

**Клиническая
фармакология
антимикробных средств**

к. м. н., доцент Н.В. Вакурова

Общие особенности антимикробных лекарственных средств

Антимикробные лекарственные средства избирательно угнетают жизнедеятельность микроорганизмов.

Под избирательностью понимают:

- Активность только в отношении возбудителей инфекции при сохранении жизнеспособности клеток хозяина
- Действие на определенные роды и виды микроорганизмов
- Мишень (рецептор) антимикробного ЛС находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма

- Активность антимикробного ЛС непостоянна и может снижаться со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности).

Резистентность- неизбежное биологическое явление, связанное с высокими адаптационными способностями микроорганизмов, и предотвратить ее практически невозможно.

Резистентные возбудители представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для многих других людей, разделенных временем и пространством

Классификация антимикробных лекарственных средств по химической структуре

I антибиотики

- β лактамы
- макролиды, азалиды, кетолиды
- аминогликозиды
- тетрациклины
- гликопептиды
- оксазолидиноны
- стрептограммины

II синтетические противомикробные средства

- Фторхинолоны
- нитроимидазолы

По механизму действия

- Препараты, угнетающие синтез клеточной стенки: пенициллины, цефалоспорины
- Препараты, повышающие проницаемость цитоплазматической мембраны – полимиксины
- Препараты, угнетающие синтез белка-макролиды, тетрациклины, аминогликозиды
- Препараты, угнетающие синтез ДНК – фторхинолоны, рифампицин

По особенностям фармакодинамики

- Концентрационно- зависимая активность (аминогликозиды, фторхинолоны)
- Времязависимая активность (пенициллины, цефалоспорины)

Причины провоцирующие развитие антибиотикорезистентности

- Необоснованное назначение антибиотиков
- Поздно начатое лечение
- Использование низких доз
- Несоблюдение кратности введения
- Неправильно выбранный путь введения
- Неправильная комбинация нескольких антибактериальных препаратов

- Несовместимость (фармакодинамическая, фармакокинетическая и физико-химическая) антибиотика с другими лекарственными средствами, одновременно с ним назначаемыми
- Неадекватное проведенное лечение
- Снижение защитных сил макроорганизма
- Безрецептурная продажа антибиотиков

Механизмы антибиотикорезистентности



Механизмы антибиотикорезистентности

- Уменьшение диаметра пориновых каналов
- Активное выведение антибиотика из клетки (эффлюкс механизм)
- Выработка микроорганизмами ферментов
- Снижение чувствительности органов-мишеней

Пути профилактики антибиотикорезистентности

- Повышение квалификации медицинского персонала
- Мониторинг возбудителей в отделении стационара
- Назначение антибиотиков по показаниям
- Более широкое использование монотерапии даже при тяжелых инфекциях
- Более широкое и раннее использование ступенчатой терапии, переход с парентерального на энтеральный путь назначения препарата
- Назначение антибиотиков с учетом особенностей фармакодинамики, фармакокинетики и нежелательных лекарственных реакций

Правила антимикробной терапии

- назначение при обострении инфекционного процесса, не назначается профилактически
- выбор препарата (посев на чувствительность или эмпирическая терапия)
- определение дозы, пути введения, кратности применения
- продолжительность лечения
- оценка эффективности а/б терапии
- правило замены препарата
- рациональное взаимодействие
- противогрибковая терапия
- фармакоэкономические аспекты
- аллергологический анамнез
- риск побочных действий


Особенности назначения антибиотиков новорожденным

При назначении новорожденным **бета-лактамовых антибиотиков**, имеющих преимущественно почечный путь элиминации (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы), отмечают увеличение их концентрации и периода полувыведения вследствие замедления почечной экскреции
→ Уменьшение доз и увеличение интервалов между введениями

Азлоциллин у детей до 1 мес не применяют.

