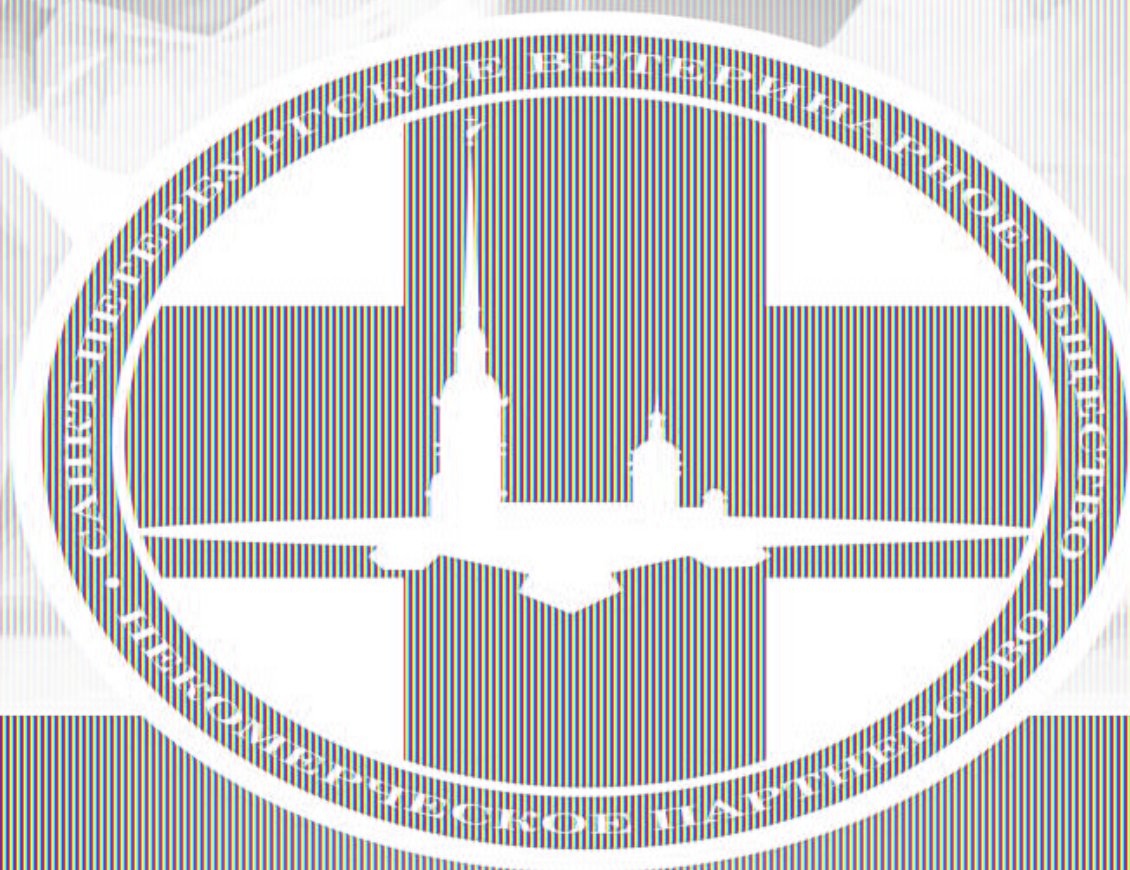


**КЛИНИКА НЕВРОЛОГ
ТРАВМАТОЛОГИИ И ИНТЕН-
ТЕРАПИИ ДОКТОРА СОТН**



© САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ ВЕТЕРИНАРНОЕ ОБЩЕСТВО



© САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,

Антибиотикотерапия

- (1) *природные* - продуцируемые микроорганизмами (например, пенициллин); (2) *полусинтетические* - получаемые в результате модификации природных структур (ампициллин); (3) *синтетические* (сульфаниламиды, хинолоны). Однако в настоящее время такая систематизация отчасти утратила актуальность, так как некоторые природные антибиотики (хлорамфеникол и др.) получают исключительно путем химического синтеза

