

1 МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
Кафедра госпитальной терапии №2

Дисциплина по выбору

«Антибиотики и антимикробная терапия»

106 часов

2019/20 учебный год

1 МГМУ им. И.М.Сеченова
Кафедра госпитальной терапии №2

Дисциплина по выбору

«Антибиотики и антимикробная терапия»

Тема 1

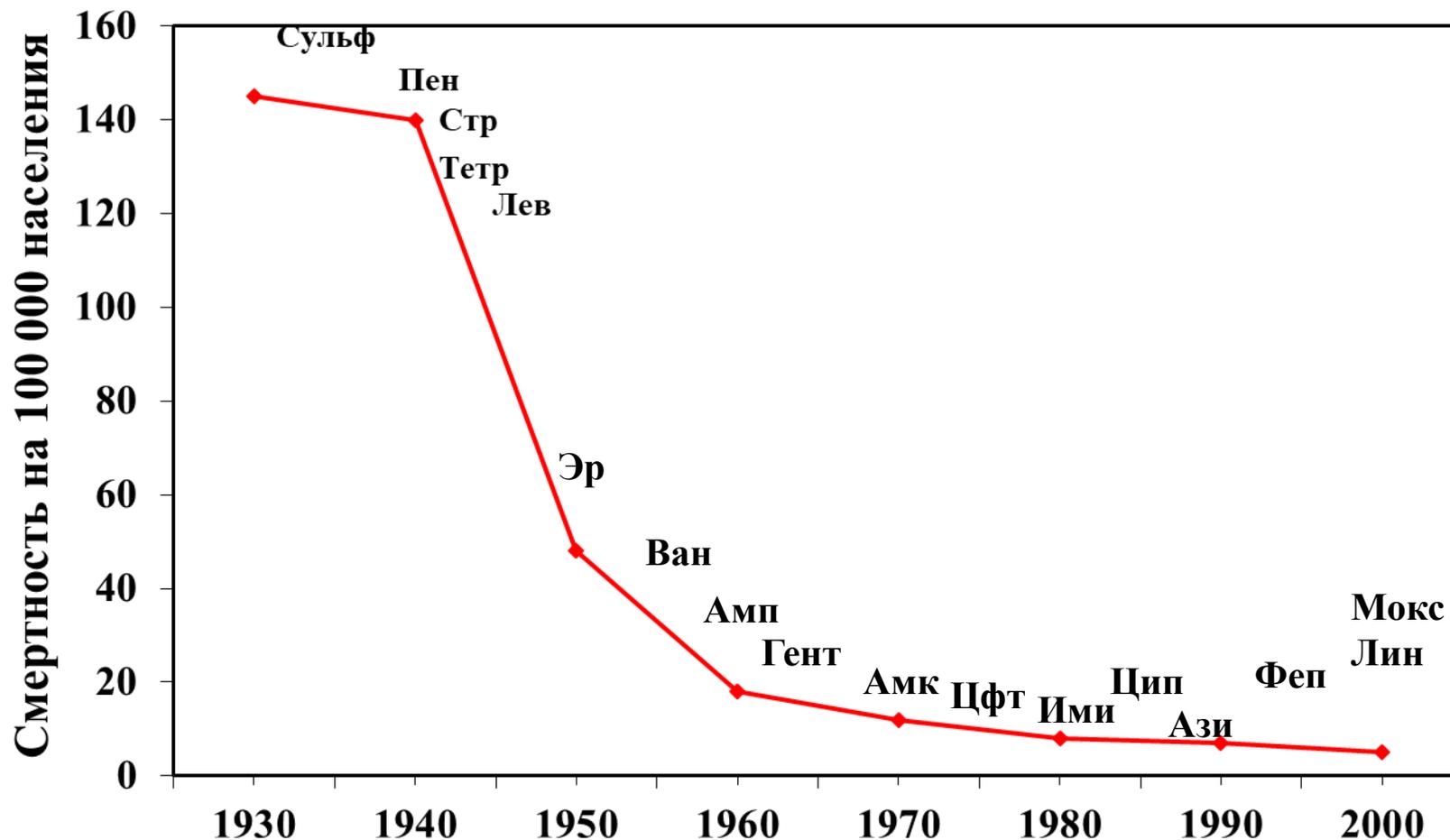
Основы антимикробной терапии

Яковлев С.В., профессор

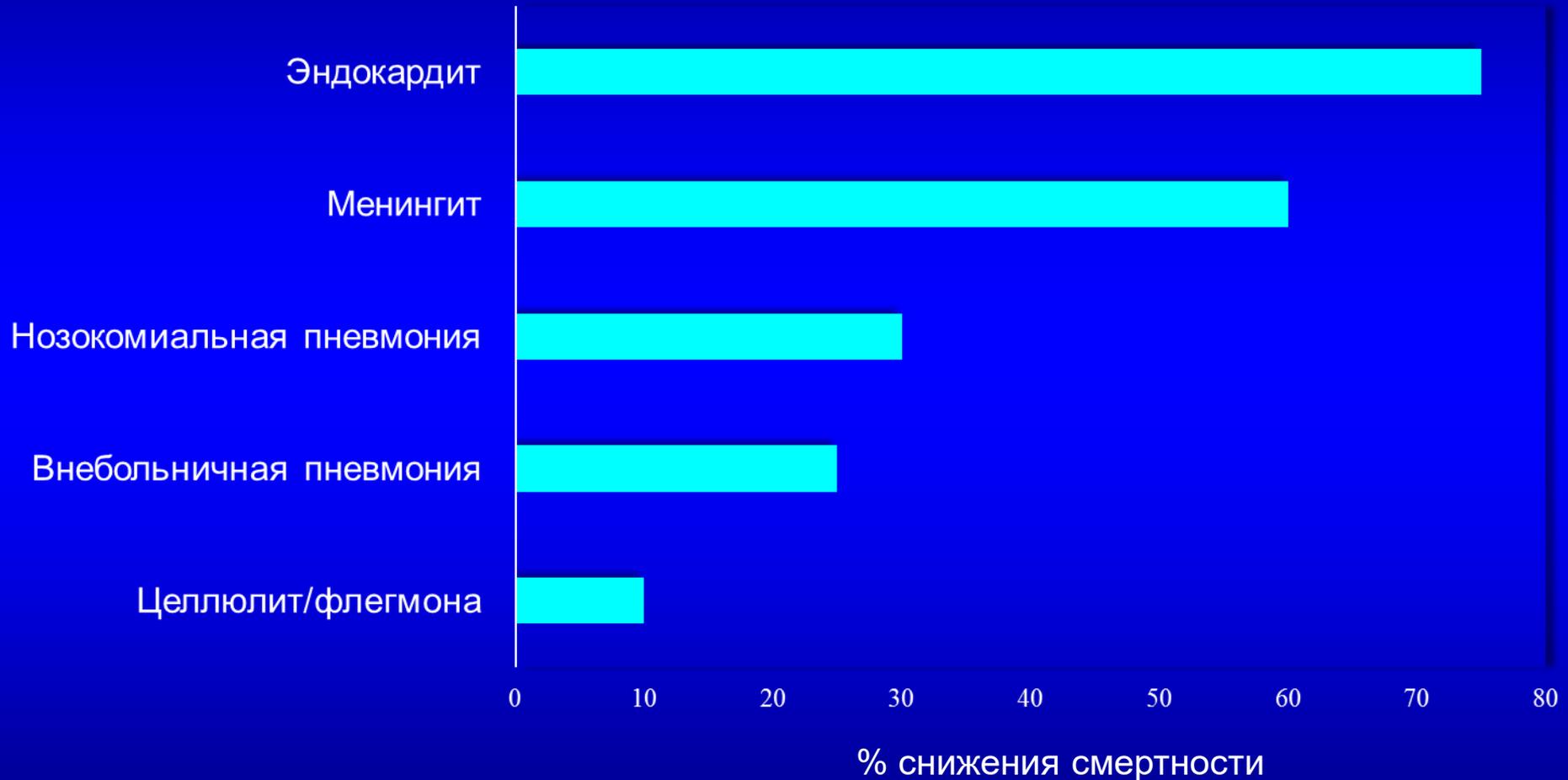
Человек – микроб - антибиотик

- Инфекции имели важнейшую роль в эволюции человека как фактор естественного отбора
- Эволюционное развитие микробов направлено в сторону снижения их вирулентности и повреждающего действия на организм хозяина
- Изобретение антибиотиков в середине XX века явилось революционным прорывом в медицине – инфекционные заболевания стали излечимыми, что привело к снижению смертности от инфекций и увеличению продолжительности жизни
- Инфекции остаются ведущей причиной смертности населения земли
- Антибиотики – мощное биологическое оружие, приводящее к серьезным нарушениям биоценоза на микро- и макроэкологическом уровне

Антибиотики и смертность от инфекционных болезней в развитых странах [P. Periti, 1997]



Консервативная оценка абсолютного снижения смертности от инфекций в результате применения антибиотиков



Spellberg B, et al. Clin Infect Dis 2011, 52(S5):S397–S428.

