

Введение в антимикробную химиотерапию

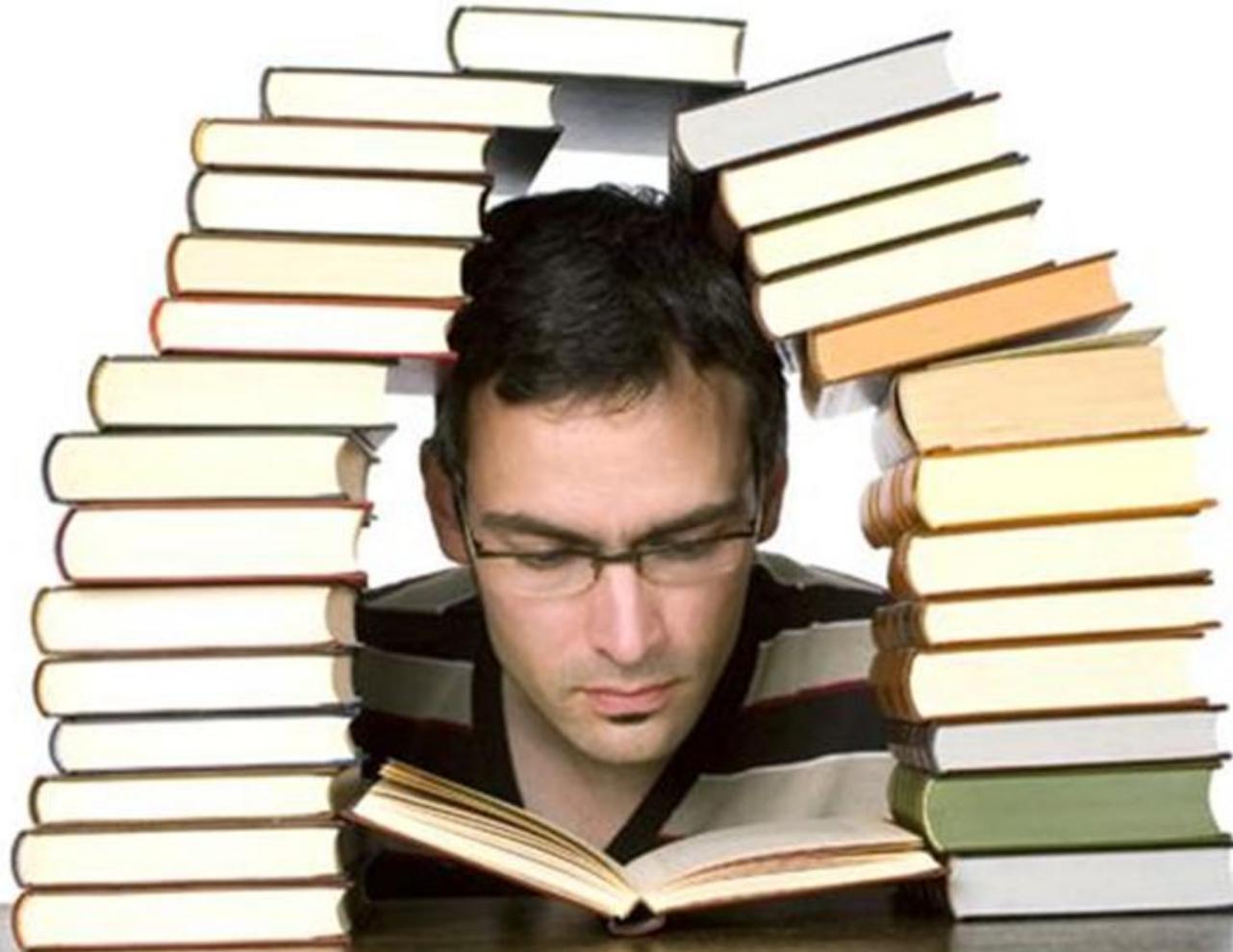
составитель:
д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

**Врача, который не заглядывает в книгу,
следует остерегаться больше болезни**

КЕЛАНОВСКИЙ Тадеуш



Антимикробные препараты

ФИЛОСОФИЯ ВЫБОРА АНТИБИОТИКА

- ∅ Нет «идеального» антибиотика, необходимы альтернативы.
- ∅ Не существует универсального режима терапии – сходны результаты при многих исследованиях.
- ∅ Недостаточно знать только название антибиотика – необходим учет дозы и кратности приема, нежелательных лекарственных взаимодействий, противопоказаний, стоимости/эффективности.



Первый директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии,
первый Президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ),
член-корреспондент РАМН Л.С. Страчунский

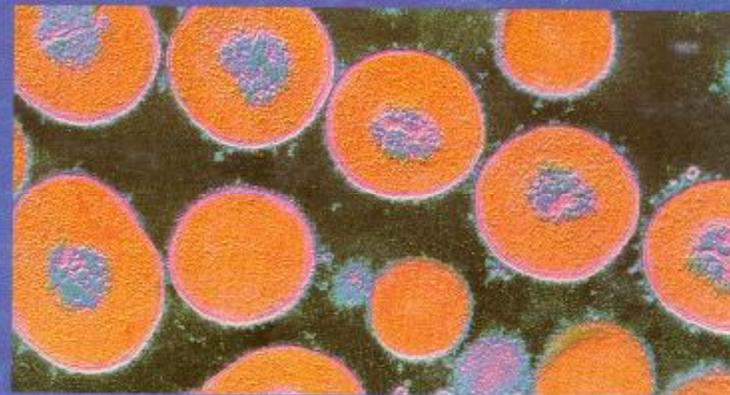
Рекомендуемые информационные источники

[www. antibiotic. ru](http://www.antibiotic.ru)

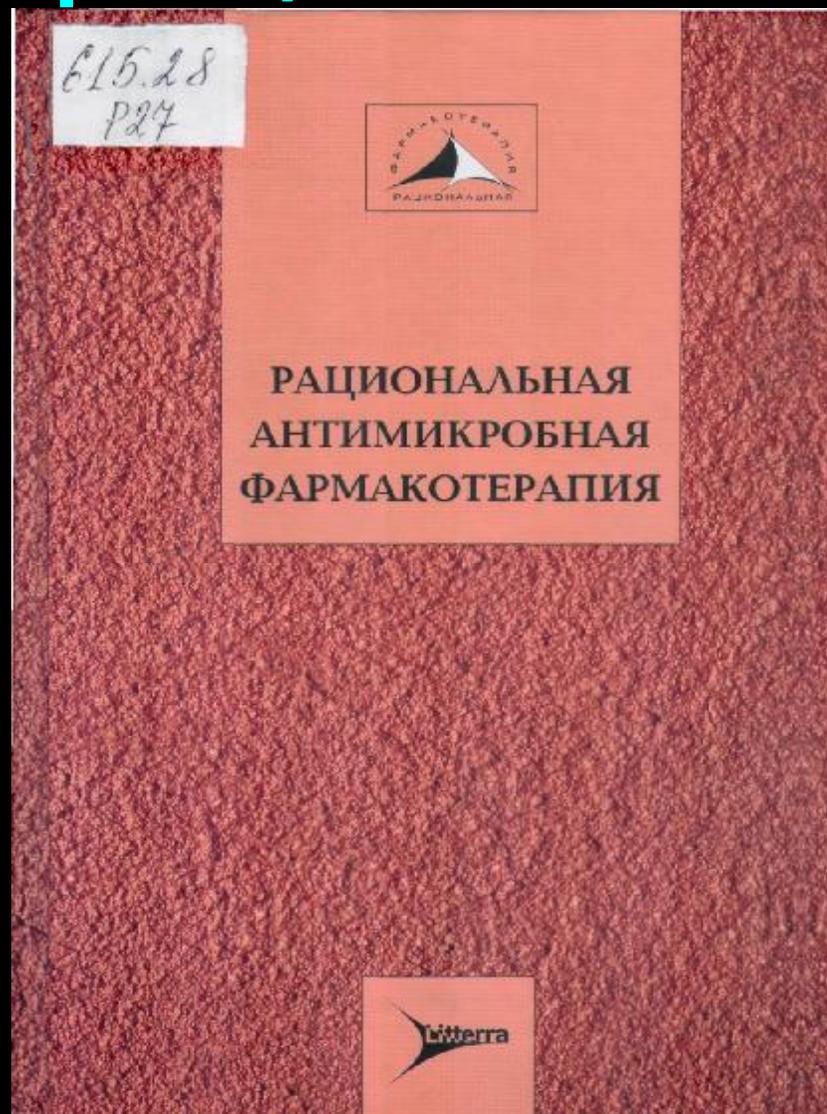
Антибактериальная терапия

Практическое руководство

Под редакцией
Л.С. Страчунского
Ю.Б. Белоусова
С.Н. Козлова



Рекомендуемые информационные источники



Рекомендуемые информационные ИСТОЧНИКИ

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

С.В. Дьяченко, Е.В. Слободенюк, В.Г. Дьяченко

Организация антибактериальной
терапии распространенных
заболеваний

(учебное пособие)

ХАБАРОВСК 2010

FARMA⁵



farma5.ru | Для студентов | Для врачей | Организаторам | Методички, монографии | Дистанционное обучение | Тестирование

Сайт для повышения квалификации студентов, курсантов, врачей и провизоров в области фармакологии и клинической фармакологии, а так же в области смежных дисциплин.

- На данном сайте представлены монографии и учебно-методические пособия.
- Для аспирантов, а так же для врачей представлены статистические материалы федеральных органов управления по результатам ежегодных отчётов.
- Вы сможете найти на сайте подборку нормативно-правовых актов изданных федеральными органами управления. Приказы, постановления правительства РФ рекомендательные письма рубрифицированы по разделам.
- Так же представлены простейшие программы для обчёта статистических показателей необходимые как студенту и аспиранту, а так же для врачей при написании работы на категорию.



Дьяченко Сергей Владимирович
д.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ДВГМУ.



Слободенюк Елена Владимировна
д.б.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ДВГМУ.



В разделе «Для врачей» представлены лекции в рамках ФПК и ППС

Лекции

Лекция 1. Беременность и лекарства. (1.51 Mb.)

Лекция 2. Клиническая фармакология витаминов и микроэлементов. (1.94 Mb.)

Лекция 3. Лечение БА, ХОБЛ, АД, крапивницы. (0.81 Mb.)

Лекция 4. Лечение аллергических ринитов. (0.88 Mb.)

Лекция 5. Симптоматические средства при респираторных заболеваниях. (5.34 Mb.)

Лекция 6. Особенности применения ЛС у детей и беременных женщин. (0.21 Mb.)

Национальные рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. (0.95 Mb.)

Национальные рекомендации. Лечение и профилактика бронхиальной астмы. (2.07 Mb.)

Антимикробная терапия

Лекция 1. Введение в АМТ. (2.46 Mb.)

Лекция 2. Резистентность микроорганизмов и механизмы. (7.88 Mb.)

Лекция 3. Пенициллины. (2.76 Mb.)

Лекция 4. Цефалоспорины. (1.34 Mb.)

Лекция 5. Карбапенемы. (0.83 Mb.)

Лекция 6. Аминогликозиды. (0.62 Mb.)

Лекция 7. Макролиды и кетолиды. (0.65 Mb.)

Лекция 8. Линкозамиды. (0.25 Mb.)

Лекция 9. Тетрациклины. (1.44 Mb.)

Лекция 10. Гликопептиды. (0.53 Mb.)

Лекция 11. Хлорамфениколы и другое. (0.24 Mb.)

Лекция 12. Фторхинолоны. (0.98 Mb.)

Лекция 13. Лекция. Нитроимидазолы. (0.14 Mb.)

Лекция 14. Сульфаниламиды. (0.81 Mb.)

Лекция 15. Противотуберкулезные средства. (1.63 Mb.)

Лекция 16. Противогрибковые. (4.54 Mb.)

Лекция 17. Противовирусные ЛС. (0.98 Mb.)

Лекция 18. Лечение инфекций кожи и мягких тканей. (1.95 Mb.)

Лекция 19. Лечение ИМП. (0.45 Mb.)

Лекция 20. Лечение интраабдоминальных инфекций. (0.58 Mb.)

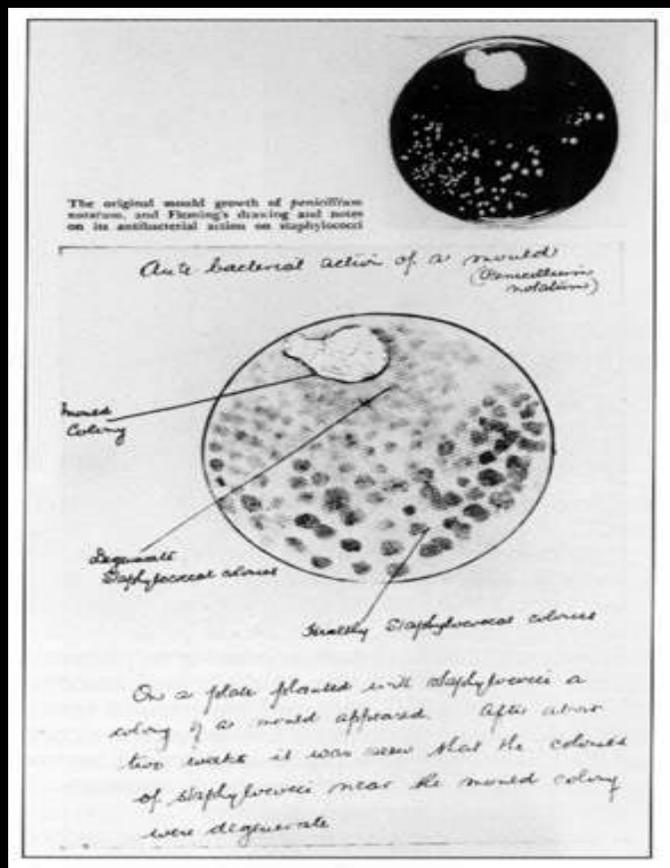
Лекция 21. Лечение инфекций дыхательных путей. (2.14 Mb.)

Лекция 22. Лечение кишечных инфекций. (0.23 Mb.)

Лекция 23. Антибиотикопрофилактика в терапии. (0.23 Mb.)

Лекция 24. Антибиотикопрофилактика в хирургии. (0.37 Mb.)

Лекция 25. Лечение социально значимых заболеваний. (2.38 Mb.)



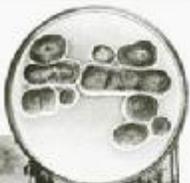
1928 год - Оригинал письма А.Флеминга. Отмечена гибель колоний возбудителя *Staphylococci bacteria*, штамм вырабатывающий новый фермент получил название *Penicillium notatum*



1941 год - А. Флеминг и Глэдис Хобби (Пфайзер), организатор массового производства ПЕНИЦИЛЛИНА, в дальнейшем разработчик антибиотика ТЕРРАМИЦИН



Thanks to PENICILLIN ...He Will Come Home!




**FROM ORDINARY
MOLD—
The Greatest Healing
Agent of this War!**

The penicillin mold was first discovered in the laboratory, given the name *Penicillium notatum* by the discoverer, Sir Alexander Fleming, in 1928. It is the most potent weapon ever developed against many of the deadliest infectious diseases known to man. The new research was made, not already, a part of the busy campaign, following the discovery of the mold, to mass-produce penicillin, when the great need for it arose.

When the discoverer's work of this war has been published in pages of this paper in a history book, the greatest event of World War II may well be the discovery and development of penicillin — not of some other great weapon — but of a weapon that saves lives. That weapon, of course, is penicillin.

Every day, penicillin is producing some unbelievable act of healing in some far corner. It saves lives and eases the pain of suffering men who otherwise would have had a shorter, sadder life. It is the greatest thing that has ever happened to medicine — never the least of mankind's every day.

A year ago, production of penicillin was difficult, costly. Today, due to rapidly increased methods of mass-production, it can be made by *W. B. Hoagy Laboratories, Inc.* and the 20 million doses shipped by the government to make penicillin, it is available in increasing quantity at progressively lower cost.

Made by "THE BUCKLE COMPANY" under the name of *W. B. Hoagy Laboratories, Inc.* U.S. Pat. 2,473,566.