- Тип действия antimicrobных ЛС бывает **цидным** (бактерицидным, фунгицидным, вирицидным или протозоацидным), под которым понимается необратимое нарушение жизнедеятельности (гибель) инфекционного агента, и **статическим** (бактериостатическим, фунгистатическим, виристатическим, протозоастатическим), при котором прекращается или приостанавливается размножение возбудителя.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные			
Цефалотин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефепим
Цефазолин	Цефамандол	Цефтриаксон	Цефпиром
	Цефокситин	Цефтазидим	
	Цефотетан	Цефоперазон	
		Цефоперазон/сульбактам	
Пероральные			
Цефалексин	Цефаклор	Цефиксим	
Цефадроксил	Цефуроксим аксетил	Цефтибутен	



Pfizer

ЦЕФОБИД®

1 г

ЦЕФОПЕРАЗОН

Порошок для
приготовления раствора
для в/в и в/м введения

ВНУТРИВЕННО И
ВНУТРИМЫШЕЧНО

Стерильно.
Хранить при температуре
не выше 30°С.
в оригинальной
упаковке.

КАРБАПЕНЕМЫ

- Грам(+) кокки: стрептококки, включая большинство пенициллинорезистентных пневмококков; *E.faecalis* (но не действует на *S.faecium*); стафилококки (кроме MRSA).
- Грам(-) кокки: менингококки, гонококки, *M.catarrhalis*.
- Грам(-) палочки: *E.coli*, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры, серрации, провиденции, протеи, цитробактеры, ацинетобактеры, *P.aeruginosa*.
- Анаэробы: спорообразующие (клостридии, кроме *C.difficile*) и неспорообразующие, включая *B.fragilis*.

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

Спектр активности

Грамм(+) кокки: стафилококки, включая PRSA и некоторые MRSA (аминогликозиды II-III поколений); стрептококки и энтерококки умеренно чувствительны к стрептомицину и гентамицину.

Грамм(-) кокки: менингококки - умеренно чувствительны.

Грамм(-) палочки: *E.coli*, протей (аминогликозиды I-III поколений), клебсиеллы, энтеробактеры, серрации (аминогликозиды II-III поколений); *P.aeruginosa* (аминогликозиды II-III поколений).

Микобактерии: *M.tuberculosis* (стрептомицин, канамицин и амикацин).

Анаэробы устойчивы.

КЛАССИФИКАЦИЯ УИДОПОНОВ

поколение- нефторированн ые	II поколение - "грамотрицател ьные"	III поколение - "респираторны е"	IV поколение - "респираторны е"+ "антианаэробн ые"
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлоксацин
Оксолиновая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	
Пипемидовая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

Микробиологические особенности хинолонов II поколения:

малочувствительны большинство стрептококков (в том числе пневмокок), энтерококки, хламидии, микоплазмы; не действуют на спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

Микробиологические особенности хинолонов III поколения:

обладают более высокой активностью в отношении пневмококков (включая пенициллинорезистентные) и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы).

Микробиологические особенности хинолонов IV поколения:

по антипневмококковой активности и действию на атипичных возбудителей превосходят хинолоны предшествующих поколений;

обладают высокой активностью против неспорообразующих анаэробов (*B. fragilis* и др.), что дает потенциальную возможность применять их при

Таваник

Левофлоксацин

500МГ

Раствор для инфузий 5 мг/мл

Таваник®

Левофлоксацин

Раствор для инфузий 5 мг/мл

Для внутривенного инфузионного введения

В одном флаконе (100 мл) в количестве 500 мг

левофлоксацина гемигидрата 500 мг

500 мг левофлоксацина

другие ингредиенты: натрия хлорид – 100 мг

хлористоводородная кислота – 100 мг

вода для инъекций – 90047,54 мг

Хранить при температуре не выше 25°C

Авентис Фарма Доинчланд ГмбХ

Общая характеристика фторхинолонов

- Оригинальный механизм действия
- Бактерицидный тип действия
- «Концентрация-зависимый» эффект
- Возможность введения дважды в сутки
- Низкая аллергенность
- Медленное развитие резистентности
- Достаточно широкий спектр

Пефлоксацин и грамотрицательная флора

Acinetobacter spp. (умеренно чув.)
Aeromonas spp.
Campylobacter spp.
Citrobacter spp.
Enterobacter spp.
Escherichia coli
Gardnerella vaginalis (умеренно чув.)
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Legionella spp.
Moraxella catarrhalis

Morganella spp.
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Pasteurella multocida
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Providencia spp.
Pseudomonas aeruginosa
Salmonella spp.
Serratia spp.
Shigella spp.
Yersinia spp.