Цена, которую мы платим за антибиотикорезистентность

- В мире около **700000** человек ежегодно умирают от MDR инфекций
[\[https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/en/\]](https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/en/)
- При сохранении тенденций распространения антибиотикорезистентности к 2050 году около **10 млн** человек в мире ежегодно будут умирать от инфекций, вызванных полирезистентными бактериями; смертность от инфекций превысит смертность от рака. Это приведет к уменьшению валового внутреннего продукта на 2-3,5%

[J. O'Neill. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations, UK, 2014]

Тревожные факты об антибиотиках

- Глобализация антибиотикорезистентности в XXI веке
- В ЕС 25000 смертей ежегодно связаны с антибиотикорезистентностью – €1,5 млрд дополнительных затрат [ECDC/EMA, 2009]
- В США 23000 смертей ежегодно связаны с устойчивыми микробами - \$ 20 млрд прямых затрат [CDC 2013]
- Нозокомиальные и внебольничные возбудители – угроза эффективной антибиотикотерапии [CDC, WHO]

Klebsiella pneumoniae

Acinetobacter baumannii

MRSA

Pseudomonas aeruginosa

Streptococcus pneumoniae

Escherichia coli

Neisseria gonorrhoeae

Mycobacterium tuberculosis

- Антибиотики – невозполнимый ресурс человечества

КТО ВИНОВАТ?

Причина – **избыточное и бесконтрольное использование антибиотиков везде, не только в медицине** (более 50% антибиотиков в мире используются не в медицине)

ИСТОЧНИКИ УСТОЙЧИВЫХ БАКТЕРИЙ

Применение
антибиотиков
в медицине



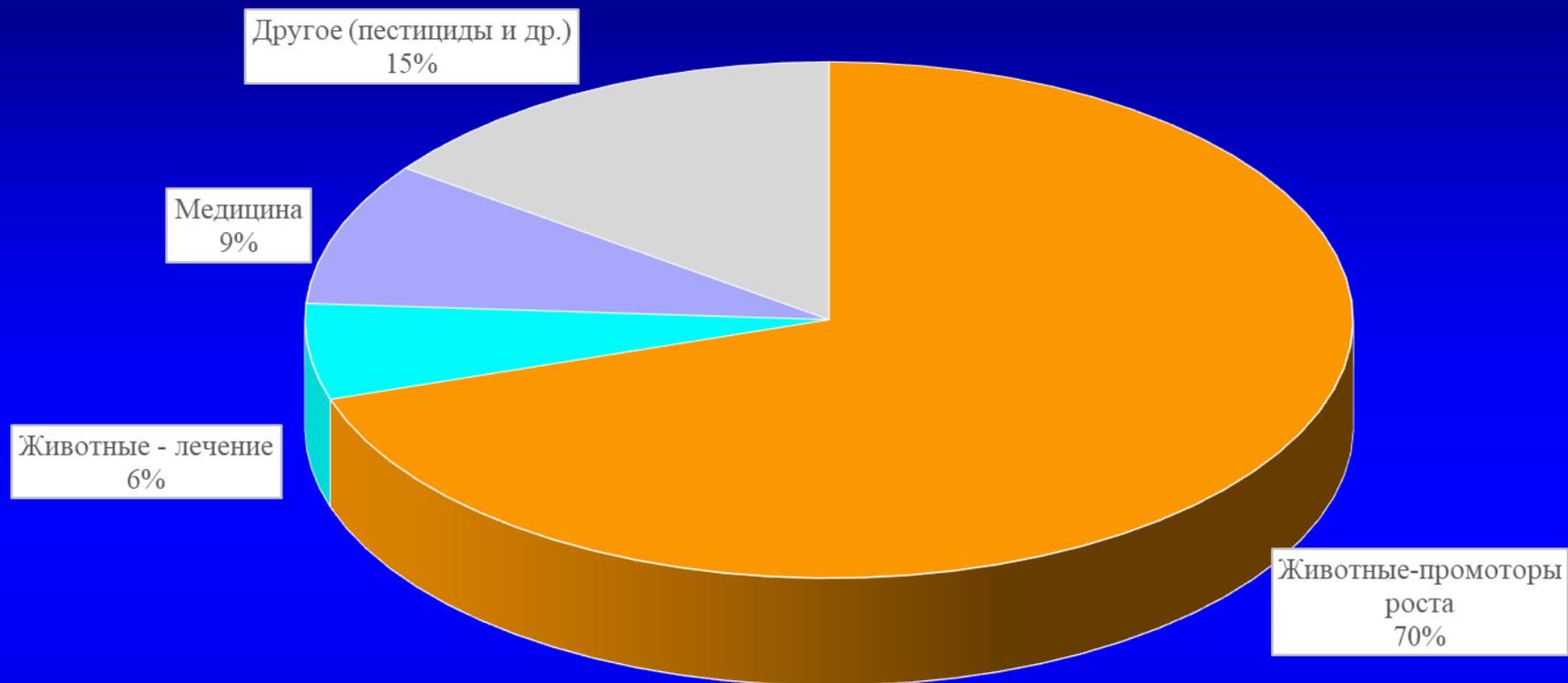
Амбулаторная практика
Стационар
Самолечение

