

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



*Захарова С.Г.
Кафедра фармакологии
Кировской ГМА
2012*

β -лактамыные АБ

пенициллины

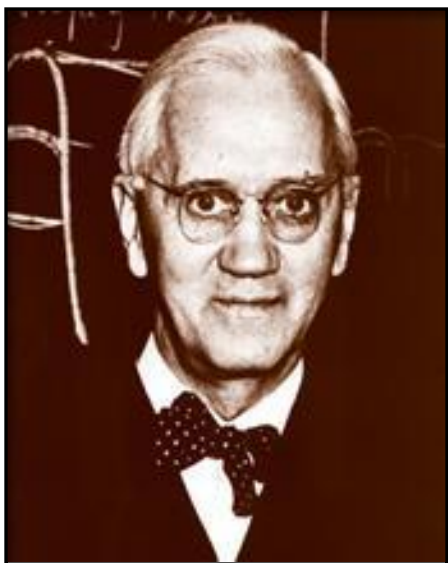
цефалоспорины

монобактамы

карбапенемы

Открытие пенициллина 1928 г.





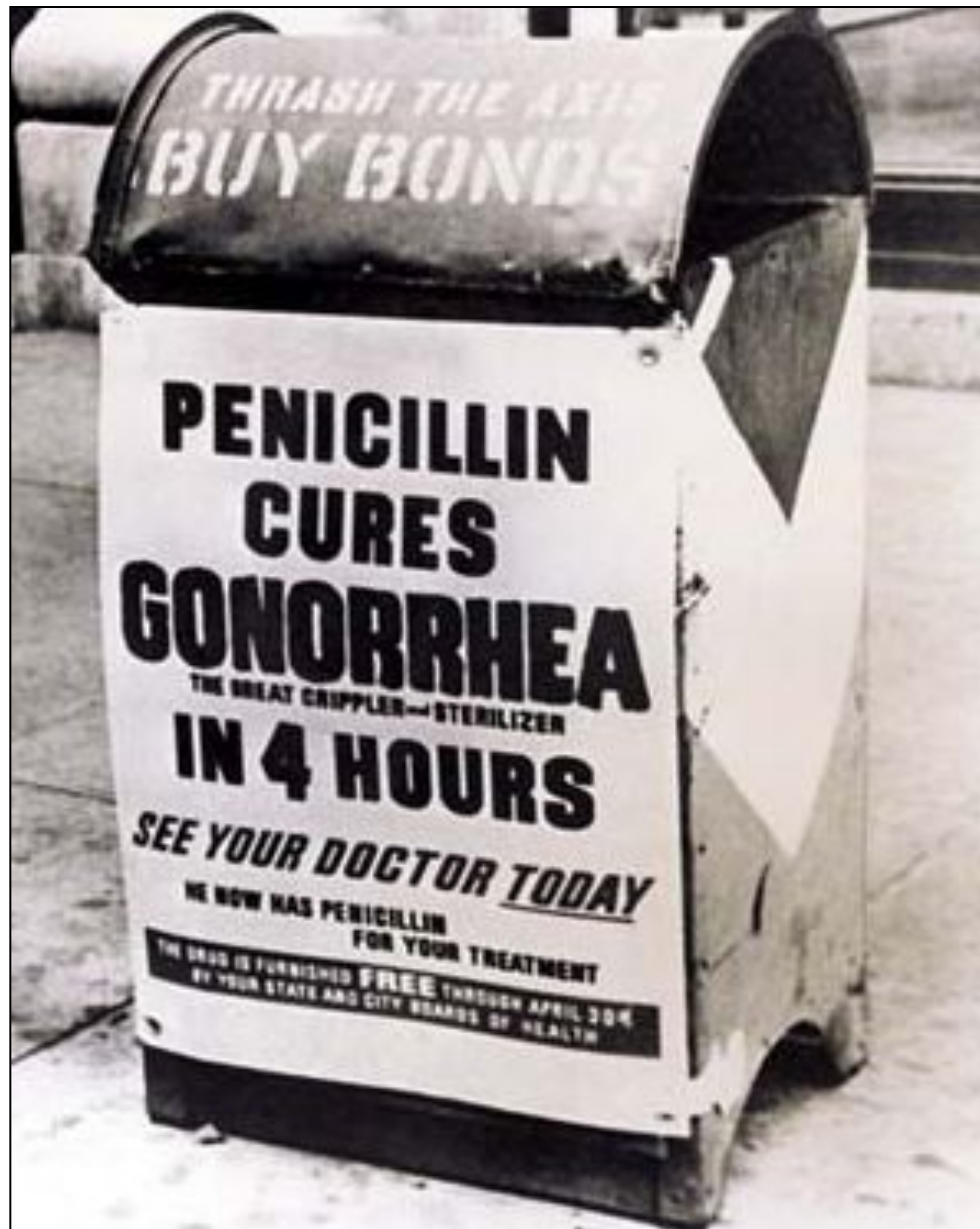
А. ФЛЕМИНГ



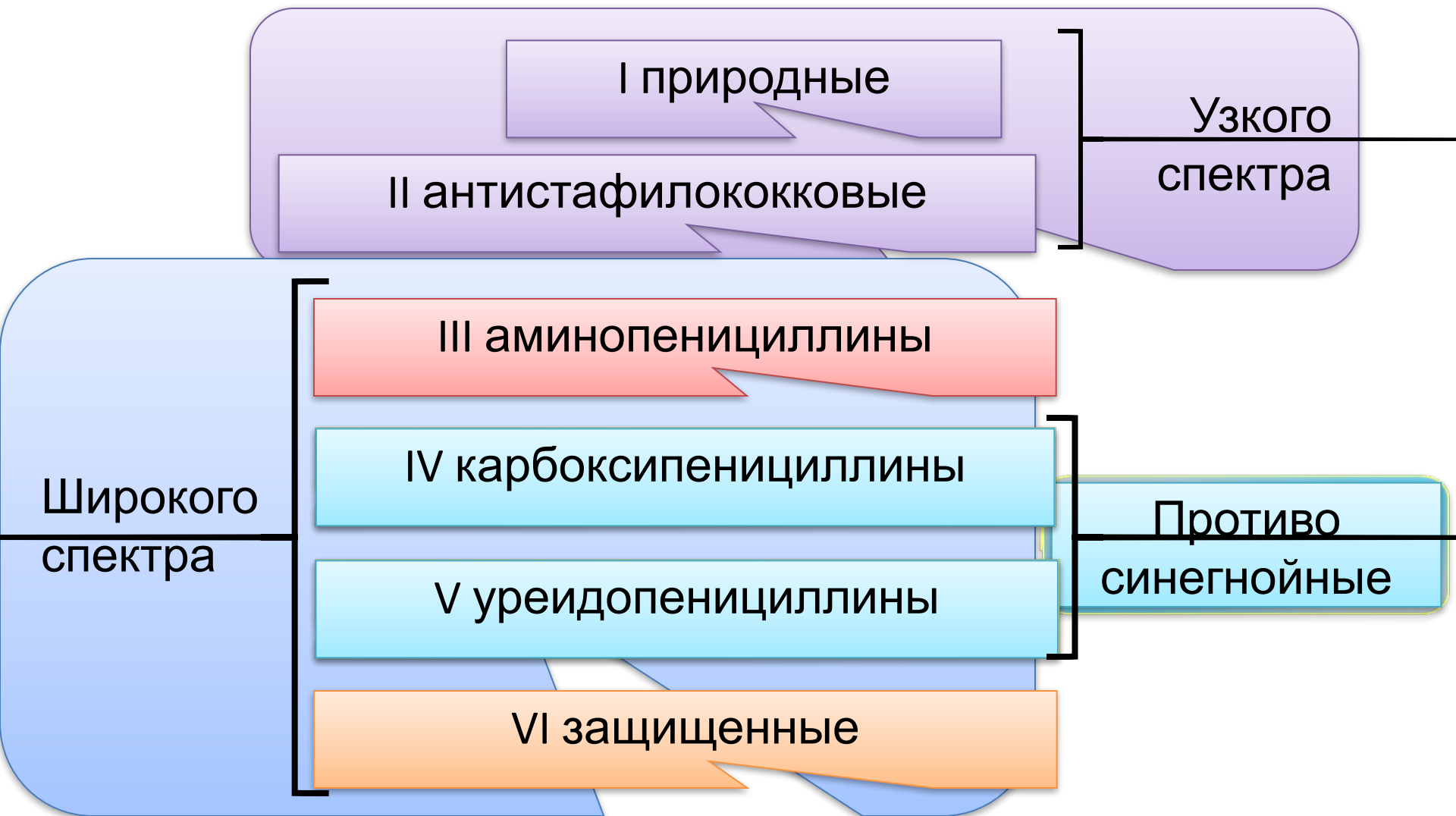
В. ФЛОРИ



Э. Б. ЧЕЙН

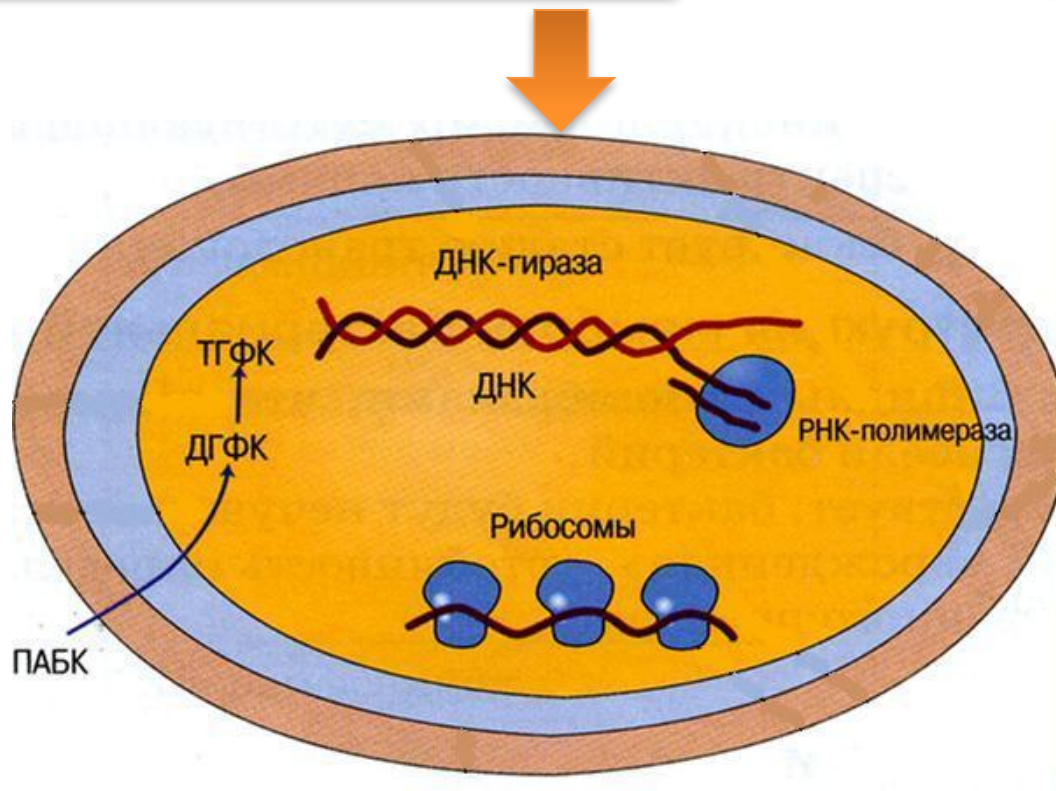


Классификация пенициллинов по поколениям



Нарушение синтеза клеточной СТЕНКИ

размножающихся микроорганизмов



I поколение естественные пенициллины

Бензилпенициллин
(пенициллин G)

