Антибиотики

- это низкомолекулярные органические вещества, химиотерапевтические вещества, продуцируемые микроорганизмами, животными клетками, растениями, а также их производные и синтетические продукты, которые обладают избирательной способностью угнетать и задерживать рост микроорганизмов, а также подавлять развитие злокачественных новообразований.

Антибиотикорезистентность

Антибиотикорезистентность принято делить на биологическую и клиническую. Под биологической антибиотикорезистентностью (антибиотикоустойчивостью) понимают способность микроорганизма противостоять действию антибиотика. Клиническая — способность микроорганизмов выживать в присутствии концентраций антимикробного препарата, максимально достижимых в условиях данного организма.

Классификация антибиотиков

По химической структуре

По механизму действия

По спектру действия

По способу получения:

- природные антибиотики – биологический синтез;
- полусинтетические антибиотики - биосинтез с последующими химическими модификациями;
- синтетические *аналоги* природных антибиотиков – химический синтез.

По типу действия

1) антибиотики с бактерицидным действием (бактерии погибают, а затем выводятся из организма);
2) антибиотики с бактериостатическим действием (бактерии остаются живы, но не в состоянии размножаться).

Основными источниками получения природных и полусинтетических антибиотиков стали:

- **Актиномицеты** (особенно стрептомицеты - род *Streptomyces*) — ветвящиеся бактерии. Они синтезируют большинство природных антибиотиков (80 %).
- **Плесневые грибы**— синтезируют природные бета-лактамы (грибы рода *Cephalosporium* и *Penicillium)* и фузидиевую кислоту.
- **Типичные бактерии**— например, эубактерии, бациллы, псевдомонады — продуцируют бацитрацин, полимиксины и др.

Классификация по химической структуре

1) Бета лактамные антибиотики:

Пенициллины
Цефалоспорины
Карбапенемы

2) Макролиды

3) Тетрациклины

4) Аминогликозиды

5) Левомицетины

6) Гликопептидные антибиотики

7) Линкозамиды

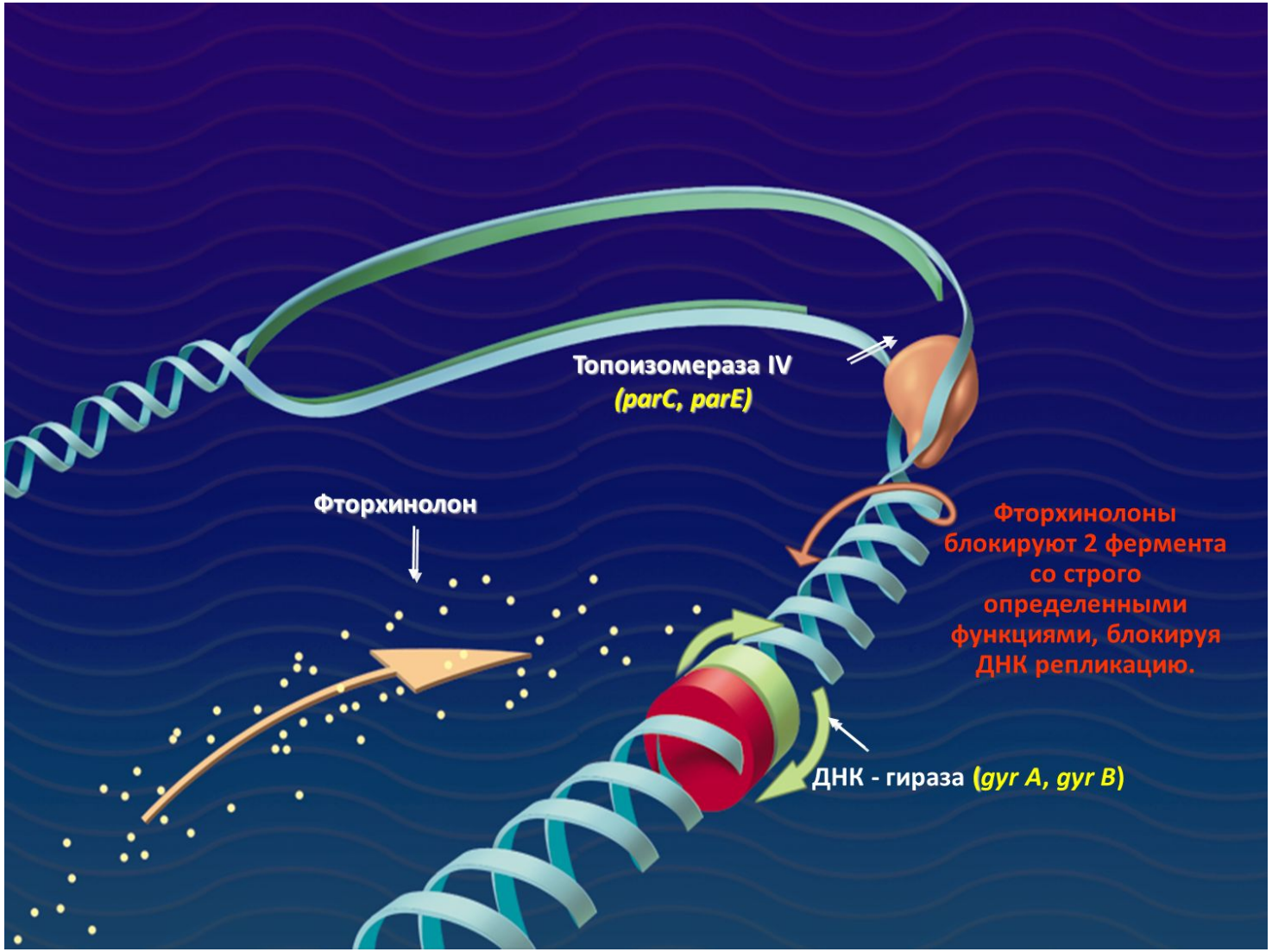
8) Фторхилоны

9) Антибиотики разных групп

Фторхинолоны

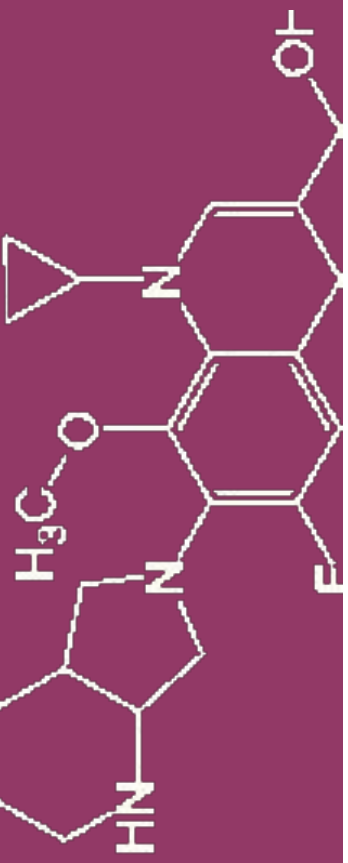
- (англ. *fluoroquinolones*) — группа лекарственных веществ, обладающих выраженной противомикробной активностью, широко применяющихся в медицине в качестве антибактериальных лекарственных средств широкого спектра действия. По широте спектра противомикробного действия, активности, и показаниям к применению они близки к антибиотикам, но отличаются от них по химической структуре и происхождению. (Антибиотики являются продуктами природного происхождения либо близкими синтетическими аналогами таковых, в то время, как фторхинолоны не имеют природного аналога).

Механизм действия фторхинолонов



Моксиграм

(Москсифлоксацин 400 мг)



Показания

-острый синусит;

-внебольничная пневмония, включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам;

-обострение хронического бронхита;

-неосложненные инфекции кожи и подкожных структур;

-осложненные инфекции кожи и подкожных структур, (включая инфицированную диабетическую стопу);

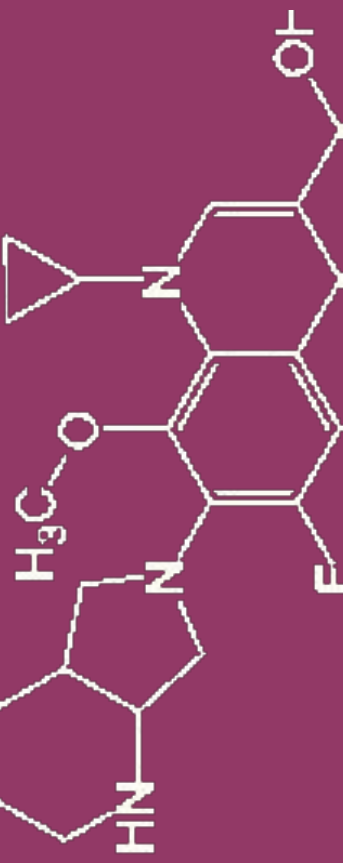
-осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, (в т.ч. внутрибрюшинные абсцессы);

-неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в т.ч. сальпингиты и эндометриты).

