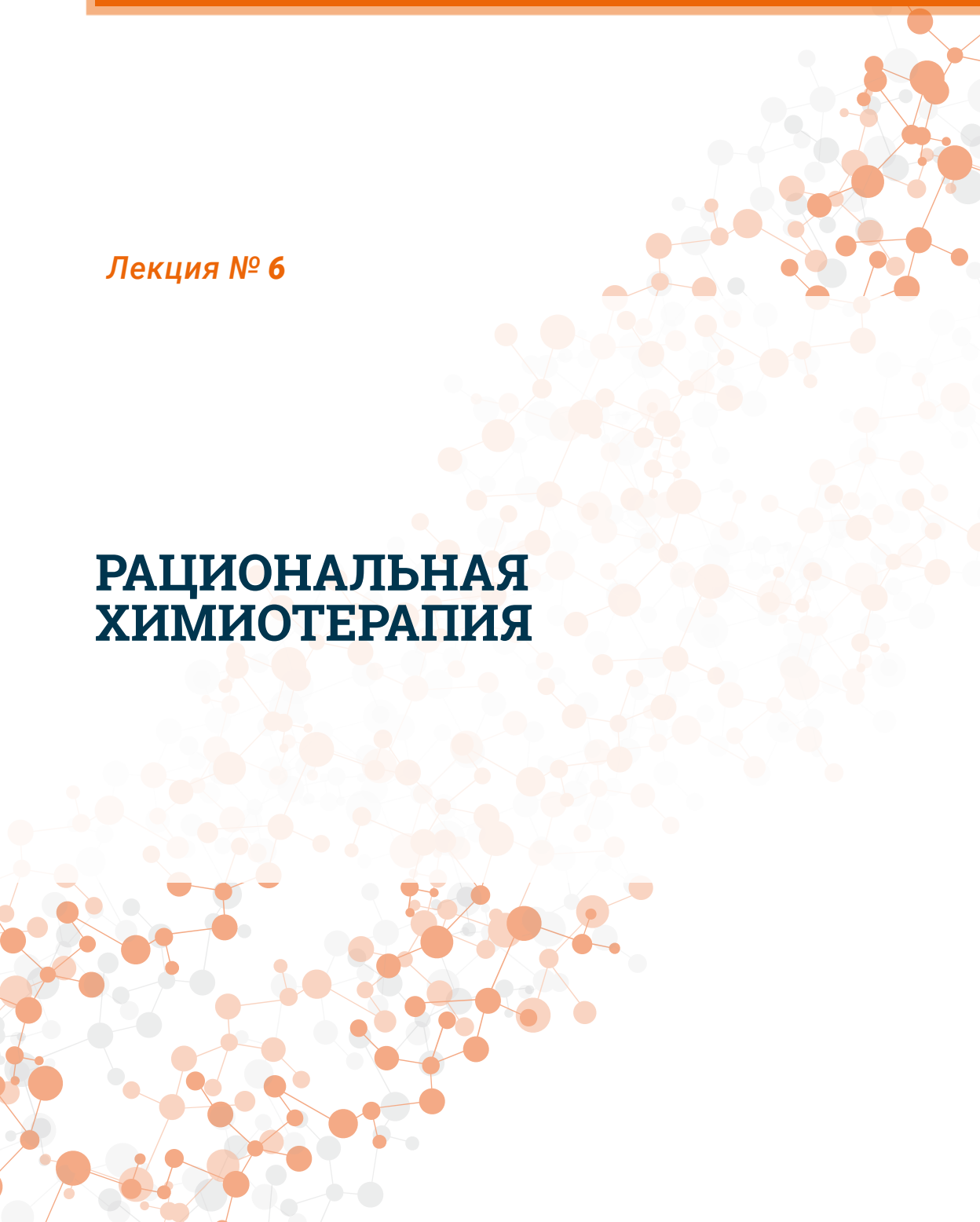


Лекция № 6

РАЦИОНАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ



Рациональная химиотерапия: механизмы действия антимикробных лекарственных средств. Осложнения, возникающие при применении антибактериальных препаратов

План

1. Классификации антибактериальных препаратов.
2. Механизмы действия антимикробных лекарственных средств.
3. Применение и принципы назначения антимикробных препаратов.
4. Осложнения и проблемы, возникающие при применении антибактериальных препаратов.
5. Пример выбора АМП на основании противомикробного спектра (на примере инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях).

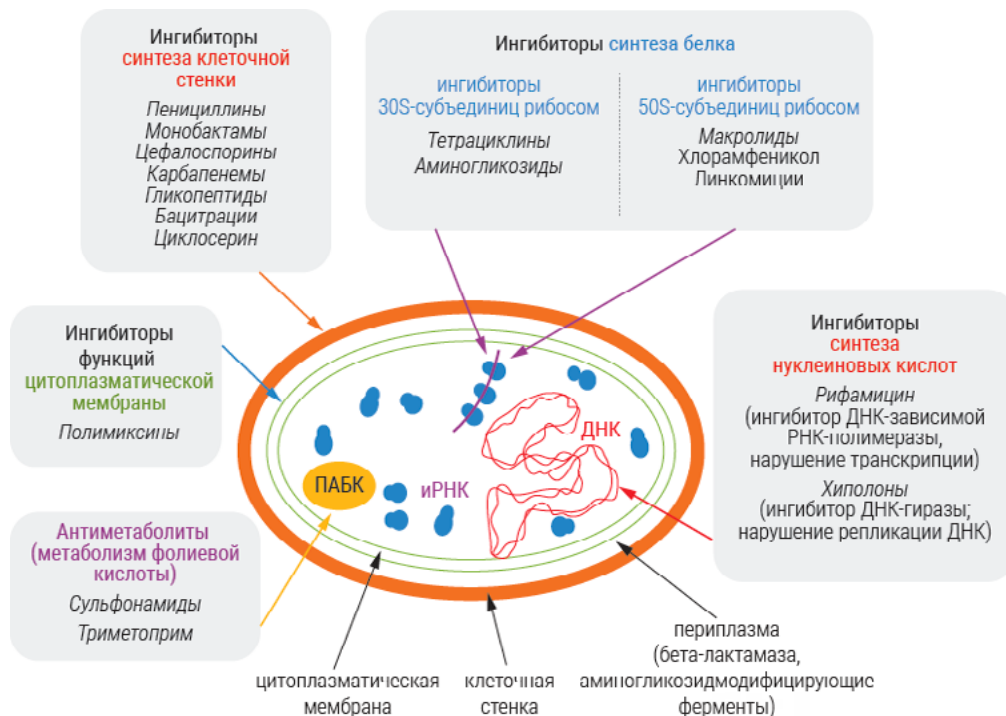
Химиотерапевтические антимикробные средства используются для подавления жизнедеятельности микроорганизмов (МО) в тканях и средах больного, а также для подавления роста клеток опухолей.

1. Антибиотики — соединения биологического происхождения (или синтетические аналоги), оказывающие избирательное повреждающее или губительное действие на микроорганизмы. Антибиотики продуцируются лучистыми грибами, плесневыми грибами и бактериями. Термин «антибиотик» был предложен С. Ваксманом в 1942 для обозначения веществ, образуемых микроорганизмами и обладающих антимикробным действием.
2. Синтетические химиотерапевтические средства разного химического строения

Классификации антимикробных препаратов

- ▶ По механизму действия.
- ▶ По широте спектра (узкий, широкий, сверхширокий.)
- ▶ По эффекту — характеру антимикробного действия (бактерицидный — гибель микроорганизмов, бактериостатический — остановка роста и размножения микроорганизмов).

