

# Карбапенемы

Признак	Имипенем	Меропенем	Эртапенем
Показания Стартовая эмпирическа яя АБ терапия	ИНДП ИМВС ИАИ ИВЗОМТ Бак. Септицемия Инф.костей и суставов Периоперацион ная АБпроф. в колопроктолог ии	Пневмония, НП ИМВС ИАИ ИВЗОМТ ИКМТ Менингит Бак.септицемия Фебрильная нейтропения	ИАИ ИКМТ ВП ИМВП ИВЗОМТ Бак.септицемия

# Дорипенем

Доказано самый активный в отношении *P.aeruginosa*, с наименьшим потенциалом формирования резистентных штаммов *P.aeruginosa*.

Стабильность раствора составляет 8 часов.

Доказана фармакоэкономическая эффективность по сравнению с меронемом.

Показания:

- НП, вкл. ВАП,
- Осложненные ИАИ
- Осложненные ИМВС + бактериемия

Противопоказания: дети до 18 лет, Беременность С

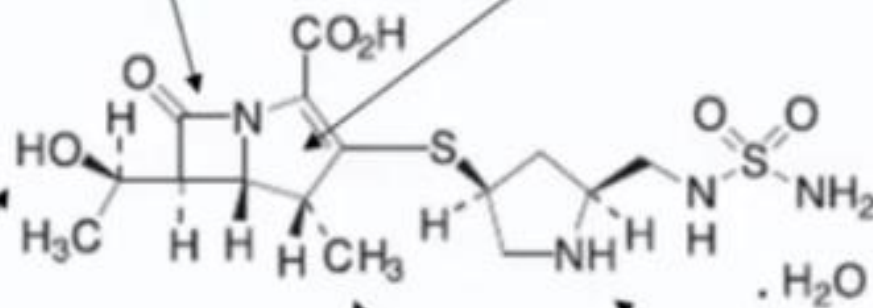
ПЭ: головная боль, флебит, тошнота, очень редко нейтропения

Доза 500 мг 3 р/сут в/в 1-4 часа

# Особенная структура молекулы

$\beta$ -лактамное кольцо –  
бактерицидное действие  
за счет подавления синтеза  
клеточной стенки

Карбапенемное кольцо –  
расширение спектра и  
повышение активности



Транс- $\alpha$ -1-гидроксиэтил-  
замещающая группа –  
стабильность к действию  
большинства  $\beta$ -лактамаз,  
включая БЛРС

1- $\beta$ -метильная боковая цепь –  
устойчивость к гидролизу  
почечной дегидропептидазой-1

Сульфамоилямнометил-  
пирролидилтиогруппа –  
высокая активность  
в отношении *P.aeruginosa*  
и других НФБ



# Фармакокинетика/фармакодинамика

Активность широкого спектра против Грам+ и Грам- аэробных и анаэробных микроорганизмов  
Стабилен к  $\beta$ -лактамазам широкого спектра и другим распространенным  $\beta$ -лактамазам

Низкая частота селекции резистентных мутантов *in vitro*

Период полувыведения около 1 часа

Высокое достижение иррадикации возбудителя при 500 мг дозировке Дорипенема

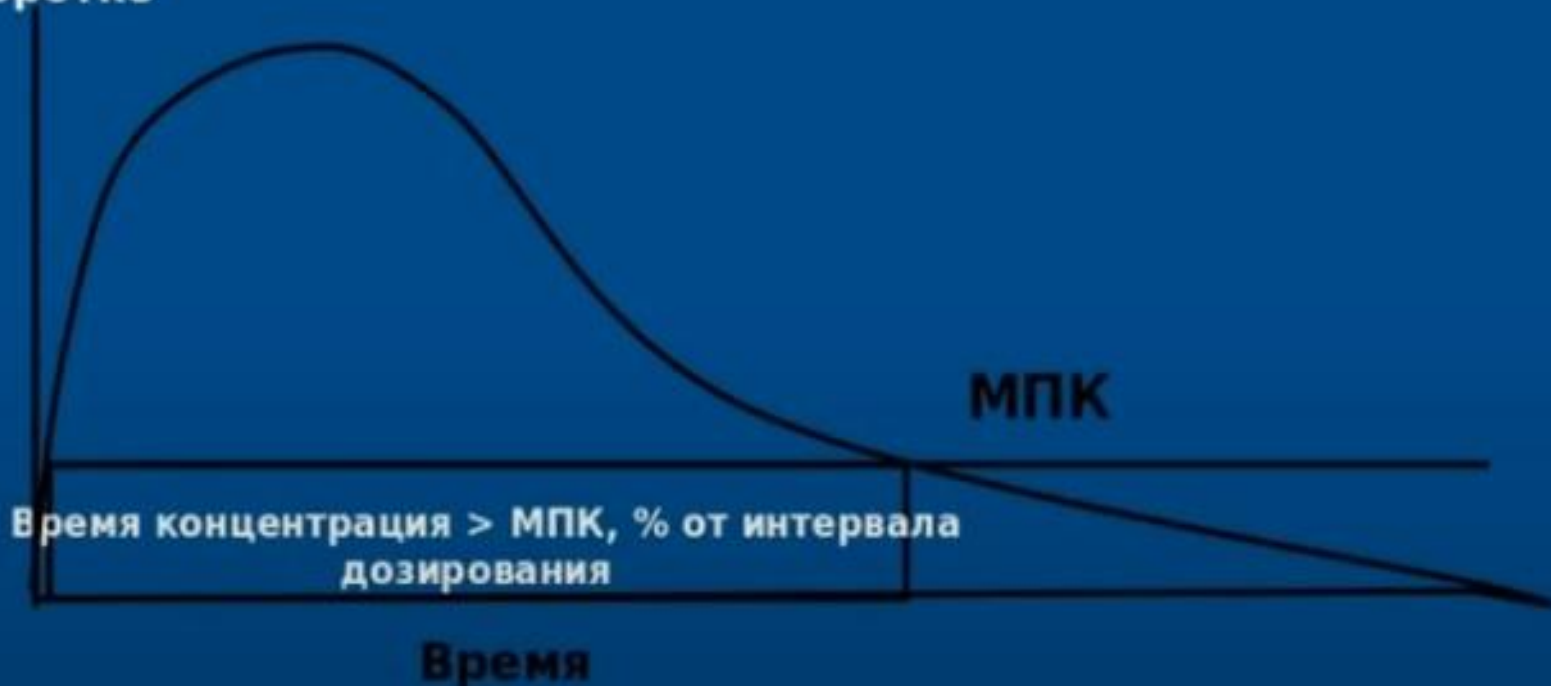
4-часовые инфузии увеличивают достижение цели для микроорганизмов с более высокими МИК (минимальные ингибирующие концентрации)

Элиминируется почками

# Взаимосвязь между фармакокинетикой и МПК

Предиктор эффективности бета-лактамов  $T > \text{МПК} \approx 40\%$

Концентрация в сыворотке





# Дорипрекс обладает благоприятным профилем стабильности после разведения<sup>1-3</sup>

Стабильность позволяет осуществлять более длительные инфузии

	Растворитель	Длительность стабильности (часов)	
		Комнатная температура	2°-8°C (хранение в холодильнике)
<b>ДОРИПРЕКС™</b>	Нормальный физраствор	8	24
<b>Имипенем</b>	Нормальный физраствор	4	24
<b>Меропенем</b>	Нормальный физраствор	4	24
<b>ДОРИПРЕКС™</b>	<b>5% декстроза</b>	<b>4</b>	<b>24</b>
<b>Имипенем</b>	5% декстроза	4	24
<b>Меропенем</b>	5% декстроза	1	4

<sup>1</sup> После разведения суспензии нормальным физраствором или 5% декстрозой, раствор ДОРИБАКСа™, которые хранятся при контролируемой комнатной температуре или в холодильнике, необходимо использовать в сроки, указанные в таблице выше.