Аминогликозиды имеют большой объем распределения в организме новорожденных (доза в расчете на килограмм массы тела у новорожденных выше). Период полувыведения увеличен из-за низкой скорости клубочковой фильтрации

увеличение интервалов между введениями



The diagram consists of a white arrow pointing from the text 'увеличение интервалов между введениями' to the text 'увеличение интервалов'.

Хлорамфеникол накапливается в крови новорожденных в высоких концентрациях (35-50 мкг/мл и более). Его токсическая концентрация блокирует в митохондриях клеток транспорт электронов, приводя к тяжелой гипоксии тканей: на 3-4-й день применения – развитие «серого синдрома» (вздутие живота, рвота, дыхательные расстройства, тяжелый метаболический ацидоз, серая окраска кожи, гипотензия, сердечно-сосудистый коллапс). В 40-60% случаев наступает летальный исход.

Новорожденным противопоказаны **цефтриаксон, рифампицины и сульфаниламиды**, они способны вытеснять билирубин из связи с белками плазмы крови, повышая риск ядерной желтухи. В исключительных случаях сульфаниламиды назначают новорожденным для терапии врожденного токсоплазмоза или пневмоцистной пневмонии.

Противопоказаны новорожденным (из-за опасности тяжелых побочных эффектов)

линкомицин, нитрофураны и хинолоны.

При дефиците глюкозо-6-

фосфатдегидрогеназы применение

сульфаниламидов, нитрофуранов и хинолонов

приводит к развитию гемолитической анемии.

Особенности назначения антибиотиков детям младшего и старшего возраста

- Тетрациклины противопоказаны детям до 8 лет
- До 12 лет тетрациклины назначают при отсутствии более безопасной альтернативы
- Нежелательный эффект на костную ткань и зубы (образование комплексов с кальцием и нарушение синтеза белка).

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

.Откладываются в зубах

.При приеме грудными детьми: задержка прорезывания зубов до 2-ух лет, различные аномалии зубов, желтое их окрашивание, подверженность кариесу в связи с недоразвитием эмали и дентина.

3. До 6 мес – нарушение со стороны молочных зубов

4. От 6 мес до 5 лет – нарушение роста и развития постоянных зубов

5. У детей раннего возраста прием тетрациклинов вызывают повышение внутричерепного давления (сильные головные боли, рвота, нарушение черепно-мозговых нервов, конечностей).

Хинолоны нарушают формирование костно-суставной системы и вызывают нейротоксические эффекты.

Нефторированные хинолоны противопоказаны детям до 2-3 лет.

Фторхинолоны официально не разрешены для применения в детском возрасте (ципрофлоксацин до 15, остальные – до 18 лет), т.к. могут вызвать хондропатию (повреждение растущей хрящевой ткани), пока не завершён рост скелета.

Артралгии у детей, получавших фторхинолоны, встречались в 0,4-1,3% случаев. Из других нежелательных эффектов с небольшой частотой отмечались диспепсические явления (тошнота, рвота, боль в животе, диарея), побочные явления со стороны ЦНС (головная боль, головокружение, беспокойство), фотосенсибилизация и аллергические реакции. Возникновение судорог у детей с повышенным внутричерепным давлением, ухудшение состояния у больных с эпилепсией и других нейротоксических эффектов.

Фторхинолоны (преимущественно ципрофлоксацин) применяют у детей по жизненным показаниям при инфекциях, вызванных полирезистентной грамотрицательной флорой: сепсис, инфекции на фоне нейтропении или онкогематологических заболеваний, гнойный менингит или венитрикулит, синегнойная инфекция дыхательных путей у больных муковисцидозом, тяжелые госпитальные инфекции различной локализации при неэффективности и непереносимости антибиотиков (пневмония, остеомиелит, кишечные инфекции).

Фосфомицин может вызывать психическое возбуждение у детей младшего возраста, в связи с чем противопоказан до 5 лет.

Пиперациллин + тазобактам не применяют у детей до 12 лет, линезолид – до 5 лет.

Из противотуберкулезных средств в детском возрасте не применяют **рифабутин**, а **этамбутол** и **капреомицин** не рекомендуют у детей до 12 лет.

