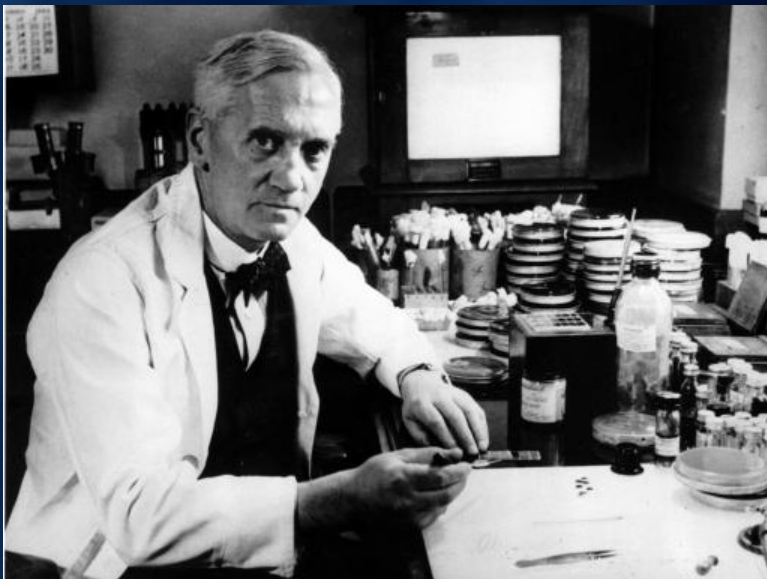


**ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ
АНТИМИКРОБНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ, ОСНОВНЫЕ
ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ**

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБИОТИКОВ



Пенициллин – величайшее мировое открытие

- 1928 г. – открытие пенициллина (госпиталь Св. Марии, Лондон)
- 1929 г. – публикация исследований в *British J. Experimental Pathology*
- Использование грибка *Penicillium notatum*



СМЕРТНОСТЬ ПРИ НЕКОТОРЫХ ВИДАХ ИНФЕКЦИЙ В РОССИИ

На 100 тыс. населения

До АМП
1901 г.

Эра АМП
1994 г.

Туберкулез

300

7,9

Дифтерия

64

1,6

Брюшной тиф

94

1,0

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**В настоящее время только в России зарегистрировано
> 200 противомикробных препаратов**

Антибактериальные > 20 классов

β-лактамы

- пенициллины
- цефалоспорины
- карбапенемы
- монобактамы

Аминогликозиды и аминоциклитолы

Макролиды

Линкосамиды

Кетолиды

Стрептограминны

Тетрациклины

Хлорамфеникол

Гликопептиды

Хинолоны

Рифамицины

Нитроимидазолы

Антифолаты

Циклические пептиды

Нитрофураны

Оксихинолины

Фосфомицин

Фузиданы

Мупироцин

Оксазолидиноны

Эверниномицины

Глицилциклины

Противогрибковые - 8 классов

Полиены

Азолы

Аллиламины и тиокарбаматы

Гризеофульвин

Аналоги

нуклеозидов

Эхинокандины

Пневмокандины

Никкомицины

Противовирусные - 8 классов

Противопротозойные - 12 классов

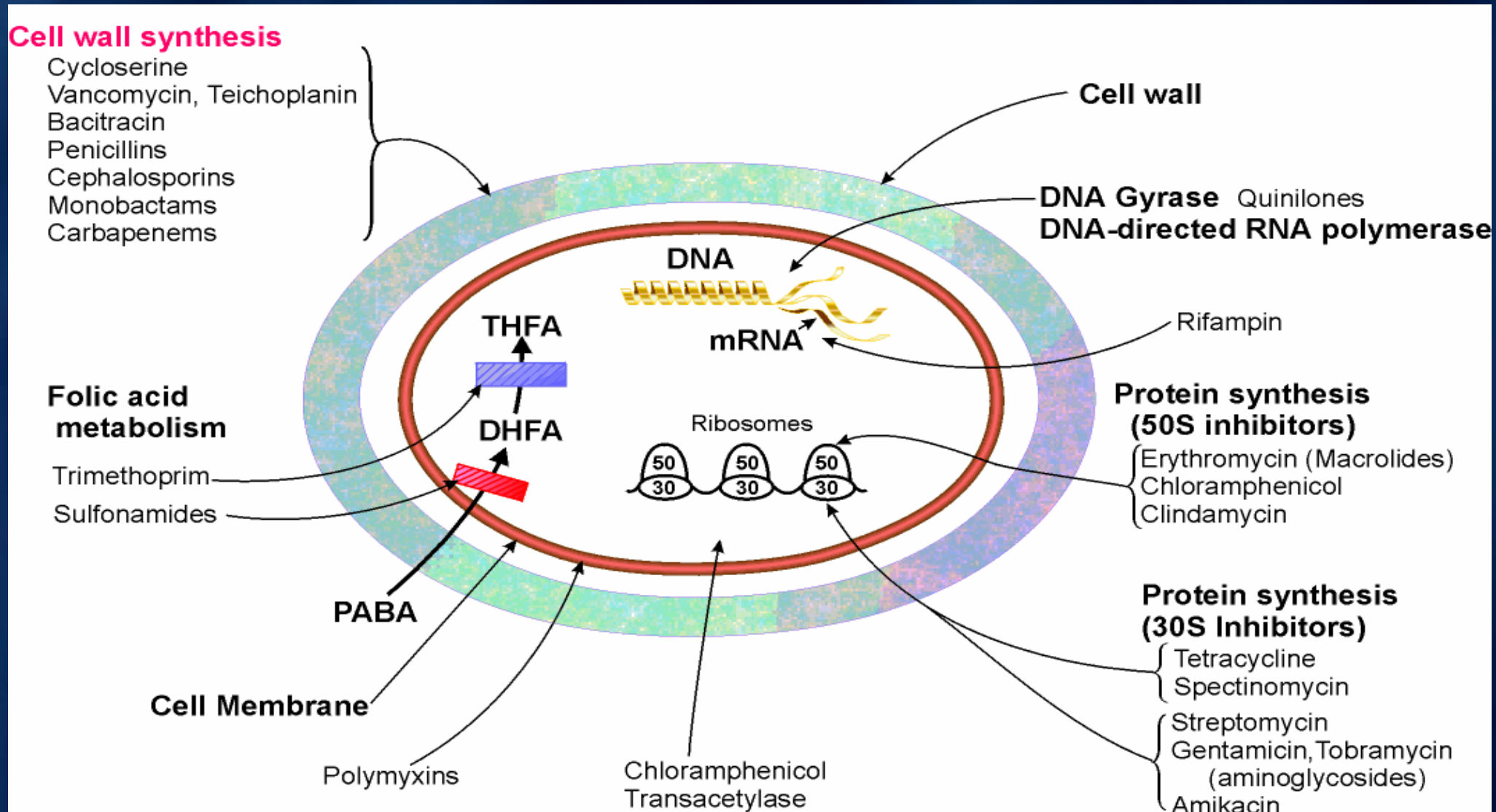
ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ (I)

