

**КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ.**

**«Клиническая фармакология
антибактериальных
лекарственных препаратов.
Противовоспалительных
препаратов»**

**Доцент кафедры клинической фармакологии, к.м.н.
Левашова О.В.**

2017г

ФТ инфекционного процесса

- 1. Антибактериальные ЛС.**
- 2. Улучшение функции органа.**
- 3. Дезинтоксикация.**
- 4. Повышение сопротивляемости организма.**
- 5. Симптоматическая терапия.**

МНОГООБРАЗИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время только в России зарегистрировано
> 200 противомикробных препаратов

Антибактериальные > 20 классов

β-лактамы	Рифамицины
- пенициллины	Нитроимидазолы
- цефалоспорины	Антифолаты
- карбапенемы	Циклические
- монобактамы	пептиды
Аминогликозиды	Нитрофураны
Макролиды	Оксихинолины
Линкозамиды	Фосфомицин
Кетолиды	Фузиданы
Стрептограминны	Мупироцин
Тетрациклины	Оксазолидиноны
Хлорамфеникол	Эверниномицины
Гликопептиды	Глицилциклины
Хинолоны	

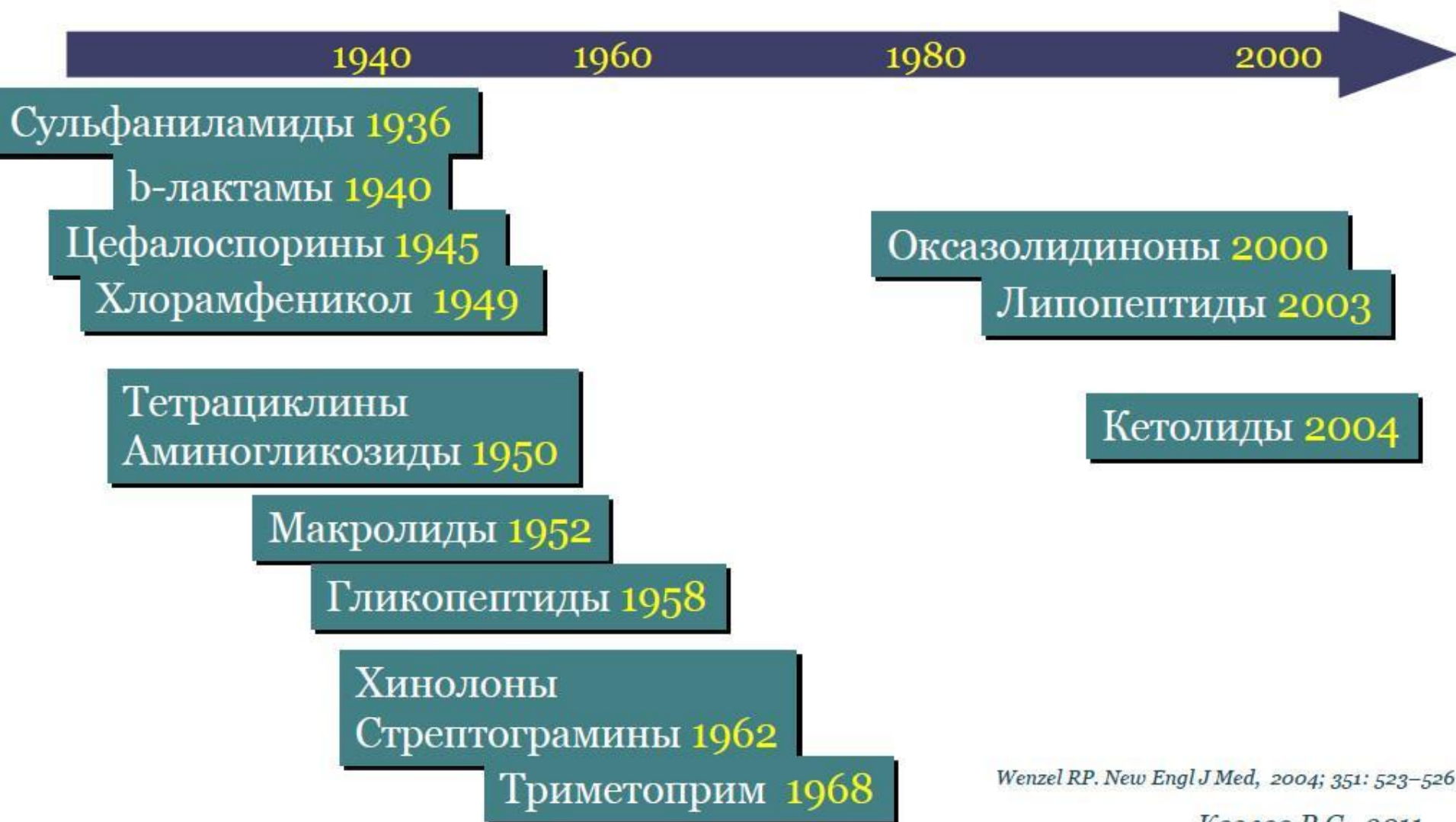
Противогрибковые - 8 классов

Полиены	Аналоги нуклеозидов
Азолы	Эхинокандины
Аллиламины и тиокарбаматы	Пневмокандины
Гризеофульвин	Никкомицины

