

Лекция 15

АНТИМИКРОБНАЯ
ХИМИОТЕРАПИЯ

Антимикробная химиотерапия - терапия, проводимая с использованием лекарственных средств, действие которых направлено на подавление жизнедеятельности возбудителей инфекционных заболеваний: бактерий, грибов, простейших, вирусов.

ОБЩИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. Избирательность действия - активность только против микроорганизмов, при сохранной жизнеспособности клеток хозяина и действие на определенные роды и виды микроорганизмов.
2. Мишень их действия находится не в тканях человека, а в клетках микроорганизмов
3. Активность антимикробных ЛС не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием у микробов лекарственной устойчивости (резистентности). Такая резистентность является закономерным биологическим явлением, и избежать её практически невозможно.

ВИДЫ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Этиотропная терапия.
Предполагает целенаправленное применение antimicrobных препаратов против установленного возбудителя инфекции.

Эмпирическая терапия.
Выбор antimicrobных препаратов проводится с учетом наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и наиболее вероятной чувствительности этих возбудителей к antimicrobным препаратам

ЭМПИРИЧЕСКИЙ ПОДХОД ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		Выбора	Альтернативные
Внебольничная пневмония			
на дому	<i>S.pneumoniae</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>C.pneumoniae</i> Вирусы	Макролид Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Доксициклин Левифлоксацин, моксифлоксацин
в общей палате		Пенициллин, ампициллин + макролид	ЦС II–III + макролид Левифлоксацин, моксифлоксацин
в ОРИТ	+ <i>L.pneumophila</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам ЦС III–IV + макролид Левифлоксацин, моксифлоксацин	Имипенем, меропенем + макролид

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (АЛГОРИТМ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ)

1. Точная постановка диагноза:

- Локализация и степень тяжести инфекции (необходимо для выбора антимикробного ЛС при эмпирической химиотерапии, выбора дозы и способа введения ЛС).
- Вид инфекции (бактериальная, грибковая, вирусная или др., или это - микст-инфекция). Так большинство вирусных инфекций не требуют специфического лечения.
- Предполагаемый(ые) или установленный(ые) возбудитель(и).
- Прогнозируемая или известная чувствительность к антимикробным препаратам.
- Локальные данные о вторичной (приобретенной) резистентности возбудителя (при эмпирической терапии).

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (АЛГОРИТМ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ)

2. Обоснованность назначения антимикробных препаратов.

Например, некоторые бактериальные и большинство вирусных инфекций не требуют специфического лечения.

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (АЛГОРИТМ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ)

3. Выбор оптимального антимикробного препарата
- специфичность действия его в отношении предполагаемого (или установленного) возбудителя. Большинство инфекций вызывается одним (ведущим) возбудителем, поэтому «избыточная» широта спектра не только не дает никаких преимуществ, но и опасна с точки зрения нормальной микрофлоры. Следует стремиться к применению препаратов с максимально узким спектром активности, особенно при выделенном возбудителе;
 - если предполагается (или установлено) несколько возбудителей, то следует назначать либо монотерапию препаратом, спектру активности которого они соответствуют, либо адекватную комбинацию препаратов (например, пенициллины + АГ, ЦС + АГ, ЦС + макролиды);

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (АЛГОРИТМ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ)

3. Выбор оптимального антимикробного препарата

- комбинации назначаются также в тех случаях, когда необходимо достичь синергоидного эффекта в отношении природно устойчивых к большинству антибиотиков микроорганизмов (синегнойная палочка, энтерококки) или если монотерапия ведет к быстрому развитию резистентности возбудителя (туберкулез);
- учет типа антимикробного препарата – при тяжелых инфекциях предпочтительны химиопрепараты, обладающие цидным действием;
- учет особенностей фармакокинетики – проникновение в очаг инфекции и создание в нем терапевтических концентраций; при инфекциях, вызываемых внутриклеточными возбудителями – способность проникать в клетки макроорганизма;
- прогнозирование возможных нежелательных реакций;
- учет особенностей пациента (возраст, масса тела, аллергологический анамнез, функции почек и печени, беременность, кормление грудью, одновременный прием других ЛС).