Моксиграм

Фармакокинетические свойства моксифлоксацина

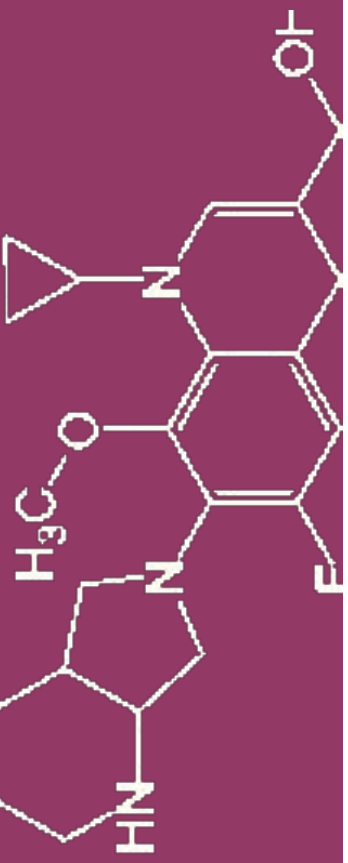
- Абсолютная биодоступность – около 91%
- Пиковая концентрация в плазме крови достигается в течение 0.5-4 часов при пероральном приеме
- Высокие концентрации в тканях
- Низкое связывание с протеинами (39%)
- Длительный период полувыведения (~12 часов)
- Одно из самых высоких значений «площади под кривой» среди всех хинолонов (35 мг.час/л)
- Высокий уровень C_{max} (3.1 мг/л) при разовом пероральном приеме 400 мг



Моксиграм

Сравнительная активность в отношении Грам (-) флоры и других микроорганизмов

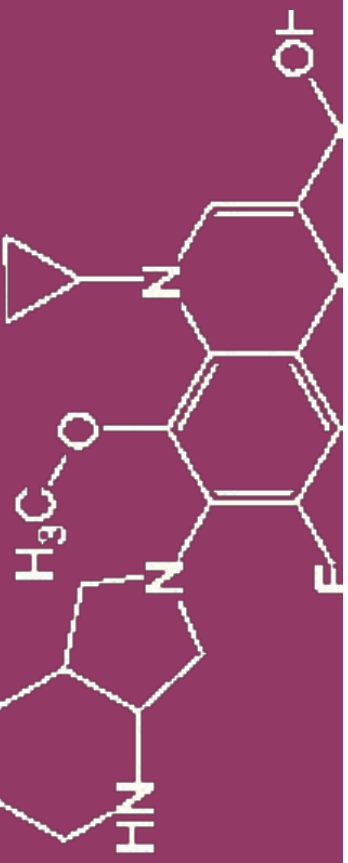
	Нор	Офло	Ципро	Лево	Мокси
Neisseria spp, Haemophilus	+	++	++	++	++
E.coli, Salmonella	++	++	++	++	++
Shigella, P.vulgaris					
Klebsiella, Enterobacter	+	++	++	++	++
P.mirabilis, Morganella					
Providencia, Serratia					
P.aeruginosa., Acinetobacter	-	+/-	+	+ /-	-
S.maltophilia					
B.cepacia	-	-	+/-	-	-



Моксиграм

Сравнительная активность в отношении Грам (+) флоры и других микроорганизмов

	Нор	Офло	Ципро	Лево	Мокси
S. aureus, epidermidis		+/-	+	+	++ ++
Streptococcus spp.		-	-	-	+ ++
Enterococcus spp.			+	+	+ ++
Chlamydia	-	+	-	+	++
Mycoplasma		-	+	-	+ ++
Анаэробы	-	-	-	-	+



Моксиграм

Внебольничная пневмония

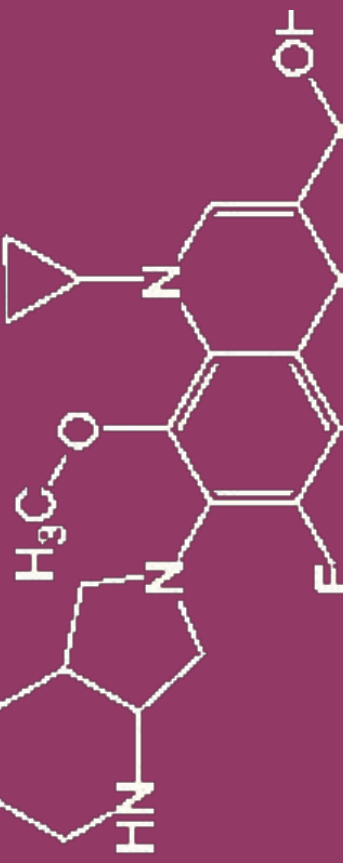
2 группы возбудителей

«типичные» ***Str.pneumoniae*** **(до 60%),**
«атипичные» (20-30%):
M.pneumoniae **(13%);**
C.pneumoniae **(9%)**
L.pneumophila **(3%)**

А также:
H.influenzae
+ энтеробактерии (*E.coli*, *Klebsiella* spp.)
+ *P.aeruginosa*
+ *Legionella* spp.
+ *P.carinii*

Моксиграм

Рекомендации по лечению внебольничной пневмонии



<u>Амбулаторные больные</u>

- **доксициклин, макролид**
  или респираторный фторхинолон
  - *у пожилых* :
  респираторный фторхинолон

<u>Госпитализированные больные</u>

- **цефалоспорин II-III + макролид**
- **амоксициллин/клавуланат + макролид**
- **респираторный фторхинолон**

<u>Streptococcus pneumoniae PR</u>

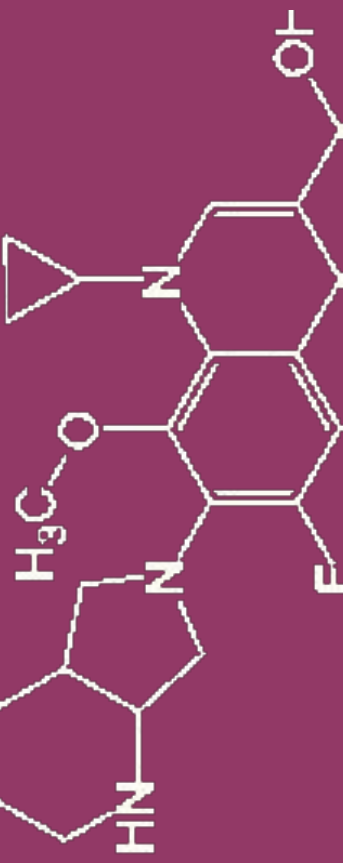
- **Цефотаксим, цефтриаксон или**
  респираторный фторхинолон

Infectious Diseases Society of America, 2000

Моксиграм

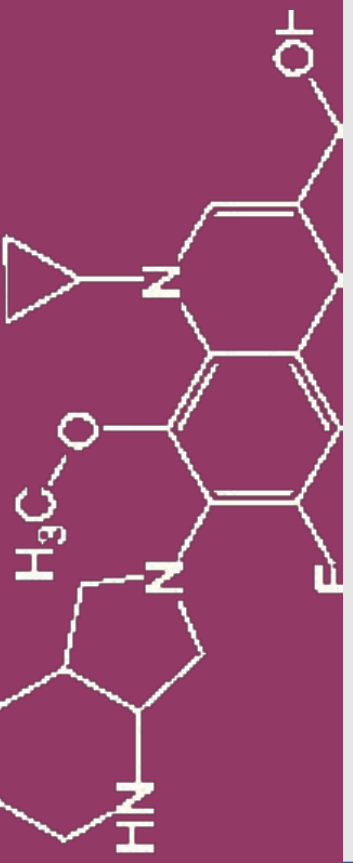
Резистентность основных респираторных возбудителей