новокаиновая соль
пенициллина

калиевая соль

бициллин-1

натриевая соль

бициллин-5

феноксиметилпенициллин

Спектр антибактериального действия пеницилина

Грам "+" кокки

пневмококки

стрептококки

спирохеты

трепонема

боррелия

лептоспира

Грам "-" кокки

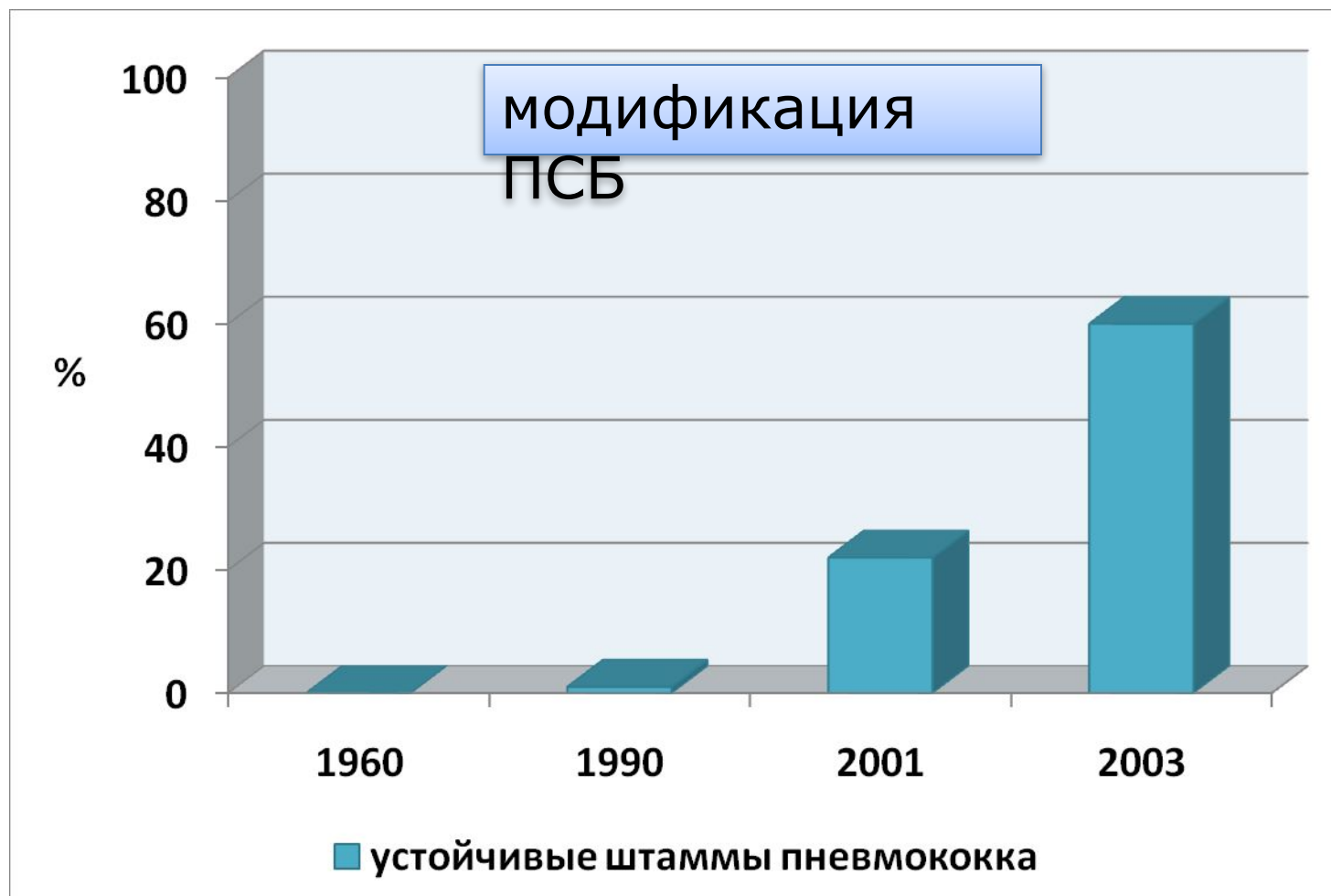
менингококки

гонококки

некоторые анаэробы

практически важное исключение -
бактероиды

Устойчивость пневмококка к бензилпенициллину



Устойчивость стафилококка к бензилпенициллину



Показания для применения пенициллина

пневмония

рожистое
воспаление

менингит

кожная форма
сибирской язвы

газовая
гангрена

гонорея

сифилис

дифтерия

Бензилпенициллин натриевая и калиевая соли

Разрушаются HCl

Быстро выводятся
почками

парентерально

6-8 раз в сутки

Бензилпенициллин натриевая и калиевая соли

Обычная разовая доза взрослого

500 тыс ЕД

0,5 млн
ЕД

5 млн ЕД

широта терапевтического действия

Диапазон доз

Бензилпенициллин натриевая и калиевая соли

Натриевая соль

в/м

в/в

эндолюмбально

Калиевая соль

нельзя в/в
(гиперкалиемия!)
и эндолюмбально

Пролонгированные формы пенициллина

Новокаиновая
соль

только в/м

Бициллин-5

2 р/с

Бициллин-1

ревматизм
сифилис

круглогодичная
профилактика
ревматизма

2- 4 раза в месяц

1 раз в месяц

не используются в лечении острых инфекций из-за недостаточной надежности эффекта

Феноксиметилпенициллин

Устойчив к HCl

после еды
биодоступность
значительно
снижается

умеренные по
тяжести инфекции

ангина,
скарлатина,
фарингит

II поколение пенициллинов «противостафилококковые»

Оксациллин, метициллин

устойчивость к
действию многих
 β -лактамаз

действуют на PRSA

НЕ действуют на MRSA

активность в отношении других микроорганизмов
не имеет практического значения

Биодоступность при приеме внутрь 35-40%

III поколение - аминопенициллины

Ампициллин, амоксициллин

хеликобактер
пилори

энтерококки

шигеллы

и другие

кишечная
палочка

сальмонеллы

Вторичная
резистентность

Природная
устойчивость

синегнойная
палочка

Ампициллин

Показания

инфекции легкой и средней степени тяжести

верхних и нижних дыхательных путей

ангина

бронхит

пневмония

кишечные инфекции

мочевые инфекции

Ампициллин



Биодоступность

40%

после еды <<

за 1 – 1,5 часа до еды

внутри

в/в

в/м

Амоксициллин

более
сильное
действие

Биодоступность
95%

быстро
всасывается в
ЖКТ

независимо от
приема пищи

не применяется
при кишечных
инфекциях

хеликобактер
пилори

хорошо
проникает в
придаточные
пазухи носа

ЯБ

Внутри, в/в, в/м

синусит



Комбинированный препарат ампиокс (ампициллин + оксациллин)

Утратил клиническое
значение

Нет синергизма

Один из компонентов
является «балластом»