Противовирусные - 8 классов

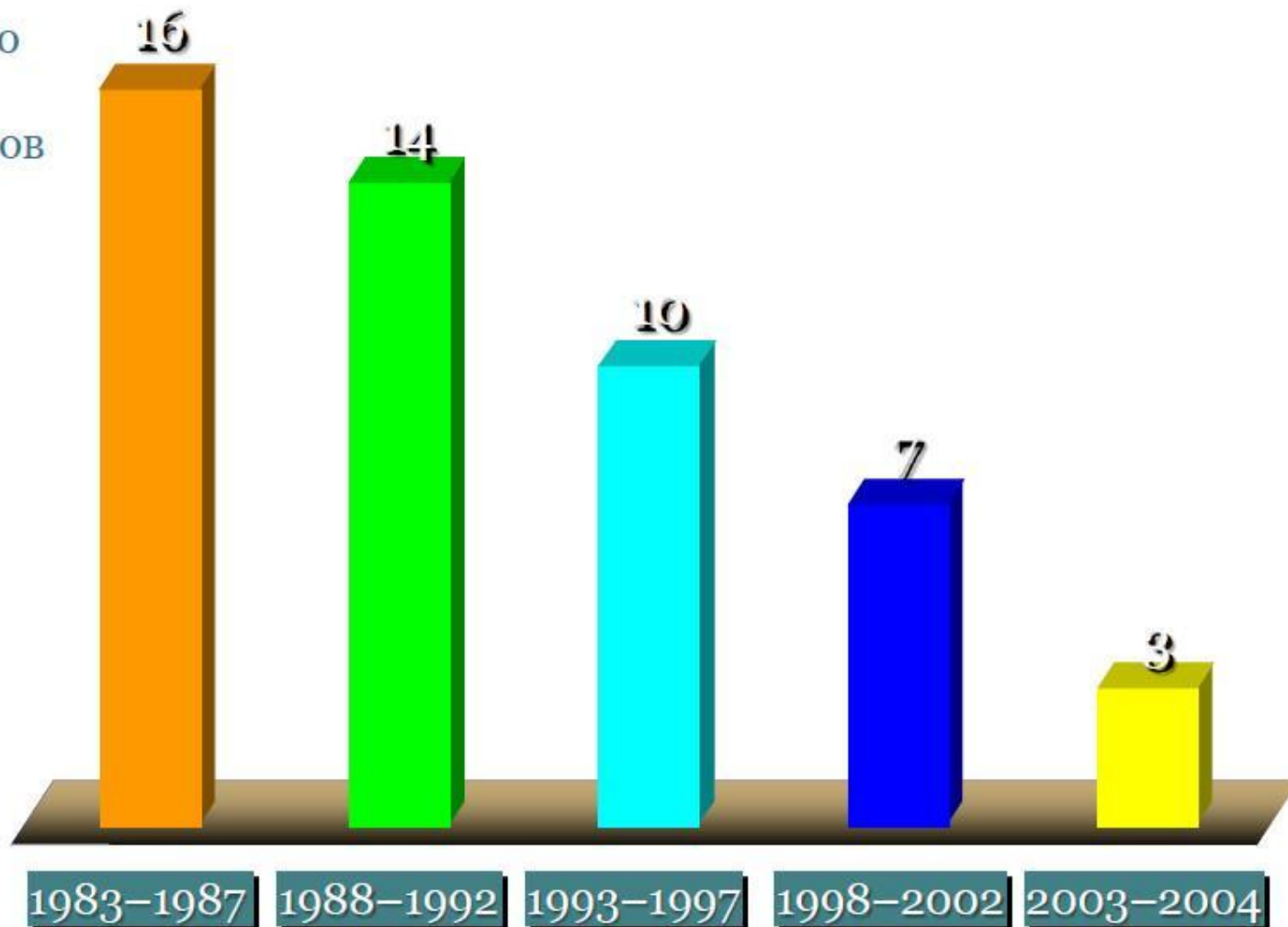
Противопротозойные - 12 классов

ПОЯВЛЕНИЕ НОВЫХ КЛАССОВ АНТИБИОТИКОВ



НОВЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Количество
НОВЫХ
антибиотиков



Период

Перспективные антибактериальные препараты

Продукт	Группа	Новый механизм действия	Путь введения
Цефтобипрол медокорил	Цефалоспорин	Нет	в/в
Цефтаролин фозамил	Цефалоспорин	Нет	в/в
Телаванцин	Липогликопептид	Да	в/в
Далбаванцин	Липогликопептид	Нет	в/в
Оритаванцин	Гликопептид	Нет	в/в
Исиаприм	Диаминопиримидин	Нет	в/в, внутри
TD - 1792	Мультивалентный ванкоцефалоспорин	Не известен	в/в
RX – 1741	Оксазолидинон	Нет	внутри
Фаропенем	Пенем	Нет	внутри

Актуальность.

Установлено, что большая часть назначения антимикробных препаратов (в т. ч. пероральных) приходится на амбулаторную практику.

Среди «лидеров» по назначению антибиотиков – респираторные инфекции, которые составляют в среднем 50–70% потребления антибиотиков.

Внебольничное использование антибиотиков составляет 2/3 мирового рынка.

Велика проблема резистентности и поиска новых АБП.

ТРЕБОВАНИЯ К ОПТИМАЛЬНОМУ АНТИБИОТИКУ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

- **высокая эффективность**
- **высокая безопасность**
- **воздействие на инфекционный процесс в различных органах и тканях**
- **возможность приема препарата внутрь 1 (2) раза в сутки**

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

1. Спектр действия

- широкий
- узкий (Гр+, Гр-)
- влияние на аэробную и/или анаэробную флору

2. Происхождение препарата

- природные
- полусинтетические
- синтетические

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

3. Характер действия.

бактерицидный

бактериостатический

Реализуются данные виды действия за счет
следующих механизмов:

■ нарушение синтеза клеточной стенки

■ нарушение функции цитоплазматической мембраны

■ нарушение синтеза белка и нуклеиновых кислот

■ нарушение синтеза интермедиаторов

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

- 4. Кислотоустойчивость.**
- 5. Особенности ФК (длительность действия, способность к кумуляции в каком-либо органе)**
- 6. Устойчивость к отрицательным воздействиям микроорганизмов на антибиотики, т.е. способность сохранять свою терапевтическую активность.**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Природные	бензилпенициллин бензилпенициллин прокаин
	бензатин бензилпенициллин феноксиметилпенициллин
Антистафилококковые	оксациллин, флоксациллин, дифлоксациллин
Аминопенициллины (широкого спектра)	амоксациллин ампициллин
Карбоксипенициллины	карбенициллин, тикарциллин
Уреидопенициллины (активные в отношении синегнойной палочки)	азлоциллин, пиперациллин, мезлоциллин

ИНГИБИТОРОЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

**Флемоклав = амоксициллин + клавулановая
кислота**

Трифамокс = амоксициллин + сульбактам

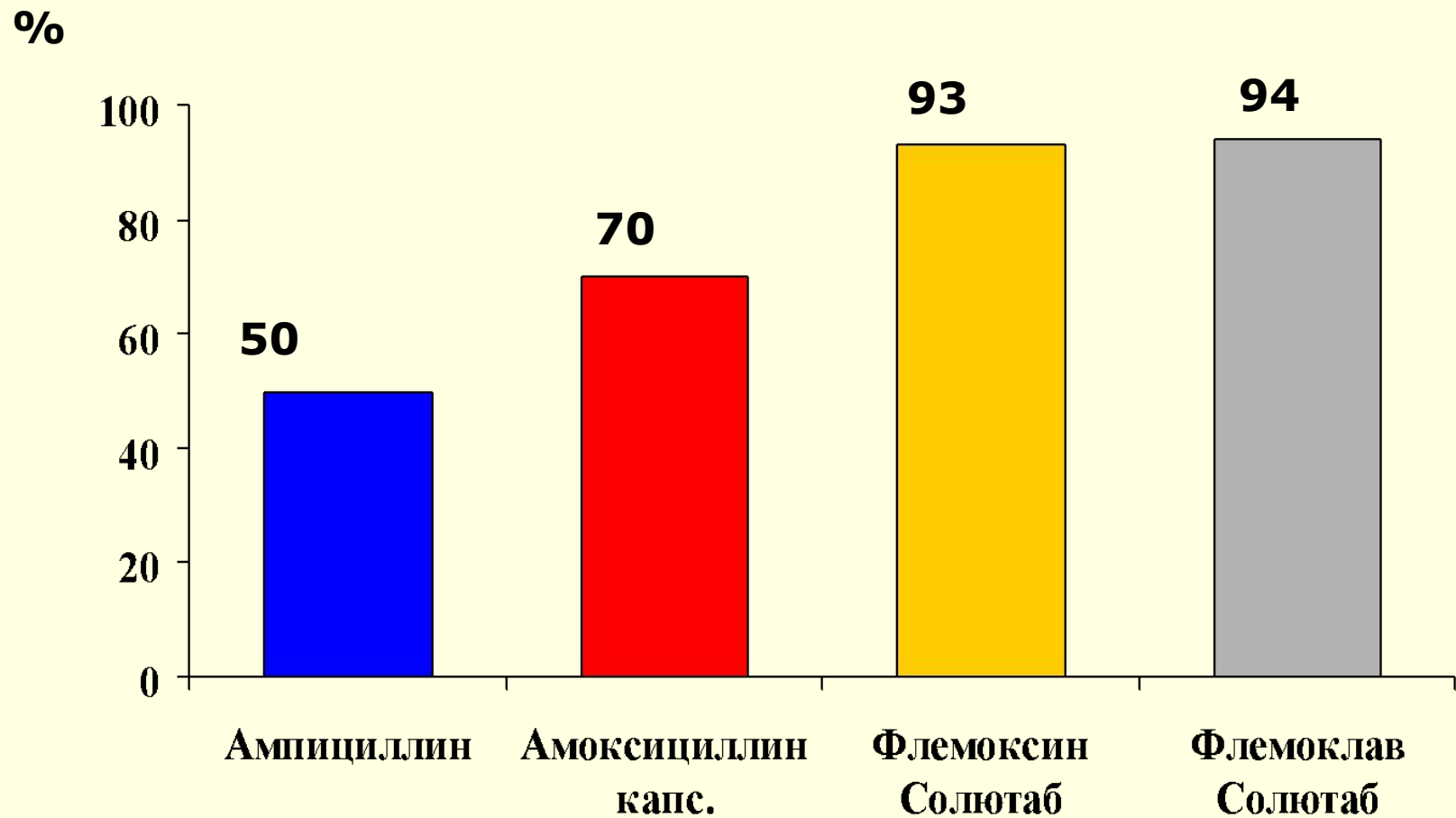
Унасин = ампициллин + сульбактам

**Тиментин = тикарциллин + клавулановая
кислота**

Тазоцин = пиперациллин + тазобактам

Флемоксин Солютаб®

сравнительная биодоступность аминопенициллинов



ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Парентеральные

Пероральные

I

**Цефалотин, Цефалоридин,
Цефазолин**

Цефалексин

II

Цефуроксим

**Цефаклор
Цефуроксим аксетил**

III

**Цефотаксим, Цефтриаксон,
Цефтазидим, Цефоперазон**

Цефиксим

IV

Цефпиром, Цефепим

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

Поколения	Препараты	Спектр активности
I	Цефазолин Цефалексин	Грам (+): Стафилококки Стрептококки Пневмококки
II	Цефуроксим Цефаклор	Грам (+), Грам (-): <i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>P. vulgaris</i> <i>C. diversus</i>
IIIa	Цефтриаксон Цефотаксим Цефиксим	Грам (-): Enterobacteriaceae Грам (+): Пневмококки Стрептококки (> ЦС I-II), Стафилококки (<ЦС I-II)
IIIb	Цефтазидим Цефоперазон	Грам (-): Enterobacteriaceae (<ЦС IIIa) + <i>P. aeruginosa</i> Грам (+): < ЦС IIIa
	Цефоперазон/ сульбактам	Тот же + анаэробы и Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i>), устойчивые к ЦС IIIa и IIIb
IV	Цефепим Цефпиром	Грам (-): Enterobacteriaceae (= ЦС IIIa), <i>P. aeruginosa</i> (= ЦС IIIb) Грам (+): Пневмококки, Стрептококки (= ЦС IIIa), Стафилококки (>ЦС III; =ЦС I-II)

КАРБАПЕНЕМЫ

- Имипенем (тиенам = имипенем + циластатин)

 Меропенем

 Эртапенем

Спектр действия широкий (включая бактерии, устойчивые к ингибиторозащищенным пенициллинам и цефалоспорином III-IV поколений), кроме MRSA

КАРБАПЕНЕМЫ

Фармакодинамика.

Меропенем по сравнению с имипенемом:

- более активен в отношении Гр- бактерий,
- менее активен в отношении стафилококков и стрептококков,
- не инактивируется в почках,
- не обладает просудоржной активностью,
- реже вызывает желудочно-кишечные расстройства.

КАРБАПЕНЕМЫ

Эртапенем по сравнению с имипенемом и меропенемом:

- менее активен в отношении неферментирующих Гр «-» бактерий (псевдомонады, акинетобактер);
- имеет приоритет в использовании при внебольничных пневмониях;
- не инактивируется в почках;
- устойчив ко многим видам бета-лактамаз (в т.ч. расширенного спектра)

МОНОБАКТАМЫ

- азтреонам

Особенности спектра действия.

Азтреонам активен в отношении аэробных Гр-микроорганизмов, в т.ч. вырабатывающих β -лактамазы и устойчивых к пенициллинам и цефалоспорином.

Не влияет на анаэробы, MRSA, Гр+ кокки, разрушается β -лактамазами указанных микроорганизмов.

МАКРОЛИДЫ

Группы	14-членные	15-членные	16-членные
Природные	эритромицин, олеандомицин		спирамицин джозамицин мидекамицин
Полусин- тетические	klarитромицин диритромицин рокситромицин телитромицин	азитромицин	мидекамицинааце тат

ПРОТИВОМИКРОБНЫЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ МАКРОЛИДОВ

- **грамположительные бактерии**
- **грамотрицательные бактерии;**
кроме *Enterobacteriaceae*
- **внутриклеточные патогенные**
микроорганизмы;
- **анаэробы**

Фармакодинамика.

По сравнению с эритромицином:

Кларитромицин

■ **высокоактивен в отношении Helicobacter pylori и атипичной микрофлоры, обладает более высокой биодоступностью.**

Фармакодинамика.

По сравнению с эритромицином:

Азитромицин

- **обладает максимальной активностью в отношении гемофильной палочки, энтеробактерий, создает наибольшие концентрации в тканях, обладает лучшей переносимостью.**

Наличие противовоспалительной и иммуномодулирующей активности.

Фармакодинамика.

По сравнению с эритромицином:

Спирамицин

- активен в отношении стрептококков, устойчивых к 14-й и 15-й членным макролидам
- телитромицин активен в отношении пенициллинрезистентного пневмококка.

Фармакодинамика.