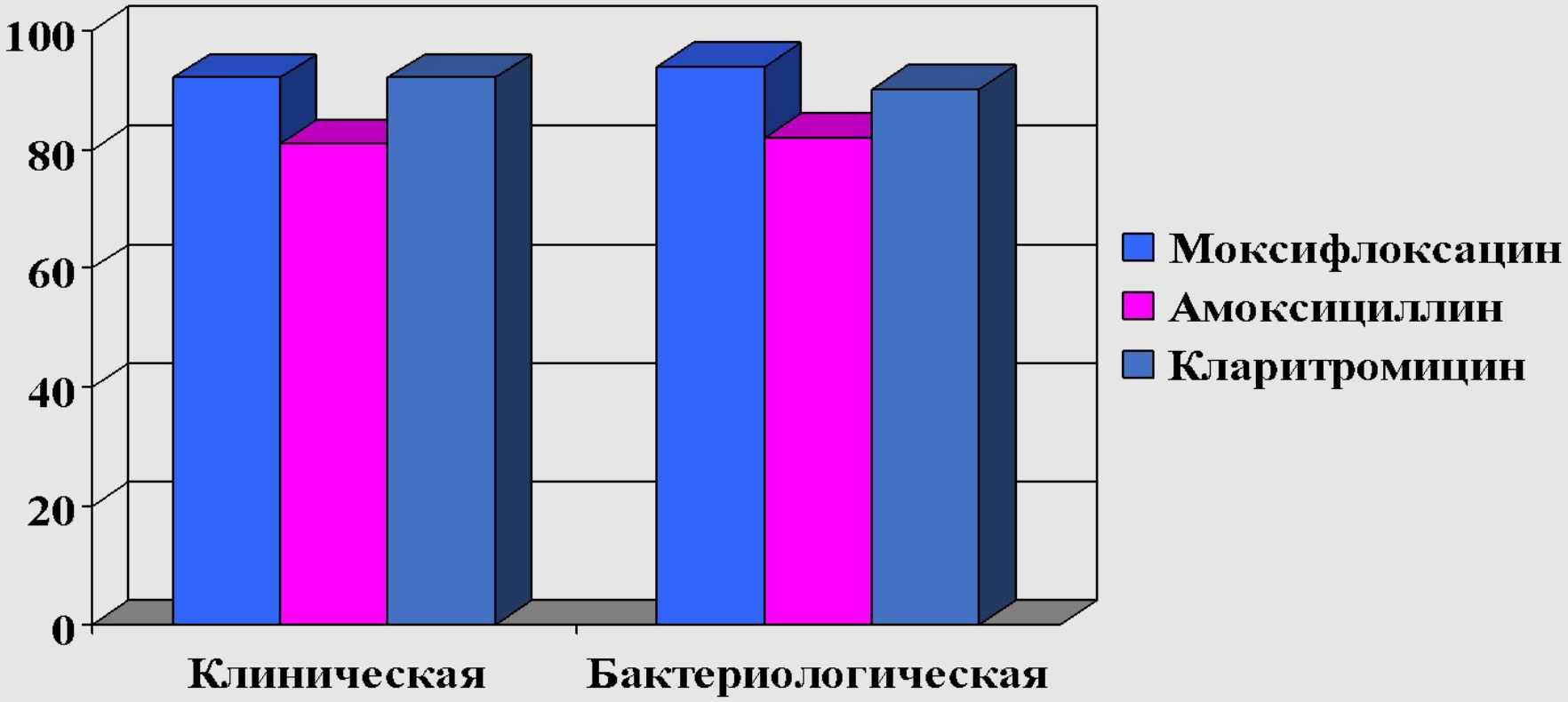
Группа	Уровень резистентности основных респираторных патогенов (в среднем по России)	Рост резистентности зависит от потребления
Тетрациклины	> 30%	+
Ко-тримоксазол	> 30%	+
Макролиды	8-15%	+



Моксиграм

Клиническая и бактериологическая эффективность лечения пневмонии

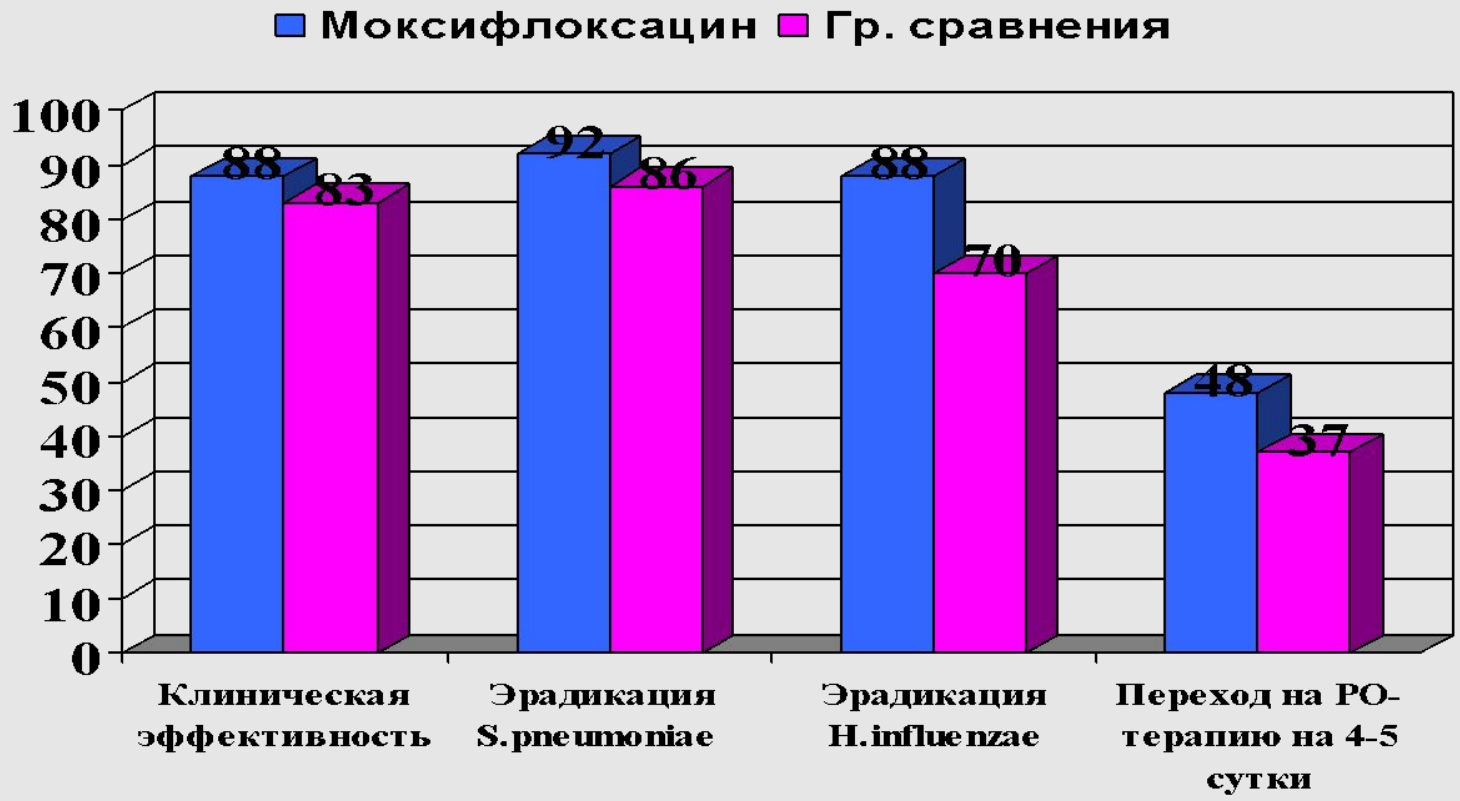




C.Krasemann, ECCMID, 1999

Моксиграм

Эффективность моксифлоксоцина при тяжелой внебольничной пневмонии



Группа сравнения : 1) амоксициллин/клавуланат 3 р/д в/в 1,2 г, внутрь 625 мг ± кларитромицин в/в, внутрь, 7-14 дней

