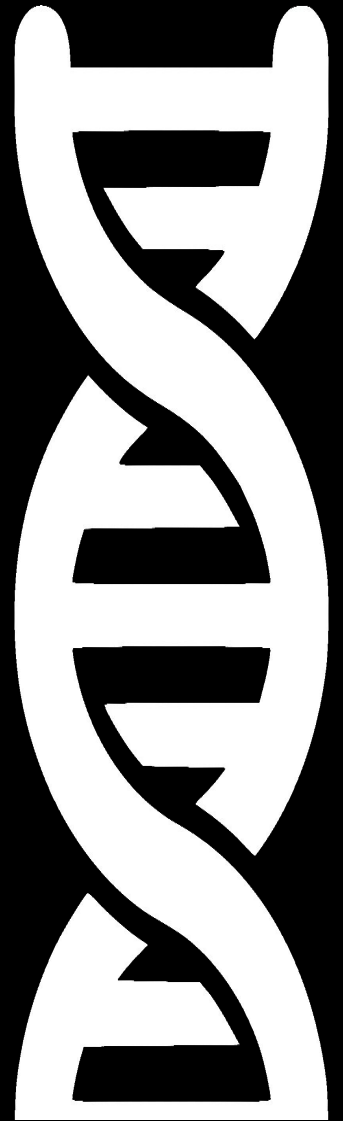


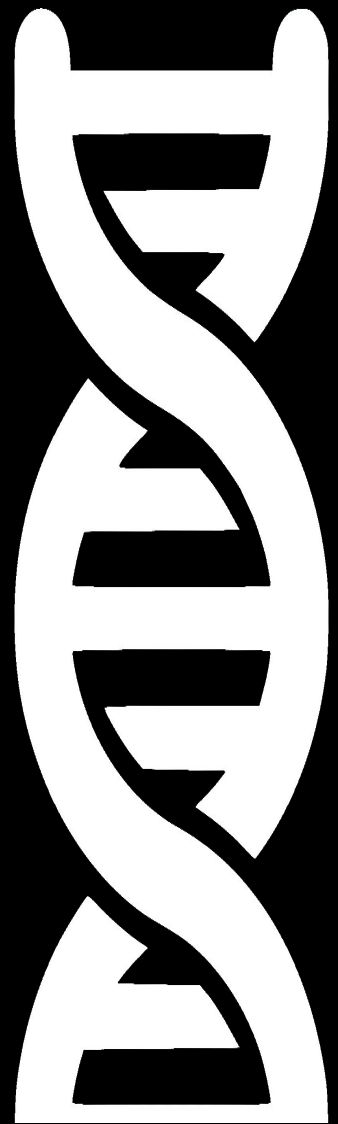
# Антибиотики

- 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 типу действия

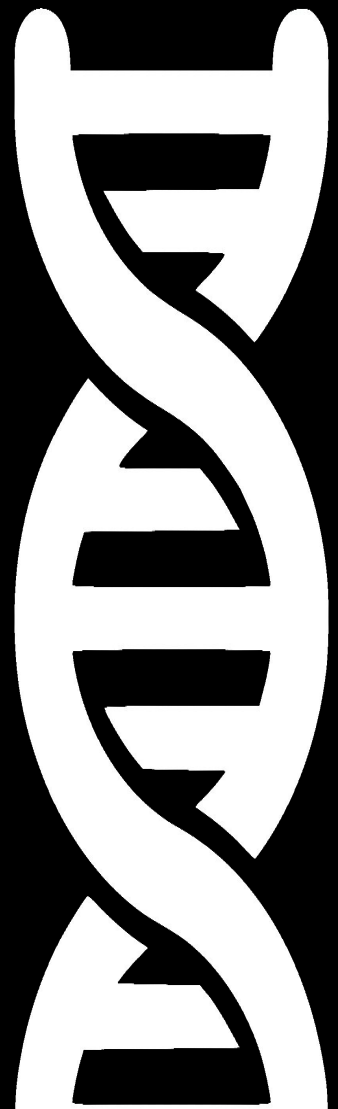
- 1) антибиотики с бактерицидным действием (бактерии погибают, а затем выводятся из организма);
- 2) антибиотики с бактериостатическим действием (бактерии остаются живы, но не в состоянии размножаться).

По способу получения:

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

**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  
лактамы антибиотики:

Пенициллины

Цефалоспорины

Карбапенемы

2) Макролиды

3) Тетрациклины

4) Аминогликозиды

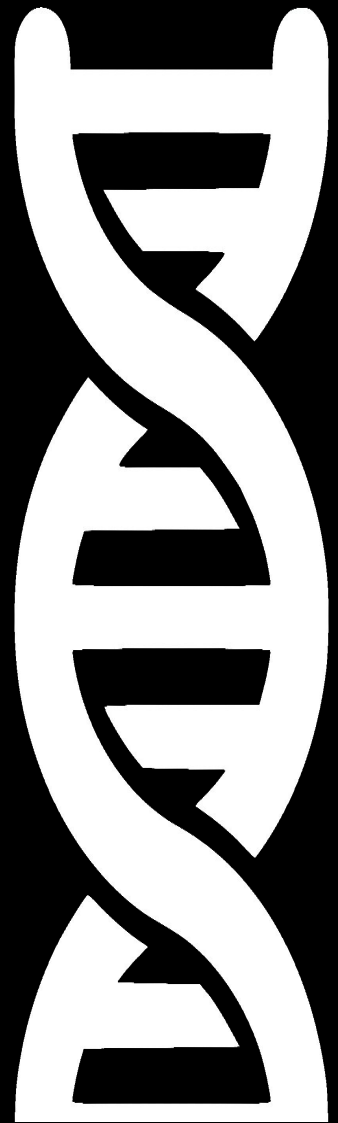
5) Левомецетины

6) Гликопептидные  
антибиотики

7) Линкозамиды

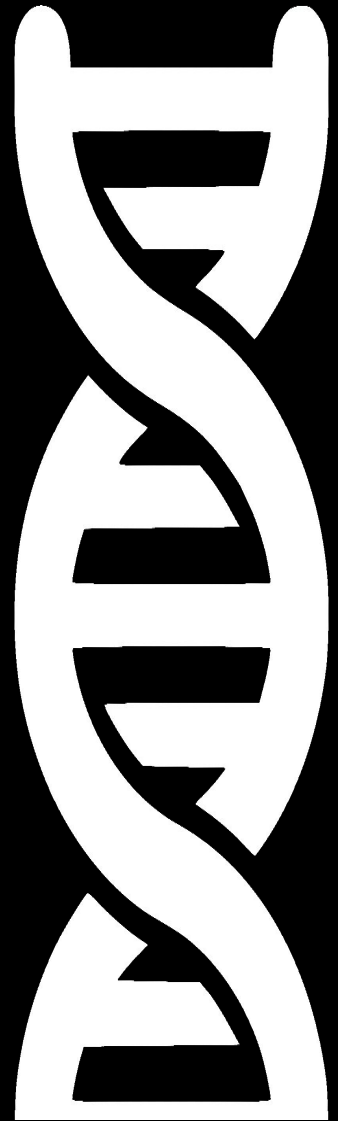
8) Фторхилоны

9) Антибиотики разных  
групп

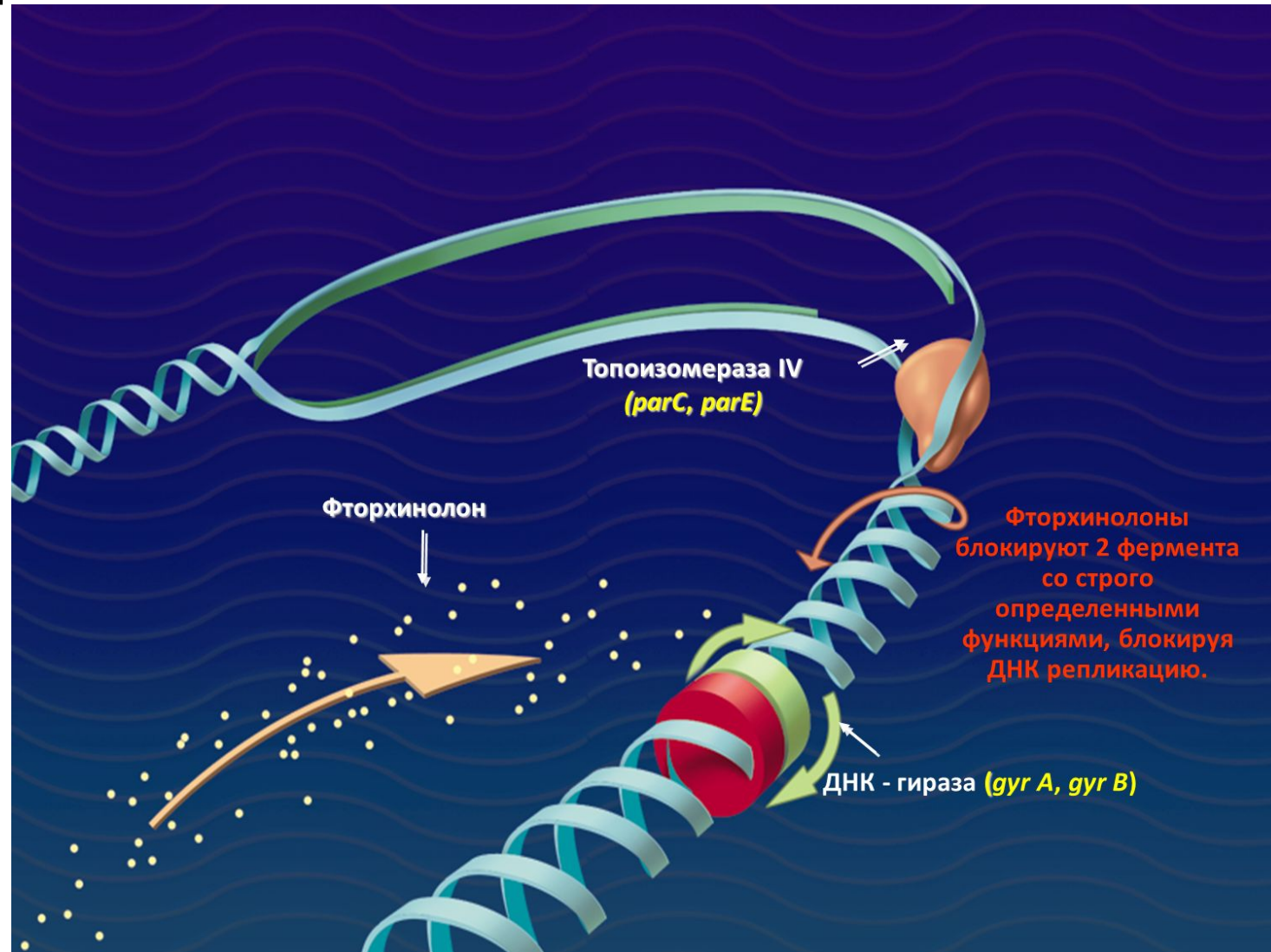
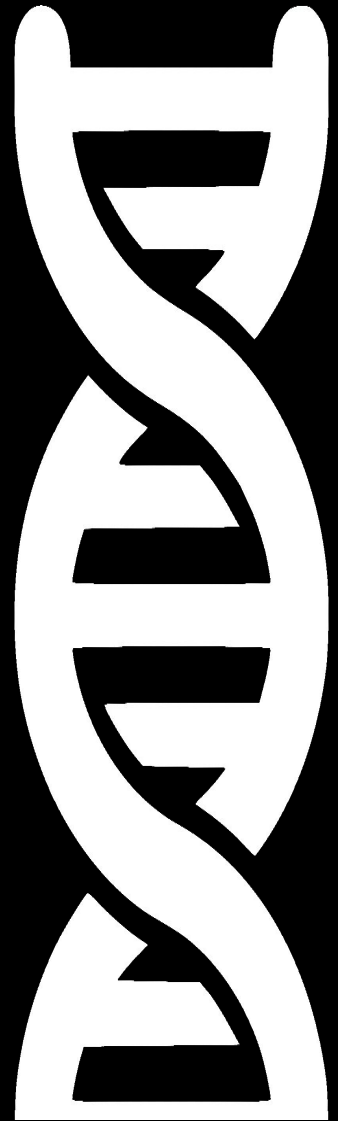


# Фторхинолоны

- ([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

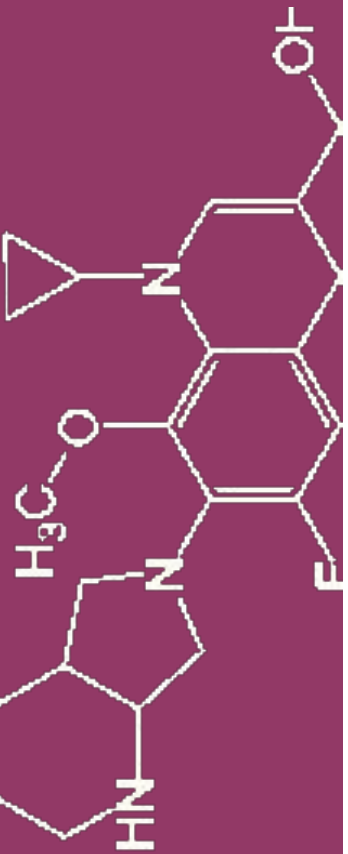


# Моксиграм

(Москсифлоксацин 400 мг)

## Показания

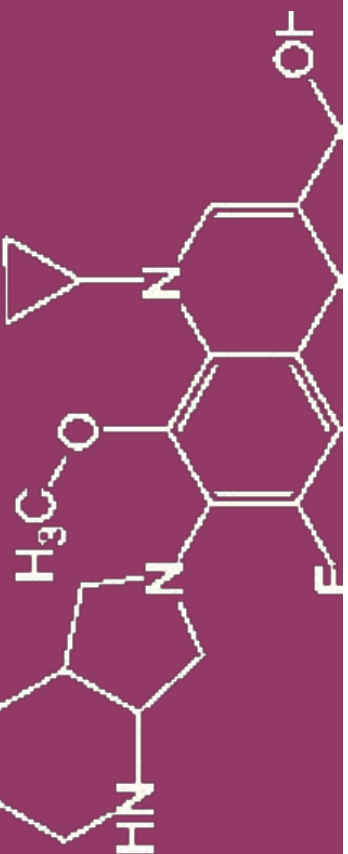
- острый синусит;
- внебольничная пневмония, включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам;
- обострение хронического бронхита;
- неосложненные инфекции кожи и подкожных структур;
- осложненные инфекции кожи и подкожных 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*    +    ++    ++    ++    ++

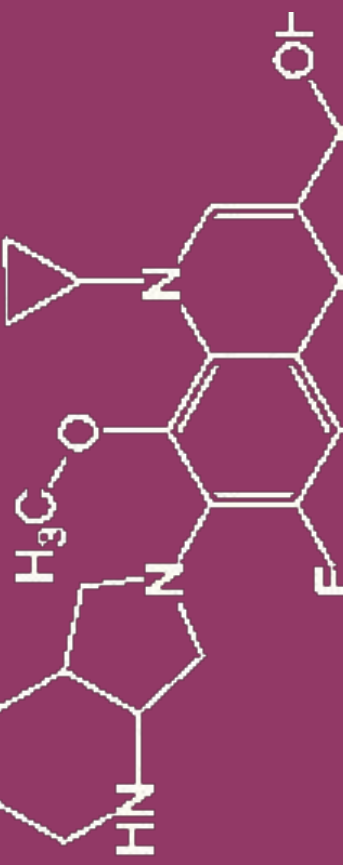
*P.mirabilis, Morganella*

*Providencia, Serratia*

*P.aeruginosa., Acinetobacter*    -    +/-    +    + / - -

*S.maltophilia*

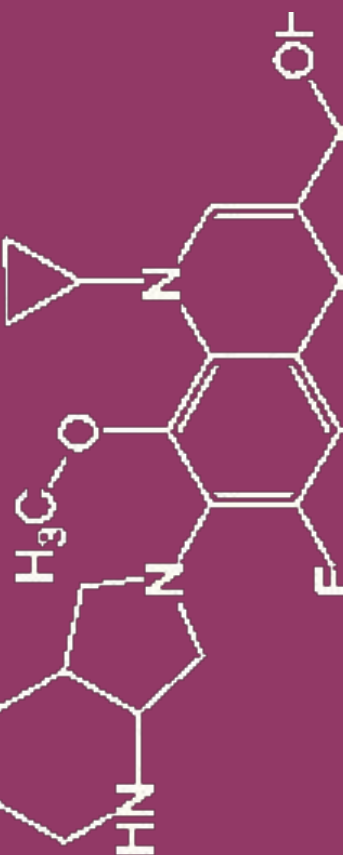
*B.cepacia*    -    -    +/-    -    -



# Моксиграм

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

	Нор	Офло	Ципро	Лева	Мокси	
<i>S. aureus, epidermidis</i>		+/-	+	+	++	++
<i>Streptococcus spp.</i>		-	-	-	+	++
<i>Enterococcus spp.</i>		+	+	+	+	++
<i>Chlamydia</i>	-	+	-	+	+	++
<i>Mycoplasma</i>		-	+	-	+	++
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:**

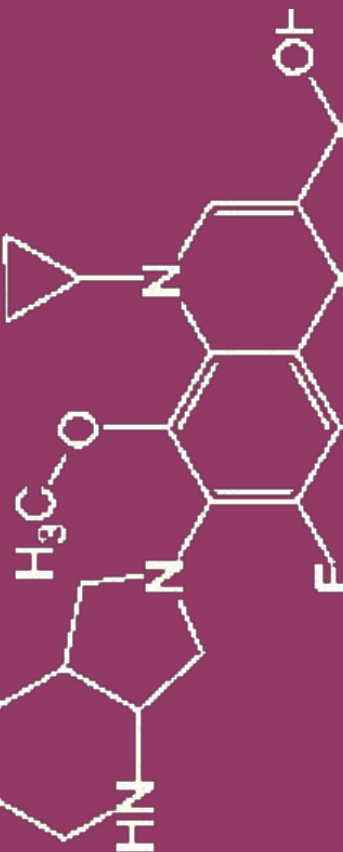
*H.influenzae*

+ энтеробактерии (*E.coli*, *Klebsiella* spp.)