Фармакокинетика фторхинолонов

- **Хорошее всасывание из ЖКТ**
- **Хорошее проникновение в ткани, в клетки макроорганизма**
- **Действие на внутриклеточных возбудителей**

Общие возможности использования фторхинолонов

- **Инфекции мочевых путей**
- **Кишечные инфекции**
- **Инфекции дыхательных путей**
- **Хирургические и гинекологические инфекции**
- **Инфекции ЦНС**
- **Сепсис, бактериемия, на фоне нейтропении**

Офлоксацин: особенности

- **Высокая активность в отношении хламидий, антипневмококковая активность**
- **Не меняет метаболизма антикоагулянтов, метилксантинов**
- **Имеет энтеральные и парентеральные формы**

Ципрофлоксацин: особенности

- **Наиболее активный («золотой стандарт») против грамотрицательной флоры**
- **Антистафилококковая активность**
- **Антисинегнойная активность**
- **Энтеральные и парентеральные формы выпуска (ступенчатая терапия) Инфекции после укусов**
- **Инфекционный артрит**
- **Инфекции имплантов**
 - **Остеомиелит (на фоне анемии)**
 - *Возможны сочетания с рифампицином,*
 - *β -лактамами, ванкомицином*

Фторхинолоны и интраабдоминальные инфекции

- **Фторхинолоны + метронидазол – альтернатива β -лактамам:**
 - Острый холецистит/холангит
 - Абсцессы печени
 - Вторичный перитонит
 - Панкреонекроз

Пефлоксацин: особенности

- Лучше других проникает через ГЭБ
- Хорошее проникновение в перипанкреатическую зону
- Возможности «ступенчатой» терапии

Пефлоксацин и острый панкреатит

- Позитивный отечественный опыт
- Удобен для СДЖКТ
(Б.Р. Гельфанд и соавт, 2001, 2002)
- Концентрация в ПЖ выше, чем в крови, длительно циркулирует в организме
(Bertazzoni et al., J Antim Chemother, 1996, 38, 237-43)
- Экономически приемлем
- Частично выделяется с желчью

В 1 исследовании оказался < эффективным, чем имипенем

(Bassi et al. Gastroenterol., 1998, 115)

ФХ и инфекции ЦНС

- **Ципрофлоксацин, моксифлоксацин** – хорошо проникают в ЦНС на фоне воспаления
- **Эмпирическая АМТ бактериального менингита: ципрофлоксацин + ванкомицин + рифампицин** (после травм, операций) – альтернатива
- **Менингококк, синегнойная палочка: ципрофлоксацин** - альтернатива

Фторхинолоны у растущих ЖИВОТНЫХ

- **С классических позиций – противопоказаны (в эксперименте – хондротоксичность)**
- **Клинически это не подтверждено**
- **Современный взгляд: допустимы по жизненным показаниям**

Фторхинолоны: нежелательные эффекты

- **Фототоксичность (ультрафиолет)!**
- **Диспепсические расстройства (диарея, тошнота, рвота, боли в животе)**
- **ЦНС: головокружения, головная боль, нарушения сна**

При тяжелой инфекции, вызванной чувствительной флорой, нежелательные эффекты отходят на второй план

Фторхинолоны: противопоказания и предостережения

- Дефицит Г-6-Ф-дегидрогеназы
- Тяжелые нарушения функции печени и почек
- Кормление грудью

- При применении вместе с ГКС у пожилых – выше риск разрывов сухожилий
- При применении с непрямыми антикоагулянтами – риск кровотечений (контроль доз антикоагулянтов)