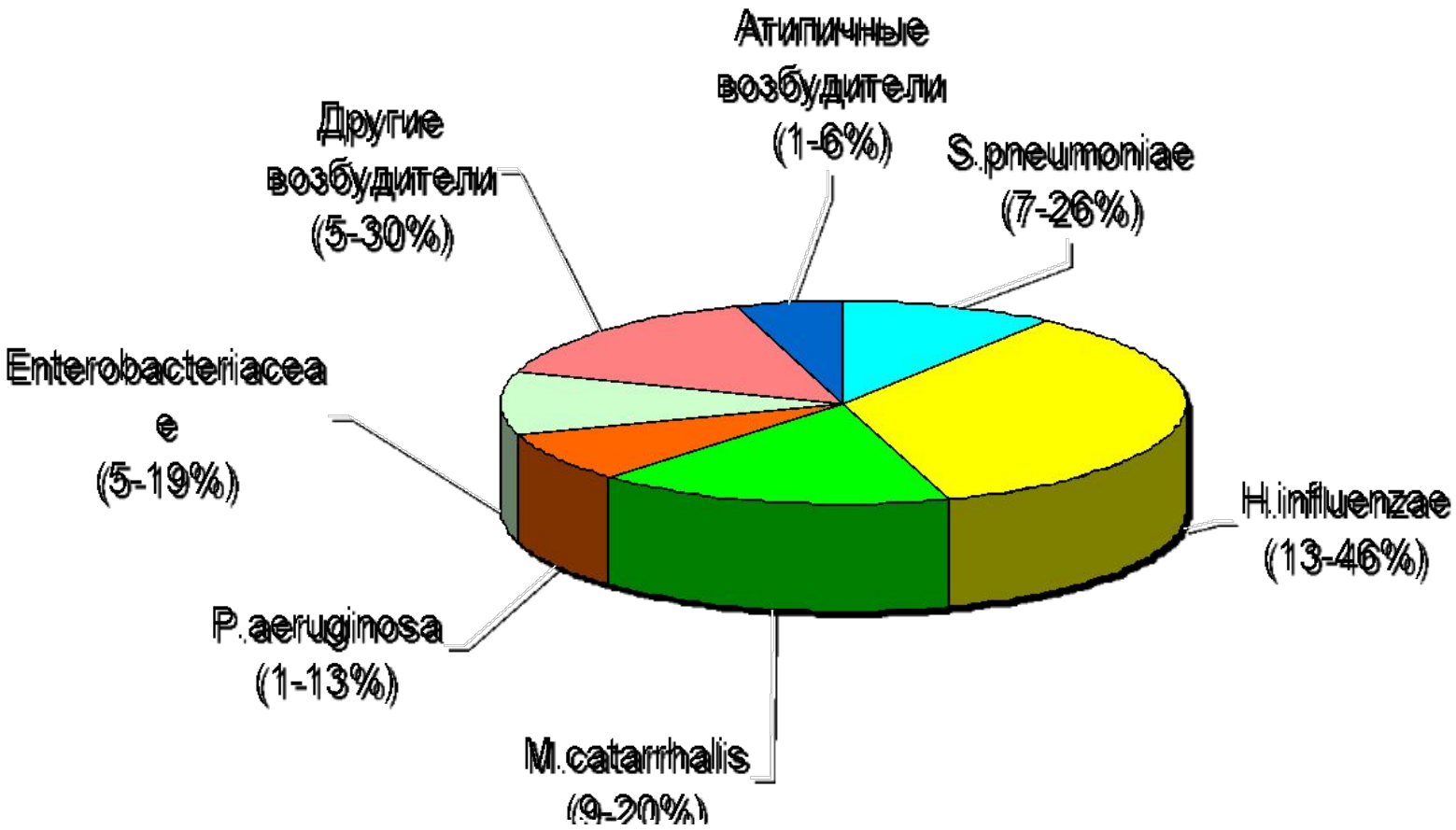
2) левофлоксацин 500 мг 1 р/д в/в, внутрь, 7-14 дней ± ±