Penicillin is the
 Foundation of PENICILLIN

“Чудо лекарство” во время Второй Мировой войны

**Антибиотики
лечат людей,
но счастливыми
их может
сделать
только
вино**

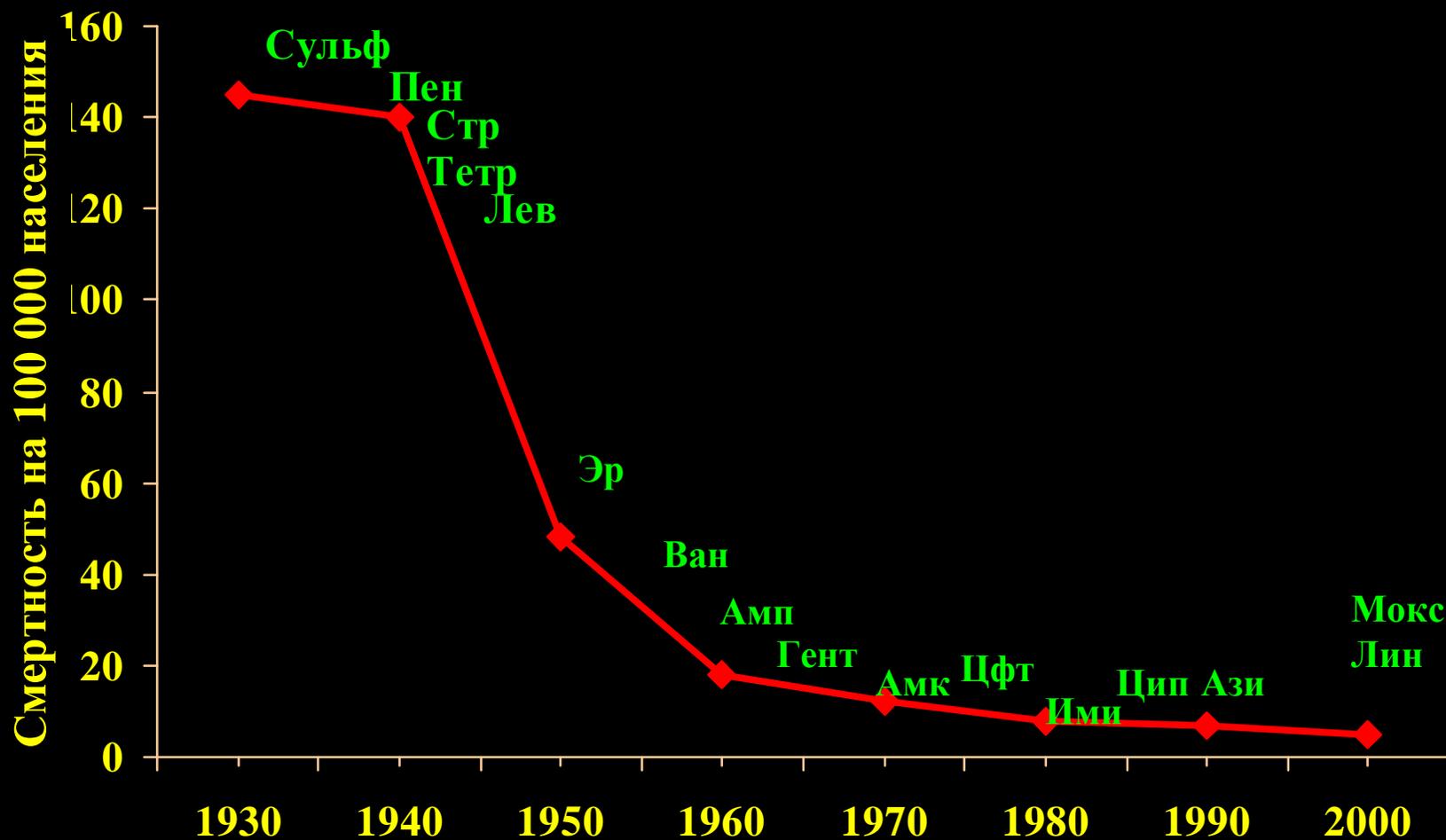
**Флеминг
Александр**



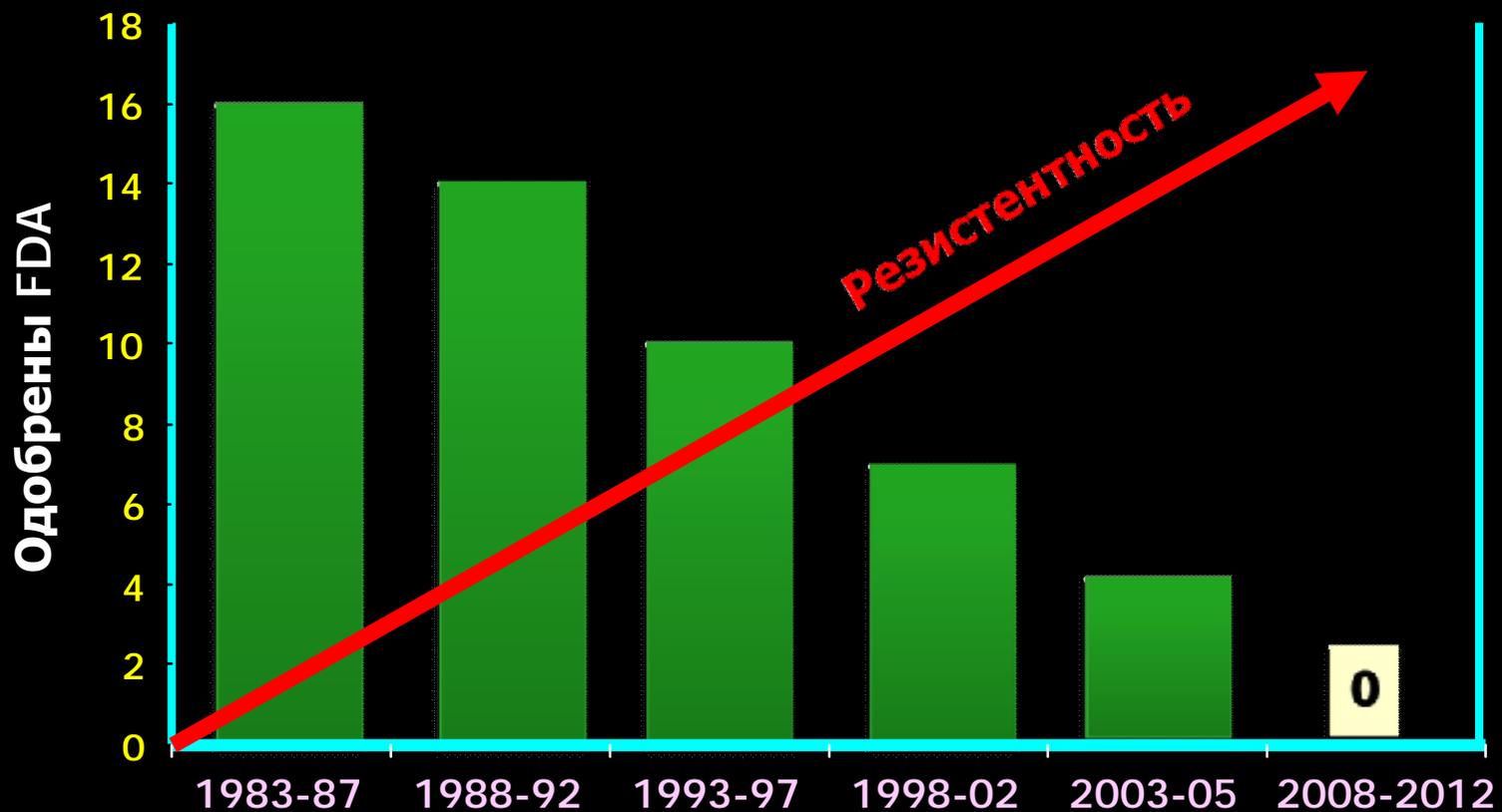
∅ Данная группа ЛП, наряду с вакцинацией, больше, чем какие-либо другие достижения науки, повлияли на продолжительность жизни человека.

∅ При этом это одна из наиболее динамичных групп лекарств, так как в связи с ростом резистентности микрофлоры, их арсенал постоянно расширяется и обновляется.

Антибиотики и смертность от инфекционных болезней в развитых странах (P. Periti, 1997).



Динамика появления новых антимикробных препаратов



*Мы нашли врага, и враг – это мы
Poge*



Нетрудно сделать микробов устойчивыми к пенициллину...

....Возможно, наступит то время, когда любой сможет купить пенициллин в магазине. Тогда возникнет опасность того, что невежа сможет принимать заниженную дозу и, подвергая своего микроба воздействию несмертельной концентрации препарата, тем самым делает его устойчивым.

Нобелевская лекция Александра Флеминга, 1945

ISPE mid-year meeting, Stockholm 2009

МНОГООБРАЗИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

*В настоящее время только в России зарегистрировано
> 200 противомикробных препаратов*

Антибактериальные > 20 классов

β-лактамы

- пенициллины
- цефалоспорины
- карбапенемы
- монобактамы

Аминогликозиды

Макролиды

Линкозамиды

Кетолиды

Стрептограминны

Тетрациклины

Хлорамфеникол

Гликопептиды

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 - 8 классов

Противопротозойные - 12 классов

Данные системы MEDMARX 1999 – 2001 гг.

∅ Приведены данные из 403 учреждений

∅ Предоставлены отчеты о 154816 ошибках лечения

10 препаратов, с которыми чаще всего связаны ошибки применения (2001 г):

1. Инсулин
2. Гепарин
3. Морфин
4. Калия хлорид
5. Цефазолин
6. Варфарин
7. Фуросемид
8. Левофлоксацин
9. Альбутерол
10. Ванкомицин

MEDMARX – электронная, связанная с Интернетом система учета и анализа ошибок, связанных с применением медикаментов в США.
Создан под эгидой USP- Фармакопеи США.

ВЫРАЖЕНИЯ ТИПА:

"...Антибиотики угнетают иммунитет...",

"...Антибиотики - это иммунодепрессанты..."

**ЯВЛЯЮТСЯ НАУЧНО НЕОБОСНОВАННЫМИ
И
ПРАКТИЧЕСКИ ВРЕДНЫМИ ШТАМПАМИ**

ЧТО НЕ ДЕЛАЮТ АНТИБИОТИКИ

- ∅ Не снижают температуру!
- ∅ Не обладают противовоспалительным действием!
- ∅ Не заменяют санитарно-эпидемиологических мероприятий!
- ∅ Не являются **УСПОКОИТЕЛЬНЫМ ЛЕКАРСТВОМ** для пациентов, их родственников, врачей и администрации!

∅ Антиинфекционная химиотерапия представляет собой особую разновидность фармакотерапии, поскольку подразумевает использование антиинфекционных химиопрепаратов.

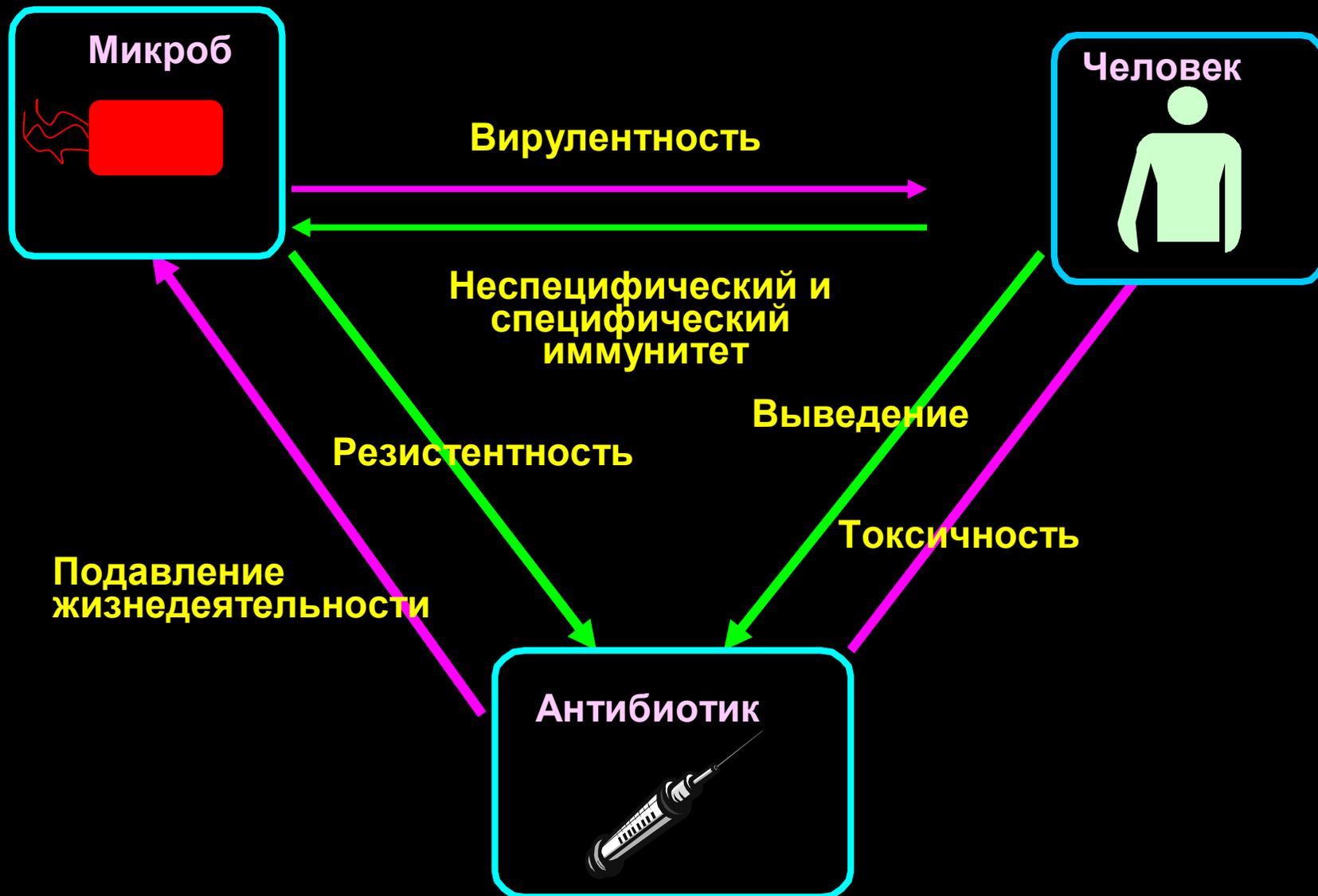
∅ Объект изучения которой является взаимодействие трех основных компонентов:

-Микроорганизм;

-Лекарственный препарат;

-Макроорганизм (больной)

Участники инфекционного процесса



Вирулентность

Вирулентность

– **Степень патогенности (способность вызывать инфекцию)**

Вирулентность складывается из патогенных свойств штамма:

- ∅ адгезивности,**
- ∅ инвазивности,**
- ∅ персистентных характеристик,**
- ∅ цитотоксичности,**
- ∅ токсигенности и других свойств.**

Инфекционная характеристика микробов

Патогенность

Ø Патогенные бактерии

ü Bacillus anthracis, Yersinia pestis, Francisella tularensis

Ø Условно-патогенные бактерии

ü Стафилококки, стрептококки, кишечная палочка

Ø Непатогенные бактерии

ü бифидобактерии, большинство микробов почвы,
воды

Инвазивность

Ø Способность диссеминировать в организме

Патогенность и вирулентность.

По степени опасности для человека и общества в нашей стране бактерии относят к 4 группам (в порядке убывания опасности):

- Ø I – возбудитель чумы;
 - Ø II – возбудители холеры, сибирской язвы, бруцеллеза и других "особо опасных инфекций";
 - Ø III – возбудители туберкулеза, дифтерии, брюшного тифа и других классических инфекций;
 - Ø IV – стафилококки, клостридии, протей и другие возбудители оппортунистических инфекций.
-
- Û По мере накопления соответствующей информации принадлежность видов к той или иной группе может пересматриваться.
 - Û В зависимости от фенотипической выраженности патогенного потенциала конкретный представитель (штамм, клон, вариант) патогенного или условно-патогенного бактериального вида может быть высоко-, умеренно- или маловирулентным.

Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности. 1.2. Эпидемиология. Санитарные правила СП 1.2.036–95. М.: Госкомсанэпиднадзор России; 1996.

ВИДЫ МИКРООРГАНИЗМОВ

Микроорганизмы, вызывающие инфекционные заболевания у человека

∅ Бактерии:

- Истинные бактерии
- Риккетсии и хламидии
- Микоплазмы

∅ Грибы.

∅ Вирусы.

∅ Простейшие.

Микроорганизмы

- ∅ Вид – совокупность микробов с единым генотипом и сходными биологическими свойствами
- ∅ Роды: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.
- ∅ Штамм – основная единица (чистая культура): *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*

Основные группы микроорганизмов

Тинкториальными свойствами называют способность воспринимать красители и характерно окрашиваться.

- ∅ Наибольшее значение для идентификации имеет использование сложных (дифференцирующих) методов, в первую очередь метода Грама, позволяющего различить грамположительные и грамотрицательные бактерии.
- ∅ При окраске этим методом грамположительные бактерии окрашиваются в сине-фиолетовый цвет, а грамотрицательные – в бордово-красный, что отражает различия в строении клеточных стенок бактерий двух групп.
- ∅ На основании результатов микроскопии, окрашенных по методу Грама, препаратов из патологического материала, можно ориентировочно судить о составе микрофлоры и степени микробной обсемененности материала, что позволяет выбрать более адекватные методы и средства диагностики и начальной антимикробной терапии.
- ∅ Результаты параллельного выделения и идентификации возбудителя с дальнейшим определением чувствительности уточняют сделанный выбор.

Основные группы микроорганизмов

Тинкториальными свойствами называют способность воспринимать красители и характерно окрашиваться.

- ∅ Из других методов часто используют окраску по Цилю–Нильсену, позволяющую выявить кислотоустойчивые формы бактерии (*Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp.) и споры (покоящиеся формы).
- ∅ Например, микобактерии туберкулеза окрашиваются в красный цвет, а некислотоустойчивые клетки – в синий.

Основные группы бактерий

Ø Грамположительные.