По сравнению с эритромицином:

Джозамицин

- активен в отношении эритромицин-резистентных стрептококков и стафилококков;
- создает высокие концентрации в бронхиальном секрете и миндалинах;
- высокая степень проникновения внутрь клеток;
- низкая вероятность ингибирования микросомальных ферментов печени.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

1 ПРИРОДНЫЕ ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- тетрациклин
- окситетрациклин
- хлортетрациклин

2 ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- доксициклин
- ролитетрациклин
- морфоциклин
- метациклин
- миноциклин

Фармакокинетика доксициклина.



доксициклин более липофилен и создает более высокую концентрацию в тканях, чем тетрациклин;



биодоступность доксициклина не зависит от приема пищи;



препарат выводится через почки и ЖКТ.

Доксициклин характеризуется несколько более более высокой антистафилококковой активностью.

Глицилциклины

Тигециклин

Широкий спектр действия в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, мультирезистентных микроорганизмов (MRSA, энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, большинство видов *Acinetobacter* spp.), внутриклеточных бактерий.

Тигециклин не активен против *Pseudomonas aeruginosa*.






Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	Нетилмицин
Канамицин	Нетилмицин	

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

- Дозозависимая бактерицидная активность в отношении семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и др.), неферментирующих грамотрицательных палочек (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.).
- Аминогликозиды активны в отношении стафилококков (кроме MRSA).
- Аминогликозиды неактивны в отношении *S. pneumoniae*, анаэробов (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и др.).

Фармакокинетика.

-  препараты обладают низкой (менее 30%) степенью связи с белками плазмы крови;
-  создают высокие концентрации в почках, легких, печени;
-  плохо проходят через ГЭБ;
-  не подвергаются метаболизму;
-  выводятся через почки в неизменном виде.

Режимы дозирования:

- **2-3 раза в сутки**
- **однократное введение суточной дозы снижает риск нефротоксического действия**

**Доза рассчитывается на 1 кг веса
больного**

Фармакодинамика.

(по сравнению с гентамицином):

НЕТИЛМИЦИН активен в отношении гентамицинрезистентных микроорганизмов, менее нефро- и ототоксичен

АМИКАЦИН действует на гентамицин- и нетилмицинрезистентные микроорганизмы, активен в отношении микобактерии туберкулеза и некоторых атипичных бактерий, менее токсичен.


ХИНОЛОНЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ


Нефторированные	Фторированные	
	Стандартные (старые)	Антипневмококковые (новые)
оксолиниевая кислота (грамурин) налидиксовая кислота (невиграмон) пипемидовая кислота (палин)	норфлоксацин офлоксацин пефлоксацин ципрофлоксацин лемефлоксацин	левофлоксацин спарфлоксацин моксифлоксацин гемифлоксацин

Особенности спектра действия

Нефторированные хинолоны






оказывают влияние на грам-отрицательные бактерии (пипемидовая и оксолиниевая кислоты активны в отношении некоторых видов стафилококка),



используется в основном для терапии (в качестве препаратов второго ряда) инфекций мочевыводящих путей.

Особенности спектра действия Фторхинолоны

-  имеют значительно более широкий спектр;
-  активны в отношении ряда грамположительных аэробных и большинства штаммов грамотрицательных бактерий;
-  фторхинолоны III и, особенно, IV поколения высокоактивны в отношении пневмококков, внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp. и др.), анаэробных бактерий (моксифлоксацин).

ГЛИКОПЕПТИДЫ

-ванкомицин

-тейкопланин

Особенности спектра действия.

Препараты подавляют аэробные и анаэробные Гр⁺ микроорганизмы (включая MRSA)

Фармакокинетика.

Препараты не всасываются в ЖКТ (вводятся парантерально), не метаболизируются, выводятся через почки в неизменном виде.

Фармакодинамика.

Ванкомицин – препарат выбора при инфекциях, вызванных MRSA, пенициллин- и аминогликозидрезистентными энтерококками.

Тейкопланин по сравнению с ванкомицином более активен в отношении MRSA и энтерококков, в т. ч. ванкомицинрезистентных штаммов.

ОКСАЗОЛИДИНЫ

– линезолид

Особенности спектра действия.

Обладает бактерицидным действием на аэробные и анаэробные Гр⁺ микроорганизмы (в том числе MRSA, ванкомицинрезистентные штаммы энтерококка), включая устойчивые к пенициллину, цефтриаксону, клиндомицину, тетрациклину, хлорамфениолу.

Циклические липопептиды

Даптомицин

Препарат характеризуется бактерицидным действием в отношении широкого спектра **грам(+)** **возбудителей**, включая MRSA, *S.aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину, ванкомицинорезистентный *S.aureus* и ванкомицинорезистентные энтерококки.

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОИМИДАЗОЛА

- метронидазол (I поколение)
- тинидазол (II поколение)
- орнидазол (II поколение)

Особенности спектра действия.

Препараты активны в отношении Gr⁺ и Gr⁻ анаэробов (бактероиды, кокки, фузобактерии, клостридии), некоторых простейших (трихомонад, лямблей, амёб, балантидий), *Helicobacter pylori*, малоактивны в отношении аэробных бактерий (стафилококки, энтеробактерии).

Фармакодинамика.

Препараты II поколения обладают большей длительностью действия и лучшей переносимостью по сравнению с метронидазолом.

Тинидазол и метронидазол используются для эрадикации *Helicobacter pylori*.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА.

Группы препаратов	Полиены	Азолы	Аллиламыны	Препараты разных групп
Для местного применения	Нистатин Леворин	Клотримазол Миконазол Эконазол	Нафтифин	Циклопирокс
Для системного применения	Амфотерицин В	Кетоконазол Флуконазол Итраконазол	Тербинафин	Гризеофульвин

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СРЕДСТВ

Препараты	Дрожжеподобные грибы (Candida)	Дерматофиты (трихофития, микроспория и др.)	Плесневые грибы (аспергилез, криптококкоз и др.)
Нистатин Леворин	+		
Амфотерицин В Амфоглюкамин Микогептин	+		+
Имидазолы, Тиазолы, Тербинафин	+	+	+
Флюцитозин	+		+
Гризеофульвин		+	

Особенности спектра действия.

Нистатин, леворин оказывает влияние также на амёбы, лейшмании.
Клотримазол подавляет также стрептококки, стафилококки, трихомонады.

НИТРОФУРАНЫ


- фурациллин
- фуразолидон
- фурадонин (нитрофурантоин)
- фурагин (фуразидин)

Особенности спектра действия.

Препараты с широким спектром действия, включающим также некоторые анаэробы, простейшие, грибы *Candida*.

Фармакокинетика.

-фурадонин и фурагин хорошо всасываются в ЖКТ и выводятся через почки, создавая в них терапевтическую концентрацию;

 фуразолидон хуже всасывается в ЖКТ, элиминируется в основном через ЖКТ;

Фурагин обладает куммулятивным эффектом, что позволяет назначать его 2 раза в сутки.

