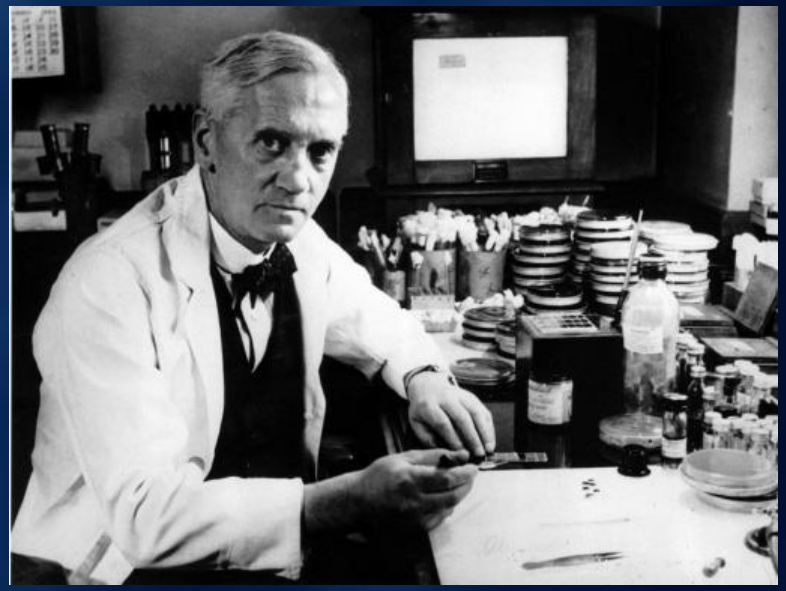
ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ, ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБИОТИКОВ



Пенициллин – величайшее мировое открытие

- **1928 г. – открытие пенициллина (госпиталь Св. Марии, Лондон)**
- **1929 г. – публикация исследований в *British J. Experimental Pathology***
- **Использование грибка *Penicillium notatum***

СМЕРТНОСТЬ ПРИ НЕКОТОРЫХ ВИДАХ ИНФЕКЦИЙ В РОССИИ

	На 100 тыс. населения	
	До АМП 1901 г.	Эра АМП 1994 г.
Туберкулез	300	7,9
Дифтерия	64	1,6
Брюшной тиф	94	1,0

Новосельский С.А. Смертность и продолжительность жизни в России [serial on-line] http://st.karelia.ru/~lesheva/oglav.html

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время только в России зарегистрировано > 200 противомикробных препаратов

Антибактериальные > 20 классов

- β-лактамы
  - пенициллины
  - цефалоспорины
  - карбапенемы
  - монобактамы
- Аминогликозиды
- Макролиды
- Линкосамиды
- Кетолиды
- Стрептограмины
- Тетрациклины
- Хлорамфеникол
- Гликопептиды
- Липопептиды
- Хинолоны
- Рифамицины
- Нитроимидазолы
- Антифолаты
- Циклические пептиды
- Нитрофураны
- Оксихинолины
- Фосфомицин
- Фузиданы
- Мупироцин
- Оксазолидиноны
- Эверниномицины
- Глицилциклины

Противогрибковые - 8 классов

- Полиены
- Азолы
- Аллиламины и тиокарбаматы
- Гризеофульвин
- Аналоги нуклеозидов
- Эхинокандины
- Пневмокандины
- Никкомицины

Противовирусные

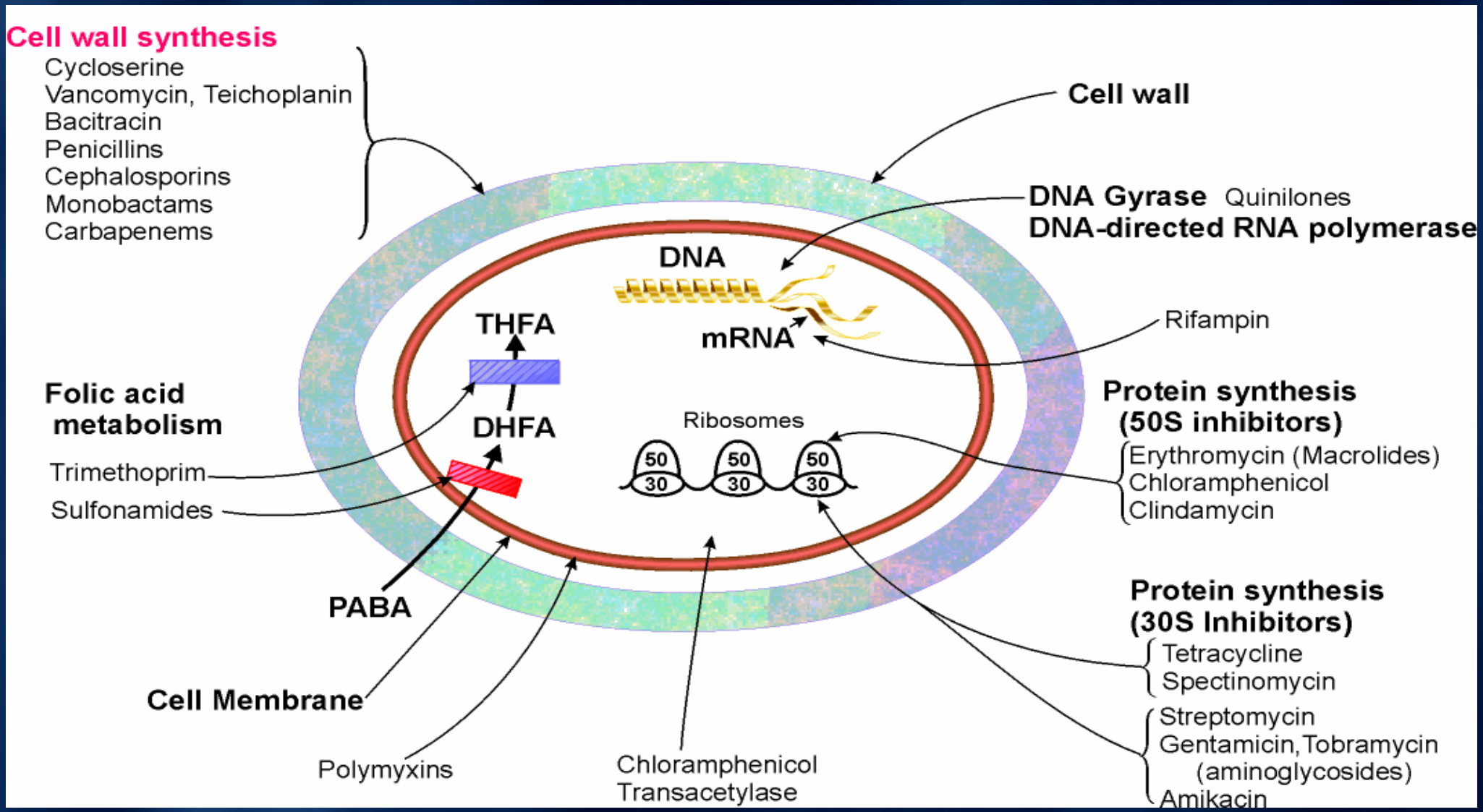
Противопротозойные

Противопаразитарные

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ (I)

- **Мишенью действия АМП являются микроорганизмы, а не макроорганизм**
- **АМП характеризуются избирательностью действия в отношении определенных видов и родов микроорганизмов, которая определяется наличием мишени действия и ее доступности для АМП**

“МИШЕНИ” ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ АМП



D.Greenwood. In: F.O`Grady, ea., eds. Antibiotic and Chemotherapy, 7th ed.1997: 10-22 с измен.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ АМП