- Мишенью действия АМП являются микроорганизмы, а не макроорганизм
- АМП характеризуются избирательностью действия в отношении определенных видов и родов микроорганизмов, которая определяется наличием мишени действия и ее доступности для АМП

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ (II)

- Действие АБП на микроорганизм, изменение активности в зависимости от механизмов резистентности (эффективность АБ терапии)
- Непосредственное и опосредованное действие на клетки и физиологические функции организма человека (токсичность)

"МИШЕНИ" ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ АМП



ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ (III)

- **Избирательность** действия АМП
характеризуется спектром активности

Спектр активности – величина переменная

**Деление АМП на препараты “узкого” и “широкого”
спектра является условным, клиническая
значимость его - спорная**

ПАРАМЕТРЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ АМП

Минимальная подавляющая концентрация (МПК или МИС)

- Наименьшая концентрация АМП, способная подавить видимый рост микроорганизма *in vitro* (измеряется в мкг/мл или мг/л)

МПК₅₀ – МПК АМП для 50% исследованных штаммов

МПК₉₀ – МПК АМП для 90% исследованных штаммов

Минимальная бактерицидная концентрация (МБК или МВС)

- Наименьшая концентрация АМП, вызывающая гибель 99,9% микроорганизмов *in vitro* в течение определенного времени (измеряется в мкг/мл или мг/л)

Чем меньше МПК и МБК, тем выше активность АМП в отношении данного возбудителя

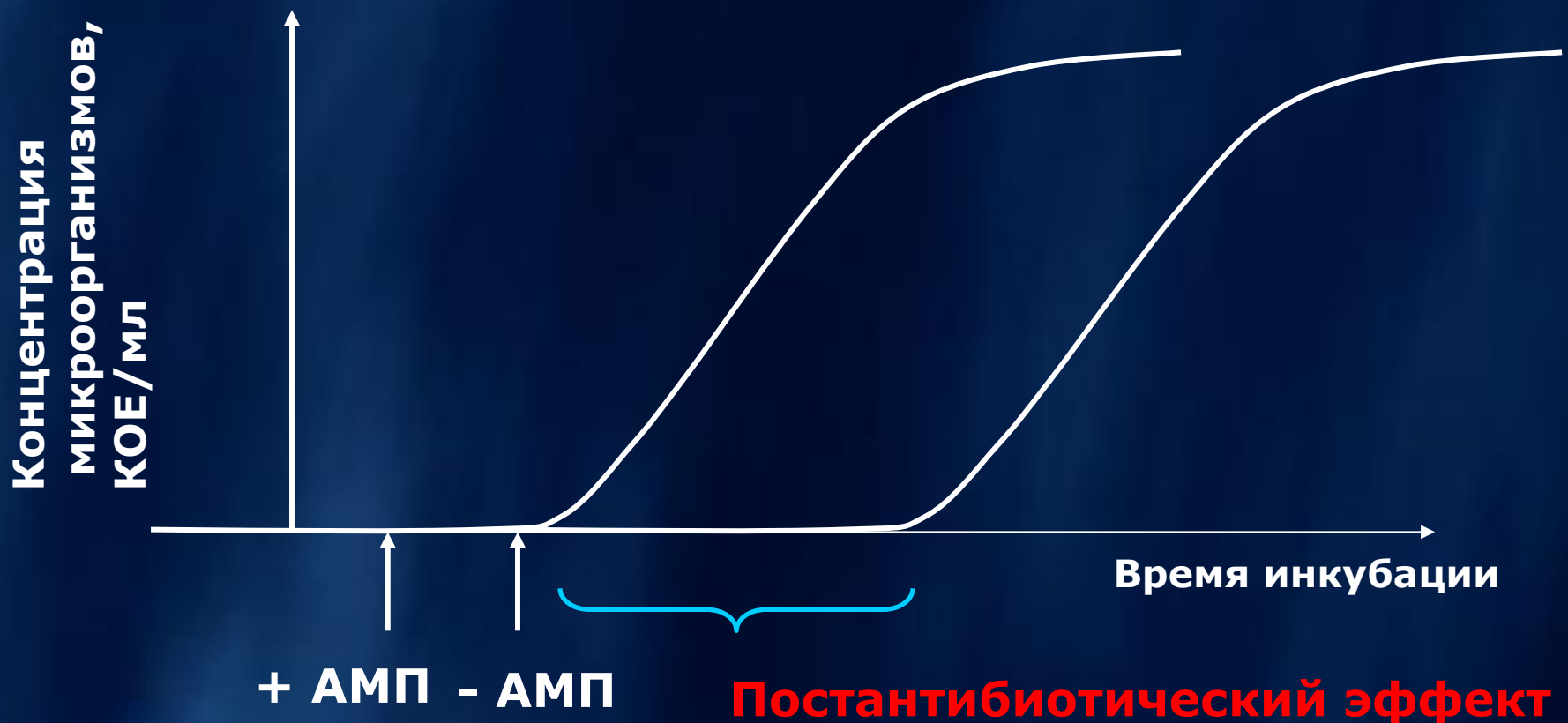
ЛИНКОМИЦИН/КЛИНДАМИЦИН: СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

МПК, мг/л

	<u>Линкомицин</u>	<u>Клиндамицин</u>
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5-2	0,1-1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,05-1	0,01-0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,1-1	0,05
<i>Enterococcus faecalis</i>	2-64	0,05-64
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	8-64	0,5-4
<i>Neisseria meningitidis</i>	>32	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	4-16	0,5-16
<i>Bacteroides fragilis</i>	2-4	0,02-2