+ *P.aeruginosa*

+ *Legionella* spp.

+ *P.carinii*



# Моксиграм

## Рекомендации по лечению внебольничной пневмонии

### Амбулаторные больные

- доксициклин, макролид или **респираторный фторхинолон**

- у пожилых :

**респираторный фторхинолон**

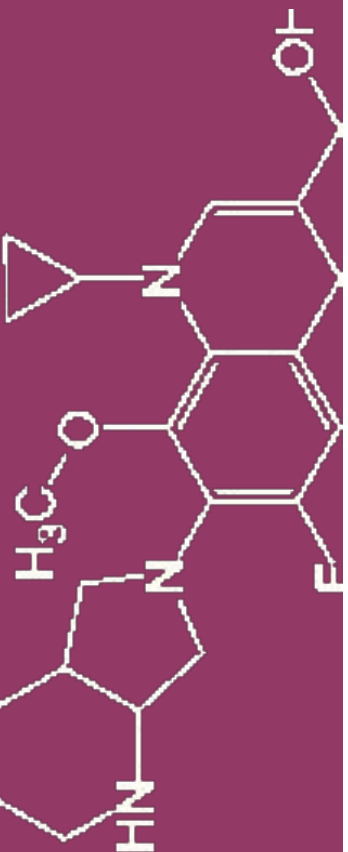
### Госпитализированные больные

- цефалоспорин II-III + макролид
- амоксициллин/клавуланат + макролид

- **респираторный фторхинолон**

### Streptococcus pneumoniae PR

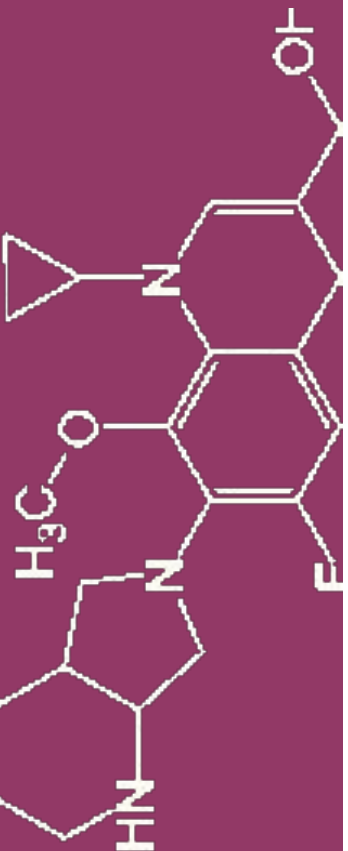
- Цефотаксим, цефтриаксон или **респираторный фторхинолон**



# Моксиграм

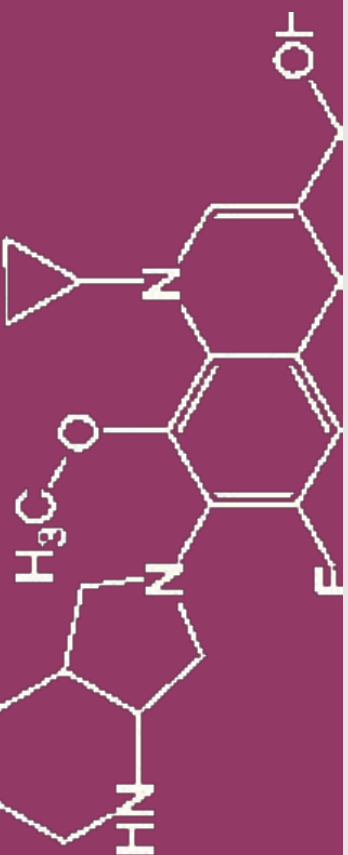
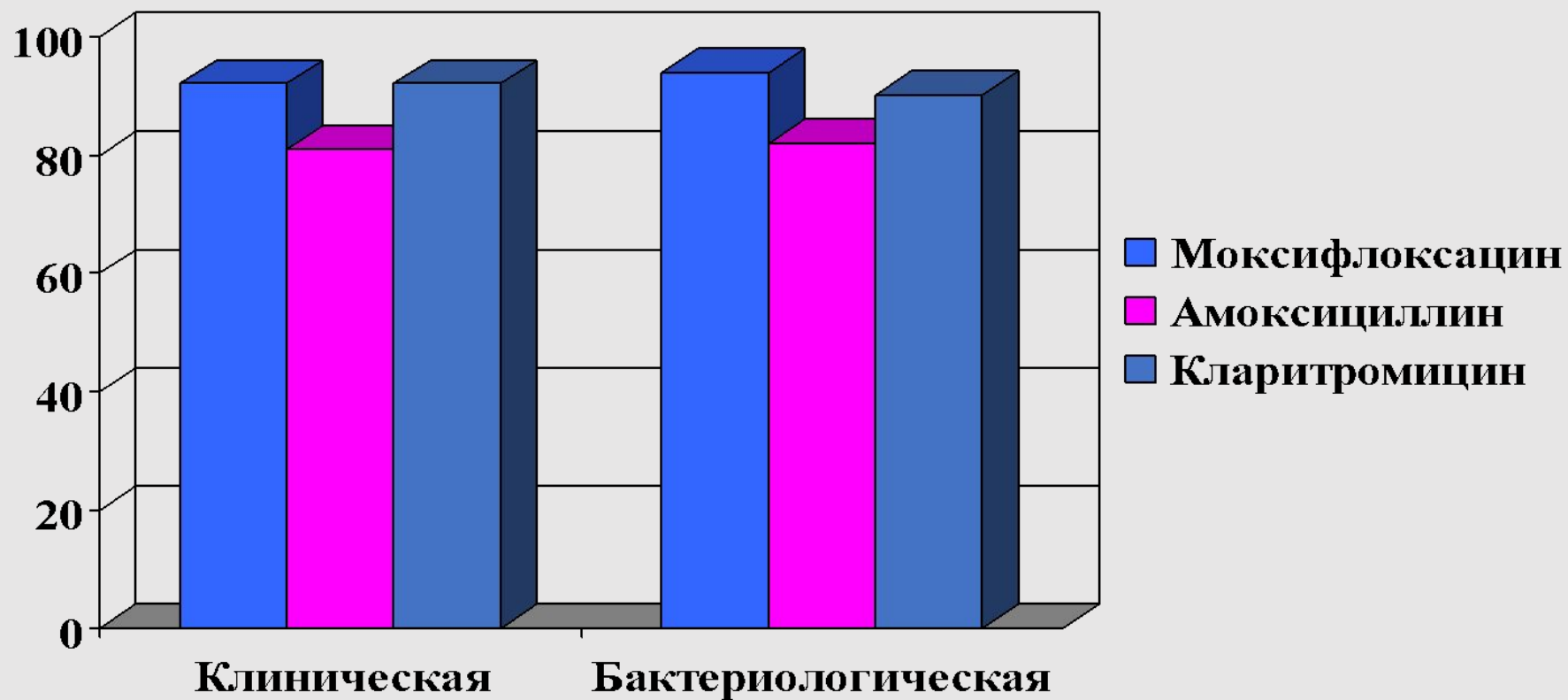
## Резистентность основных респираторных возбудителей