<sup>2</sup> в пластиковых мешках для в/в инфузий

1. DORIBAX™ (дорипрекс для инъекций) [Документы по инструкции, одобренные FDA и EMA]

2. Meropenem V.V. (меропенем для инъекций) [Prescribing Information], AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE

3. Plorizan® V.V. (меропенем и декстроза для инъекций) [Prescribing Information], Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ

# Новые АБП для лечения инфекций, вызванных резистентными

## Грам«-» возбудителями (в стадии разработки)

Название	Тип	Статус	Преимущества	Предосторожности
Имипенем-МК-7655	Карбапенем-ИБЛ	II фаза КИ	Используется хорошо зарекомендовавший себя карбапенем <sup>2</sup>	МБЛ-продуценты резистентны <sup>2</sup>
Эравациклин (TR-434)	Тетрациклин	III фаза КИ	Активен в отношении Enterobacteriaceae КРС-продуцентов или продуцентов других карбапенемаз <sup>2</sup>	Эффективность тетрациклинов при тяжелых инфекциях является спорной <sup>2</sup>
Плазомицин (А	Аминогликозид	III фаза КИ	Активен в отношении ферментамиг	Действие КРС в KpnAcs <sup>2</sup>
<p>'Авибактам ... вероятно является самым перспективным экспериментальным ингибитором...с превосходной активностью в отношении практически всех сериновых β-лактамаз' (Tzouveleki et al. 2012)<sup>7</sup></p>				
Меропенем + RPX7009 (Карбаванс)	Карбапенем + боронатный ИБЛ	III фаза КИ	Повышенная активность по сравнению с монотерапией меропенемом в отношении представителей семейства Enterobacteriaceae, включая КРС-	Полные цитаты в материалах по RPX7009 + биапенем <sup>4,5,6</sup> По RPX7009 + меропенем доступны только данные тезисов <sup>3</sup>



# Новые АБ препараты для терапии жизнеугрожающих инфекций

## Цефтазидим-авибактам

**Цефтазидим (известный цефалоспорин)**  
**Авибактам (новый ингибитор  $\beta$ -лактамаз)**

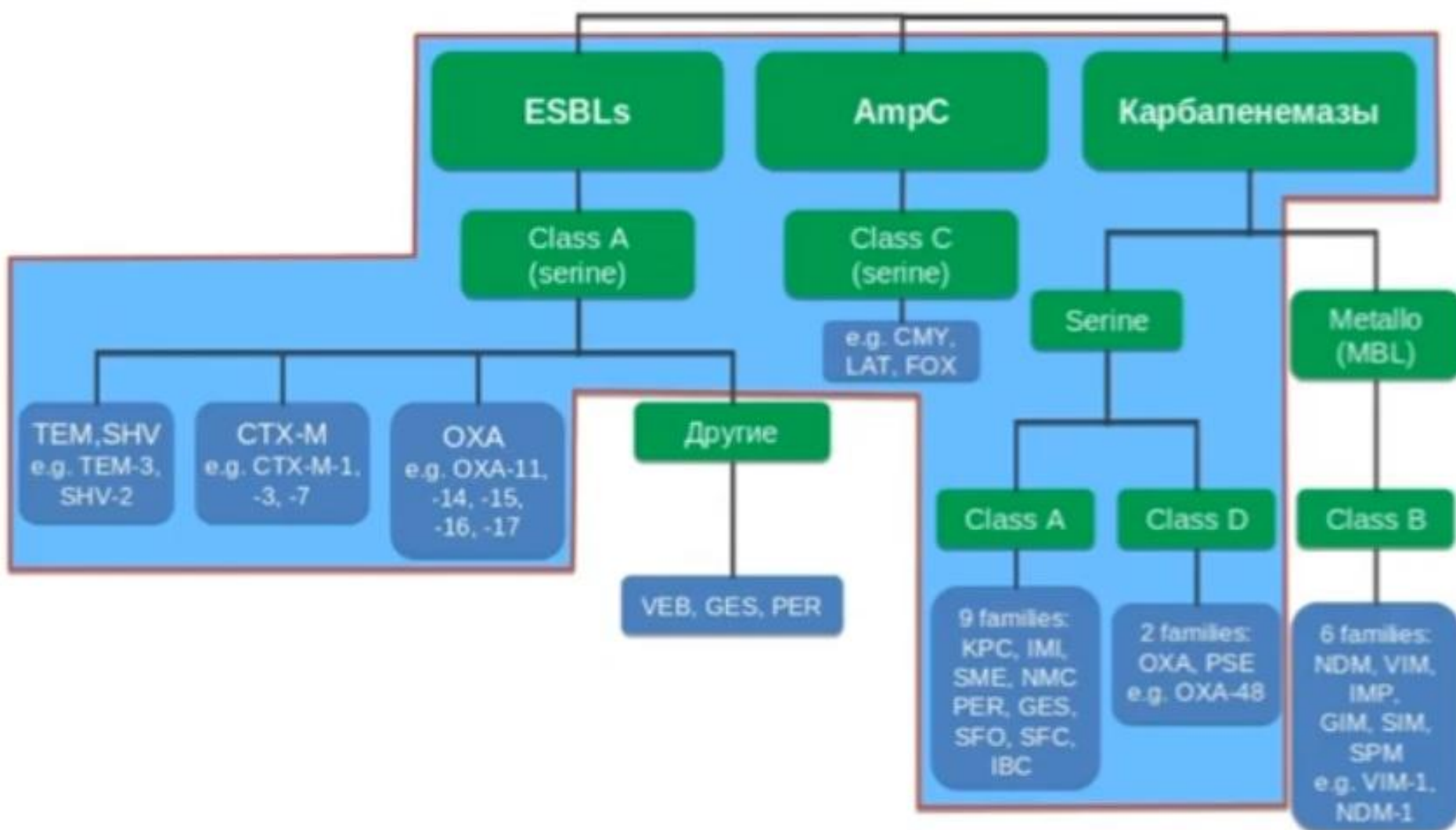
**Цефтазидим** – активен в отношении ГОБ, в том числе *P.aeruginosa*, легко подвергается гидролизу БЛРС, бета-лактамазам класса С и карбапенемами.

**Авибактам** – в отличие от ингибиторов бета-лактамаз I поколения (клавулановой кислоты, сульбактама и тазобактама), не является бета-лактамым производным.

1. Эффективность в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов *Enterobacteriaceae*, AmpC синегнойной палочки и энтеробактерий, продуцентов KPC и OXA - 48, но не MBL
  2. Способность, в отличие от «классических» ингибиторов беталактамаз, необратимо связывающихся с молекулой фермента, авибактам связывается с беталактамазами обратимо и обладает способностью к восстановлению исходной структуры молекулы, что позволяет одной молекуле авибактама инактивировать несколько молекул ферментов\*.
  3. Способность связываться не только с молекулами беталактамаз, но и с ПСБ некоторых бактерий: *E. coli* и *Haemophilus influenzae*, *P. Aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*\*\*.
- Это объясняет активность цефтазидима/авибактама в отношении некоторых видов бактерий, на которые цефтазидим практически не действует.