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- К группе тетрациклинов относятся природный тетрациклин и полусинтетические препараты доксициклин и миноциклин.
- **Общие свойства**
- Бактериостатическое действие.
- Очень широкий спектр активности, но высокий уровень вторичной резистентности многих бактерий.
- Перекрестная устойчивость микроорганизмов ко всем препаратам группы.
- Высокая частота нежелательных реакций.
- **Спектр активности**
- Грам(+) кокки: стафилококки, стрептококки, однако в настоящее время отмечается высокая устойчивость пневмококков, БГСА и большинства стафилококков. Энтерококки устойчивы. Грам(+) палочки: листерии, возбудители сибирской язвы. Грам(-) кокки: *M.catarrhalis*.
. Грам(-) палочки: иерсинии, кампилобактеры, бруцеллы, *H.influenzae*, *H.ducreyi*, возбудители чумы, туляремии.
Многие штаммы *E.coli*, сальмонелл и шигелл устойчивы. Анаэробы: клостридии (кроме *C.difficile*), фузобактерии.
Большинство штаммов *B.fragilis* устойчивы. Спирохеты.
Риккетсии.
Хламидии.
Микоплазмы.
Актиномицеты. Простейшие: *P.falciparum*.

- Макролидные антибиотики делятся на несколько групп в зависимости от способов получения и количества атомов углерода в макроциклическом лактонном кольце, являющемся их структурной основой
- Преимущественно бактериостатическое действие.
- Активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы).
- Высокие концентрации в тканях (в 5-10-100 раз выше плазменных).
- Низкая токсичность.
- Отсутствие перекрестной аллергии с β -лактамами.
- У 14-членных макролидов взаимодействие с теофиллином, карбамазепином, нифедипином, циклоспорином и др.

МАКРОЛИДЫ		
14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные		
Эритромицин		Спирамицин
Олеандомицин		Джозамицин
		Мидекамицин
Полусинтетические		
Рокситромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат
16		

ЛИНКОСАМИДЫ

- В данную группу входят линкомицин и клиндамицин.
- **Общие свойства**
- Бактериостатическое действие.
- Узкий спектр активности: грамположительные кокки и неспорообразующие анаэробы.
- Перекрестная устойчивость микрофлоры к обоим препаратам.
- Высокие концентрации в костях и суставах.
- Плохое проникновение через ГЭБ.
- Отсутствие перекрестной аллергии с β -лактамами.
- Относительно частое развитие антибиотико-ассоциированной (*C.difficile*-ассоциированной) диареи.
- **Спектр активности**
- Грам(+) кокки: стафилококки, включая PRSA; стрептококки, включая пневмококки, но многие пенициллинорезистентные пневмококки устойчивы.
Устойчивы MRSA и энтерококки. Анаэробы: пептострептококки, фузобактерии, *B.fragilis* и др.

ГЛИКОПЕПТИДЫ

- В данную группу антибиотиков входят ванкомицин и тейкопланин, обладающие преимущественно бактериостатическим действием и узким спектром активности. Ранее применявшийся препарат ристомицин в настоящее время не используется в связи с высокой токсичностью.
- Главное клиническое значение гликопептидов заключается в их активности против MRSA и энтерококков. За рубежом (США, Франция) встречаются ванкомицинорезистентные *E.faecium* (VRE). В последние годы в ряде стран мира появились *S.aureus* со сниженной чувствительностью к гликопептидам (VISA, GISA).

ВАНКОМИЦИН

- **Ванкоцин, Эдицин**
- Препарат выбора для лечения стафилококковых инфекций, вызванных MRSA и *S.epidermidis*, а также энтерококками (*E.faecalis*, *E.faecium*), устойчивыми к ампициллину и аминогликозидам.
- **Спектр активности**
- Грам(+) кокки: стафилококки, в том числе PRSA, MRSA и *S.epidermidis*; стрептококки, включая пневмококки, резистентные к пенициллину и другим антибиотикам; энтерококки (*E.faecalis*, *E.faecium*). Анаэробы: клостридии, включая *C.difficile*.

- **ФУЗИДИЕВАЯ КИСЛОТА**
- ***Фузидин, Фуцидин***
- Фузидиевая кислота и ее соли обладают бактериостатическим действием и имеют узкий спектр активности. Их главное клиническое значение заключается в действии на стафилококки.
- **Спектр активности**
- Грам(+) кокки: стафилококки, включая PRSA и многие MRSA. Анаэробы: *C.difficile*. Не действует на стрептококки, включая пневмококки (!), и энтерококки. К фузидиевой кислоте быстро развивается устойчивость.