Осн. Гр. моксифлоксацина 400 мг в/в 1 раз в сут. Далее РО 400 мг

Grossman C., e.a. al, 2001

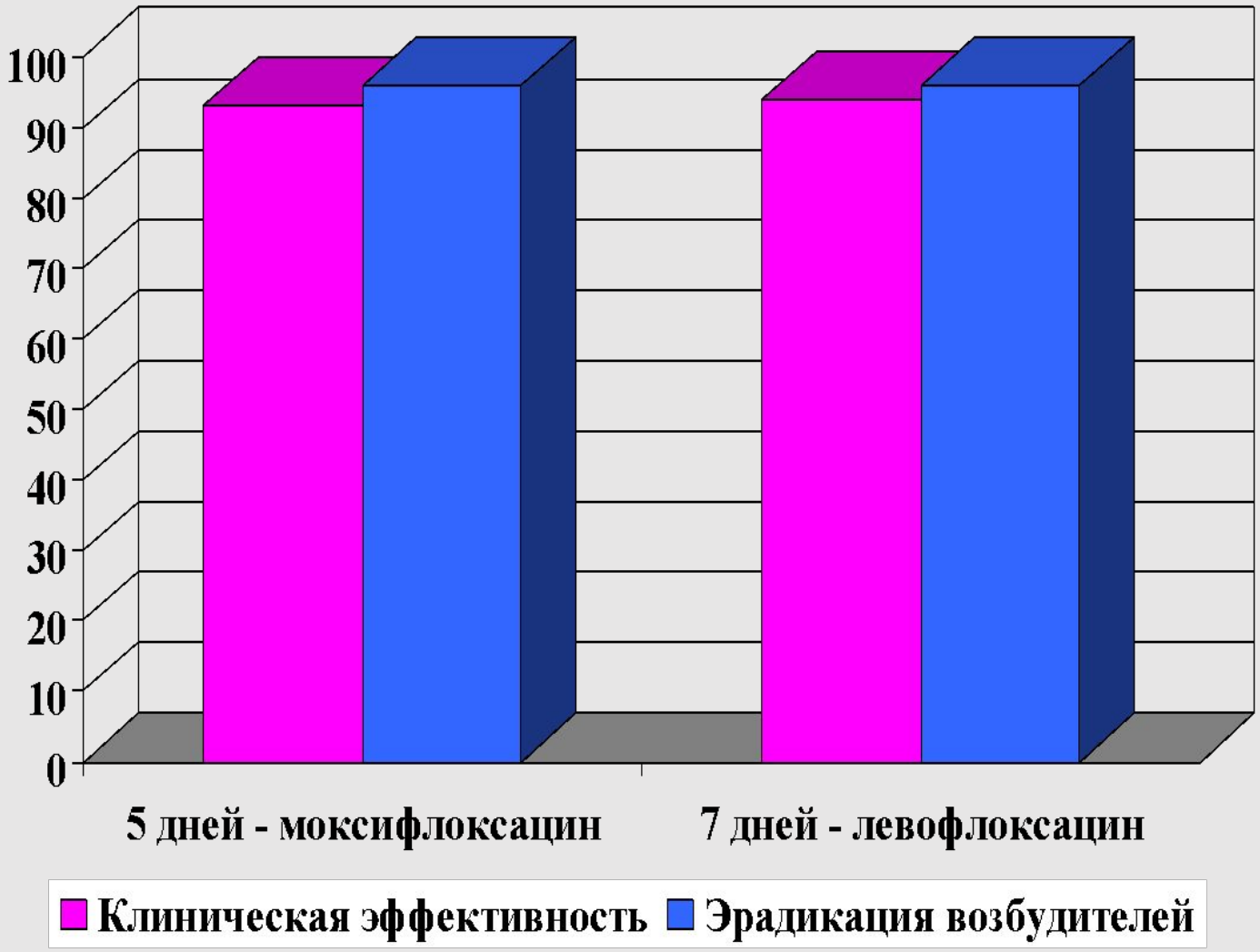
Моксиграм

ОСНОВНЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА



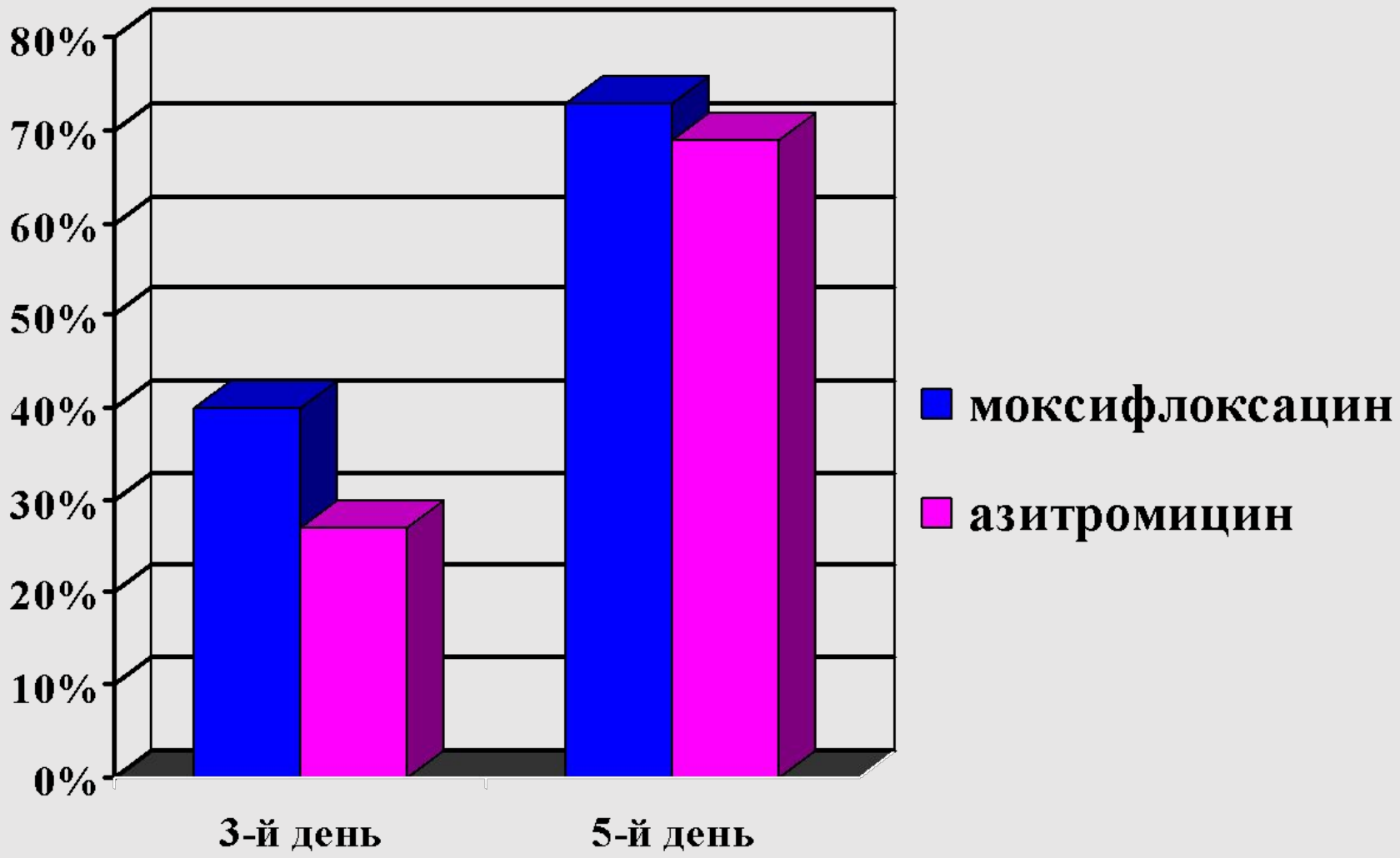
Проект пособия для врачей "Инфекционное обострение ХОБЛ", 2006

Короткий курс (5 дней) моксифлоксацина в сравнении с 7-дневным курсом левофлоксацина при терапии обострения хронического бронхита



D.Hautamaki, T.Bruya.
Today's Therapeutic Trends, 2001

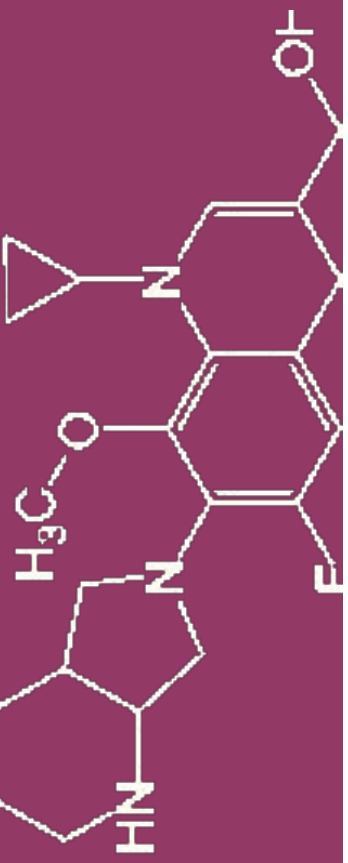
Регресс симптоматики у пациентов с обострением хронического бронхита