- **Нарушение синтеза клеточной стенки (β-лактамы, гликопептиды и др.)**
- **Нарушение синтеза белка (аминогликозиды, макролиды, линкозамиды, тетрациклины, хлорамфеникол)**
- **Нарушение синтеза фолиевой кислоты (сульфаниламиды, триметоприм)**
- **Нарушение структуры и функции ДНК (хинолоны)**
- **Нарушение синтеза и-РНК (рифамицины)**

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ (II)

- **Действие АМП на микроорганизм, изменение активности в зависимости от механизмов резистентности (эффективность АБ терапии)**
- **Непосредственное и опосредованное действие на клетки и физиологические функции организма человека (токсичность)**

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ (III)

- **Избирательность действия АМП характеризуется спектром активности**

  Спектр активности – величина переменная

  Деление АМП на препараты “узкого” и “широкого” спектра является условным, клиническая значимость его - спорная

ПАРАМЕТРЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ АМП

Минимальная подавляющая концентрация (МПК или MIC)

- **Наименьшая концентрация АМП, способная подавить видимый рост микроорганизма *in vitro* (измеряется в мкг/мл или мг/л)**

  $МПК_{50}$ – МПК АМП для 50% исследованных штаммов

  $МПК_{90}$ – МПК АМП для 90% исследованных штаммов

Минимальная бактерицидная концентрация (МБК или MBC)

- **Наименьшая концентрация АМП, вызывающая гибель 99,9% микроорганизмов *in vitro* в течение определенного времени (измеряется в мкг/мл или мг/л)**

Чем меньше МПК и МБК, тем выше активность АМП в отношении данного возбудителя

ЛИНКОМИЦИН/КЛИНДАМИЦИН: СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

	МПК, мг/л	
	Линкомицин	**Клиндамицин**
Staphylococcus aureus	**0,5-2**	**0,1-1**
Streptococcus pyogenes	**0,05-1**	**0,01-0,25**
Streptococcus pneumoniae	**0,1-1**	**0,05**
Enterococcus faecalis	**2-64**	**0,05-64**
Neisseria gonorrhoeae	**8-64**	**0,5-4**
Neisseria meningitidis	**>32**	**4**
Haemophilus influenzae	**4-16**	**0,5-16**
Bacteroides fragilis	**2-4**	**0,02-2**

D. Greenwood, Lincosamides, In F. O'Grady, e.a. eds.,Antibiot. and Chemoth., 1997;372

ХАРАКТЕР ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ***Бактериостатическое***

  (*фунги- или протозоаститическое*) – прекращение деления клеток

- ***Бактерицидное***

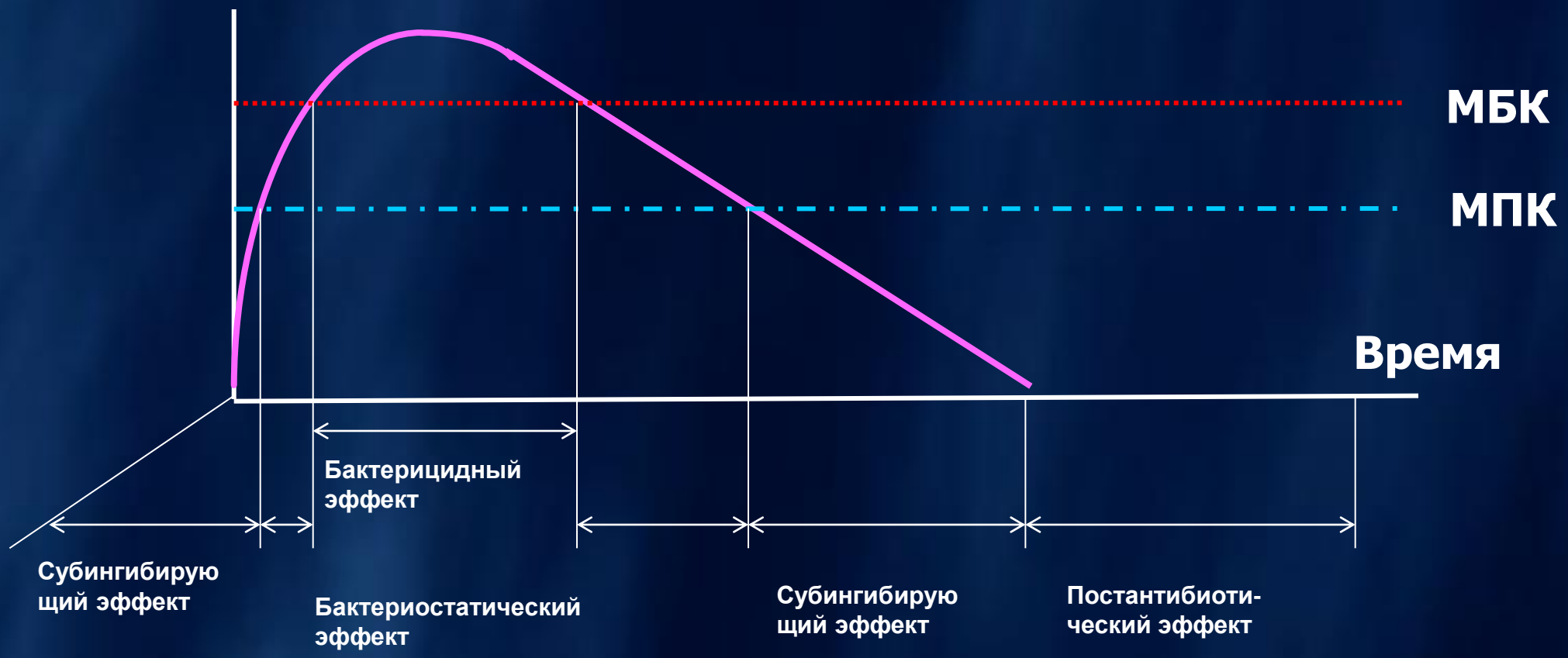
  (*фунги- или протозоацидное*) – полное разрушение клетки возбудителя

НАЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИЦИДНЫХ АМП ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО ПРИ

- Жизнеугрожающих инфекциях (сепсис, менингит и др.)
- Инфекциях у лиц с иммунодефицитом (нейтропеническая лихорадка и др.)
- Труднодоступных очагах инфекции (инфекционный эндокардит, остеомиелит)

ДИНАМИКА АНТИМИКРОБНЫХ ЭФФЕКТОВ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