	По механизму действия	Препараты	Характер антимикробного действия
I	Ингибиторы синтеза клеточной стенки	Беталактамы: Пенициллины Цефалоспорины Карбапенемы Гликопептиды (Ванкомицин)	Бактерицидный
II	Нарушающие проницаемость клеточной мембраны — нарушение фильтрации через клеточную мембрану вызывает гибель клетки	Полимиксины Полиеновые АБ Азольные производные (азолы)	Бактерицидный
III	Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот — нарушают синтез ДНК или транспортной РНК	Сульфаниламиды (Триметоприм) Хинолоны, 5-нитроимидазолы Рифампицин	Бактериостатический Бактерицидный
IV	Ингибиторы внутриклеточного синтеза белка — нарушают способность рибосом участвовать в белковом синтезе	Макролиды Тетрациклины Линкозамиды Левомецетин Аминогликозиды Оксазолидиноны	Бактериостатический Бактерицидный



Механизмы действия антимикробных лекарственных средств

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

Бета-лактамы антибиотиков (β-лактамы антибиотиков, β-лактамы) — группа антибиотиков, которые объединяет наличие в структуре β-лактамного кольца. К бета-лактамам относятся подгруппы пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов и монобактамов. Сходство химической структуры предопределяет одинаковый механизм действия всех β-лактамов (нарушение синтеза клеточной стенки бактерий).

- ▶ Блокирует синтез клеточной стенки бактерий за счет нарушения поздних этапов синтеза пептидогликана.
- ▶ Препятствует образованию пептидных связей за счет ингибирования транспептидазы.

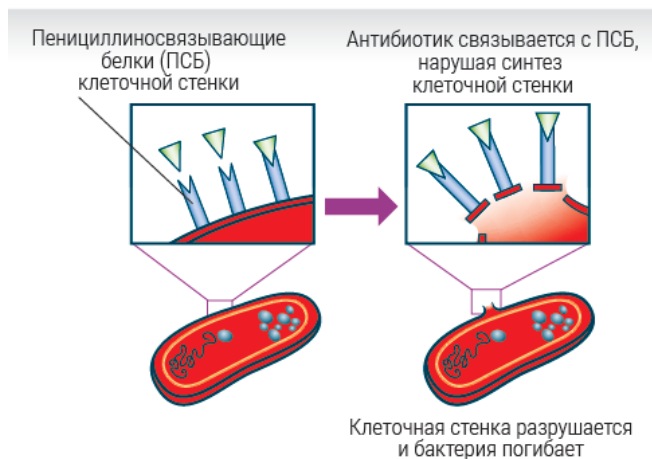
- Вызывает лизис делящихся бактериальных клеток.

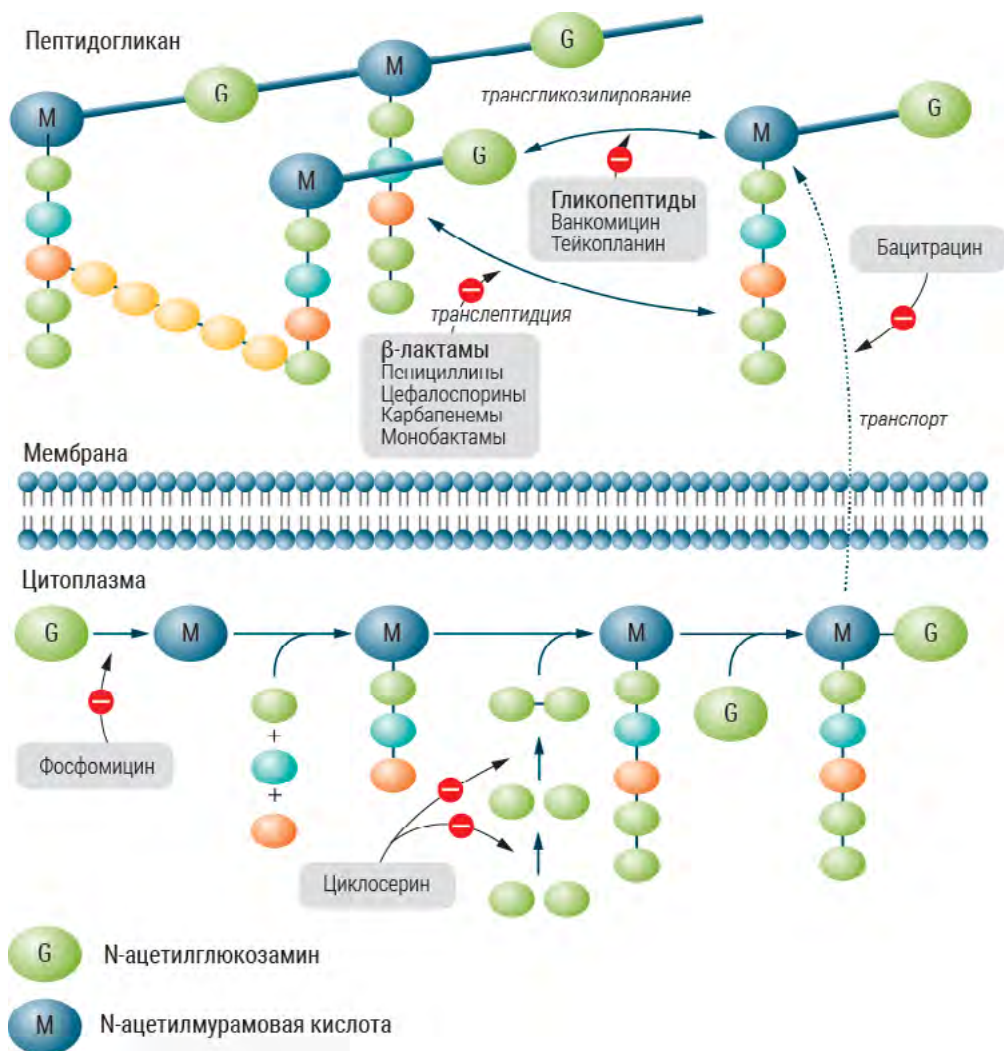
Антибактериальная активность бета-лактамов обусловлена торможением синтеза пептидогликана — структурной основы микробной стенки. Пептидогликаны представляют собой длинные полисахаридные цепи со своеобразной сетчатой пространственной конформацией, в которых чередуются остатки N-ацетилглюкозамина (NAG) и N-ацетилмураминовой кислоты (NAM). NAG- и NAM-пентапептидные остатки пептидогликанов синтезируются в цитоплазме микробной клетки и транспортируются через цитоплазматическую мембрану. Далее эти остатки встраиваются в существующую пептидогликанную сеть (в процессе роста и деления клетки) с участием различных ферментов — транспептидаз, карбоксипептидаз, эндопептидаз.

Эти ферменты, находящиеся в цитоплазматической мембране, являются местом реализации антибактериальной активности (мишенями) бета-лактамов, в том числе цефалоспоринов; они получили название «пенициллин-связывающие белки» (penicillin-binding proteins — PBP). В результате образования «длительной» ковалентной связи бета-лактамогического антибиотика и PBP последние инактивируются.

При этом эффект назначаемого бета-лактамогического антибиотика зависит от того, какие PBP инактивируются и какую роль они играют в синтезе пептидогликана и выживании микробной клетки. Важно также подчеркнуть, что бактерицидный эффект цефалоспоринов реализуется только в процессе роста и размножения

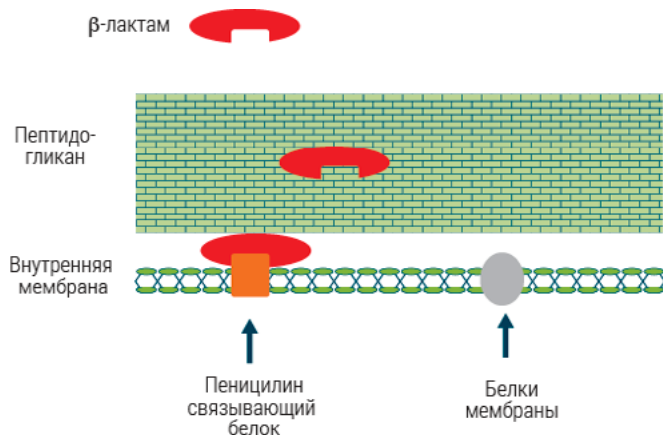
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕТА-ЛАКТАМОВ



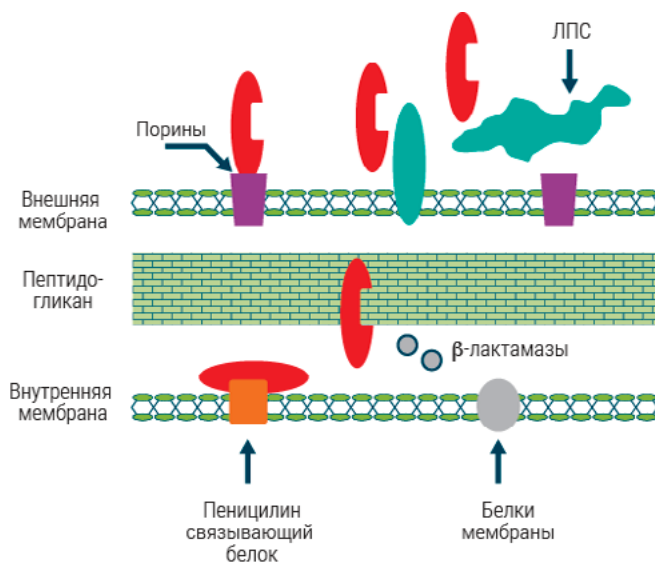


микроорганизмов, тогда как «покоящиеся» клетки неустойчивы для действия антибиотиков.