# *In vitro* активность цефтазидима/авибактама в отношении различных бета-лактамаз

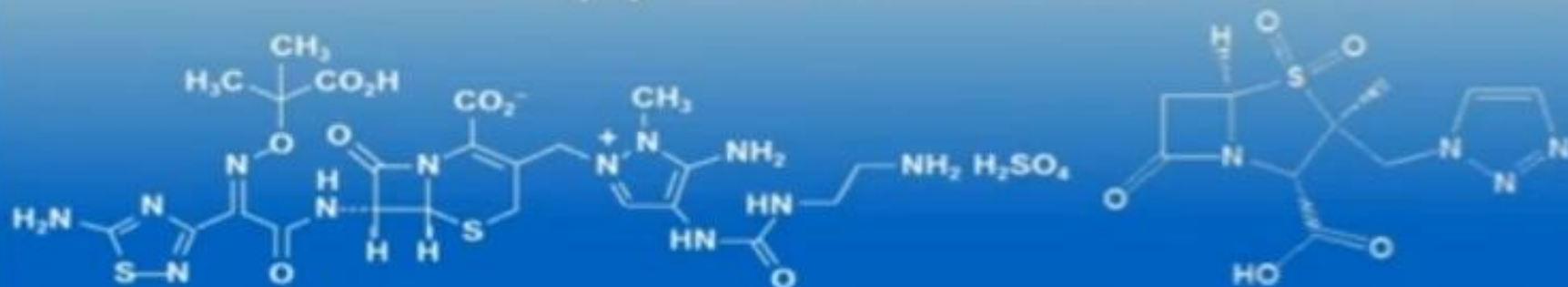


# Показания к применению

- У взрослых для лечения:
- осложненных интраабдоминальных инфекций (оИАИ)
- Осложненных инфекций мочевых путей (оИМП), включая пиелонефрит
- Нозокомиальной пневмонии (НП), в том числе вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП)
- Инфекций, вызванных аэробными ГОБ у пациентов с ограниченным выбором АМП.

# Цефтолозан/тазобактам: обзор

## Цефтолозан/тазобактам



### Цефтолозан

- Новый антипсевдомонадный цефалоспорин
- Бактерицидный механизм действия
- Ингибирует синтез клеточной стенки (путем инактивации основных пенициллин-связывающих белков)
- Обладает активностью *in vitro* в отношении микроорганизмов *Pseudomonas* с определенными механизмами резистентности (дефицит порина, эффлюксные мутации и выработка AmpC  $\beta$ -лактамазы)

### Тазобактам

- Хорошо изученный ингибитор  $\beta$ -лактамаз
- Ингибирует определенные  $\beta$ -лактамазы класса A и некоторые класса C
- Защищает цефтолозан от гидролиза благодаря активности в отношении энтеробактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БЛРС)
- Отсутствует активность в отношении металло- $\beta$ -лактамаз, *Klebsiella pneumoniae*, вырабатывающих карбапенемазы, и устойчивых к карбапенемам энтеробактерий



# Механизм действия цефтолозана

Цефтолозан — это сильный ингибитор пенициллин-связывающего белка (ПСБ), обладающий более высоким сродством, чем цефтазидим ко всем ПСБ (1b, 1c и 3) бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, имеющих важное значение для синтеза клеточной стенки, репликации клеток и жизнеспособности микроорганизмов

ПСБ	МПК <sub>50</sub> цефтолозана (мг/л) ± СО
1b	0,07 ± 0,01
1c	0,64 ± 0,17
2	1,36 ± 0,56
3	0,02 ± 0,007
4	0,29 ± 0,05
5/6	> 2
МПК (мг/л) для штамма <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1	0,5

Moya B et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3933–3937.

МПК = минимальная подавляющая концентрация на 50%; ПСБ = пенициллин-связывающий белок; СО = стандартное отклонение.

# Механизм действия тазобактама

Тазобактам расширяет охват действия цефтолозана *in vitro* до определенных БЛРС-продуцирующих энтеробактерий<sup>1,2</sup>

- Тазобактам обладает дозозависимой активностью в отношении широкого спектра плазмид-опосредованных  $\beta$ -лактамаз
- Тазобактам не обладает значимой активностью в отношении металло- $\beta$ -лактамаз, карбапенемаз *Klebsiella pneumoniae* или ферментов класса D

**Ингибирующая активность ингибиторов  $\beta$ -лактамазы в отношении различных  $\beta$ -лактамаз**

	Фермент $\beta$ -лактамазы					
	AmpC	CTX-M	SHV	TEM	KPC	MBL
Сульбактам <sup>3</sup>	-/+ <sup>a</sup>	+	+	+	-	-
Клавулановая кислота <sup>4,5</sup>	-	+	+	+	-	-
Тазобактам <sup>3</sup>	-	+	+	+	-	-

Авибактам<sup>6</sup> устойчиво ингибирует энтеробактерий устойчиво ингибирует под действием сульбактама, хотя виды *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp. и *Proteus* spp. не имеют хромосомных генов *bla*<sub>AmpC</sub>

– = Отсутствие ингибирующей активности; + = Ингибирующая активность.

БЛРС =  $\beta$ -лактамаза расширенного спектра; KPC = карбапенемаза *Klebsiella pneumoniae*; MBL = металло- $\beta$ -лактамаза.

1. Livermore DM et al. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1972–1974. 2. Moyá B et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3933–3937. 3. Drawz SM, Bonomo RA. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:160–201. 4. Jacoby GA, Muñoz-Price LS. *N Engl J Med* 2005;352:380–391. 5. Shahid M et al. *Crit Rev Microbiol* 2009;35:81–108. 6. Zhanel GG et al. *Drugs* 2013;73:159–77.

# Что выделяет цефтолозан/тазобактам среди прочих препаратов? Активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa*

Устойчивость в отношении обычных механизмов резистентности *P. aeruginosa*, включая утрату порина наружной мембраны (OprD), хромосомный ген AmpC и регулирование эффлюксных насосов (MexXY, MexAB)

Механизмы резистентности	Утрата OprD	$\beta$ -лактамазы	Эффлюксный насос	Эффлюксный насос
	OprD	AmpC	MexXY	MexAB
Цефтолозан	●	●	●	●
Меропенем	◐	●	○	◐

Таблица взята у Castanheira M, et al. 2014

○ Активность значительно снижена >> ● Активность сохраняется

OprD = порин наружной мембраны.

Castanheira M et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:6844–6850.



## Цефтолозан/тазобактам

- Цефтолозан относится к классу цефалоспоринов. Проявляет бактерицидную активность путем связывания с пенициллин-связывающими белками, приводя к подавлению синтеза клеточной стенки бактерии и гибели клеток
- Тазобактам представляет собой  $\beta$ -лактам, структурно связанный с пеницилинами. Он является ингибитором многих  $\beta$ -лактамаз молекулярного класса А, включая ферменты CTX-M, SHV и TEM

# Анти MRSA препараты

# Клиническая интерпретация резистентности к оксациллину

Результат бактериологического  
исследования

Микроорганизм: *Staphylococcus aureus*

Оксациллин R

Цефазолин R

Цефтриаксон R

Имипенем R

Гентамицин R

Линкомицин R

Ванкомицин S



# Альтернативные препараты для лечения инфекций вызванных MRSA

## Даптомицин

- Концентрационно – зависимый киллинг
- Бактерицидный
- 1 р/сутки

## Линезолид

- Бактериостатик
- 2 р/сутки

## Тедизолид 1 р/сут

## Цефтаролин

- Бактерицидный
- 2 р/сутки

## Телаванцин

- Концентрационно – зависимый киллинг
- Бактерицидный
- 1 р/сутки

# Ванкомицин - история

- Начало применения – 1958 г.
- Получен из ила (о. Борнео)
- Первые промышленные препараты – низкая степень очистки (аллергия, местное действие, нефротоксичность)
- Развитие технологии очистки – снижение токсичности
  
- *За полвека применения резистентность возросла незначительно*



**Рисунок 47.4.** Действие ванкомицина на синтез клеточной стенки бактерий. Ванкомицин обладает высоким сродством к концевым аминокислотным остаткам (D-Ала—D-Ала) субъединицы пептидогликана — основного компонента клеточной стенки. Связываясь с этими аминокислотными остатками, препарат препятствует отсоединению субъединицы от переносчика, нарушая их объединение в макромолекулу пептидогликана. Устойчивость к ванкомицину обусловлена ферментом, изменяющим строение субъединиц пептидогликана так, что препарат перестает связываться с ними.