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ (IV)

- **Постантибиотический эффект** – временное прекращение размножения микроорганизмов после ограниченного периода воздействия АМП

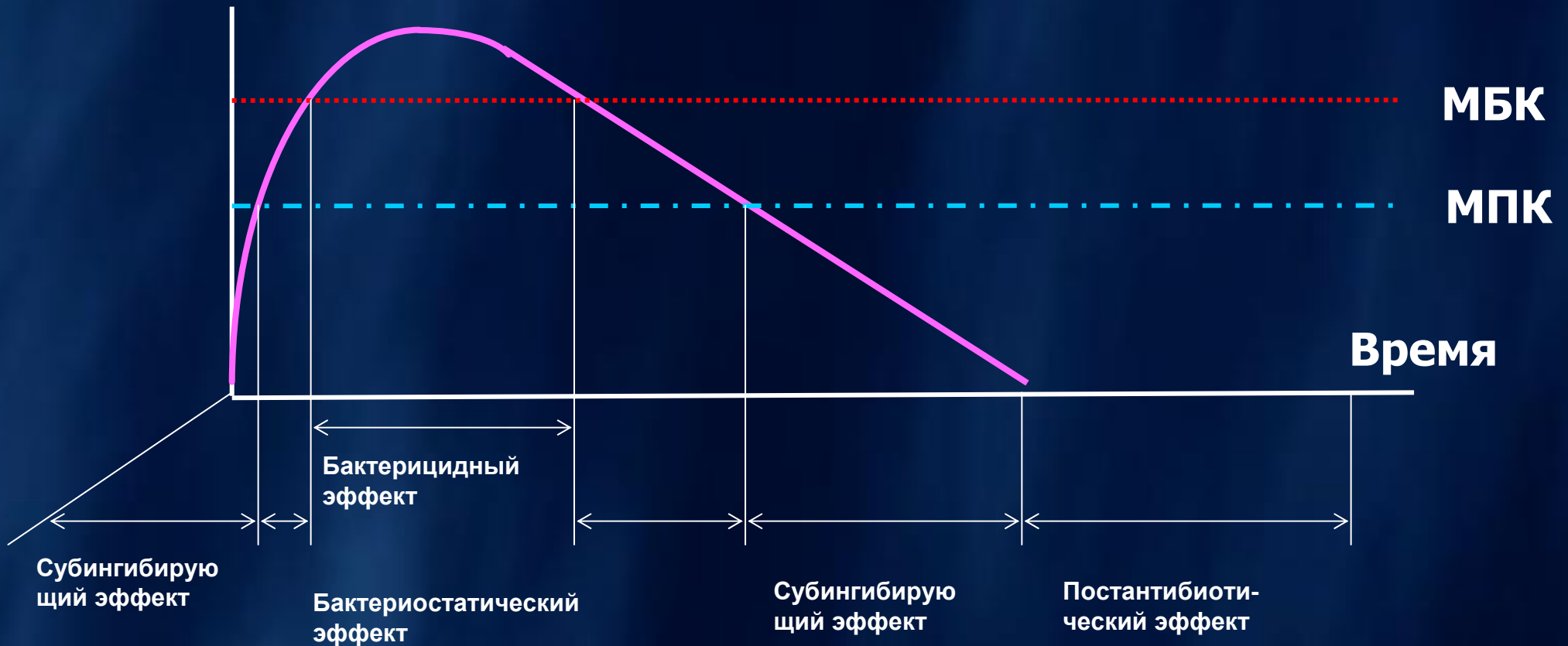


ХАРАКТЕР ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- **Бактериостатическое**
(фунги- или протозоаститическое) –
прекращение деления клеток
- **Бактерицидное**
(фунги- или протозоацидное) –
полное разрушение клетки возбудителя

ДИНАМИКА АНТИМИКРОБНЫХ ЭФФЕКТОВ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Концентрация антибиотика в плазме



НАЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИЦИДНЫХ АМП ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО ПРИ

- **Жизнеугрожающих инфекциях (сепсис, менингит и др.)**
- **Инфекциях у лиц с иммунодефицитом (нейтропеническая лихорадка и др.)**
- **Труднодоступных очагах инфекции (инфекционный эндокардит, остеомиелит)**

ТИПЫ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ: ВРЕМЯЗАВИСИМОЕ ДЕЙСТВИЕ