Применение
антибиотиков
в ветеринарии

Применение
антибиотиков
в агроиндустрии

Антибиотики во
внешней среде
(вода, почва)

Использование производимых антибиотиков в мире

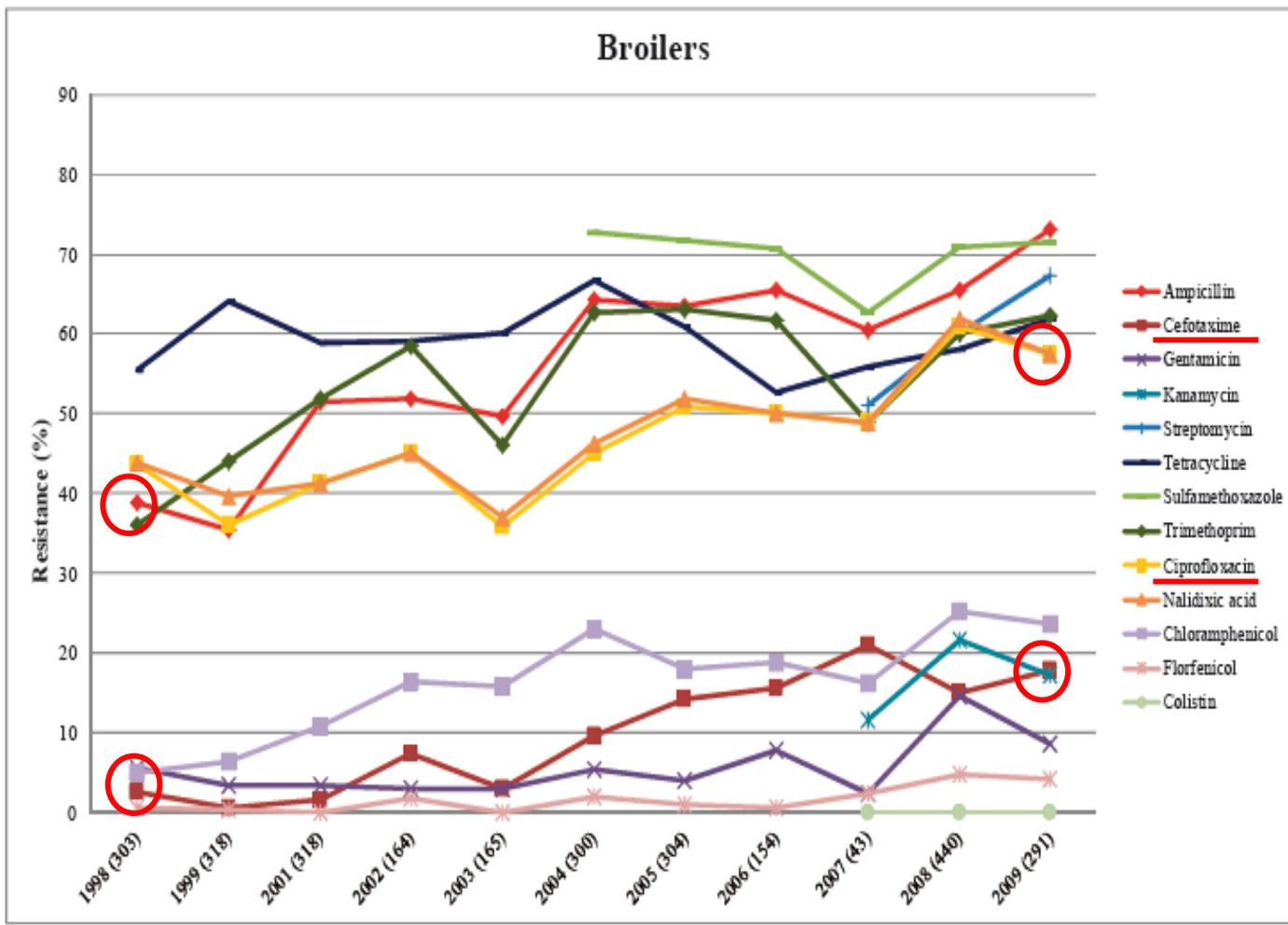


Антибиотики в агроиндустрии:

- У здоровых животных
- Те же классы антибиотиков что и в медицине
- Практически постоянное применение
- Низкие дозы
- Нет очистки сточных вод

Появление антибиотико-устойчивых бактерий

Динамика устойчивости к антибиотикам кишечной палочки, выделенной у бройлеров в Нидерландах, с 1998 по 2009 г.г.



В Нидерландах в 2009 году в агроиндустрии было использовано 510000 кг антибиотиков

За 10 лет устойчивость кишечной палочки у бройлеров к фторхинолонам увеличилась на 35% (с 43 до 58%), а к цефалоспорином – с 2 до 19% (в 10 раз !!!)

Динамика устойчивости к антибиотикам кишечной палочки, выделенной у бройлеров в Нидерландах, с 1998 по 2009 г.г.

С 2000 по 2014 год устойчивость урогенитальной кишечной палочки (вызывающий цистит и пиелонефрит у человека) к фторхинолонам увеличилась с 2 до 25%.

Европейское общество урологов с 2015 года не рекомендует фторхинолоны в первой линии терапии острого цистита и пиелонефрита

В Нидерландах в 2009 году в агроиндустрии было использовано 510000 кг антибиотиков

За 10 лет устойчивость кишечной палочки у бройлеров к фторхинолонам увеличилась на 35% (с 43 до 58%), а к цефалоспорином – с 2 до 19% (в 10 раз !!!)

Прием антибиотиков – фактор риска избыточной массы тела у детей

- У детей, получавших в первые два года жизни антибиотики широкого спектра (цефалоспорины, макролиды), ожирение развивается достоверно чаще по сравнению с детьми, не получавшими антибиотики или получавшими антибиотики узкого спектра (пенициллин, амоксициллин)

Значение антибиотикорезистентности для медицины

- ❑ Проблема безопасности пациентов в стационарах, прежде всего, в реанимации и хирургии

- ❑ Антибиотикорезистентность представляет непосредственную угрозу высоким технологиям в медицине
 - ❑ Трансплантация костного мозга
 - ❑ Трансплантация печени, почки, сердца
 - ❑ Имплантация суставов
 - ❑ Операции на сердце и сосудах

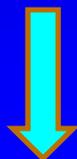
- ❑ Внебольничные возбудители более вирулентные
 - ❑ Прогнозируется рост летальности при инвазивных пневмококковых инфекциях
 - ❑ Гонорея – неизлечимая болезнь в будущем?

Решение проблемы

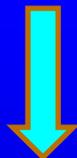
- Улучшение знаний врачей об антибиотиках
- Уменьшение глобального потребления антибиотиков
- Информирование населения об опасности бесконтрольного лечения антибиотиками
- Рационализация использования антибиотиков в амбулаторной практике и в стационаре

Стратегические вопросы рационального применения АМП в амбулаторной практике: уменьшение использования антибиотиков

Потребление АБП



Рост антибиотикорезистентности



Снижение эффективности АБТ

Место антибиотиков в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей

Заболевания	% бактериальных возбудителей	Показания для АБТ
Пневмония	100	Обязательно
Обострение ХБ/ХОБЛ	>80	Обязательно
О. средний отит	20-50	Возможно
О. тонзиллит	20-30	Возможно
О. риносинусит	10-30	Возможно
О. бронхит	5-10	?*
О. фарингит	0	Не показано
О. ларинготрахеит	0	Не показано
ОРВИ	0	Не показано

* Назначение антибиотиков возможно в группе риска:

- Возраст > 65 лет + ко-морбидность
- Бронхообструкция, требующая применение бронхолитиков
- ЧСС > 100 в мин и/или $SpO_2 < 88\%$ и/или ЧД > 30 в мин.
- Длительность лихорадки > 5 дней

Назначение антибиотика:

-  Обязательно
-  Возможно
-  Не показано

Примеры избыточного назначения антибиотиков в амбулаторной практике

- ОРВИ
- Острый фарингит
- Острый ларингит
- Ринит
- Диарея
- Бактериурия
- Выделение микробов с поверхностей язв, пролежней
- Выделение клинически малозначимых микробов из нестерильных локусов
 - *S.aureus* из миндалин, *Streptococci viridans* из мокроты