ЛС с низким уровнем доказательности	Замена
· Ампициллин (таблетки)	· Амоксициллин и клавулановая кислота, амоксициллин /сульбактам
· Цефазолин	· Цефалоспорины II-III п
· Эритромицин (таблетки)	· Телитромицин, азитромицин
· Ципрофлоксацин	· Левофлоксацин
· Нистатин, кетоконазол	· Флюконазол, итраконазол
· Гентамицин	· Сульперазон, цефтазидим, ципрофлоксацин

Средства, обладающие антимикробной активностью, но не рекомендуемые для лечения бактериальных инфекций в амбулаторной практике.

- Ко-тримаксозол
- Налидиксовая кислота
- Пипемидиевая кислота

К этим антибиотикам в России в настоящее время наблюдается высокий уровень устойчивости возбудителей.

Средства, обладающие антимикробной активностью, но не рекомендуемые для лечения бактериальных инфекций в амбулаторной практике.

- Норфлоксацин
- Фосфомицин
- Нитрофураны

Нецелесообразно назначение при пиелонефрите, т. к. в ткани почек не создаются терапевтические концентрации.

Средства, обладающие антимикробной активностью, но не рекомендуемые для лечения бактериальных инфекций в амбулаторной практике.

- **Хлорамфеникол**

Высокая токсичность, возможно развитие потенциально жизнеугрожающих побочных реакций.

Цефалоспорины

Классификация цефалоспоринов

Поколение I	Поколение II	Поколение III	Поколение IV
Парентеральные			
Цефазолин	Цефуроксим Цефамандол	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим Цефоперазон Сульперазон	Цефепим Цефпиром
Пероральные			
Цефалексин Цефадроксил	Цефуроксим Аксетил Цефаклор	Цефиксим Цефтибутен Цефподок- сим Проксетил	

Поколение III Цефалоспоринов

- Цефотаксим и цефтриаксон-хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер
- Цефтазидим, цефоперазон, сульперазон-антипсевдомонадные лекарственные средства

Механизм действия цефалоспоринов

- нарушают синтез пептидогликанов, являющихся основным компонентом клеточной стенки бактерий

Механизм антибиотикорезистентности

- ферментная инактивация
- модификация мишени-действия
- активное выведение β -лактамов из микробной клетки

Общая характеристика цефалоспоринов

- широкий спектр антимикробной активности
- бактерицидный тип действия
- хорошие фармакокинетические характеристики
- хорошая переносимость препаратов, небольшая частота побочных эффектов
- хорошо сочетаются с другими антибактериальными ЛС
- наличие двух лекарственных форм
- базисные препараты для лечения инфекций различной локализации

Показания к применению цефалоспоринов I поколения

- периоперационная профилактика в хирургии
- внебольничные инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов

Пероральные цефалоспорины

- стрептококковый тонзиллофарингит
- лёгкие внебольничные инфекции кожи, мягких тканей, костей суставов

Цефалоспорины II поколения

- внебольничная пневмония
- обострение хронического бронхита
- инфекции ВПД (острый средний отит, острый синусит)
- инфекции МВП (острый цистит, пиелонефрит средней степени тяжести)
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей
- периоперационная профилактика в хирургии

Цефалоспорины III поколения

Цефотаксим, цефтриаксон:

- тяжёлые инфекции дыхательных путей
- тяжёлые инфекции мочевых путей
- тяжёлые инфекции кожи, мягких тканей, костей
- генерализованный сальмонеллёз, менингит, острая гонорея

Цефалоспорины с антисинегнойной активностью: цефоперазон, цефтазидим

- тяжёлые интраабдоминальные и тазовые инфекции
- абсцесс лёгкого, эмпиема плевры

Сульперазон:

- Показания цефалоспоринов III поколения + высокая антианаэробная активность

Пероральные цефалоспорины

Цефиксим

- Показания:**
- инфекции МВП
 - кишечные инфекции
 - острая гонорея
 - хронический бронхит