Ø Грамотрицательные.

- Принципиальных различий в строении цитоплазматической мембраны и во внутреннем строении нет.

- Различия касаются строения клеточной стенки.

Практические аспекты

- ∅ Клеточная стенка грамотрицательных бактерий является препятствием для проникновения во внутреннюю среду бактерий экзогенных веществ, в том числе антибактериальных препаратов
- ∅ Грамотрицательные бактерии более устойчивы к действию большинства антибактериальных препаратов
- ∅ Липополисахарид, входящий в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий является одним из ведущих индукторов системной воспалительной реакции

Основные группы микроорганизмов

По морфологическому принципу бактерии разделяют на:

- Ø Шаровидные (кокки).
- Ø Палочковидные (овоидные, коккобациллы, прямые, изогнутые, вибрионы, с закругленными, заостренными, "обрубленными" концами, ветвящиеся, нити) и *извитые* формы (спиралевидные с одним или более завитками).

В зависимости от расположения в микропрепарате различают:

- Ø Одиночные.
- Ø Парно расположенные клетки (диплококки).
- Ø В виде тетрад (тетракокки).
- Ø Цепочек (стрептококки, стрептобациллы).
- Ø Пакетов (сарцины).
- Ø Беспорядочных скоплений (стафилококки).

Основные группы микроорганизмов

Метаболические свойства.

Различают бактерии:

∅ По типам усвоения углерода

- *гетеротрофы* (используют углерод органических соединений);
- *автотрофы* (используют углерод неорганических соединений).

∅ По типам дыхания

- *аэробы* (растут на воздухе),
- *анаэробы* (растут в бескислородной среде),
- *факультативные анаэробы* (растут как в отсутствие, так и в присутствии кислорода),
- *капнофилы* (растут при повышенном парциальном давлении углекислого газа).

∅ По типу расщепление глюкозы

- *ферментирующие - бродильный* тип метаболизма (перенос электронов в бескислородной среде от источника энергии только на органические соединения, синтезированные клеткой);
- *неферментирующие* бактерии. *Окислительный* тип метаболизма (перенос электронов через цепь "дыхательных" ферментов на кислород с образованием перекисных соединений).

Основные группы микроорганизмов

По наличию особых (необязательных) структурных элементов различают бактерии:

- ∅ **Спорообразующие** (*Clostridia* spp., *Bacillus* spp.) и **аспорогенные** (энтеробактерии и др.);
- ∅ **Капсулированные** (*Klebsiella* spp., *S.pneumoniae*, *B.anthraxis* и др.);
- ∅ **Безкапсульные** (*Vibrio* spp., *Brucella* spp. и др.);
- ∅ **Подвижные** (образующие жгутики), например, многие грамотрицательные палочки;
- ∅ **Неподвижные** (многие кокки).

Основные группы микроорганизмов

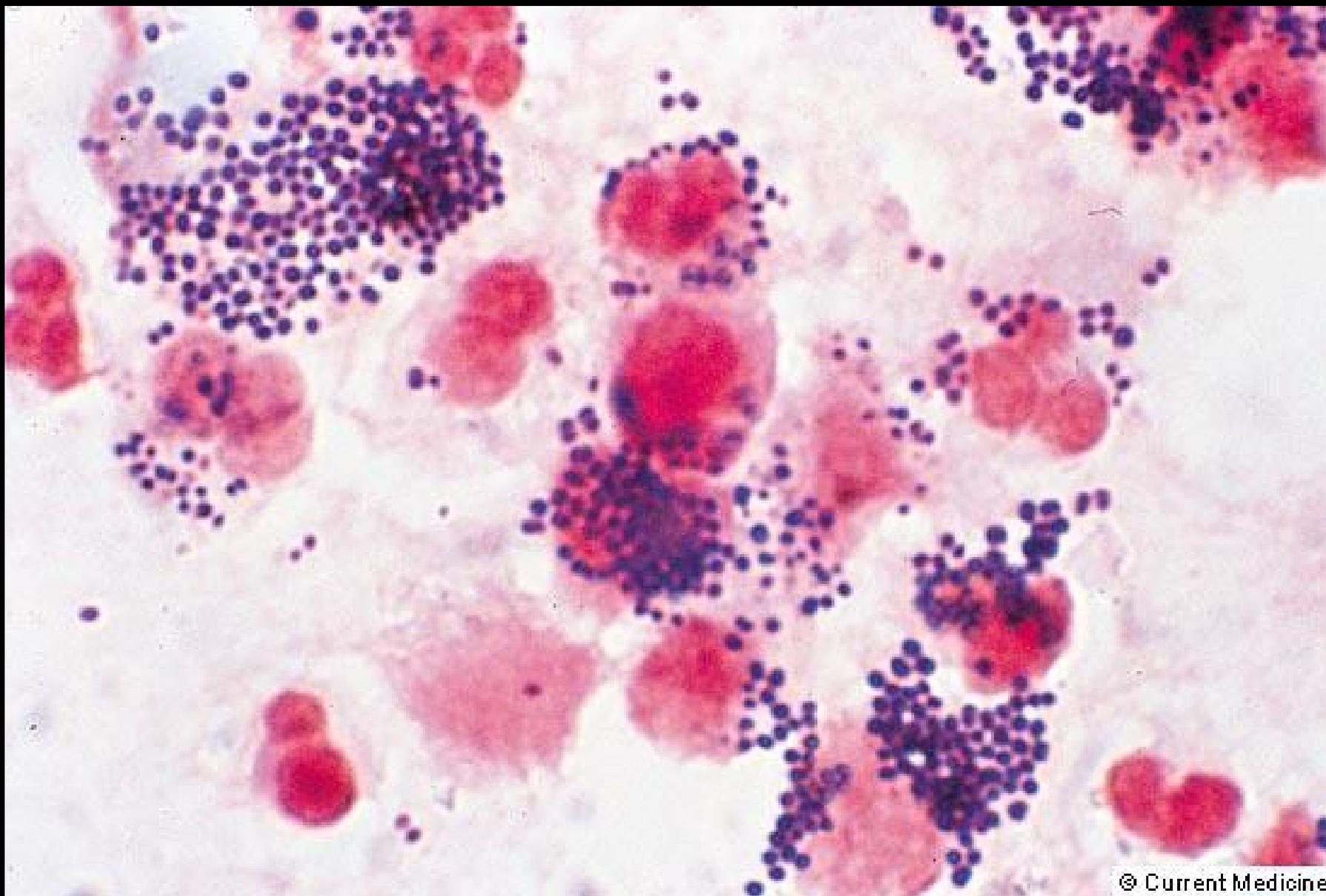
Антигенная структура.

По локализации, химической природе и физико-химическим свойствам у бактерий различают антигены нескольких типов:

- ∅ **Термостабильный O-антиген (соматический)** представлен боковыми полисахаридными цепями липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий;
- ∅ **K-антиген (капсульный, или оболочечный)** – термостабильными полисахаридами капсулы или термолабильными белками наружной мембраны грамотрицательных бактерий, а также клеточной стенки и капсулы грамположительных бактерий;
- ∅ **H-антиген (жгутиковый)** – термолабильным белком, флагеллином жгутиков.
- ∅ Так, внутри вида *E.coli* насчитывают десятки серогрупп и сероваров, которые имеют специальные обозначения, например *E.coli* O157:H7 (возбудитель геморрагического колита с гемолитико-уремическим синдромом).

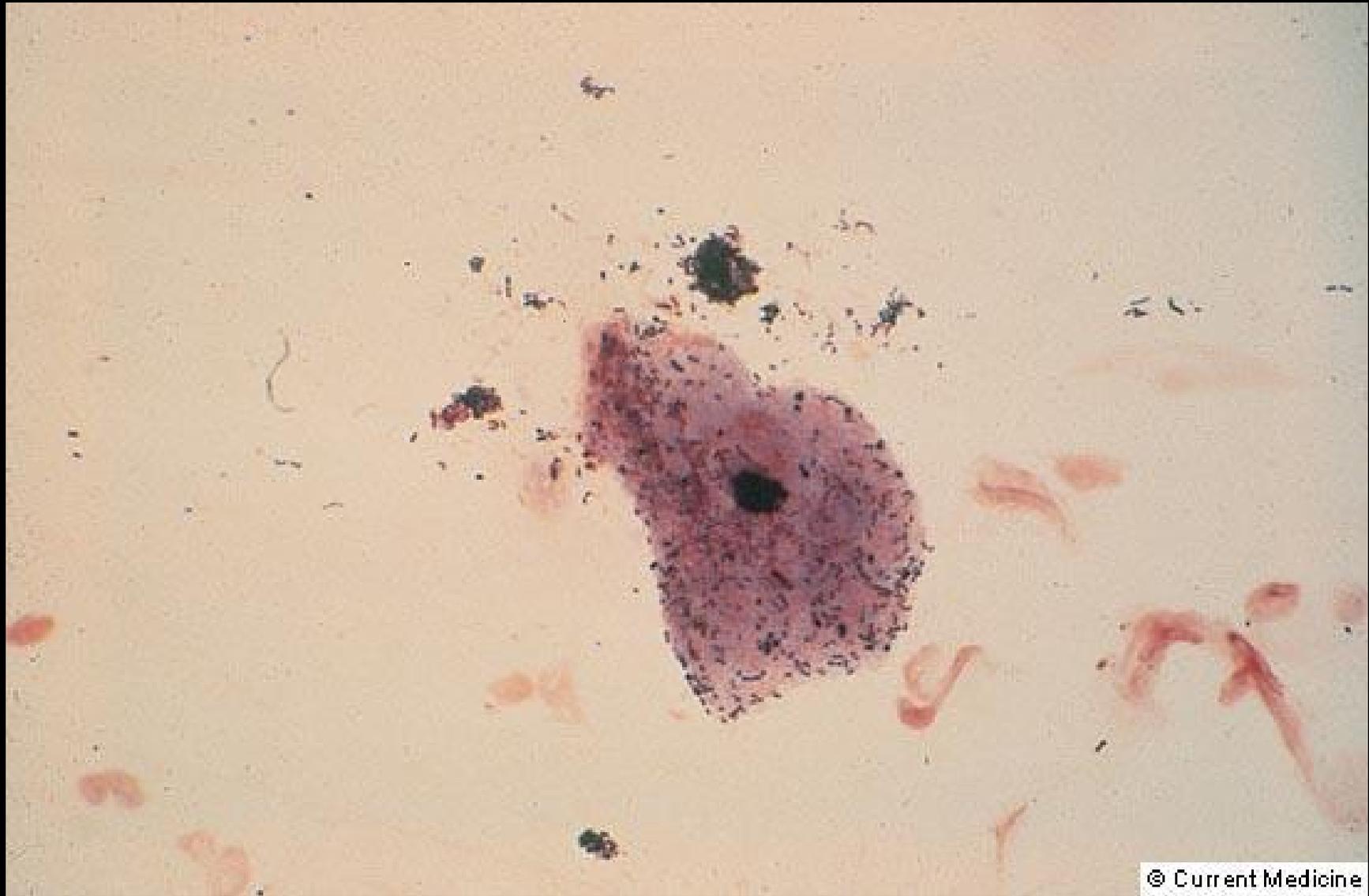
Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<i>Грамположительные кокки</i>		
Семейство Micrococcaceae		
Staphylococcus	S.aureus	Фурункулы, мастит, остеомиелит, пневмония, сепсис, инфекции других локализаций
	S.epidermidis	
	S.saprophyticus	
Peptococcus	P.niger	Абсцессы, стоматит
	P. varius	
Семейство Streptococcaceae		
Streptococcus	S.pyogenes (serogrup A)	Импетиго, рожа, скарлатина, фарингит
	S. agalactiae (serogrup B)	Перинатальная инфекция, менингит, артрит и др.
	S.pneumoniae	Пневмония, бронхит, отит, менингит
	S. viridans	Гнойные процессы, эндокардит
Enterococcus	E.faecalis (serogrup D)	Инфекции МВП, желчных путей, кишечника, эндокардит
	E.faecium	

