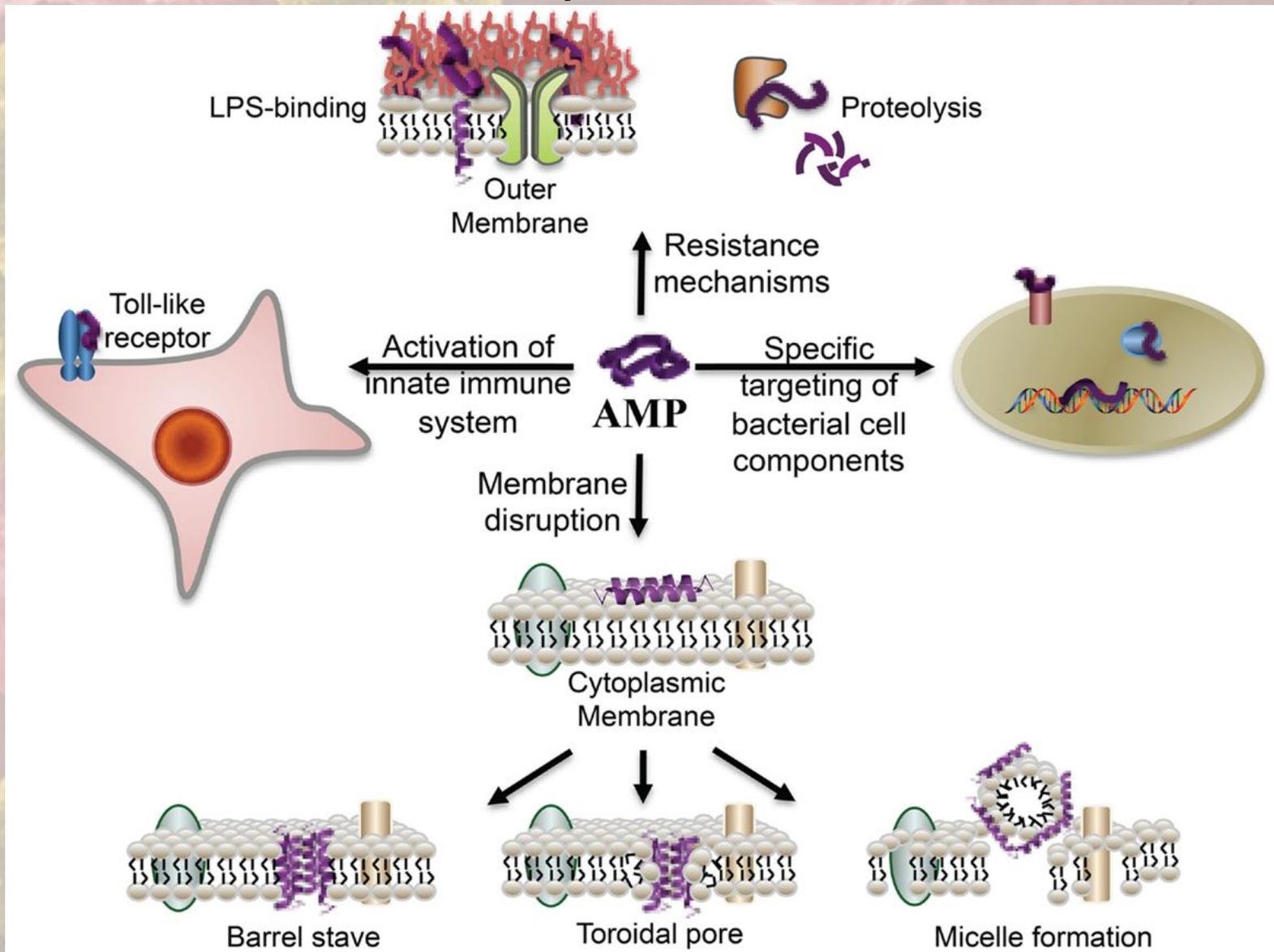
Мультирезистентные бактерии

- MRSA, VRSA
- *Pseudomonas aeruginosa*

Бысторазвивающаяся инфекция

- Хенипавирус (Биотерроризм)
 - Вирус SARS
 - Вирус Гриппа

Антимикробные



Получены препараты против сибирской язвы и золотистого стафилококка

КЛАССИФИКАЦИЯ аллергических реакций на АБ

- I - IgE-опосредованные (анафилактические),
- II - цитотоксические,
- III - иммунореактивные,
- IV - клеточно-опосредованные, или замедленные.

Иммунокомплексные слизисто-кожные синдромы :
многоформная экссудативная эритема, синдром
Стивенса-Джонсона



Наиболее часто сульфаниламиды, в
12-20 раз реже цефалоспорины,
фторхинолоны, тетрациклины,
аминопенициллины.



Иммунокомплексные слизисто-кожные синдромы: токсический эпидермальный некролиз, или синдром Лайелла



Синдром Лайелла - острое заболевание, характеризующееся лихорадкой, образованием пузырей с отторжением эпидермиса более чем на 30% поверхности тела и поражением внутренних органов. **Летальность - 30-40%.**

β –лактамыные антибиотики

```
graph TD; A["β –лактамыные антибиотики"] --> B["Пенициллины"]; A --> C["Цефалоспорины"]; A --> D["Карбапенемы"]; A --> E["Монобактамы"];
```

Пенициллины

Цефалоспорины

Карбапенемы

Монобактамы

Пенициллины

Природные

Бензилпенициллин
(пенициллин), натриевая
и калиевая соли

Бензилпенициллин
прокаин (новокаиновая
соль пенициллина)

Бензатин
бензилпенициллин
Феноксиметилпенициллин

Полусинтетические

Изоксазолилпенициллины
(антισταфилококковые)

Аминопенициллины

Оксациллины

Амоксициллины

Карбенициллины

Тикарциллин

Азлоциллин

Пиперациллин

Карбоксипенициллины
(антисинегнойные)

Уреидопенициллины
(антисинегнойные)

Ингибиторозащищенные
пенициллины

Амоксициллин/клавуланат
Ампициллин/сульбактам
Тикарциллин/клавуланат
Пиперациллин/тазобактам

Спектр активности пенициллинов

Стафилококки +
Стафилококки –
Стрептококки
Пневмококки
Нейссерии
Клостридии
Коринебактерии
Бациллы сибирской язвы
Спирохеты
Эшерихии
Шигеллы
Сальмонеллы
Клебсиеллы
Протей
Геликобактер пилори

Псевдомонады
Бактероиды

Природны

е

Изоксазолп-
ны

Амино

-
п-ны

Аминопенициллины

Карбокси- и
уреидопенициллины

	Спектр антибактериальной активности	Показания к назначению
<p>природные пенициллины</p>	<p>Гр(+) кокки: стрептококки, энтерококки</p> <p>Стафилококки – устойчивы!</p> <p>ГР (-) кокки: менингококки, гонококки (бол-во устойчивы)</p> <p>Гр(+) палочки: листерии, возб. дифтерии, сибирской язвы</p> <p>спирохеты, анаэробы</p>	<ul style="list-style-type: none"> • инфекции, вызванные БГСА: рожа, скарлатина, острая ревмат. лих-ка и др. • бактериальный эндокардит • сифилис • лептоспироз, боррелиоз, сибирская язва • анаэробные инф-и
<p>антистафилоккокковые пенициллины</p>	<p style="text-align: center;">+</p> <p>PRSA стафилококки</p>	<ul style="list-style-type: none"> • стафилококковые инфекции (кроме инфекций MRSA)

	Спектр антибактериальной активности	Показания к назначению
<p>аминопенициллины</p>	<ul style="list-style-type: none"> • как природные +Гр (-) бактерии: E. coli, P. mirabilis, H. influenzae сальмонеллы, шигеллы (последние часто резистентны), • энтерококки (E. faecalis) и листерии • менее активны против стрептококков, пенициллиночувствительных стафилококков, спирохет, анаэробов <p>Разрушаются стафилококковой пеницилиназой, поэтому не активны против PRSA</p>	<ul style="list-style-type: none"> •инфекции ВДП (острый средний отит, острый синусит) •инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония)

**Сравнительная характеристика
амоксициллина и ампициллина**

	ампициллин	амоксициллин
путь введения	<i>per os, в/в, в/м</i>	<i>per os</i>
биодоступность при приеме внутрь	<i>40%</i>	<i>90%</i>
влияние пищи на абсорбцию из ЖКТ	<i>снижает в 2 раза</i>	<i>не влияет</i>
антибактериальная активность	<i>менее активен</i>	<i>активнее в 5-7 раз</i>
уровень в мокроте	<i>низкий</i>	<i>высокий</i>
уровень в моче	<i>высокий</i>	<i>очень высокий</i>
Уровень в нижних отделах ЖКТ	<i>высокий</i>	<i>низкий</i>
нежелательные реакции	<i>диарея (часто)</i>	<i>диарея (редко)</i>

	Спектр антибактериальной активности	Показания к назначению
<p>Антисинегнойные пенициллины</p>	<ul style="list-style-type: none"> • синегнойная палочка (P.Aeruginosa) <u>антисинегнойная активность:</u> карбенициллин < тикарциллин = азлоциллин < пиперациллин • ампициллиноустойчивые ГР (-) м/о энтеробактер, протей, морганелла • ГР(-) неспорообразующие анаэробы <p style="text-align: center;">менее активны против ГР (+) кокков, PRSA устойчивы</p>	<ul style="list-style-type: none"> • синегнойная инфекция

Комбинированные препараты, содержащие пенициллины и ингибиторы β - лактамаз

- ***Амоксициллин/клавулат*** - Аугментин, Амоксиклав.
 - препарат первой линии при внебольничных инфекциях дыхательных путей
- ***Ампициллин/сульбактам*** - Сультасин, Уназин. -----
 - эффективен при смешанной хирургической инфекции, в том числе профилактически
- ***Тикарциллин/клавулат*** (Тиментин) и ***пиперациллин/тазобактам*** (Тазоцин).