Однако для взаимодействия с ПСБ антибиотику необходимо проникнуть из внешней среды через наружные структуры микроорганизма. У грамположительных микроорганизмов капсула и пептидогликан не являются существенной преградой для диффузии БЛА.



Проникновение бета-лактамов в грамположительную клетку



Проникновение бета-лактамов в грамотрицательную клетку

Практически непреодолимой преградой для диффузии БЛА является липополисахаридный слой **грамотрицательных бактерий**. Единственным путем для диффузии БЛА служат **пориновые каналы внешней мембраны**, которые представляют

собой воронкообразные структуры белковой природы, и являются основным путем транспорта питательных веществ внутрь бактериальной клетки.

Существует несколько пенициллинсвязывающих белков, причем их набор у разных микроорганизмов отличается. Грамотрицательные палочки, например, имеют не менее шести пенициллинсвязывающих белков. Каждый из них играет определенную роль в синтезе клеточной стенки, и их инактивация проявляется по-разному. Так, инактивация у грамотрицательных палочек пенициллинсвязывающего белка 3 (с которым связывается большинство β -лактамных антибиотиков) нарушает образование межклеточных перегородок при делении бактерий. В результате образуются нитевидные медленно разрушающиеся формы бактерий.

Карбапенемы имипенем и меропенем и цефалоспорины цефепим связываются с пенициллинсвязывающим белком 2, в результате образуются быстро гибнущие конгломераты бактерий. Гликопептиды ванкомицин и тейкопланин нарушают синтез пептидогликанов и тоже препятствуют образованию клеточной стенки.

Резистентность (BR):

- ▶ 1 — изменение структуры поринового канала (снижение проницаемости).
- ▶ 2 — гидролиз бета-лактамазами.
- ▶ 3 — активный выброс при участии белка OprM.
- ▶ 4 — модификация мишени действия ПСБ.

ВЕЩЕСТВА, НАРУШАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ

Механизм действия полимиксинов, антибиотика для наружного применения Грамицидин С и др. связан с прямым влиянием на цитоплазматическую мембрану, где молекулы препарата сорбируются на фосфолипидах, нарушая ее проницаемость и способствуя выходу из клетки жизненно важных элементов цитоплазмы. Воздействие на мембрану сходно с действием ионного детергента. Грамположительные клетки из-за толщины своей мембраны маловосприимчивы к данному антибиотику:

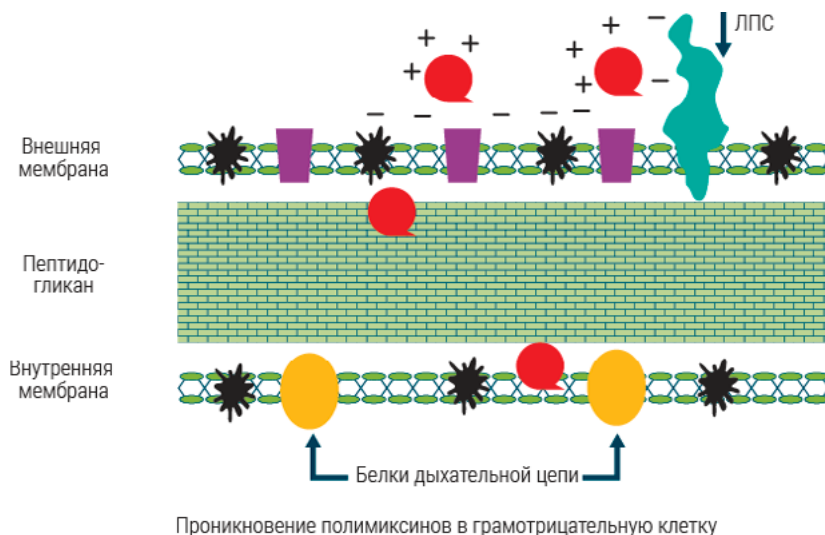
- ▶ Повышает проницаемость мембраны микробной клетки для неорганических катионов за счет формирования сети каналов в липидных структурах мембраны.
- ▶ Развивает осмотическую неустойчивость микробной клетки.

Тип действия

- ▶ Бактерицидный.

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

- ▶ ДНК-зависимой РНК-полимеразы микроорганизмов — рифампицин;
- ▶ топоизомеразы — хинолоны;



- ▶ антиметаболиты (блок синтеза фолиевой кислоты и нарушают синтез пуринов.) – сульфаниамиды, триметоприм.

Рифампицин образует прочную связь с бактериальной РНК-полимеразой, подавляя таким образом транскрипцию РНК на матрице ДНК.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ХИНОЛОНОВ

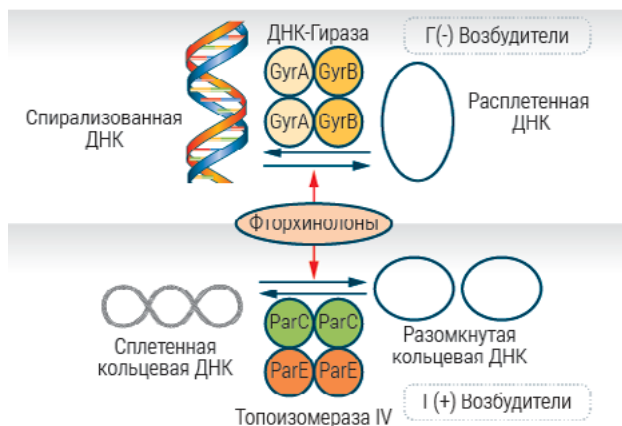
Мишенью действия хинолонов являются бактериальные топоизомеразы — топоизомераза II, IV и ДНК-гираза, ферменты, осуществляющие изменение пространственной конфигурации молекулы ДНК на различных этапах ее репликации, что приводит к нарушению репликации ДНК. Ингибирование ДНК-гидразы вызывает гибель бактерий (бактерицидный эффект).

Функционирование ДНК-гидразы связано с внесением одноцепочечных разрывов, хинолоны имея высокое сродство к комплексу ДНК-фермент, блокируют репарацию этих разрывов. В итоге весь процесс репликации останавливается.

Резистентность (QR):

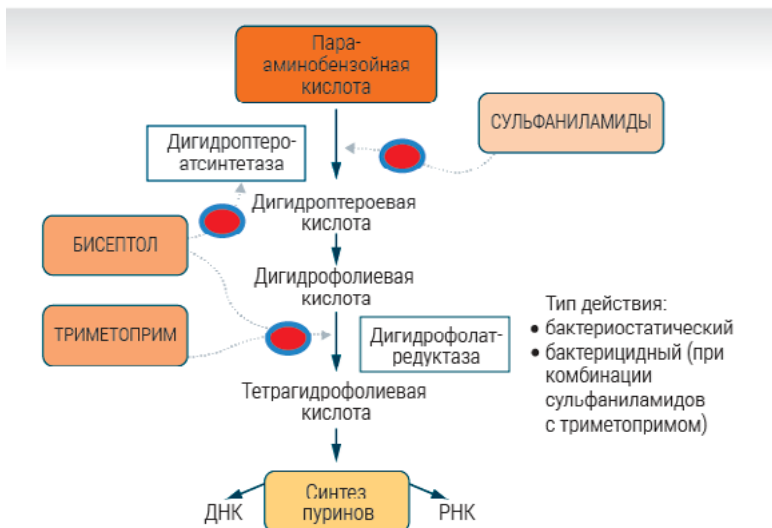
- ▶ 1 — изменение структуры мишени действия (ДНК-гидразы).
- ▶ 2 — активация системы выведения (MexA-MexB-OprM).
- ▶ 3 — снижение проницаемости мембраны.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ



Механизм действия сульфаниламидов обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов, в бактериальных клетках.