ОКСИХИНОЛИНЫ

Нитроксалин

Активен в отношении грам-отрицательной флоры, грибов рода *Candida*, некоторых простейших.

Препарат хорошо всасывается в ЖКТ (около 50%), не подвергается метаболизму, плохо проникает в ткани организма, выводится через почки в неизмененном виде, где создает терапевтическую концентрацию.

Документы

регламентирующие выбор и применение лекарственных препаратов в лечении и профилактики заболеваний в РФ.

1. Инструкция по препаратам зарегистрированным МЗ в РФ.
2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (Формуляр).
3. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний, содержащие стандарты, протоколы и алгоритмы лечения и профилактики.

Документы

регламентирующие организационную и финансово-экономическую деятельность ЛПУ.

1. Стандарты ведения больных МЗ РФ
2. Порядки ведения больных МЗ РФ

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

Российское общество хирургов

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2012

**МОО «Альянс клинических
химиотерапевтов и микробиологов»
Российское общество акушеров-гинекологов
МОО «Альянс оториноларингологов»**

**«Стратегия и тактика рационального
применения антимикробных
средств в амбулаторной
практике.»**

***Российские практические
рекомендации***

Москва 2014



Антисептические препараты в стоматологии

- **галогеносодержащие средства:**
 - препараты йода (йод, йодоформ, йод/калия йодид, повидон-йод);
 - препараты хлора (хлорамин В);
- **окислители** (калия перманганат и перекись водорода);
- **слабые кислоты** (борная кислота);
- **слабые щелочи** (натрия тетраборат);
- **соединения тяжелых металлов** (цинка оксид, колларгол, протаргол, серебра нитрат);
- **красители** (бриллиантовый зеленый, метилтиониния хлорид, этакридин);
- **катионные детергенты** мирамистин, хлоргексидин, бензалкония хлорид);
- **продукты переработки нефти, синтетические бальзамы** (поливинокс, трибромфенолят висмута/деготь);
- **препараты растительного** (календулы настойка, сангвинарин/хелеритрин (сангвиритрин), эвкалипта шарикового листьев экстракт (хлорофиллипт), эвкалипта прутовидного экстракт (эвкалимин) и **животного** (лизоцим) происхождения.

ИНФЕКЦИИ ПОЛОСТИ РТА

Инфекции полости рта в зависимости от анатомической локализации подразделяются на истинно *одонтогенные*, связанные с поражением тканей зуба, и *пародонтальные*, связанные с поражением пародонта (пародонтит) и десны (гингивит, перикоронарит), окружающих тканей (костной, мягких тканей).

Лечение *одонтогенной инфекции* (кариес, пульпит) часто ограничивается местной терапией, включающей стандартные стоматологические манипуляции.

Системная антибактериальная терапия проводится

только при распространении одонтогенной инфекции за пределы пародонта (под надкостницу, в кости, мягкие ткани), при наличии повышенной температуры тела, регионарного лимфаденита, интоксикации.

Наиболее вероятные возбудители

В развитии кариозного процесса значительная роль отводится кислотообразующим бактериям (стрептококки, лактобактерии, актиномицеты), при заболеваниях пародонта - грамотрицательным анаэробам (бактероиды, фузобактерии, спирохеты).

При истинно одонтогенной инфекции наряду с факультативными бактериями, прежде всего зелеными стрептококками (*S. mutans*, *S. milleri*), выделяется анаэробная флора (*Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Actinomyces* spp.).

Пульпит.

Возбудители: зеленящие стрептококки,
неспорообразующие анаэробы.

Антимикробная терапия показана только
при недостаточной эффективности
стоматологических манипуляций или
распространении инфекции в окружающие
ткани.

Пульпит.

Препараты выбора:

**феноксиметилпенициллин или
бензилпенициллин**

(в зависимости от тяжести течения).

Альтернативные препараты:

амоксциллин/клавуланат,

клиндамицин,

спирамицин ± метронидазол.

Длительность терапии: **в зависимости от
тяжести течения (не менее 5 дней).**

Простой гингивит.

Системная антимикробная терапия не требуется. Эффективно полоскание антисептиками (хлоргекседин).

Язвенно-некротический гингивит.

Препараты выбора:

феноксиметилпенициллин, метронидазол.

Альтернативные препараты:

амоксциллин, амоксициллин/клавуланат

Длительность терапии: в зависимости от тяжести течения.

Периодонтит

Возбудители: стрептококки, бактероиды и др.

Препараты выбора:

амоксициллин/клавуланат,

доксциклин

Альтернативные препараты:

спирамицин + метронидазол

Длительность терапии: 7 дней.

Пациентам с лейкопенией или нейтропенией после химиотерапии назначаются имипенем ± аминогликозиды.

***Длительность терапии:* в зависимости от тяжести течения, но не менее 10-14 дней.**

БУККАЛЬНЫЙ ЦЕЛЛЮЛИТ

Обычно наблюдается у детей в возрасте до 3-5 лет. Основным возбудителем является гемофильная палочка.

Препараты выбора: цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в/в, в/м.

Альтернативные препараты: азитромицин, амоксициллин/клавуланат.

Длительность терапии: в зависимости от тяжести течения, но не менее 7-10 дней.

Периостит и остеомиелит челюстей

При развитии одонтогенного остеомиелита в 50% случаев выделяется золотистый стафилококк. Другая микрофлора - чаще всего анаэробная.

Препараты выбора: оксациллин, цефазолин.

Альтернативные препараты: амоксициллин/клавуланат, клиндамицин, линкомицин, линезолид.

Длительность терапии: не менее 4 нед.

ОДОНТОГЕННЫЙ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ СИНУСИТ

Возбудители: неспорообразующие анаэробы, Enterobacteriaceae, стафилококк.

Препараты выбора:

амоксциллин/клавуланат

цефепим,

имипенем (при нозокомиальном синусите).

Альтернативные препараты:

моксифлоксацин.

Длительность терапии: 10 дней.

Абсцессы, флегмоны, лимфадениты

Возбудители: стафилококки, полимикробная флора.

Препараты выбора:

амоксициллин/клавуланат,
ампициллин/сульбактам и др.

Альтернативные препараты:

оксациллин (бензилпенициллин) +
метронидазол,
цефоперазон/сульбактам,
эртапенем.

Длительность терапии: 10-14 дней.

Некротический стоматит

Препараты выбора:

феноксиметилпенициллин,
бензилпенициллин (в/в)

Альтернативные препараты:

спирамицин + метронидазол (в/в).

Длительность терапии: в зависимости от тяжести течения.

АКТИНОМИКОЗ

Препараты выбора: бензилпенициллин в дозе 18—24 млн ЕД/сут, при положительной динамике - переход на ступенчатую терапию (феноксиметилпенициллин 2 г/сут или амоксициллин по 3-4 г/сут).

Альтернативные препараты: доксициклин 0,2 г/сут, эритромицин 2 г/сут.