широкий спектр активности, за исключением MRSA, грамотрицательных гиперпродуцентов хромосомных β - лактамаз и некоторых продуцентов β - лактамаз расширенного спектра

 - лечение тяжелых стационарных инфекций, в том числе в режиме монотерапии

Нежелательные реакции

- ✓ *Аллергические реакции:* крапивница, сыпь, отёк Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок
- ✓ *ЦНС:* головная боль, тремор, судороги
- ✓ *ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при применении ампициллина и защищённых пенициллинов)
- ✓ *Нарушения электролитного баланса:* **гиперкалиемию** (высокие дозы бензилпенициллина калиевой соли, совместное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами К, иАПФ), **гипернатриемия** (карбоксипенициллины, высокие дозы бензилпенициллина натриевой соли)
- ✓ *Реакции в месте введения:* **болезненность и инфильтраты при в/м введении** (особенно бензилпенициллина калиевая соль), **флебиты при в/в** (чаще карбенициллин)

Противопоказания

- **Аллергические реакции в анамнезе**
- **I триместр беременности**
(амоксциллин/клавуланат)
- **Осторожность при сердечной и почечной недостаточности**
(карбоксипенициллины, высокие дозы бензилпенициллина натриевой соли)

Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение	V поколение
<i>парентеральные</i>				
Цефазолин (кефзол)	Цефуроксим Цефамандол Цефотетан	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим * Цефоперазон *	Цефепим	Цефтаролин
<i>пероральные</i>				
Цефалексин Цефадроксил	Цефуроксим	Цефиксим Цефтибутен Цефдиторен		

*антисинегнойные
ЦС

Общая характеристика группы

- Бактерицидное действие
- Низкая токсичность
- Широкий диапазон дозировок
- Широкий спектр антимикробного действия с учётом всех препаратов данной группы, активны в отношении всех м/о, кроме энтерококков, листерий, MRSA
- Перекрестная аллергия у 5-10% пациентов с аллергией на пенициллины
- Синергизм с аминогликозидами

Относительная антибактериальная активность

поколения цефалоспоринов	активность в отношении	
	ГР (+) бактерий	ГР (-) бактерий
I	++++	+
II	+++	++
III	+	+++
IV	++	++++
V	+++	++++

Показания

▪ Цефалоспорины I поколения:

- периперационная профилактика в хирургии
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей лёгкой и средней тяжести

• Цефалоспорины II поколения:

- инфекции средней тяжести (внебольничные - монотерапия, госпитальные - в комбинации)
- профилактика бактериемии перед вмешательствами на органах малого таза и толстой кишке (антианаэробная активность)

• Цефалоспорины III поколения:

- тяжелые внебольничные и госпитальные инфекции различной локализации

• Цефалоспорины IV поколения:

- тяжелые госпитальные инфекции, вызванные полирезистентными штаммами, включая *Pseudomonas*.

• Цефалоспорины V поколения:

- тяжелые госпитальные инфекции органов дыхания, MRSA, инфекции кожи.

Нежелательные реакции

- ✓ *Аллергические реакции:* крапивница, кореподобная сыпь, лихорадка, анафилактический шок
- ✓ *Гематологические реакции:* в редких случаях – лейкопения, эозинофилия
- ✓ *Дисульфирамоподобный эффект* (цефоперазон, цефамандол, цефотетан) при приёме алкоголя
- ✓ *Повышение активности трансаминаз*
- ✓ *Флебиты* (чаще цефалотин)
- ✓ *Диспепсические расстройства*

Противопоказания

- **Повышенная чувствительность к цефалоспорином в анамнезе**

Карбапенемы

- **Имипенем/циластатин
(Тиенам)**
- **Меропенем**
- **Дорипенем**
- **Эртапенем**

Карбапенемы

Общая характеристика группы

- Бактерицидное действие
- Применяются только парентерально
- Сверхширокий спектр антибактериальной активности
- Приобретенная резистентность развивается редко

Показания

- **монотерапии тяжелых госпитальных инфекций, вызванных полирезистентными штаммами**

Применяются:

- 1) в случае неэффективности цефалоспоринов и фторхинолонов
- 2) как средства первого ряда при особо тяжелых инфекциях в отделениях реанимации

Нежелательные реакции

- ✓ *Аллергические реакции*
- ✓ *Местные реакции: флебит, тромбофлебит*
- ✓ *ЦНС: головокружения, нарушение сознания, тремор, судороги (как правило при использовании имипенема)*
- ✓ *ЖКТ: глоссит, гиперсаливация, тошнота, рвота, в редких случаях - псевдомембранозный колит*

Противопоказания

- **Повышенная чувствительность к карбапенемам в анамнезе**
- **Тиенам нельзя применять при аллергической реакции на циластатин**

Сравнительная характеристика имипенема и меропенема

Признак	Имипенем	Меропенем	Дорипенем	Эртапенем
Активность против ГР + бактерий	Более активен	Менее активен		
Активность против ГР - бактерий	Менее активен	Более активен		
Фармакокинетика	Сходная	Сходная		
Безопасность	Может вызывать судороги	Не вызывает судороги		
Путь введения	В/в капельно, в/м	В/в струйно		
Стоимость (доза, курс)	Менее высокая	Более высокая		

Монобактамы

Азтреонам

Общая характеристика

- **Бактерицидное действие**
- **Преимущественная активность в отношении ГР(-) м/о (в том числе продуцирующих бета-лактамазы)**
Отсутствие активности против синегнойной палочки и грамположительной флоры
- **Применяется только парентерально**

Показания

- *Препарат резерва для лечения инфекций различной локализации, вызванных ГР(-) аэробными м/о: **урологические инфекции (пиелонефрит, цистит, гонорея, простатит, уретрит), пневмония, менингит, сепсис.***

Устойчивость довольно высока, поэтому мало подходит для эмпирической терапии

Нежелательные реакции

- ✓ *Аллергические реакции* (значительно реже, чем при приёме других монобактамов)
- ✓ *ЖКТ*: тошнота, рвота, диарея
- ✓ *Печень*: желтуха, гепатит
- ✓ *Местные реакции*: флебит, боль, отёчность в месте введения

Противопоказания

- повышенная чувствительность в анамнезе.

Макролиды-бактериостатики

МАКРОЛИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

14-членное
лактонное кольцо

15-членное
лактонное кольцо

16-членное
лактонное кольцо

АЗАЛИДЫ

Азитромицин

Природные

Полусинтетические

Природные

Полусинтетические

Эритромицин
Олесадомицин

Рокситромицин
Диритромицин
Кларитромицин
Флуритромицин

Мидекамицин
Йозамицин
Спирамицин
Китасамицин
Джозамицин

Мидекамина ацетат
Рокитамицин

МАКРОЛИДЫ: хронология

Широкий спектр
Лучше переносятся
Длительный период
полувыведения
Меньше формируется
резистентность

Ацетилспирамицин
Мидекамицин
Джозамицин



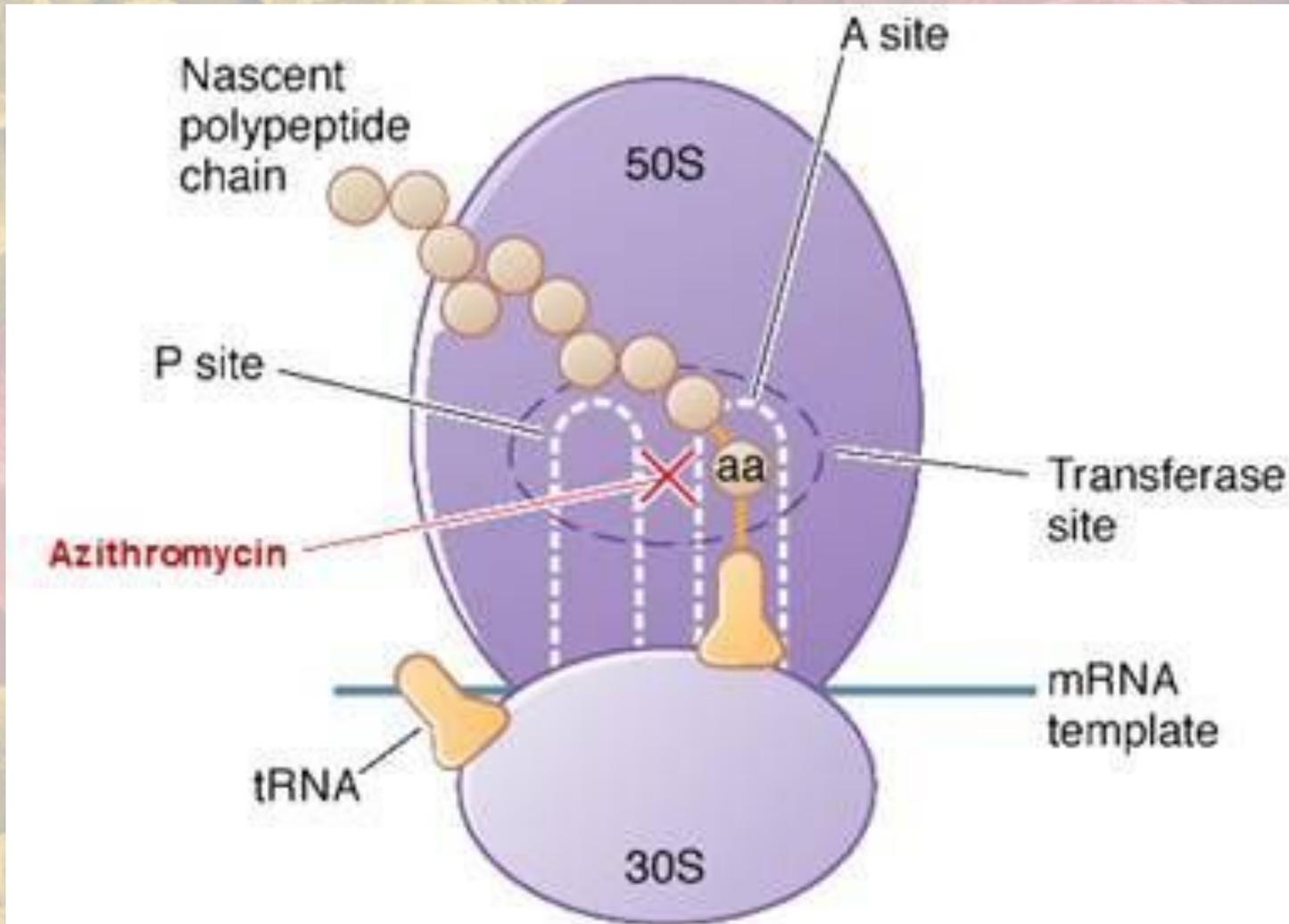
Эритромицин

Кларитромицин
Рокситромицин
Азитромицин

Узкий спектр
Плохая переносимость
Короткий период
полувыведения

Широкий спектр
Лучше переносятся
Длительный период
полувыведения
Выше риск
резистентности (для
азитромицина выше)

Механизм действия макролидов



Спектр активнсоти

- Грамм+аэробы

(Кларитро>Эритро>Азитро)