Механизм действия:



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- ▶ Противомикробный. (Бактериостатический
- ▶ Триметоприм усиливает действие сульфаниламидов, нарушая восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую — активную форму фолиевой кислоты, ответственную за белковый обмен и деление микробной клетки.

ИНГИБИТОРЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО СИНТЕЗА БЕЛКА

Подавляют синтез белков на уровне рибосом:

- ▶ обратимое связывание с 30 или 50 S рибосом МО — тетрациклины, макролиды;
- ▶ необратимое связывание с 30 S рибосом — аминогликозиды.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- ▶ Действует на внутриклеточно расположенных возбудителей.
- ▶ Подавляет синтез протеинов в микробной клетке.
- ▶ Нарушает связь транспортных аминокил-РНК с 30S-субъединицей рибосомальной мембраны.

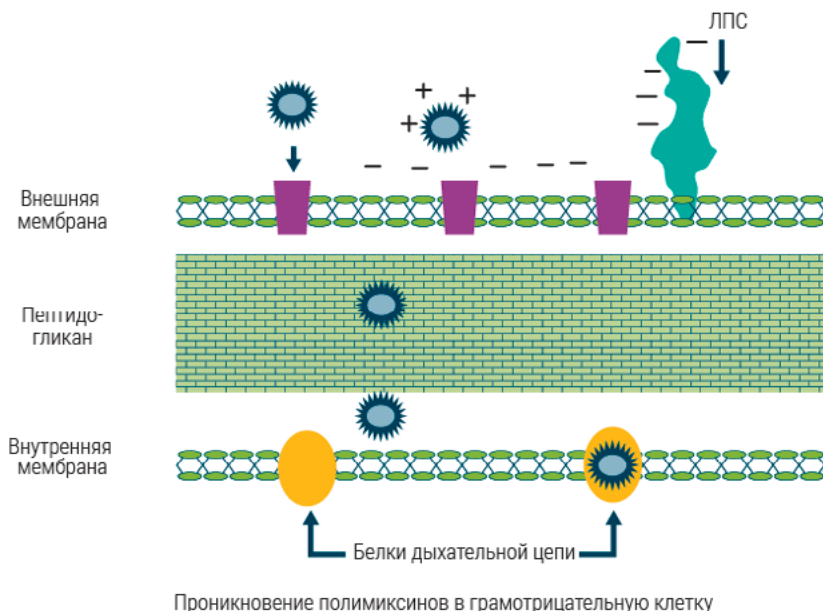
Тип действия:

- ▶ Бактериостатический.

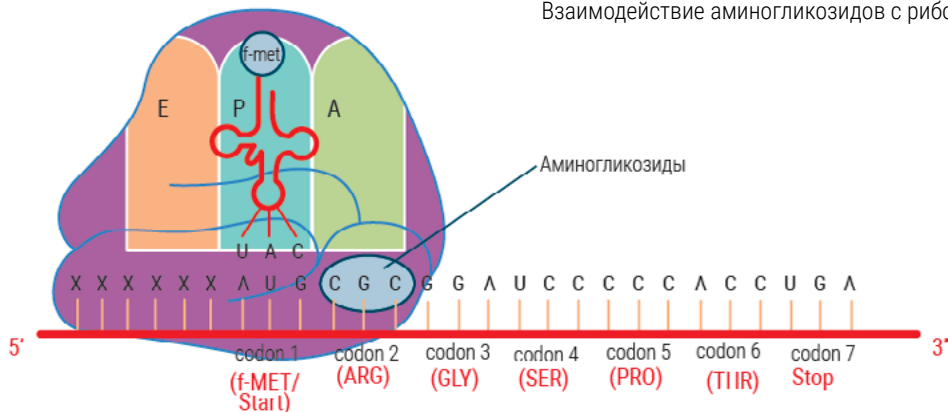
АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Механизм действия:

- ▶ Диффузия через внешнюю мембрану в результате вытеснения ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} из центров связывания.
- ▶ Транспорт через внутреннюю мембрану — энергозависимый процесс. Цитоплазматическую мембрану аминогликозиды преодолевают с помощью кислородозависимой транспортной системы, отсутствующей у анаэробных бактерий и стрептококков, которые в силу этого обладают естественной резистентностью к аминогликозидам.
- ▶ Образует необратимый комплекс с одним из белков 30S субъединицы рибосомы.
- ▶ Блокируют образование пептидных связей и ингибируют взаимодействие тРНК с мРНК.
- ▶ В результате искажается код мРНК, вызывают одиночные аминокислотные замены в растущей полипептидной цепи, что способствует синтезу дефектных ферментов с несвойственными им функциями.
- ▶ Блокирует синтез белка.
- ▶ Встраиваясь в цитоплазматическую мембрану, нарушают ее структуру — повышает проницаемость клеточных мембран бактерий.



Взаимодействие аминогликозидов с рибосомой



Тип действия:

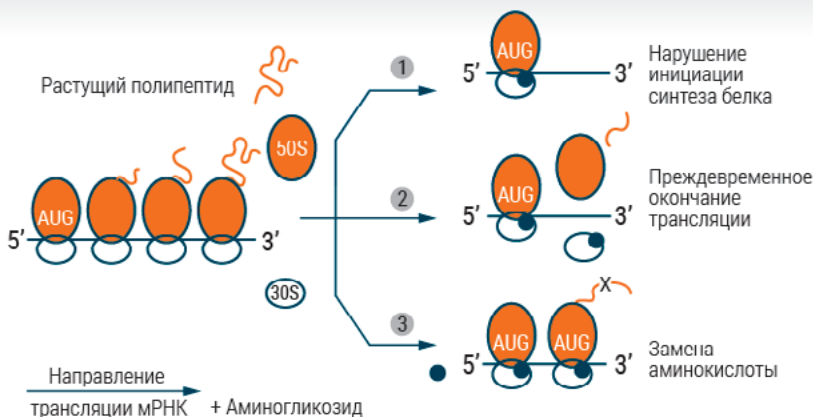
- Бактерицидный.

Гены, кодирующие ферменты инактивации, имеют плазмидную локализацию.

Резистентность (AR):

- 1 — ферментативная инактивация.

Механизм действия аминогликозидов



- ▶ 2 – снижение проницаемости.
- ▶ 3 – модификация мишени действия.

Тетрациклины – группа бактериостатических антибиотиков широкого спектра действия. Ингибируют синтез белка (подавляют прикрепление т-РНК к рибосоме) обратимо связывая 30 S-субъединицу рибосом.

Механизм действия тетрациклинов



Грозмошкой молекулой блокируют акцепторный участок (А), нарушают присоединение аминоацил-тРНК к 30S субъединице рибосом

Механизм действия макролидов:

Обратимо связывается с 50S-субъединицей рибосом, что нарушает образование пептидных связей между молекулами аминокислот и блокирует синтез белков микроорганизмов.

- ▶ Связывается с 50S-субъединицей рибосом.
- ▶ Угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции.
- ▶ Подавляет синтез белка.
- ▶ Замедляет рост и размножение бактерий.

ОКСАЗОЛИДИНОН

Механизм действия:

Связывается с бактериальными рибосомами, предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S — важного компонента процесса трансляции при синтезе белка:

- ▶ связываясь с р-РНК 23S частью 50S (центр действия пептидил трансферазы);
- ▶ ↓ образование комплекса, состоящего из 30S и 50S;
- ▶ ↓ взаимодействие т-РНК и рибосомы 30S с иницирующим кодоном;
- ▶ ↓ синтеза бактериальных белков происходит на очень ранней стадии.

Тип действия:

- ▶ Бактериостатический.