Цефтибутен

- Показания:**
- инфекция МВП
 - острая гонорея
 - кишечные инфекции

Цефподоксим, проксетил

- Показания:**
- обострение хр.бронхита
 - пневмония
 - инфекции МВП
 - острый средний отит

Цефалоспорины IV поколения

Тяжёлые, преимущественно нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентной флорой:

- Инфекции НДП (пневмония, абсцесс лёгкого, эмпиема плевры)
- Осложнённые инфекции МВП
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции
- Сепсис, менингит
- Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояниях
- Осложнённые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции:** крапивница, отёк Квинке, анафилактический шок
- **Гематологические реакции:** лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, при применении цефоперазона возможна гипопротромбинемия
- **ЖКТ:** тошнота, рвота, диарея, увеличение АлАТ, АсАТ, цефтриаксон при использовании высоких доз может вызвать холестаза
- **ЦНС:** судороги при назначении высоких доз пациентам с нарушениями функции почек
- **Местные реакции:** болезненность и инфильтраты при в/м введении, флебиты при в/в введении

Противопоказания

- повышенная чувствительность

Взаимодействия цефалоспоринов

- антациды снижают всасывание пероральных цефалоспоринов, между приёмом этих препаратов должен быть интервал не менее 2 часов
- при сочетании цефоперазона с антикоагулянтами, антиагрегантами и тромболитиками увеличивается риск развития кровотечений
- при сочетании цефалоспоринов с аминогликозидами или петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, повышается риск нефротоксичности

Макролиды

Классификация макролидов

14-членные	15-членные	16-членные
Эритромицин Олеандомицин	Природные	Спирамицин Джозамицин Мидекамицин
<u>Полусинтетические 1 поколение</u>		
Рокситромицин Кларитромицин Диритромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат
<u>Полусинтетические 2 поколение</u>		
Кетолиды (телитроими- цин)		

Механизм действия макролидов

- Нарушение синтеза белка микробной клетки

Механизм антибиотикорезистентности

- Активные выведения препарата из микробной клетки (эффлюкс механизм)
- Модификация мишени-действия макролидов, вследствие выработки микроорганизмами фермента метилазы

Показания

1. внебольничная пневмония
2. обострение хронического бронхита, хронической обструктивной болезни лёгких
3. атипичная пневмония (микоплазменная, хламидиозная, легионеллезная)
4. болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *H. pylori*
5. инфекции, передающиеся половым путём и урогенитальные инфекции (уретриты, простатиты, цервиковагиниты, сальпингиты)
6. кокковые инфекции кожи и мягких тканей
7. токсоплазмоз беременных и новорождённых

Противопоказания

- повышенная чувствительность
- первый триместр беременности, период лактации
- тяжёлая печёночная недостаточность (азитромицин)

Побочные эффекты

- нарушение функций ЖКТ: тошнота, метеоризм, диарея
- аллергические реакции

Побочные эффекты, требующие отмены препарата

- отёк Квинке, анафилактический шок
- острый холестатический гепатит
- удлинение интервала QT, аритмии
- обратимое снижение слуха
- острый интерстициальный нефрит

Взаимодействие макролидов

Препараты	Возможные эффекты при применении
Алкалоиды спорыньи	«эрготизм» и некроз тканей конечностей
Дигоксин	возможно увеличение абсорбции дигоксина
Астемизол или Терфенадин	в сочетании с эритромицином возможны желудочковые аритмии
Непрямые антикоагулянты, Варфарин	увеличивается протромбиновое время, возможны кровотечения
Циклоспорин и Теофиллин	повышение концентрации циклоспорина и теофиллина, что не требует коррекции режима дозирования

Фторхинолоны

Классификация хинолонов

I поколение-нефторированные

Налидиксовая кислота

Пипемидиевая кислота

Оксолиниевая кислота

Классификация фторхинолонов

II поколение - «граммотрица- тельные»	III поколение- «респираторные»	IV поколение- «респираторные и анти- анаэробные»
Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин
Норфлоксацин	Спарфлоксацин	
Офлоксацин	Гемифлоксацин	
Пефлоксацин		
Ломефлоксацин		