Длительность терапии:

бензилпенициллин 3-6 нед. в/в.,

препараты для приема внутрь - 6-12 мес.

ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью
Пенициллины	B	C осторожностью /C осторожностью
Цефалоспорины	B	C осторожностью /C осторожностью
Карбапенемы		
Имипенем/циластатин	B/C	C осторожностью /C осторожностью
Меропенем	B	C осторожностью /C осторожностью
Монобактамы	B	C осторожностью /C осторожностью
Макролиды		
Азитромицин	B	C осторожностью /C осторожностью
Эритромицин	B	C осторожностью /C осторожностью
Джозамицин		C осторожностью /C осторожностью
Нитрофураны		
Нитрофурантоин	B	C осторожностью /C осторожностью
Препараты других групп		
Фосфомицин	B	C осторожностью /C осторожностью

Антибактериальные препараты, запрещенные к применению у беременных:

- Аминогликозиды
- Тетрациклины
- Линкомицин
- Ванкомицин (по жизненным показаниям)
- Линезолид (по жизненным показаниям)
- Фторхинолоны
- Нитрофураны
- Сульфаниламиды
- Противогрибковые

Особенности лечения инфекций полости рта при беременности и грудном вскармливании

Противопоказаны фторхинолоны, тетрациклины на протяжении всей беременности и при лактации. Противопоказан ко-тримоксазол в I и III триместре, метронидазол - в I триместре беременности и в течение первых месяцев лактации.

Особенности лечения инфекций полости рта у детей

Противопоказаны:

**фторхинолоны, тетрациклины детям до 8 лет,
ко-тримоксазол - первые 2 месяца жизни,
клиндамицин - новорожденным.**

Клиническая фармакология противовоспалительных лекарственных средств.

ВИДЫ БОЛИ

Психогенные и соматоформные болевые расстройства

НОЦИЦЕПТИВНАЯ

(в результате стимуляции поверхностных или глубоких тканевых рецепторов (ноцицепторов), обусловленной повреждением тканей - травмой или воспалением)

СОМАТИЧЕСКАЯ

ПОВЕРХНОСТНАЯ

ГЛУБОКАЯ

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ

(возникает при повреждении нервных волокон в любой точке от первичной афферентной проводящей системы до кортикальных структур ЦНС)

ВИСЦЕРАЛЬНАЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА НОЦИЦЕПТИВНОЙ БОЛИ

Соматическая боль:

- четкая соматотопия,
- пропорциональность силы боли интенсивности ноцицептивного воздействия
- формирование адекватных защитно-приспособительных реакций.

Висцеральная боль:

- не локализована,
- в большинстве случаев нет зависимости интенсивности ощущения от объема повреждения ткани,
- формирование адаптивного поведения ограничено принятием "вынужденной" позы.

Кора
головного
мозга

Подкорковые
болевые
структуры ЦНС

Спинной мозг

Очаг повреждения
(ноцицепторы)

The diagram illustrates the pain pathway. At the bottom is a red, star-shaped area labeled 'Очаг повреждения (ноцицепторы)'. An arrow points upwards from this area to a black rectangular box labeled 'СПИННОЙ МОЗГ'. Another arrow points upwards from the spinal cord box to a larger black rectangular box labeled 'ПОДКОРКОВЫЕ БОЛЕВЫЕ СТРУКТУРЫ ЦНС'. A final arrow points upwards from this box to a black oval at the top labeled 'КОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА'. A horizontal purple line is drawn across the diagram, separating the 'СПИННОЙ МОЗГ' and 'ПОДКОРКОВЫЕ БОЛЕВЫЕ СТРУКТУРЫ ЦНС' from the 'КОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА'.

Этапы формирования хронической боли:

Формирование патологической алгической системы.

Ослабление естественной антиноцицептивной системы.

Активация NMDA-рецепторов нейронов задних рогов спинного мозга.

Усиление потока болевой импульсации с периферии.

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

■ наиболее частая характеристика - тупая, пульсирующая, давящая, патогномоничная характеристика – обжигающая, стреляющая.

■ частичная потеря чувствительности.

■ вегетативные расстройства (гипер- и гипогидроз в болевой области и др.).

■ аллодиния (появление/усиление болевого ощущения в ответ на низко интенсивные раздражители).

■ боль не мешает засыпанию пациента (однако, больной может внезапно просыпаться от сильной боли).

■ боль невосприимчива к морфину и другим опиатам в обычных анальгетических дозах.

Принципы купирования боли

- **1. Устранение источника боли.**
- **2. Проведение блокад местными анестетиками.**
 - Инфильтрационная анестезия;
 - Блокада периферических нервов;
 - Блокада нервных сплетений;
 - Блокада симпатических стволов;
 - Блокада корешков спинномозговых нервов;
 - Центральная блокада (спинномозговая и эпидуральная).
- **3. Проведение нейролитических блокад (деструкция нервного волокна или узла этанолом или фенолом).**
- **4. Фармакотерапия боли.**
- **5. Вспомогательные методы лечения боли:**
 - Физиотерапия;
 - Акупунктура;
 - Электростимуляция.

Противоболевые препараты

Основные:

- Местные анестетики
- НПВП
- Антагонисты NMDA-рецепторов
- Наркотические анальгетики
- Комбинированные анальгетики

Вспомогательные (адьюванты):

- Миорелаксанты
- Антидепрессанты

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫБОР АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

1. Выраженность болевого синдрома
2. Длительность болевого синдрома
3. Заболевание, лежащее в основе болевого синдрома

Трехступенчатая схема фармакотерапии болевого синдрома (ВОЗ)

Боли слабой степени:

- Ненаркотический анальгетик + адъювантные средства.

Боли умеренной степени:

- Слабый опиоид + ненаркотический анальгетик + адъювантные средства.

Боли выраженной степени:

- Сильный опиоид + ненаркотический анальгетик + адъювантные средства.

Классификация боли

По временным характеристикам:

- **Острая боль** - это новая, недавняя боль, связанная с вызвавшим ее повреждением и, как правило, является симптомом какого-либо заболевания. Такая боль исчезает при устранении повреждения.
- **Хроническая боль** продолжается длительный период (более 3 мес.) времени даже после устранения причины, вызвавшей острую боль. Часто приобретает статус самостоятельной болезни.

Тактика анальгетической терапии в зависимости от длительности болевого синдрома

Продолжительность боли

менее 1 нед	от 1 нед до 3 мес	более 3 мес
НПВС	Антагонисты NMDA-рецепторов	Антагонисты NMDA-рецепторов
Антагонисты NMDA-рецепторов	НПВС	Опиоиды (ретардированные формы)
Местные анестетики	Опиоиды (ретардированные формы)	НПВС
<i>Кортикостероиды</i>	<i>Местные анестетики</i>	<i>Местные анестетики</i>
<i>Комбинация местного анестетика и кортикостероида</i>	<i>Миорелаксанты</i>	<i>Антидепрессанты</i>
<i>Тетразепам</i>		<i>Антиконвульсанты</i>

Местные анестетики.