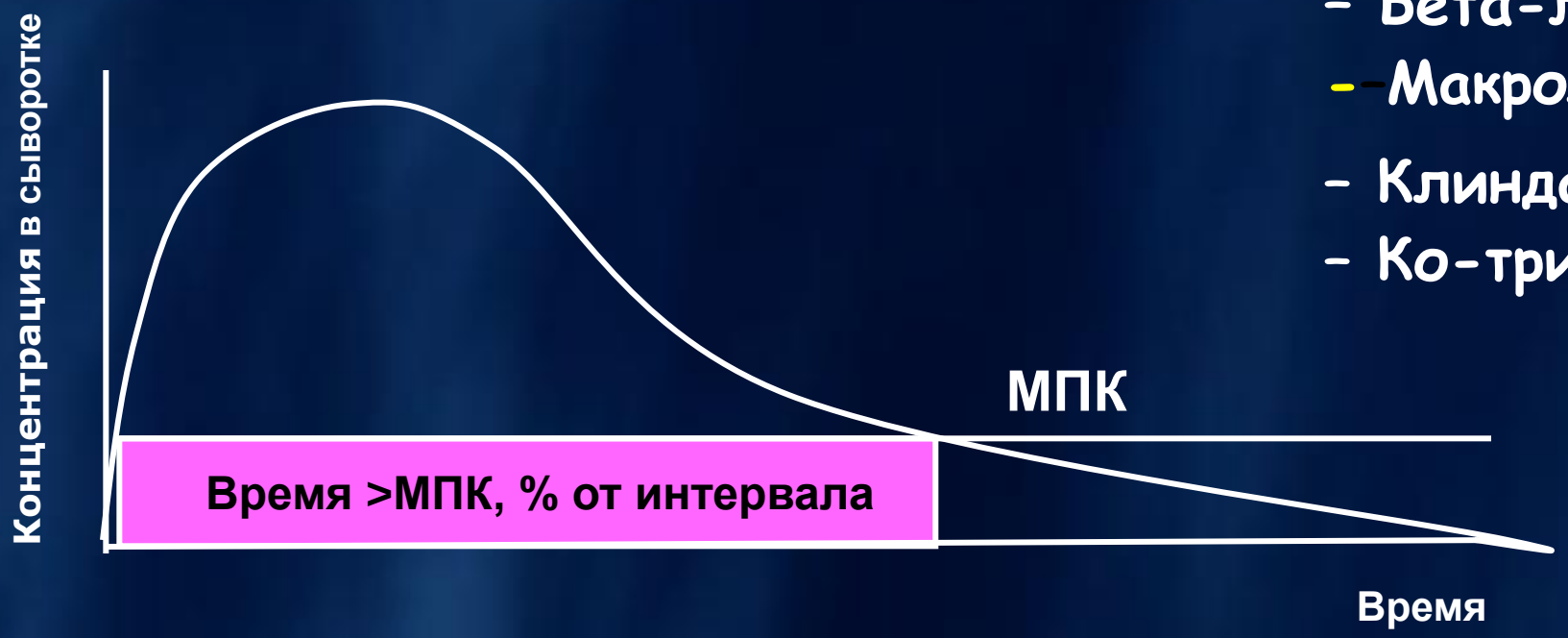
Концентрация антибиотика в плазме после приема внутрь



ТИПЫ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ:
ВРЕМЯЗАВИСИМОЕ ДЕЙСТВИЕ

Основной предиктор эффективности Т> МПК, %

- Бета-лактамы
- Макролиды
- Клиндамицин
- Ко-тримоксазол



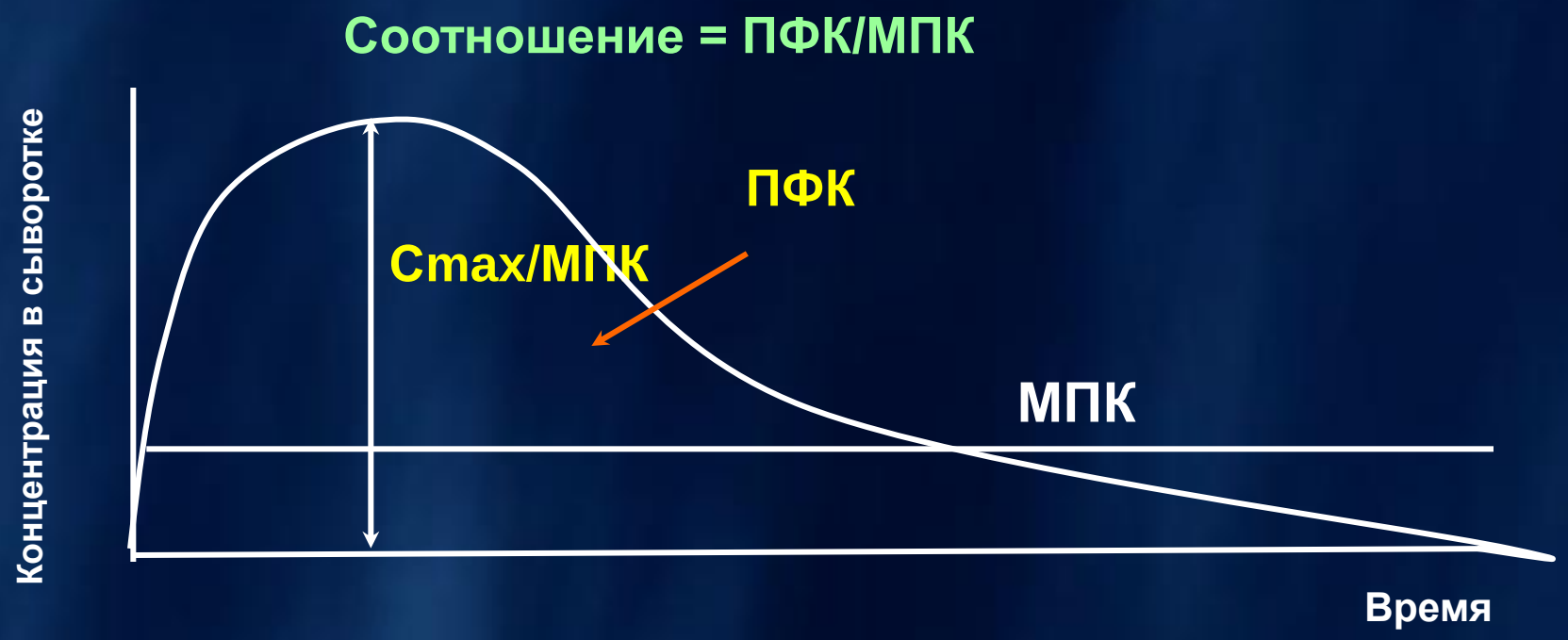
ФАРМАКОДИНАМИКА АМП С ВРЕМЯЗАВИСИМЫМ ДЕЙСТВИЕМ

- **Скорость гибели бактерий почти не изменяется при повышении концентрации АБП > 4 раз выше МПК**
- **Целью лечения является поддержание концентрации АБП выше МПК в течение определенного времени от интервала дозирования**
  - **для КАРБАПЕНЕМОВ не менее 30% интервала дозирования**
  - **для ПЕНИЦИЛЛИНОВ не менее 40% интервала дозирования**
  - **для ЦЕФАЛОСПОРИНОВ не менее 50% интервала дозирования**

НЕДОПУСТИМО УМЕНЬШАТЬ КРАТНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ЭТИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕЧЕНИЕ СУТОК

ТИПЫ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ:
КОНЦЕНТРАЦИОННОЗАВИСИМОЕ ДЕЙСТВИЕ

Предикторы эффективности - Cmax/МПК и ПФК/МПК



ФАРМАКОДИНАМИКА АМП С КОНЦЕНТРАЦИОННОЗАВИСИМЫМ ДЕЙСТВИЕМ

- **Группы АМП с концентрационнозависимым действием:**
  - **Аминогликозиды**
  - **Фторхинолоны**
  - **Тетрациклины**
  - **Кетолиды**
  - **Оксазолидиноны**
- **Эффективность терапии достигается при ПФК/МПК > 125, Cmax/МПК > 8-10**

ДОПУСТИМО ОДНОКРАТНОЕ ВВЕДЕНИЕ ВСЕЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ ЭТИХ ПРЕПАРАТОВ

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ (IV)

- **Постантибиотический эффект** – временное прекращение размножения микроорганизмов после ограниченного периода воздействия АМП

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ (V)

- **Активность АМП снижается со временим в связи с развитием резистентности**

ВИДЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМП (I)

Природная (истинная, первичная):

- Обусловлена отсутствием мишени действия или ее недоступностью для АМП
- Легко прогнозируема
- АМП клинически неэффективны

Примеры:

- *M.pneumoniae* - к β-лактамным АМП
- Коагулаза(-) стафилококки - к ЦС III поколения
- *S.maltophilia* - к большинству известных классов, кроме триметоприма/сульфаметоксазола

ВИДЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМП (II)

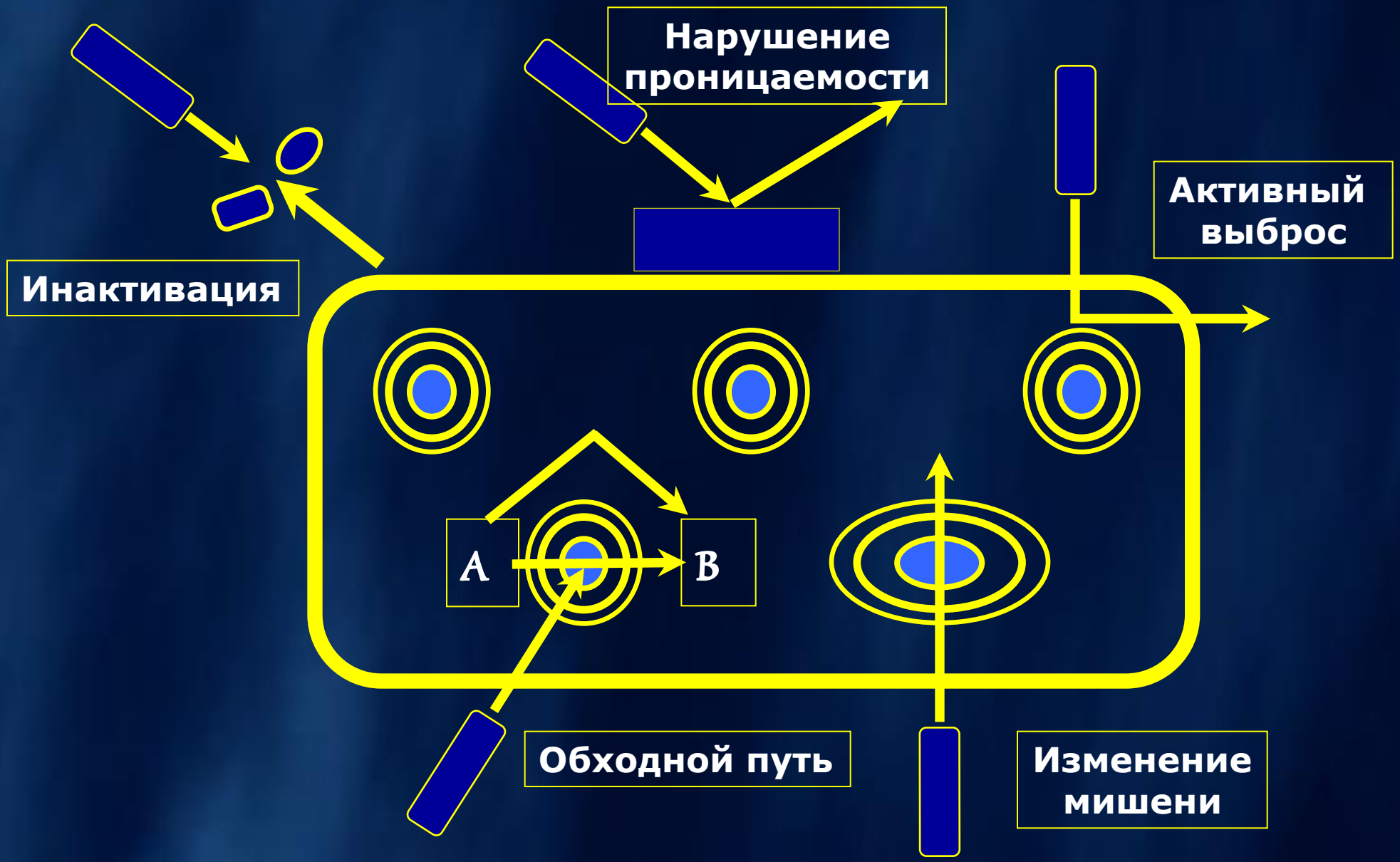
Приобретенная (вторичная):

- **Свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при концентрациях АМП, подавляющих основную часть микробной популяции**
  - **Генетически обусловлена**
  - **Не обязательно приводит к ↓ клинической эффективности АМП**

ИСТОЧНИКИ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМП

- Селекция штаммов с природной резистентностью
- Приобретение чужеродной ДНК:
  - Плазмиды
  - Транспозоны и другие мобильные генетические элементы
  - Мозаичные гены
- Мутации

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМП



ПРЕВАЛИРУЮЩИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К РАЗНЫМ КЛАССАМ АМП

Антибиотик	Непроницаемость	Ферментная инактивация		Изменение мишени	Обходн. путь	Активн. выброс
		Разр.	Мод.			
Пенициллины	+	+		+		
Цефалоспорины	+	+		+		
Карбапенемы	+	+		+		
Аминогликозиды	+		+	+		
Хинолоны	+			+		+
Тетрациклины			+	+		+
Макролиды	+	+		+		+
Гликопептиды	+			+		
Хлорамфеникол	+		+	+		+
Рифампицин			+	+		
Сульфаниламиды	+				+	

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К БЕТА-ЛАКТАМАМ

ПСБ – пенициллинсвязывающие белки

ХАРАКТЕРИСТИКА БЕТА-ЛАКТАМАЗ

- **Более 500 ферментов, отличающихся структурно и функционально**
- **Встречаются у подавляющего большинства бактерий (кроме *Streptococcus* spp., *Helicobacter pylori*)**
- **Отличительные характеристики:**
  - **структура молекулы**
  - **субстратная специфичность**
  - **чувствительность к действию ингибиторов**
  - **локализация кодирующих генов (хромосомная, плазмидная)**
  - **характер экспрессии (конститутивный, индуцибильный)**

