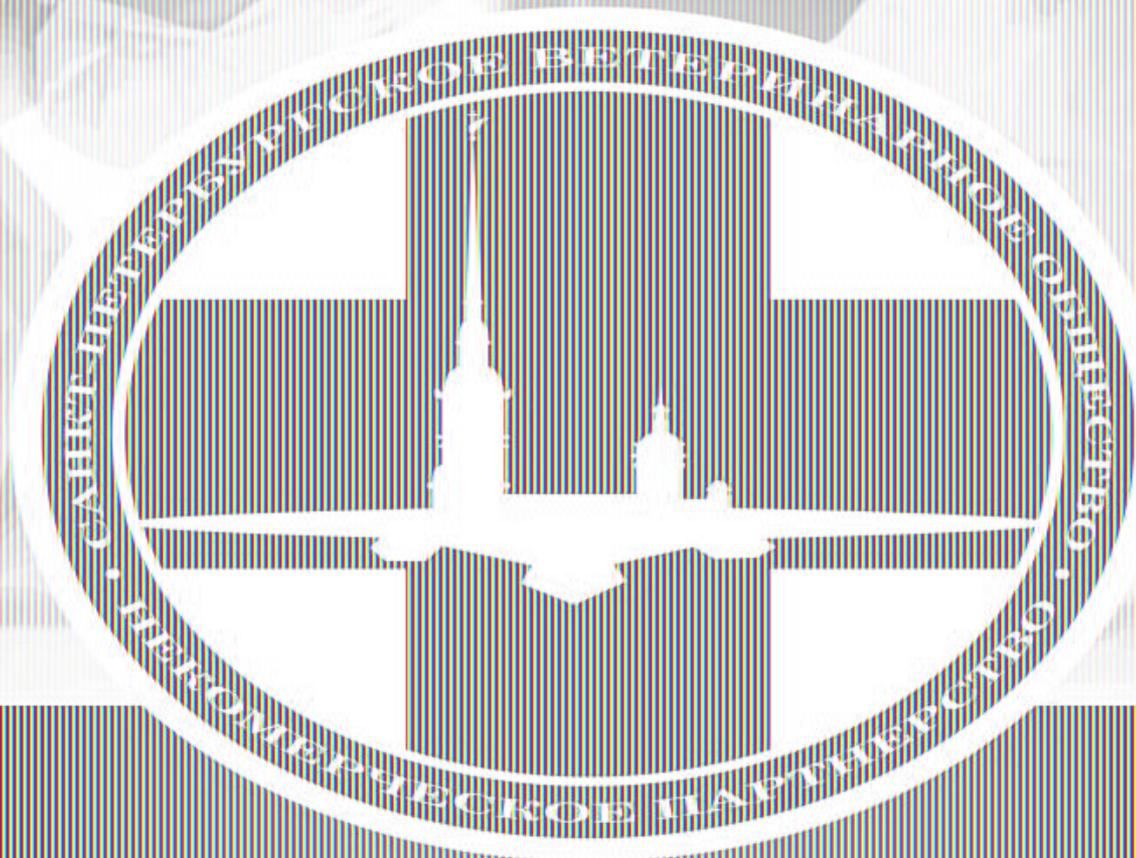


**КЛИНИКА НЕВРОЛОГ  
ТРАВМАТОЛОГИИ И ИНТЕН-  
ТЕРАПИИ ДОКТОРА СОТН**



**© 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
<b>Парентеральные</b>			
Цефалотин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефепим
Цефазолин	Цефамандол	Цефтриаксон	Цефпиром
	Цефокситин	Цефтазидим	
	Цефотетан	Цефоперазон	
		Цефоперазон/сульбактам	
<b>Пероральные</b>			
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 холодильнике.  
30 дней после вскрытия.

# 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 – 99047,54 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,*
    - *$\beta$ -лактамами, ванкомицином*

# Фторхинолоны и интраабдоминальные инфекции

- **Фторхинолоны + метронидазол – альтернатива  $\beta$ -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 непрямymi 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  $\beta$ -лактамами.
- У 14-членных макролидов взаимодействие с теофиллином, карбамезепином, нифедипином, нисолтрипом и др.

МАКРОЛИДЫ		
14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
<b>Природные</b>		
Эритромицин		Спирамицин
Олеандомицин		Джозамицин
		Мидекамицин
<b>Полусинтетические</b>		
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  $\beta$ -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.