ФАКТОРЫ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА

- а. нежелательные реакции (НР) на АМП, в первую очередь аллергического характера, в анамнезе;
- б. возраст. Возраст пациента является одним из существенных факторов при выборе АМП. Так, например, рН желудочного сока у детей в возрасте до 3 лет и у пожилых людей (>60 лет) выше по сравнению с другими возрастными группами. Это обуславливает, в частности, увеличение всасывания у них пероральных пенициллинов.

Другим примером является функция почек, которая снижена у новорождённых и пожилых пациентов. Вследствие этого, дозы препаратов, основной путь выведения которых - почечный (например, аминогликозиды), должны подвергаться соответствующей коррекции.

Ряд препаратов не разрешён к применению в определённых возрастных группах (например, тетрациклины у детей в возрасте до 8 лет и др.)

ФАКТОРЫ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА

в. генетические и метаболические особенности. Они могут оказать значительное влияние на использование или токсичность некоторых АМП. Так, например, скорость конъюгации и биологической инактивации изониазида определена генетически. Так называемые "быстрые ацетиляторы" наиболее часто встречаются среди азиатской популяции, "медленные" - в США и Северной Европе.

Сульфаниламиды, хлорамфеникол и некоторые другие препараты способны вызывать гемолиз у лиц с дефицитом глюкозы-6-фосфат дегидрогеназы.

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (АЛГОРИТМ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ)

г. беременность и лактация. Считается, что все АМП способны проникать через плаценту, однако степень проникновения среди них значительно варьирует. Несмотря на практически полное отсутствие клинически подтвержденных данных о тератогенном потенциале АМП у людей, опыт показывает, что большинство пенициллинов, цефалоспоринов, а также эритромицин безопасны для использования у беременных. В то же время, например, метронидазол обладал тератогенным эффектом у грызунов, поэтому его не рекомендуется использовать у беременных в I триместре.

Практически все АМП проникают в грудное молоко. Количество препарата, проникающее в молоко, зависит от степени его ионизации, молекулярной массы, растворимости в воде и липидах. В большинстве случаев концентрация АМП в грудном молоке является достаточно низкой. Однако даже низкие концентрации определенных препаратов способны привести к неблагоприятным последствиям для ребенка.

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (АЛГОРИТМ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ)

д. учет функции печени и почек. Способность печени и почек пациента к метаболизму и элиминации применяемых АМП является одним из наиболее важных факторов при решении вопроса об их назначении, особенно в случае, если высокие сывороточные или тканевые концентрации препарата являются потенциально токсичными. В случае нарушения функции почек для большинства препаратов требуется коррекция дозы. Для других препаратов (например, эритромицина) коррекция дозы требуется при нарушении функции печени. Исключениями из вышеуказанных правил являются препараты, имеющие двойной путь выведения (например, цефоперазон), коррекция дозы которых требуется лишь в случае комбинированного нарушения функции печени и почек.

Таблица. Дозирование антиинфекционных химиопрепаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина *			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени **
	> 50 мл/мин	10–50 мл/мин	< 10 мл/мин	
1	2	3	4	5
Пенициллины				
Азлоциллин	100 % каждые 4–6 ч	100 % каждые 6–8 ч	100 % каждые 8–12 ч	–
Амоксициллин	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 8–12 ч	100 % каждые 24 ч	–
Амоксициллин/ клавуланат	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 8–12 ч	100 % каждые 24 ч	–
Ампициллин	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6–12 ч	100 % каждые 12–24 ч	–
Ампициллин/ сульбактам	100 % каждые 6–8 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 24–48 ч	–
Бензилпенициллин	100 % каждые 4–6 ч	75 % каждые 4–6 ч	20–50 % каждые 4–6 ч	–
Карбенициллин	100 % каждые 4–6 ч	75 % каждые 6–8 ч	50 % каждые 8 ч	–
Оксациллин	100 % каждые 4–6 ч	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	–
Пиперациллин	100 % каждые 4–6 ч	100 % каждые 6–8 ч	100 % каждые 12 ч	–
Пиперациллин/ тазобактам	100 % каждые 6 ч	60–70 % каждые 6 ч	60–70 % каждые 8 ч	–
Тикарциллин/ клавуланат	100 % каждые 6 ч	60–70 % каждые 8–12 ч	50 % каждые 12 ч	–
Феноксиметилпенициллин	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	–

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (АЛГОРИТМ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ)

е. учет приема других лекарственных средств для исключения возможности фармакологического взаимодействия между ними.