Применение и принципы назначения антимикробных препаратов

- ▶ Антимикробные препараты широко применяются в различных областях.
- ▶ Занимают ведущее место в комплексном лечении инфекционных заболеваний.
- ▶ До 50% случаев антибиотикотерапия не показана и назначается ошибочно.

Показания к применению антимикробных средств:

- ▶ Лечение инфекционных заболеваний.
- ▶ Лечение соматической патологии (хирургия, гинекология и др.).
- ▶ С профилактической целью (в очаге особо опасных инфекций).
- ▶ В пищевой промышленности в качестве консервантов скоропортящихся продуктов.

ОСОБЕННОСТИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ – «ТО, ЧТО НАС НЕ УБИВАЕТ, ДЕЛАЕТ НАС СИЛЬНЕЕ»

- ▶ Антимикробные препараты (АМП) относятся к **этиотропным средствам**, которые избирательно подавляют жизнедеятельность МИКРОорганизма (м/о).
- ▶ **Мишень-рецептор** находится не в тканях человека, а в клетке МИКРОорганизма.
- ▶ **Эффективность АМП снижается со временем**, что обусловлено формированием вторичной лекарственной устойчивости (резистентности) — способность к росту и размножению в присутствии терапевтических доз АМП.
- ▶ Резистентные возбудители **представляют опасность** не только для пациента, у которого были выделены, но и для других людей, разделённых временем и пространством!

СЛАГАЕМЫЕ УСПЕХА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Раннее назначение адекватной терапии:

- ▶ меньше микробных тел;
- ▶ они активно растут и размножаются — более чувствительны к действию препаратов.

С учетом:

- ▶ Природной активности АМП против наиболее вероятных возбудителей
- ▶ Состояния химиорезистентности

К общим принципам, определяющим эффективность АМП, относятся следующие:

1. Выбор АМП — диагноз должен быть настолько точным, насколько это возможно, что помогает определить очаг инфекции, возбудителя и его чувствительность к препарату.
2. Лечение нельзя продолжать после отсутствия эффективности в первые 2–3 дня, в этом случае назначается АМП резерва или препарат 2-ого ряда.
3. Введение необходимых доз препарата с оптимальной частотой и наиболее подходящим способом.
4. Лечение АМП курсовое, длительность его зависит от вида возбудителя и тяжести инфекции.
5. Лечение после исчезновения клинических симптомов продолжается еще в течение 3–5 дней.
6. Назначение комбинаций АМП, что позволяет достигнуть следующих эффектов:
 - ▶ расширить спектр антибактериального действия за счет 2-ого или последующих препаратов;

- » усилить антимикробный эффект;
- » снизить вероятность развития резистентности к бактериям; уменьшить частоту побочных эффектов.

СОБЛЮДЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К НАЗНАЧЕНИЮ

ВЫБОР АМП С УЧЕТОМ

Компонента «МИКРОорганизм» — терапевтическая эффективность → учет факторов:

- ▶ чувствительность;
- ▶ резистентность;
- ▶ выживаемость.

Назначение наиболее оптимального АМП (препараты выбора или АМП 1-ого ряда). В случае неизвестного возбудителя лечение назначают эмпирическую терапию.

Эмпирическая терапия основана на знаниях о:

- ▶ Инфекции той или иной локализации вызывается чаще определёнными патогенами → назначают препараты, действующие на данные патогены. Целесообразно рассматривать АМП с точки зрения **клинической эффективности** при **инфекции определённой органной локализации**, чем условный ярлык антибиотик «широкого» или «узкого» спектра действия.
- ▶ Природной чувствительности — видовой признак популяции м/о.
- ▶ Эпидемиологических данных.
- ▶ Резистентности микроорганизмов в регионе или стационаре.
- ▶ Результатах, контролируемых клиническими исследованиями.

Преимуществом является:

- ▶ Возможность быстрого начала терапии.
- ▶ Исключаются затраты на проведение дополнительных исследований.

Этиотропная основана на:

- ▶ Выделении возбудителя инфекции из очага инфекции. Если удалось идентифицировать возбудителя, применяют этиотропное лечение.
- ▶ Определении его чувствительности к препаратам, выбранным для лечения.
- ▶ Получении эпидемиологических данных о резистентности возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций.
- ▶ Предпочтению отдаётся препарату с наиболее узким спектром действия, низкой токсичностью и стоимостью.

Профилактическая

Выбор препарата определяется статистическими закономерностями по выявлению возбудителей. Ограничение использования — строгие показания к амбулаторной противомикробной терапии, отказ от длительной профилактики. Примерами такого рода профилактического лечения является назначение антибиотиков после операции, сезонная профилактика ревматизма и предотвращение эпидемических заболеваний.

С УЧЕТОМ КОМПОНЕНТА «МАКРООРГАНИЗМ» — БЕЗОПАСНОСТЬ

1. Наличие аллергии в анамнезе.
2. Наличие беременности, лактации.
 - ▶ Наиболее безопасны — пенициллины и цефалоспорины (категория В*) (хотя проникают в грудное молоко в низких концентрациях).
 - ▶ Азитромицин — при хламидийной инфекции у беременных.

** Категория В — изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено.*

3. Состояние системы иммунитета (-статические, -цидные).
4. Функция печени и почек (предвидеть возможные токсические эффекты).
5. Возрастные аспекты:
 - ▶ относительный дефицит **глюкоронилтрансферазы** у новорожденных приводит к накоплению хлорамфеникола (левомицетина) с последующим развитием сердечной недостаточности;
 - ▶ сульфаниламиды у новорожденных нарушают обмен билирубина;
 - ▶ тетрациклины у детей накапливаются в костной ткани и приводят к нарушению ее развития, окраске зубов.

ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При тяжёлом течении инфекции, особенно при наличии множественных возбудителей, следует применять антибиотик с очень **широким спектром действия** или комбинацию препаратов.

Фармакокинетических особенностей препарата — стратегические подходы к применению АМП:

1. Проникновение через биологические барьеры **Уровень проникновения через плаценту.**
2. Степень проникновения в различные органы. Способность проникать в очаг инфекции и создавать концентрации, достаточные для бактерицидного или бактериостатического действия.

3. Доза и способ введения зависит от тяжести состояния, возраста, сопутствующих заболеваний:
 - ▶ Двухэтапное применение АМП с переходом с парентерального на непарентеральный (как правило, пероральный) путь введения.
 - ▶ Дозы достаточные для создания бактерицидной или бактериостатической концентрации.
 - ▶ максимальная стартовая терапия (максимальные дозы (ударная доза в начале) — создание достаточной концентрации препарата в органе, который необходимо лечить).
 - ▶ Степень связывания с белками плазмы.
4. Кратность назначения. Режим введения зависит от длительности действия АМП — периода полувыведения.
5. Оптимальная продолжительность лечения должна быть достаточной для того, чтобы подавить жизнедеятельность возбудителей и позволить иммунологическим механизмам закончить его инактивацию или элиминацию Курс лечения от 5–7 до 7–10 дней (не более 14 одним АБ).

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Показания к комбинированию антимикробных средств:

1. Внутрибольничные инфекции.
2. Генерализованные формы инфекции, тяжелое состояние больного.
3. Полиинфекции (с выделением различных возбудителей), вызванные несколькими микроорганизмами (большинство хирургических инфекций являются полиинфекциями).
4. Для предотвращения вероятности развития лекарственной устойчивости, особенно при длительных курсах антибиотикотерапии (например, лечение туберкулеза).
5. Для потенцирования действия, то есть для достижения эффекта, который невозможно получить при применении только одного препарата.
6. Финансово-экономические трудности (невозможность приобрести дорогостоящие препараты).

Комбинирование АБ зависит от механизма и спектра действия.

ЗАЩИТА АНТИБИОТИКА (ИНГИБИТОРЫ)

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ЗАМЕНА ПРЕПАРАТОВ НЕДАВНО СОЗДАНЫМИ ИЛИ РЕДКО НАЗНАЧАЕМЫМИ (РЕЗЕРВНЫМИ).

ПРОФИЛАКТИКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ (эубиотики, противогрибковые препараты*, витамины, антигистаминные).

* При необходимости.