Антисинегнойные пенициллины

IV

карбокиспенициллины

карбенициллин
тикарциллин

V

уреидопенициллины

азлоциллин
мезлоциллин
пиперациллин

многие штаммы

P. Aeruginosa

в настоящее время

устойчивы

Антисинегнойные пенициллины

разрушаются β -
лактамазами

Основное показание

Не действуют на MRSA и
другие β -
лактамазопродуцирующие
бактерии

инфекция,
вызванная
P. aeruginosa

быстро развивается
резистентность
P. aeruginosa

VI поколение ингибиторозащитные пенициллины

пенициллин с
широким спектром
активности

+

ингибитор β -
лактамаз

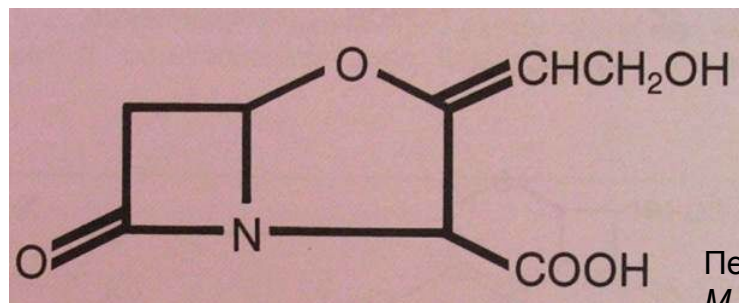


Ингибиторы β -лактамаз

тазобактам

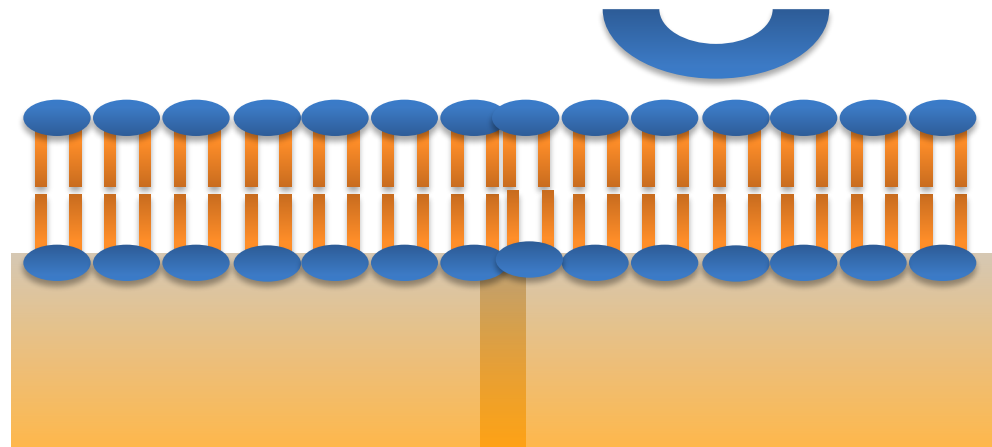
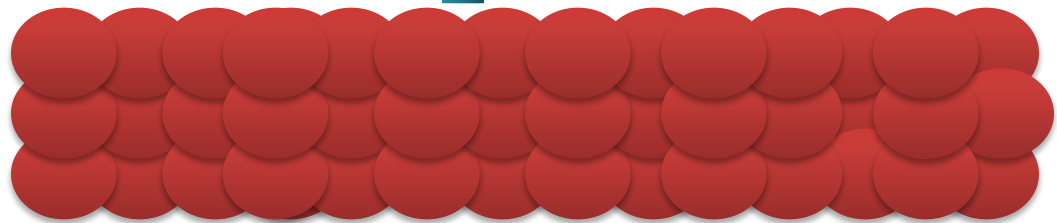
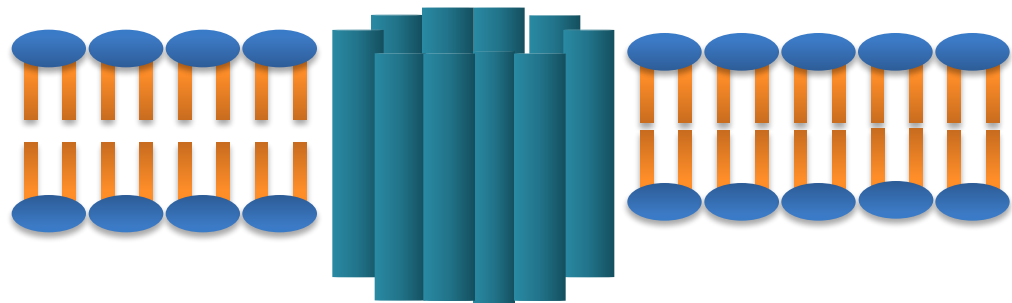
сульбактам

клавулановая
кислота

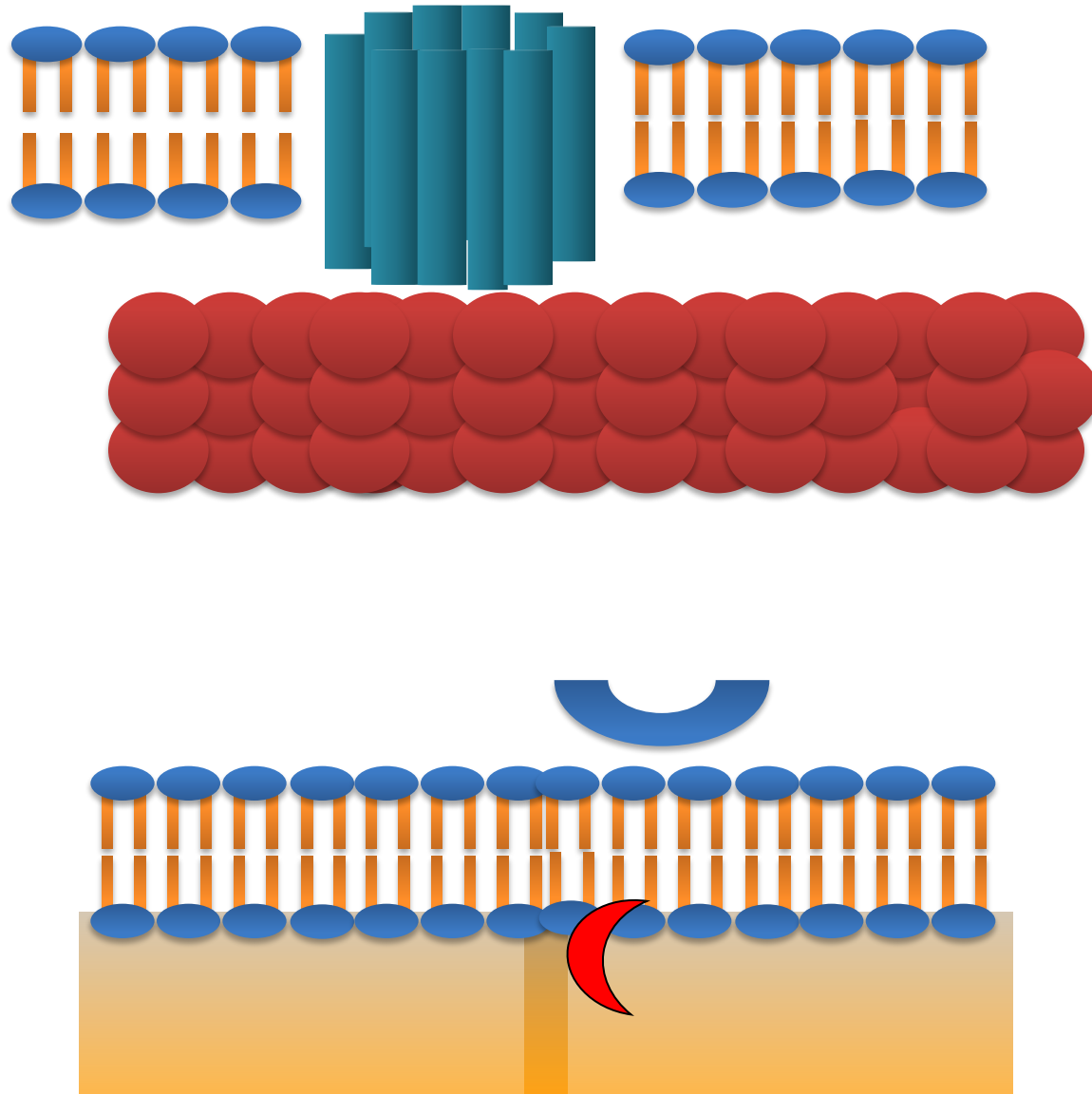


Пенициллинор. *S. aureus*, *H. influenzae*,
M. catarrhalis, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*,
Klebsiella spp., *Proteus spp.*, анаэробов,

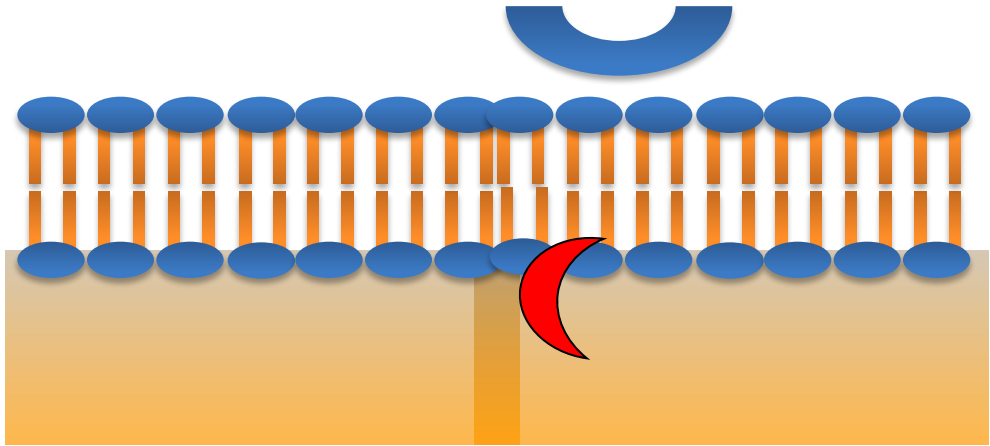
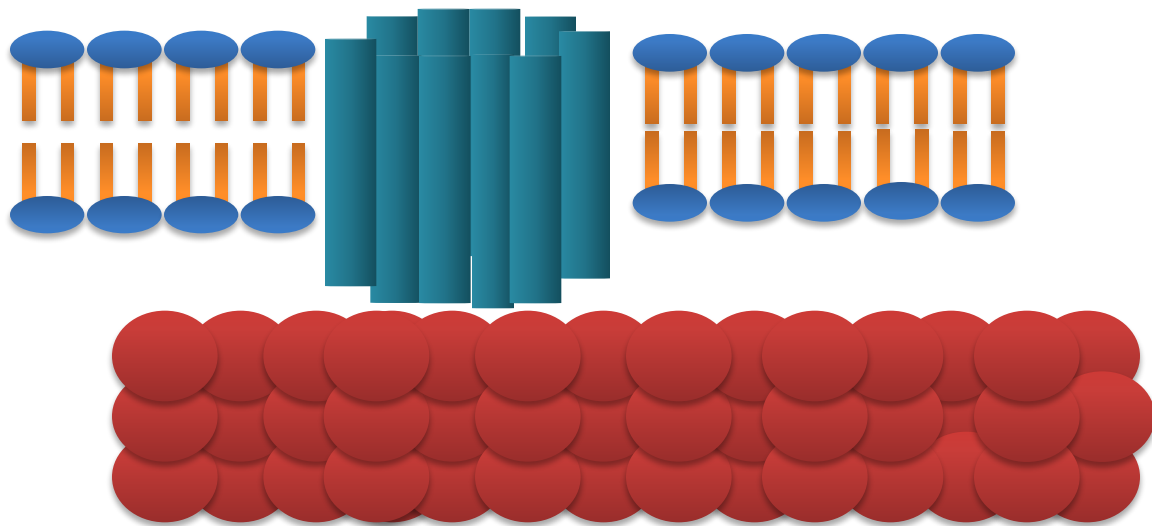
включая *B. fragilis*.