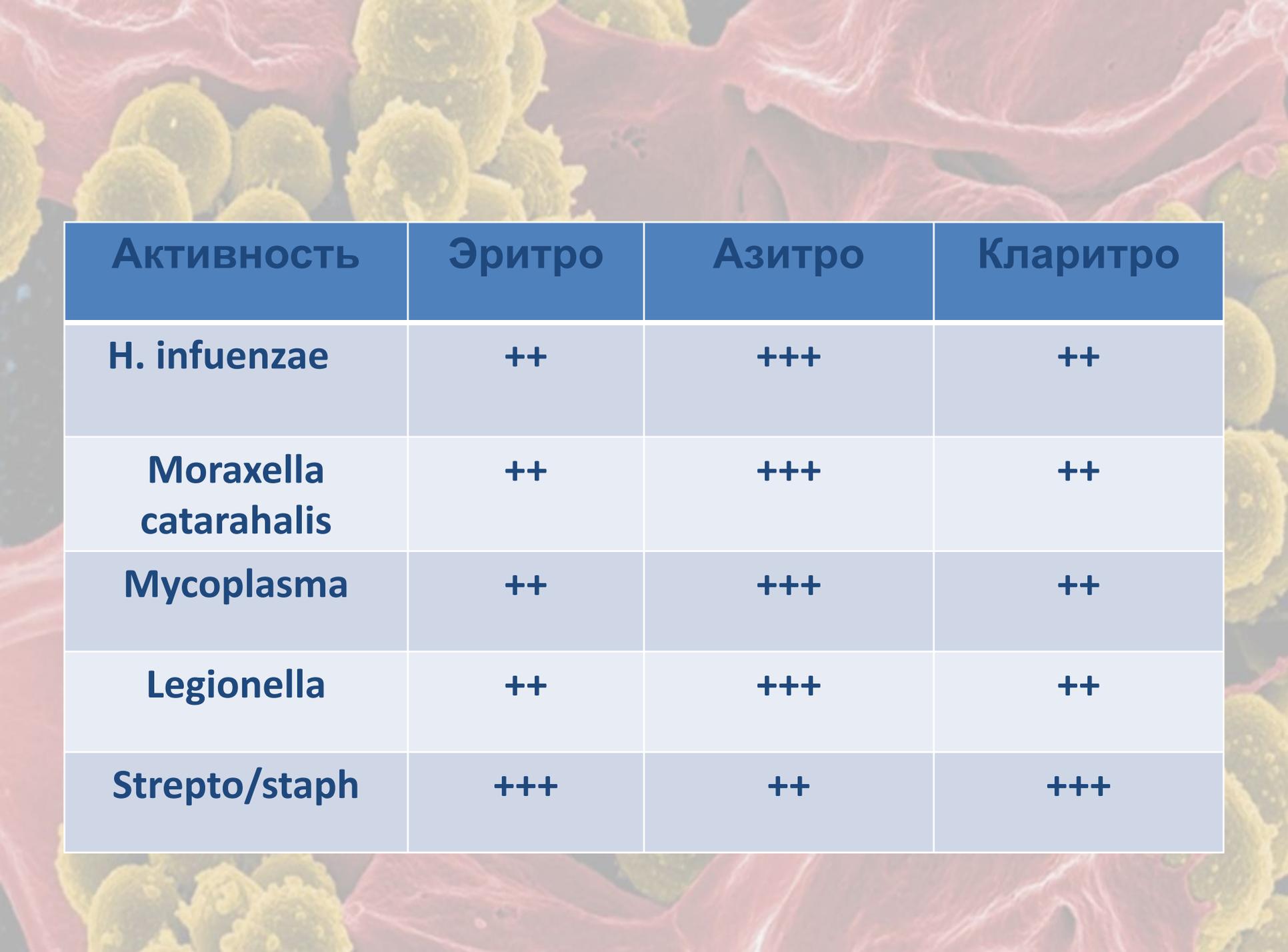
- MSSA
- *Streptococcus pneumoniae* (при резистентности к 14- и 15-членным могут быть эффективны 16-членные M)
- *Streptococci pyogenes* и *viridans* (при резистентности к 14- и 15-членным могут быть эффективны 16-членные M)
- *Bacillus* sp.
- *Corynebacterium* sp.

Спектр активнсоти

- Анаэробы – верхние дыхательные пути
- Грамм- аэробы

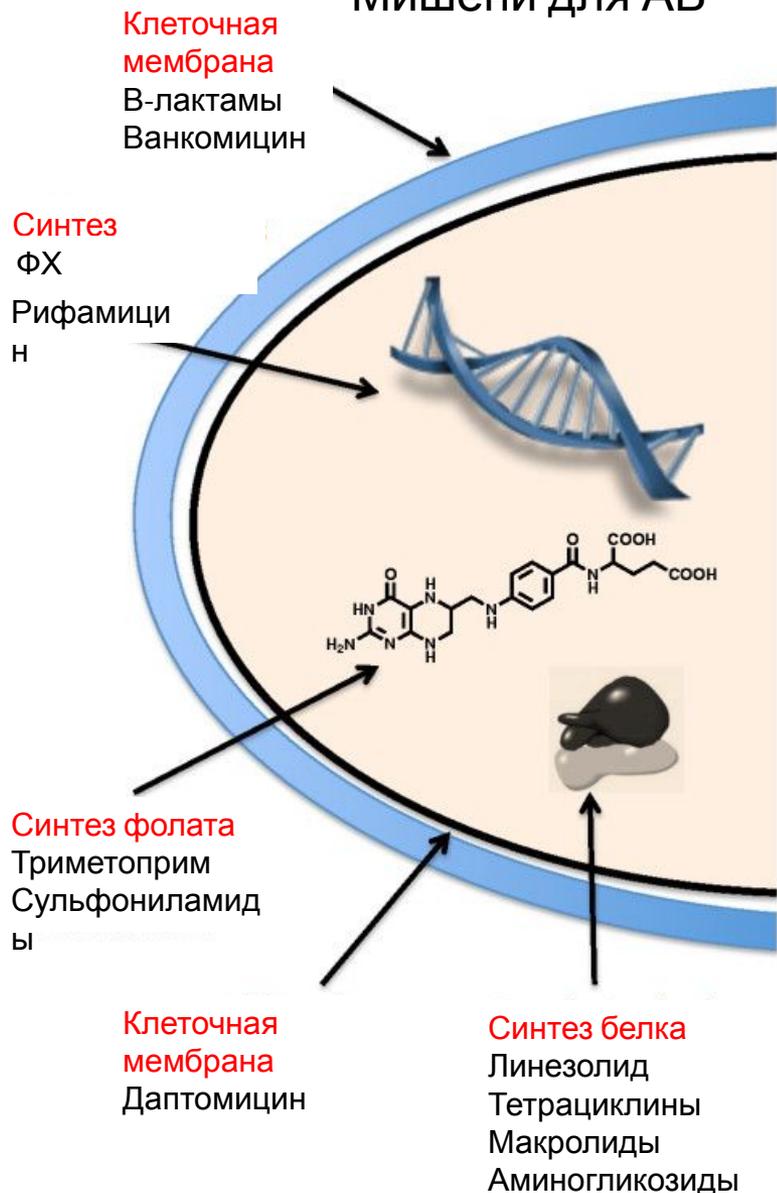
(Азитро>Кларитро>Эритро)

- *H. influenzae* (кроме эритромицина),
- *M. catarrhalis*,
- *Neisseria sp.*
- Атипичные возбудители
 - *Legionella pneumophila*
 - *Chlamydia sp.*
 - *Mycoplasma sp.*
 - *Ureaplasma*
- *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* обладают природной устойчивостью ко всем макролидам

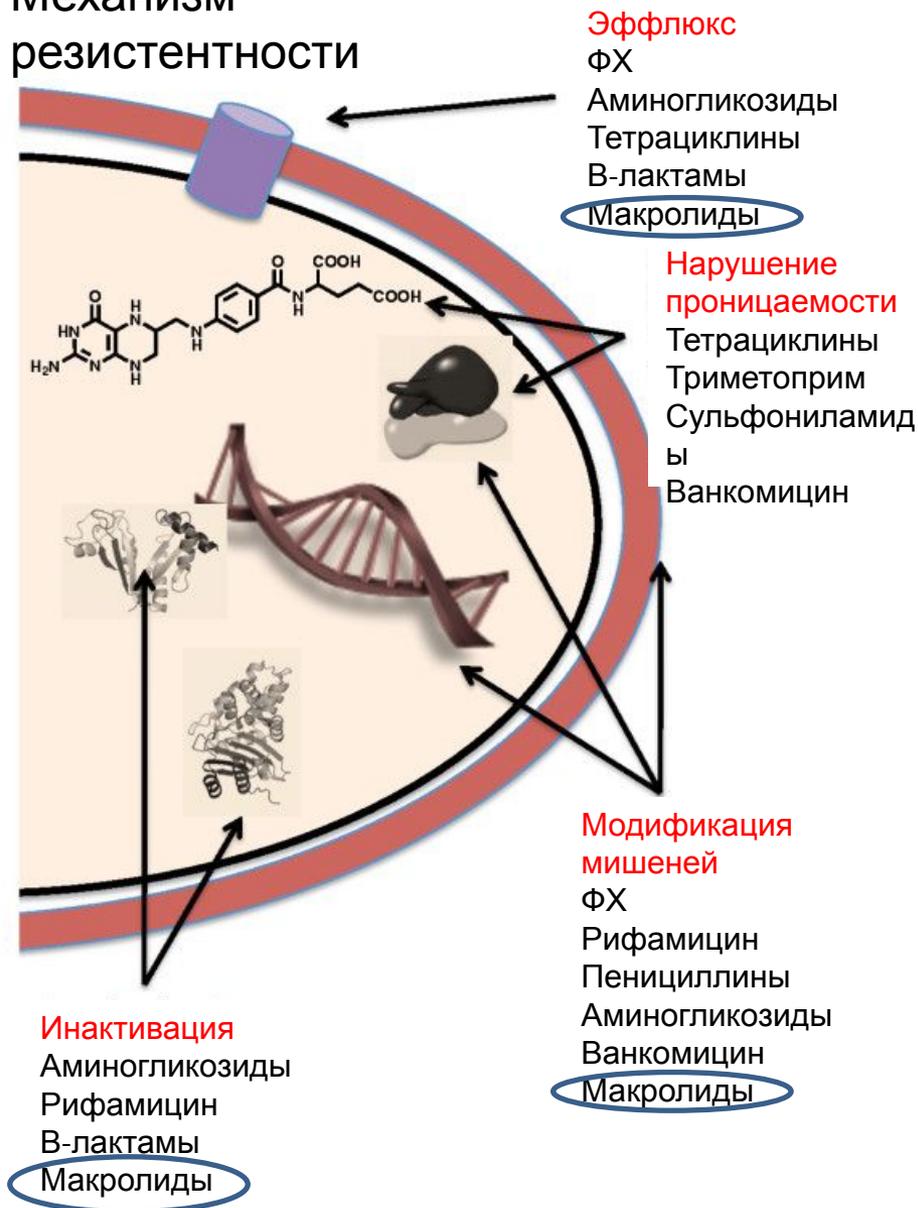


Активность	Эритро	Азитро	Кларитро
H. influenzae	++	+++	++
Moraxella catarrhalis	++	+++	++
Mycoplasma	++	+++	++
Legionella	++	+++	++
Strepto/staph	+++	++	+++