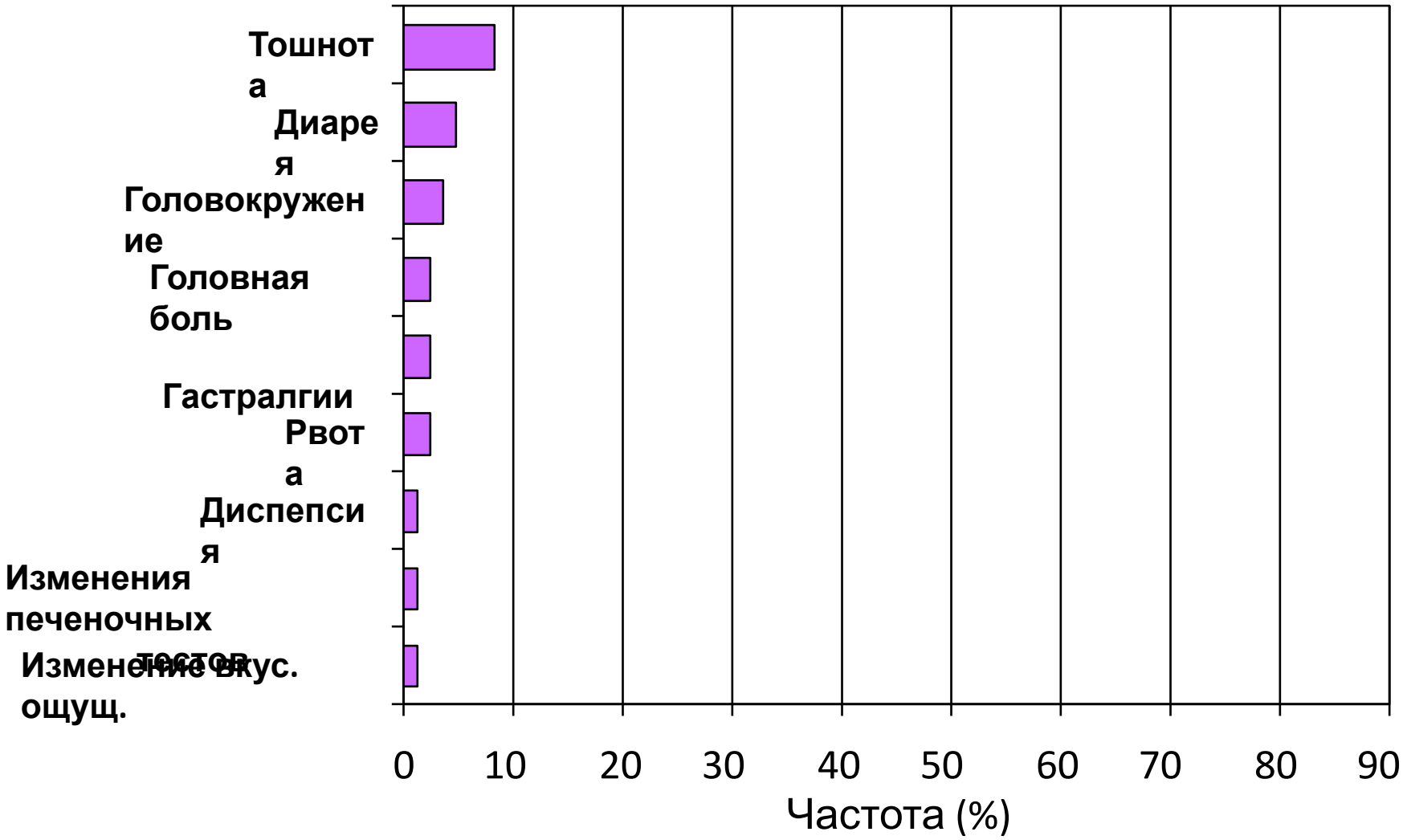


JCOM, 2000

Моксиграм

Побочные эффекты моксифлоксацина





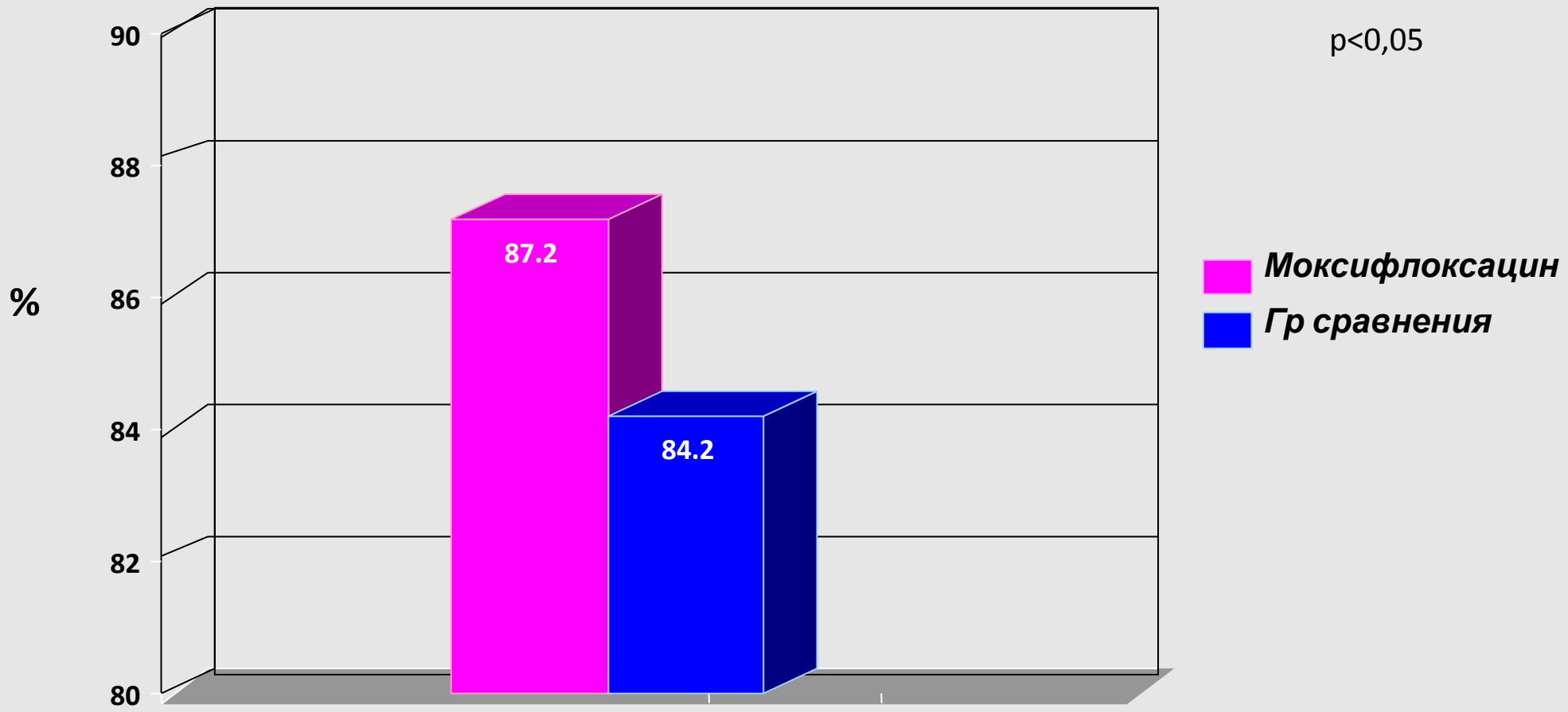
Исследование MOSAIC

Исследование эффективности моксифлоксацина в табл. 400 мг в сравнении со стандартной антибактериальной терапией* у пациентов с обострением хронического бронхита*

2002 г.

* ***амоксициллин по 500 мг 3 р/сут***
или
кларитромицин по 500 мг 2 р/сут
или
цефуроксим аксетил по 250 мг 2 р/сут