Механизм действия фторхинолонов

- их мишенью являются бактериальные топоизомеразы: топоизомеразы IV и ДНК-гираза, ферменты, осуществляющие синтез бактериальной ДНК

Механизм антибиотикорезистентности

- уменьшение проницаемости пориновых каналов
- снижение чувствительности бактериальных топоизомераз

Общая характеристика антимикробной активности фторхинолонов

- Широкий антимикробный спектр: грам(-) и грам(+), аэробные и анаэробные бактерии, микобактерии, хламидии, микоплазмы
- Бактерицидный тип действия, ингибирование фермента бактериальной клетки ДНК-гиразы
- Высокая активность к микроорганизмам с внутриклеточной локализацией

- Высокая активность в отношении микроорганизмов, устойчивых к другим антимикробным препаратам (включая полирезистентные штаммы)
- Длительный постантибиотический эффект
- Доказанная в контролируемых клинических исследованиях высокая эффективность при лечении внебольничных и госпитальных инфекций любой локализации
- Хорошая переносимость препаратов

Основные фармакокинетические свойства фторхинолонов

- высокая биодоступность при приёме внутрь
- большой объём распределения
- хорошее проникновение в клетки микроорганизма, в том числе в макрофаги
- хорошее проникновение в спинномозговую жидкость при воспалительных процессах
- отсутствие кумуляции при длительных курсах лечения (при нормальной функции печени и почек)
- Два пути выведения
- снижение всасывания из ЖКТ при одновременном применении препаратов, содержащих алюминий, магний, железо

Отличительные особенности и клиническое применение ранних фторхинолонов

Препараты	Отличительные особенности	Область клинического применения
Ципрофлоксацин	<ul style="list-style-type: none">■ Наиболее высокая активность <i>in vitro</i> против грам (-) бактерий;■ Двойной путь элиминации;■ Взаимод. с теофиллином;■ Применение внутрь и в/в.	<ul style="list-style-type: none">■ Базовый фторхинолон-госпитальные инфекции;■ Инфекции в отделениях ОРИТ;■ Инфекции, вызванные синегнойной палочкой;■ Инфекции мочевыводящих путей.

(Продолжение таблицы)

Препараты	Отличительные особенности	Область применения
Пефлоксацин	<ul style="list-style-type: none">■ Высокая биодоступность per os (100%);■ Применение внутрь и в/в;■ Проникает через гематоэнцефалический барьер.	<ul style="list-style-type: none">■ Менингит, вызванный грам(-) флорой;■ Интраабдоминальные инфекции;■ Назначение при ХПН без коррекции дозы.
Норфлоксацин	<ul style="list-style-type: none">■ Высокие концентрации в моче и кишечнике;■ Плохо проникает в др. ткани	<ul style="list-style-type: none">■ Инфекции мочевыводящих путей;■ Кишечные инфекции.

Отличительные особенности новых препаратов

Препараты	Спарфлоксацин, гемифлоксацин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин
Способы введения	Внутрь	Внутрь и внутривенно	Внутрь и внутривенно
Характеристика антимикробной активности	Повышенная активность в отношении пневмококков, стрептококков, хламидий и микоплазм.		То же + активность в отношении анаэробов, MRSA (метициллин-резистентный <i>S. aureus</i>)

Клиническое применение новых препаратов

Спарфлоксацин	Фактив
■ Внебольничная пневмония	■ Заболевания верхних дыхательных путей
■ Бронхит	■ Обострение хронического бронхита
■ Урогенитальные инфекции	■ Внебольничная пневмония
■ Инфекция верхних дыхательных путей	

Левифлоксацин

- Легкая/тяжелая внебольничная пневмония
- Хронический бронхит;
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекция МВП;
- Госпитальная пневмония;
- Перитонит;
- Туберкулез;
- Воспалит. заболевания малого таза;
- ИПП.