Мишени для АБ



Механизм резистентности



Нежелательные реакции

- Макролиды являются одной из самых безопасных групп [АМП](#)
- ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея (чаще других их вызывает эритромицин, оказывающий прокинетическое действие, реже всего - спирамицин и джозамицин).
- Печень: транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит, которые могут проявляться желтухой, лихорадкой, общим недомоганием, слабостью, болью в животе, тошнотой, рвотой (чаще при применении эритромицина и кларитромицина, очень редко при использовании спирамицина и джозамицина).
- ЦНС: головная боль, головокружение, нарушения слуха (редко при в/в введении больших доз эритромицина или кларитромицина).
- Сердце: удлинение интервала QT на электрокардиограмме (редко).
- Местные реакции: флебит и тромбофлебит при в/в введении, вызванные местнораздражающим действием (макролиды нельзя вводить в концентрированном виде и струйно, они вводятся только путем медленной инфузии).
- Аллергические реакции (сыпь, крапивница и др.) отмечаются очень редко.

Хинолоны и фторхинолоны

I поколение
Хинолоны

Налидиксовая кислота
Оксолиновая кислота
Пипемидовая (пипемидиевая) кислота

II поколение

Ломефлоксацин
Норфлоксацин
Офлоксацин
Пефлоксацин
Ципрофлоксацин

III поколение

Левифлоксацин
Спарфлоксацин

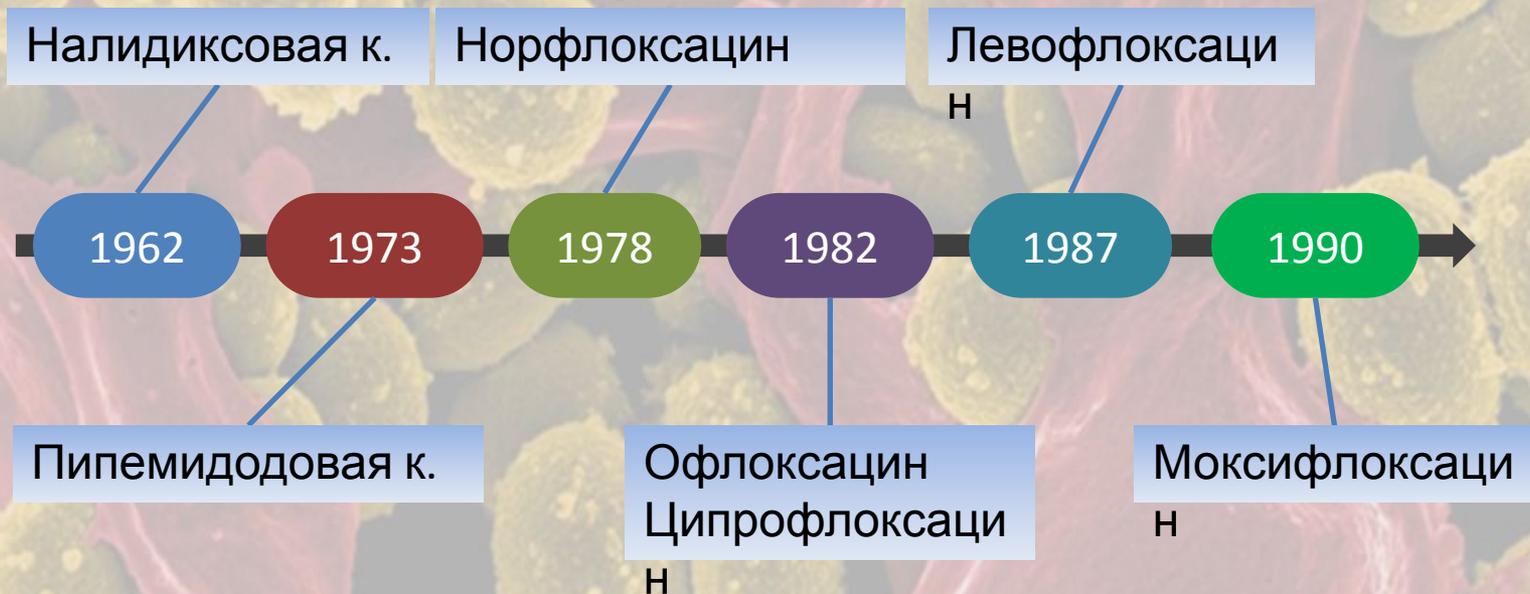
IV поколение

Моксифлоксацин
Гемифлоксацин
Гатифлоксацин

Ингибирование синтеза
ДНК

бактерицидное
действие

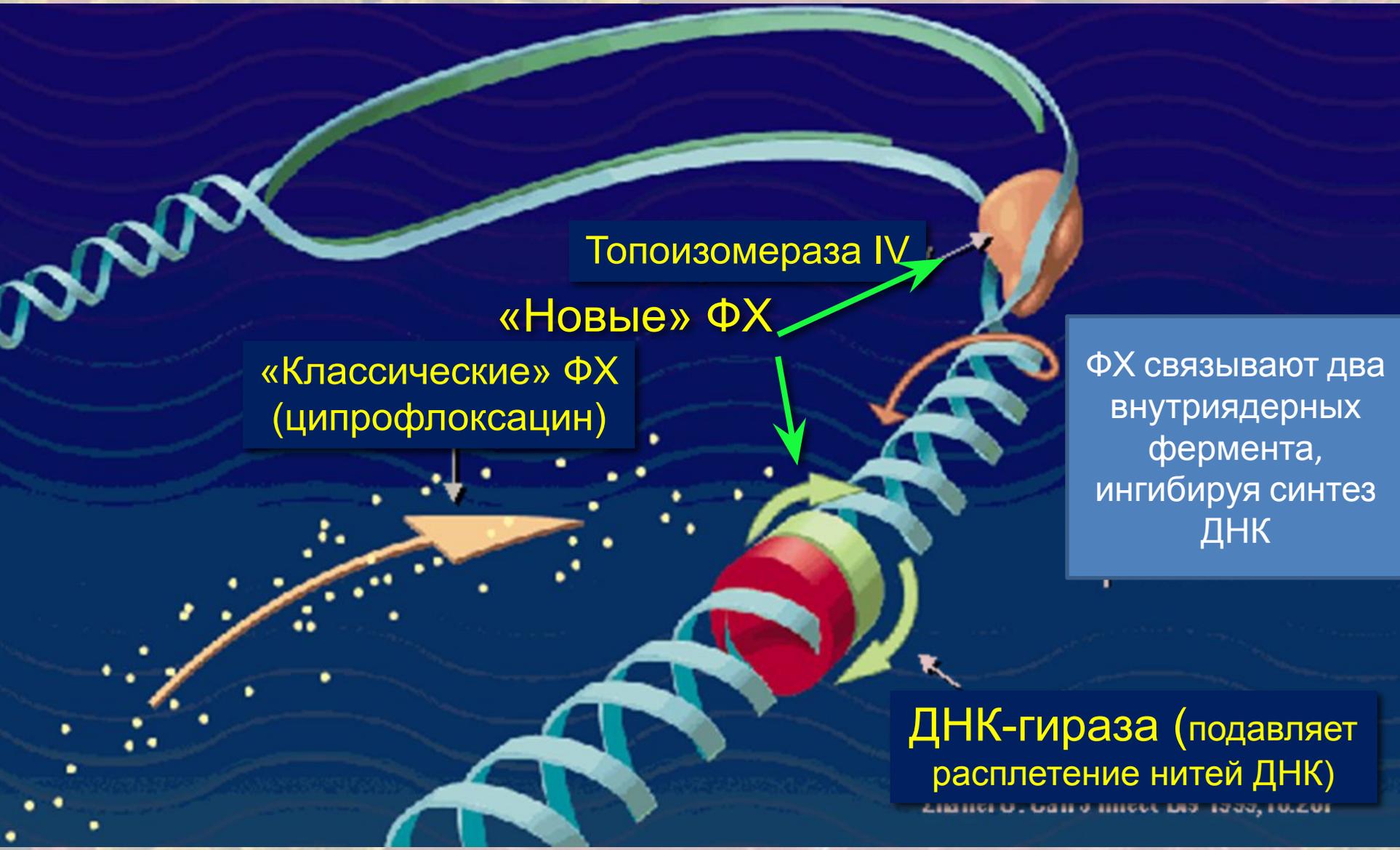
История ФХ



ФХ

- **Бактерицидный эффект**
- **Особый механизм действия, отличный от других антибиотиков**
- **Широкий спектр**

Механизм действия



Спектр активности

First Generation



Грам-палочки

Хинолоны используются редко и обладают умеренной Грам-активностью. Минимальная концентрация в плазме крови. Применяются для лечения неосложненных ИМП.

Second Generation



Хламиди
я

Грам+ кокки

Грам-палочки

Микоплазм
а

ФХ II поколения обладают большей Грам-активностью и некоторой активностью в отношении Грам+ и атипичной флоры: *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia Pneumoniae*.

Third Generation

Хламиди
я

Грам+ кокки



Микоплазм
а

Грам-палочки

ФХ III поколения сохраняют высокую Грам-активностью и обладают большей активностью в отношении Грам+ и атипичной флоры.

Fourth Generation

Грам+ кокки

Грам+ бациллы

Грам-палочки



Anaerobic organisms

ФХ IV поколения обладают высокой Грам+ активностью, сохраняя Грам-активностью, также активны в отношении анаэробной флоры.