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



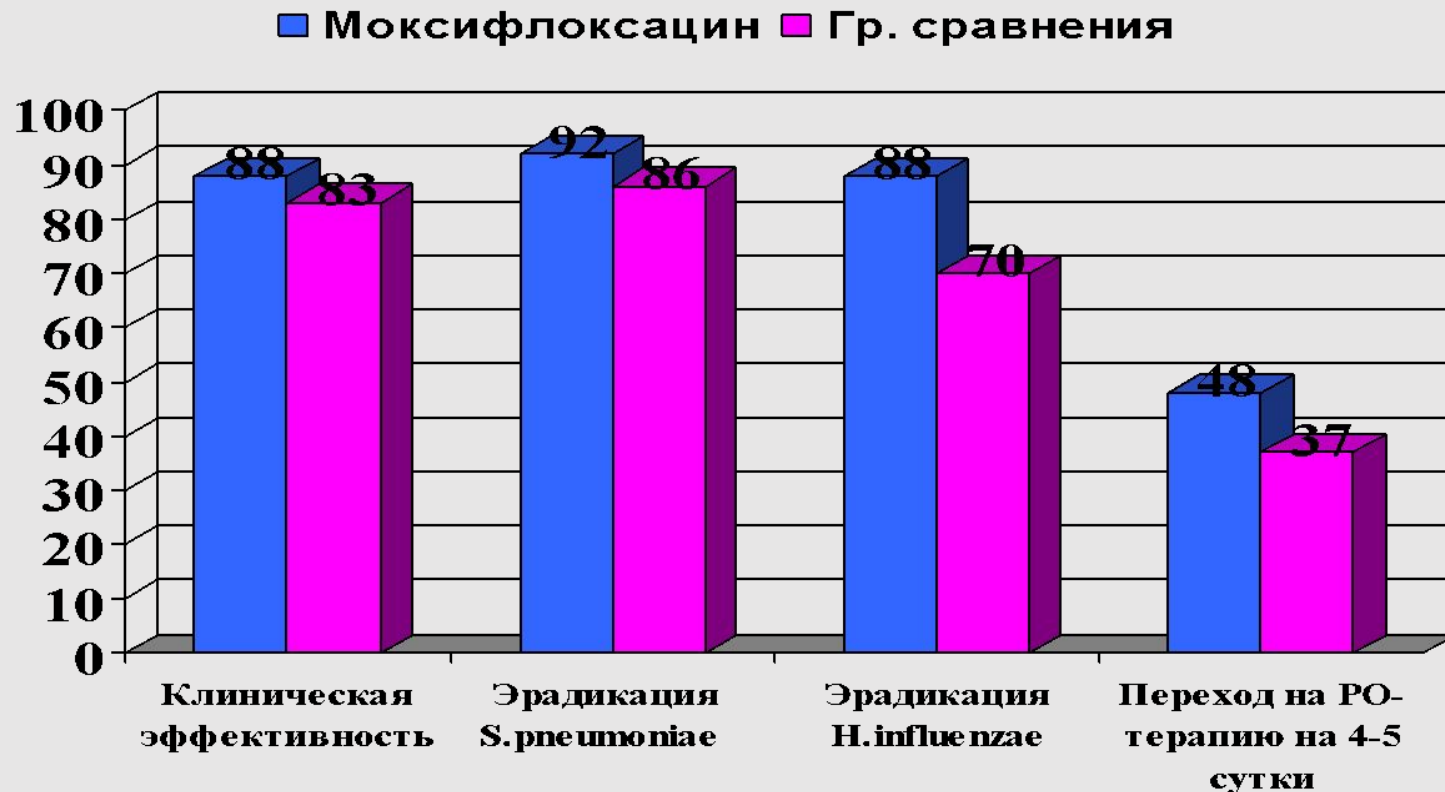
# Моксиграм

Клиническая и бактериологическая эффективность лечения пневмонии



# Моксиграм

## Эффективность моксифлоксоцина при тяжелой внебольничной пневмонии

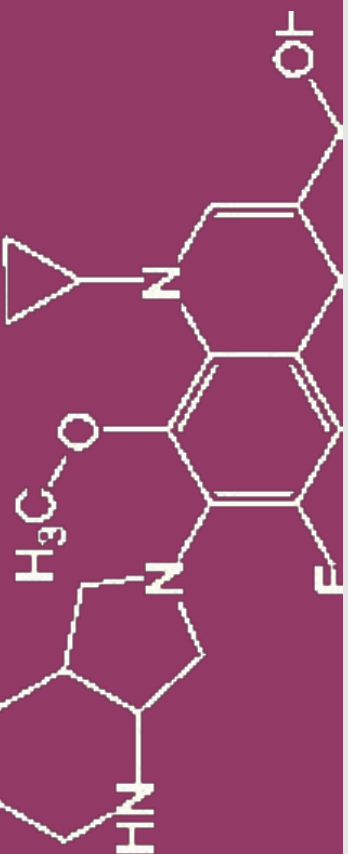


Группа сравнения : 1) амоксициллин/клавуланат 3 р/д в/в 1,2 г, внутрь 625 мг ± кларитромицин в/в, внутрь, 7-14 дней

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

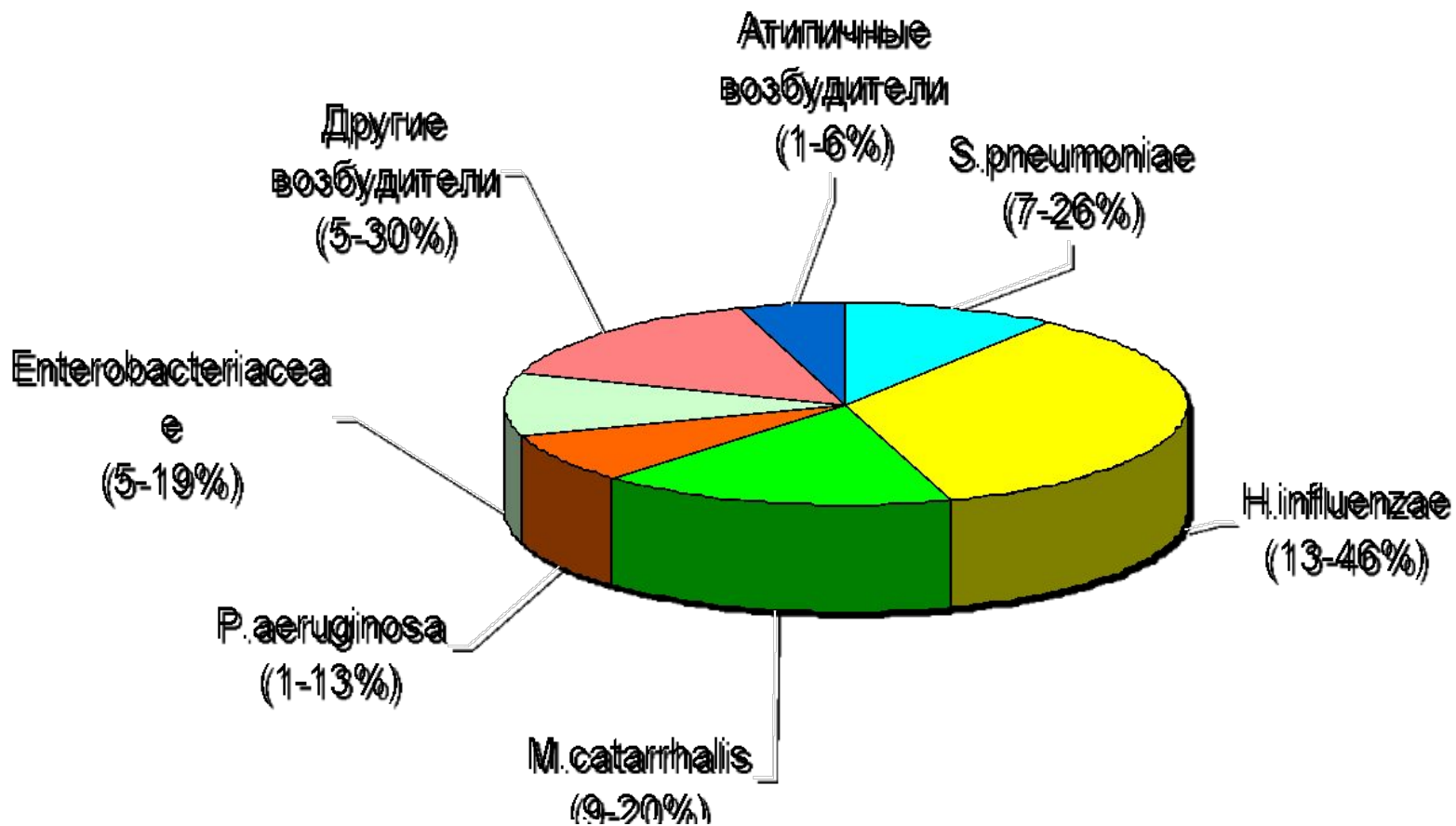
Осн. Гр. моксифлоксоцина 400 мг в/в 1 раз в сут. Далее РО 400 мг