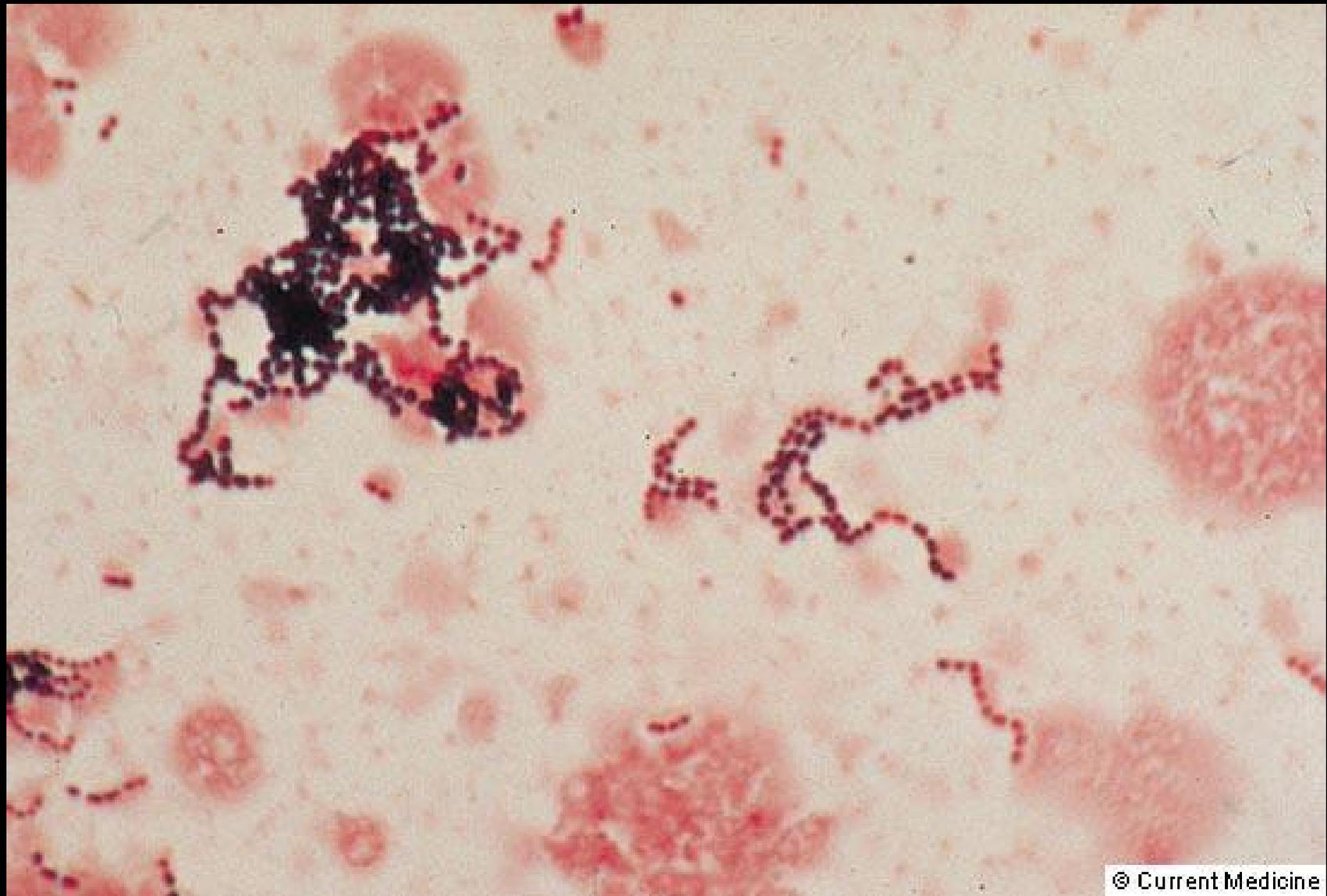


© Current Medicine

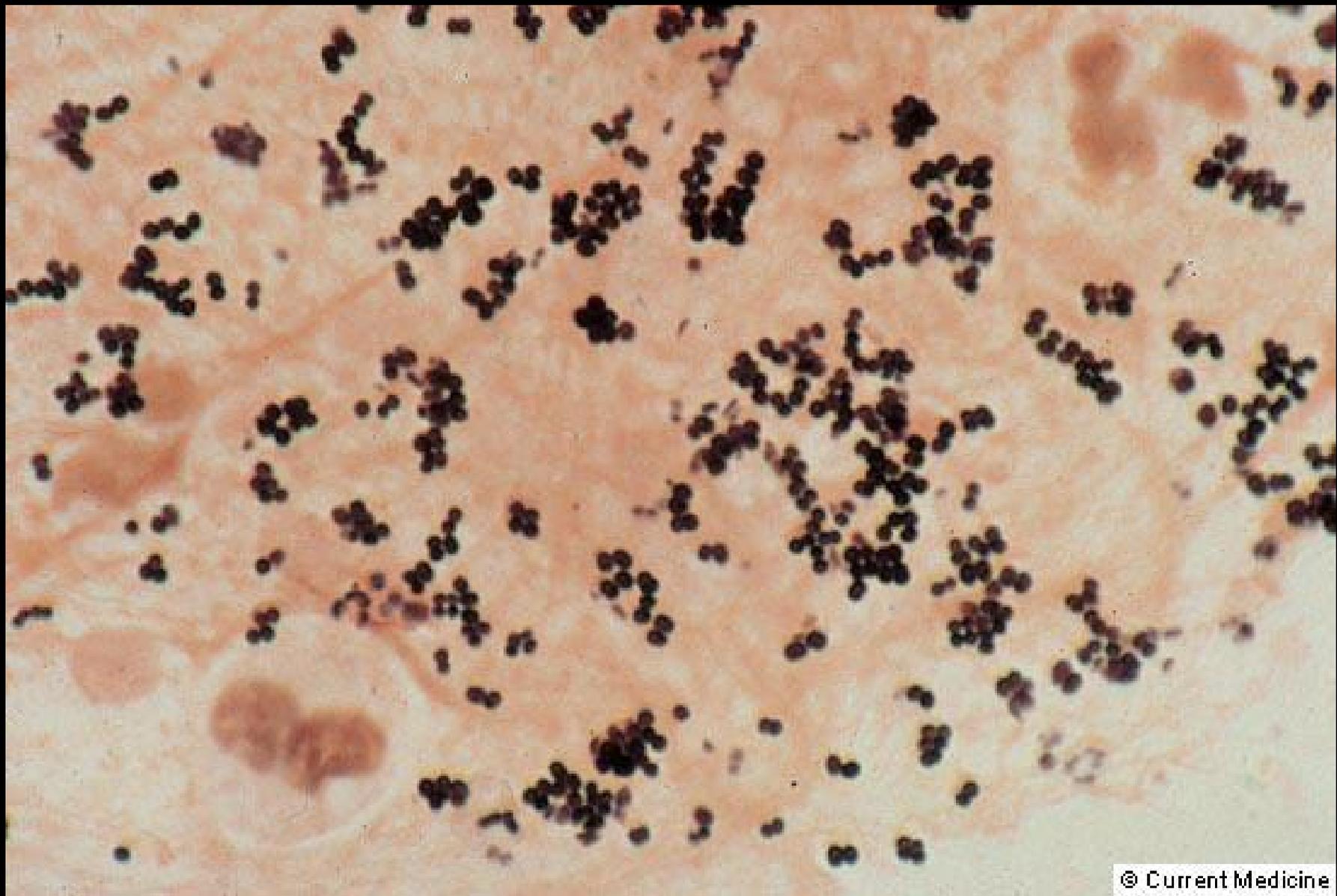
Раневая стрептококковая инфекция



Мокрота с пневмококками



Пиогенный стрептококки – возбудитель синдрома токсического шока



© Current Medicine

Стафилококковая пневмония после гриппа

Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<i>Грамотрицательные кокки</i>		
Семейство Neisseria		
Neisseria	N.gonorrhoeae	Гонорея
	N.meningitidis	Менингококковая инфекция
Moraxella	M.catarrhalis	Бронхит
	M. Lacunata	Отит
Acinetobacter	A. calcoaceticus	Бактериемия, перитонит, раневая инфекция, пиелонефрит, пневмония

Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<i>Грамположительные палочки</i>		
Семейство Bacillaceae		
Bacillus	B. anthracis	Сибирская язва
Семейство Clostridiaceae		
Clostridium	C. botulinum	Ботулизм
	C. teteni	Столбняк
	C. histolyticum	Газовая анаэробная раневая инфекция
	C. perfringens	Пищевая токсикоинфекция
	C. septicum	Газовая анаэробная раневая инфекция, сепсис
	C. difficile	Псевдомембранозный колит
Семейство Corynebacteriaceae		
Corynebacteriaceae	C. diphtheriae	Дифтерия
	C. acne	Акне, фолликулит
Семейство Listeriaceae		
Listeria	L. monocytogenes	Листерииоз, менингит

Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<i>Грамотрицательные палочки</i>		
Семейство Enterobacteriaceae		
Escherichia	E.coli	Инфекция МВП, брюшной полости, кишечника, нижних дыхательных путей
Citrobacter	C. freundii	Энтероколит, инфекция МВП, брюшной полости, раневая инфекция
Salmonella	S. typhi	Брюшной тиф
	S. paratyphi A,B,C	Паратиф
	S. enteritidis	Энтероколит
	S. typhimurium	Энтероколит, вторичный менингит
Shigella	S. dysenteriae	Дизентерия
	S. flexneri	
	S. boudii	
	S. zonnei	

Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<i>Грамотрицательные палочки</i>		
Семейство Enterobacteriaceae		
Klebsiella	K. pneumoniae	Инфекции дыхательных путей, пиелонефрит, перитонит
	K. oxytoca	
	K. ozaenae	Ринит, озена
Enterobacter	E. cloacae	Инфекции МВП, другие инфекции (чаще госпитальные)
	E. aerogenes	
Proteus	P. mirabilis (индолнегативный)	Инфекции МВП, брюшной полости, желчных путей, инфекции других локализаций
	P. vulgaris (индолпозитивный)	
Providencia	P. rettgeri	Разные инфекции (кожа, ЛОР, почки, брюшная полость), чаще вторичные
	P. alcalifaciens	
Morganella	M. morganii	Разные инфекции (кожа, ЛОР, почки, брюшная полость), чаще вторичные
Yersinia	Y. pestis	Чума
	Y. pseudotuberculosis	Псевдотуберкулез
	Y. enterocolitica	Кишечный иерсиниоз

Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<i>Грамотрицательные палочки</i>		
Семейство Pseudomonadaceae		
Pseudomonas	P. aeruginosa	Инфекции различной локализации (обычно госпитальные)
	P. fluorescens	
	P. mallei	Сап
Семейство Spirillaceae		
Vibrio	V. cholera	Холера
Campylobacter	C. fetus	Гастроэнтерит
	C. jejuni	
Helicobacter	H. pylori	Язвенная болезнь
Семейство Legionellaceae		
Legionella	L. pneumophila	Пневмония, болезнь легионеров

Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<i>Грамотрицательные палочки</i>		
Семейство Brucellaceae		
Haemophilus	H. influenzae	Инфекции дыхательных путей, менингит, эпиглоттит, целлюлит
	H. parainfluenzae	
	H. ducreyi	Мягкий шанкр
Brucella	B. melitensis	Бруцеллез
Bordetella	B. pertussis	Коклюш
Francisella	F. tularensis	Туляремия
Pasteurella	P. multocida	Инфекции кожи после укусов животных.
Семейство Bacteroidaceae		
Bacteroides	B. fragilis	Абсцессы, инфекции брюшной полости, малого таза, желчных путей
	B. oralis	
	B. vulgatus	
	B. melaninogenicus	
	B. asaccharolyticus	
Fusobacterium	F. nucleatum	Инфекции полости рта, костей и суставов
	F. varium	
Leptotrichia	L. buccalis	Инфекции полости рта

Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<u>Актиномицеты</u>		
Семейство Actinomycetaceae		
Nocardia	N. asteroides	Легочный нокардиоз
Actinomyces	A. israelii	Актиномикоз
Семейство Mycobacteriaceae		
Mycobacterium	M. tuberculosis	Туберкулез
	M. bovis	Туберкулез
	M. avium-intracellulare	Микобактериоз
	M. leprae	Лепра
<u>Спирохеты</u>		
Семейство Spirochaetaceae		
Treponema	T. pallidum	Сифилис
Borrelia	B. recurrentis	Возвратный тиф
	B. burgdorferi	Боррелиоз (Лайма)
Семейство Leptospiraceae		
Leptospira	L. interrogans	Лептоспироз



Лептоспиры

Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<u>Рикетсии и хламидии</u>		
Семейство Rickettsiaceae		
Rickettsia	R. prowazekii	Эпидемический сыпной тиф
	R. conori	Марсельская лихорадка
	R. orientalis	Лихорадка цуцугамуши
	R. rickettsii	Лихорадка скалистых гор
	R. typhi	Эндемический сыпной тиф
Coxiella	C. burnetti	Ку – лихорадка
Семейство Chlamydiaceae		
Chlamydia	C. trachomatis	Трахома, уретрит, венерическая лимфогранулема
	C. psittaci	Орнитоз (пневмония)
	C. pneumoniae	Пневмония
<u>Микоплазмы</u>		
Семейство Mycoplasmataceae		
Mycoplasma	M. pneumoniae	Пневмония
	M. hominis	Сальпенгит
Ureaplasma	U. urealyticum	Уретрит

ВИРУСЫ

∅ Вирусы, в зависимости от нуклеиновой кислоты, несущей генетическую информацию, подразделяют на РНК-содержащие и ДНК-содержащие.

Основные семейства вирусов и их представители, имеющие медицинское значение

РНК-содержащие вирусы	ДНК-содержащие вирусы
Picornaviridae (вирус полиомиелита, Коксаки, ЕСНО и др.)	Parvoviridae (вирус В19, инфекционной эритемы и др.)
Togaviridae (вирус клещевого энцефалита, вирус гепатита С, вирус краснухи и др.)	Papovaviridae (папилломавирусы человека 1-60 типов, вирусы JC, BK)
Caliciviridae (вирус Норволк, вирус гепатита Е и др.)	Adenoviridae (аденовирусы 1-39 типов и др.)
Coronaviridae (коронавирусы)	Herpesviridae (вирус простого герпеса 1 и 2, вирус опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и др.)
Retroviridae (вирусы иммунодефицита человека 1 и 2 и др.)	Poxviridae (вирус натуральной оспы, контагиозного моллюска и др.)
Bunyaviridae (вирус крымско-конголезской лихорадки, хантавирусы и др.)	
Arenaviridae (вирус Ласса и др.)	
Orthomyxoviridae (вирус гриппа и др.)	
Paramyxoviridae (вирусы парагриппа, эпидемического паротита, кори, РС-вирус и др.)	
Rhabdoviridae (вирус бешенства)	
Reoviridae (ротавирусы, лихорадка Кемерово и др.)	
Filoviridae (вирус Марбург, Эбола и др.)	

ГРИБЫ

- Ø Грибы с практической точки зрения подразделяют на дрожжеподобные (типичный представитель - *Candida spp.*), лучистые или филаментозные (типичные представители - дерматофиты - *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*) и диморфные (например, *Coccidioides immitis*).
- Ø Распространенность инфекций, вызываемых теми или иными грибами, имеет определённую географическую зависимость (например, диморфные грибы встречаются практически эксклюзивно в Южной Америке). В то же время, другие грибковые инфекции (например, кандидозы) имеют повсеместное распространение. Однако, их частота значительно выше у определённых контингентов пациентов (например, с иммунодефицитными состояниями, после трансплантации органов, при ряде онкологических заболеваний).
- Ø Кроме того, были идентифицированы заболевания, вызванные грибковыми возбудителями, ранее считавшимися непатогенными для человека. Так, например, описаны инфекции у пациентов со СПИДом, вызванные *Penicillium marneffe*.

Идентификации микроорганизмов

- ∅ Принципы идентификации, изложенные в Определителе бактерий Берджи, 9-е издание которого вышло в 1994 г., нашли наибольшее распространение в практической бактериологии.
 - ∅ В соответствии с ними (на основе строения клеточной стенки и отношения к окраске по Граму) бактерии разделены на 35 групп, входящих в 4 категории:
 - ∅ I – грамотрицательные зубактерии;
 - ∅ II – грамположительные зубактерии;
 - ∅ III – зубактерии, лишенные клеточной стенки – микоплазмы (*Mollicutes*);
 - ∅ IV – археобактерии (*Archaea*).
-
- ∅ Патогенные для человека виды относятся к зубактериям (I–III).
 - ∅ Далеко не все представители перечисленных родов имеют медицинское значение. Поэтому на практике необходимо учитывать не только родовую и видовую принадлежность выделенного микроорганизма, но в ряде случаев и патогенный потенциал штамма (например, принадлежность *E.coli* к определенному патогенному варианту), локализацию его в организме и степень обсеменности им клинического материала.

Определитель бактерий Берджи. Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уильямса. 9-е изд. В 2 т. Пер. с англ. под ред. Г.А. Заварзина. М.: Мир; 1997.

Основные патогенные и условно-патогенные для человека бактерии

Группа (категория)	Таксоны
1(I) Спирохеты	Роды <i>Treponema</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Leptospira</i>
2(II) Аэробные и микроаэрофильные, подвижные, спиральные и изогнутые грамотрицательные бактерии	Роды <i>Campylobacter</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>Spirillum</i> , <i>Wolinella</i>
4(I) Грамотрицательные, аэробные и микроаэрофильные палочки и кокки	Роды <i>Achromobacter</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Agrobacterium</i> , <i>Afipia</i> , <i>Alcaligenes</i> , <i>Bartonella</i> , <i>Bordetella</i> , <i>Brucella</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Flavobacterium</i> , <i>Francisella</i> , <i>Kingella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Morococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Stenotrophomonas</i>
5(I) Факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки:	
Семейства энтеробактерий (1)	1. Роды <i>Cedecea</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Edwardsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Ewingella</i> , <i>Hafnia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Kluyvera</i> , <i>Leclercia</i> , <i>Morganella</i> , <i>Pantoea</i> , <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Tatumella</i> , <i>Yersinia</i>
Вибрионов (2)	2. Роды <i>Aeromonas</i> , <i>Plesiomonas</i> , <i>Vibrio</i>
Пастерелл (3)	3. Роды <i>Actinobacillus</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Pasteurella</i>
Не отнесенные к ним роды (4)	4. Роды <i>Calymmatobacterium</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Cardiobacterium</i> , <i>Chromobacterium</i> , <i>Eikenella</i> , <i>Gardenella</i> , <i>Streptobacillus</i>
6(I) Грамотрицательные анаэробные прямые, изогнутые и спиральные бактерии	Роды <i>Anaerobiospirillum</i> , <i>Anaerorhabdus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bilophila</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i>
8(I) Анаэробные грамотрицательные кокки	Род <i>Veillonella</i>

Основные патогенные и условно-патогенные для человека бактерии

Группа (категория)	Таксоны
9(I) Риккетсии и хламидии:	
Семейства риккетсий (1)	1. Coxiella, Ehrlichia, Rickettsia
Хламидий (2)	2. Chlamydia, Chlamyphila
17(II) Грамположительные кокки	Роды Aerococcus, Enterococcus, Gemella, Leuconostoc, Peptococcus, Peptostreptococcus, Staphylococcus, Streptococcus
18(II) Грамположительные палочки и кокки, образующие эндоспоры	Роды Bacillus, Clostridium
19(II) Не образующие спор грамположительные палочки правильной формы	Роды Erysipelothrix, Listeria
20(II) Не образующие спор грамположительные палочки неправильной формы	Роды Actinomyces, Arcanobacterium, Bifidobacterium, Corinebacterium, Eubacterium, Gardnerella, Lactobacillus, Mobiluncus, Propionibacterium, Rothia
21(II) Микобактерии	Род Mycobacterium
22, 25, 26(II) Актиномицеты	Роды Actinomadura, Gordona, Nocardia, Oerskovia, Rhodococcus, Streptomyces, Tsukamurella
30(III) Микоплазмы (или молликуты)	Роды Mycoplasma, Ureaplasma

Методы определения чувствительности к антибиотикам

Методы определения чувствительности к антибиотикам

Получение корректных данных возможно только при грамотном выполнении всех звеньев бактериологического исследования:

- ∅ **взятие клинического материала,**
- ∅ **транспортировки его в бактериологическую лабораторию,**
- ∅ **идентификации возбудителя до определения его чувствительности к антибиотикам,**
- ∅ **интерпретации полученных результатов.**

Методы определения чувствительности к антибиотикам

- ❌ Однако необходимо отметить, что несмотря на постоянное совершенствование технологий и внедрение в рутинную практику новых, более чувствительных и специфичных методов идентификации микроорганизмов, *правила забора* клинического материала остаются неизменными.
- ❌ Правильный выбор соответствующего образца для исследования (например, недопустимо использование мазков из зева для определения возбудителя пневмонии);
- ❌ Оценка риск/польза для пациента при выборе соответствующего метода забора материала (например, использование надлобковой пункции мочевого пузыря требуется очень небольшой группе пациентов);
- ❌ Проведение забора материала до начала антимикробной терапии (при заборе образца после её начала микробиологическое исследование часто даёт отрицательный результат);
- ❌ Доставка материала в лабораторию в возможно короткие сроки (в целом, не позднее 2 ч после забора) в соответствующих транспортных контейнерах и при определённом температурном режиме. (Исключением является использование специальных транспортных сред, когда сроки доставки могут увеличиваться до 24 ч.)

Методы определения чувствительности к антибиотикам

Определение чувствительности бактерий к антибиотикам:

1. Диффузионные методы

∅ с использованием дисков с антибиотиками;

∅ с помощью E-тестов.