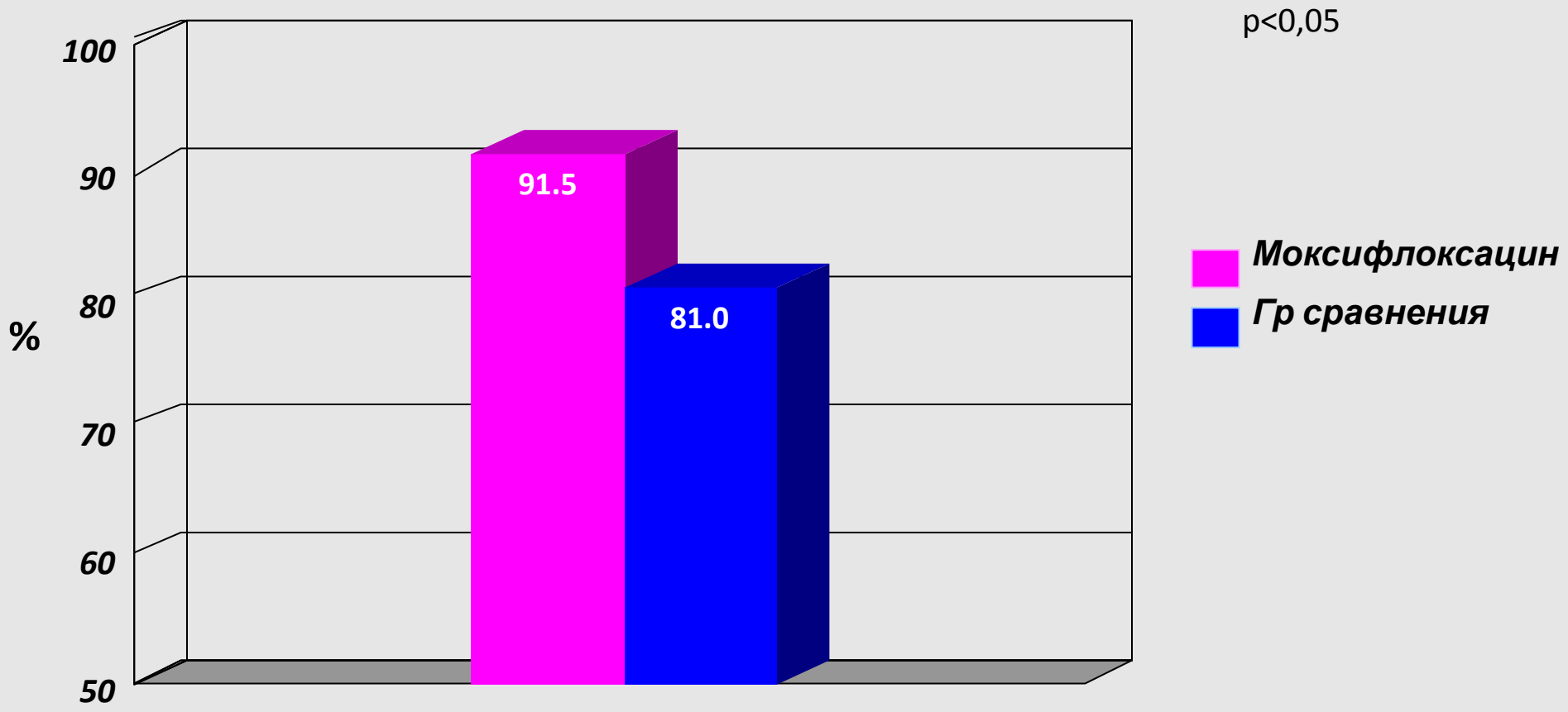
Клиническая эффективность



p<0,05

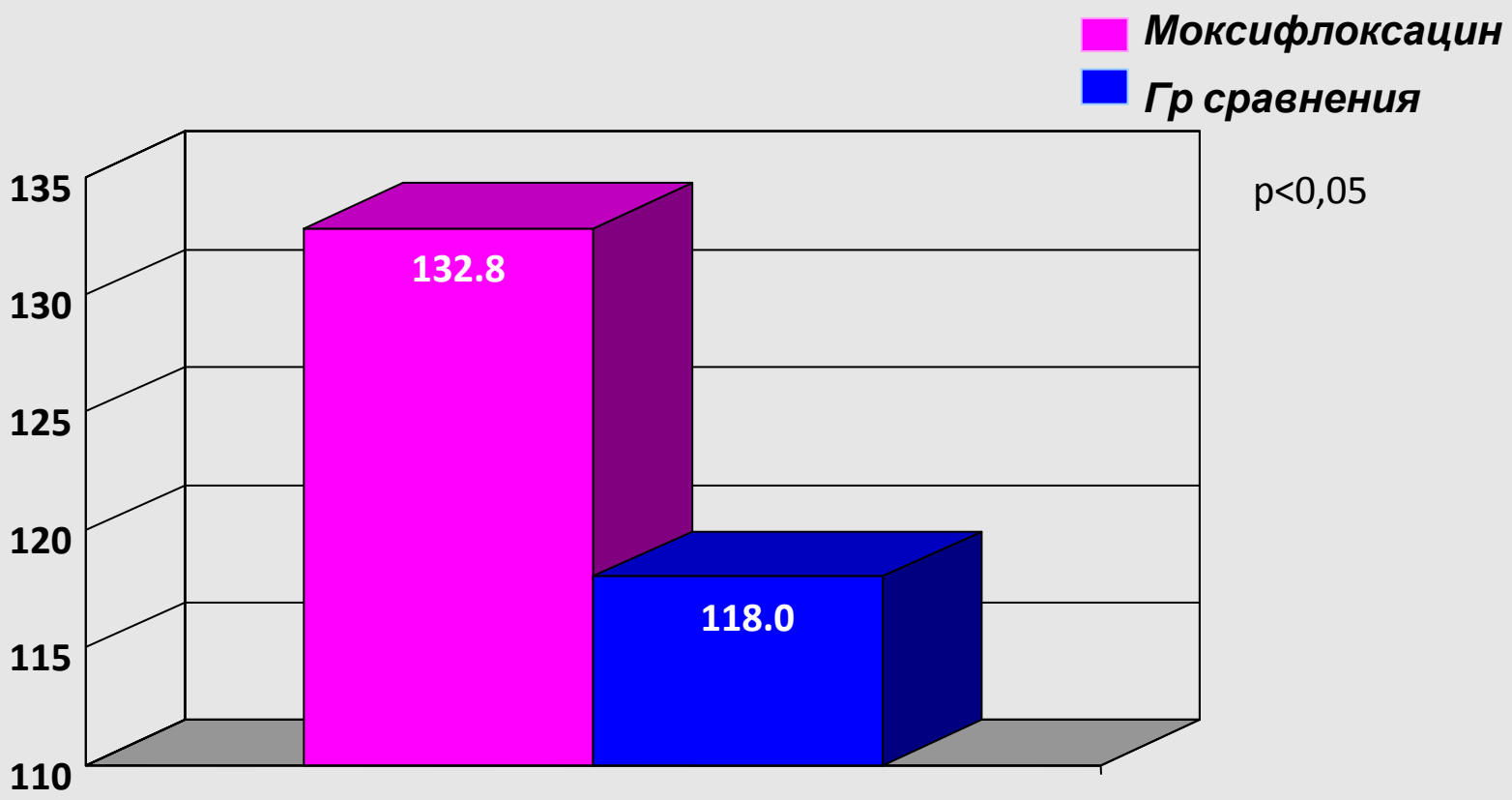
R. Wilson, P. Jones, T. Schaberg, ERS 2002, P 3371

Бактериологическая эффективность



R. Wilson, P. Jones, T. Schaberg, ERS 2002, P 3371

Количество дней до следующего обострения



R. Wilson, P. Jones, T. Schaberg, ERS 2002, P 3371

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

«Использование антибиотиков с профилактической целью может быть оправдано в случаях частых (~ 4/год) и более тяжелых обострений ХОБЛ»

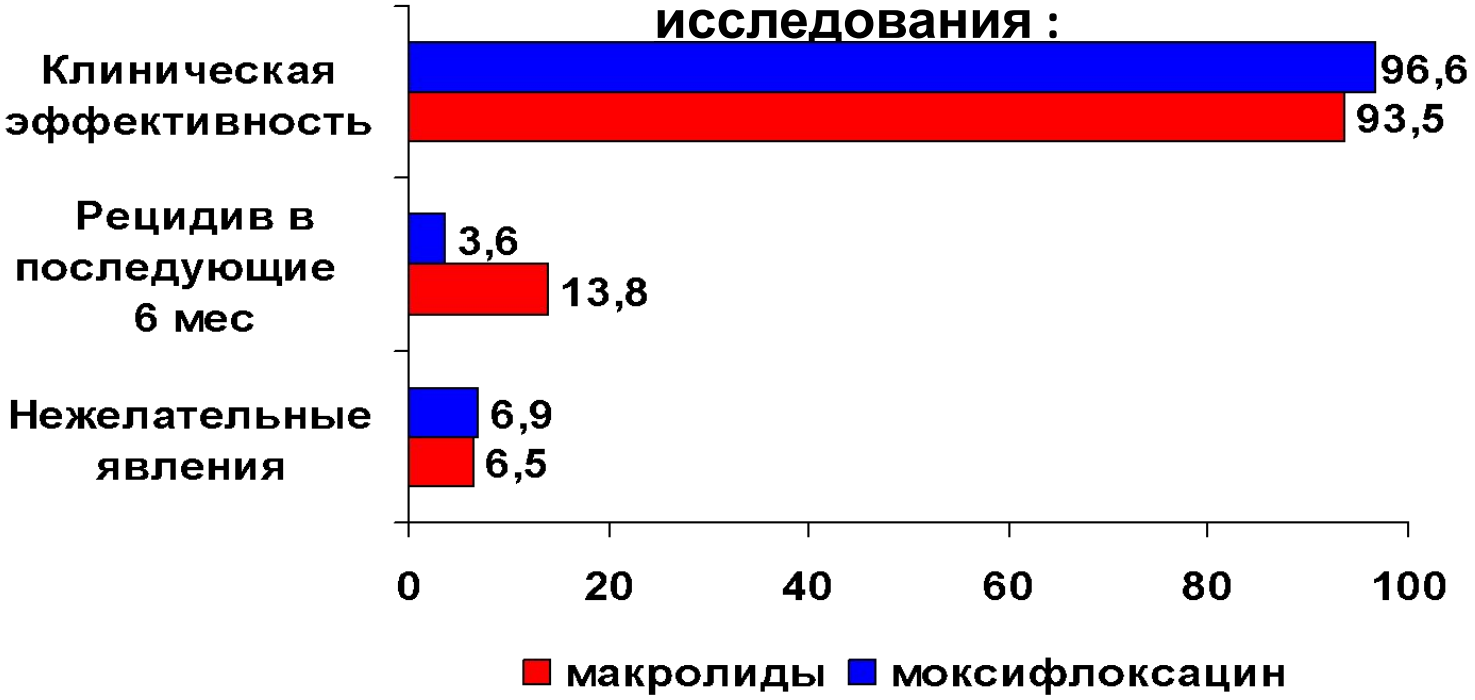
Eur Respir Mon, 2004

«В настоящее время отсутствуют доказательства целесообразности профилактического применения антибиотиков у больных ХОБЛ»

Guidelines BTS, 2004

Исследование моксифлоксацина в сравнении с макролидными антибиотиками при лечении инфекционных обострений у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)

Результаты исследования :



Макролиды, при применении которых развился рецидив :
- **азитромицин – 3 пациента**
- **спирамицин – 1 пациент**

Срок ближайшего рецидива :
- **макролиды – 2 мес**
- **моксифлоксацин – 4 мес**

Проф. Л.И.Дворецкий, проф. С.В.Яковлев (ММА), проф. В.Е. Ноников (ЦКБ), 2005

Исследование PULSE

Повторные курсы применения моксифлоксацина для профилактики обострений ХОБЛ (2010 г.)