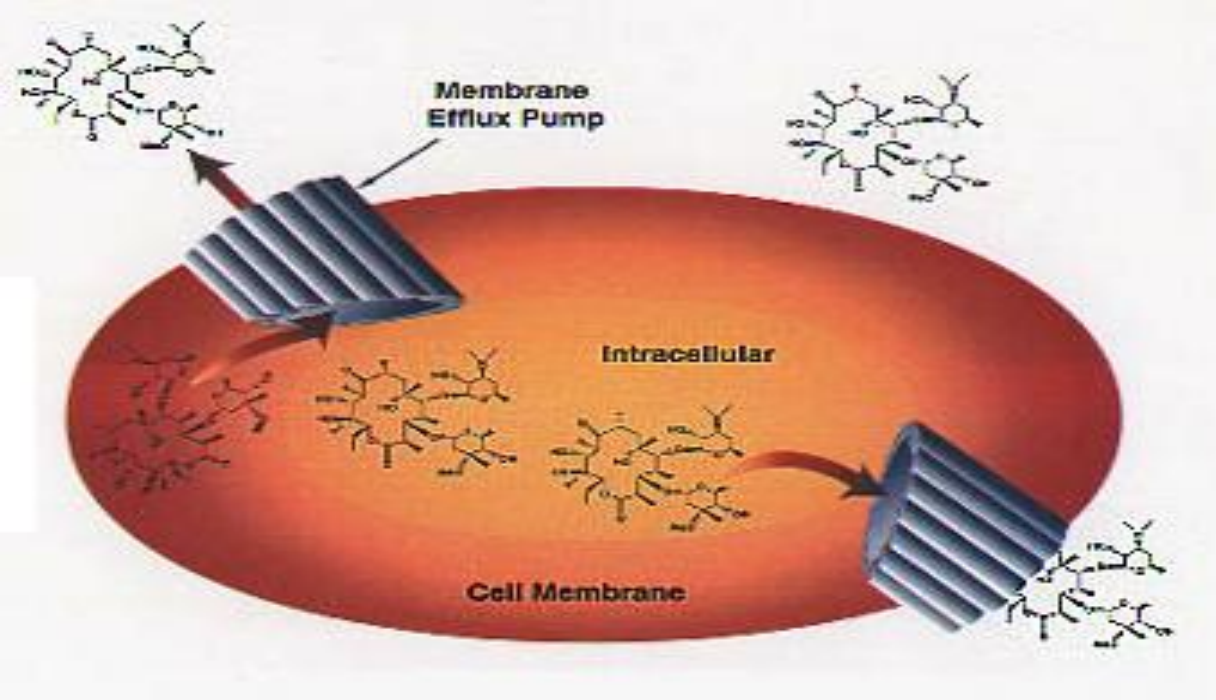
УСТОЙЧИВОСТЬ *S.aureus* К БЕТА-ЛАКТАМАМ

- **Резистентность только к пенициллину и амино-пенициллинам связана с продукцией пенициллиназ (класс А), подавляется ингибиторами**
- **MRSA (ORSA) = устойчивость к оксациллину, метициллину и большинству β-лактамных АМП определяется наличием дополнительного ПСБ (ПСБ 2а) кодируемого геном *mecA***
- ***mecA* входит в состав мобильного элемента - стафилококковой хромосомной кассеты (SCCmec)**

MRSA/ORSA Метициллино/оксациллинорезистентные золотистые стафилококки

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К МАКРОЛИДАМ

Активный эффлюкс



Модификация мишени (метилирование рибосомы)

ФЕНОТИПЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *S.pyogenes* К МАКРОЛИДАМ ПРИ РАЗНЫХ ГЕНОТИПАХ

MLS_B	Фенотип резистентности	M
R	Макролиды 14-чл.	R
R	Макролиды 15-чл.	R
R	Макролиды 16-чл.	S
R	Линкозамиды	S
R	Стрептограмин В	S
>64 мг/л	МПК эритромицина	<64 мг/л
Метилирование	Механизм	Эффлюкс
erm	Гены	*mef*

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РОСТА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Сложности с выбором препаратов для эмпирической терапии
- Ухудшение клинических исходов (↑ летальности, частоты осложнений)
- ↑ длительности госпитализации и потребляемых ресурсов
- ↑ затрат на лечение

ЭКОНОМИЧЕСКОЕ “БРЕМЯ” ИНФИЦИРОВАНИЯ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

Микроорганизм/ группа	Вид инфекции	Затраты (US$)	Ссылка
БЛРС(+) vs БЛРС(-) энтеробактерии	Различные (в т.ч. бактериемия)	66590 vs 22231	[1]
MRSA vs MSSA	Бактериемия	26424 vs 19212	[2]
Полирезистентные* vs “обычные” штаммы *A.baumannii*	Инфицированные ожоги	201558 vs 102983	[3]

БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра; MRSA – метициллинорезистентные штаммы *S.aureus*
MSSA – метициллиночувствительные штаммы *S.aureus*

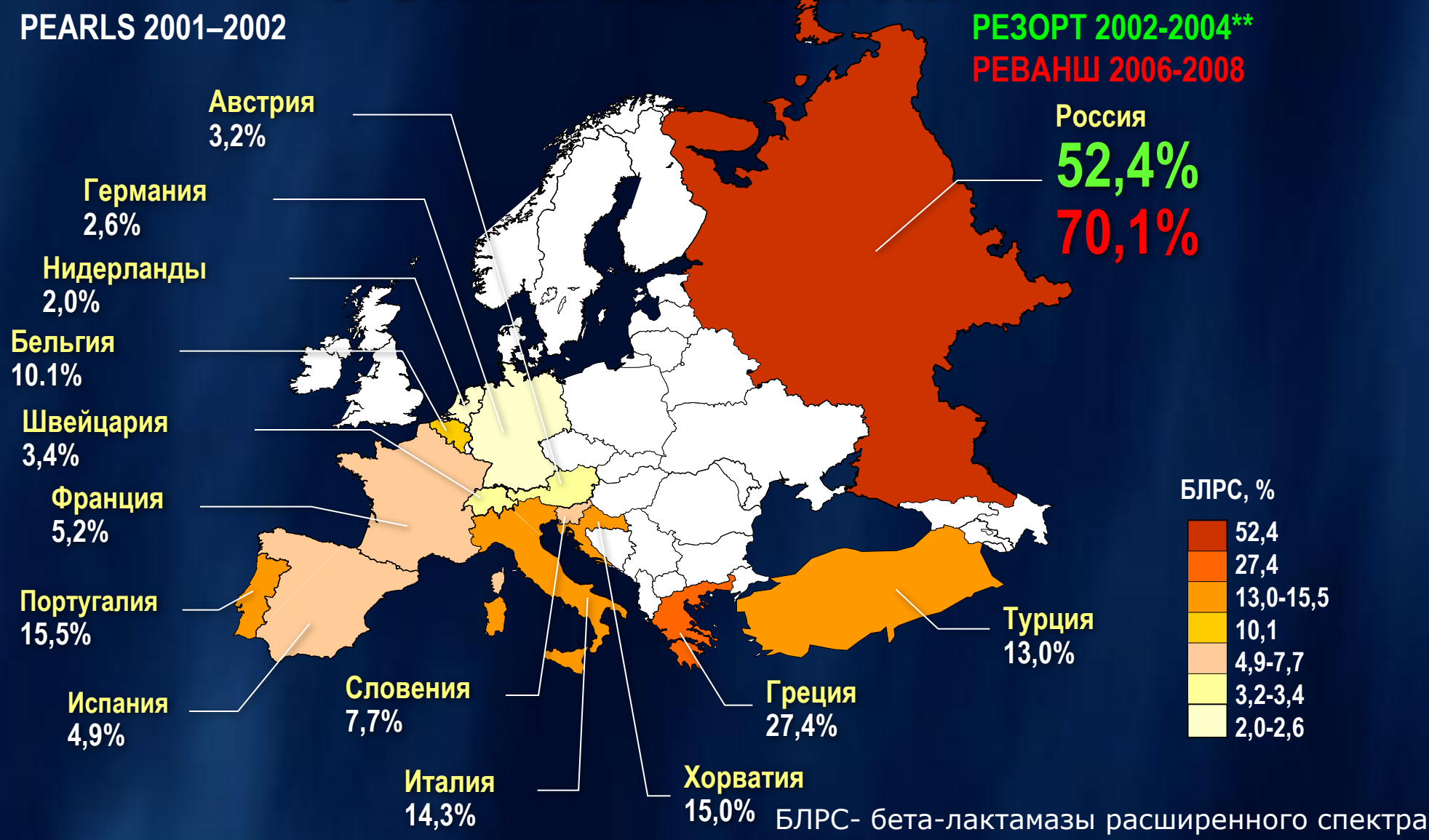
* Резистентные к пенициллинам, ЦС, ципрофлоксацину, гентамицину, имипенему

1. Lautenbach E., et al. Clin Infect Dis 2001; 32: 1162-71
2. Cosgrove S.E., et al. Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 166-74
3. Wilson S.J., et al. Am J Infect Control 2004; 32: 342-4

КЛЮЧЕВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВТОРИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМП В МИРЕ