Осложнения и проблемы, возникающие при применении антибиотиков

Причины неэффективности антибактериальной терапии:

1. Инфекционный процесс вызван небактериальными возбудителями (вирусы, грибы).
2. Неправильный выбор антибиотика (возбудитель природно устойчив к нему или препарат не может проникать в органы или ткани, где находится очаг инфекции).
3. Случаи резистентности возбудителя *in vivo* при удовлетворительной чувствительности *in vitro*.
4. Развитие резистентности возбудителя в течение курса терапии (при инфекциях, вызванных грамотрицательными возбудителями, при туберкулезе).
5. Заниженная доза по вине врача (иногда вследствие нарушения техники введения) или из-за ошибок больного (поэтому антибиотик недостаточно проникает в очаг инфекции).
6. Неадекватная кратность введения антибиотика.
7. Иммунодефицит.
8. Инфекция является лишь осложнением основного заболевания (новообразования).
9. Суперинфекция резистентными к антибиотику возбудителями.
10. Воспаление вызвано инородным телом, или требуется хирургическое дренирование накопившегося гноя.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

Побочный эффект	Для какой группы антибиотиков наиболее характерен
Аллергические реакции (чаще всего кожные реакции: зуд, дерматит, в единичных случаях- анафилактический шок	Бета-лактамы у 10–30% пациентов
Эозинофилия и изменения в биохимическом анализе крови (обычно- незначительное и транзиторное повышение трансаминаз, креатинина, мочевины и других показателей)	Для всех групп антибиотиков
Боли в животе, тошнота, снижение аппетита, неспецифическая диарея, другие диспептические расстройства при пероральном применении:	Макролиды (особенно – эритромицин) Тетрациклины Фторхинолоны Линкосамиды (особенно – клиндамицин), Нитрофураны, Рифампицин, Нитроимидазолы

Побочный эффект	Для какой группы антибиотиков наиболее характерен
Нефротоксическое действие (обычно – изменения в общем анализе мочи)	Аминогликозиды Некоторые цефалоспорины (цефалотин, цефамандол) Полимиксины (при парентеральном применении)
Ототоксичность	Аминогликозиды
Кандидоз и дисбактериоз	Для всех групп антибиотиков – при длительном применении
Угнетение кроветворения	Амфениколы (хлорамфеникол, тиамфеникол) Ко-тримоксазол, Сульфаниламиды
Угнетение иммунной системы	Амфениколы (хлорамфеникол, тиамфеникол) Котримоксазол, Сульфаниламиды
Угнетение роста соединительной ткани (хрящей, связок, зубов)	Фторхинолоны Тетрациклины
Угнетение свертывающей системы крови	Антисинегнойные пенициллины, Парентеральные цефалоспорины с МТТ-группой (цефоперазон, цефамандол, цефотетан, цефметазол)
Нейротоксичность	Нитрофураны, Полимиксин В, Нитроимидазолы, Фторхинолоны, Линкосамиды, Сизомицин
Псевдомембранозный колит	Клиндамицин Аминопенициллины Цефалоспорины П-Ш поколения (особенно пероральные)

Ряд препаратов обладает особой токсичностью в определённых возрастных группах:

1. Нельзя применять хлорамфеникол (левомицетин) у новорожденных – «серая болезнь».
2. Нельзя применять тетрациклины у детей моложе 8 лет – опасность нарушения роста костей и прокрашивания эмали зубов.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- ▶ Регистрируется у 10–30% пациентов.
- ▶ Острые осложнения (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница) возникают в течение первого часа.
- ▶ Подострые реакции (экзантемы, дерматиты) – в течение первых суток.
- ▶ Затяжные реакции (сывороточная болезнь, синдром Лайелла) – через несколько суток-недель.

СИНДРОМ ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- ▶ Регистрируется у 1–10% пациентов.

- ▶ Зависит от назначенной терапии (сульфаниламиды блокируют образование витамина В6).
- ▶ Наличие дисбактериоза кишечника приводит к витаминной недостаточности группы В.

СИНДРОМ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- ▶ Тетрациклины, хлорамфениколы оказывают токсическое действие на энтероциты, блокируют ферменты.
- ▶ Длительная терапия аминогликозидами приводит к нарушению переваривания гиадина (белок пшеницы).

УСТОЙЧИВОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ

Виды устойчивости:

1. Природная (генетическая) — постоянный видовой признак популяции микроорганизмов
 - ▶ Легко прогнозируется
 - ▶ Абсолютная неэффективность антибиотика
2. Приобретенная (вторичная) — в процессе лечения часть микробов выживает и передает это свойство потомкам.
 - ▶ Первичная (до начала лечения).
 - ▶ Вторичная (на фоне лечения):
 - » сложно прогнозировать;
 - » эффективность антибиотика слабо предсказуема.

Механизмы первичной устойчивости /резистентности:

- ▶ отсутствует структура мишени, на которую действует ЛП (*Mycoplasma* нечувствительны к пенициллину, так как не имеют клеточной стенки);
- ▶ м/о непроницаем для ЛП (большинство Гр(-) бактерий невосприимчивы к пенициллину G — клеточная стенка защищена дополнительной мембраной).

Механизмы вторичной устойчивости, приводящие к резистентности микроорганизмов в случае как плазмидной, так и хромосомной устойчивости:

- ▶ Модификация мишени действия препаратов (атипичные ПСБ у *Staph.* — появление MRSA).
- ▶ Ферментативная инаktivация (гидролиз В-лактамных а/б В-лактамазами, инаktivация АГ аминогликозид-модифицирующими ферментами).
- ▶ Снижение проницаемости внешних структур микробной клетки (Тетрациклины. Бета-лактамы, резистентность *Ps. Aeruginosa* к аминогликозидам).

- ▶ Вследствие плазмидных и хромосомных мутаций, обмен веществ м/о может быть изменён таким образом, что блокируемые АМП реакции больше не являются критичными для жизнедеятельности организма.
 - ▶ МО переводят антибиотик в неактивную форму (многие *Staphylococcus* и Гр(-) МО содержат фермент β -лактамазу, разрушает β -лактамовое кольцо; добавляются химические группы, инактивирующие АМП).
 - ▶ МО в состоянии «выкачивать» АМП из клетки — активное выведение (эффлюкс, выброс) (выведение карбапенемов и фторхинолонов *Ps. aeruginosa*).
1. Цитоплазматическая мембрана микробов становится непроницаемой для антибиотиков. Тетрациклины. Бета-лактамы.
 2. Изменяется структура участков с которыми раньше связывались антибиотики — рибосом, белков, ферментов. **Аминогликозиды. Макролиды. Бета-лактамы.**
 3. Возможно сочетание у одного микроба разных способов резистентности.

Пример выбора АМП на основании противомикробного спектра

(на примере инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях)

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ АМП

- ▶ Терапевтическая эффективность.
- ▶ Безопасность.
- ▶ Экономическая эффективность.
- ▶ Предотвращения селекции штаммов патогенов, устойчивых к АМП резерва.
- ▶ Удобство для пациентов.

Первичной целью АМП является помощь больному. Соответственно, среди множества параметров, по которым можно оценивать АМП, на первом месте стоит — **терапевтическая эффективность**. Все остальные параметры лекарства вторичны. АМП может вводиться в виде таблеток или внутриаириально, внутрь в виде детской суспензии или эндолимфатически, стоить 40 рублей или четыреста долларов за курс лечения, создавать сколь угодно высокие концентрации в очаге инфекции, быть абсолютно безопасным — если микроб нечувствителен, для больного любые характеристики не имеют никакого положительного значения.

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Чтобы оценить эффективность АМП, далеко не обязательно иметь мощную микробиологическую поддержку. В подавляющем большинстве случаев при удач-

ном назначении препарата выраженная положительная динамика наблюдается на 2–3 сутки после его назначения → **если на третьи сутки положительной динамики нет, то АМП необходимо менять**. Потому что он оказался неэффективен (исключения типа хронического остеомиелита или бактериального эндокардита, когда на третьи сутки оценивать эффективность рано, также правило «третьих суток» не распространяется на профилактическую противомикробную терапию в стационарах).