(стоматология, препараты формуляра)

- **В связи с высокой васкуляризацией челюстно-лицевой области и наличием сосудорасширяющих свойств у препаратов (кроме мепивакаина) одновременно используют сосудосуживающие (эпинефрин).**
- **Артикаин + эпинефрин (брилокаин-адреналин, ультракаин Д-С и форте, цитокаин, септанест с адреналином)**
 - **инъекционное обезболивание до 7 мг/кг, для детей – до 5 мг/кг.**
- **Мепивакаин (мепивастезин, мепидонт)**
 - **инъекционное обезболивание, 3% р-р 4,4 мг/кг без вазоконстриктора, 2% р-р 6,6 мг/кг с вазоконстриктором (адреналином, норадреналином).**
- **Бензокаин (анестезин) для наружного применения 5 – 20% р-р, 50 – 70% паста.**
- **Бумекаин (пиромекаин) для наружного применения 1 – 2% р-р, 5% мазь.**
- **Лидокаин (ксилокаин) для наружного применения 10% спрей, 5% гель, мазь.**

Препараты местных анестетиков

Местный анестетик	Основные коммерческие наименования	Форма выпуска
Прокаин	Новокаин	Ампулы с раствором для инъекций 0,25; 0,5; 1; 2% по 1, 2, 5 и 10 мл. Субстанция - порошок
Лидокаин	Лидокаин, ксилокаин	Ампулы по 10 и 20 мл с 1% раствором; по 2 и 10 мл с 2% раствором; по 2 мл с 10% раствором. Аэрозоль для местного применения по 5 мл 10% раствора. Спрей 10% 50 мл. Гель по 30 и 50 г для стоматологии
Бупивакаин	Анекаин, маркаин	Раствор для инъекций во флаконах по 20 мл -0,25% -0,5%. Раствор для субарахноидального введения 0,5% - 4 мл.
Ропивакаин	Наропин	Раствор для инъекций в амп. пласт, по 10 мл, 20 мл - 0,2%, 0,75%, 1% . Раствор для инфузий в меш. стерильн.0,2% - 100, 200 мл.
Бумекаин	Пиромекаин	Субстанция - порошок. Ампулы по 1, 3, 5 мл 0,5; 1 и 2% раствора. Мазь 5% 30 г.
Артикаин	Ультракаин Стоматологические препараты с добавлением эпинефрина: ультракаин ДС, альфакаин, септанест	Ампулы по 5 и 20 мл 1 и 2% раствора. Раствор для инъекций (картриджи) для стоматологии

Характеристика основных представителей местных анестетиков

Группы средств	Препараты	Примечания
Короткого действия (от 30 до 60 мин.)	Новокаин	
Средней длительности действия (от 1,5 до 3 час.)	Лидокаин	Макс. доза без вазоконстриктора – 4,5 мг/кг; с вазоконстриктором – 6,5 мг/кг.
	Тримекаин	Обладает меньшей диффузионной способностью чем лидокаин.
	Мепивакаин	Препарат выбора у больных с кардиальной патологией (не свойственна вазодилатация, не требует сочетания с вазоконстрикторами).
	Артикаин	Высокая степень связи с белками плазмы, высокая диффузионная способность, низкая липофильность. Низкая системная токсичность. Препарат выбора в акушерской практике (низкая проницаемость плацентарного барьера).
Длительного действия (от 3 до 6 час.)	Бупивакаин	В 4 раза активнее лидокаина. Более кардиотоксичен, чем другие местные анестетики.
	Комбинированные препараты: ультракаин, альфакаин.	Содержат в своем составе артикаин и эпинефрин.

Побочные эффекты местных анестетиков

- **Токсическое действие на ЦНС:**
 - а) **малые реакции: сонливость, слабость, двигательная заторможенность, головокружение;**
 - б) **большие реакции: судороги, нарушение дыхания, потеря сознания.**
- **Артериальная гипотония.**
- **Аритмогенное действие и нарушение проводимости.**
- **Тошнота, рвота.**
- **Аллергические реакции.**

Классификация противовоспалительных препаратов

1. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):

- а) производные салициловой кислоты
 - - аспирин (исприн, микристин)
 - - натрия салицилат (долобид, трилисал)
- б) производные индол- и инденуксусной кислоты
 - - индометацин
 - - сулиндак (клинорил), этодолак
- в) производные фенилуксусной кислоты
 - - диклофенак (вольтарен, ортофен)
 - - аклофенак

■ г) производные пропионовой кислоты

■ - ибупрофен (бруфен)

■ - кетопрофен

■ - напроксен

■ - фенпрофен

■ - флугалин

■ - ренгазил

■ д) производные пиразолона

■ - аналгин

■ - амидопирин

■ - бутадиион (фенилбутазон)

■ - азапропазон (промексан, реймокс)

■ - фенпразон

■ е) производные антраниловой кислоты (фенаманаты)

- - флуфенамовая кислота (арлеф)
- - мефенамовая кислота (понстан)
- - толфенамовая кислота (клотам)
- - нифлумовая кислота (актол)

■ ж) оксикамы

- - пироксикам
- - теноксикам
- - мовалис

з) производные хиназолонов

- проквазон
- флупроквазон

и) селективные ингибиторы ЦОГ – 2:

- целекоксиб
- мелоксикам
- нимесулид

НПВС, разрешенные в педиатрии (учитывать форму выпуска!)

■ Всего НПВС насчитываются более 30.

В педиатрии применяются:

- - ибупрофен (без возрастных ограничений),
- - парацетамол,
- - ацетилсалициловая кислота (с 12 лет),
- - диклофенак (с 6 лет),
- - нимесулид (суспензия с 2 лет; таблетки с 12 лет),
- - индометацин (без возрастных ограничений)
- - мелоксикам (с 12 лет),
- - напроксен (суспензия с 1 года),
- - пироксикам (с 14 лет)

Классификация НПВП по силе противовоспалительного действия

1. Препараты с высокой противовоспалительной активностью

- диклофенак, ацеклофенак

- индометацин

2. Препараты с умеренной противовоспалительной активностью

- бутадион, напроксен

- оксикамы

- Селективные ЦОГ 2 (целебрекс, нимесил, мовалис)

3. Препараты с низкой противовоспалительной активностью

- ибупрофен, ацетилсалициловая кислота

- анальгин

Механизмы противовоспалительного действия НПВП

- 1. Уменьшение проницаемости капилляров.
- 2. Стабилизация лизосом, обладающих повреждающим действием.
- 3. Снижение синтеза АТФ (воспаление чувствительно к недостатку энергии).
- 4. Торможение синтеза и инактивация медиаторов воспаления.
- 5. Уменьшение агрегации тромбоцитов.
- 6. Торможение пролиферативной фазы воспаления.