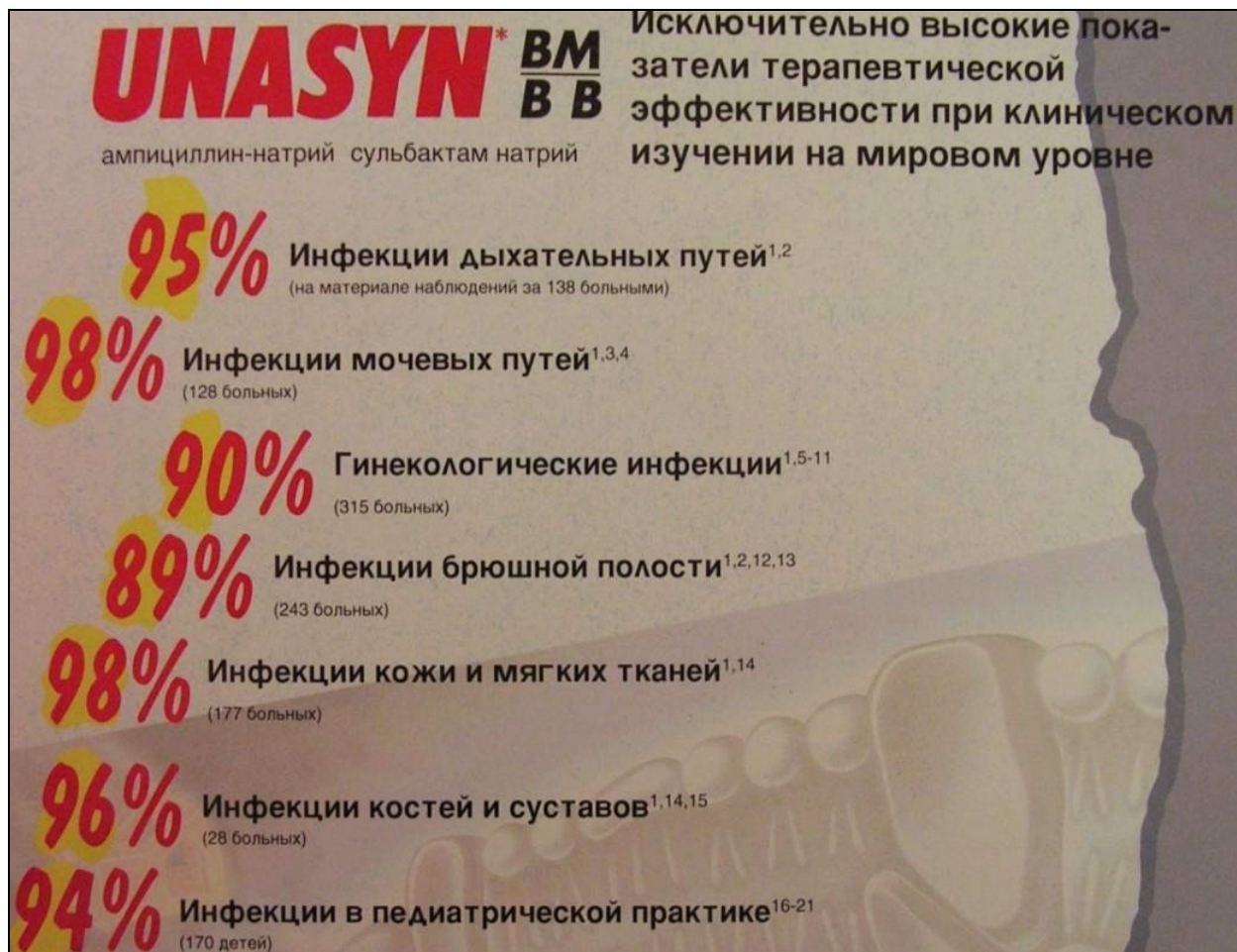
Инактивация пенициллина бактериями, продуцирующими β -лактамазу



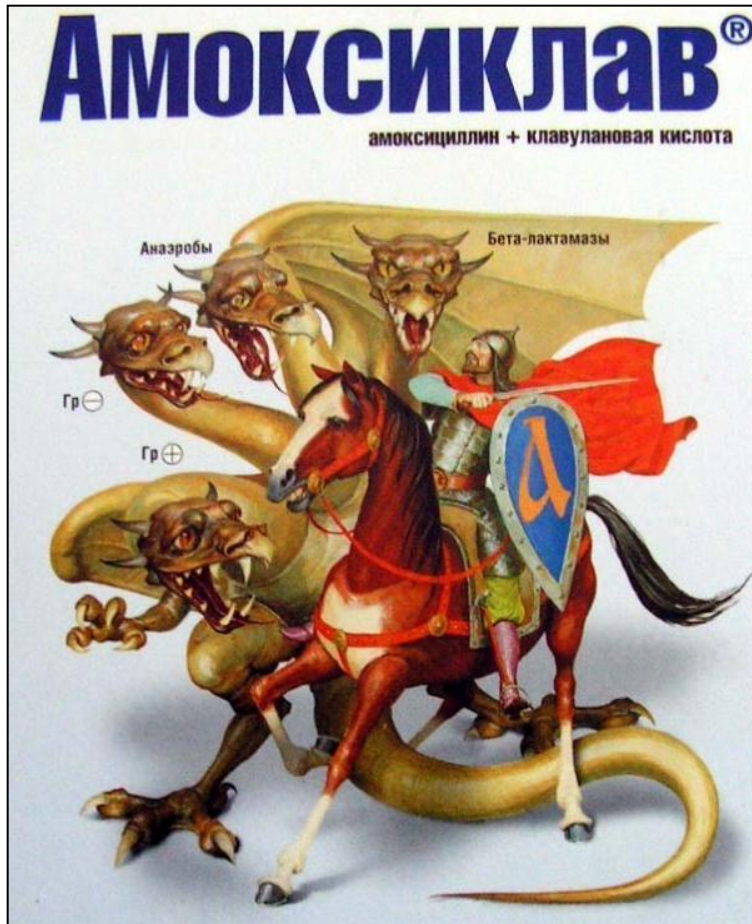
Механизм действия пенициллинов, комбинированных с ингибиторами β - лактамаз



Ампициллин / сульбактам



Амоксициллин / клавулановая кислота



Ингибиторозащитные антисинегнойные пенициллины

Тикарциллин / клавулановая кислота
(Тиментин)

Пиперациллин / тазобактам

ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ

ТАЗОЦИН

**В нужное время,
в нужном месте**

Ингибитор большинства β -лактамов. Более широкий спектр действия, чем у других β -лактамовых антибиотиков. Один из наиболее активных препаратов в отношении *Streptococcus faecalis*. По спектру действия не уступает ампициллу. Активен в отношении анаэробов так же, как и метронидазол. Монодериват ТАЗОЦИН по эффективности не уступает комбинированной терапии цефалоспоринов, макролидов с аминогликозидами, метронидазолом. Синергия действия с аминогликозидами. Хорошо проникает в ткани.



Цефалоспорины

Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные			
Пероральные			

Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные			
ЦефАлотин	Цефуросксим	Цефотаксим	Цефепим
ЦефАзолин	Цефамандол	Цефтриаксон	Цефпиром
	Цефокситин	Цефтазидим	Цефклидин
	Цефотетан	Цефоперазон	Цефквином
		Цефоперазон/ сульбактам	
Пероральные			
ЦефАлексин	Цефаклор	Цефиксим	
ЦефАдроксил	Цефуросксим аксетил	Цефтибутен	

Зефтера (цефтобипрол) 5 поколение ЦС

- Грамположительные аэробы, т.ч. MRSA
- Грамотрицательные аэробы
- Лечение осложненных инфекций кожи и ее придатков, включая инфицированную диабетическую стопу без сопутствующего остеомиелита
- в/в

Антимикробная активность цефалоспоринов



Общие свойства

Бактерицидное
действие

Синергизм с
аминогликозидами

Не действуют на
энтерококки,
листерии, MRSA

Перекрестная аллергия
на пенициллин

Разрушаются β -
лактамазами

Нежелательные реакции

Аллергические
реакции

Флебиты

Гематологические
реакции

Повышение
активности
трансаминаз

Тетурамоподобный
эффект

Цефалоспорины II поколения энтеральные

Цефаклор

наиболее часто применяемый
АБ в мире

грам+ и грам- возбудители
инфекций

инфекций
верхних и
нижних ДП

мочеполового
тракта

кожи, мягких
тканей, костей

Цефалоспорины III поколения парэнтеральные

противосинегнойные

очень широкий спектр

комбинируют с
метронидазолом и АГ

Цефалоспорины III поколения парэнтеральные

Цефотаксим (клафоран)

самый известный
противосинегнойный
цефалоспорин

Цефалоспорины III поколения парэнтеральные

Цефтазидим

Цефоперазон

в 10 раз активнее в
отношении
синегнойной палочки

Цефалоспорины III поколения парэнтеральные

Цеф**три**аксон

Профилактика инфекций в хирургии



Роцефин®
цефтриаксон

Всего одна инъекция до операции!
Бактерицидное действие — 24 часа

Цефалоспорины IV поколения

Цефепим

Цефпиром (кейтен)

Цефклидин

Цефквином

Цефалоспорины IV поколения

Очень широкий спектр

Одинаково высоко активны против (+) и грам(-) бактерий

Вторичная резистентность развивается медленно

Вводятся только парентерально (в/в или в/м)

Эффективны при резистентности бактерий к цефалоспорином других поколений

Высоко резистентны к β -лактамазам

Цефалоспорины IV поколения

Основной препарат цефепим

АБ резерва в лечении тяжелых госпитальных инфекций различной локализации

Ингибитор-защищенные бета-лактамы

Амоксициллин/
клавуланат

Пиперациллин/
тазобактам

Ампициллин/
сульбактам

Цефоперазон/
сульбактам



Внебольничные
инфекции

Нозокомиальные
инфекции

Карбапенемы

Имипенем

Меропенем

постантибиотический
эффект

ультраширокий спектр

Микроорганизмы

Грам (+)	Имипенем													
	Ertapenem	Meropenem	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Moxifloxacin	Ceftriaxone	Cefoperazone	Ceftazidime	Cefepime	Amikacin	Vancomycin	Linezolid	Rifampin	TMP/SMX
Стреп. Group A, B, C, G														
Стреп. pneumoniae ¹														
Viridans strep														
Enterococcus faecalis				***										
Enterococcus faecium										C				
Staph. aureus (MSSA)														
Staph. aureus (MRSA)														
Staph. epidermidis														
C. jejkeium														
L. monocytogenes										C				
Грам (-)														
N. gonorrhoeae														
N. meningitidis														
M. catarrhalis														
H. influenzae														
E. coli														
Klebsiella sp.														
Enterobacter sp.														
Serratia sp.														
Salmonella sp.														
Shigella sp.														
Proteus mirabilis														
Proteus vulgaris														
Providencia sp.														
Morganella sp.														
Citrobacter sp.														
Aeromonas sp.														
Acinetobacter sp.														
Ps. aeruginosa														
B. (Ps.) cepacia														
S. (X.) maltophilia														
Y. enterocolitica														
Legionella sp.														
Атипичные														
Chlamydia sp.														
M. pneumoniae														
Анаэробы														
Actinomyces														
Bacteroides fragilis														
P. melaninogenica														
Clostridium difficile														
Clostridium (not difficile)		*												
Peptostreptococcus sp.														