Grossman C., e.a. al, 2001



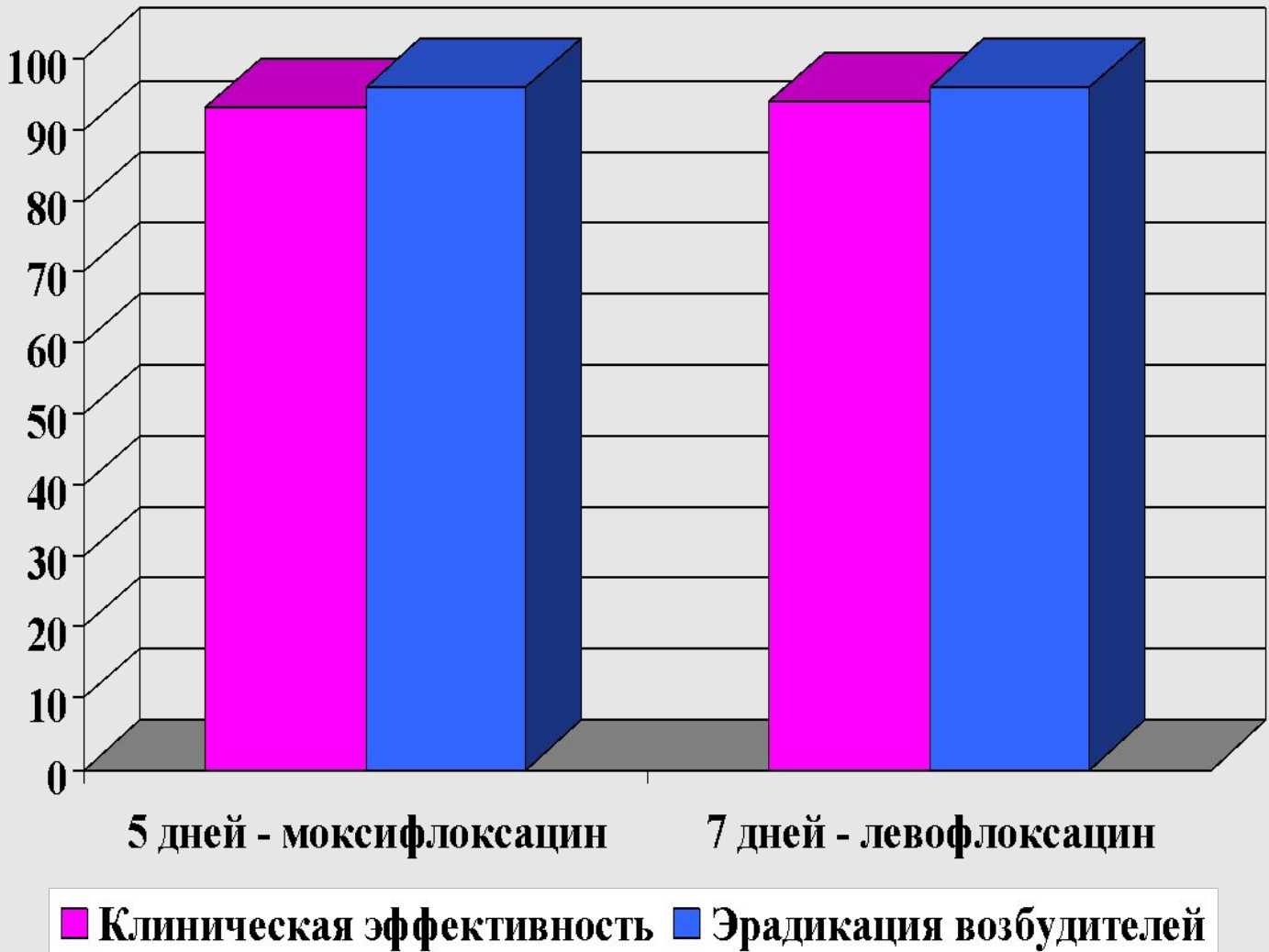
# Моксиграм

## ОСНОВНЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА



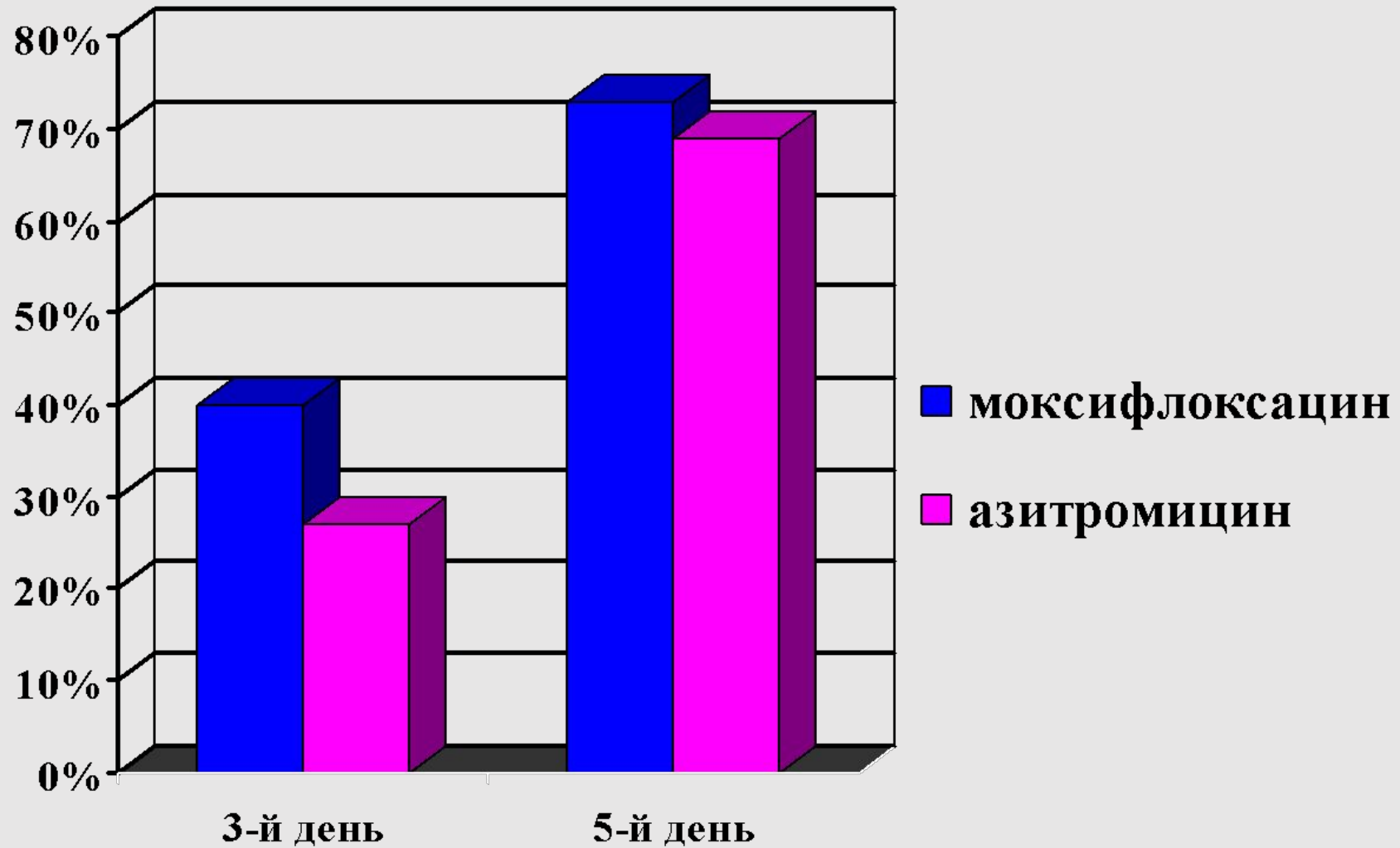


# Короткий курс (5 дней) моксифлоксацина в сравнении с 7-дневным курсом левофлоксацина при терапии обострения хронического бронхита



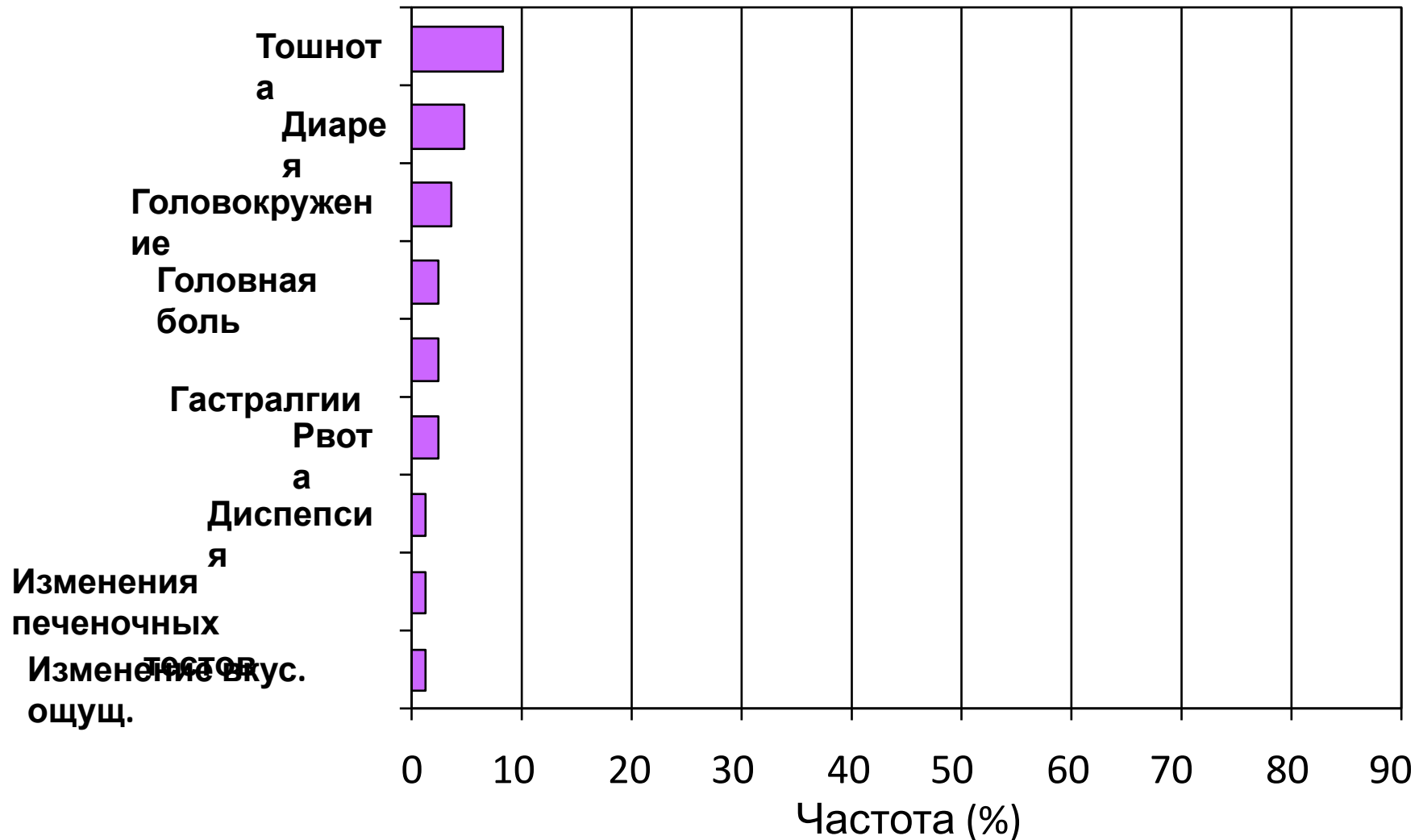
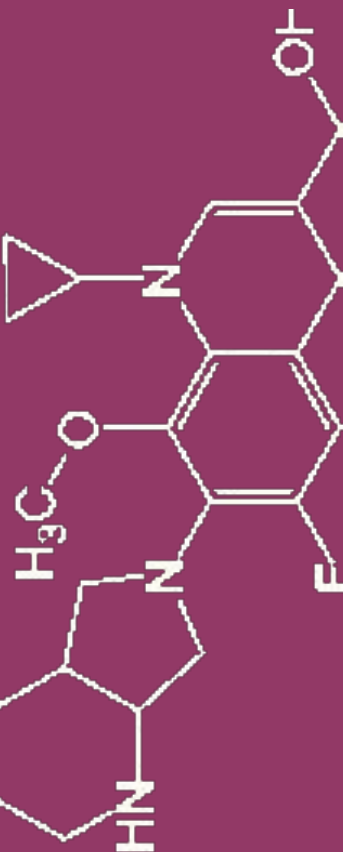
*D.Hautamaki, T.Bruya.  
Today's Therapeutic Trends, 2001*