Моксифлоксацин

- Нетяжелые ВБИ дыхательных путей: пневмония, бронхит, синусит;
- Тяжелая внебольничная пневмония;
- Тяжелая госпитальная пневмония;
- Смешанные инфекции (аэробные и анаэробные)-интраабдоминальные, малого таза, раневая инфекция;
- Туберкулез.

Противопоказания

- беременность, лактация
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
- дети до 16 лет
- эпилепсия
- осторожно: после перенесённого инсульта или при склонности к судорожным реакциям

Побочные эффекты

- нарушения функции ЖКТ: тошнота, диарея
- нарушения функции ССС: тахикардия, удлинение интервала QT
- аллергические реакции: кожная сыпь, зуд
- фотодерматозы
- артралгии, миалгии, тендовагинит ахиллова сухожилия
- изменения со стороны крови: анемия, эозинофилия, увеличение СОЭ, тромбоцитопения, лейкопения

Взаимодействие фторхинолонов

Препараты	Возможные эффекты при применении
Антациды, сукральфат	Снижение биодоступности фторхинолонов
Теофеллин, кофеин	Повышение концентрации теофеллина, кофеина
Варфарин и другие пероральные антикоагулянты	Увеличивается протромбиновое время, возможны кровотечения
Метронидазол, имепенем	Побочные реакции со стороны ЦНС
НПВС	Риск повышения возбудимости ЦНС, судорожные реакции

Противогрибковые препараты

Химическая группа	Применение	
	Системное	Местное
Полиены	Амфотерицин В	Нистатин Натамицин
Азолы	Кетоконазол (низорал) Флуконазол (дифлюкан) Итраконазол (орунгал) Вориконазол	Клотримазол (Канестен) Миконазол (Гино-Дактарин) Бифоназол (Микоспор) Оксиконазол (Мифунгар) Эконазол (Гино-Певарил) Изоконазол (Гино-Травоген)
Аллиламины	Тербинафин (Бинафин)	Нафтифин (Экзодерил)
Эхинокан-дины	Каспофунгин (Кансидас)	
Другие группы	Гризеофульвин Калия йодид	

Амфотерицин В липосомальный

Механизм действия:

- Связывается с эргостеролом мембраны гриба, что ведёт к нарушению её целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки. В зависимости от концентрации может осуществлять фунгистатическое или фунгицидное действие.

Фармакокинетика:

- хорошо проникает во многие ткани и среды организма, особенно хорошо в воспалительные экссудаты, плохо проходит через ГЭБ
- связывание с белками плазмы 90%
- выводится почками, период

Показания

Тяжёлые системные микозы:

- криптококковый менингит
- диссеминированный аспергиллез
- диссеминированные формы кандидомикоза
- грибковый сепсис
- кандидоз кожи и слизистых оболочек
- кишечное кандидоносительство

Противопоказания

- гиперчувствительность
- ХПН

С осторожностью назначать пациентам при:

- Гломерулонефрите
- Амилоидозе
- Циррозе печени и гепатите
- Сахарном диабете
- Беременности, кормлении грудью

Взаимодействия

- Усиливают токсический эффект сердечных гликозидов, антикоагулянтов, теофиллина
- Повышают нефротоксичность аминогликозидов
- При взаимодействии с циметидином, ненаркотическими анальгетиками, антидепрессантами, повышается токсичность амфотерицина

Побочные эффекты

- Аллергические реакции: кожная сыпь, бронхоспазм
- Нефротоксичность
- Лейкопения, тромбоцитопения
- Артериальная гипотензия, нарушение ритма сердца
- Головная боль, расстройства слуха и зрения
- Повышение активности АлАТ, АсАТ

Азолы

- В зависимости от количества атомов азота в пятичленном азольном кольце их подразделяют на *имидазолы и триазолы*

Механизм действия

- Азолы ингибируют Р-450-зависимую 14- α -дисмутазу, катализирующую превращение ланостерола в эргостерол, - основной структурный компонент грибковой мембраны; при этом создаётся преимущественно фунгистатический эффект.
- ЛС для местного применения могут создавать высокие локальные концентрации, действуя фунгицидно в отношении многих грибов.