# Ванкомицин - спектр действия

- *S. aureus* (включая MRSA)
- Коагулазо-негативные стафилококки – КНС (включая MRSE)
- Стрептококки (группы А, В, С, D, G)
- *Clostridium* spp.
- *Actinomyces* spp.
- *Listeria* spp.
- *Corynebacterium* spp.
- *Bacillus* spp.

*Основная цель применения ванкомицина –  
подавление роста стафилококков и энтерококков,  
устойчивых к другим антибиотикам*

# Стафилококки

## ■ *S. aureus*

- Раневые инфекции
- Инфекции КМТ
- Пневмония
- Эндокардит
- Остеомиелит
- Инфекции МВП, ЦНС

## ■ *S. epidermidis* (КНС)

- Инфекции катетеров и протезных устройств (биопленки)
- Бактериемия у иммунокомпрометированных больных
- Эндокардит
- Остеомиелит
- Инфекции МВП

*Стафилококки делятся на:*

*оксациллин (метициллин)чувствительные (OSSA, MSSA) и оксациллин (метициллин) резистентные (ORSA, MRSA)*

## Инфекции, вызванные КНС (эпидермальный стафилококк)

1. В основном - госпитальные
2. Более 80% инфекций устойчивы к бета-лактамам и, как минимум, трем другим антибиотикам (полirezистентность)
3. Частая причина инфекций катетеров и протезных устройств
4. Постепенное прогрессирование инфекции
5. Необходима АБ-терапия + удаление устройства

*Коагулазонегативные стафилококки (КНС) обычно чувствительны к ванкомицину.*

*Предотвращаются повторные эпизоды инфекций, связанные с образованием биопленок*



# Энтерококки

- *S. faecalis*, *S. faecium*
- У здоровых людей – комменсалы
- Этиологически значимы: тяжелые больные, нарушенный иммунитет
- Природно устойчивы к цефалоспорином
- Ряд штаммов устойчив к аминопенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам
- В России ванкомицинустойчивые штаммы не зарегистрированы (на Западе – описаны)

*Ванкомицин активен в отношении устойчивых энтерококков (например, при инфекционном эндокардите (ИЭ))*

# Фармакокинетика

С макс 63 мг/л

T<sub>1/2</sub> – 4-6 часов, у новорожденных 6-10 ч, до 1 года 4 часа, после 1 года – 2-3 часа

75% выводится клубочковой фильтрацией

Объем распределения – 0,3 – 0,43 л/ кг

Связь с белками 55%

Не метаболизируется

Проникновение в плевральную, перикардальную, синовиальную, перитонеальную жидкости, в мочу.

Через ГЭБ вне патологии проникает плохо, при воспалении – достигает бактерицидных концентраций.

Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Плохо адсорбируется при приеме внутрь, не проникает в системный кровоток.



# Ванкомицин - показания к применению

*Тяжелые, угрожающие жизни инфекции, вызванные  
грам-положительными микроорганизмами, резистентными  
к прочим антимикробным препаратам,  
а также у пациентов с известными аллергическими реакциями на  
пенициллины и цефалоспорины.*

## ■ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ

- Бактериальный эндокардит
- Сепсис
- Остеомиелит
- Инфекции НДП (пневмония)
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции ЦНС

## ■ ЭНТЕРАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ

- Стафилококковый энтероколит
- Псевдомембранозный колит



# Противопоказания

1. Повышенная чувствительность к ванкомицину;
2. Неврит слухового нерва

**С осторожностью**

Нарушение слуха в анамнезе, почечная недостаточность

**Беременность и лактация**

Кат В, грудное вскармливание следует прекратить

## Ванкомицин – нежелательные эффекты

- Нефротоксичность, ототоксичность (опаснее – в комбинации с аминогликозидами, амфотерицином)
- Аллергические реакции (синдром «красного человека») – у препаратов первых выпусков
- Местно-раздражающее действие (тромбофлебит) - правильное разведение, чередование мест инъекций
- При быстром введении – гипотония (*вводить 0,5 - 1 г в течение часа*)
- Изредка – лейкопения, тромбоцитопения

## Ванкомицин – дозирование

- Взрослые с нормальной функцией почек:  
внутривенно 0,5 – 1 г 2 раза в день; внутрь –  
0,125 г через 6 часов 2000 г/сут внутрь
- При нарушенной функции почек: коррекция  
дозы внутривенно в соответствии с клиренсом  
креатинина
- Дети (старше 1 месяца): внутривенно 40 мг/кг,  
до 1 месяца – 10-15 мг/кг



## Биопленки

- Формируют > 90% видов бактерий
- Катетеры, импланты, шовный материал
- Биологические поверхности (брюшина, плевра, нагноившаяся рана)

## Биопленки

- Колонии микроорганизмов, образующиеся на катетерах, протезах, слизистых оболочках и т.п.
- Общая основа – выделяемый микробами гликокаликс
- У микробов в составе биопленки снижен метаболизм, потребление питательных веществ
- Снижена доступность и эффективность антибиотиков

*За счет размножения в отдельных участках (или отрыва) микробы поступают в кровоток (планктонная форма) и являются причиной рецидивов инфекции*




# ПРОНИКНОВЕНИЕ В БИОПЛЕНКИ

Таблица.- Результаты сравнительного изучения антибиотикорезистентности планктонных и биопленочных бактерий

Микроорганизмы	Антибиотик	В жидкой среде, МИК, мкг/мл	Биопленка, МИК, мкг/мл
S. aureus	Ванкомицин	2	20
E. coli	Ампициллин	2	512
P. pseudomallei	Цефтазидин	8	800
S. sanguis	Доксициклин	0,063	3, 15

*Annals of Mechnikov Institute, N 1, 2013*  
[www.imiamn.org.ua/journal.htm](http://www.imiamn.org.ua/journal.htm)



Фторхинолоны (в т.ч. ципрофлоксацин) относятся к АБ препаратам, хорошо проникающим в биопленки

ФХ блокировали образование биопленок, значительно снижали их биомассу и число КОЕ



# Даптомицин (кубицин)

Циклический липопептид в присутствии ионов  $Ca^{2+}$  связывается с клеточной мембраной, вызывая ее деполяризацию, что способствует стремительному ингибированию синтеза белка, ДНК и РНК и гибели клетки с незначительным лизисом – бактерицидная активность

Спектр активности Гр + аэробы и анаэробы

Равновесная С – 3 дня

Объем распределения 0,1 л/кг – внеклеточное пространство и кровяное русло, плохо через ГЭБ и ПБ