# Регресс симптоматики у пациентов с обострением хронического бронхита



# Моксиграм

## Побочные эффекты моксифлоксацина

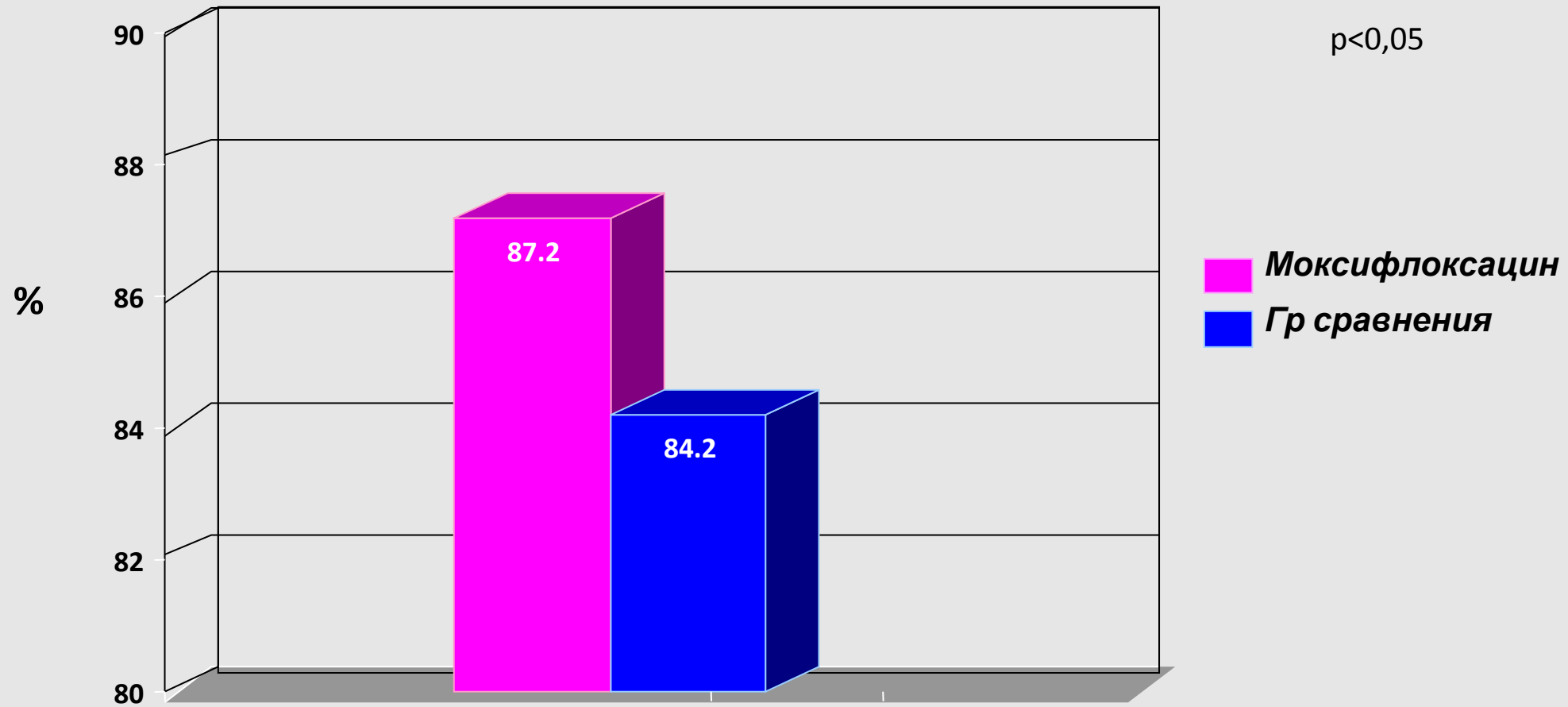


Исследование эффективности моксифлоксацина в табл. 400 мг в сравнении со стандартной антибактериальной терапией\* у пациентов с обострением хронического бронхита\*

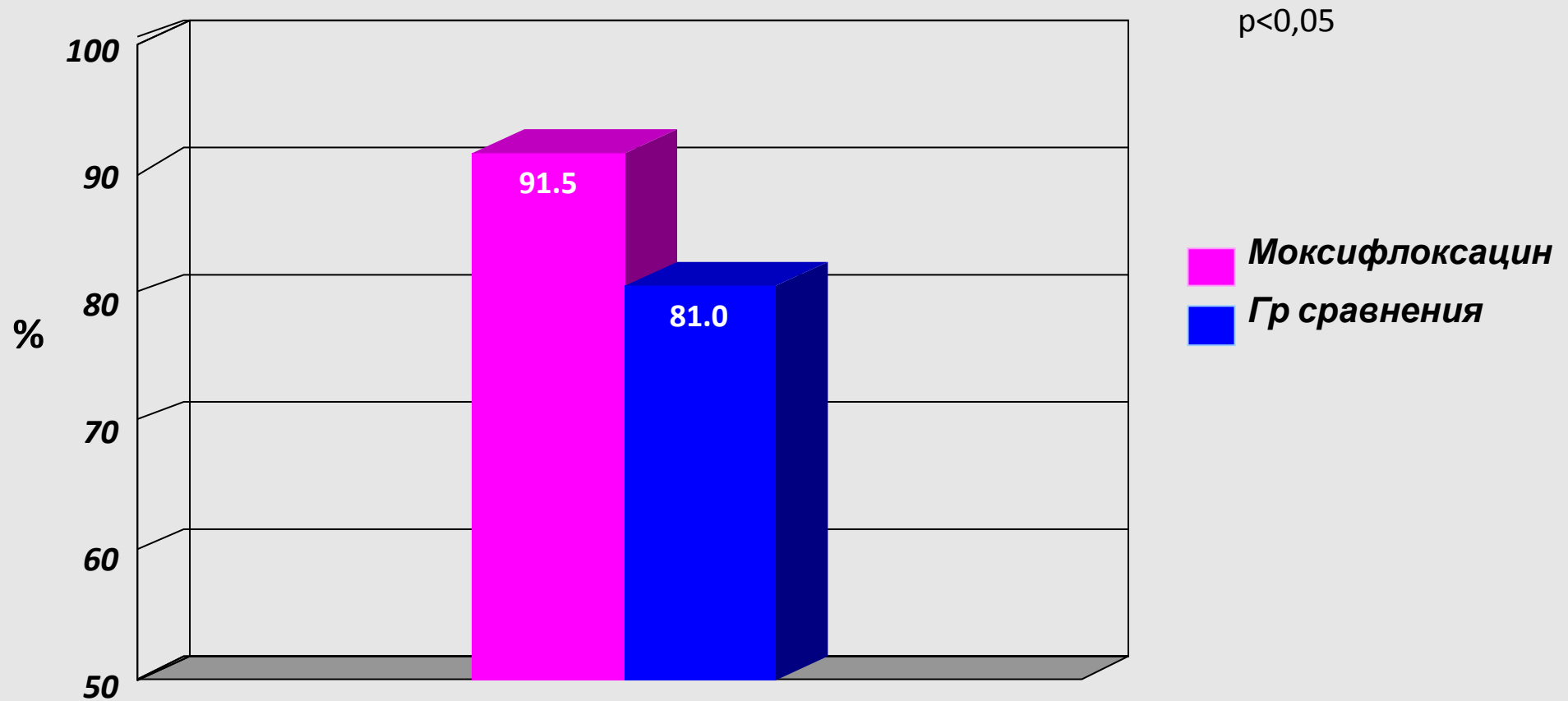
2002 г.