Резистентность к ФХ

1. При:

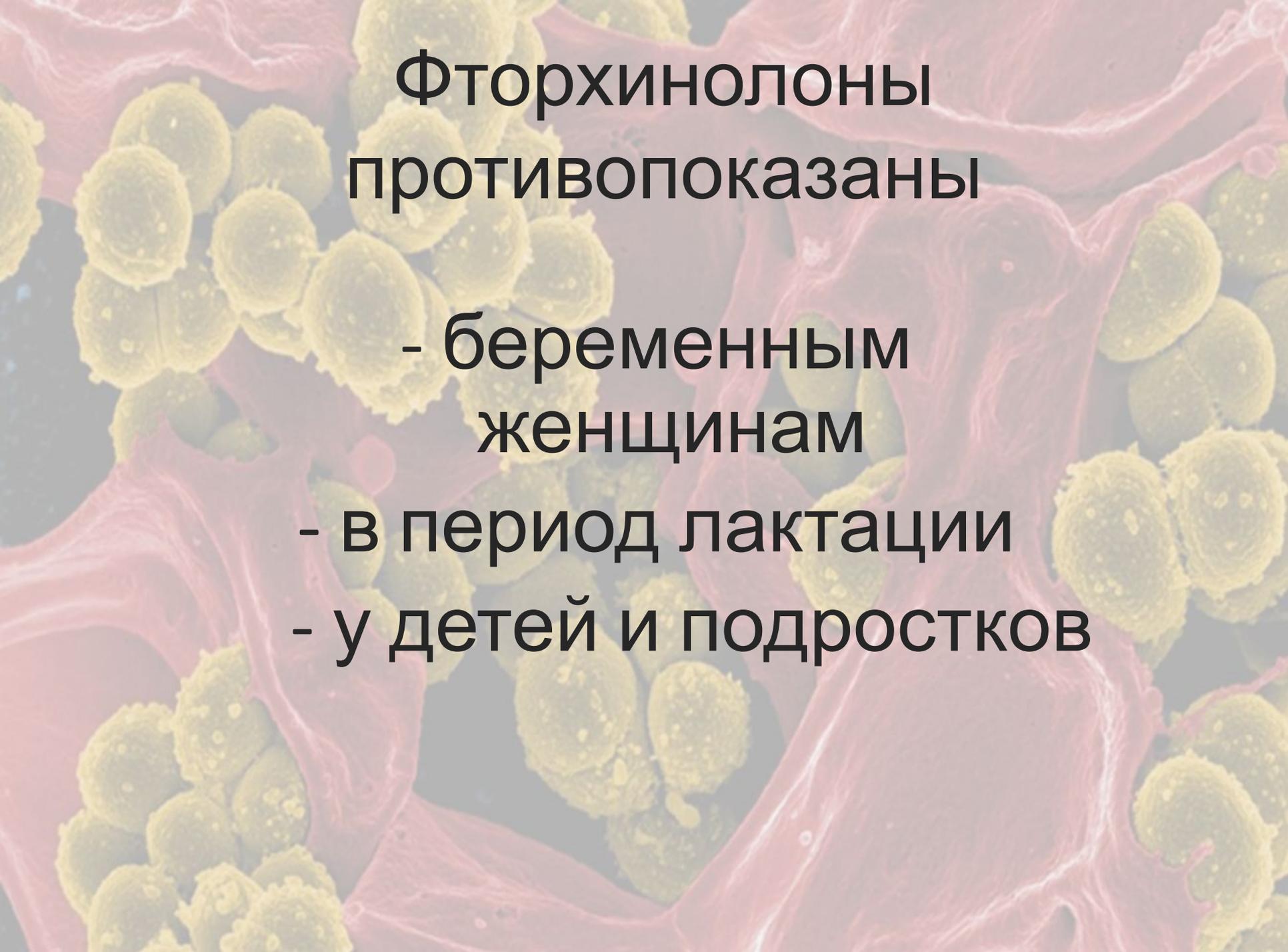
- Мутации в одной или нескольких точках фермента в области связывания с хинолом,
- Изменении проницаемости бактериальной клетки.

Фармакокинетика

1. Все фторхинолоны хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), достигая максимальных концентраций в крови через 1-3 ч; прием пищи несколько замедляет, но не влияет на полноту всасывания.
1. Фторхинолоны характеризуются высокой биодоступностью при приеме внутрь, которая для большинства препаратов достигает 80-100%, за исключением норфлоксацина (35-45%).
1. Все препараты достаточно длительно ($T_{1/2}$ 5-10 ч) циркулируют в организме в терапевтических концентрациях, в связи с чем применяются 1-2 раза в сутки. Некоторые препараты определяются в организме более длительно, например руфлоксацин ($T_{1/2}$ 36 ч), в связи с чем могут применяться 1 раз в сутки и реже.

Побочное действие

- фотосенсибилизация
- Судороги (при комбинировании с метронидазолом, нестероидными противовоспалительными средствами)
- диспепсические расстройства
- изменения настроения, бессонница, депрессия
- аллергические реакции
- кардиотоксичность (удлинение интервала QT, различные нарушения ритма). Данные НР наиболее характерны для фторхинолонов III-IV поколения – спарфлоксацин, грепафлоксацин. Последний, в связи зарегистрированными случаями летальных нарушений ритма в 1999 г. отозван с рынка фирмой-производителем.
- изъязвление хрящей у детей и подростков



Фторхинолоны противопоказаны

- беременным
 женщинам
- в период лактации
- у детей и подростков

ФХ: взаимодействие

ЛС	Эффект
Теофиллин	Увеличение конц. в плазме крови
Циметидин	Замедляет элиминацию ФХ
ОАК	Повышение риска кровотечений
Антациды, соли железа и цинк	Снижают абсорбцию ФХ
НПВС (вкл. АСК)	Риск судорог

Гликопептиды

Ванкомицин (1954)
Тейкопланин
(1990)

нарушают синтез
клеточной стенки
бактерий

Природная
резистентность

бактерицидное
действие



Кроме энтерококков, некоторых
стрептококков и коагулазонегативных
стафилококков - действуют
бактериостатически

Активность

- Грам+ аэробные и анаэробные микроорганизмов:
 - стафилококков (включая MRSA, MRSE),
 - стрептококков,
 - пневмококков (включая АРП),
 - энтерококков,
 - пептострептококков,
 - листерий,
 - коринебактерий,
 - клостридий (включая C.difficile).

Грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к гликопептидам.

Фармакокинетика

- Гликопептиды практически не всасываются при приеме внутрь.
- Биодоступность тейкопланина при в/м введении составляет около 90%.
- Гликопептиды не метаболизируются, выводятся почками в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция доз. Препараты не удаляются при гемодиализе.
- Период полувыведения ванкомицина при нормальной функции почек составляет 6-8 ч, тейкопланина - от 40 ч до 70 ч. Длительный период полувыведения тейкопланина дает возможность назначать его один раз в сутки.

Нежелательные реакции

- Почки: обратимое нарушение функции почек (увеличение содержания креатинина и мочевины в крови, анурия).
- ЦНС: головокружение, головная боль.
- Ототоксичность: понижение слуха, вестибулярные нарушения при использовании ванкомицина (у больных с нарушенной функцией почек).
- Местные реакции: боль, жжение в месте введения, флебит.
- Аллергические реакции: сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок (редко).
- Гематологические реакции: обратимая лейкопения, тромбоцитопения (редко).
- ЖКТ: тошнота, рвота, диарея.
- Печень: транзиторное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы.

Показания

- Инфекции, вызванные MRSA, MRSE.
- Стафилококковые инфекции при аллергии к β -лактамам.
Тяжелые инфекции, вызванные *Enterococcus* spp., *S. jeikeium*, *V. cereus*, *F. meningosepticum*.
- Инфекционный эндокардит, вызванный зелеными стрептококками и *S. bovis*, при аллергии к β -лактамам.
- Инфекционный эндокардит, вызванный *E. faecalis* (в комбинации с гентамицином).
- Менингит, вызванный *S. pneumoniae*, резистентным к пенициллинам.
- Антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная *C. difficile* (внутри).
- Профилактика раневой инфекции при ортопедических и кардиохирургических операциях в учреждениях с высокой частотой распространения MRSA или при аллергии на β -лактамы;
- Профилактика эндокардита у пациентов высокого риска.

Показания

- Эмпирическая терапия угрожающих жизни инфекций при подозрении на стафилококковую этиологию:
 - инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или протезированного клапана (в сочетании с гентамицином);
 - катетер-ассоциированный сепсис;
 - посттравматический или послеоперационный менингит (в сочетании с цефалоспоридами III поколения или фторхинолонами);
 - перитонит при перитонеальном диализе;
 - нейтропеническая лихорадка (при неэффективности стартовой терапии).

Противопоказания

- Аллергическая реакция на гликопептиды.
- Беременность (ванкомицин - I триместр).
- Кормление грудью.

Лекарственные взаимодействия

- С местными анестетиками увеличивается риск развития гиперемии и других симптомов гистаминовой реакции.
- Аминогликозиды, амфотерицин В, полимиксин В, циклоспорин, петлевые диуретики увеличивают риск нейротоксических эффектов гликопептидов.
- Аминогликозиды и этакриновая кислота повышают риск ототоксического действия гликопептидов.

Липопептиды

Даптомицин (80-е)