Основной предиктор эффективности $T > \text{МПК}$, %



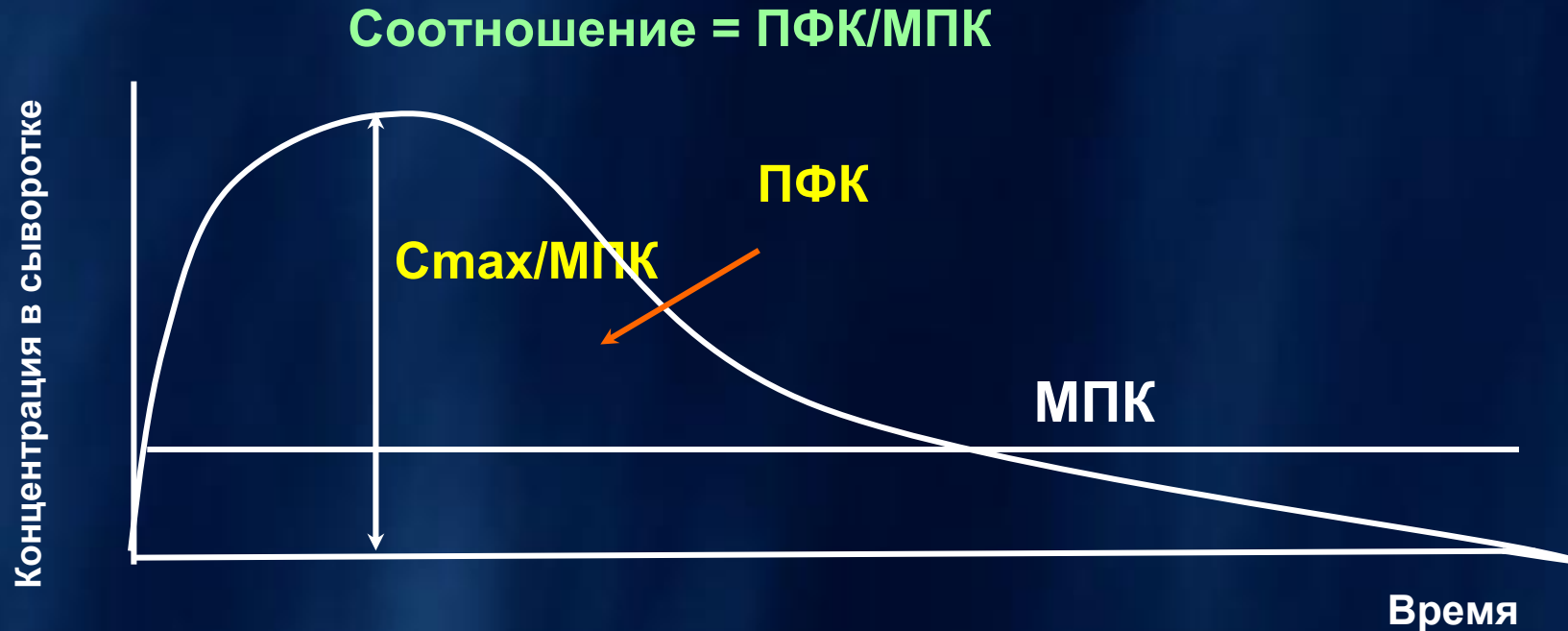
ФАРМАКОДИНАМИКА АМП С ВРЕМЯЗАВИСИМЫМ ДЕЙСТВИЕМ

- Скорость гибели бактерий почти не изменяется при повышении концентрации АБП > 4 раз выше МПК
- Целью лечения является поддержание концентрации АБП выше МПК в течение определенного времени от интервала дозирования
 - для **КАРБАПЕНЕМОВ** не менее 30% интервала дозирования
 - для **ПЕНИЦИЛЛИНОВ** не менее 40% интервала дозирования
 - для **ЦЕФАЛОСПОРИНОВ** не менее 50% интервала дозирования

**НЕДОПУСТИМО УМЕНЬШАТЬ КРАТНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ЭТИХ
ПРЕПАРАТОВ В ТЕЧЕНИЕ СУТОК**

ТИПЫ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ: КОНЦЕНТРАЦИОННОЗАВИСИМОЕ ДЕЙСТВИЕ

Предикторы эффективности - C_{max}/MPK и $ПФК/MPK$



ФАРМАКОДИНАМИКА АМП С КОНЦЕНТРАЦИОННОЗАВИСИМЫМ ДЕЙСТВИЕМ

- Группы АМП с концентрационнозависимым действием:
 - Аминогликозиды
 - Фторхинолоны
 - Тетрациклины
 - Кетолиды
 - Оксазолидиноны
- Эффективность терапии достигается при $\text{ПФК/МПК} > 125$, $\text{C}_{\text{max}}/\text{МПК} > 8-10$

ДОПУСТИМО ОДНОКРАТНОЕ ВВЕДЕНИЕ
ВСЕЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ ЭТИХ ПРЕПАРАТОВ

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ (V)

- **Активность АМП снижается со временем в связи с развитием резистентности**

Эволюция

лечения

гонореи

Стрептоцид



Пенициллин



Тетрациклин



Спектиномицин



Ципрофлоксацин



Цефтриаксон

ВИДЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМП (I)

Природная (истинная, первичная):

- Обусловлена отсутствием мишени действия или ее недоступностью для АМП
- Легко прогнозируема
- АМП клинически неэффективны

Примеры:

- *M.pneumoniae* - к β -лактамам АМП
- Коагулаза(-) стафилококки - к ЦС III поколения
- *S.maltophilia* - к большинству известных классов, кроме триметоприма/сульфаметоксазола

ВИДЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМП (II)

Приобретенная (вторичная):

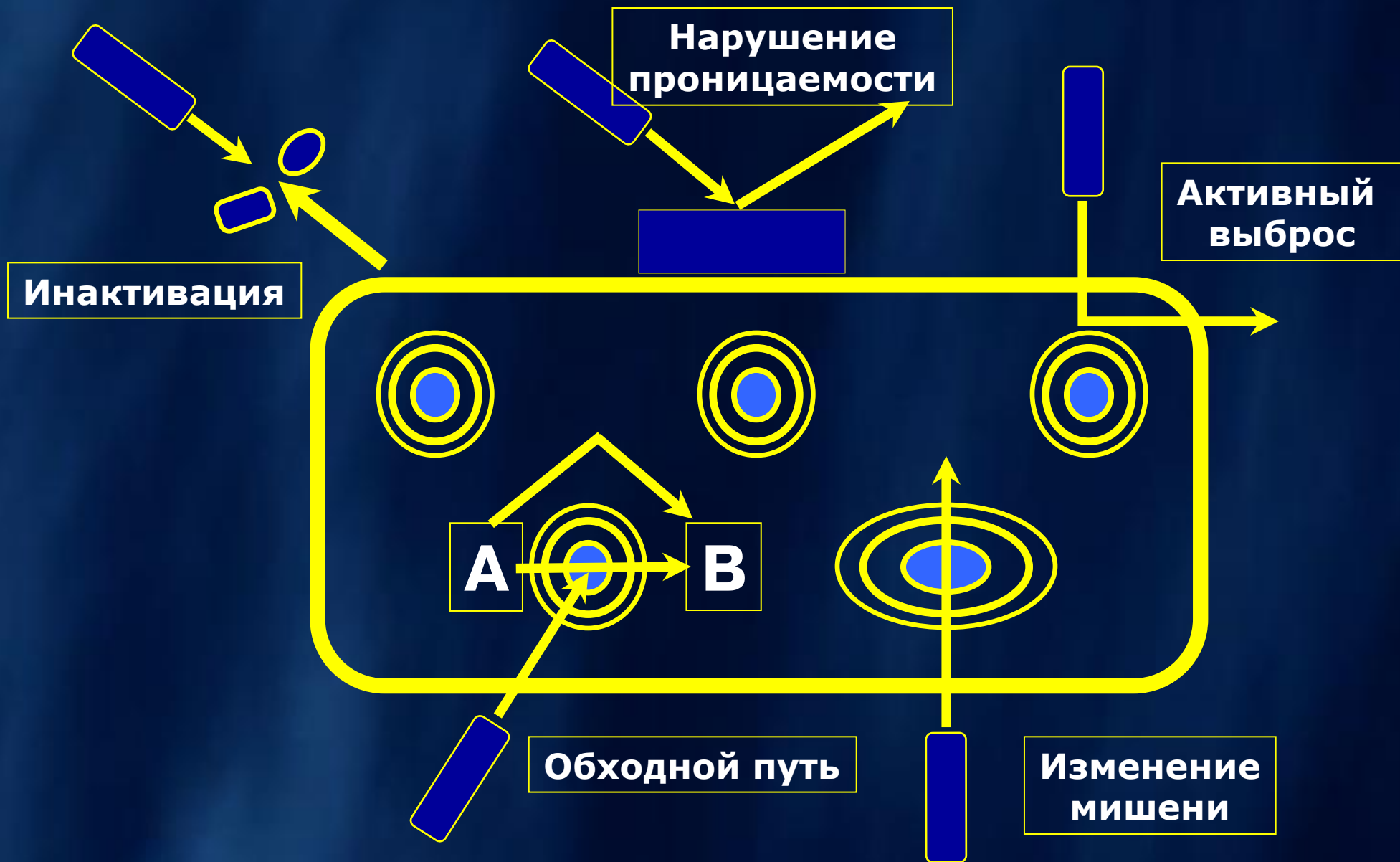
- Свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при концентрациях АМП, подавляющих основную часть микробной популяции
 - Генетически обусловлена
 - Не обязательно приводит к ↓ клинической эффективности АМП