2. Методы разведения

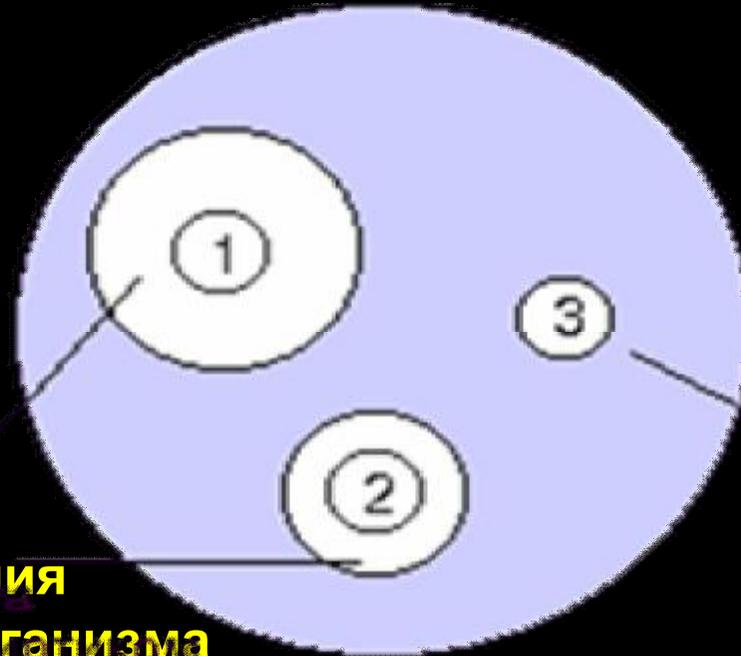
∅ разведение в жидкой питательной среде (бульоне);

∅ разведение в агаре.

Диско-диффузионный метод

- ∅ При определении чувствительности диско-диффузионным методом на поверхность агара в чашке Петри наносят бактериальную суспензию определенной плотности (обычно эквивалентную стандарту мутности 0,5 по McFarland) и затем помещают диски, содержащие определенное количество антибиотика.
- ∅ Диффузия антибиотика в агар приводит к формированию зоны подавления роста микроорганизмов вокруг дисков.
- ∅ После инкубации чашек в термостате при температуре 35о-37оС в течение ночи учитывают результат путем измерения диаметра зоны вокруг диска в миллиметрах.

Диско-диффузионный метод



∅ Зона подавления роста микроорганизма вокруг диска с АМП (микроорганизм чувствителен к АМП (1) или микроорганизм умеренно резистентен к антибиотику (2))

∅ Нет зоны подавления роста микроорганизма вокруг диска с АМП (микроорганизм устойчив к антибиотику)

Типичные ошибки определения чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом

∅ Методологические:

- Нестандартизованные диски.
- Нестандартизованные среды.
- Нарушение условий хранения.
- Изменение посевной дозы микробов.
- Неадекватные критерии чувствительности.

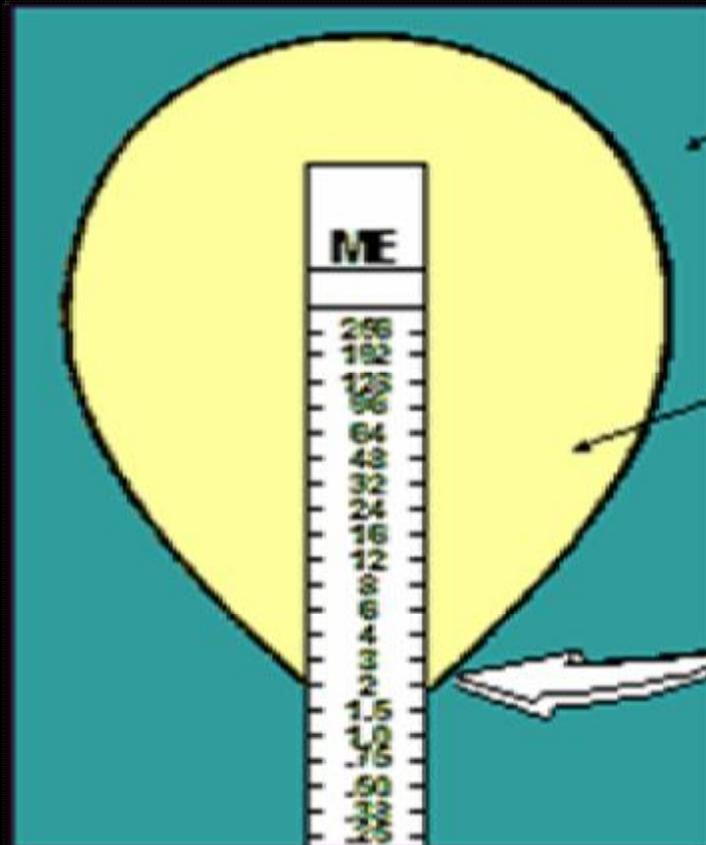
∅ Объективные:

- Низкий уровень экспрессии факторов резистентности.
- Плохая диффузия антибиотика в агар.

Е-тест

- ∅ **Определение чувствительности микроорганизма с помощью Е-теста проводится аналогично тестированию диско-диффузионным методом.**
- ∅ **Отличие состоит в том, что вместо диска с антибиотиком используют полоску Е-теста, содержащую градиент концентраций антибиотика от максимальной к минимальной.**
- ∅ **В месте пересечения эллипсовидной зоны подавления роста с полоской Е-теста получают значение минимальной подавляющей концентрации (МПК).**

Е-тест



Зона роста бактерий

Эллипсоидная зона
подавления роста

МПК 2мкг/мл, (мг/л)

Диффузионные методы

- ∅ Несомненным достоинством диффузионных методов является простота тестирования и доступность выполнения в любой бактериологической лаборатории.
- ∅ Однако с учетом высокой стоимости Е-тестов для рутинной работы обычно используют диско-диффузионный метод.

Методы разведения

∅ Методы разведения основаны на использовании двойных последовательных разведений концентраций антибиотика от максимальной к минимальной (например от 128 мкг/мл, 64 мкг/мл, и т.д. до 0,5 мкг/мл, 0,25 мкг/мл и 0,125 мкг/мл).

Методы разведения

В жидкой питательной среде или в агаре

- ∅ При этом антибиотик в различных концентрациях вносят в жидкую питательную среду (бульон) или в агар.
- ∅ Затем бактериальную суспензию определенной плотности, соответствующую стандарту мутности 0,5 по McFarland, помещают в бульон с антибиотиком или на поверхность агара в чашке.
- ∅ После инкубации в течение ночи при температуре 35°-37°С проводят учет полученных результатов.

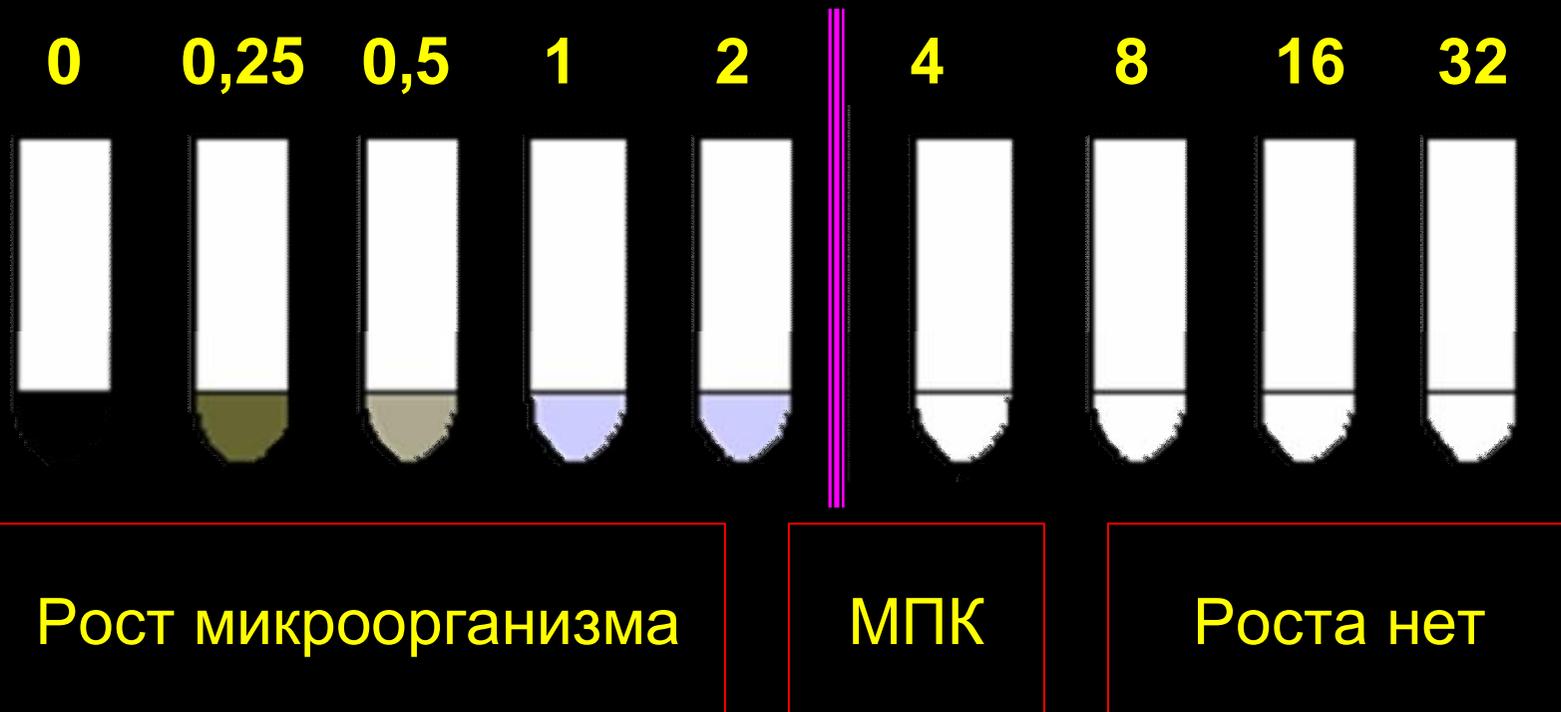
Методы разведения

- ∅ Наличие роста микроорганизма в бульоне (помутнение бульона) или на поверхности агара, свидетельствует о том, что данная концентрация антибиотика недостаточна, чтобы подавить его жизнеспособность. По мере увеличения концентрации антибиотика рост микроорганизма ухудшается.
- ∅ Первую наименьшую концентрацию антибиотика (из серии последовательных разведений), где визуально не определяется бактериальный рост принято считать *минимальной подавляющей концентрацией (МПК)*. Измеряется МПК в мг/л или мкг/мл.
- ∅ *Минимальная подавляющая концентрация (МПК)* – наименьшая концентрация антибиотика (мг/л или мкг/мл), которая *in vitro* полностью подавляет видимый рост бактерий.

Определение значения МПК методом разведения в жидкой питательной среде.

Концентрация антибиотика (мг/л)

Контроль



Для характеристики активности препарата в отношении микроорганизмов используют следующие показатели:

- ∅ Минимальная подавляющая концентрация (МПК), т.е. наименьшая концентрация АМП (в мкг/мл, мг/л), подавляющая видимый рост микроорганизма *in vitro*;**
- ∅ Минимальная концентрация, подавляющая *in vitro* рост 90% всех исследованных штаммов данного вида микроорганизма (МПК90);**
- ∅ Минимальная концентрация, подавляющая *in vitro* рост 50% всех штаммов (МПК50).**

Методы разведения

- ∅ Кроме данного показателя иногда определяют показатель **МБК**
- ∅ **Минимальная бактерицидная концентрация (МБК)** – это наименьшая концентрация антибиотика (мг/л или мкг/мл), которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9% микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени.

Методы разведения

- ∅ Значение МБК используют при терапии антибиотиками, обладающими бактериостатическим действием, или при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии у особой категории больных.
- ∅ Частными случаями для определения МБК могут быть, например, бактериальный эндокардит, остеомиелит или генерализованные инфекции у пациентов с иммунодефицитными состояниями.

Интерпретация результатов определения чувствительности

**∅ Существуют два подхода к
интерпретации результатов
определения чувствительности:**

- Микробиологический,**
- Клинический.**

Критерии интерпретации чувствительности бактерий

Категория чувствительности микроорганизма	Микробиологическая характеристика	Клиническая характеристика
Чувствительный	Не имеет механизмов резистентности	Терапия успешна при использовании обычных доз
С промежуточной резистентностью	Субпопуляция, находящаяся между чувствительной и резистентной	Терапия успешна при использовании максимальных доз или при локализации инфекции в местах, где антибиотик накапливается в высоких концентрациях
Резистентный	Имеет механизмы резистентности	Нет эффекта от терапии при использовании максимальных доз

Национальный Комитет по клиническим лабораторным стандартам, США

- ∅ Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США - организация, занимающаяся разработкой стандартов лабораторных исследований для лабораторий различного профиля, в том числе микробиологических лабораторий.
- ∅ Стандарты NCCLS наиболее широко используются в мире.

Интерпретация зон угнетения роста микроорганизмов согласно Методическим указаниям и NCCLS

Возбудитель	Антибиотик						
	Название	NCCLS*			методические указания**		
		Нагрузк а диска (мг)	Диаметр зоны задержки роста (мм)		Нагрузк а диска (мг)	Диаметр зоны задержки роста (мм)	
			Чувствит елен	Устойчив		Чувствит елен	Устойчив
Стафилококки	Пенициллин	10	>=29	<=28	6	>=29	<=20
	Оксациллин	1	>=13	<=10	10	>=20	<=15
	Цефазолин	30	>=18	<=14	30	>=19	<=14
	Ванкомицин	30	>=15		НЕ УКАЗАНО		
S. pneumoniae	Пенициллин	См. 1 мг оксациллина			6	>=17	<=10
	Оксациллин	1	>=20		10	>=20	<=15
	Ванкомицин	30	>=17		НЕ УКАЗАНО		
	Эритромицин	15	>=21	<=15	15	>=22	<=17
P.aeruginosa	Карбенициллин	100	>=17	<=13	100	>=15	<=11
	Гентамицин	10	>=15	<=12	10	>=16	<=15
	Амикацин	30	>=17	<=14	НЕ УКАЗАНО		
	Ципрофлоксаци н	5	>=21	<=15	НЕ УКАЗАНО		
	Имипенем	10	>=16	<=13	НЕ УКАЗАНО		
	Цефтазидим	30	>=18	<=14	НЕ УКАЗАНО		

Примечания: * тип среды – Mueller Hinton agar, ** - тип среды - АГВ

Инфекционный процесс

∅ Инфекция – микробиологический и клинический феномен, характеризующийся воспалительным ответом на присутствие микроорганизмов или инвазией микроорганизмами стерильных тканей.

Bone et al., 1992

Этапы инфекционного процесса

- ∅ Адгезия микроорганизмов к эпителию клеткам хозяина.
- ∅ Инвазия микроорганизмов во внутренние среды хозяина.
- ∅ Пролиферация микроорганизмов во внутренних средах хозяина.

Факторы противоинфекционной защиты человека

- ∅ Механические (кожа, слизистые, ворсинки и др.).
- ∅ Колонизационная резистентность (нормальная микрофлора кожи, ЖКТ).
- ∅ Клеточные факторы (лейкоциты, макрофаги).
- ∅ Гуморальные факторы (лизоцим, комплемент, иммуноглобулины).
 - Против условно-патогенных микроорганизмов специфический иммунитет не вырабатывается.
 - Для включения полного клеточно-гуморального комплекса противоинфекционной защиты требуется 48-72 часа.

Характеристика инфекционного процесса



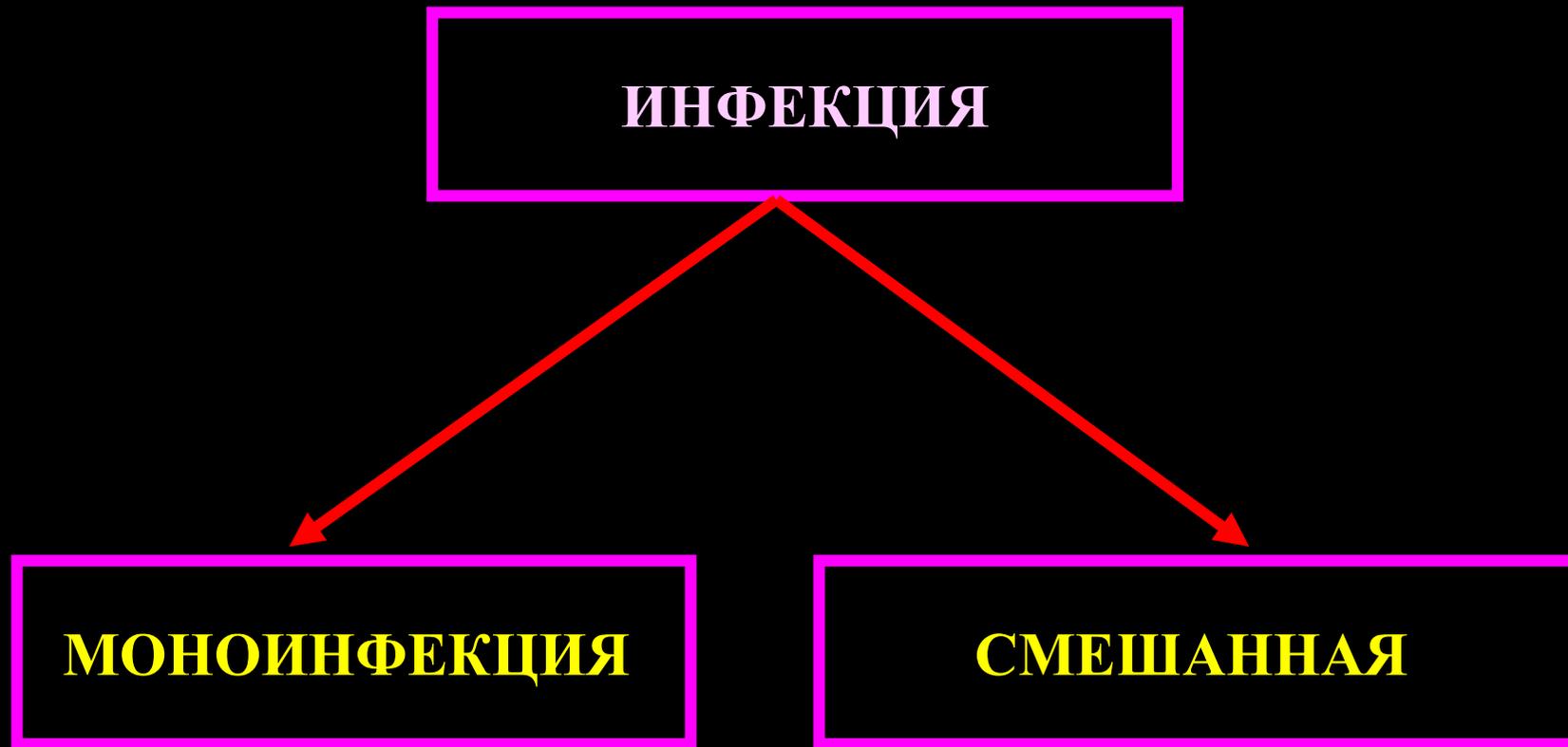
Характеристика инфекционного процесса

- Ø *Первичная инфекция* - инфекционное заболевание определенной локализации (вызванное определенным микроорганизмом), ранее не наблюдавшееся у данного больного.
- Ø *Рецидив* - вторичное инфекционное заболевание той же локализации, вызываемое тем же самым видом микроба (как правило, в течение 1-2 недель после окончания лечения).
- Ø *Повторная инфекция* - вторичное инфекционное заболевание, вызываемое другим видом микроорганизма (как правило, через 2 и более недели после окончания лечения).