- **Энтеробактерии БЛРС (+), Карбапенемаза (+) энтеробактерии**
- **Поли- и суперрезистентные *P.aeruginosa*, *A.baumannii***
- **Метициллинорезистентные стафилококки (MRSA)**
- **Ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE)**
- **Пенициллино-и макролидорезистентные пневмококки**
- ***M.tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью**
- **Устойчивые к флуконазолу *Candida* spp.**

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БЛРС* У ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ

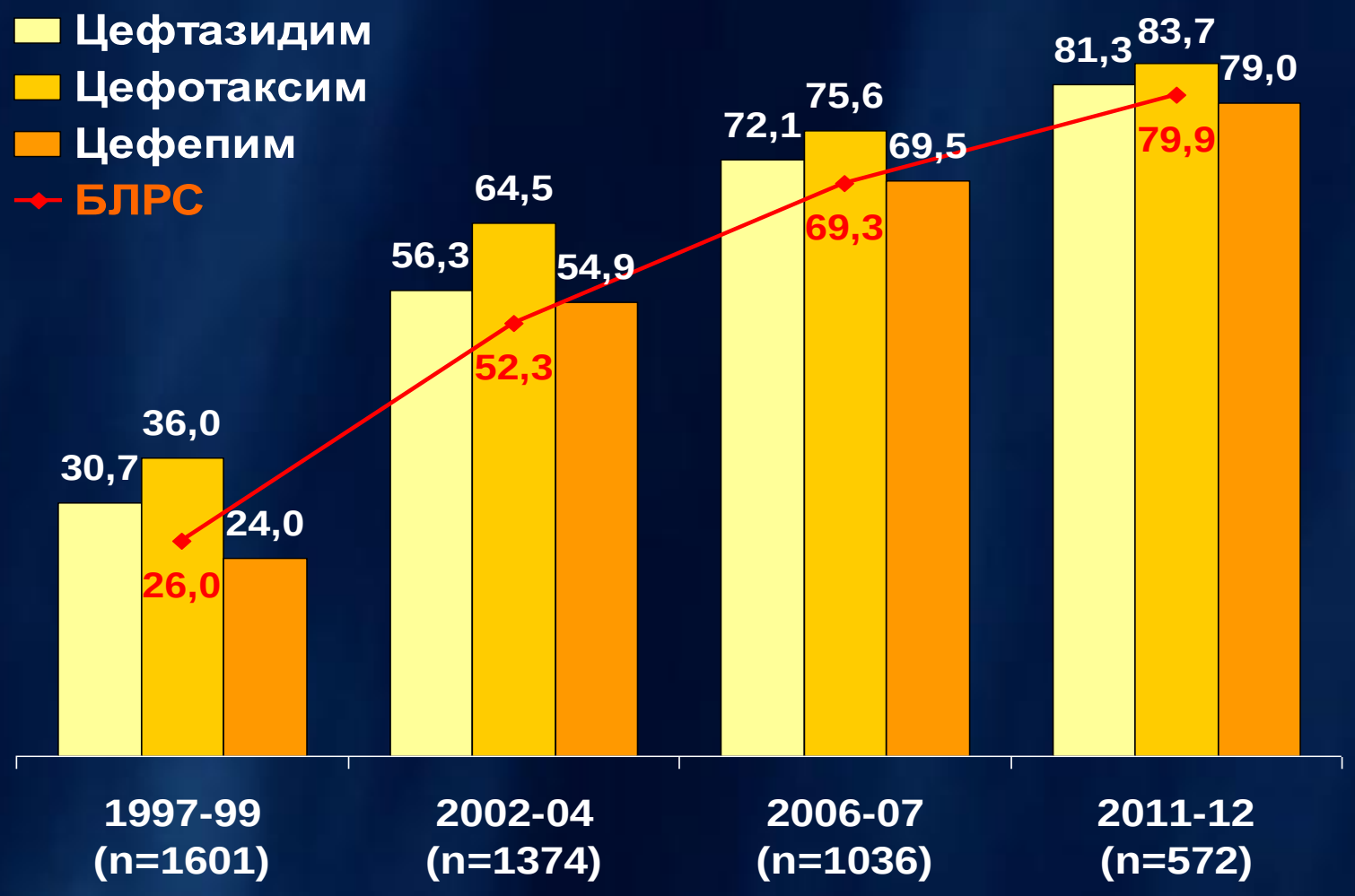


БЛРС- бета-лактамазы расширенного спектра

* S.K. Bouchillon et al., Int J Antimicrob Agents 2004 (24): 119–24

**M.Edelstein et al., ICAAC, 2004, Washington, Poster: C2-1331

РОСТ РАСПРОСРАНЕННОСТИ БЛРС И УСТОЙЧИВОСТИ* К ЦЕФАЛОСПОРИНАМ У НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ В РФ



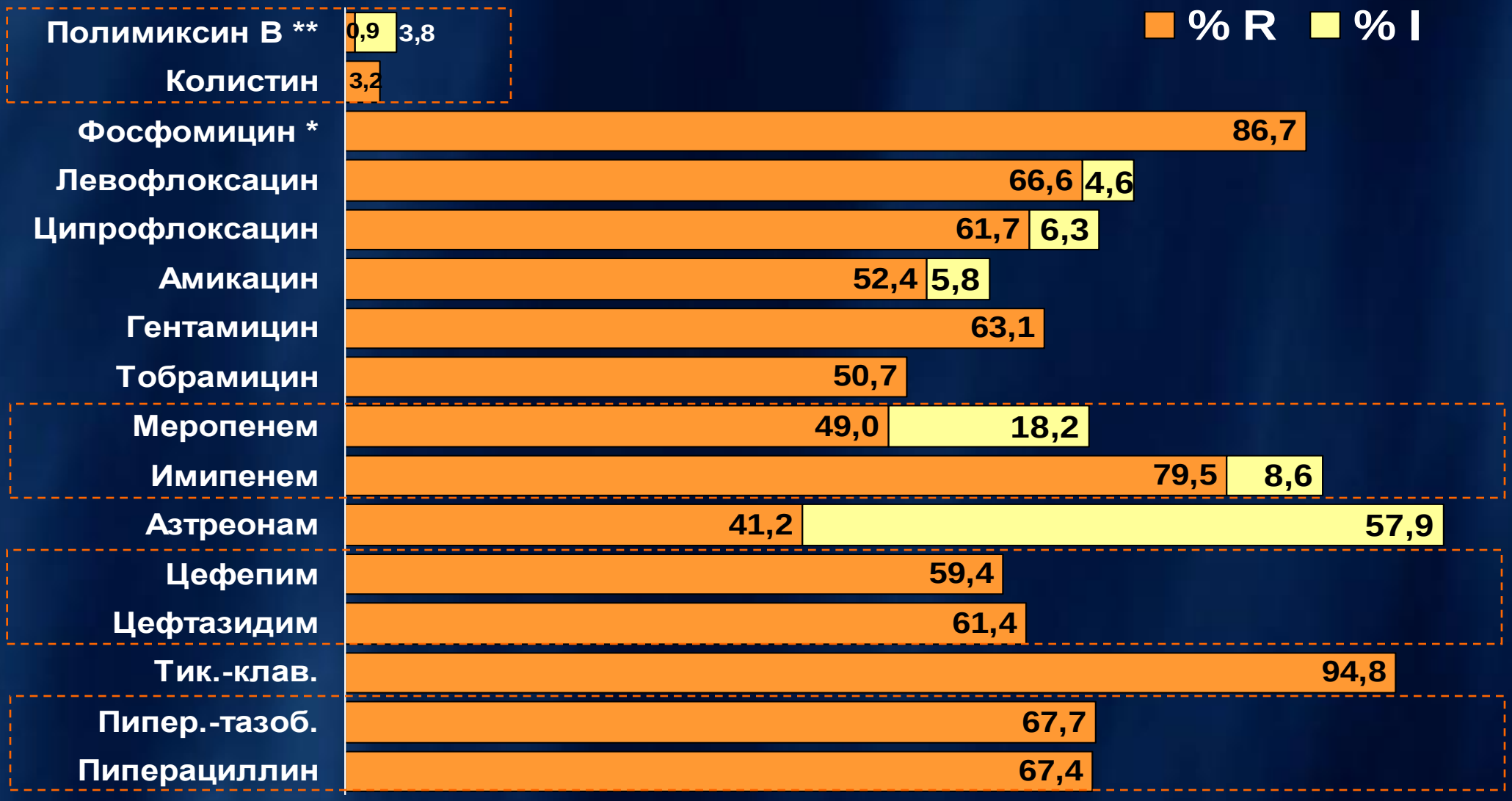
БЛРС- бета-лактамазы расширенного спектра