ИСТОЧНИКИ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМП

- Селекция штаммов с природной резистентностью
- Приобретение чужеродной ДНК:
 - Плазмиды
 - Транспозоны и другие мобильные генетические элементы
 - Мозаичные гены
- Мутации



МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМП



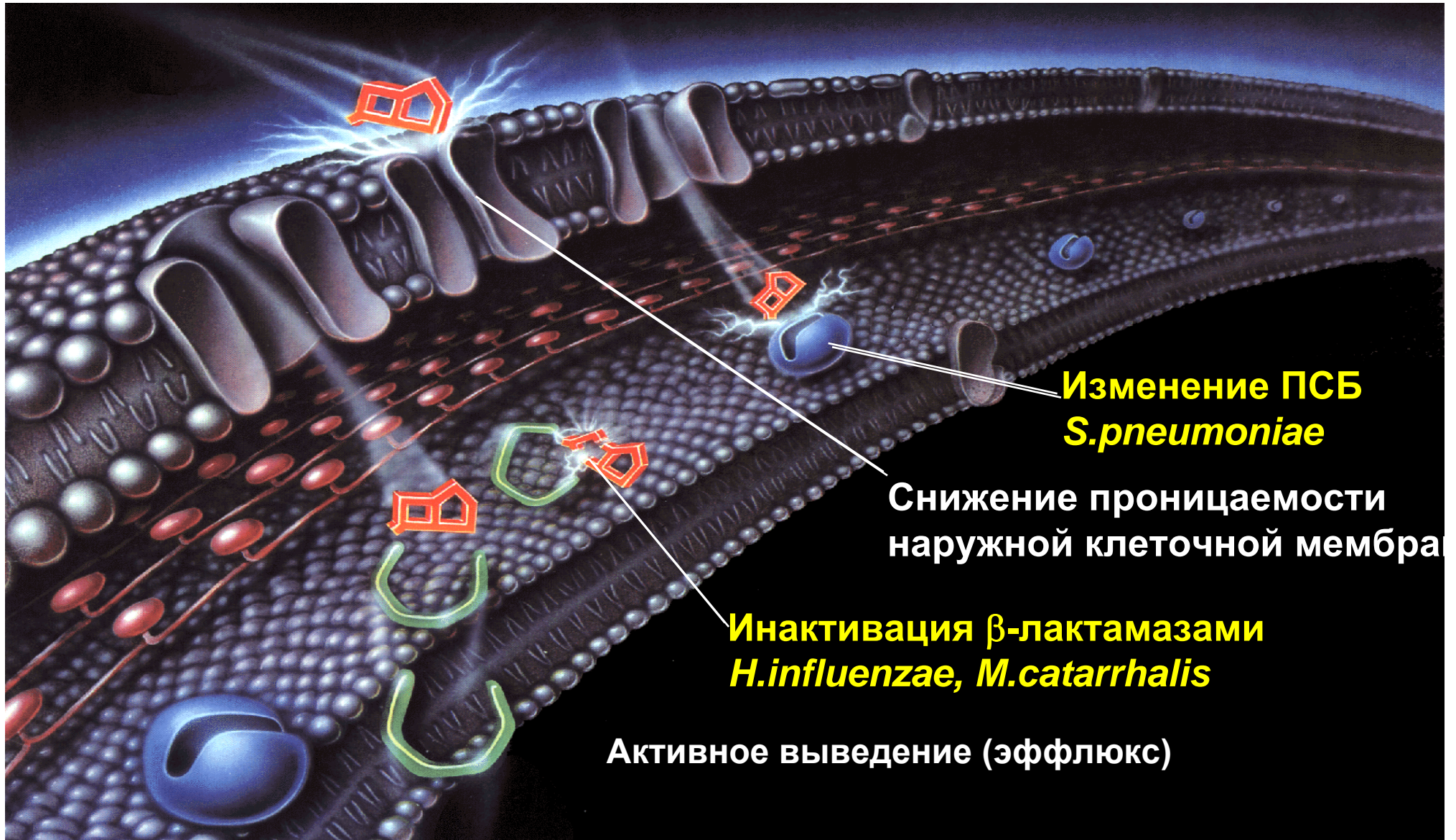
ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ (I)

Антибиотик	Непроницаемость	Ферментная инактивация		Изменение мишени	Обходн. путь	Активн. выброс
		Разр.	Мод.			
Пенициллины	+	+			ПСБ	
Цефалоспорины	+	+			ПСБ	
Карбапенемы	+	+			ПСБ	
Аминогликозиды	+		+	+		
Хинолоны	+			+		+
Тетрациклины			+	+		+
Линкозамиды	+		+	+		