Характеристика инфекционного процесса

- ∅ *Персистирование* - повторное выявление тех же микроорганизмов на фоне проводимой антибактериальной терапии или сразу после ее завершения.
- ∅ *Суперинфекция* - вторичное инфекционное заболевание той же или другой локализации, вызванное различными видами микроорганизмов, возникающее на фоне проводимой антибактериальной терапии или вскоре после ее завершения.
- ∅ *Колонизация* - обнаружение микроорганизмов до или после проведенной антибактериальной терапии при отсутствии клинических признаков инфекции.

Виды инфекционного процесса по этиологическому фактору

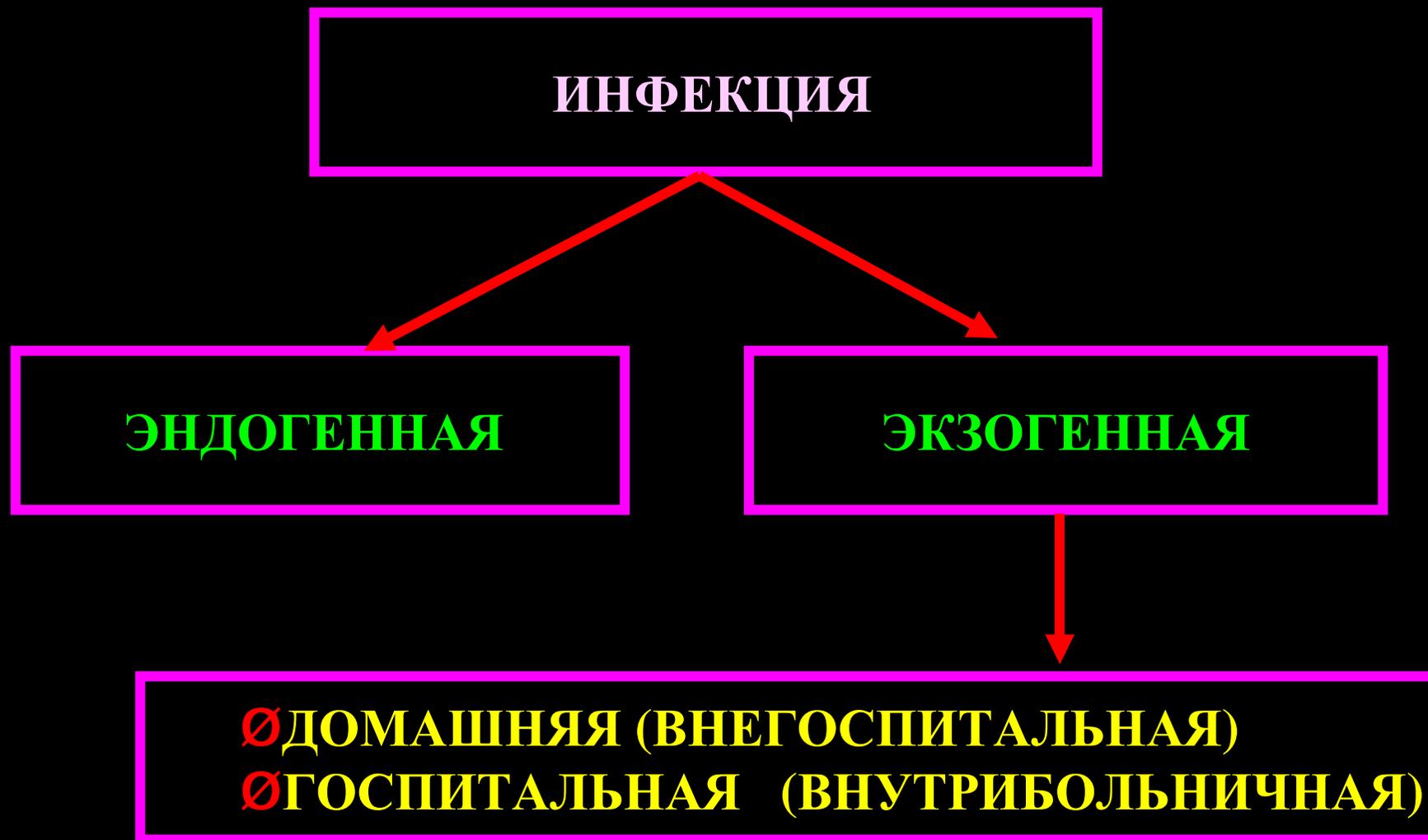


Виды инфекционного процесса по этиологическому фактору

Ø *Моноинфекция* инфекционное заболевание, вызванное одним видом микроорганизмов.

Ø *Смешанная* в возникновении инфекционного заболевания принимают участие два или более видов микроорганизмов.

Виды инфекционного процесса по источнику возникновения



Виды инфекционного процесса по источнику возникновения

- ∅ *Эндогенная инфекция* - Инфекционное заболевание, вызванное микроорганизмами, в норме колонизирующими в различных тканях организма человека (кожа, слизистые, полость рта, кишечник).
- ∅ *Экзогенная инфекция* - Инфекционное заболевание, вызванное микроорганизмами, попавшим в макроорганизм извне.
- ∅ *Домашняя инфекция* - Экзогенная инфекция, возникшая у больного вне стационара.
- ∅ *Госпитальная инфекция* - Экзогенная инфекция, вызванная госпитальными штаммами микробов; возникает у больных, находящихся в стационаре более 48 часов при условии отсутствия у них признаков инфекционного заболевания при поступлении в стационар; характеризуется устойчивостью микроорганизмов ко многим антибактериальным препаратам.

Бактериальные инфекции

Внебольничные инфекции:

- ∅ Региональное сходство.
- ∅ Предсказуемость этиологии и чувствительности возбудителей.
- ∅ Эффективность антибиотиков прогнозируема.

Госпитальные (нозокомиальные) инфекции:

- ∅ Различия между медицинскими учреждениями и лечебными отделениями.
- ∅ Этиология и чувствительность возбудителей менее предсказуемы.
- ∅ Эффективность антибиотиков варьирует.

Антимикробная терапия

- ∅ Антимикробная терапия – лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы
- ∅ Цель антимикробной терапии – эрадикация возбудителя заболевания

Отличительные особенности антибиотиков как лекарственных препаратов

- ∅ Мишень действия – микроорганизм.
- ∅ Избирательность действия на прокариотическую клетку.
- ∅ Снижение активности и эффективности со временем.

АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антимикробные препараты различаются по:

- ∅ **Происхождению;**
- ∅ **Химической структуре (например, β -лактамы имеют в своей структуре β -лактамное кольцо, макролиды - макроциклическое лактонное кольцо);**
- ∅ **Типу действия (бактериостатические препараты, и бактерицидные препараты);**
- ∅ **По механизму действия (подавляющие синтез клеточной стенки, синтез протеинов и.т.д.);**
- ∅ **Спектру активности и др.**

Антимикробные препараты

Антибиотики

∅ **Вещества биологического происхождения или продукты их химической модификации.**

Химиопрепараты

∅ **Вещества не встречающиеся в живой природе.**

АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антимикробные препараты различаются по происхождению:

- ∅ **Природные антибиотики (продукты жизнедеятельности бактерий, грибов, актиномицетов);**
- ∅ **Полусинтетические производные природных антибиотиков;**
- ∅ **Синтетические АМП, полученные в результате химического синтеза.**

АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антимикробные препараты различаются по типу действия.

- ∅ Антибиотики делят на **бактерицидные** (β -лактамы, аминогликозиды, полимиксины) и **бактериостатические** (макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол).
- ∅ В результате **бактерицидного** действия микробы гибнут, **бактериостатического** - только теряют способность делиться.
- ∅ В этом случае организм окончательно избавляется от возбудителя с помощью факторов иммунитета. Поэтому **бактерицидные антибиотики более выгодны, особенно в условиях неполноценного функционирования системы иммунитета.**

АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- ∅ *Постантибиотический эффект (ПАЭ)*, это подавление роста микроорганизмов в течение некоторого времени после снижения концентрации препарата в очаге инфекции ниже минимальной подавляющей концентрации.
- ∅ Практически все препараты проявляют *ПАЭ in vitro* в отношении чувствительных к ним грам-положительных бактерий, таких как стафилококки и стрептококки.
- ∅ Продолжительный *ПАЭ* в отношении грамотрицательных палочек наблюдается при воздействии препаратов, нарушающих синтез белка или нуклеиновых кислот (например, аминогликозиды, фторхинолоны, тетрациклины, хлорамфеникол).
- ∅ В то же время, β -лактамы практически не оказывают *ПАЭ* при воздействии на грамотрицательные палочки, исключение составляют карбапенемы (имипенем, меропенем), которые отличаются продолжительным *ПАЭ*, в первую очередь в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антимикробные препараты различаются по механизму действия

- ∅ **Нарушение синтеза клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, циклосерин);**
- ∅ **Нарушение структуры клеточных мембран (полимиксины);**
- ∅ **Ингибирование синтеза белка в рибосомах**
- ∅ **Ингибирование синтеза нуклеиновых кислот**

Мишени действия АМП

Клеточная структура	Антимикробный препарат
<i>Клеточная стенка</i>	Пенициллины
	Цефалоспорины
	Бацитрацин
	Гликопептиды
	Циклосерин
	Фосфомицин
<i>Рибосома</i>	Хлорамфеникол
	Макролиды
	Фузидиевая кислота
	Тетрациклины
	Аминогликозиды

Мишени действия АМП

Клеточная структура	Антимикробный препарат
Нуклеиновые кислоты	Хинолоны
	Рифампицин
	Нитроимидазолы
	Нитрофураны
Клеточная мембрана	Полимиксины
Синтез фолатов	Сульфаниламиды
	Диаминопиримидины

**Влияние
фармакодинамических
параметром АМП на
клинические эффекты**

При применении какого антибиотика для лечения E.coli-инфекции – А или Б прогнозируется более высокая эффективность ?

Антибиотик А

МПК = 4 мг/л

Антибиотик Б

МПК = 1 мг/л

Ответы:

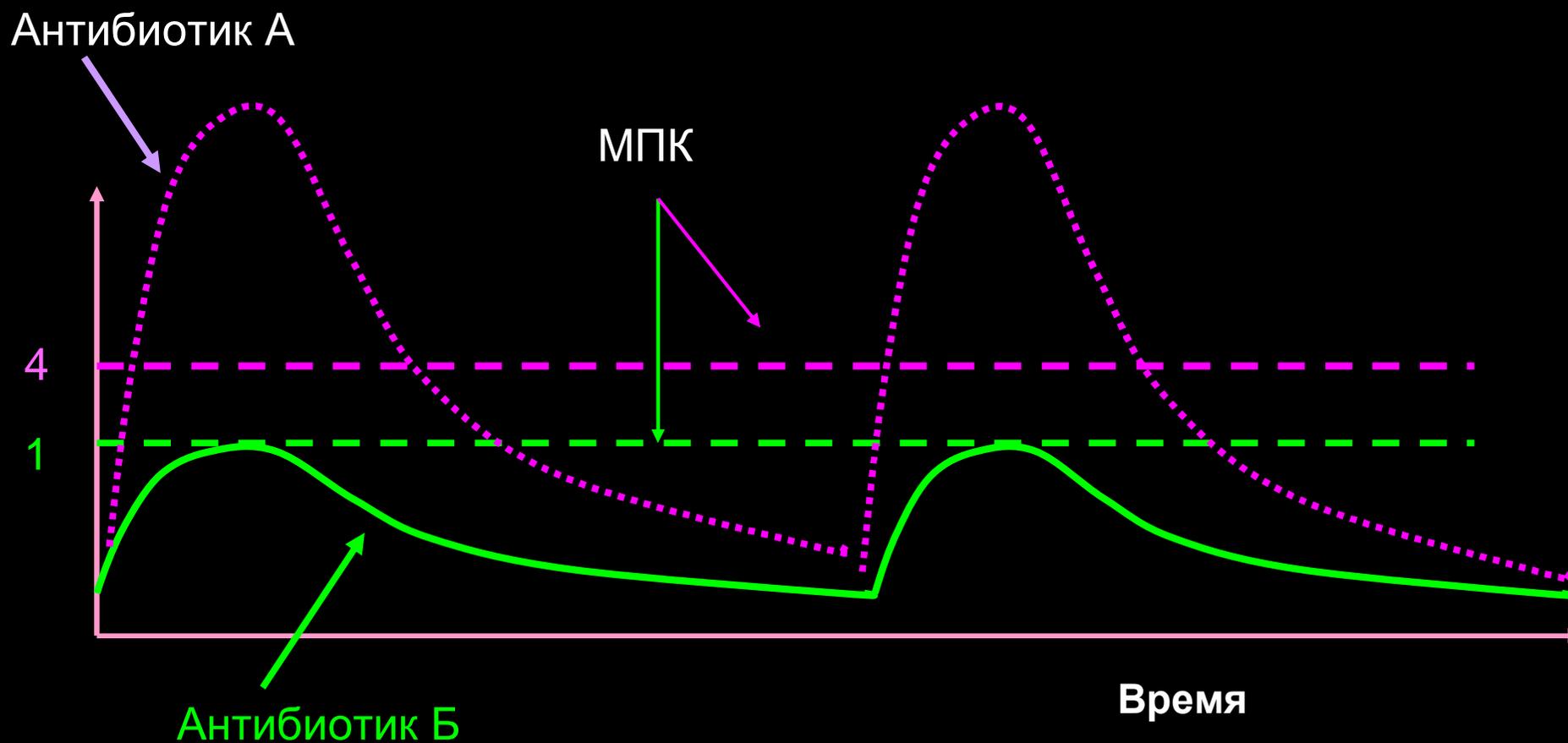
Антибиотика Б

Антибиотика А

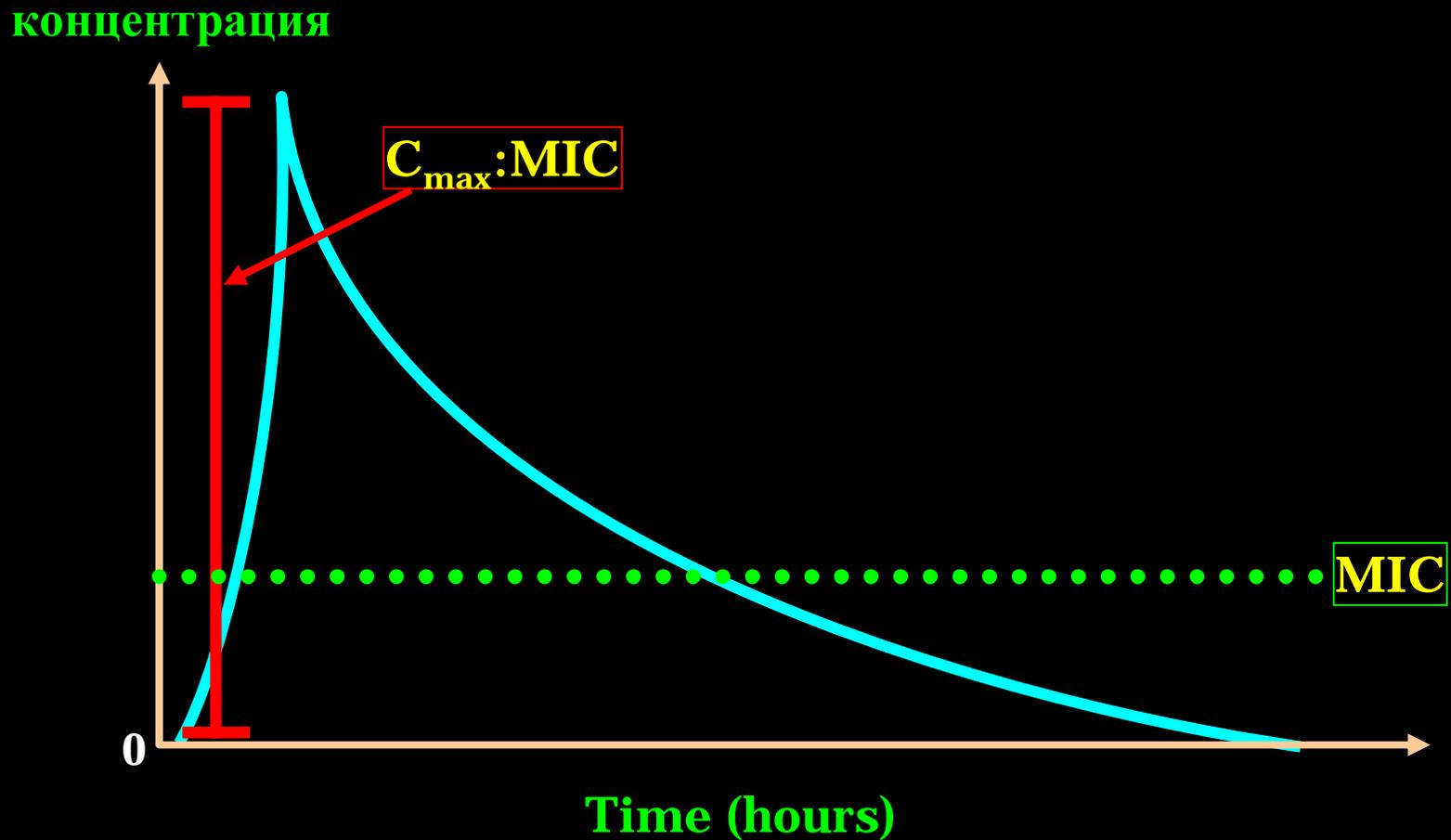
Невозможно прогнозировать

При применении какого антибиотика – А или Б прогнозируется более высокая эффективность ?