* нечувствительные штаммы (I+R), %
критерии EUCAST v.3.1 (2013)

Обновленные данные НИИАХ Sukhorukova M. et al. 20th ECCMID, P716

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ *P. aeruginosa* В РФ

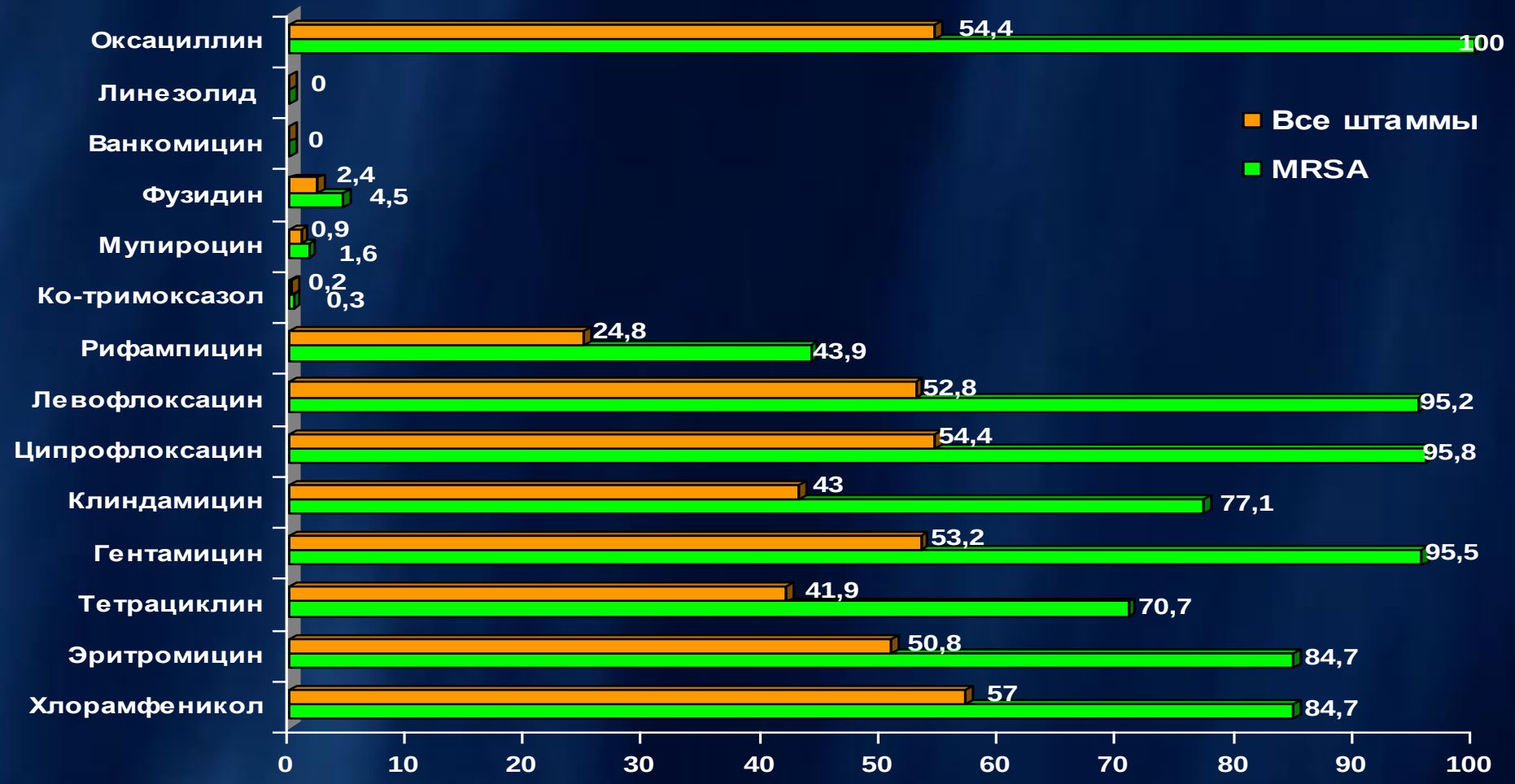
Исследование «МАРАФОН» 2011-12 гг. (n=347)



Критерии EUCAST v.3.1 (2013), кроме (* – ECOFF ≤128 мг/л, ** – критерии CLSI)

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ *S.aureus* В РФ

Нечувствительные (R+I) *изоляты*, %



Dekhnich A., e. a. ECCMID 2009

ЧАСТОТА РЕЗИСТЕНТНОСТИ *E. coli* К ФТОРХИНОЛОНАМ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИМП*