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ (II)

Антибиотик	Непроницаемость	Ферментная инактивация Разр. Мод.	Изменение мишени	Обходн. путь	Активный выброс
Макролиды	+	+	+		+
Гликопептиды	+			+	
Хлорамфеникол	+		+	+	+
Рифампицин			+	+	
Сульфаниламиды	+				+
Триметоприм					+

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К БЕТА-ЛАКТАМАМ

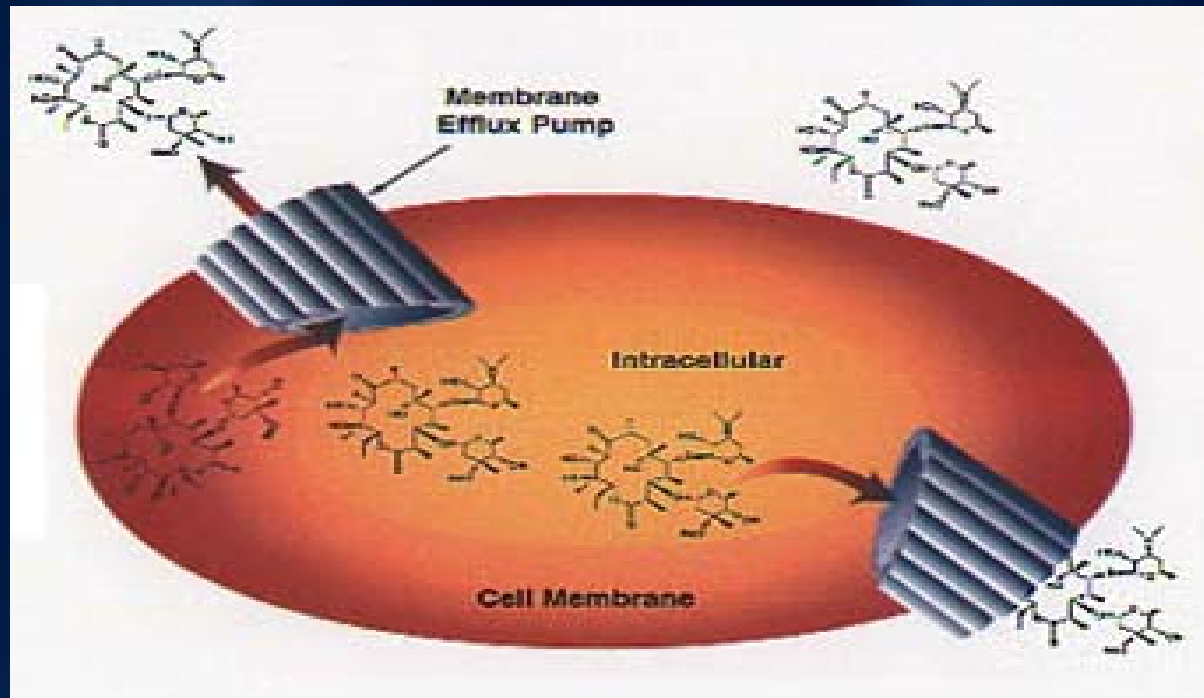


НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ И ИХ СВОЙСТВА

Ферменты	Характеристика
Плазмидные β -лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины кроме метициллина и оксациллина. Чувствительны к ингибиторам.
Плазмидные β -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Чувствительны к ингибиторам.
Плазмидные β -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. Чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные β -лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. Не чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные β -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. Чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные β -лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β -лактамы, включая карбапенемы. Не чувствительны к ингибиторам.
Плазмидные β -лактамазы класса D грамотрицательных бактерий (преимущественно <i>P.aeruginosa</i>)	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. Многие способны также гидролизовать цефалоспорины III поколения. Большинство не чувствительны к ингибиторам.

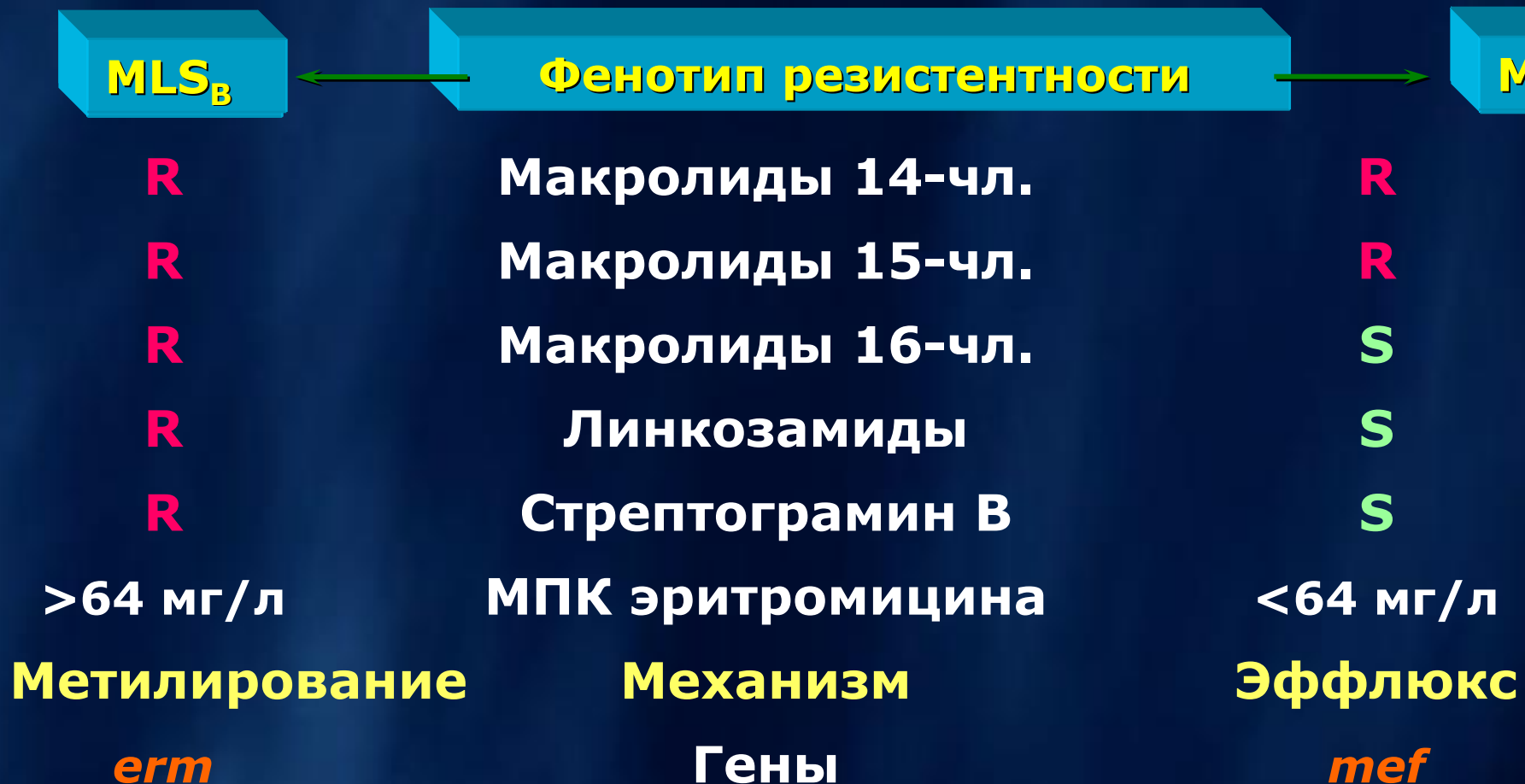
МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К МАКРОЛИДАМ