Лекарственные средства местного применения

Азолы практически не всасываются при нанесении на кожу, при интравагинальном введении всасываются на 5-10%. Создают высокие и стабильные концентрации в эпидермисе и нижележащих слоях кожи, превышающие МПК для основных возбудителей микозов кожи, длительно до 20 часов сохраняются в кожных структурах.

Показания

- Поверхностный и инвазивный кандидоз различной локализации
- Дерматомикозы
- Эмпирическая противогрибковая терапия и профилактика инвазивных микозов
- Инвазивный аспергиллёз (вориконазол, итраконазол)
- Азолы для местного применения - поверхностный кандидоз, дерматомикозы

Противопоказания

- Гиперчувствительность
- Беременность, кормление грудью

С осторожностью назначать при:

- Циррозе печени (кетоконазол, итраконазол)
- ХПН

Взаимодействия

- Биодоступность кетоконазола и итраконазола уменьшается при назначении с антацидами, сульфатом, H₂-блокаторами, ИПП
- Азолы усиливают риск гипогликемии при сочетании с пероральными антидиабетическими ЛС
- Азолы усиливают риск кровотечений при сочетании с антикоагулянтами
- Азолы увеличивают концентрацию терфенадина, цизаприда, хинидина
- Концентрации азолов в крови снижаются под влиянием рифампицина и изониазида

Побочные эффекты

- Головная боль, головокружение, сонливость, нарушение зрения
- Сыпь, кожный зуд
- Тромбоцитопения, лейкопения
- Повышение АлАТ, АсАТ (итраконазол, кетоконазол), тошнота, диспепсии

**Категории
риска ЛС для
беременных,
установленные
FDA (1998)**
Категория А

Адекватные исследования по применению у беременных женщин не выявили риска для плода в 1 триместре и отсутствуют доказательства риска в последующих триместрах

Категория В

В исследованиях на животных риск неблагоприятного воздействия на плод не выявлен, но адекватные исследования на беременных женщинах не проводились или в исследованиях на животных выявлено побочное действие, но адекватные исследования на беременных не выявили риска для плода в 1 триместре

Категория
С

ЛС, у которых при исследовании на животных выявлены побочные эффекты, но данные об адекватных клинических исследованиях отсутствуют. Возможная польза применения у беременных может превышать риск или отсутствуют как адекватные исследования по влиянию в репродуктивный период на животных, так и клинические исследования

Категория D	Препараты с доказанным побочным действием для человека, при этом возможная польза применения этих ЛС у беременных превышает риск
-------------	--

Категория X	При исследованиях на животных и людях препарат оказывает тератогенное действие
-------------	--

Особенности применения антибактериальных препаратов на фоне беременности

Риск	Название препаратов
В	Пенициллины: Амоксициллин, Амоксициллин (клавуланат), Амоксициллин (сульбактам), Оксациллин, карбенициллин, Тикарциллин (клавуланат)
	Цефалоспорины: 1п-Цефалексин 2п-Цефаклор, Цефуроксим 3п-Цефоперазон, Цефтриаксон, Цефтазидим, Цефотаксим (сульбактам); 4п-Цефепим

Карбапенемы: Меропенем
Монобактамы: Азтреонам
Макролиды: Азитромицин
Эритромицин
Спирамицин
Др. группы: Клиндамицин
Метронидазол
(кроме 1 триместра)
Нитрофурантоин

С

Карбапенемы: Тиенам
Макролиды: Кларитромицин
Фторхинолоны
Гликопептиды: Ванкомицин

С	Др. группы: Ко-тримоксазол Изониазид, Рифампицин, Амантадин, Рифампицин
Д	Тетрациклины: Доксициклин Тетрациклин Сульфаниламиды Аминогликозиды