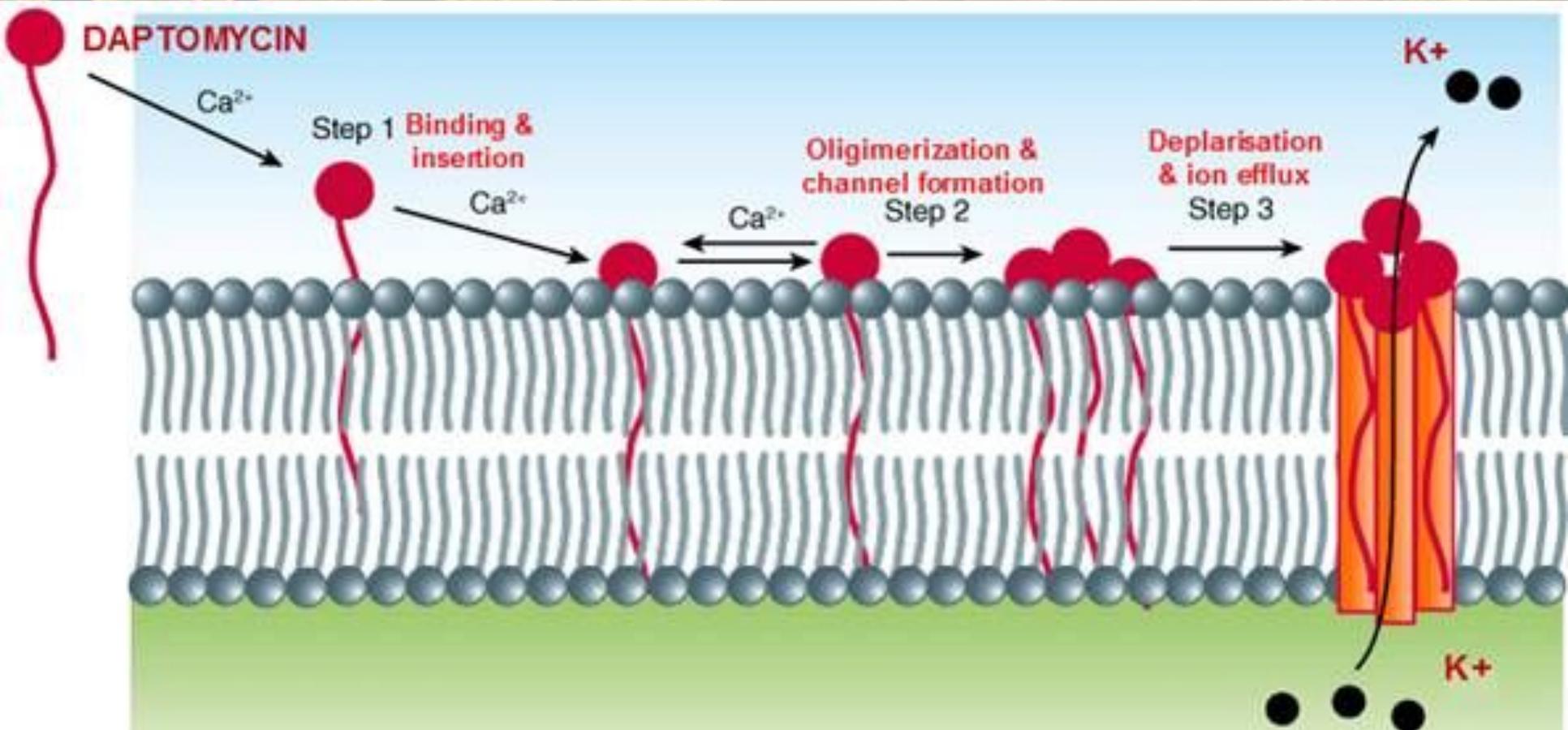
нарушают синтез
клеточной стенки
бактерий

Природная
резистентность

бактерицидное
действие



Даптомицин механизм действия



Фармакокинетика

- Связывание с белками составляет приблизительно 90%,
- Практически не метаболизируется или незначительно метаболизируется путем микросомального окисления с участием системы ферментов цитохрома P450.
- Препарат выводится преимущественно путем экскреции через почки

Спектр активности

- *S aureus*, *S. haemolyticus*, коагулазо-негативные стафилококки,
- *Str. agalactiae*, *Str.s dysgalactiae subsp equisimilis*, *Str. pyogenes**, стрептококки группы G,
- *Clostridium perfringens*,
- *Peptostreptococcus spp*

Показания

- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (раневые инфекции, подкожные абсцессы),
- Бактериемия, вызванная *S. aureus*, в т.ч. MRSA (инфекционные эндокардиты, включая ранние послеоперационные эндокардиты).

Тетрациклины

Нарушение синтеза белка
в микробной клетке

бактериостатический эффект

Природные

Тетрациклин
1948

Окситетрациклин
Хлортетрациклин

Полусинтетические

Доксициклин 50-е
Метациклин
Миноциклин

Спектр активности

- Широкий спектр, однако в процессе их многолетнего использования многие бактерии приобрели к ним резистентность.
- Гр+ кокки (наиболее чувствителен пневмококк (за исключением АРП)). устойчивы более 50% штаммов *S.pyogenes*, более 70% нозокомиальных штаммов стафилококков и подавляющее большинство энтерококков.
- Гр- кокки (наиболее чувствительны менингококки и *M.catarrhalis*, а многие гонококки резистентны).
- Гр+ и Гр – палочки: листерии, *H.influenzae*, *H.ducreyi*, иерсинии, кампилобактеры (включая *H.pylori*), бруцеллы, бартонеллы, вибрионы (включая холерный), возбудителей паховой гранулемы, сибирской язвы, чумы, туляремии.
- Большинство штаммов кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, энтеробактера устойчивы.
- Тетрациклины активны в отношении спирохет, лептоспир, боррелий, риккетсий, хламидий, микоплазм, актиномицетов, некоторых простейших.
- Анаэробная флора (клостридии (кроме *C.difficile*), фузобактерии, *P.acnes*).

Побочные эффекты

- *Аллергия.* Перекрестная ко всем тетрациклиновым препаратам.
- Тетрациклин противопоказан при почечной недостаточности. Доксидиклин может использоваться у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку у них основным путем его экскреции является ЖКТ.
- Тетрациклины противопоказаны при тяжелых нарушениях функции печени в связи с риском гепатотоксичности.

Противопоказания

- Возраст до 8 лет.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Тяжелая патология печени.
- Почечная недостаточность (тетрациклин).

Глициклины

Тигециклин

Нарушение синтеза белка
на рибосомах в
микробной клетке

бактериостатический эффект

бактерицидный эффект

Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Legionella pneumophila.

Высокая частота
приобретенной
устойчивости

Acinetobacter baumannii
Burkholderia cenocepacia
Morganella morganii
Providencia spp.
Proteus spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Природная
устойчивость
Pseudomonas aeruginosa.

Тигециклин может преодолеть два основных механизма резистентности

- рибосомальную защиту
- активное выведение.

Активность тигециклина не подавляется

- действием β -лактамаз (включая β -лактамазы расширенного спектра),
- модификацией чувствительных к антибиотику участков бактериальной оболочки,
- путем активного выведения антибиотика из бактериальной клетки
- модификацией мишени воздействия (например, гиразы/топоизомеразы).

Спектр активности

- **Гр+ аэробные микроорганизмы:**
 - *Enterococcus avium*, *casseliflavus*, *faecalis*, *faecalis* (включая VRE), *gallinarum*, *Staphylococcus aureus* (включая MRSA), *Staphylococcus epidermidis* (включая MRSE), *haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *anginosus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительные штаммы), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-резистентные штаммы), группа *Streptococcus viridans*;
- **Гр- аэробные микроорганизмы**
 - *Enterobacter aerogenes*, *cloacae*, *Escherichia coli* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу широкого спектра), *H. influenzae*, *parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу широкого спектра), *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Serratia marcescens*, *Bacteroides fragilis* group, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella* spp.
- **Атипичные микроорганизмы**
 - *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

Показания

- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
- осложненные интраабдоминальные инфекции
- внебольничная пневмония

Побочные эффекты

Наиболее часто: тошнота (26%) и рвота (18%), которые обычно возникают в начале лечения (в 1 или 2 день лечения) и, в большинстве случаев, имеют легкое или среднетяжелое течение. Причиной прекращения терапии чаще всего являлись тошнота (1%) и рвота.

Побочные эффекты

- Со стороны свертывающей системы крови: часто - увеличение АЧТВ, протромбинового времени/МНО.
- Со стороны системы кроветворения: иногда - эозинофилия; в единичных случаях - тромбоцитопения.
- Аллергические реакции: в единичных случаях - анафилактические/анафилктоидные реакции.
- Со стороны ЦНС: часто - головокружение.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - флебит; иногда - тромбофлебит.
- Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея; часто - боль в животе, диспепсия, анорексия; иногда - острый панкреатит; повышение активности АСТ и АЛТ - в сыворотке, гипербилирубинемия; иногда - желтуха; в единичных случаях - выраженные нарушения функции печени и печеночная недостаточность.
- Дерматологические реакции: часто - зуд, сыпь.
- Со стороны половой системы: иногда - вагинальный кандидоз, вагинит, лейкорея.
- Местные реакции: иногда - воспаление, боль, отек и флебит в месте инъекции.
- Прочие: часто - головная боль, астения, замедленное заживление ран; иногда - озноб.
- Со стороны лабораторных показателей: часто - повышение азота мочевины крови, повышение активности ЩФ в сыворотке, повышение активности амилазы в сыворотке, гипопропротеинемия; иногда - повышение креатинина в крови, гипокальциемия, гипонатриемия, гипогликемия.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к тигециклину и антибиотикам группы тетрациклинов.

Взаимодействия

- ↑ МНО при терапии варфарином
- ↑ ПТВ и АЧТВ при терапии НОАК, гепарином, НМГ.
- ↓ эффективность оральных контрацептивов.

Аминогликозиды

Нарушение синтеза
белка рибосомами

Дозозависимый
бактерицидный
эффект

I поколение
Стрептомицин
Неомицин 1949
Канамицин

II поколение
Гентамицин 1963
Тобрамицин
Нетилмицин

III поколение
Амикацин 1976

Спектр активности

- АГ II и III активны в отношении Гр- микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.),
- Неферментирующие Гр- палочек (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.).
- Стафилококки, кроме MRSA.
- I поколение (Стрептомицин и канамицин) действуют на *M.tuberculosis*,
- амикацин более активен в отношении *M.avium* и др. атипичных микобактерий.
- Стрептомицин и гентамицин действуют на энтерококки. Стрептомицин активен против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза.

Природная резистентность

- *S.pneumoniae*, *S.maltophilia*, *B.ceracia*, анаэробов (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и др.).

Фармакокинетика

- АГ практически не всасываются, поэтому применяются парентерально (кроме неомицина).
- После в/м введения всасываются быстро и полностью.
- Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизмененном виде, создавая высокие концентрации в моче.

Побочные реакции

- *Почки*: нефротоксический эффект (особенно при применении других нефротоксичных препаратов ([амфотерицин В](#), [полимиксин В](#), [ванкомицин](#), петлевые диуретики, циклоспорин)).
- *Ототоксичность*: понижение слуха, шум, звон или ощущение «заложенности» в ушах.
- *Вестибулотоксичность*: нарушение координации движений, головокружение.
- *Нервно-мышечная блокада*: угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц.
- *Нервная система*: головная боль, общая слабость, сонливость, подергивание мышц, парестезии, судороги; при использовании стрептомицина возможно появление ощущения жжения, онемения или парестезий в области лица и полости рта.
- *Аллергические реакции* (сыпь и др.) встречаются редко.
- *Местные реакции* (флебит при в/в введении) отмечаются редко.

Показания

- *Эмпирическая терапия* (в большинстве случаев назначают в сочетании с β -лактамами, гликопептидами или антианаэробными препаратами, в зависимости от предполагаемых возбудителей):
 - Сепсис неясной этиологии.
 - Инфекционный эндокардит.
 - Посттравматические и послеоперационные менингиты.
 - Лихорадка у пациентов с нейтропенией.
 - Нозокомиальная пневмония (включая вентиляционную).
 - Пиелонефрит.
 - Интраабдоминальные инфекции.
 - Инфекции органов малого таза.
 - Диабетическая стопа.
 - Послеоперационные или посттравматические остеомиелиты.