* Нет клинических доказательств того, что пенициллины или фторхинолоны эффективны в отношении энтерококка, вызванного C. difficile, (но могут быть эффективны в отношении этого возбудителя при смешанных интра-абдоминальных или газовой инфекциях).

** Большинство штаммов может применяться для лечения инфекций мочевыводятельного тракта, но не для лечения системных инфекций.

¹ Фертазимид в 8-16 раз менее активен, чем цефотаксим / цефтриаксон, будучи эффективным лишь в отношении пенициллин-чувствительных штаммов (AAC 39:2:133, 1995).

² Показывал активность in vitro, TMP/SMX не проявляет клинической активности при фарингите, вызванном стрептококками (Группы A или при инфекции высушенных E. faecalis).

	Высокая клиническая эффективность или > 60% штаммов чувствительны
	Недостаточно данных клинических испытаний или 30-60% штаммов чувствительны
	Отсутствие клинической эффективности или < 30% штаммов чувствительны
	Нет данных
	Потенциальный синергизм с пенициллином (ампициллином)
	C

Природная резистентность к карбапенемам

Атипичные
возбудители

хламидии

микоплазмы

легионеллы

микобактерии
туберкулеза

грибки

простейшие

MRSA

Вторичная резистентность развивается редко и
медленно

Карбапенемы

только парэнтерально

препараты для в/в
введения

препараты для в/м
введения

ТОЛЬКО В/В

ТОЛЬКО В/М

Карбапенемы

антагонизм

с другими β -лактамными АБ

нельзя комбинировать

Карбапенемы

Внутрибрюшная и акушерско-гинекологическая инфекция

замена 2-й противомикробной терапии (аминогликозид + метронидазол)

Тяжелые инфекции у новорожденных



Осложненные мочевые инфекции

Госпитальные пневмонии

Сепсис

Менингит

Инфекции у больных с нейтропениями

Монобактамы

моноциклическое
бета-лактамное
кольцо

может быть
альтернативой
аминогликозидам

с пенициллинами и
цефалоспоридами нет
перекрестной аллергии

Азтреонам

Грам (-) кокки

Грам(-) палочки

H. influenzae

ГОНОКОКК

E. coli

МЕНИНГОКОКК

P. aeruginosa

сальмонеллы

шигеллы

энтеробактеры

Показания

Инфекции МВП

Сепсис

Инфекции НДП
(нозокомиальная
пневмония)

Интраабдоминальные и
тазовые инфекции
(в сочетании с
антианаэробными
препаратами)

Инфекции кожи, мягких
тканей, костей и
суставов

Нежелательные реакции

гепатотоксичность
(желтуха, гепатит)

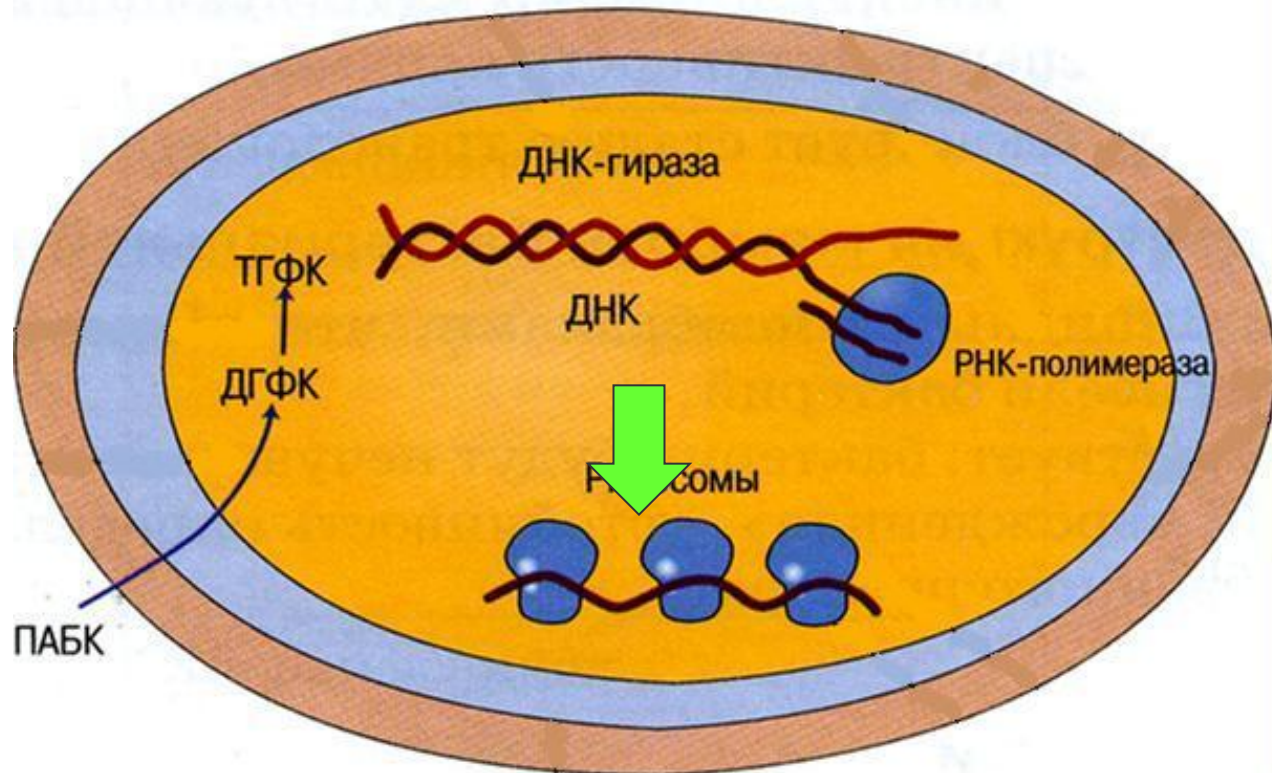
нейротоксичность

флебиты и
тромбофлебиты - при
внутривенном
введении

боль и отечность - при
внутримышечном
введении

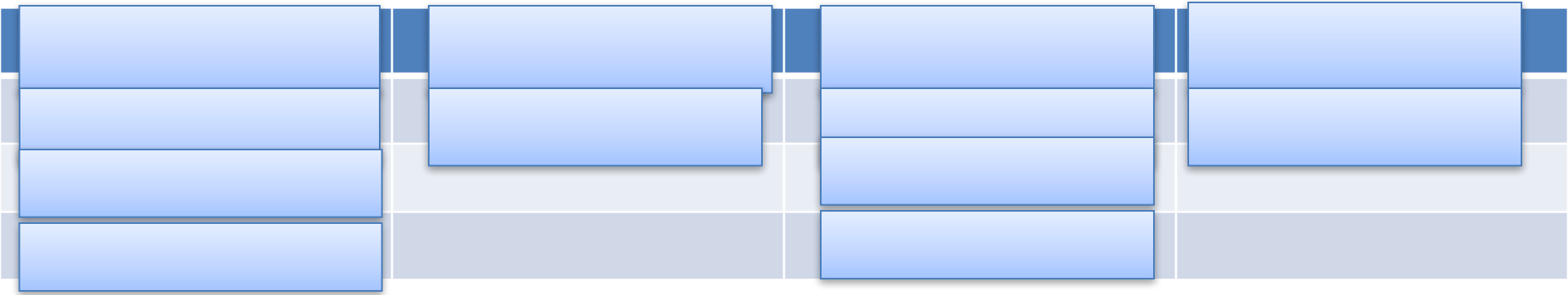


Аминогликозиды



Ингибирование синтеза белка

Классификация аминогликозидов



Клиническое значение

грам(-)

редко вызывают аллергические реакции

резистентность развивается быстро по «стрептомициновому» типу

более быстрое, чем у β -лактамов, бактерицидное действие

по сравнению с β -лактамами значительно более токсичны

Спектр

Грам(+) кокки

стафилококки

PRSA

некоторые
MRSA

аминогликозиды II-III поколений

Грам(-) палочки

В т.ч. P.aeruginosa

аминогликозиды II-III
поколений

Грам(-) кокки

гонококки, менингококки
- умеренно
чувствительны

M.tuberculosis

стрептомицин,
канамицин,
амикацин

Анаэробы устойчивы

Показания

Инфекции вызванные грам «-»
бактериями

II-III поколение

Синегнойная
инфекция
II-III поколение

туберкулез

стрептомицин,
амикацин

энтерококковые
инфекции

гентамицин или стрептомицин в
сочетании с пенициллином или
ампициллином

Зоонозные инфекции

чума, бруцеллез
(стрептомицин)

туляремия
(стрептомицин, гентамицин)

Пневмококки устойчивы к
аминогликозидам

Стрептококки
малочувствительны к
аминогликозидам

грубая ошибка -
применение при
внебольничной
пневмонии

Но: совместно с
пенициллином
выраженный синергизм

бактериальный
эндокардит

бензилпенициллин (или
ампициллин)+ гентамицин (или
стрептомицин)

сальмонеллы и шигеллы
in vitro чувствительны к
аминогликозидам

НО аминогликозиды плохо
проникают внутрь клеток, где
локализируются шигеллы и
сальмонеллы

для лечения шигеллеза и
сальмонеллеза применять
нельзя

Нежелательные реакции

Ототоксичность

полная потеря слуха

необратимо

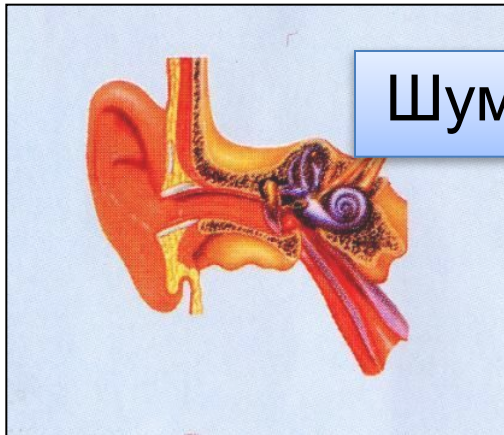
Мониторинг безопасности лечения

Активное выявление

Шум в ушах

Головокружение при
изменении положения тела

Отмена!