Связь с белками 90%

Не метаболизируется с участием ферментов цитохром Р 450

Элиминация 78% с мочой, 50% в неизмененном виде

Необходима коррекция при ПН ( $T_{1/2}$  ув в 2-3 раза)

Активность в отношении биопленок

# Даптомицин (кубицин)

**Показания:**

**ОИКИМТ (инфекции протезированных суставов)**

**Бактериемия, вызванная *S.aureus*, в т.ч. Бакэндокардит, инфекции ликворных шунтов, КАИ**

**Противопоказания:**

**Гиперчувствительность, дети до 18 лет**

**Беременность В**

# Даптомицин (кубицин)

## Безопасность

Суперинфекция

Тромбоцитопения, анемия

Анорексия, гипергликемия

Суправентрикулярная тахикардия,  
экстрасистолия

Желтуха

Миозит, мышечная слабость, артралгия,  
рабдомиолиз у в КФК

Нарушение функции почек



# Линезолид (Зивокс)

Оксазолидинон

Селективно ингибирует синтез белка за счет связывания с 70 S единицы рибосом

Бактериостатик

Активен в отношении Гр+ аэробных и анаэробных бактерий

С макс 2 часа, биодоступность 100% при приеме внутрь, стационарная С на 2-3 сутки приема

Объем распределения 40-50 л, связь с белками 31%

Не метаболизируется изоферментами цитохрома Р450

Выводится на 85% с мочой

В возрасте свыше 65 лет, у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени ФК не меняется.

При почечной недостаточности любой тяжести коррективировки дозы не требуется

# Линезолид

## Показания

*Стафилококковые и пневмококковые инфекции при резистентности к другим препаратам:*

- Инфекции нижних дыхательных путей
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Энтерококковые инфекции, вызванные ванкомицинрезистентными штаммами *E. faecalis* и *E. faecium*

# **Линезолид.**

## **Нежелательные реакции**

**Инфекции: кандидоз**

**Боли в животе, метеоризм, диарея.**

**Обратимая анемия, лейкопения,  
тромбоцитопения, панцитопения**

**Анафилаксия**

**Нейропатия зрительного нерва,  
приводящего к потере зрения**

**Беременность - С**



# **Тедизолид (Сивекстро)**

**Новый оксазолидинон**

**T макс 1,2 часас**

**Связь с белками 70-90%**

**Объем распределения 67-80 литров**

**Не метаболизируется ферментной системой цитохром Р450 (нет взаимодействий)**

**82% - через печень**

**Период выведения 96 часов**

**Коррекция дозировки не требуется при почечной и печеночной недостаточности**

**Дети до 18 лет п/п**

**Бер-ть С**

**Показания: ИКМТ 1 раз в сутки**

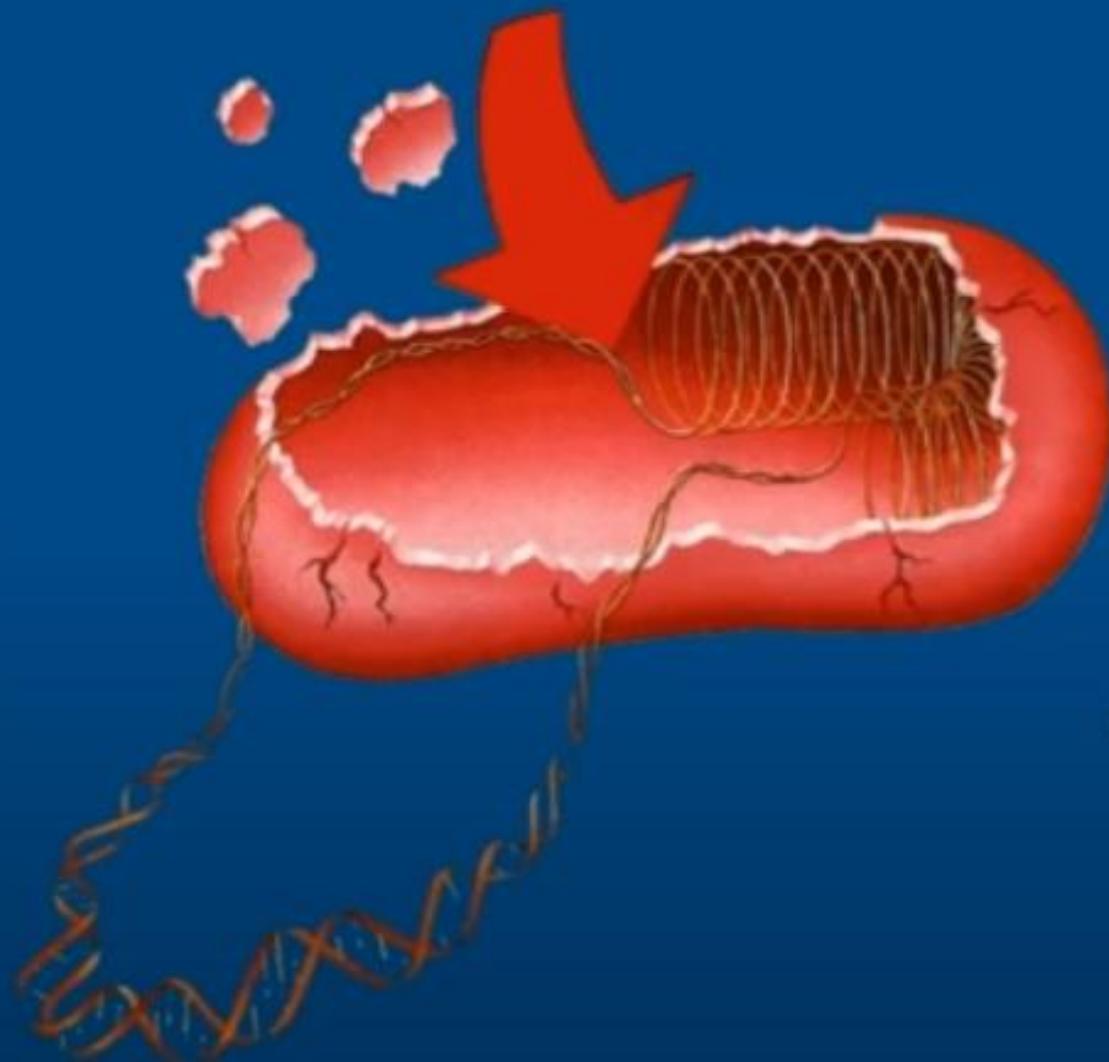
# "ЭВОЛЮЦИЯ" ХИНОЛОНОВ

2000



1950

# ХИНОЛОНЫ - МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

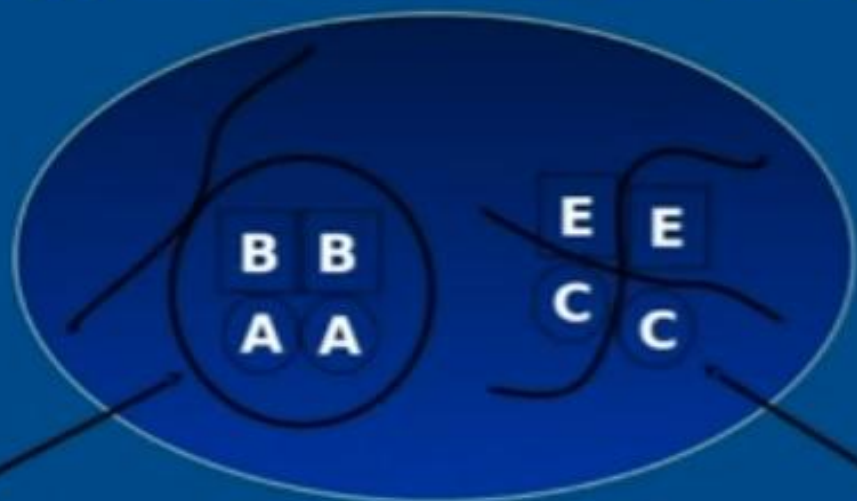


1. Ингибирование ДНК-гиразы, фермента, который вызывает "суперспирализацию" цепей ДНК

2. Дестабилизация бактериальной хромосомы



# МИШЕНИ ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ



## ДНК-гираза

*E.coli*

*P.aeruginosa*

*H.pylori*

*S.pneumoniae*

(в зависимости от фторхинолона)

Норфло-  
Ципро-  
Пефло-  
Офло-?