- **ХЛОРАМФЕНИКОЛ**

- ***Левомецетин***

- Имеет широкий спектр активности. На пневмококк, менингококк и гемофильную палочку действует бактерицидно, на другую чувствительную микрофлору бактериостатически.

- Применяется ограниченно из-за тяжелых нежелательных реакций и вторичной резистентности многих возбудителей.

- **Спектр активности**

- Грам(+) кокки: стрептококки, включая *S.pneumoniae* (пенициллинорезистентные пневмококки, как правило, устойчивы); стафилококки (однако многие штаммы устойчивы); энтерококки. Грам(-) кокки: менингококки, гонококки, *M.catarrhalis*. Грам(-) палочки: *H.influenzae* (включая ампициллинорезистентные штаммы), кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, бруцеллы, иерсинии. Следует учитывать, что в России 50-90% шигелл и более 10% сальмонелл устойчивы. Анаэробы: клостридии, анаэробные кокки, бактероиды (включая полирезистентные *B.fragilis*). Риккетсии.

- **РИФАМПИЦИН***
- ***Римактан***
- Полусинтетический бактерицидный антибиотик, обладающий широким спектром активности.
- **Спектр активности**
- Микобактерии: *M.tuberculosis*, *M.leprae*, "атипичные" микобактерии (*M.avium*, *M.kansasii*, *M.marinum* и др.). Грам(+) кокки: стрептококки, включая многие пенициллинорезистентные пневмококки; стафилококки, включая PRSA и многие MRSA. Энтерококки устойчивы. Грам(-) кокки: гонококки, менингококки. Грам(-) палочки: *H.influenzae* (включая штаммы, устойчивые к ампициллину и хлорамфениколу), легионеллы, *F.tularensis*. Бактерии кишечной группы (*E.coli*, сальмонеллы и др.) малочувствительны. Анаэробы устойчивы.
- Хорошо проходит ГЭБ

- Сульфаниламиды являются одним из старейших классов антибактериальных препаратов. За последние десятилетия они утратили свое значение и имеют очень ограниченные показания к применению. Сульфаниламиды по активности значительно уступают современным антибиотикам и в то же время характеризуются высокой токсичностью. Большинство клинически значимых бактерий в настоящее время устойчивы к сульфаниламидам.
- Сульфаниламиды практически не отличаются друг от друга по спектру активности. Основное различие между ними заключается в фармакокинетических свойствах, из которых наиболее существенными являются периоды полувыведения

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Группы		Представители
<i>Полиены</i>		Нистатин Леворин Натамицин Амфотерицин В
А З О Л Ы	<i>Имидазолы</i>	Кетоконазол Клотримазол Миконазол Оксиконазол Бифоназол
	<i>Триазолы</i>	Флуконазол Итраконазол
<i>Аллиламины</i>		Тербинафин Нафтифин
<i>Препараты разных химических групп</i>		Гризеофульвин Флуцитозин Хлорнитрофенол Калия йодид

Принципы рациональной антибиотикотерапии

- Антибиотик должен избирательно подавлять жизнедеятельность патогенного микроорганизма, не оказывая существенного воздействия на гомеостаз организма пациента.
- Для воздействия на инфекционно-воспалительный процесс антибиотик должен поступать в ткани очага в достаточной (минимальной подавляющей) концентрации.
- Назначение терапии должно осуществляться с учетом чувствительности возбудителя.
- Начальная (эмпирическая) противомикробная терапия проводится с учетом органолептических свойств возбудителя, основывается на знаниях о наиболее вероятном микробном пейзаже гнойной раны.
- Исходя из полиэтиологической теории целесообразно проведение полиантибактериальной терапии препаратами с перекрывающими полями противомикробного спектра.
- Дозы, путь введения, кратность введения противомикробного препарата должны основываться на необходимости создания в очаге воспаления минимальной подавляющей концентрации .
- Назначение антибактериального препарата должно сопровождаться комплексной "терапией сопровождения" направленной на регуляцию тех звеньев гомеостаза, которые наиболее подвергаются агрессии данным препаратом (группой).
- При проведении противомикробной терапии необходимо учитывать химиорезистентность микроорганизмов и включать в комплекс мероприятия, направленные на ее преодоление.
- Антимикробная терапия должна состоять не только из собственного антибактериального средства, но и из мероприятий, направленных на создание условий неблагоприятных для жизнедеятельности микроорганизмов и на уменьшение количества патогенов в ране.