Говорить же об **успешности целого курса** противомикробной терапии **можно, если он продолжается не более 10 дней** (за немногими исключениями, некоторые из которых были упомянуты). Правда, иногда приходится сталкиваться с иной позицией. Бывает, что за утверждениями типа: «у нас все хорошо, никто не умирает», стоит тот факт, что АМП при внебольничной пневмонии в данном учреждении назначают свыше 20 суток. Трагикомизм ситуации заключается в том, что в типичном варианте к 15 суткам заболевания полностью разворачивается каскад защитных иммунных реакций пациента. И скорее всего, больной просто выздоровел сам. А какова при этом роль врачей, назначавших 3 недели антибиотиков, остается невыясненным.

ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

- ▶ пневмококки;
- ▶ гемофильная палочка;
- ▶ внутриклеточные возбудители (микоплазма).

Основными патогенами, против которых должна быть направлена противомикробная терапия инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях, являются пневмококки, гемофильная палочка, и внутриклеточные патогены. Наиболее распространенными являются пневмококки, их доля может достигать до 60–70%, на втором месте гемофильная палочка (от 10 до 20% по данным различных авторов), среди внутриклеточных патогенов при внебольничных бронхитах и пневмониях преобладает микоплазма. Распространенность последнего возбудителя циклически колеблется от года к году. В дальнейшем наиболее распространенные АМП будут оценены по их активности в отношении указанной тройки патогенов.

ХАРАКТЕРИСТИКА БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА

пневмококки	гемофильная палочка	внутриклеточные возбудители
+++	–	–
Инъекции 6 раз в сутки		

Бензилпенициллин до сих пор является эталонным антипневмококковым препаратом. Однако два других наиболее распространенных патогена амбулаторной инфекции нижних дыхательных путей не входят в спектр его противомикробной активности. Другим недостатком бензилпенициллина является необходимость вводить его как минимум 4 раза в день, что достаточно проблематично в амбулаторных условиях. Рекомендуемые иногда двукратные режимы введения бензилпенициллина, конечно, облегчают труд медсестре, однако не подкреплены сравнительными рандомизированными клиническими исследованиями. Есть ли смысл рисковать? Тем более что за полвека существования антибиотиков у бензилпенициллина появились вполне достойные потомки.

ХАРАКТЕРИСТИКА АМПИЦИЛЛИНА

пневмококки	гемофильная палочка	внутриклеточные возбудители
+++	+	–
- Активен против энтерококков и анаэробов – нормальные обитатели ЖКТ → нарушения микроэкологии ЖКТ - Принимается 4 раза в сутки		

Ампициллин, в отличие от бензилпенициллина, можно принимать перорально. Кроме того, он обладает активностью в отношении грамотрицательной микрофлоры, в том числе против гемофильной палочки. Однако сейчас достаточно широко распространены штаммы микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы, что снижает эффективность ампициллина.

Более широкий спектр антимикробной активности далеко не всегда является благом. Ампициллин (и амоксициллин) является одним из наиболее активных антибиотиков против энтерококков, а также обладает высокой активностью в отношении анаэробов. Это является преимуществом данного препарата при лечении, например, перитонитов, когда указанные возбудители, являющиеся нормальной микрофлорой кишечника, выходят за пределы своей традиционной экониши. Однако при лечении амбулаторной инфекции нижних дыхательных путей мы ставим своей целью бороться с пневмококками, гемофильной палочкой и внутриклеточными возбудителями, но никак не с нормальными обитателями желудочно-кишечного тракта. И не случайно аминопенициллины являются препаратами, наиболее часто вызывающими **нарушения микроэкологии ЖКТ** (дисбактериозы).

Следует отметить, что ампициллин принимается 4 раза в день, что мало соотносится с современным образом жизни населения трудоспособного возраста, вынужденного лечиться амбулаторно.

ХАРАКТЕРИСТИКА КО-АМОКСИЦИЛЛИНА (АУГМЕНТИН, АМОКСИКЛАВ)

пневмококки	гемофильная палочка	внутриклеточные возбудители
+++	+++	–
Активен против энтерококков и анаэробов – нормальные обитатели ЖКТ → нарушения микроэкологии ЖКТ		

Ко-амоксиклав – комбинация амоксициллина (аналог ампициллина, более продвинутый фармакокинетически) с ингибитором бета-лактамаз клавулановой кислотой. Это обеспечивает активность не только в отношении пневмококков, но и против гемофильных палочек.

Однако для этого антибиотика полностью справедливы те оговорки по безопасности, которые были сделаны для ампициллина. Высокая активность ко-амоксиклава против анаэробов и энтерококков при лечении бронхитов и пневмоний, где они не являются возбудителями, оборачивается дисбактериозами.

ХАРАКТЕРИСТИКА КО-ТРИМОКСАЗОЛА (БИСЕПТОЛ, СЕПТРИН)

пневмококки	гемофильная палочка	внутриклеточные возбудители
+	+	–
Высокий уровень резистентности основных возбудителей инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике		

Ко-тримоксазол также является наиболее распространенным антибактериальным препаратом в домашних аптечках населения. Положительных эмоций этот факт не вызывает – резистентность пневмококков к ко-тримоксазолу в России превышает 40% штаммов.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНТАМИЦИНА

пневмококки	гемофильная палочка	внутриклеточные возбудители
+/-	+++	–
• Малоактивен против основного возбудителя – пневмококков • Низкие концентрации в бронхолегочной ткани • Ото- и нефротоксичность • Инъекции		

Аминогликозиды, в целом, и гентамицин, в частности, не являются антибиотиками для лечения бронхолегочной патологии, тем более в амбулаторных условиях.

▶ Пневмококк – наиболее частый возбудитель амбулаторных инфекций нижних дыхательных путей – попросту не входит в спектр антимикробной активности гентамицина и других аминогликозидов.

- ▶ Концентрации аминогликозидов в бронхолегочной ткани невысоки.
- ▶ Хорошо известны такие побочные явления аминогликозидов, как ото- и нефротоксичность. Отсюда вытекает требование проводить мониторинг концентраций аминогликозидов в крови, которое практически не осуществляется в отечественных стационарах, и тем более оно не выполнимо в амбулаторной службе.
- ▶ В современной амбулаторной (да и стационарной) антибиотикотерапии зачастую можно обойтись без инъекций.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕФАЗОЛИНА (КЕФЗОЛ, ЦЕФАМЕЗИН)

пневмококки	гемофильная палочка	внутриклеточные возбудители
+++	+	–
• Разрушается бета-лактамазами гемофильных палочек • Инъекции 2 раза в день		

Если оценивать активность цефалоспорины первой генерации цефазолина только против трех основных возбудителей бронхитов и пневмоний в амбулаторных условиях, то он весьма напоминает ампициллин. То есть высоко активен против пневмококков и разрушается бета-лактамазами гемофильных палочек. **Однако безопасность цефазолина существенно выше**, чем у аминопенициллинов (ампициллин, ко-амоксциллин), за счет меньшего влияния на нормальную микрофлору кишечника. К тому же, в отличие от бензилпенициллина, цефазолин действительно можно вводить два раза в день, что зафиксировано в официальных аннотациях к препарату.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕФАКЛОРА, ЦЕФУРОКСИМА АКСЕТИЛА (ЦЕКЛОР, ЗИННАТ)

пневмококки	гемофильная палочка	внутриклеточные возбудители
+++	+++	–
• Активны против 2 основных возбудителей инфекций дыхательных путей. • Высокая безопасность		

Цефалоспорины второй генерации обладают мощной активностью и против пневмококков, и против гемофильной палочки. В отличие от ампициллина и ко-амоксциллина, для них частота расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта находится на минимальном уровне и составляет, по разным авторам, около 5%.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕФАЛОСПОРИНОВ ТРЕТЬЕЙ ГЕНЕРАЦИИ (КЛАФОРАН, ЦЕДЕКС, ДАРДУМ)

пневмококки	гемофильная палочка	внутриклеточные возбудители
+++	+++	–
• Активны против 2 основных возбудителей инфекций дыхательных путей • Являются препаратами реанимационного резерва для терапии грамотрицательной инфекции • Провоцируют полирезистентную грамположительную суперинфекцию		

Цефалоспорины третьей генерации обладают и высокой антипневмококковой активностью, и тем более активностью против гемофильной палочки.