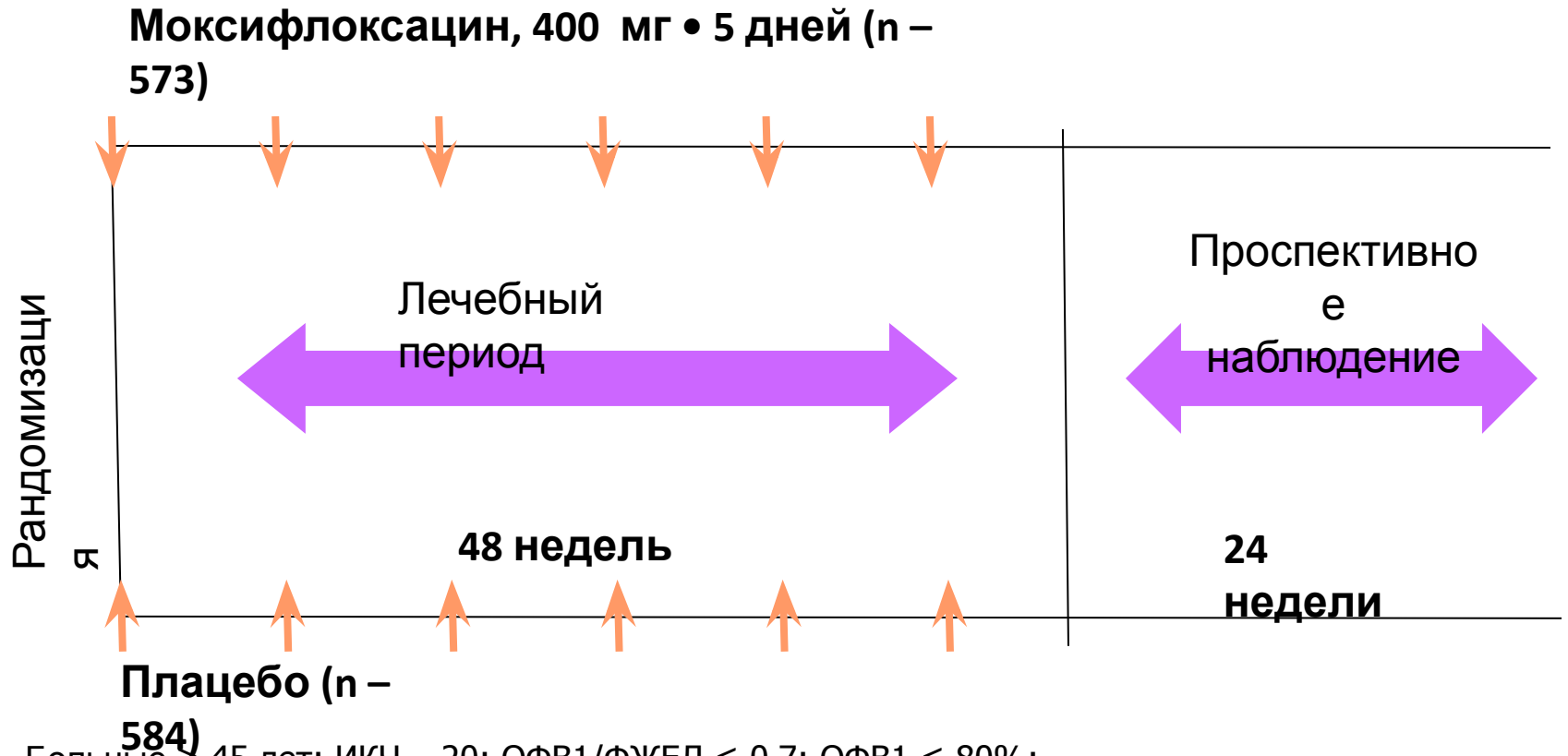
ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ PULSE*

- **Лечебный период** – повторный прием моксифлоксацина (400 мг в течение 5 дней) каждые 8 недель на протяжении 48 недель (всего 6 эпизодов «пульс-терапии»)
- **Проспективное наблюдение** – в течение 24 недель

* PULSE = Pulsed Moxifloxacin Usage and its Long-term Impact on the Reduction of Subsequent Exacerbations

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ PULSE*

* PULSE = Pulsed Moxifloxacin Usage and its Long-term Impact on the Reduction of Subsequent Exacerbations



Больные ≥ 45 лет; ИКЧ – 20; ОФВ1/ФЖЕЛ ≤ 0,7; ОФВ1 ≤ 80%;
критерии ХБ согласно ATS/ERS, 2004; ≥ 2 обострения/12 мес (АМП и/или ГКС)

Sethi et al. Respir Research 2010; 11: 10

PULSE: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

- Первичная дефиниция обострения ХОБЛ:

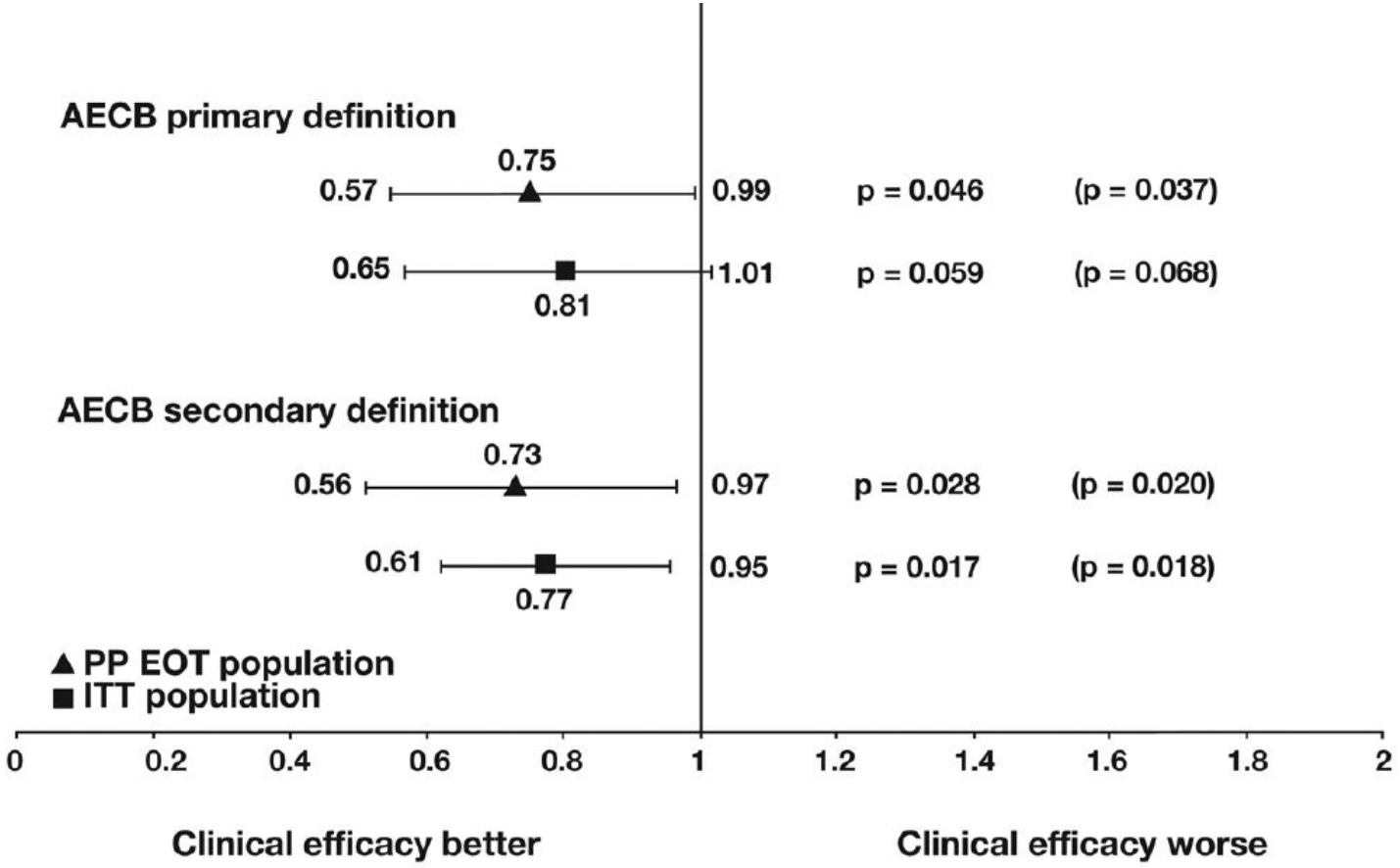
  любой случай обострения ХБ, неподтвержденная пневмония (при исключении подтвержденной пневмонии) или любая другая ИНДП, потребовавшие назначение АМП и/или системных ГКС и/или госпитализации в течение ≥7 дней

- Вторичная дефиниция обострения ХОБЛ:

  любой случай обострения ХБ при исключении неподтвержденной/подтвержденной пневмонии или любой другой ИНДП без документации того или иного терапевтического вмешательства

Sethi et al. Respir Research 2010; 11: 10

PULSE study: МОКСИ- vs. ПЛАЦЕБО



Sethi et al. Respir Research 2010; 11: 10

PULSE study: результаты

- Интермиттирующая профилактическая терапия моксифлоксацином привела к снижению вероятности обострений ХОБЛ на 19% у пациентов, включенных в исследование и на 25% у пациентов, завершивших исследование. При этом более выраженный эффект получен у пациентов с гнойной и слизисто-гнойной мокротой.
- Применение моксифлоксацина не привело к повышению МПК и развитию резистентности
- Среди больных, лечившихся моксифлоксацином, частота побочных эффектов достоверно не отличалась от таковой в группе плацебо.

PULSE study: выводы

- интермиттирующая терапия моксифлоксацином может использоваться для профилактики обострений у определенных групп больных ХОБЛ –

в первую очередь с гнойной/слизисто-гнойной мокротой без колонизации P. aeruginosa, с частыми обострениями, несмотря на максимальный объем поддерживающей ингаляционной терапии, а также у больных, перенесших пневмонию.