Специфическая терапия

- Чума (стрептомицин).
- Туляремия (стрептомицин, гентамицин).
- Бруцеллез (стрептомицин).
- Туберкулез (стрептомицин, канамицин).

Оксазолидиноны

Нарушение синтеза
белка рибосомами
(ингибирует
инициацию синтеза
белка)

Бактериостатический
эффект

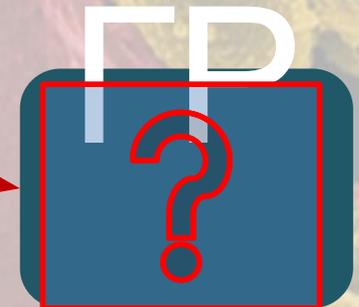
В отношении пневмококка, *B. fragilis* и
S. perfringens действует бактерицидно.

Линезолид 1996

Тедизолид 2014
(одобрен в США
для лечения
ИКМТ)

Циклосерин 1954

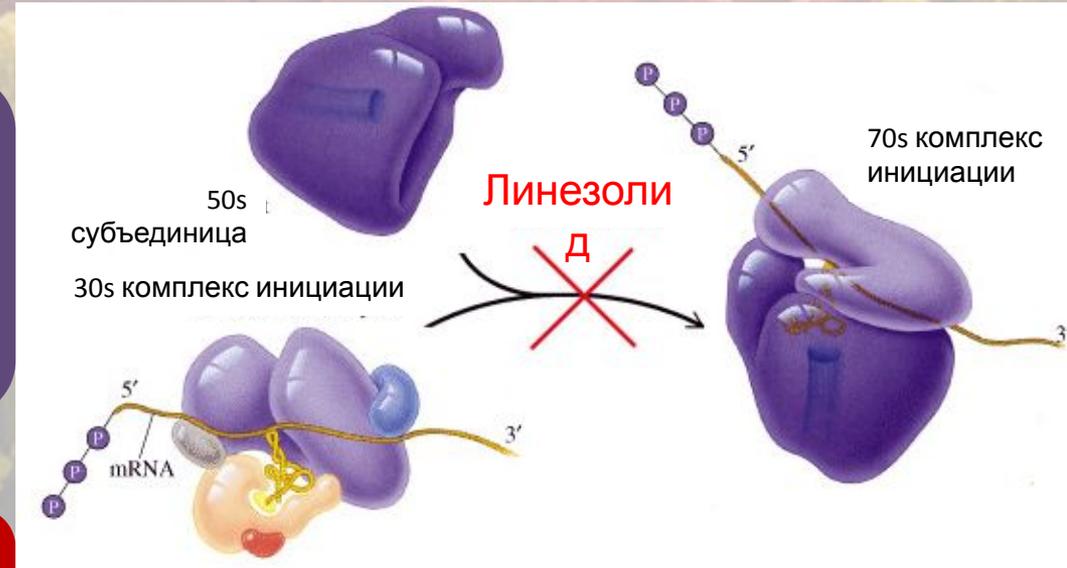
Ривароксабан 2012



Оксазолидиноны

Линезолид 1996

Нарушение синтеза
белка рибосомами
(ингибирует
инициацию синтеза
белка)



Бактериостатический
эффект

В отношении пневмококка, *V. fragilis* и
S. perfringens действует
БАКТЕРИЦИДНО.



Фармакокинетика

- Быстро и хорошо всасывается. Биодоступность до 100 %, не зависит от пищи.
- Максимальные концентрации в крови достигаются через 1-2 ч.
- Распределяется во многих тканях и средах организма.
- Связывание с белками достигает 31 %.
- Метаболизируется в печени.
- Экскретируется преимущественно с мочой в основном в неактивном состоянии.
- Период полувыведения - 4,5-5,5 ч, не зависит от возраста пациента и функции почек и печени.

Спектр активности

Аэробные и анаэробные Гр+ м/о:

- *Staphylococcus* spp. (в том числе MRSA и MRSE),
- *Enterococcus* spp. (в том числе VRSA),
- *S. pneumoniae* (в том числе АРП),
- *Streptococcus* spp.,
- *Nocardia* spp.,
- *Corynebacterium* spp.,
- *L. monocytogenes*,
- *Clostridium* spp.,
- *Peptostreptococcus* spp.

Не действует на большинство Гр- м/о, однако проявляет умеренную in vitro активность в отношении:

M. catarrhalis,
H. influenzae,
Legionella spp.,
N. gonorrhoeae,
B. pertussis,
Bacteroides spp.,
Prevotella spp.,
F. Nucleatum.

Показания

- Инфекции, вызванные полирезистентными Гр+ кокками (MRSA и MRSE; *Enterococcus* spp., включая VRSA, VRSE; *S. pneumoniae*, в том числе АРП);
- Осложненные и неосложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- Внебольничная и нозокомиальная пневмония.
- При доказанной или предполагаемой сопутствующей ГР - необходимо дополнительное назначение АМП, активных в отношении грамотрицательной флоры.

Противопоказания

Аллергическая реакция на линезолид.

Может развиваться обратимая анемия и/или тромбоцитопения (особенно, при длительной терапии), поэтому у пациентов с повышенным риском кровотечения, анемией и/или тромбоцитопенией в анамнезе, а также у пациентов, получающих антикоагулянты, или при терапии линезолидом более 2 недель необходимо контролировать число тромбоцитов и уровень гемоглобина.

Нежелательные реакции

- *ЖКТ*: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса.
- *Кровь*: обратимая анемия и тромбоцитопения.
- *Печень*: повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, увеличение уровня билирубина в крови.
- *ЦНС*: головная боль.

Лекарственные взаимодействия

- В растворе для инфузий несовместим с цефтриаксоном, амфотерицином В, диазепамом, пентамидином, фенитоином, эритромицином и котримоксазолом.
- Является слабым обратимым ингибитором МАО, в связи с чем у некоторых пациентов может приводить к умеренному усилению прессорного эффекта допамина, псевдоэфедрина и фенилпропаноламина.

Линкозамиды

Линкомицин 1962
Клиндамицин 1970

Нарушение синтеза
белка рибосомами

Бактериостатический эффект

В высоких конц.
Бактерицидный эффект

Фармакокинетика

- Линкозамиды устойчивы к действию соляной кислоты.
- После приема внутрь быстро всасываются из ЖКТ, (клиндамицин всасывается лучше, чем линкомицин, и его биодоступность - 90% - не зависит от приема пищи.)
- Высокие концентрации достигаются в бронхолегочном секрете, **костной ткани**, желчи.
- Метаболизируются в печени,
- Выводятся преимущественно ЖКТ, почками экскретируется 10-30% принятой дозы.
- Период полувыведения линкомицина составляет 4-6 ч, клиндамицина - несколько меньше

Спектр активности

- стафилококки (кроме [MRSA](#)),
- стрептококки,
- пневмококки
- неспорообразующие анаэробы - пептококк, пептострептококки, фузобактерии, бактероиды (включая большинство штаммов *B.fragilis*).
- Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших - токсоплазм, пневмоцист, *P. falciparum*.

Показания

- Стрептококковый тонзиллофарингит.
- Инфекции НДП: аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры.
- Инфекции кожи и мягких тканей, включая диабетическую стопу.
- Инфекции костей и суставов.
- Интраабдоминальные инфекции: перитонит, абсцесс.
- Инфекции органов малого таза: эндометрит, аднексит, сальпингоофорит, негонорейный абсцесс маточных труб и яичников, пельвиоцеллюлит, послеоперационные анаэробные вагинальные инфекции.
- Хлорохинорезистентная тропическая малярия (клиндамицин в сочетании с хинином).
- Токсоплазмоз (только клиндамицин в сочетании с пириметамином).
- Бактериальный вагиноз (местно).
- Тяжелая угревая сыпь (местно).
- Учитывая узкий спектр активности линкозамидов, при тяжелых инфекциях их следует сочетать с АМП, действующими на грамотрицательную флору (аминогликозиды, фторхинолоны).

Нежелательные реакции

- *ЖКТ*: боль в животе, диарея, тошнота, рвота, **псевдомембранозный колит (чаще при использовании клиндамицина)**.
- *Аллергическая реакция*: сыпь, покраснение кожи, зуд.
- *Гематологические реакции*: нейтропения (может проявляться болью в горле и лихорадкой), тромбоцитопения (может проявляться необычными кровотечениями или кровоизлияниями).

Противопоказания

- Заболевания ЖКТ в анамнезе - неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением АМП.
- Аллергическая реакция на линкозамиды или доксорубицин.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Лекарственные взаимодействия

- С ингаляционными наркотическими средствами или миорелаксантами возможно усиление нервно-мышечной блокады, следствием чего может быть мышечная слабость, угнетение или остановка дыхания. Для снятия блокады применяются антихолинэстеразные препараты или кальция хлорид.
- При сочетании с опиоидными анальгетиками повышается риск угнетения дыхания, вплоть до апноэ.
- Каолин- и аттапульгитосодержащие противодиарейные препараты уменьшают всасывание линкозамидов в ЖКТ, поэтому между приемами этих препаратов необходимы интервалы 3-4 ч.
- Не рекомендуется сочетать линкозамиды с хлорамфениколом или макролидами ввиду их антагонизма.

Сульфаниламиды

Сульфаниламиды
(1935г.):
Сульфадиазин
Стрептоцид, Сульфален

Аналоги ПАБК,
ингибируют синтез
фолатов

И Г Д
Высокая
токсичность

Бактериостатический
эффект

Сульфадиазин
серебра,
сульфатиазол

серебра
Бактерицидный эффект
за счет связывания Ag^+ с
ДНК

Высокий уровень
резистентности!
Устойчивы гр+ и гр-
кокки, гр- палочки.

Природная
резистентность

Энтерококки, синегнойная
палочка и анаэробы

ПАБК

Сульфанилами
ды

Дигидроптеро
синтаза

Дигидроптероевая
кислота

Дигидрофола
редуктаза

Дигидрофолиевая кислота

Тетрагидрофолиевая
кислота

Тетрагидрофолиевая
кислота

Синтез пуринов
(РНК+ДНК)



Особенности применения сульфаниламидов

- 1) применение сульфаниламидов начинается с ударной дозы, с последующим применением более низких доз (за исключение бисептола, назначение которого не требует ударной дозы);
- 2) сульфаниламиды не эффективны в средах с высоким содержанием парааминобензойной кислоты (в очагах гнойного воспаления, в крови);
- 3) сульфаниламиды не оказывают влияния на микроорганизмы, способные потреблять готовую фолиевую кислоту.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

- 1) Аллергические реакции. В тяжелых случаях возможен анафилактический шок, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.
- 2) Диспептические явления.
- 3) Кристаллурия при кислой реакции мочи.
- 4) Меры профилактики: запивать щелочной минеральной водой или содовым раствором.
- 5) Гематотоксичность: гемолитическая анемия, тромбоцитопения.
- 6) Гепатотоксичность.