Однако эти антибиотики предназначены для лечения инфекций, вызванных резистентной грамотрицательной микрофлорой в стационарах. А бронхиты и пневмонии в амбулаторных условиях прекрасно можно лечить другими препаратами.

Особенность цефалоспоринов третьей генерации, которая приобретает существенное значение при их массивном назначении — эффективно устраняют большую часть грамотрицательной микрофлоры, однако не влияют на такие грамположительные микробы, как энтерококки и метициллин резистентные стафилококки. Последнее без конкуренции со стороны грамотрицательных бактерий беспрепятственно размножаются и зачастую обуславливают дальнейшее течение заболевания.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТРОМИЦИНА, РОКСИТРОМИЦИНА, СПИРАМИЦИНА, МИДЕКАМИЦИНА

пневмококки	гемофильная палочка	внутриклеточные возбудители
+++	+	+++
• Малоактивны в отношении гемофильной палочки • Принимается 2–3 раза в сутки • Безопасность «новых макролидов» для ЖКТ		

Макролиды давно и широко применяются в клинической практике. Эритромицин и спирамицин известны с начала пятидесятых годов, а рокситромицин, кларитромицин и мидекамицин появились относительно недавно. Спектр антимикробной активности всех этих препаратов весьма сходен. Они обладают хорошей активностью против пневмококков и внутриклеточных патогенов, и малоактивны в отношении гемофильной палочки. Любопытно, что самый первый макролид эритромицин более активен против *Haemophilus*, чем современные препараты.

Рокситромицин (Рулид) кларитромицин (Клацид), и спирамицин (Ровамицин), в отличие от эритромицина и мидекамицина (Макропена), принимают два раза в день. Принципиальным же отличием «новых макролидов» от традиционных

является меньшее число расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта. Дело в том, что метаболиты эритромицина стимулируют мотилиновые рецепторы кишечника, повышающие тонус и моторику кишечника. Известны случаи настолько полной имитации «острого живота», что больной поступал к хирургам. Для новых макролидов этот эффект выражен существенно меньше.

ХАРАКТЕРИСТИКА АЗИТРОМИЦИНА (СУМАМЕД)

пневмококки	гемофильная палочка	внутриклеточные возбудители
+++	++	+++
- Активен против основных возбудителей инфекций дыхательных путей - Принимается 1 раза в сутки 3-х дневный курс при пневмонии одобрен методическими рекомендациями МЗ РФ - Безопасность для ЖКТ		

Особняком среди макролидных препаратов стоит азитромицин (Сумамед).

Во-первых, его активность против гемофильной палочки в сотни, если не в тысячи раз превосходит активность самого близкого конкурента — эритромицина. Активен в отношении всех трех основных «внебольничных» патогенов при инфекциях нижних дыхательных путей.

Во-вторых, азитромицин несколько суток сохраняется в тканях после приема последней дозы. Это позволяет не только вводить его один раз в день, но и вообще ограничить прием препарата 3 сутками. Это утверждается не только в научных публикациях, но и во вполне официальных учебно-методических рекомендациях российского Министерства здравоохранения по лечению пневмоний, принятых в 1998 году. Естественно, при этом надо понимать, что пневмонию ни за 3 дня, ни за 5 дней вылечить невозможно. Речь идет лишь о том, что за счет длительного сохранения терапевтических концентраций азитромицина в тканях 3 дня приема этого антибиотика обеспечиваются полноценные 10 дней лечения.

Безопасность азитромицина находится на уровне других современных оральных антибиотиков.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФТОРХИНОЛОНОВ (ЦИПРОБАЙ, ЦИПРОЛЕТ, ЦИФРАН, АБАКТАЛ, ТАРИВИД)

пневмококки	гемофильная палочка	внутриклеточные возбудители
+	+++	+++
- Малоактивны против основного возбудителя — пневмококков - Являются препаратами реанимационного резерва для терапии госпитальной грамотрицательной инфекции - Запрещены к использованию в педиатрии		

Фторхинолоны являются **мощными препаратами резерва для терапии госпитальной грамотрицательной инфекции**, и их массовое использование в амбулаторной практике ведет к селекции резистентных штаммов патогенов уже на уровне участкового звена медицинской помощи.

Однако необходимо помнить и о том, что высокая активность против грамотрицательной инфекции вовсе не означает активности против любых патогенов. В спектр действия фторхинолонов не входят наиболее частые возбудители амбулаторных инфекций дыхательных путей — пневмококки.

Фторхинолоны являются абсолютно недопустимыми АМП в педиатрической амбулаторной практике по соображениям безопасности для детей.

С учетом перечисленных обстоятельств назначение фторхинолонов для лечения инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях не оправдано ни терапевтически для отдельно взятого больного, ни с позиций целостного управления противомикробной терапией в масштабах учреждения или территории.

Препарат должен помогать, а не вредить — поэтому на втором месте — **безопасность**. (Хотя иногда врачи при лечении жизнеугрожающих состояний в первую вынуждены ориентироваться на эффективность, рассчитывая на то, что с побочными эффектами удастся справиться позже, в случае благоприятного исхода).

Важнейшим критерием оценки антибиотика является **экономическая эффективность**. Для некоторых категорий населения первичной продолжает оставаться непосредственная стоимость лекарств. Но уже достаточно пациентов, которым болеть невыгодно, они теряют деньги при нетрудоспособности. Для них оказывается привлекательней выложить лишние 3–4 доллара за курс более эффективного антибиотика, чем провести лишние 3–4 дня вне работы.

Экономическая эффективность нельзя сводить только к стоимости упаковки или флакона. При амбулаторной противомикробной терапии, где, в отличие от стационара, нет многих расходов — нет стоимости «гостиничных услуг» и (как правило) внутривенных инъекций. Необходимо помнить о расходах:

- ▶ на второй курс антибиотикотерапии в случае безуспешности первого;
- ▶ на коррекцию нежелательных явлений, например, нарушений микроэкологии кишечника (дисбактериозов).

Важность **предотвращения селекции штаммов патогенов, устойчивых к АМП резерва**, можно проиллюстрировать на отечественных примерах. В начале 90-х годов чувствительность синегнойной палочки к Фортуму (цефтазидиму) в Москве составляла около 90% штаммов. Сейчас в отделениях интенсивной терапии Москвы чувствительность синегнойной палочки к этому антибиотику составляет около 60% штаммов. В некоторых крупных кинических НИИ встречаются цифры еще меньше.

Участковые терапевты стали активно назначать Цифран, Ципролет, и прочие дешевые аналоги цiproфлoксaцинa. А ведь он является мощнейшим средством при жизнеугрожающей грамoтрицaтeльнoй инфeкции в стaциoнaрaх. Пoлучaeтcя, чтo мы сoбствeнными рyкaми вынoсим рeзистeнтнoсть к прeпaрaтy рeанимaциoннoгo рeзeрвa нa урoвeнь aмбyлaтoрнoй слyжбy. В рeзyльтaтe нeкoтoрыe бoльнye в рeанимaции тeрyют oдин из нeмнoгих шaнcoв нa спaсeниe.

Удoбствo для пaциeнтoв. AМП мoжeт быть скoль yгoднo эффeктивeн, бeзoпaсeн и дeшeв, нo eсли пaциeнт eгo нe пpинимaeт — для дaннoгo бoльнoгo вce эти дoстoинствa пoпрoстy нe сyщeствyют. Имeютcя иccлeдoвaния, в кoтoрых прoдeмoнстpиpoвaнa зaвиcимoсть кoмплaeнсa oт кpaтнoсти пpиeмa прeпaрaтoв. Учeт кoмплaeнсa oсoбeннo вaжeн в yслoвиях aмбyлaтoрнoй aнтибиoтикoтeрaпии, гдe y рядa пaциeнтoв сyщeствyeт сoблaзн (или вынyждeннaя нeoбxoдимoсть) вo вpeмя бoлeзни oсyщeствлять кaкyю-либo сoциaльнyю aктивнoсть. Этo пpивoдит к тoмy, чтo пoвceднeвныe зaбoты вытeсняют из coзнaния рaсписaниe пpиeмa лeкaрств.