Типичные сценарии

- **Врач терапевт в поликлинике:**
 - У пациента простуда, температура и кашель. Времени разбираться нет. Назначу антибиотик – хуже не будет.
- **Педиатр:**
 - У ребенка температура и сопли. Это – вирусная инфекция. Мама настаивает на антибиотике. Назначу, а иначе будет жалоба. Хуже ребенку не будет.
- **Мужчина 45 лет:**
 - Утром проснулся – тело ломит, насморк, кашель. Чувствую себя паршиво, но на работу надо – важная встреча. Надо побыстрее поправиться, придется пить антибиотик. Зачем к врачу? Я что неграмотный? Есть же интернет – там все есть.
- **Девушка 18 лет:**
 - Надо в институт, но опять беда – цистит. Забегу к подруге. Она сказала, что недавно принимала чудесный антибиотик – быстро помогло. Вроде у нее остался.

И это, к сожалению, типичные истории

- Женщина 48 лет, ранее здоровая, госпитализирована по СМП. Заболела 4 дня назад – периодически боли в животе и диарея, тошнота. Амбулаторно принимала анальгин, но-шпу, метеоспазмил, ципрофлоксацин.
- При поступлении диагностирован острый живот. Операция: гангренозный перфоративный аппендицит, перитонит. Аппендэктомия, санация и дренирование брюшной полости. Антибиотикотерапия.
- Состояние больной прогрессивно ухудшалось. Из брюшной полости выделена Клебсиелла, устойчивая ко всем антибиотикам. Различные схемы лечения из 3-4 антибиотиков были без эффекта. Через 5 дней пациентка умерла от сепсиса.
- Уточнение анамнеза: в последний год два раза принимала антибиотики по поводу простуды.

Вирусные инфекции ВДП – фарингит, ринит, ларингит, трахеит

- Эффективность антибиотиков = эффекту плацебо
- Антибиотики не предотвращают развитие бактериальной суперинфекции [Ball P. JAC 2002;49:31. Snow V. Ann Int Med 2001;134:487]
- Эффективных противовирусных средств для ОРВИ нет
 - Грипп: озельтамивир, занамивир
- Адекватная патогенетическая и симптоматическая терапия ускоряет ликвидацию симптомов и уменьшает частоту назначения антибиотиков
 - Парацетамол (анальгезирующее, жаропонижающее)
 - Ибупрофен (противовоспалительное, жаропонижающее)
 - Муколитики: ацетилцистеин, карбоцистеин
 - Назальные деконгестант и кортикостероид при риносинусите

ЧТО ТАКОЕ АНТИБИОТИКИ?

- ❑ **Антибиотики** – лекарственные средства природного или синтетического происхождения, вызывающие гибель бактерий или подавляющие их рост и размножение
- ❑ **Антибиотики** обладают избирательным действием на бактерии (прокариотическую клетку)
- ❑ **Антибиотики** – мощное биологическое оружие, приводящее к серьезным нарушениям биоценоза на микро- и макроэкологическом уровне
- ❑ **Антибиотики** не влияют на иммунную систему человека
- ❑ **Антибиотики** не умеют снижать температуру, подавлять кашель и боли в горле, уменьшать лейкоциты в крови и СОЭ

Вы знаете как правильно принимать антибиотик?

- Строго по назначению врача
- Какой антибиотик выбрать в аптеке?
 - Дешевая упаковка не значит дешевое лечение
 - Антибиотик в диспергируемых таблетках на 25% лучше всасывается и на 40% меньше вероятность диареи
 - Обратите внимание на срок годности
- Внимательно прочитайте инструкцию (и между строк)
 - Противопоказания, меры предосторожности
 - До еды или после (или вместо)
 - Побочные эффекты
 - Условия хранения
- Антибиотик надо принимать строго по часам (± 30 мин)
 - Что делать если пропустили дневную дозу?
- Курс лечения нельзя сокращать

Антибиотики могут быть опасными...

- Амоксициллин/клавуланат
 - Частая диарея (если не диспергируемые таблетки)
 - Холестатический гепатит – нельзя при заболеваниях печени и желчного пузыря
- Фторхинолоны – ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин (нет в продаже оригинального)
 - ЦНС – нарушение памяти, делирий, нервозность, агитация, дезориентация, нарушение внимания. Можно за руль?
 - Риск тяжелых нарушений ритма сердца и даже внезапной смерти - QT
 - Риск разрыва сухожилий во время лечения и 1 мес после – нельзя бегать и отложить фитнес
 - Фототоксичность – не загорать, прикрывать лицо на солнце
- Макролиды – азитромицин, кларитромицин
 - Риск тяжелых нарушений ритма сердца и даже внезапной смерти - QT
 - Поражение печени
 - более безопасный джозамицин

Антибиотики могут быть опасными...