\*  
*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

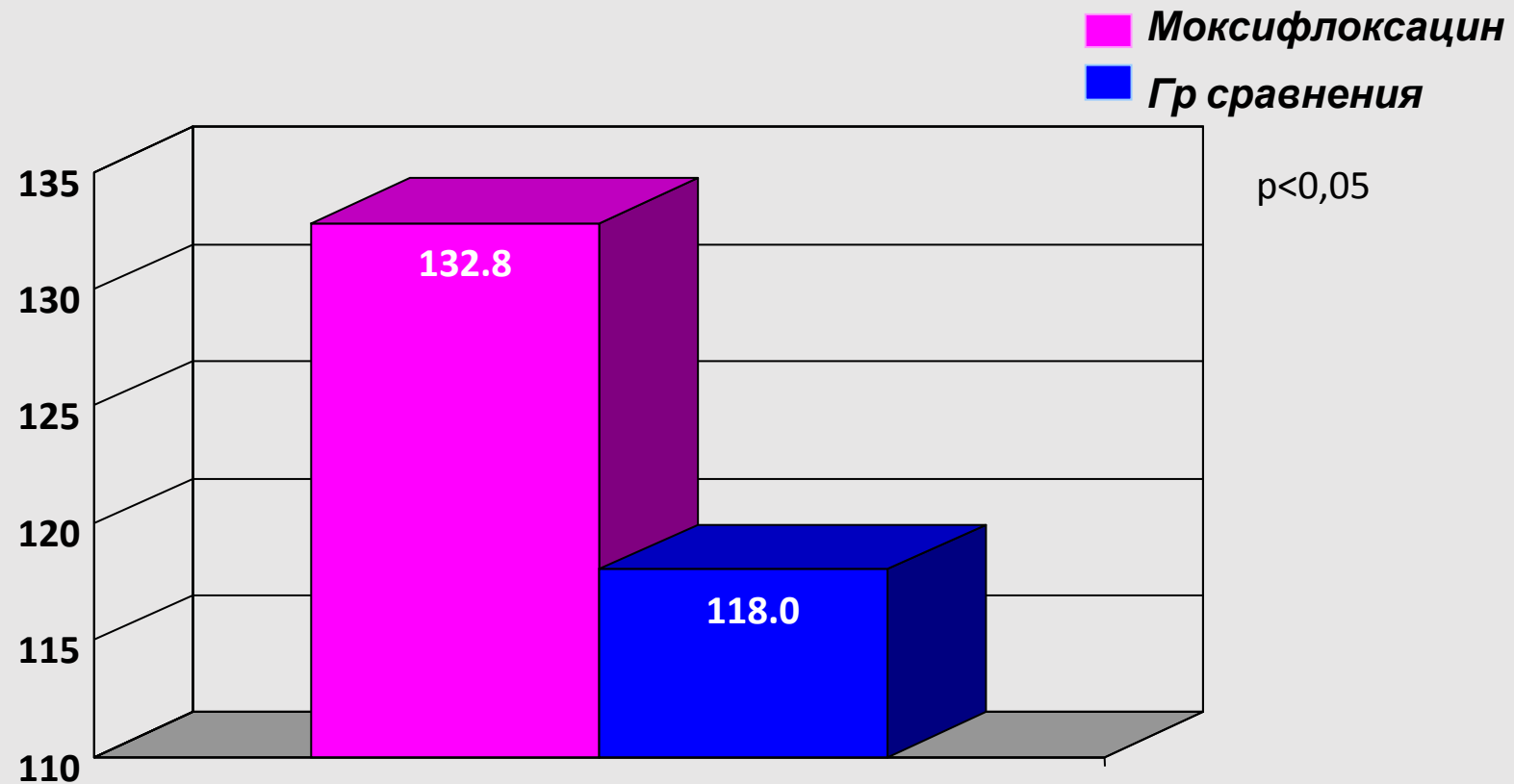


# Бактериологическая эффективность



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

# Количество дней до следующего обострения



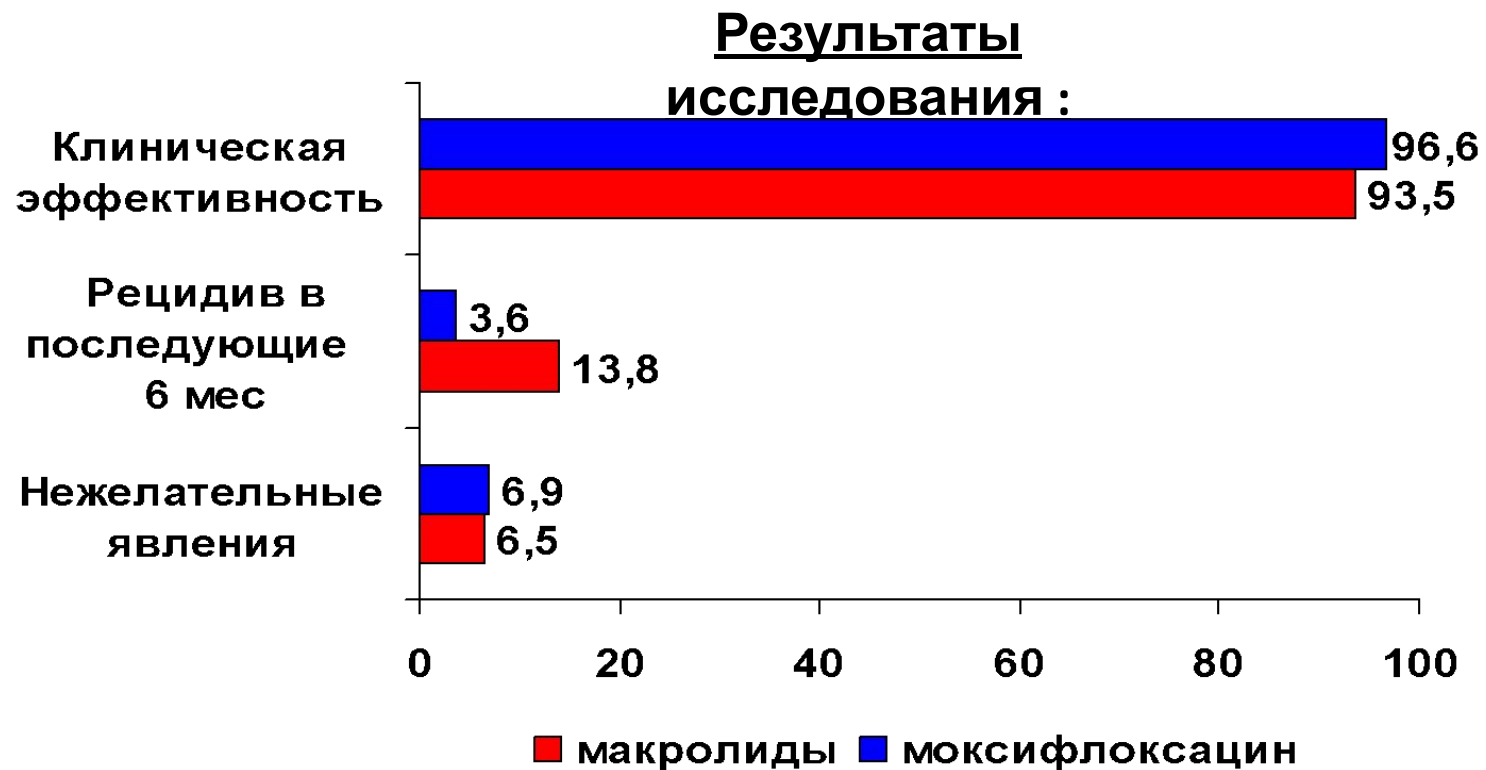
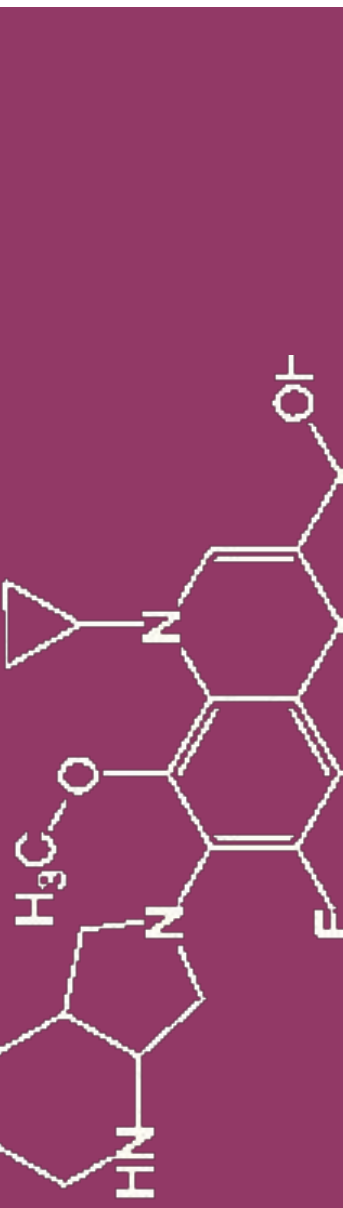
# ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