Активный
эффлюкс



Модификация
мишени
(метилование
рибосомы)

ФЕНОТИПЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *S.pneumoniae* И *S.pyogenes* К МАКРОЛИДАМ ПРИ РАЗНЫХ ГЕНОТИПАХ



НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РОСТА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **Сложности с выбором препаратов для эмпирической терапии**
- **Ухудшение клинических исходов
(↑ летальности, частоты осложнений)**
- **↑ длительности госпитализации и
потребляемых ресурсов**
- **↑ затрат на лечение**

ЭКОНОМИЧЕСКОЕ “БРЕМЯ” ИНФИЦИРОВАНИЯ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

Микроорганизм/ группа	Вид инфекции	Затраты (US\$)	Ссылка
БЛРС(+) vs БЛРС(-) энтеробактерии	Различные (в т.ч. бактериемия)	66590 vs 22231	[1]
MRSA vs MSSA	Бактериемия	26424 vs 19212	[2]
Полирезистентные* vs “обычные” штаммы <i>A.baumannii</i>	Инфицированные ожоги	201558 vs 102983	[3]

БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра; MRSA – метициллинорезистентные штаммы *S.aureus*
MSSA – метициллиночувствительные штаммы *S.aureus*

* Резистентные к пенициллинам, ЦС, цiproфлоксацину, гентамицину, имипенему

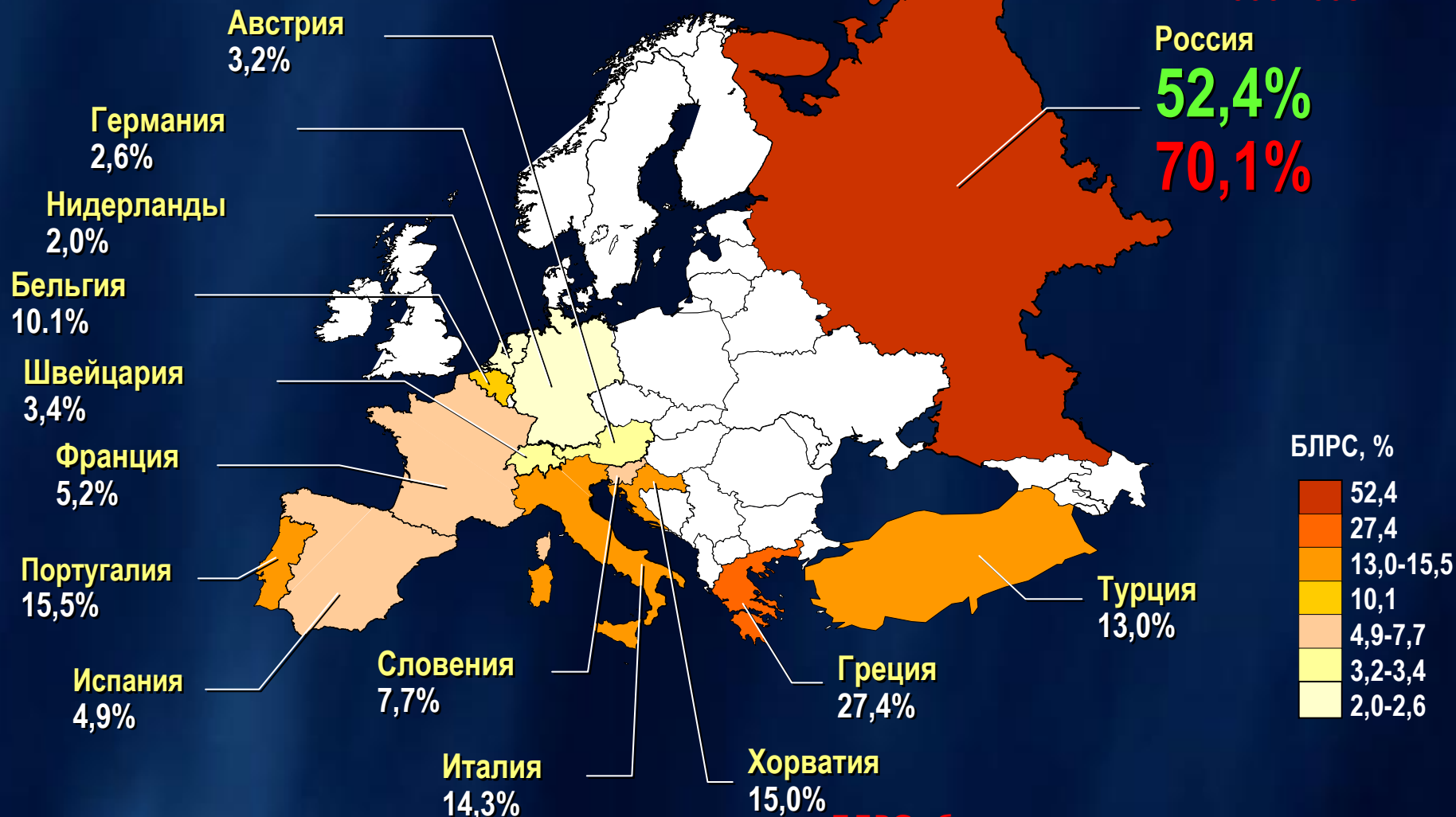
1. Lautenbach E., et al. Clin Infect Dis 2001; 32: 1162-71
2. Cosgrove S.E., et al. Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 166-74
3. Wilson S.J., et al. Am J Infect Control 2004; 32: 342-4