Нежелательные реакции

Нефротоксичность

некроз эпителия
проксимальных канальцев

ОПН

гемодиализ

Мониторинг безопасности лечения

лабораторный контроль креатинина в
сыворотке крови и клиренса креатинина
каждые 2-3 дня



петлевые диуретики

нефротоксичные АБ

Нежелательные реакции

нервно-мышечный
блок

у детей

у взрослых при
быстром в/в
введении

потенцируют эффект
курареподобных
средств

Антидот - в/в кальция
хлорид

Меры профилактики нежелательных реакций

Не превышать
максимальные
суточные дозы

Курс не более 7-10
дней, за исключением:

бактериальный
эндокардит - до 14 дней

туберкулез - до 2 мес

Нельзя назначать
одновременно два
аминогликозида

или последовательно,
если первый
аминогликозид
применялся 7-10 дней

Повторный курс - не
ранее чем через 4-6
недель

Принципы дозирования аминогликозидов

доза рассчитывается

исходя из массы тела

из индивидуальных
особенностей пациента

у детей

у взрослых

локализация
инфекции

функция почек

возраст

Гентамицин

Инфекции МВП

Показания

Туляремия

Бактериальный
эндокардит (с
пенициллином или
ампициллином)

Нозокомиальная
пневмония

Сепсис
(с β -лактамами)

Интраабдоминальные и
тазовые инфекции (с
метронидазолом)

многие нозокомиальные М/О (в т. ч. синегнойная палочка, клебсиелла) резистентны

применение при внебольничной пневмонии - грубая ошибка

Амикацин

Показания

инфекции, вызванные полирезистентной грам «-» микрофлорой

инфекции МВП

Наиболее предпочтителен среди АГ для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций

интраабдоминальные и тазовые инфекции (с антианаэробными препаратами)

туберкулез (препарат II ряда)

Сепсис (в сочетании с β -лактамами)

действует на многие штаммы грам «-» бактерий (в том числе СГП), резистентные к гентамицину

Тетрациклины

тетрациклин

ДОКСИЦИКЛИН



Тетрациклины

бактериостатики

очень широкий
спектр

высокий уровень
вторичной
резистентности
многих бактерий

перекрестная
устойчивость ко
всем препаратам
группы

высокая частота
нежелательных
реакций

Спектр

Грам(+) кокки

стафилококки

стрептококки

пневмококки

Регистрируют высокую
устойчивость

Грам(+) палочки

возбудители сибирской
язвы

Грам(-) кокки

Гонококки
чаще всего
устойчивы

Спектр

Грам(-) палочки

иерсинии

возбудители
чумы

туляремии

холерный
вибрион

H. influenzae

бруцеллы

Многие штаммы *E.coli*,
сальмонелл и шигелл
устойчивы

Анаэробы

кlostридии (кроме
C.difficile),

фузобактерии

Большинство штаммов
B.fragilis устойчивы

Спирохеты

Микоплазмы

Риккетсии

Хламидии

Актиномицеты

Показания

Розовые угри

Тазовые инфекции

уретрит, вызванный хламидиями, микоплазмами (доксициклин)

Сифилис при аллергии к пенициллину

Угревая сыпь

Зоонозные инфекции: лептоспироз, бруцеллез, туляремия, сибирская язва (доксициклин)

риккетсиоз

Инфекции ЖВП

острый синусит (доксициклин)

внебольничная пневмония (доксициклин)

Эрадикация *H.pylori* тетрациклин

Особо опасные инфекции: чума, холера (доксициклин)

Ородентальные инфекции - периодонтит и др. (доксициклин)

Тетрациклины

Побочные эффекты

гепатотоксичность

фотосенсибилизация

нефротоксичность

нарушение образования
костной и зубной ткани

диспепсия

дисбактериоз и
суперинфекции

синдром псевдоопухоли
мозга

Тетрациклины

Противопоказания

возраст до 8 лет

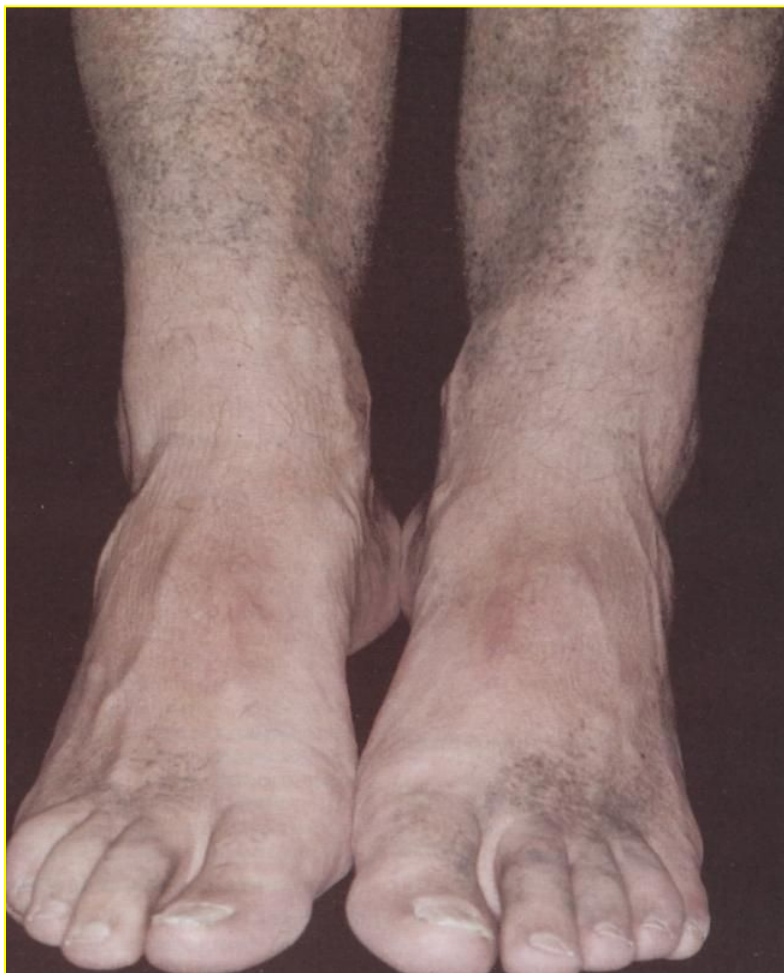
беременность

кормление

тяжелая
патология печени

почечная недостаточность
(тетрациклин)