## Топоизомераза IV

*S.aureus*

*Enterococcus* sp

*S.pneumoniae*

(в зависимости от фторхинолона)

Левоспарфло-  
Мокси-

# КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ

Поколение	Препарат	Спектр активности
I – нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота Оксолиниевая кислота Пипемидовая кислота	Г(-) флора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i> )
II – «грамотрицательные» фторхинолоны	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Пефлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин	Г(-) флора, <i>S.aureus</i> , низкая активность против <i>S.pneumoniae</i> и атипичных возбудителей
III – «респираторные» фторхинолоны	Левифлоксацин Спарфлоксацин	Г(+), Г(-), атипичные возбудители
IV – «респираторные» + «антианаэробные» фторхинолоны	Моксифлоксацин	Г(+), Г(-), атипичные возбудители + высокая активность против анаэробов

# Фторхинолоны

	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин
<b>П</b>	ИВДП ИНДП (Гр- и атипичные) И среднего уха	ВП Осл.ИМВП Неосл.ИМВП	О.синусит Об.хр.бронхита Неослож.ИКМТ
<b>О</b>	И глаз ИМВП	Хр.бак.простати т	ВП ОИАИ
<b>К</b>	ИПО ИАИ	Септицемия Комплексное лечение	Осл.ИКМТ (диабет.стопа)
<b>А</b>	ИКМТ Сепсис	лекарственно- устойчивых форм туберлеза	
<b>З</b>	Фебрильная нейтропения СДК		
<b>А</b>	Легочная форма сибирской язвы		
<b>Н</b>	Муковисцидоз легких 5-17 лет		
<b>И</b>	Профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы у детей		
<b>Я</b>			



# Фторхинолоны

Побочные эффекты	Ципро	Лево	Мокси
тошнота	часто	часто	часто
Судороги (Инсульт, ЧМТ)	Редко	редко	редко
Псевдомембранозный колит	редко	редко	редко
Тенденит	редко	редко	редко
Фотосенсибилизация	редко	Нет данных	редко
Удлинение Q-T (гипоК-и Mg-емия)	Нет данных	Нет данных	часто
Удлинение ПВ	редко	редко	Не часто
Панцитопения	Очень редко	Нет данных	Очень редко
Гипергликемия	редко	редко	редко
Расстройство зрения	редко	Не часто	Не часто
Потеря слуха	редко	редко	редко
Печеночная нед-ть	Не часто	Не часто	Не часто

# Макролиды

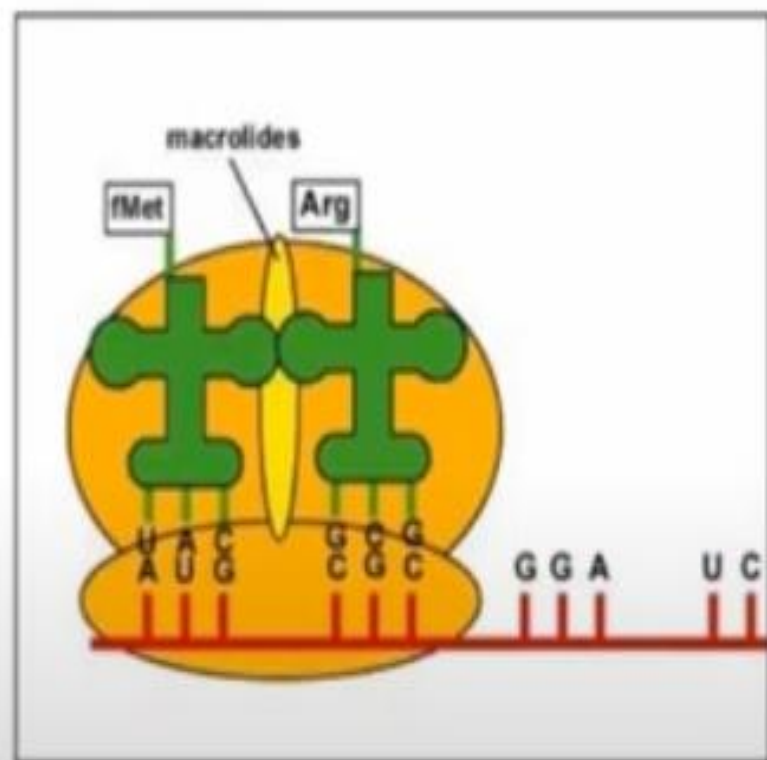
# Классификация макролидов





# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МАКРОЛИДОВ

- Связываются с 50S субъединицей рибосом.



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

- Общие свойства макролидов:
- Бактериостатическое действие.
- Преимущественная активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки).
- Активность против хламидий, микоплазм. риккетсий.
- Неактивны в отношении грамотрицательных бактерий.
- Очень низкая токсичность.
- Усиливают перистальтику кишечника



# Сравнительная активность макролидов (МПК<sub>90</sub>, мг/л)

Микроорганизм	Эритро- мицин	Рокситро- мицин	Азитро- мицин	Докси- мицин *	Кларитро- мицин	Мидека- мицин	Спиро- мицин
<i>S. aureus</i>	0,1-1	0,1-2	0,25-1	1	0,06	0,5-2	0,25-1
<i>S. pyogenes</i>	0,01-0,25	0,06-0,25	0,03-0,1	0,12	0,015	0,1-2	0,1-2
<i>S. pneumonia</i>	0,01-0,25	0,01-4	0,03-0,25	0,06	0,015	-	-
<i>E. faecalis</i>	0,5-4	0,5-8	0,5-P	0,25	0,5	1-4	2-4
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,03-0,5	0,03-2	0,03-2	1	0,25	-	2-4
<i>N. meningitidis</i>	0,03-1	0,03-2	0,01-0,06			-	-
<i>H. influenzae</i>	0,5-8	0,5-16	0,25-2	4-32	1-8	1-4	2-8
<i>E. coli</i>	8-32	P	0,5-2			P	32
<i>P. aeruginosa</i>	P	P	P	P	P	P	P
<i>B. fragilis</i>	0,1-16	0,25-64	0,5-16	2	2	2-32	-