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БЛРС* У ENTEROVACTERIAEAE

PEARLS 2001–2002

РЕЗОРТ 2002-2004**

РЕВАНШ 2006-2008



БЛРС- бета-лактамазы расширенного спектра

* S.K. Bouchillon et al., Int J Antimicrob Agents 2004 (24): 119–24

**M.Edelstein et al., ICAAC, 2004, Washington, Poster: C2-1331

ЧАСТОТА РЕЗИСТЕНТНОСТИ *E. coli* К ФТОРХИНОЛОНАМ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИМП*

ИМП* – Инфекции мочевыводящих путей



- Резистентность *E. coli* при осложненных ИМП, %
- Резистентность *E. coli* при неосложненных ИМП, %

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ АМП

- **Точно поставленный диагноз**
- **Обоснованность применения АМП**
- **Выбор оптимального режима применения АМП (локализация и тяжесть инфекции, индивидуальные особенности пациента, ФК/ФД ЛС)**
- **Определение оптимальной продолжительности антимикробной терапии**

КАКИМИ СВОЙСТВАМИ НЕ ОБЛАДАЮТ АМП?

- **Не снижают температуру**
- **Не обладают анальгезирующим действием**
- **Не заменяют санитарно-эпидемиологических мероприятий и адекватной хирургической техники**
- **Не являются транквилизаторами (для пациентов, их родственников, врачей и администрации ЛПУ)**

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ АМП

- **Точно поставленный диагноз**
- **Обоснованность применения АМП**
- **Выбор оптимального режима применения АМП (локализация и тяжесть инфекции, индивидуальные особенности пациента, ФК/ФД ЛС)**
- **Определение оптимальной продолжительности антимикробной терапии**



Максимально высокая вероятность излечения + минимальный риск селекции резистентности

ДВЕ КОНЦЕПЦИИ ВЫБОРА АМП

Получение
клинического
материала

Оценка его
качества

Идентификация

чувствительность

Клиника

Этиотропная
терапия

Эмпирический
выбор АМП

Время, дни

0

1

2

3-4

4-5

ЭТИОТРОПНАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Целенаправленное применение АМП, активных в отношении установленного возбудителя инфекции:**
 - наиболее рациональный вариант терапии
 - позволяет выбрать АМП с наиболее оптимальным соотношением эффективность/безопасность

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

- Применение АМП до получения сведений о возбудителе инфекционного процесса и его чувствительности к АМП

Эмпирическая терапия



Терапия "вслепую"

Эмпирическая терапия



Назначение АМП широкого спектра

КРИТЕРИИ ВЫБОРА АМП ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- **Активность в отношении ключевых (наиболее вероятных) возбудителей инфекции**
- **Способность преодолевать значимые механизмы вторичной резистентности (локальные данные)**
- **Способность создавать адекватные концентрации в очаге инфекции**
- **Эффективность, подтвержденная в контролируемых клинических исследованиях**
- **Профиль безопасности и удобство применения**
- **Оптимальное соотношение затраты/эффективность**

ВЫБОР АМП ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: ФАКТОРЫ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА (I)

- **Возраст и генетические особенности:**

- этиология инфекций
- фармакокинетика, риск лекарственных взаимодействий

- **Предшествующий прием АМП:**

- гиперчувствительность
- риск инфицирования АБ резистентными возбудителями

- **Место возникновения инфекции:**

- внебольничные
- нозокомиальные
- связанные с оказанием медицинской помощи



ВЫБОР АМП ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: ФАКТОРЫ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА (II)

- **Локализация инфекции:**

- инфекции в "забарьерных органах"
- наличие инородных тел (шунты, искусственный сустав)
- локусы с плохим кровоснабжением (абсцесс)

- **Тяжесть инфекции:**

- выбор места лечения
- сроки начала терапии
- путь введения АМП (внутри, внутривенно)

- **Сопутствующие заболевания/состояния:**

- функция почек и печени
- хронич. сопут. заболевания, иммунодефицит
- беременность, лактация



КОНЦЕПЦИЯ СТУПЕНЧАТОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Характеристика перорального АМП

Тот же, что и
парентеральный
АМП, высокая
биодоступностью

Амоксициллин/клавуланат
Спирамицин, Азитромицин
Кларитромицин
Цефуроксим
Левифлоксацин
Моксифлоксацин

Другой АМП
со схожим спектром
и механизмом, высокой
биодоступностью

Цефотаксим → Амокси/клавуланат
Цефтриаксон → Амокси/клавуланат
Ампициллин → Амоксициллин
Эритромицин → Кларитромицин и др.

ПРЕИМУЩЕСТВА СТУПЕНЧАТОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ



- ↓ риск постинъекционных осложнений
- ↓ длительности госпитализации
⇒ профилактика нозокомиальных инфекций
- ↓ затрат на лечение
- ↑ качества жизни пациента

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

- **Основной метод – динамика клинических симптомов/признаков, лабораторных данных**
- **Эффективность эмпирической терапии оценивается через 48 ч ⇒ продолжается или пересматривается**
- **Преждевременная отмена эмпирической АМТ – документированная неэффективность, НЛР, ЛС с ограничениями по длительности (аминогликозиды)**

ВОПРОСЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- 1. Есть ли инфекция?**
- 2. Действительно ли пациент получал антибиотик?**
- 3. Не слишком ли поздно назначен антибиотик?**
- 4. Правильно ли выбран АМП и режим применения (доза, длительность, путь введения)?**
- 5. Нет ли нерациональных комбинаций АМП (антагонизм) и значимых лек. взаимодействий?**
- 6. Нет ли суперинфекции?**
- 7. Не нужна ли хирургическая помощь?**