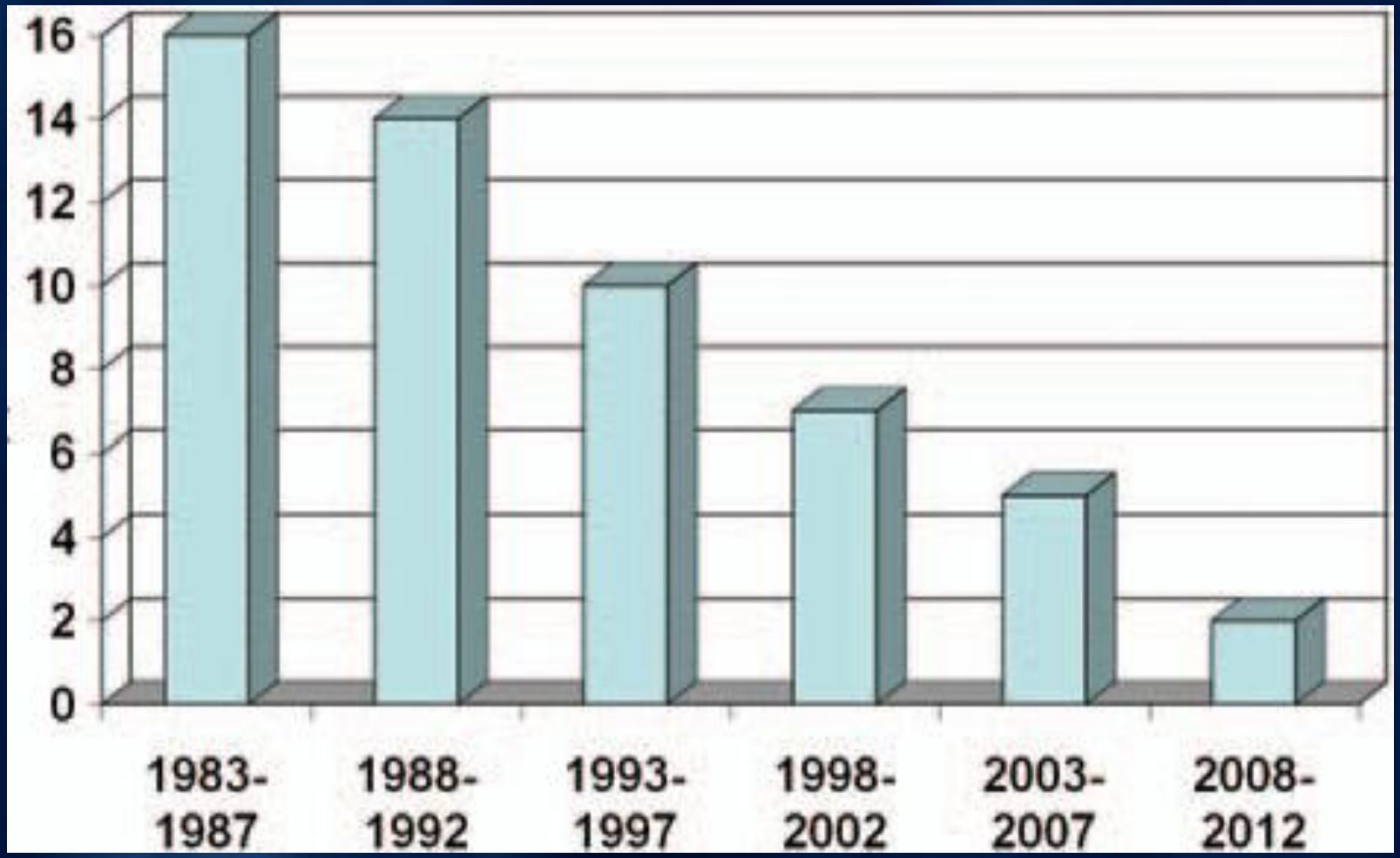
ИМП* – Инфекции мочевыводящих путей

Резистентность *E. coli* при осложненных ИМП, %

Резистентность *E. coli* при неосложненных ИМП, %

Палагин И.С., и соавт. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер. 2012; 14(4):280-302.

НОВЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ОДОБРЕННЫЕ FDA, США В 1983–2012 гг.



Boucher HW, et al. Progress-development of Clin Infect Dis. 2013 Jun;56(12):1685-94.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ АМП

- Точно поставленный диагноз
- Обоснованность применения АМП
- Выбор оптимального режима применения АМП (локализация и тяжесть инфекции, индивидуальных особенности пациента, ФК/ФД ЛС)
- Определение оптимальной продолжительности антимикробной терапии

КАКИМИ СВОЙСТВАМИ НЕ ОБЛАДАЮТ АМП?

- Не снижают температуру
- Не обладают анальгезирующим действием
- Не заменяют санитарно-эпидемиологических мероприятий и адекватной хирургической техники
- Не являются транквилизаторами (для пациентов, их родственников, врачей и администрации ЛПУ)

ДВЕ КОНЦЕПЦИИ ВЫБОРА АМП

Получение клинического материала

Оценка его качества

Идентификация

Чувствительность

Клиника → Этиотропная терапия

Эмпирический выбор АМП

Время, дни

0 | 1 | 2 | 3-4 | 4-5

ЭТИОТРОПНАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

- **Целенаправленное применение АМП, активных в отношении установленного возбудителя инфекции:**
  - наиболее рациональный вариант терапии
  - позволяет выбрать АМП с наиболее оптимальным соотношением эффективность/безопасность

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

- Применение АМП до получения сведений о возбудителе инфекционного процесса и его чувствительности к АМП

Эмпирическая терапия ≠ Терапия “вслепую"

Эмпирическая терапия ≠ Назначение АМП широкого спектра

КРИТЕРИИ ВЫБОРА АМП ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- Активность в отношении ключевых (наиболее вероятных) возбудителей инфекции
- Способность преодолевать значимые механизмы вторичной резистентности (локальные данные)
- Способность создавать адекватные концентрации в очаге инфекции
- Эффективность , подтвержденная в контролируемых клинических исследованиях
- Профиль безопасности и удобство применения
- Оптимальное соотношение затраты/эффективность

ВЫБОР АМП ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: ФАКТОРЫ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА (I)

- **Возраст и генетические особенности:**
  - этиология инфекций
  - фармакокинетика, риск лекарственных взаимодействий
- **Предшествующий прием АМП:**
  - гиперчувствительность
  - риск инфицирования АБ резистентными возбудителями
- **Место возникновения инфекции:**
  - внебольничные
  - нозокомиальные

ВЫБОР АМП ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: ФАКТОРЫ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА(II)

- **Локализация инфекции:**
  - инфекции в “забарьерных органах”
  - наличие инородных тел (шунты, искусственный сустав)
  - локусы с плохим кровоснабжением (абсцесс)
- **Тяжесть инфекции:**
  - выбор места лечения
  - сроки начала терапии
  - путь введения АМП (внутрь, внутривенно)
- **Сопутствующие заболевания/состояния:**
  - функция почек и печени
  - хронич. сопут. заболевания, иммунодефицит
  - беременность, лактация

КОНЦЕПЦИЯ СТУПЕНЧАТОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Характеристика перорального АМП

Тот же, что и парентеральный АМП, высокая биодоступностью

Амоксициллин/клавуланат
Спирамицин, Азитромицин
Кларитромицин
Цефуроксим
Левофлоксацин
Моксифлоксацин

Другой АМП со схожим спектром и механизмом, высокой биодоступность

Цефотаксим → Амокси/клавуланат
Цефтриаксон → Амокси/клавуланат
Ампициллин → Амоксициллин
Эритромицин → Клиритромицин и др.

ПРЕИМУЩЕСТВА СТУПЕНЧАТОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

- ↓ риск постинъекционных осложнений
- ↓ длительности госпитализации ⇒ профилактика нозокомиальных инфекций
- ↓ затрат на лечение
- ↑ качества жизни пациента

ВЫБОР АМП ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: ФАКТОРЫ СО СТОРОНЫ ПАЦИЕНТА(II)

- **Локализация инфекции:**
  - инфекции в “забарьерных органах”
  - наличие инородных тел (шунты, искусственный сустав)
  - локусы с плохим кровоснабжением (абсцесс)
- **Тяжесть инфекции:**
  - выбор места лечения
  - сроки начала терапии
  - путь введения АМП (внутрь, внутривенно)
- **Сопутствующие заболевания/состояния:**
  - функция почек и печени
  - хронич. сопут. заболевания, иммунодефицит
  - беременность, лактация

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

- Основной метод – динамика клинических симптомов/признаков, лабораторных данных
- Эффективность эмпирической терапии оценивается через 48 ч ⇒ продолжается или пересматривается
- Преждевременная отмена эмпирической АМТ – документированная неэффективность, НЛР, ЛС с ограничениями по длительности (аминогликозиды)

ВОПРОСЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

1. Есть ли инфекция?
2. Действительно ли пациент получал антибиотик?
3. Не слишком ли поздно назначен антибиотик?
4. Правильно ли выбран АМП и режим применения (доза, длительность, путь введения)?
5. Нет ли нерациональных комбинаций АМП (антагонизм) и значимых лек. взаимодействий?
6. Нет ли суперинфекции?
7. Не нужна ли хирургическая помощь?

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ АМП

- Точно поставленный диагноз
- Обоснованность применения АМП
- Выбор оптимального режима применения АМП (локализация и тяжесть инфекции, индивидуальных особенности пациента, ФК/ФД ЛС)
- Определение оптимальной продолжительности антимикробной терапии

↓

Максимально высокая вероятность излечения + минимальный риск селекции резистентности

http://www.antibiotic.ru/index.php?doc=60