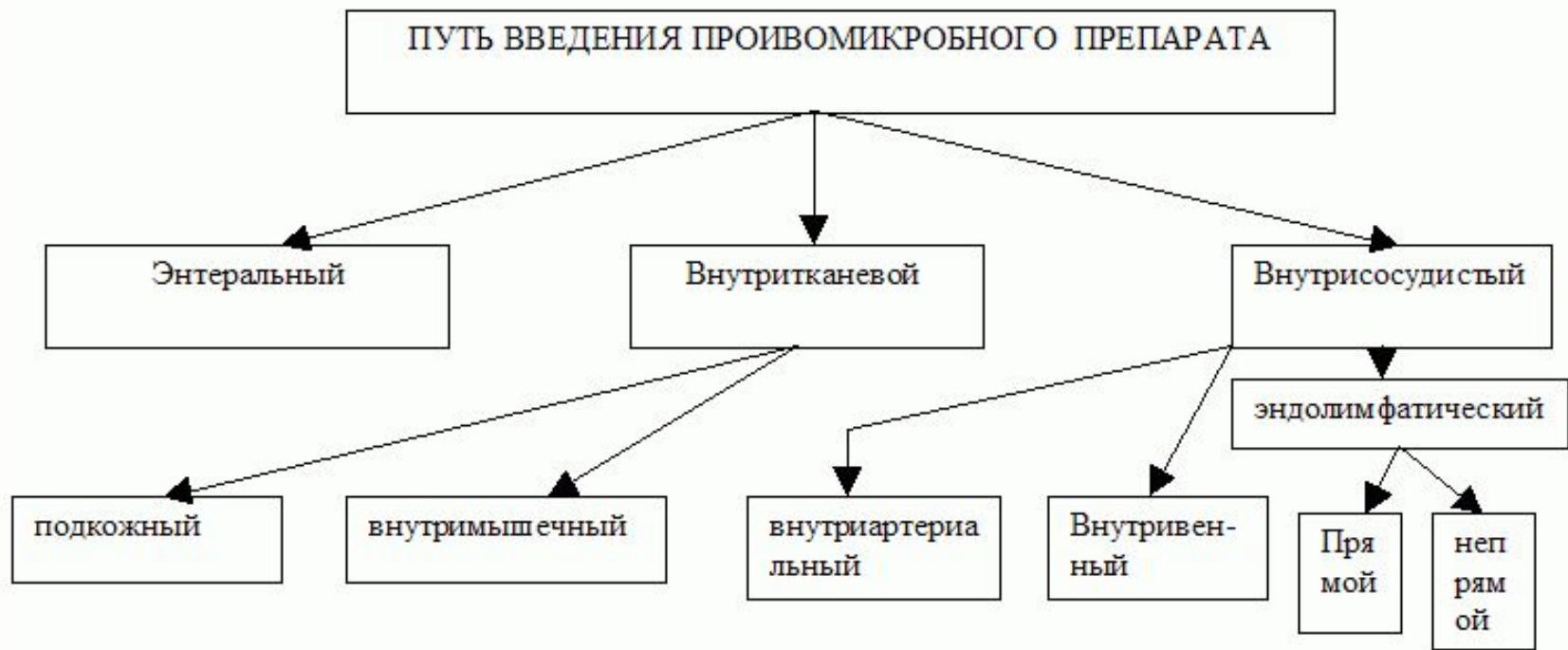
- При получении из очага гнойного воспаления густого, сливкообразного гноя, предположительным возбудителем является стафилококковая флора
- при жидком, зловонном гное, при наличии некротизированных тканей в ране одним из участников микробной ассоциации является Грам отрицательная бациллярная флора
- Если гной из раны не получен, при сдавлении краев раны выделяется в скудном количестве мутно-красноватая жидкость, то можно предполагать анаэробную микрофлору.