Концентрации и МПК - фармакодинамика



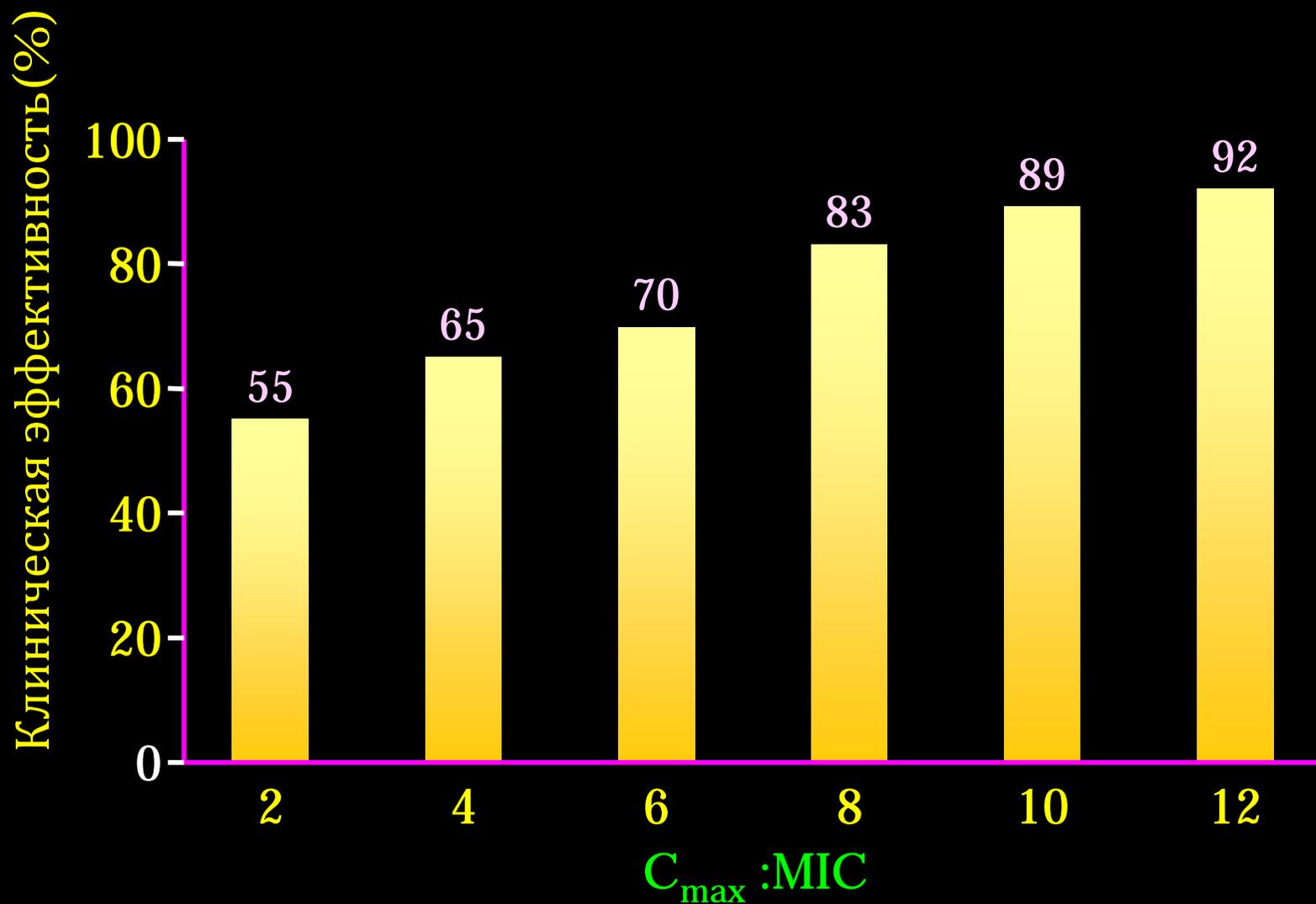
Концентрация-зависимый эффект.



C_{max} = Максимальная плазменная концентрация

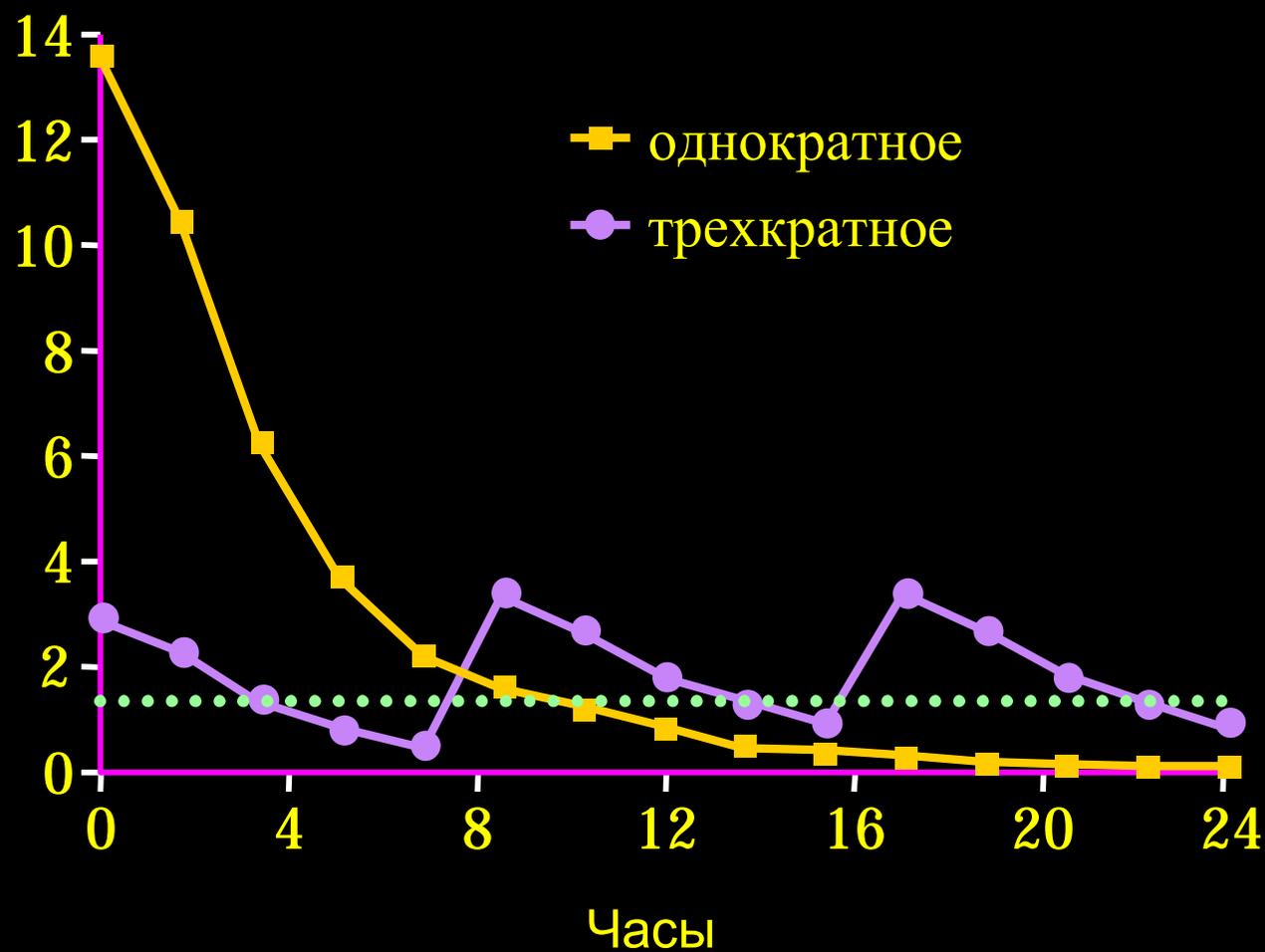
Аминогликозиды .

C_{max} /МПК и клинический результат

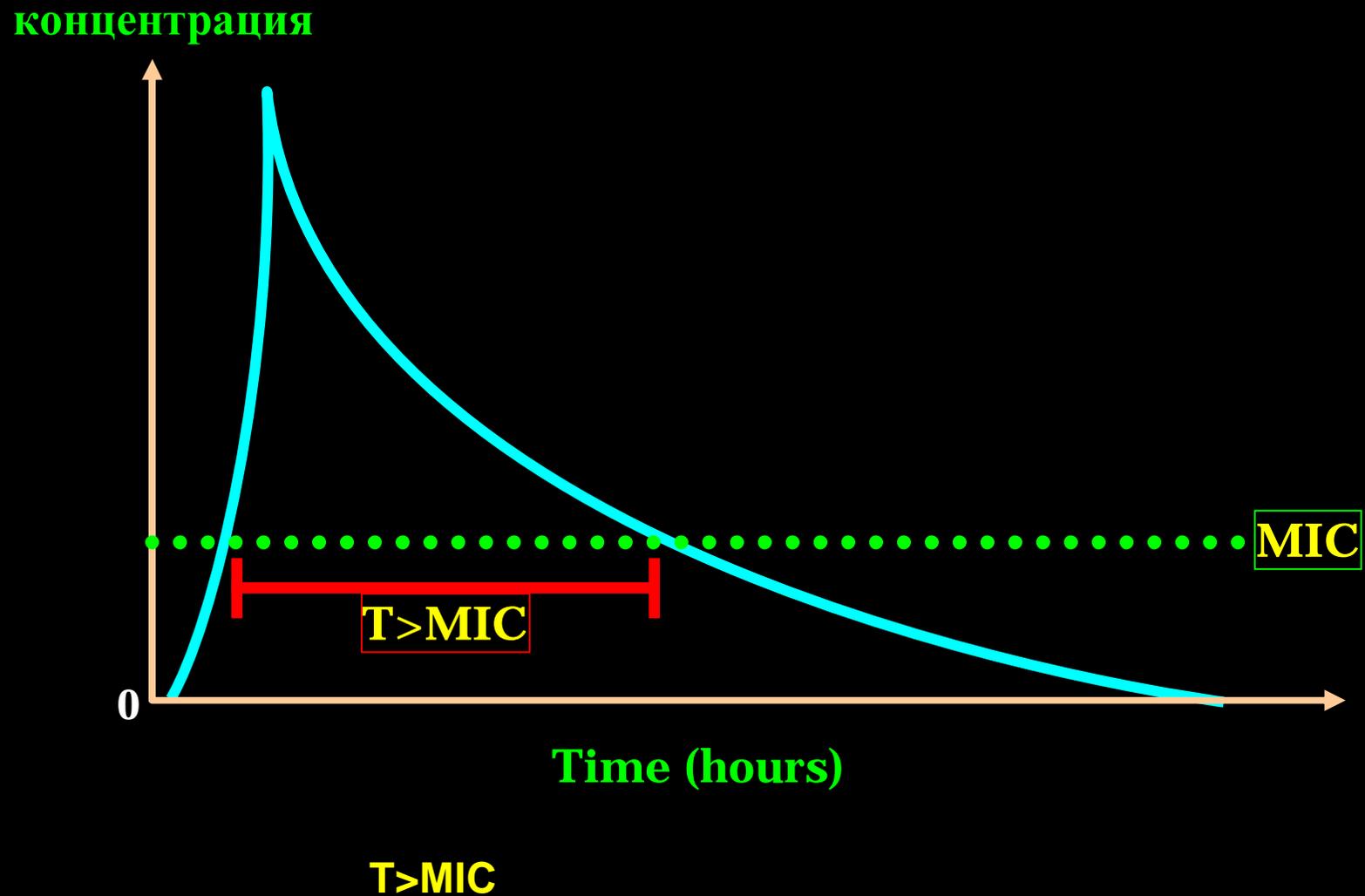


Однократное и трехкратное введение аминогликозидов

Концентрация (мкг/мл)



Время - зависимый эффект.