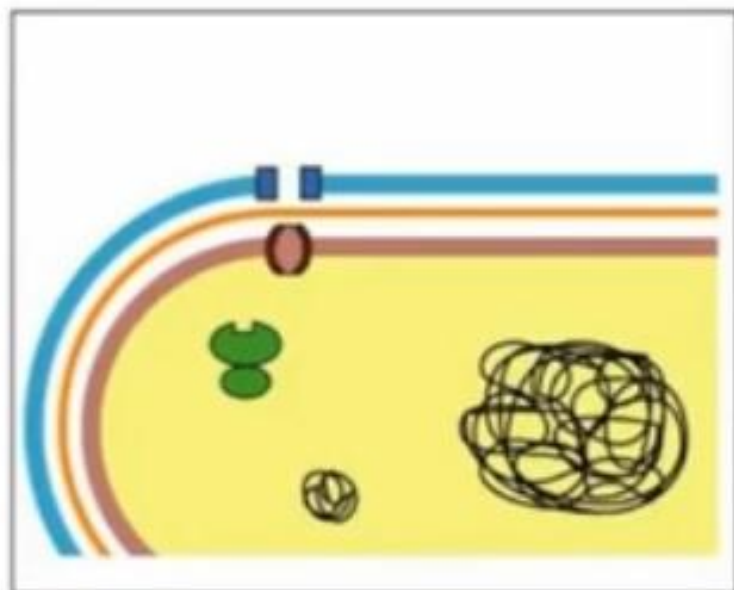


# Макролиды

## Показания

- **Инфекции верхних и нижних дыхательных путей -**  
*стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит, острый средний отит, внебольничные пневмонии, обострение хронического бронхита*
- **Хламидийные и микоплазменные инфекции**
- **Инфекции кожи и мягких тканей**
- **Коклюш, дифтерия**
- **Инфекции, передаваемые половым путём -**  
*хламидиоз, сифилис, мягкий шанкр*
- **Угревая сыпь**
- **Эрадикация *H. pylori***
- **Терапия оппортунистических инфекций у больных СПИДом**

## МЕХАНИЗМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К МАКРОЛИДАМ



- Механизм резистентности к макролидам ферментативный, метилирование 2х адениловых остатков в 23S рибосомальной РНК, антибиотик не соединяется с рибосомой.

# Кларитромицин

По спектру активности: превосходит все другие макролиды по действию на *H. pylori*, активен в отношении токсоплазм и риккетсий.

**ФК:** Биодоступность - 50-55%,  $T_{1/2}$  - 3-7 часов, пресистемный метаболизм ферментными системами цитохром Р450 с образованием активного 14-гидроксикларитромицин

**НР:** переносится лучше, чем эритромицин

**Противопоказания:**

- Беременность
- Кормление грудью
- Возраст до 6 мес.



# Кларитромицин и его метаболит хорошо проникают в ткани

По данным фармакокинетических исследований концентрация кларитромицина в тканях в несколько раз превышает сывороточную концентрацию:

- бронхиальный секрет – в 3 раза
- среднее ухо - в 9 раз
- легочная ткань – в 29 раз
- миндалины - в 331 раз
- слизистая носа - в 27 раз,
- альвеолярные макрофаги - в 94 раза
- нейтрофилы - в 20-38 раз
- мононуклеары – в 16-24 раза

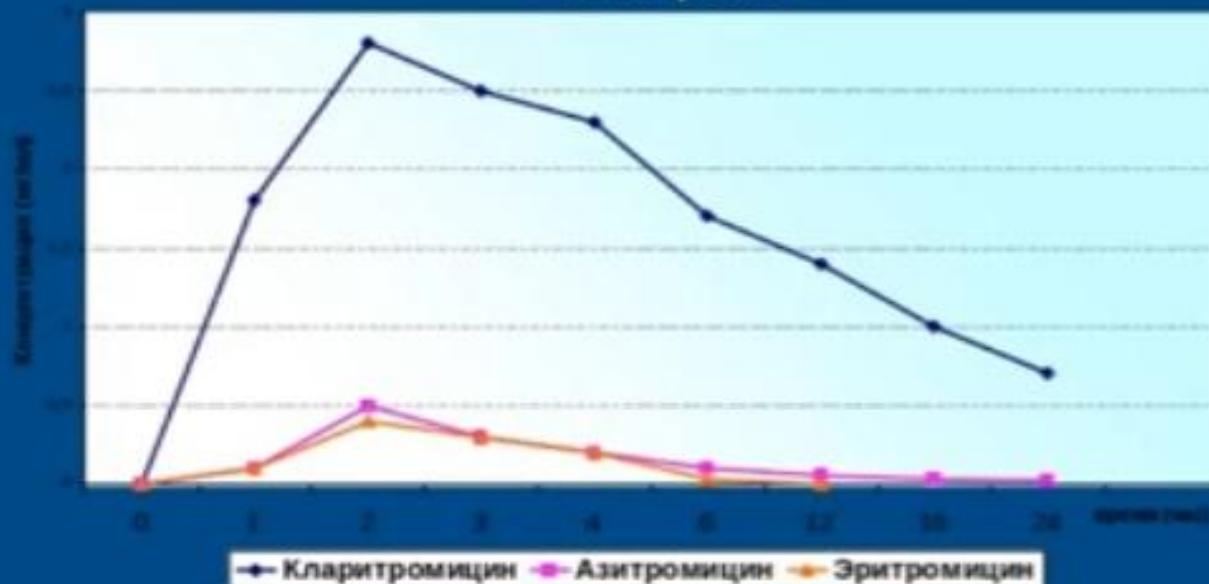


# Концентрация макролидов в сыворотке крови

**Кларитромицин** - единственный антибиотик-макролид, который создает высокие внутриклеточные концентрации в сочетании с высокими сывороточными концентрациями

важно для терапии инфекций, вызванных типичными возбудителями, а также для предотвращения бактериемии (в 25 - 30% случаев пневмококковых пневмоний)