доксциклин
разрешен у
детей до 8 лет
для
профилактики
сибирской язвы



Дисхромия при лечении миноциклином

Тетрациклин

хелатные соединения с катионами Ca, Mg, Al

ИСКЛЮЧИТЬ

молочная диета

антациды

препараты железа

T_{1/2} доксициклина снижается
почти вдвое

карбамазепин
фенитоин
барбитураты

у лиц, часто
употребляющих
алкоголь

Фармакокинетика тетрациклинов

Макролиды

бактериостатики

спектр

Грам+

Внутриклеточные
возбудители

Стафилококки
стрептококки
пневмококки

Грам-

легионеллы
хламидии
микоплазмы

Гонококки
гемофильная
палочка

Возбудители
«атипичных»
пневмоний

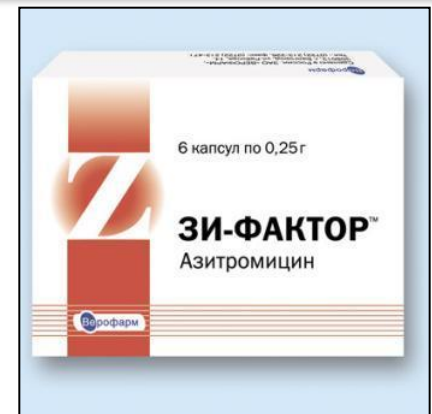
Макролиды

Природные

Эритромицин
Олеандомицин
Мидекамицин

Полусинтетические

Рокситромицин
Кларитромицин
Азитромицин

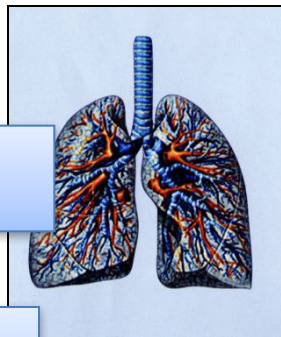


Показания

инфекции верхнего и
нижнего респираторного
тракта

фарингит

пневмония



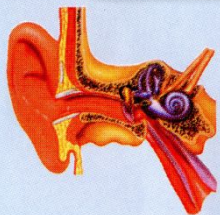
ларингит

бронхит

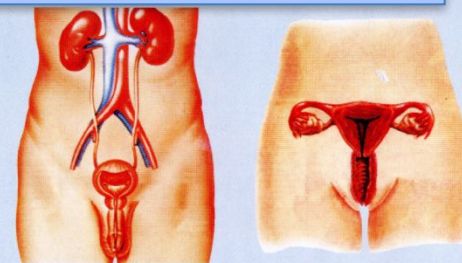
ангина

средний отит

синусит



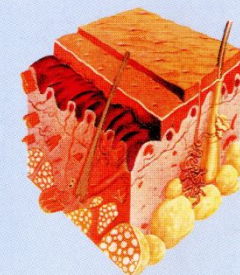
гонококковый и
хламидийный
уретрит



ЯБЖ и
ДПК



инфекции кожи
и мягких тканей



Побочные эффекты

раздражающее
действие на ЖКТ

лекарственная
устойчивость

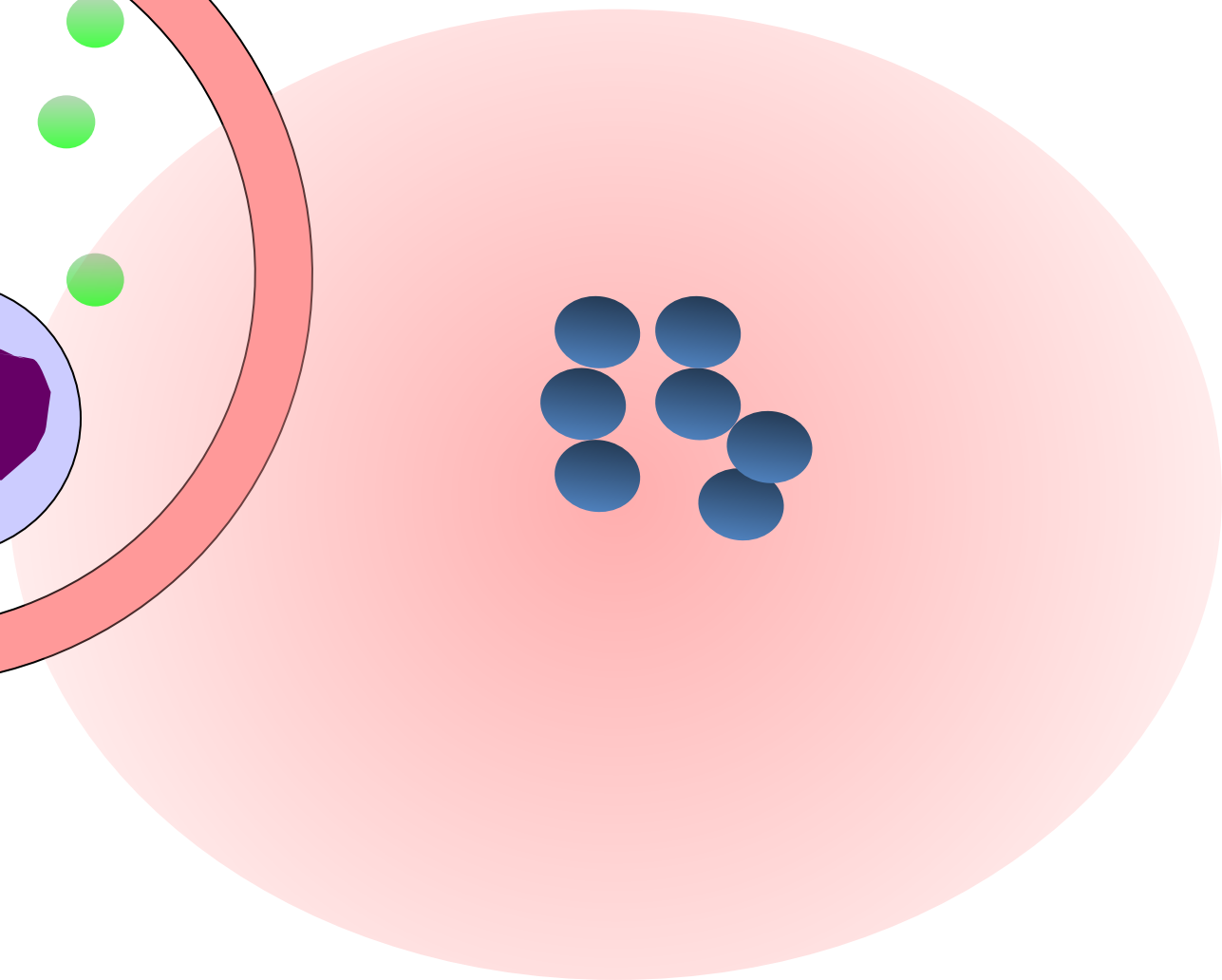
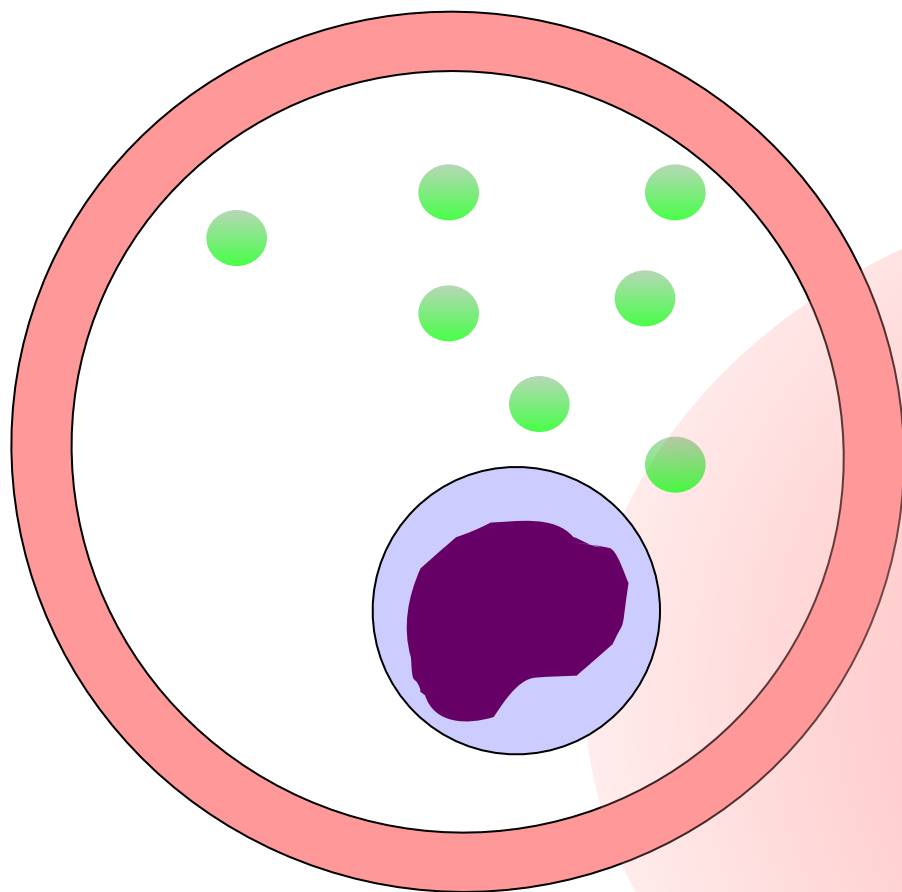
рвота

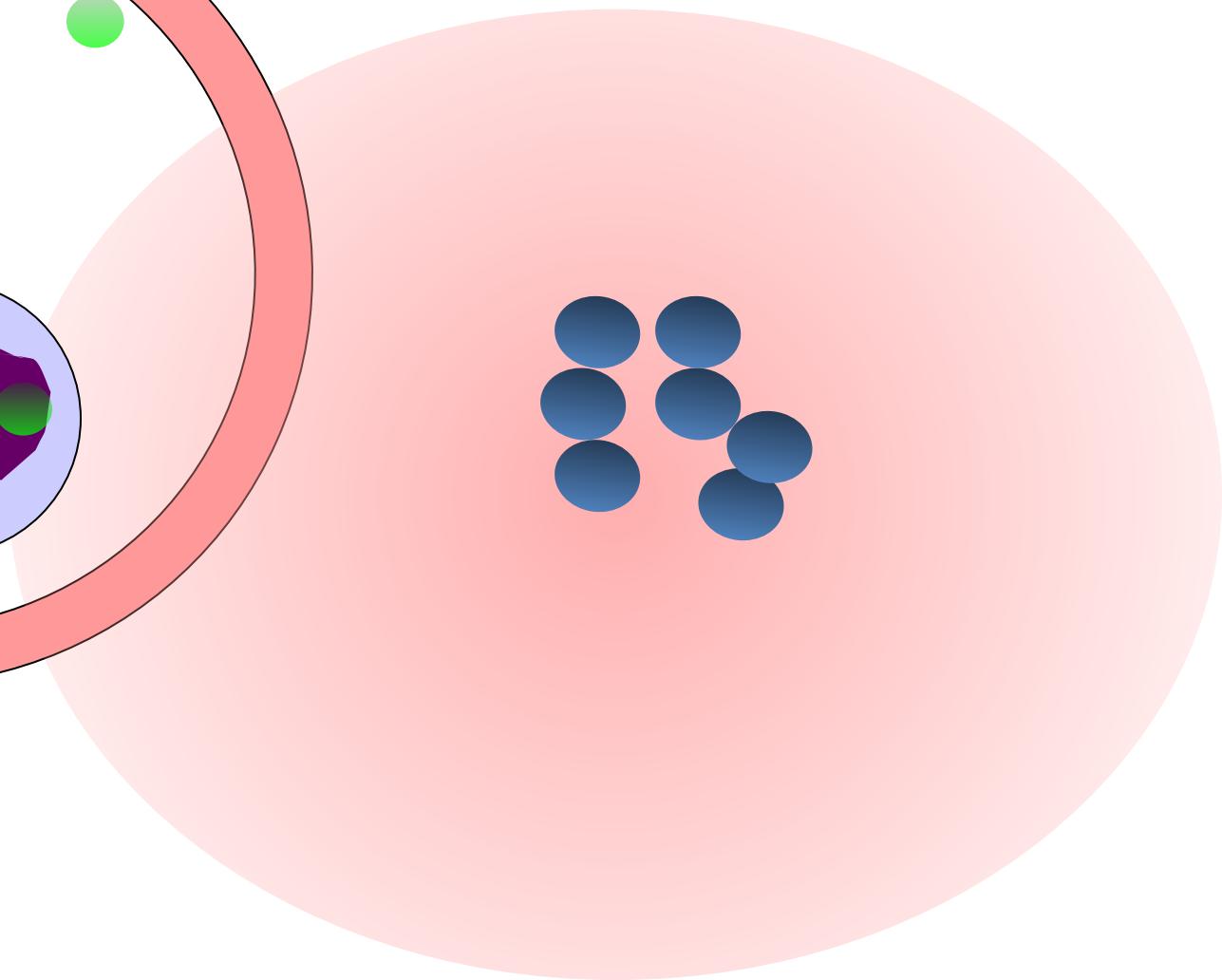
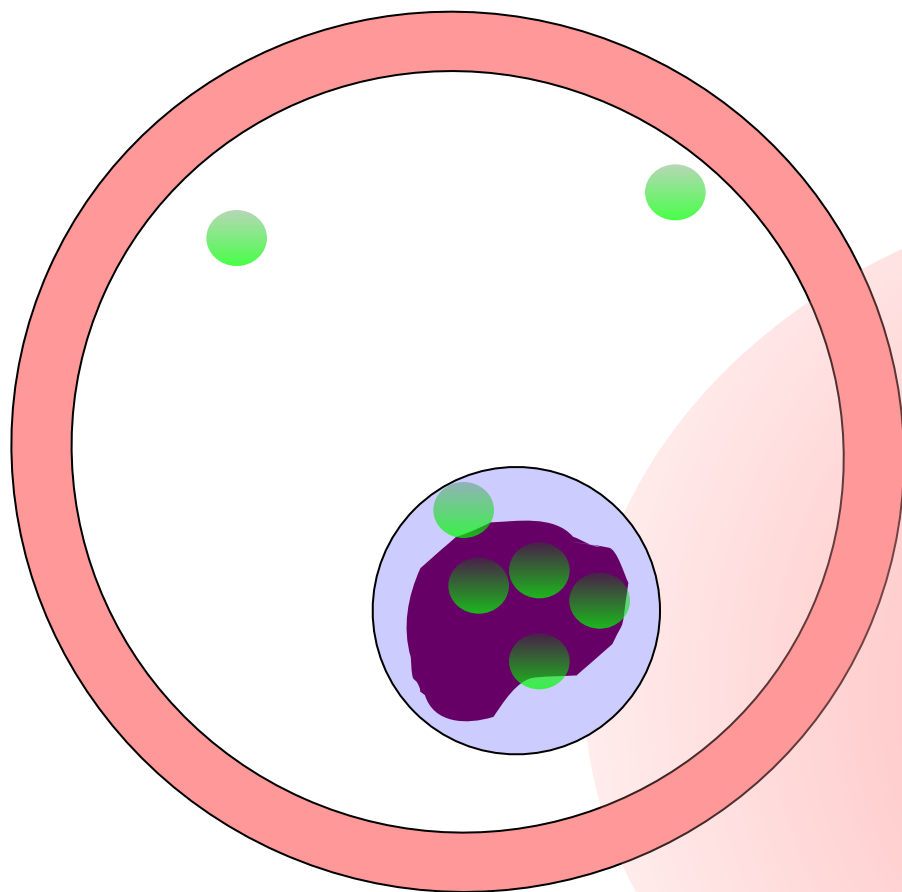
тошнота