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ
АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
(АЛГОРИТМ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ)

4. Выбор рационального режима
дозирования:

- разовая доза;
- кратность введения;
- путь введения.

ВЫБОР ДОЗЫ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА

- При инфекциях легкой и средней степени тяжести препараты назначаются, как правило, в среднетерапевтических дозах, предпочтительным является их пероральный прием (при условии хорошей биодоступности).
- При тяжелых инфекциях необходимо парентеральное, желательно внутривенное, введение.
- При угрожающих жизни инфекциях (сепсис, менингит и др.) ЛС следует вводить только внутривенно, используя максимальные суточные дозы.

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (АЛГОРИТМ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ)

5. Планирование сроков и методов оценки эффективности терапии:
- примерный срок определяется исходя из локализации процесса и вида возбудителя (например, лечение внебольничной пневмонии, вызванной *Str. pneumoniae*, рекомендуется проводить 7-10 дней);
 - первую оценку эффективности проводят на 2-3 день лечения. если первоначально выбранный препарат эффективен, его необходимо назначать на полный курс в соответствии с особенностями данной инфекции. Рекомендации об обязательной смене химиопрепаратов каждые 5-7 дней «в целях профилактики развития резистентности возбудителя» не имеют под собой доказательной основы;
 - при большинстве инфекций, если первоначально антимикробные препараты вводились парентерально, после улучшения состояния пациентов (3 - 4-е сутки) можно переходить на пероральный прием. Такой режим лечения известен под названием *ступенчатая терапия*.

СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

- Ступенчатая терапия - двухэтапное применение антиинфекционных препаратов с переходом с парентерального на непарентеральный (как правило, пероральный) путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинического состояния пациента.
- Основная идея ступенчатой терапии - сокращение длительности парентерального введения антиинфекционного препарата, что может привести к значительному уменьшению стоимости лечения, сокращению срока пребывания в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии.

ПРЕИМУЩЕСТВА СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ СТАЦИОНАРА

- Снижение затрат в связи с меньшей стоимостью оральных антибактериальных препаратов
- Снижение не прямых расходов при применении оральных антибактериальных препаратов (этиловый спирт, шприцы, иглы, системы для инфузий, перчатки и др.)
- Ранняя выписка из стационара, так как оральные антибактериальные препараты можно продолжать принимать в домашних условиях
- Снижение риска возникновения нозокомиальной инфекции, в том числе и постинъекционных осложнений, а также расходов, связанных с их лечением

ПРИНЦИПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (АЛГОРИТМ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ)

5. Планирование сроков и методов оценки эффективности терапии:
- решение вопроса о завершении антимикробной химиотерапии, во-первых, следует исходить из клинических данных - есть ли клиническое улучшение или выздоровление – плюс данные лабораторных, рентгенологических и др. методов исследования. Во-вторых, по возможности принимать во внимание микробиологические показатели. Значимость эрадикации возбудителя имеет большое значение, например, при стрептококковом тонзиллофарингите, язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки (*H. pylori*) и инфекциях МВП.

ПРИЧИНЫ ОТСУТСТВИЯ ЭФФЕКТА ОТ ПРОВОДИМОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

- Неправильно поставленный диагноз инфекционного процесса
- Ослабление эффекта антимикробного препарата другими назначенными ЛС
- Присоединение суперинфекции
- Формирование гнойника (абсцесса)
- Наличие инородного тела
- Лекарственная лихорадка (могут вызывать сам антимикробный препарат или параллельно назначенные ЛС)

КОГДА ОПРАВДАНА ЗАМЕНА АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА

- При неэффективности препарата (если исключены другие факторы неэффективности терапии);
- При развитии угрожающих здоровью или жизни пациента нежелательных реакций, которые вызваны антимикробным препаратом;
- При применении препаратов с кумулятивной токсичностью, для которых установлены лимитированные сроки длительности назначения (например, аминогликозиды: обычно 7-10 дней, только при инфекционном эндокардите 14 дней, при туберкулезе – 2 месяца).