«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)



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\*

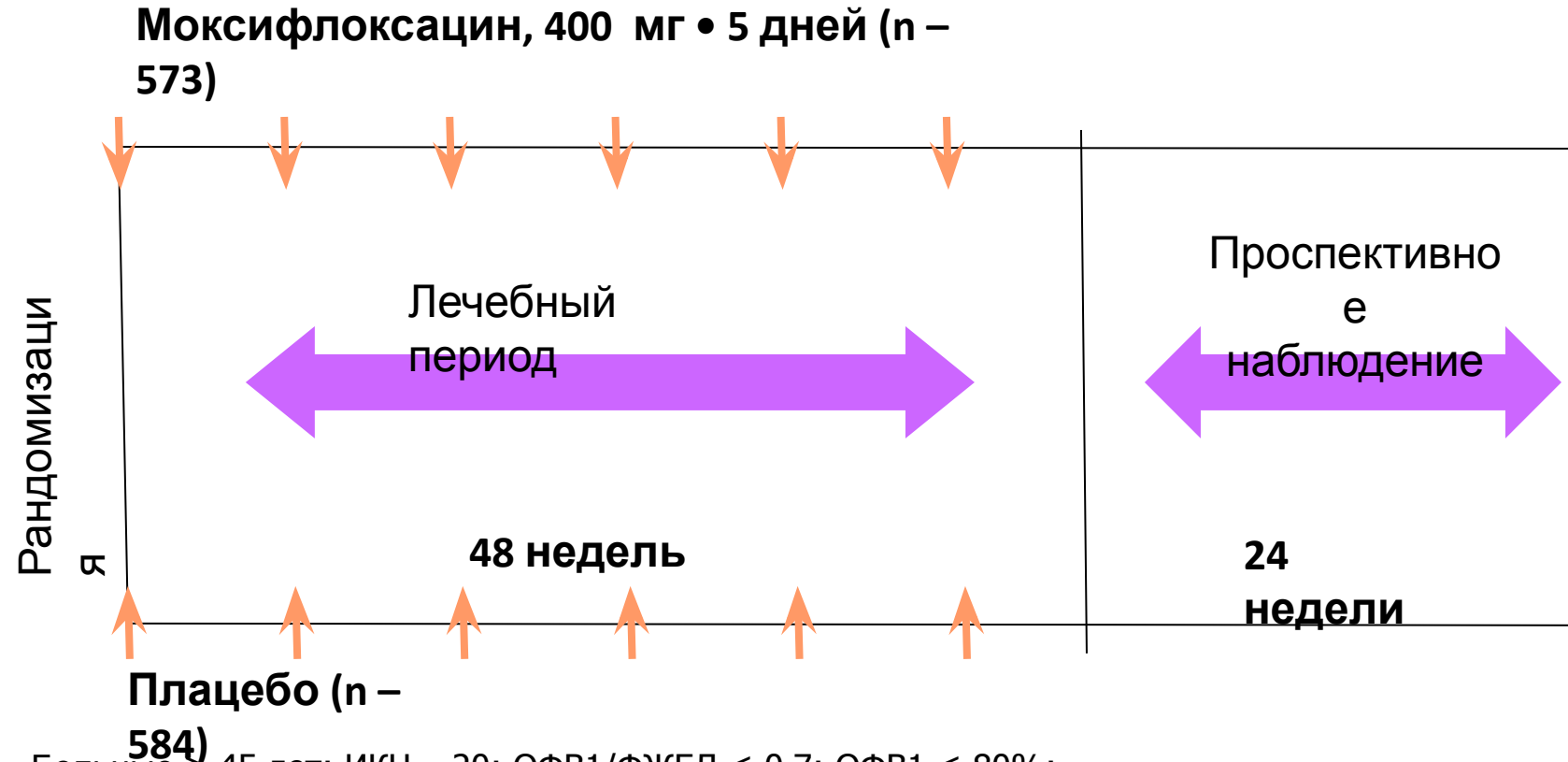
- **Лечебный период** – повторный прием моксифлоксацина (400 мг в течение 5 дней) каждые 8 недель на протяжении 48 недель (всего 6 эпизодов «пульс-терапии»)
- **Проспективное наблюдение** – в течение

~~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  $\geq 45$  лет; ИКЧ – 20; ОФВ1/ФЖЕЛ  $\leq 0,7$ ; ОФВ1  $\leq 80\%$ ;  
критерии ХБ согласно ATS/ERS, 2004;  $\geq 2$  обострения/12 мес (АМП и/или ГКС)

*Sethi et al. Respir Research 2010; 11: 10*

# PULSE: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

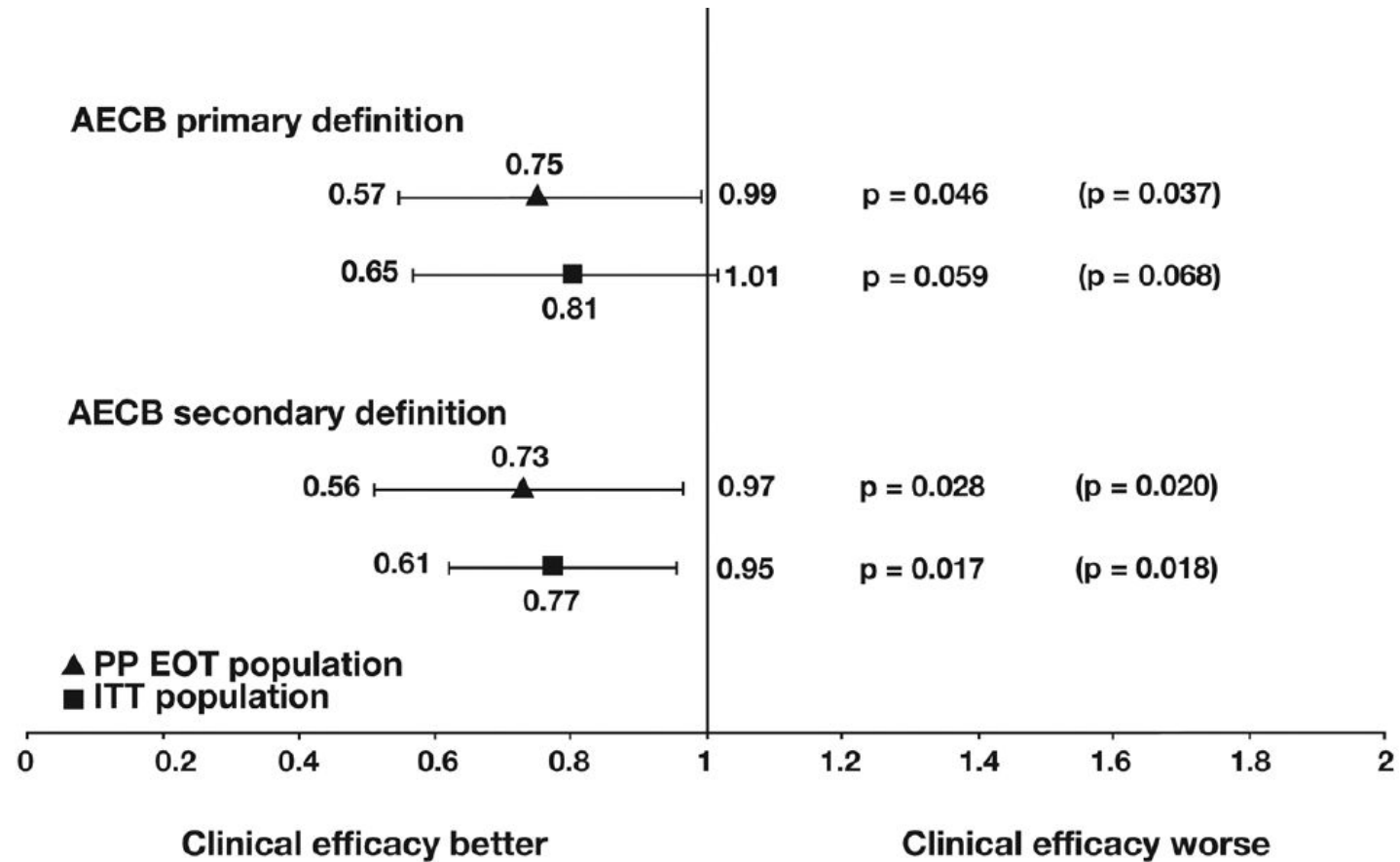
- Первичная дефиниция обострения ХОБЛ:

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  $\geq 7$  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

# 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.*