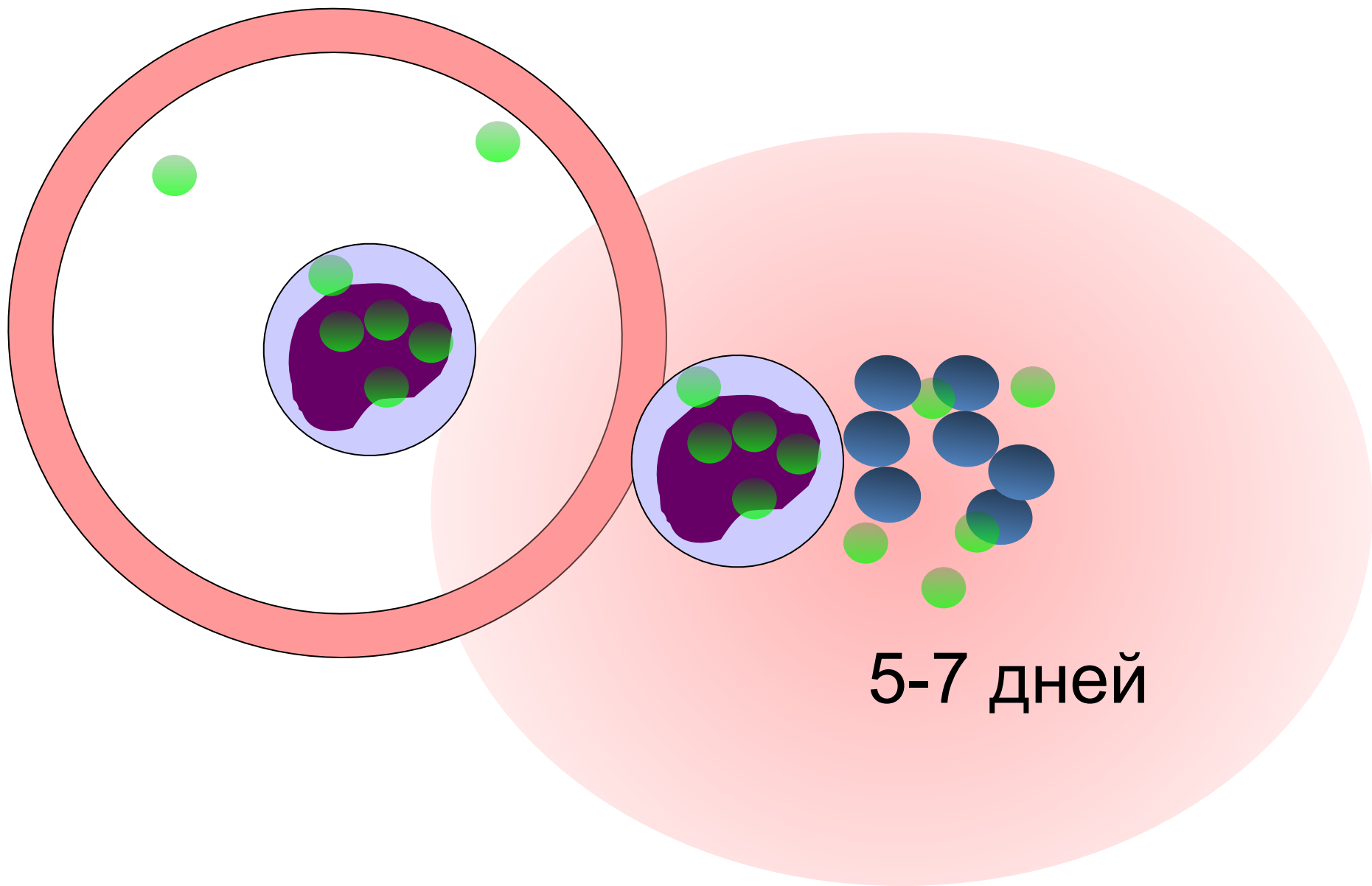
анорексия

диарея

по
«эритромициновому»
типу

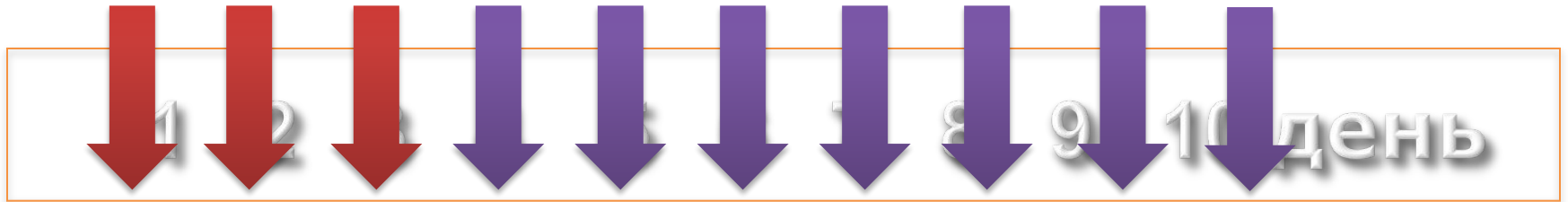






5-7 дней

Азитромицин



Постантибиотический эффект

Азитромицин

азалид

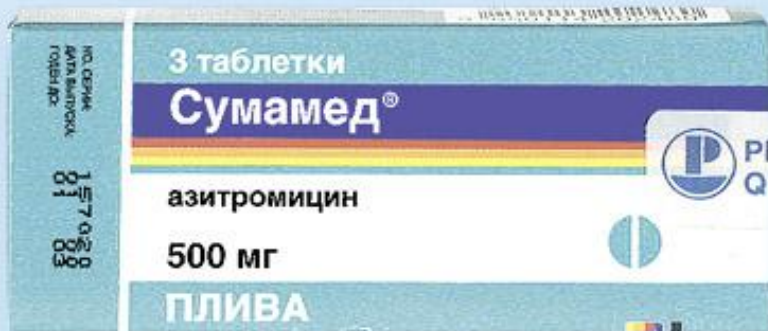
$T_{1/2}$ 24 часа

1 раз в сутки

внутри

в/в

модулирует
иммунитет



Линкосамиды

Линкомицин

Клиндамицин

узкий спектр

грам+ кокки

многие
анаэробы

побочные
эффекты

стрептококки
пневмококки
стафилококки

ПМЭ

АБ резерва

избирательно
накапливаются в костях

остеомиелит

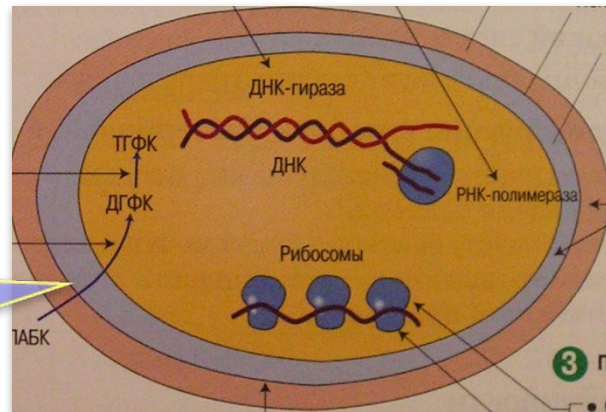
Гликопептиды

ванкомицин
тейкопланин

уникальный тройной
механизм действия

нарушают
синтез РНК

повреждают
клеточные
мембраны



тормозят
синтез
клеточной
оболочки

бактерицидный

не развивается
резистентность

Ванкомицин

Спектр

стафилококки

клостридии

включая
MRSA



CL. difficile

Антистафилококковый
АБ резерва

АБ выбора при
ПМЭ

St. сепсис

катетральный
сепсис

St. энтероколит

St. Эндокардит

Левомицетин (хлорамфеникол)

Спектр

гр(-)

аэробы

- риккетсии

гр(+)

анаэробы

- бруцеллы

Левомецетин

гематотоксичен

у детей

апластическая
анемия

миелобластный
лейкоз

1 на 20 000

после однократного и
местного применения

Серый синдром новорожденных

Гепатоциты не
метаболизируют

Почки не выводят

рвота

вздутие живота

Летальность 40%

цианоз

дыхательные
расстройства

коллапс

гипотермия

до 3 лет только по жизненным показаниям

лечение - обменное
переливание крови

до 1 месяца абсолютно
противопоказан

Левомицетин (хлорамфеникол)

Показания

Бактериальный
менингит

Бруцеллез

Абсцесс мозга

Чума

Системный
сальмонеллез

Туляремия

Риккетсиозы

При всех показаниях -
препарат II ряда

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Линезолид

нарушает синтез
белка

бактериостатик

широкий
спектр

резистентность
развивается очень
медленно

Линезолид

тяжелые инфекции,
вызванные
полирезистентными грам
(+) кокками

Стафилококковая
инфекция

включая
MRSA

устойчивыми ко всем
другим АБ

в т.ч. ванкомицину

пневмония

сепсис

- Мониторинг безопасности при лечении АГ
- Постантибиотический эффект
- АБ с тройным механизмом действия
- Лечение ПМЭ
- Какие возбудители не входят в спектр имипенема
- Какие препараты вызывают тетурамоподобный эффект
- Противосинегнойные препараты
- Препараты, альтернативные АГ
- Антианаэробные препараты
- Противопоказания для тетрациклинов
- При эндометрите, мастите, перитоните
- Внебольничная пневмония

О чем надо предупредить
больного?

Спасибо за внимание