Новые исследуемые антибактериальные препараты

«целевые» микроорганизмы

Резистентные Грам(+)	Грамм(+) и грамм (-) в т.ч. MRSA	Резистентные Грамм(-)
Даптомицин Телаванцин Далбаванцин Оритаванцин Ориеномицин	Тигециклин Цефтобипрол Цефтаролин	Дорипенем

Тигацил мнн «Тигециклин»

- Антибиотик группы глицилциклинов, структурно сходен с тетрациклинами
- Подавляет синтез белка в бактериальной клетке
- Обладает бактериостатическим и бактерицидным действием
- Обладает широким спектром противомикробной активности, включающим аэробных и анаэробных грам положительных и грам отрицательных, а так же «атипичных» возбудителей инфекций у человека

- Высокая активность в отношении полирезистентных микроорганизмов
- Преодолевает 2 основных механизма резистентности: рибосомальную защиту и активное выведение
- Хорошее распределение в организме
- Высокая степень проникновения в ткани
- Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов с ХПН
- Двойной путь выведения

Показания

- Внебольничная пневмония
- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
- Осложненные интраабдоминальные инфекции
- Инфекции вызываемые резистентными грамположительными и грамотрицательными возбудителями

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата
- Повышенная чувствительность к антибиотикам класса тетрациклинов
- Дети до 18 лет
- Осторожно применять при тяжелой печеночной недостаточности

Побочные действия

- Тошнота, диарея
- Увеличение МНО, ПТИ.
- Редкое увеличение активности АСТ, АЛТ.

Кубицин мнн Даптомицин

Даптомицин является первым и единственным дошедшим до клинического применения представителем класса циклических полипептидов, активных в отношении грам(+)
микроорганизмов.

Он обладает быстрой бактерицидной активностью, в том числе в отношении медленно делящихся микробных клеток.

В спектр активности даптомицина входят практически все клинически значимые грам(+) бактерии, включая штаммы, устойчивые к другим классам антимикробных препаратов.

До 2000г. Фактически единственной группой антибиотиков, сохранявших высокую активность против полирезистентных грам (+) штаммов были гликопептиды – ванкомицин.

Он имеет ряд ограничений:

1) распространение устойчивости к нему энтерококков

2) неоптимальная фармакокинетика

3) относительно высокая частота нежелательных лекарственных реакций

4) необходимость мониторинга сывороточной концентрации и индивидуализация режима

Фармакодинамические параметры

Даптомицин относится к антибиотикам, эффективность которых зависит от концентрации, а не от времени экспозиции, т.е. эффективность даптомицина в наибольшей степени коррелирует с отношением пиковой сывороточной концентрации препарата.

Даптомицин обладает постантибиотическим эффектом

Режим дозирования и показания к применению

На настоящий момент препарат официально разрешен к применению в дозе 4 мг/кг 1 раз в сутки при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей и в дозе 6 мг/кг 1 раз в сутки при бактериемии, вызванной *S. aureus*. Длительность терапии составляет 7-14 дней для инфекции кожи и мягких тканей и 2-6 недель при стафилококковой бактериемии и эндокардите

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату

Нежелательные лекарственные явления:

- запор
- диарея
- рвота
- анемия
- локальные реакции в месте введения
- головная боль

Зинforo мнн Цефтaролин

- Цефтaролин – антибиотик класса цефалоспоринов с *in vitro* активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Бактерицидное действие цефтaролина приводит к ингибированию биосинтеза клеточной стенки бактерий, за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ).

- Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении *Staphylococcus aureus* за счет высокой аффинности к ПСБ2а и в отношении *Streptococcus pneumoniae* из-за своего высокого сродства к ПСБ2х.

Фармакокинетика

- 20% связываются с белками плазмы крови, 88% выводится с мочой

Показания

- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
- Внебольничная пневмония

Противопоказания

- Повышенная чувствительность
- Тяжелая почечная недостаточность
- Дети до 18 лет

Способ применения

- 600 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки

Побочные действия

- Диспепсические нарушения: 3-5%



Спасибо за внимание!!!