Фармакокинетика НПВП

- **Для большинства НПВП характерна:**

- - высокая биодоступность (>80%);

- - высокая степень связи с белками плазмы (>90%);

- - метаболизм в печени;

- - преимущественное (70-100%) выведение через почки в виде метаболитов;

- - метаболиты являются фармакологически неактивными соединениями (исключение - бутадион)

Фармакодинамические эффекты НПВП

- - **противовоспалительный**
- - **аналгезирующий**
- - **жаропонижающий**
- - **антиагрегационный**

Наиболее частые побочные эффекты НПВП

- - аллергические реакции

- - ulcerогенное действие на ЖКТ

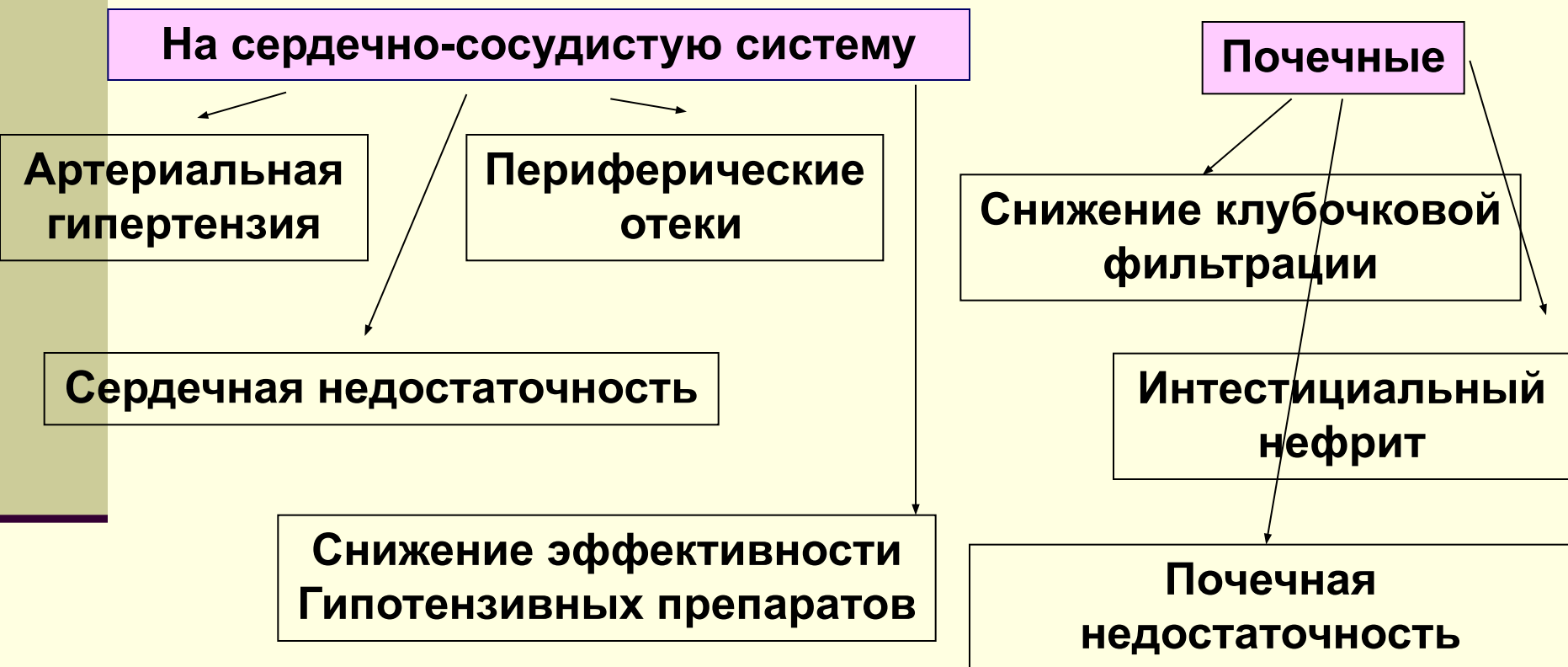
- - гематотоксическое действие

- Чаще других групп указанные побочные эффекты вызывают производные салициловой, индолуксусной кислот, производные пирозолона.

- Лучше других переносятся производные пропионовой, фенилуксусной кислоты, набуметон, этадалак.

- Среднее положение занимают оксикамы и фенаматы.

Побочные эффекты НПВС:



Пути улучшения переносимости НПВП

- - снизить дозу НПВП
- - изменить способ введения препарата
- - назначение кишечнорастворимых форм
- - назначение селективных (ЦОГ-2) НПВП
- - НПВП сочетать с омепразолом или мизопростолом

Тактика назначения НПВП

- **принимать после еды;**
- **начинать лечение с наименьшей дозы, с постепенным ее увеличением;**
- **нецелесообразен прием 2-х и более НПВП одновременно;**

■ В отношении НПВП, так же как и других противоревматических средств, реализуется принцип: «чем более выражен воспалительный процесс, тем более сильный препарат следует назначать, тем больший терапевтический эффект может быть получен у больного».

Антагонисты NMDA-рецепторов

- флупиртин (катадолон)
-

Фармакодинамика Флупиртина:

- АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ
- МИОРЕЛАКСИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ
- НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ

Классификация наркотических анальгетиков

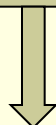
Агонисты	Частичные агонисты	Агонисты – антагонисты	Анальгетики со смешанным механизмом действия
Морфин Кодеин Промедол Фентанил	Бупренорфин	Буторфанол Пентазоцин	Трамадол

Анальгетическая сила препаратов

фентанил,
бупренорфин,
буторфанол,
морфин



омнопон,
налбуфин,
промедол,
пентозацин



кодеин,
пропoxифен,
тилидин,
трамадол

Скорость наступления анальгетического эффекта и его

длительность

Начало действия: при в/в введении – в течение 5 мин., при в/м, п/к введении – через 10 – 15 мин., при пероральном приеме – через 20 – 30 мин.

Длительность действия:

- до 1 часа – фентанил;
- до 6 часов – налбуфин, трамал ретард;
- до 8 часов – бупренорфин;
- около 4 часов (3 – 5 час.) – остальные средства.

Ретардные формы опиоидных анальгетиков

Длительность действия 12-24 часа:

- Морфилонг
- МСТ континус (морфина сульфат)
- ДНС континус (дигидрокодеин)

Длительность действия 72 часа:

- **Фендивия (III-е поколение трансдермальной формы фентанила)**
- Дюрогезик (трансдермальная форма фентанила)
- Транстек (трансдермальная форма бупренорфина)

Особенности терапии нейропатической боли

~~Традиционные опиоидные средства в сочетании с:~~

- АНТИКОНВУЛЬСАНТАМИ (габапентин, прегабалин)
- АНТИДЕПРЕССАНТАМИ (дулоксетин, венлафаксин)
- АНТАГОНИСТАМИ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ (флупиртин)
- МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ (версатис)



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