Сульфаниламиды: активность

Сульфаниламиды сохраняют активность против:

- нокардий,
- токсоплазм,
- малярийных плазмодиев.



Показания

- Нокардиоз.
- Токсоплазмоз (чаще сульфадиазин в сочетании с пириметамином).
- Тропическая малярия, устойчивая к хлорохину (в сочетании с пириметамином).

Противопоказания

- Возраст до 2 месяцев, так как сульфаниламиды вытесняют билирубин из связи с белками плазмы и могут вызывать ядерную желтуху (исключение - врожденный токсоплазмоз).
- Тяжёлые нарушения функции печени.
- Почечная недостаточность.

Сульфадиазин серебра

- Для местного использования
- Медленно высвобождаются ионы серебра, оказывающие антимикробное действие, которое **не зависит от содержания парааминобензойной кислоты в месте применения**
- В связи с этим он сохраняет активность при проникновении в экссудаты и некротизированные ткани

Показания

- Ожоги.
- Трофические язвы.
- Пролежни.

Механизм действия

ко-

тримоксазола

ПАБК

Дигидроптерозинсинтаза

Дигидроптероевая кислота

Дигидрофолатредуктаза

Дигидрофолиевая кислота

Тетрагидрофолиевая кислота

Тетрагидрофолиевая кислота

Синтез пуринов (РНК+ДНК)

Сульфаниламиды



Триметроприм



Бисептол



КО-ТРИМОКСАЗОЛ (1965

г.)

Бактерицидный
эффект

Грам(+) кокки:
стрептококки, кроме
БГСА;
стафилококки, включая
PRSA и ряд штаммов
MRSA (в высоких дозах).

Грам(-) кокки:
менингококки,
M. catarrhalis.

Нокардии.
Токсоплазмы.
Пневмоцисты

Грам(-) палочки: бруцеллы;
H. influenzae, *H. ducreyi*;
неферментирующие
бактерии - *B. ceracia*,
S. maltophilia.

Резистентнос
ть

Энтерококки,
синегнойная палочка,
гонококки и анаэробы

Показания

- Пневмоцистная пневмония (лечение и профилактика при СПИДе).
- Внебольничные инфекции МВП (при уровне резистентности *E.coli* в регионе менее 15%).
- Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез) в регионах с низким уровнем резистентности.
- Стафилококковые инфекции (препарат второго ряда).
- Инфекции, вызванные *S. maltophilia*, *B.ceracia*.
- Нокардиоз.
- Бруцеллез.
- Токсоплазмоз.

Нежелательные реакции

- Синдром Стивенса-Джонсона
- Синдром Лайелла.
- Крапивница.
- Гиперкалиемия.
- Асептический менингит (чаще у пациентов с коллагенозами).
- Диспептические явления (тошнота, рвота), диарея.

Высокая частота

Полимиксины

(продуцируются
Paenibacillus polymyxa)

Полимиксин В 1947
Полимиксин М
Полимиксин Е (Колистин)
1959

Нарушение
целостности ЦПМ
бактерий

Бактерицидный
эффект

Грам(-) палочки: *P. aeruginosa*
(устойчивость практически
отсутствует);
бактерии кишечной группы
(*E.coli*, сальмонеллы,
шигеллы, клебсиеллы и др.)

Природная
Резистентнос
ть

Proteus, серрации,
стрептококки,
стафилококки,
энтерококки,
анаэробы

Показания

- Полимиксин В является антибиотиком резерва и применяется при инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами *P. aeruginosa* или других грамотрицательных бактерий, за исключением *Proteus* spp.
- Полимиксин М применяется для местного лечения синегнойной инфекции: инфицированные раны, ожоги, наружный отит, язвы роговицы.
- Колистин лечение инфекций дыхательных путей, вызванных *P. aeruginosa*, при муковисцидозе.

Нежелательные реакции

- Выраженная нефротоксичность (необходимо контролировать клубочковую фильтрацию каждые 3 дня).
- Нейротоксичность - проявляется поражением центральной и периферической нервной системы.
- Нервно-мышечная блокада, (полимиксин В обладает наибольшей способностью вызывать её).
- Гематотоксичность - чаще тромбоцитопения.
- Гипокальциемия, гипокалиемия.

Противопоказания

- Почечная недостаточность.
- Миастения.
- Ботулизм.

Как не угробить пациента?

Ср отит: S.pneumo, Hi, M
(Amox +/- Clav, Cef2)

ХОБЛ: S.pneumo, Hi, M
(Amox +/- Clav, Cef2, FQ)

ВБП: S.pneumo, atypicals –
(Amox, Macrolides (Clarithro/Azithro))

ВБИ+коморб./ф-ры

риска, или ННАР: Hi, M
(Combine AmoxClav or Cef2 + Macrolide
(or use FQ))

Целлюлит: MSSA,
S.pneumo – (Clox, Cef1, Clinda)

Пиелонефрит: PEcK –
(Amox/Clav, FQ (not Norflox))

ИМП (Цистит): PEcK –
(Macrobid, Amox, Norflox)

Диарея путешественников: (80%
bacterial): EcSS, camphlyobacter –(FQ,
(Azithro))

Конъюнктивит: Чаще
всего вирусный

Синусит: вирусный –

**Анаэробная инф
полости рта:** дренаж (Amox
2g – pre dental sx?)

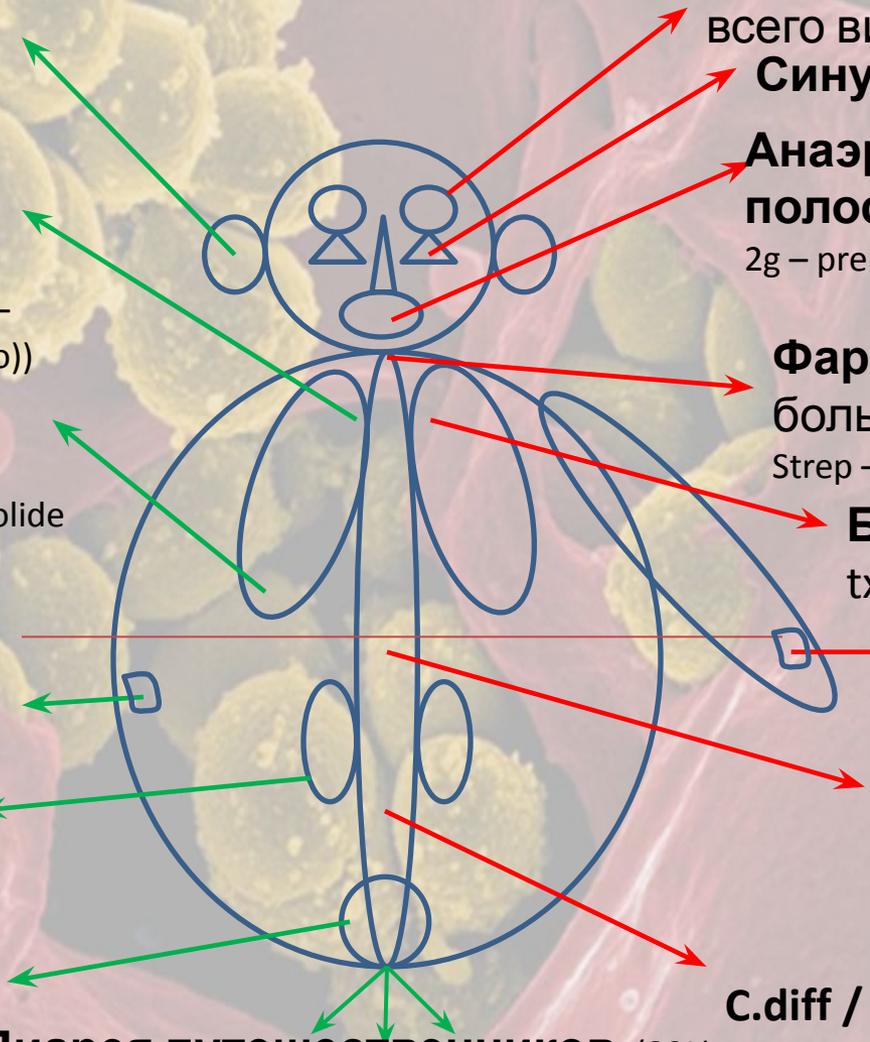
Фарингит: Вирус,
больше 5 дней... (Group A
Strep – Pen VK)

Бронхит: Вирус – no
tx

**Абсцесс
кожи:** дренаж
– no tx

H.pylori: triple po tx
PPI + (Clarithro +/-
Amox +/- Metro)

C.diff / B.frag: Metro, Vanco



Antibiotics contraindicated in pregnancy (category X)

- **Tetracyclines** (also in children < 9 y.o.): are incorporated into fetal skeleton/unerupted teeth
- **Fluoroquinolones**
- **Erythromycin estolate** (may cause toxic liver reaction), **clarithromycin**
- **TMP: in 1st trimester** because it is a folate antagonist
- **Sulfonamides: last trimester** or if delivery is imminent because they interfere with the bile conjugating mechanism of the neonate and may displace bilirubin bound to albumin which may lead to jaundice and kernicterus
- **Nitrofurantoin (during labor and delivery only)**: can affect glutathione reductase activity and hence can cause hemolytic anemia (analogous to the problems it causes in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency) and hemolytic crises have been documented in newborns and fetuses
- **Aminoglycosides**: nephrotoxic and ototoxic to the fetus
- High (>2 grams) single dose metronidazole
- Chloramphenicol (at term or during labour): limited glucuronidating capacity of the newborn's liver

Antibiotics Preferred in Pregnancy

- Penicillins
 - Including those in combination with β -lactamase inhibitors (clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam)
- Cephalosporins
- Erythromycin base
- Azithromycin
- Clindamycin
- Metronidazole
 - (regular dose 250-500 mg BID)

The background image is a microscopic view showing numerous green, spherical bacteria, likely cocci, arranged in clusters and chains. They are situated on a complex, pink, fibrous network that resembles a biological scaffold or extracellular matrix. The bacteria have a textured surface, possibly due to pili or other surface proteins. The overall scene is brightly lit, highlighting the contrast between the green cells and the pink fibers.

**Благодарю за
внимание!**