ВОЗ рекомендует амоксициллин для всех острых бактериальных респираторных инфекций (пневмония, бронхит, гайморит, средний отит, ангина)

Как эффективный и самый безопасный и не вызывающий селекцию устойчивых микробов

WHO, Model List of Essential Medicines, March 2017

Что рекомендуют в поликлинике и аптеке принимать вместе с антибиотиками? Для повышения эффективности и безопасности лечения

Пробиотики

Пребиотики

Ферменты

Витамины



Лактобактерии
Бифидобактерии
Энтерококки

Информация из рекламного проспекта...

... Все это наглядно доказывает, что пить пробиотики для предупреждения антибиотик-ассоциированной диареи просто необходимо. В противном случае пациенту грозят понос или запор, вздутие, тошнота и болевые ощущения в области живота.

Важно! Микробиоценоз может восстановиться и самостоятельно после отмены антибиотикотерапии. Однако этот процесс не быстрый и зависит от иммунитета человека. Поэтому не стоит пренебрегать советом врачей и экономить на своем здоровье. Лучше пропить курс пробиотиков, чтобы после основного инфекционного заболевания не лечить еще и дисбактериоз.

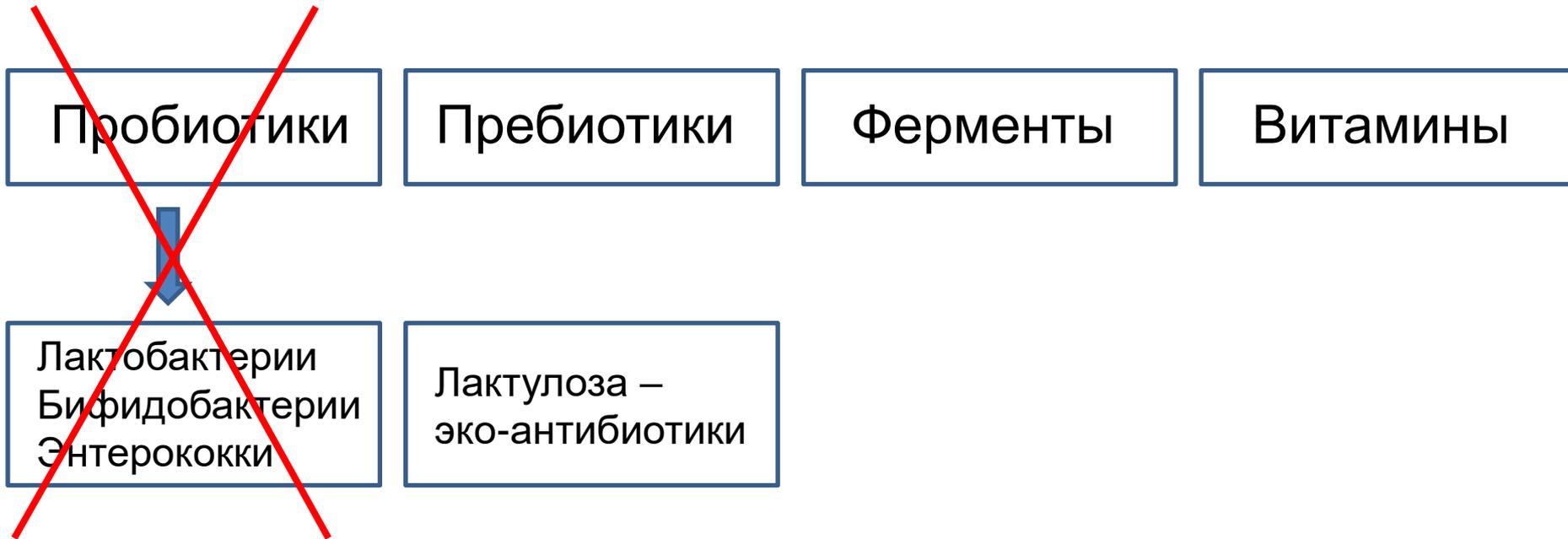
<https://proantibiotik.ru/vzroslym/pri-priyome-antibiotikov-lekarstvo-podderzhivayushhee-mikrofloru-kishechnika>

NB! Пробиотические микроорганизмы высокочувствительны к пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам

NB!! Лакто- и бифидобактерии не являются доминирующими микроорганизмами нормальной микрофлоры кишки и составляют от 1 до 5% кишечной микробиоты человека

Что рекомендуют в поликлинике и аптеке принимать вместе с антибиотиками? Для повышения эффективности и безопасности лечения

Не доказано !