Сравнительная концентрация макролидов в сыворотке



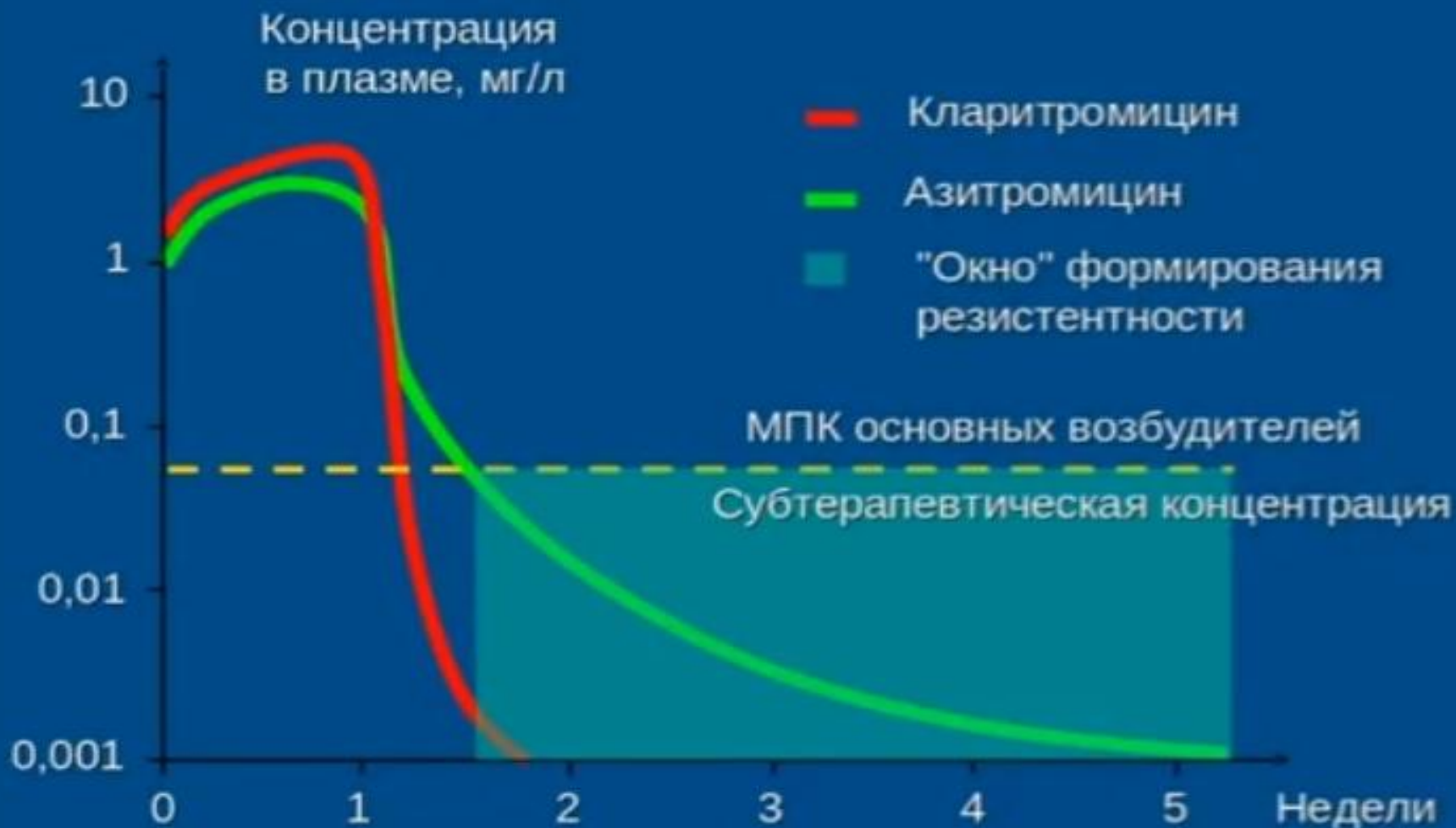
Нет опасности длительного поддержания субингибирующих концентраций антибиотика, что существенно снижает риск развития резистентности

# Азитромицин при внебольничных пневмониях

Следует с осторожностью подходить к его эмпирическому назначению при тяжелых формах, поскольку пневмонии, вызванные *S.pneumoniae*, в 20-30% могут сопровождаться бактериемией



# "ОКНО" ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ



# Кларитромицин - благоприятный профиль переносимости

Макролиды - одни из наименее токсичных антибиотиков  
Кларитромицин значительно превосходит амоксициллин/клавулат по низким рискам гепатотоксичности

Таблица 10. Относительный риск (ОР) гепатотоксичности при применении АБП [54]

Группа АБП или препарат	Скорректированное значение ОР (95% ДИ)
<u>Амоксициллин/клавулат</u>	<u>94,8 (27,8–323,0)</u>
Флуклоксациллин	17,7 (4,4–71,0)
Тетрациклин	6,2 (2,4–15,8)
<u>Кларитромицин</u>	<u>6,1 (0,8–45,9)</u>
Эритромицин	5,3 (1,4–19,9)
Триметоприм	2,9 (0,6–14,1)
Амоксициллин	1,7 (0,6–4,8)
Цефалоспорины	1,5 (0,3–8,1)

# НЕАНТИБИОТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАКРОЛИДОВ

Макролиды широко применяются для этиотропного лечения инфекционных заболеваний, однако не все знают об их «неантибиотических» свойствах.

По данным большого числа экспериментальных и клинических исследований, кларитромицин обладает следующими эффектами:

- противовоспалительным
- иммуномодулирующим
- мукорегулирующим



## **Азитромицин**

**По спектру: более активен в отношении  
Гр-, но без клинического значения**

**В/в и пероральные формы**

**ФК: Биодоступность 40%**

**Внутриклеточное накопление до 5-7 дней  
после отмены, T<sub>1/2</sub> 35-55 часов -  
назначение 1 р/день и коротким курсом**

**Незначительный метаболизм и выведение  
в неизмененном виде**

**Можно беременным и детям**

## 16 - членные макролиды

Спирамицин, Джозамицин, Мидекамицин, активны в отношении шт *S.pneumoniae* и БГСА, резистентных к 14 и 15-членным макролидам.

Показания: взрослые, дети, беременные

Стрептококковый тонзиллофарингит (при аллергии на пенициллины)

Инфекции НДП (ХОБЛ; внебольничная пневмония)

Коклюш

ИКиМТ

Урогенитальные инфекции - хламидиоз, генитальные микоплазмы, сифилис

Ородентальные инфекции

Тяжелая угревая сыпь

Токсоплазмоз

Криптоспоридиоз

## Проблема резистентности анаэробов

---

- Карбапенемы 1 – 2%
- Клавулановая кислота 3 – 7%
- Цефокситин 6%
- Метронидазол 5 – 10%
- Клиндамицин 10 – 30% (в РФ 25%)
- Моксифлоксацин > 10% (госпитальные штаммы > 25%)



**Препараты, активные в отношении  
внутриклеточных возбудителей  
(хламидии, микоплазмы, уреаплазмы)**

**Макролиды**

**Фторхинолоны (IV > III > II  
поколение)**

**Доксициклин**

# Наиболее частые резистентные возбудители нозокомиальных инфекций



**Clostridium difficile**

БЛРС - бета-лактамазы расширенного спектра действия

# Антисинегнойные препараты

Цефтолозан/тазовактам

Дорипенем

Меропенем = имипенем/циластатин

Фосфомицин

Цефтазидим/авибактам > Цефтазидим =  
цефоперазон/сульбактам=цефепим

Тикарциллин/клавуланат=пиперациллин/  
тазобактам

Ципрофлоксацин = левофлоксацин

Амикацин=тобромицин



# Препараты, активные в отношении Ацинетобактера

Тигоциклин

Цефоперазон/сульбактам >  
ампициллин/сульбактам

Дорипенем = меропенем =  
имипенем/циластатин

## **Энтеробактерии, продуцирующие БЛ, БЛРС и карбопенемазы**

**БЛ:** ингибиторы бета-лактамаз (клавулановая к-та, сульбактам, тазобактам), ЦС III-V поколения, ФХ.

**БЛРС :** Карбопенемы (дорипенем > меропенем > имепенем/циластатин > эртапнем)

**Карбопенемазы:**

Тайгоциклин,

Карбопенемы в максимальных дозировках, продленной инфузией, в комбинации с тикоциклиной и эртапнемом),

Цефтазидим/авибактам (Завицефта) (ОХА 48)

# Препараты для лечения инфекции, вызванных MRSA

Ванкомицин

Даптомицин

Линезолид, Тедизолид

Цефтаролин, Цефтобипрол

Телаванцин

Тигоциклин

Фосфомицин



## Препараты для лечения инфекции, вызванных MSSA

Оксациллин = цефазолин =  
амоксициллин/клавуланат = макролид  
= ФХ IV поколения = цефепим =  
гентамицин = линкомицин и  
клиндомицин.

# Препараты для лечения инфекции, вызванных *Enterococcus spp.*

Чувствительные к ампициллину:

Ампициллин

ФХ

Резистентные к ампициллину:

Ванкомицин

Линезолид, Тедизолид

Тигоциклин

**препаратами для лечения  
антибиотикоассоциированного  
колита, вызванного Clostridium  
difficile**

**Легкое и среднее течение**

**Метронидазол внутрь 500 мг 4  
р/сут**

**Тяжелое течение**

**Ванкомицин 250-500 мг внутрь 4  
раза в сутки**