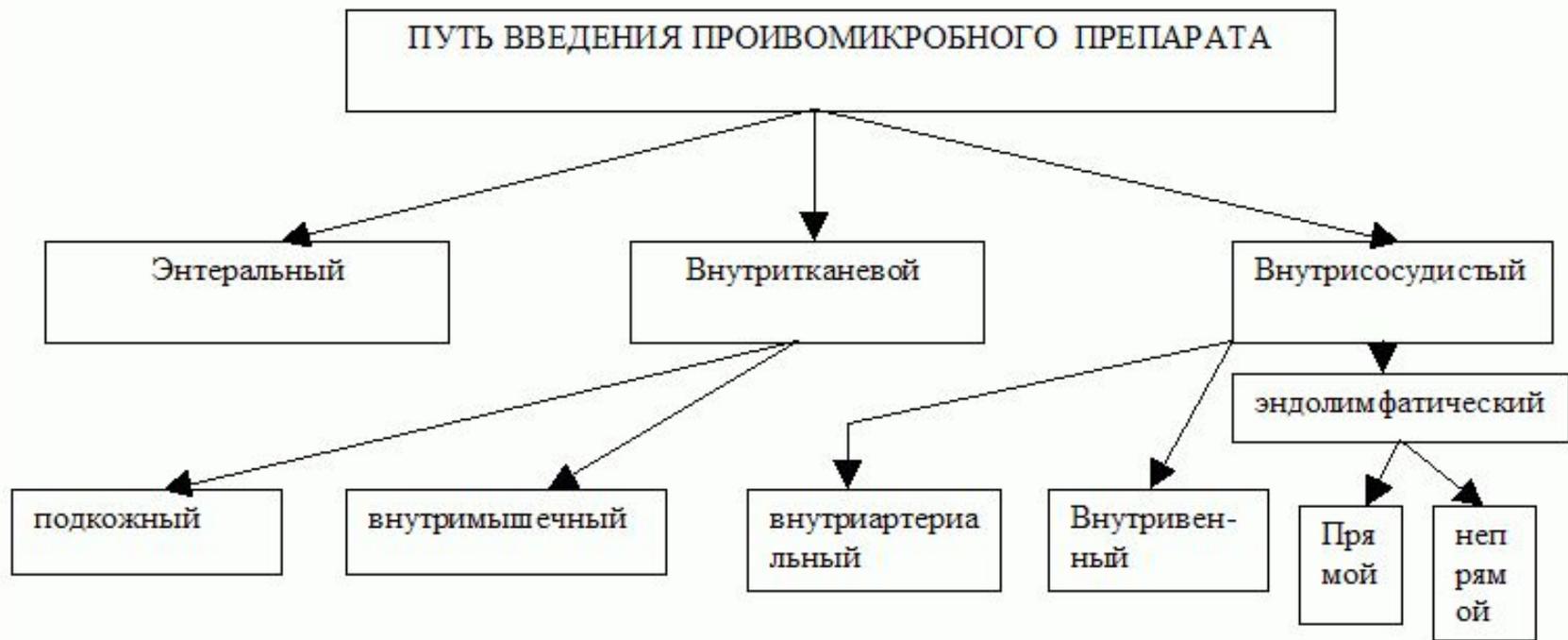
- При получении из очага гнойного воспаления густого, сливкообразного гноя, предположительным возбудителем является стафилококковая флора
- при жидком, зловонном гное, при наличии некротизированных тканей в ране одним из участников микробной ассоциации является Грам отрицательная бациллярная флора
- 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 $\beta$ -лактамной резистентности:

- Синтез принципиально новых групп противомикробных препаратов, не подверженных действию  $\beta$ -лактамаз (например хинолоны, имипинемы и карбопинемы);
- Поиск новых  $\beta$ -лактамных антибиотиков, которые не подвержены гидролизу  $\beta$ -лактамазами (цефалоспорины IV поколения);
- Синтез ингибиторов  $\beta$ -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
<a href="#">Изониазид</a>	<a href="#">Азтреонам</a>	<a href="#">Гентамицин</a>	<a href="#">Клиндамицин</a>
<a href="#">Ко-тримоксазол</a>	<a href="#">Азлоциллин</a>	<a href="#">Карбенициллин</a>	<a href="#">Линкомицин</a>
<a href="#">Пефлоксацин</a>	<a href="#">Амикацин</a>	<a href="#">Ломефлоксацин</a>	
<a href="#">Рифампицин</a>	<a href="#">Амоксициллин</a>	<a href="#">Макролиды</a>	
<a href="#">Хлорамфеникол</a>	<a href="#">Ампициллин</a>	<a href="#">Норфлоксацин</a>	
	<a href="#">Ванкомицин</a>	<a href="#">Стрептомицин</a>	
	<a href="#">Меропенем</a>		
	<a href="#">Офлоксацин</a>		
	<a href="#">Бензилпенициллин</a>		
	<a href="#">Цефалоспорины III-IV поколения*</a>		
	<a href="#">Цефуроксим</a>		
	<a href="#">Ципрофлоксацин</a>		

- 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	<i>Clostridium</i> spp.	<i>Actinomyces</i> spp.	<i>Bacteroides fragilis</i>
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>	-	-