причины неэффективности антибактериальной терапии:

- Антибиотикотерапия при *недренированном* очаге гнойного воспаления или при наличии инородного тела в ране.
- Инфекционный процесс вызван небактериальным возбудителем (вирусы, грибы);
- Неправильный выбор антибиотика (имеется природная устойчивость возбудителя, отсутствие возможности создания МПК в очаге воспаления);
- Изменение чувствительности возбудителя во время курса лечения;
- Занижение терапевтических доз препаратов, нарушение метода приема препарата или техники введения (нарушение инструкции по разведению и хранению);
- Нарушение кратности введения вследствие чего отсутствует МПК в очаге;
- Гнойная рана является осложнением основного заболевания (новообразования);
- Суперинфекция госпитальной микрофлорой;

пути преодоления β -лактамной резистентности:

- Синтез принципиально новых групп противомикробных препаратов, не подверженных действию β -лактамаз (например хинолоны, имипинемы и карбопинемы);
- Поиск новых β -лактамных антибиотиков, которые не подвержены гидролизу β -лактамазами (цефалоспорины IV поколения);
- Синтез ингибиторов β -лактамаз;
- Применение ударных и сверхударных доз антибиотиков



- Инtrateкальный
- Внутрикостный
- Ретробульбарный
субконъюнктивальный

- как правило, при внутриочаговом введении препаратов врач изменяет дозировку и кратность введения, что приводит к недостижению МПК и, следовательно, к формированию приобретенной химиорезистентности бактерий.

- Процент устойчивых штаммов у стафилококков составляет:
- к бензилпенициллину – 80-95%
- к тетрациклину – 70-85%
- к левомицетину – 30-55%

- интратекально используют антибиотики:
амикацин, карбапенемы, тазоцин
(пиперацилин/тазобактам, таривид
(офлоксацин), максипим, фортум,
ванкомицин, диоксидин

Прохождение антимикробных препаратов через ГЭБ

Хорошо	Хорошо только при воспалении	Плохо даже при воспалении	Не проходят
Изониазид	Азтреонам	Гентамицин	Клиндамицин
Ко-тримоксазол	Азлоциллин	Карбенициллин	Линкомицин
Пефлоксацин	Амикацин	Ломефлоксацин	
Рифампицин	Амоксициллин	Макролиды	
Хлорамфеникол	Ампициллин	Норфлоксацин	
	Ванкомицин	Стрептомицин	
	Меропенем		
	Офлоксацин		
	Бензилпенициллин		
	Цефалоспорины III-IV поколения*		
	Цефуроксим		
	Ципрофлоксацин		

- введение антибиотиков должно начинаться не позднее , чем за 3 часа до разреза. Применение препаратов менее, чем за час **не снижает** риск развития осложнений
- должна обеспечиваться достаточная концентрация (выше МПК) препарата в тканях операционной раны
- период полувыведения антибиотика должен совпадать или превышать длительность операции
- препарат должен обладать минимальными побочными эффектами

активность антибиотиков в отношении анаэробных микроорганизмов

Препараты	Анаэробные кокки	Clostridium spp.	Actinimyces spp.	Bacteroides fragilis
Пенициллин G/V	+++	+++	+++	-
Аминопенициллины	+++	+++	+++	+
Мезло/ пиперациллин	+++	+++	+++	++
Ампициллин /сульбактам	+++	+++	+++	+++
Цефазолин	+++	++	+	+
Цефокситин	+++	++	++	+
Латамоксеф	+++	+++	+++	+++
Цефатаксим	+++	+++	+++	+
Имипенем	+++	+++	+++	+++
Клиндамицин	+++	<i>Cl.perfringens</i>	+++	+++
Эритромицин	++	+++	+++	-
Тетрациклины	+	+	+	+
Хлорамфеникол	+++	+++	+++	+++
Метронидазол	+++	+++	-	+++
Ванкомицин/ тейкоплакин	++	<i>Cl.difficile</i>	-	-