Увеличение соотношения $T > MIC$

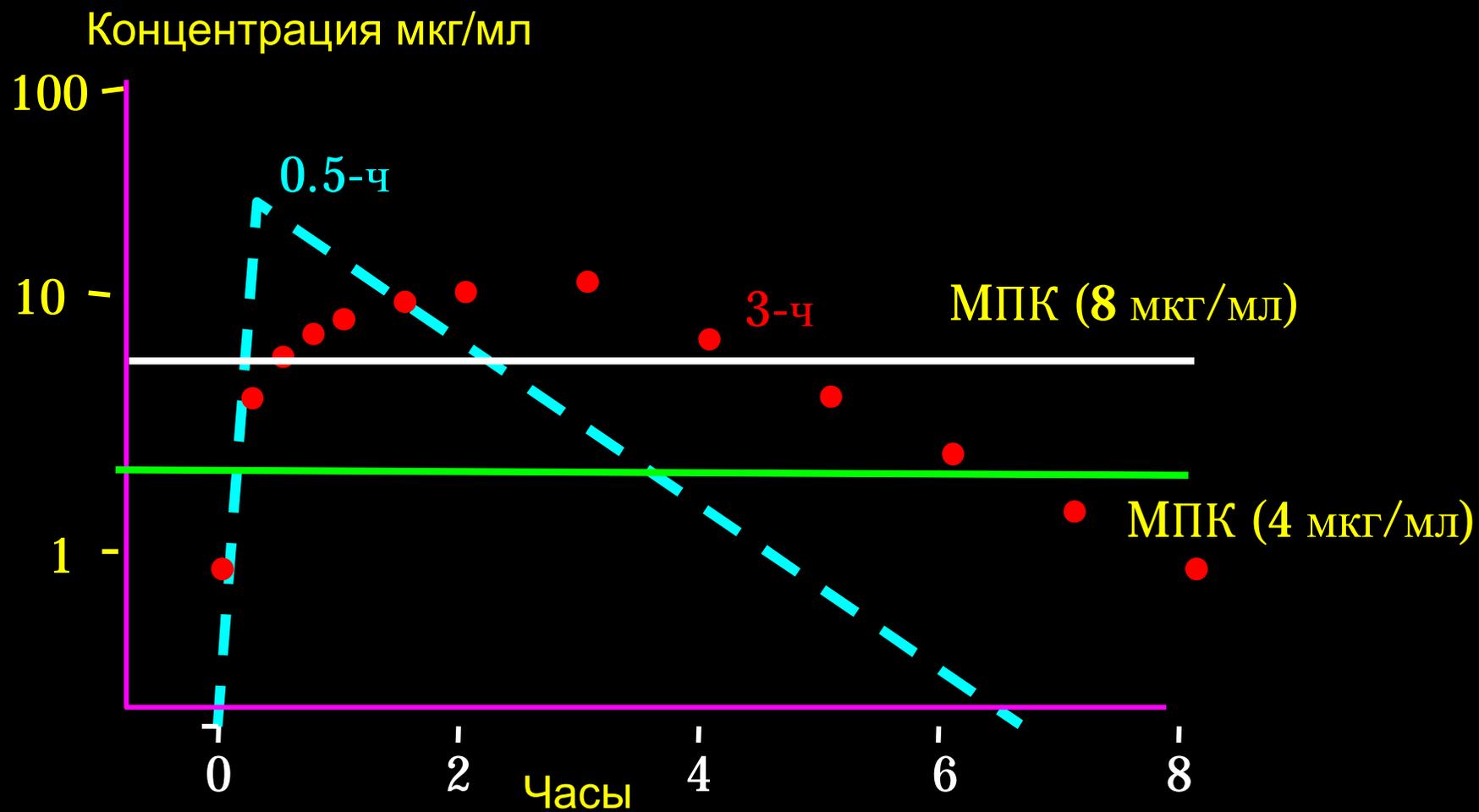
∅ **Высокая доза.**

∅ **Сокращение промежутков между введениями.**

∅ **Повышение фармакодинамического профиля внутри класса препаратов.**

∅ **Увеличение продолжительности инфузии.**

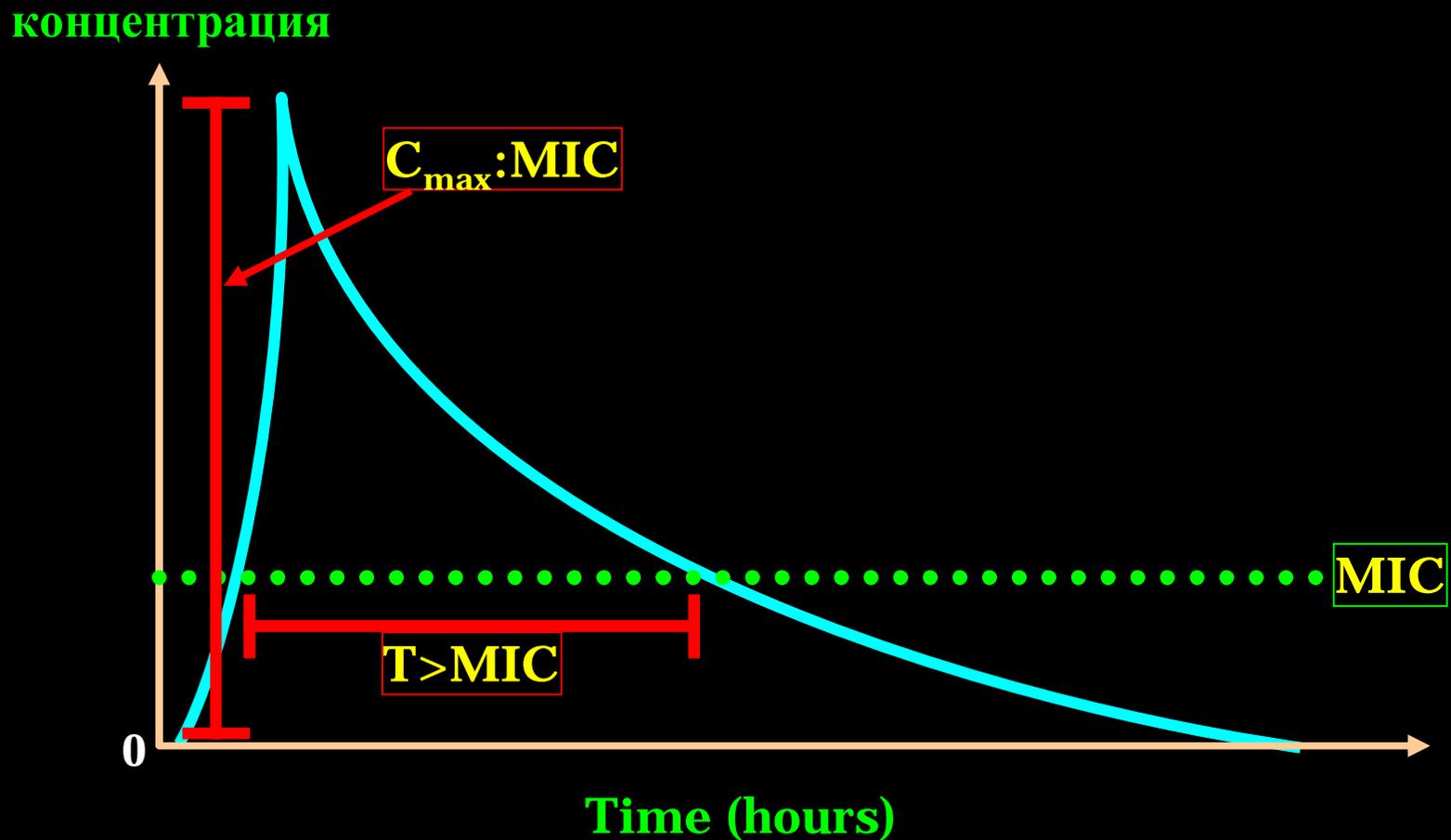
Меропенем 500мг в виде 0,5 часовой и 3-х часовой инфузии



Продленная инфузия

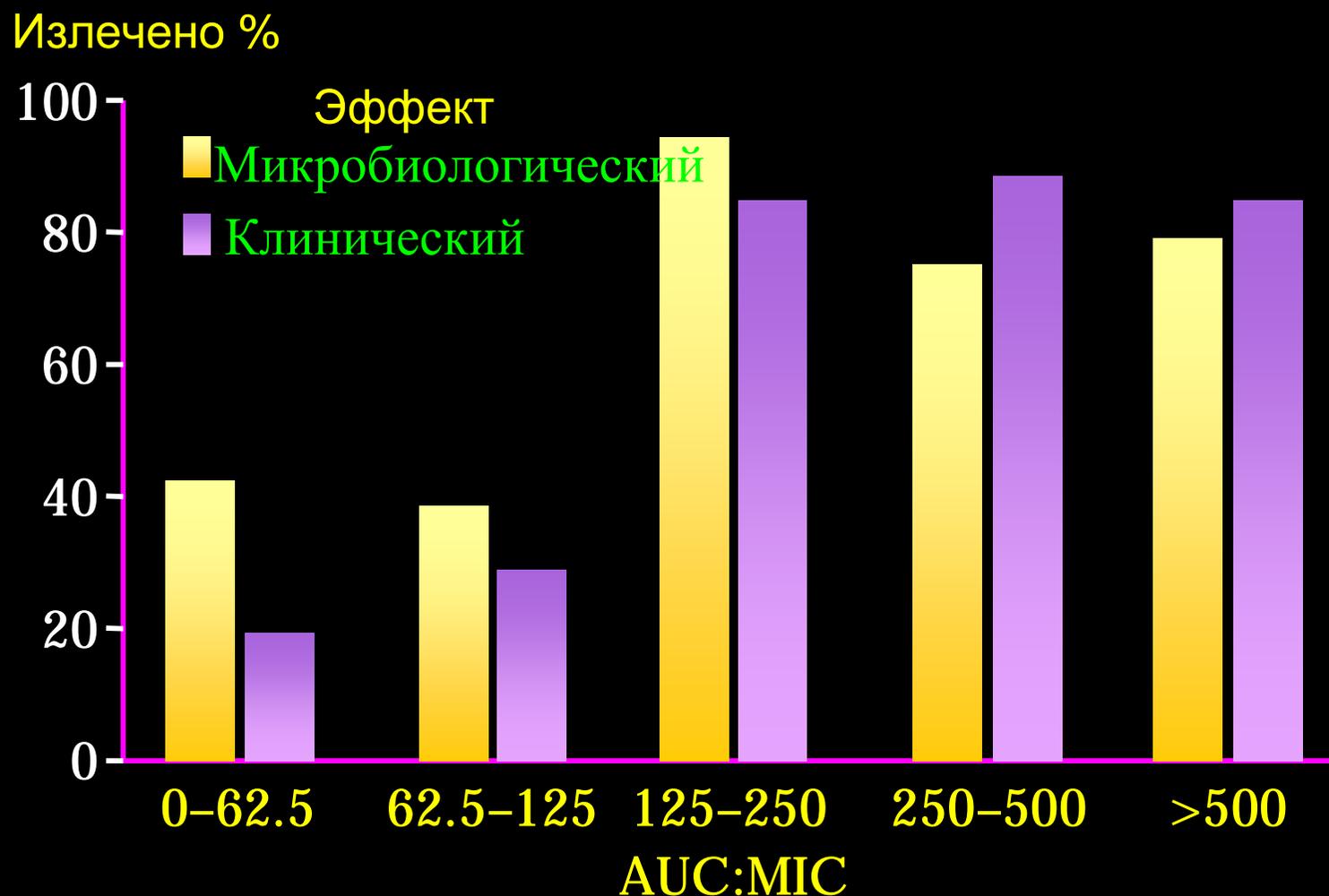
- ∅ Приводит к максимальному соотношению $T > MIC$ для препаратов с коротким периодом полужизни.
- ∅ Максимальная эффективность при сниженной дозе.
- ∅ Снижение дозы – уменьшение вероятности побочных эффектов и стоимости.

Концентрация- и время- зависимый эффект.



AUC = Площадь под кривой концентрация - время
 C_{max} = Максимальная плазменная концентрация

Фторхинолоны при нозокомиальной пневмонии: дозы и результат лечения.



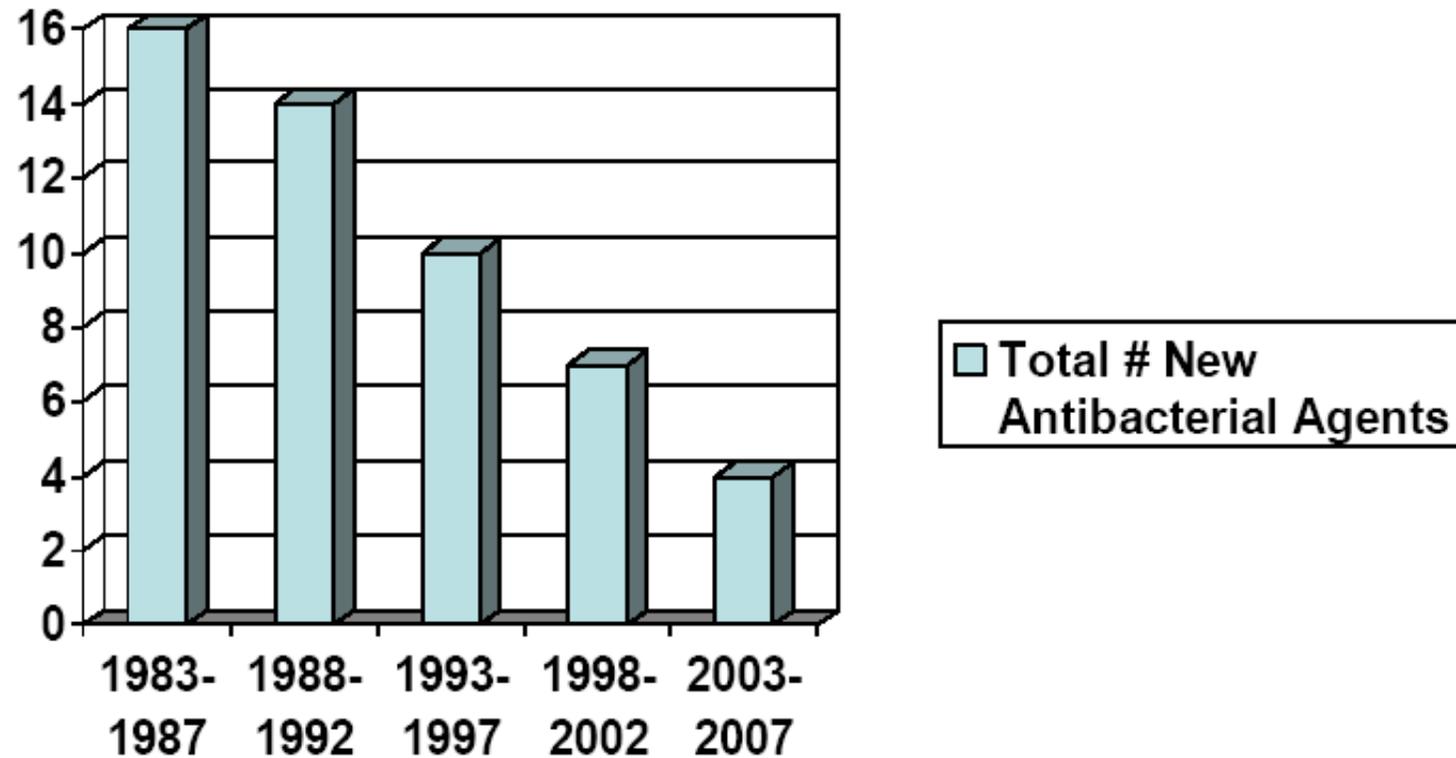
ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ/ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

	$C_{\text{макс}}/\text{МПК}$	$T > \text{МПК}$	ППК/МПК
Класс	Аминогликозиды, фторхинолоны	Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, макролиды, клиндамицин	Фторхинолоны, азитромицин, кетолиды, даптомицин, линезолид
Классификация	Концентрация- зависимый	Время-зависимый	Концентрация- и время- зависимый
Стратегия дозирования	Использовать высокие дозы	Оптимизировать длительность поддержания концентраций	Использовать высокие дозы

Современные проблемы антимикробной химиотерапии

- ∅ Рост антибиотикорезистентности в стационарах и в популяции.
- ∅ Недооценка проблемы госпитальных инфекций.
- ∅ Изменяющаяся со временем активность и эффективность антибактериальных препаратов и возрастающий «дефицит» надежных антибиотиков.
- ∅ Сложности стандартизации антимикробной терапии.
- ∅ Чрезмерное использование антибиотиков в популяции (медицина, ветеринария, сельское хоз-во, ср-ва гигиены).
- ∅ Проблемы этиологической диагностики инфекций.
- ∅ Новые и возвращающиеся инфекции.

Новые антибактериальные препараты, одобренные FDA

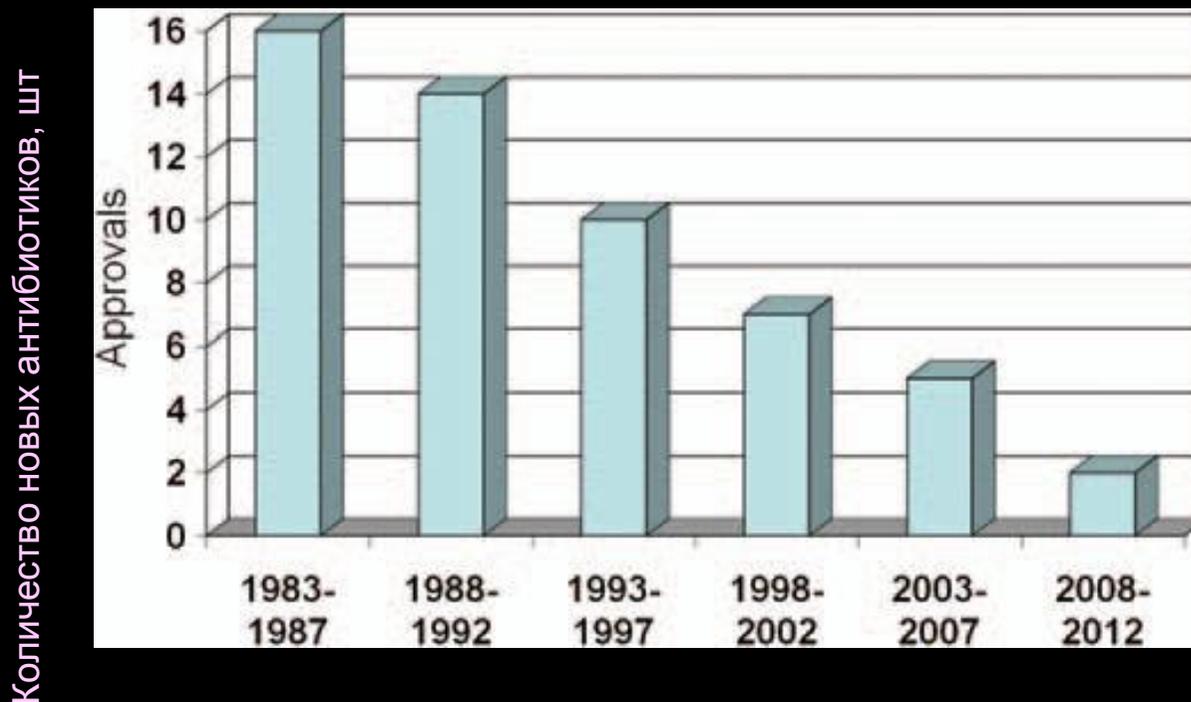


Spellberg, et. al., *CID* May 1 2004, Modified

Стагнация в разработке новых антибиотиков

Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE?

Количество новых системных антибактериальных препаратов, одобренных FDA US 1983–2012



Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK Jr, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, Murray BE, Bonomo RA, Gilbert D; Infectious Diseases Society of America. 10 x '20 Progress-development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2013 Jun;56(12):1685-94.

Ø Идите и делайте! Вы всегда успеете оправдаться позже.

Грейс Хоппер, контр-адмирал ВМС США