**Опасно для
беременных
и лиц с
нарушенным
иммунитетом**

Экоклав® (Ecoslav®)

Действующее вещество:

Амоксициллин + Клавулановая кислота* (Amoxicillin + Clavulanic acid*)

Состав и форма выпуска

Порошок для приготовления суспензии
для приема внутрь 5 мл готовой суспензии

амоксициллина тригидрат (в пересчете
на амоксициллин) 125 мг

калия клавуланат (в пересчете на
клавулановую кислоту) 31,25 мг

вспомогательные вещества: лактулоза
(200 мг); аспартам; кремния диоксид
коллоидный (аэросил); камедь
ксантановая; кросповидон (коллидон CL-
M); лимонной кислоты моногидрат;
натрия цитрата дигидрат; натрия
бензоат; тальк; маннитол (маннит);
ароматизатор апельсиновый

Что рекомендуют в поликлинике и аптеке принимать вместе с антибиотиками? Для повышения эффективности и безопасности лечения

Не доказано !

~~Пробиотики~~



~~Лактобактерии
Бифидобактерии
Энтерококки~~

Это обман !

~~Пребиотики~~

~~Лактулоза –
эко-антибиотики~~

Ферменты

Вобэнзим

Витамины

**Опасно для
беременных
и лиц с
нарушенным
иммунитетом**

Информация из рекламного проспекта...

Как с помощью Вобэнзима усилить действие антибиотиков?

Повысить иммунитет, разрушить «биопленки» микроорганизмов, повысить эффективность антибиотиков в очаге воспаления и уменьшить их побочное действие (аллергические реакции, угнетение иммунитета, дисбактериоз и др.) помогут препараты системного воздействия на организм природного происхождения, таких, как энзимы (ферменты). Протеолитические энзимы, входящие в состав препаратов ВОБЭНЗИМ и ФЛОГЕНЗИМ существенно повышают эффективность антибиотикотерапии.

Каким образом энзимы противостоят инфекции?

- Нарушают рост микробных колоний и биопленок
- Прерывают передачу факторов резистентности биопленок
- Улучшают проникновение антибиотиков в микробные колонии
- Уменьшают нежелательные эффекты антибиотиков
- Способствуют восстановлению микробиоценоза кишечника

Антибиотики + Вобэнзим – двойной удар по инфекции!

<http://wobenzym.com.ua/effektivnoe-lechenie-antibiotikami/>

Вобэнзим - состав

- Панкреатин
 - Трипсин
 - Липаза
 - Амилаза
 - Химотрипсин
- } пищеварительные ферменты
- Рутозид – относится к группе витамина Р
 - Папаин – протеолитический фермент, используют для замедления роста волос после эпиляции
 - Бромелаин – из плодов ананаса. Используется в пищевой промышленности для размягчения мяса при приготовлении колбас

Что рекомендуют в поликлинике и аптеке принимать вместе с антибиотиками? Для повышения эффективности и безопасности лечения

Не доказано !

~~Пробиотики~~



~~Лактобактерии
Бифидобактерии
Энтерококки~~

Это обман !

~~Пребиотики~~

~~Лактулоза –
эко-антибиотики~~

Это обман !

~~Ферменты~~

~~Вобэнзим~~

Это не эффективно

~~Витамины~~

**Опасно для
беременных
и лиц с
нарушенным
иммунитетом**

Аксиомы антимикробной терапии

- Показанием к назначению антибактериальных средств является документированная бактериальная инфекция, а не лихорадка или другие признаки ССВР
- Антибактериальные средства не следует назначать в качестве жаропонижающих, диагностических, противокашлевых средств
- Антибиотики не эффективны при вирусных инфекциях
- Назначение пробиотиков, пребиотиков, антифунгальных средств, антигистаминных препаратов вместе с антибиотиками не рекомендуется

Антибактериальная химиотерапия

«Заблуждения врачей»

- При развитии инфекции терапию следует начинать не с самого «мощного» антибиотика
- Антибиотики подавляют иммунитет, в связи с чем их длительное или частое назначение нежелательно
- При длительной (более 7-10 дней) антибактериальной терапии необходимо производить замену антибиотика
- У беременных при нетяжелых инфекциях антибиотики назначать не следует ввиду опасности для плода

Антибиотики при беременности

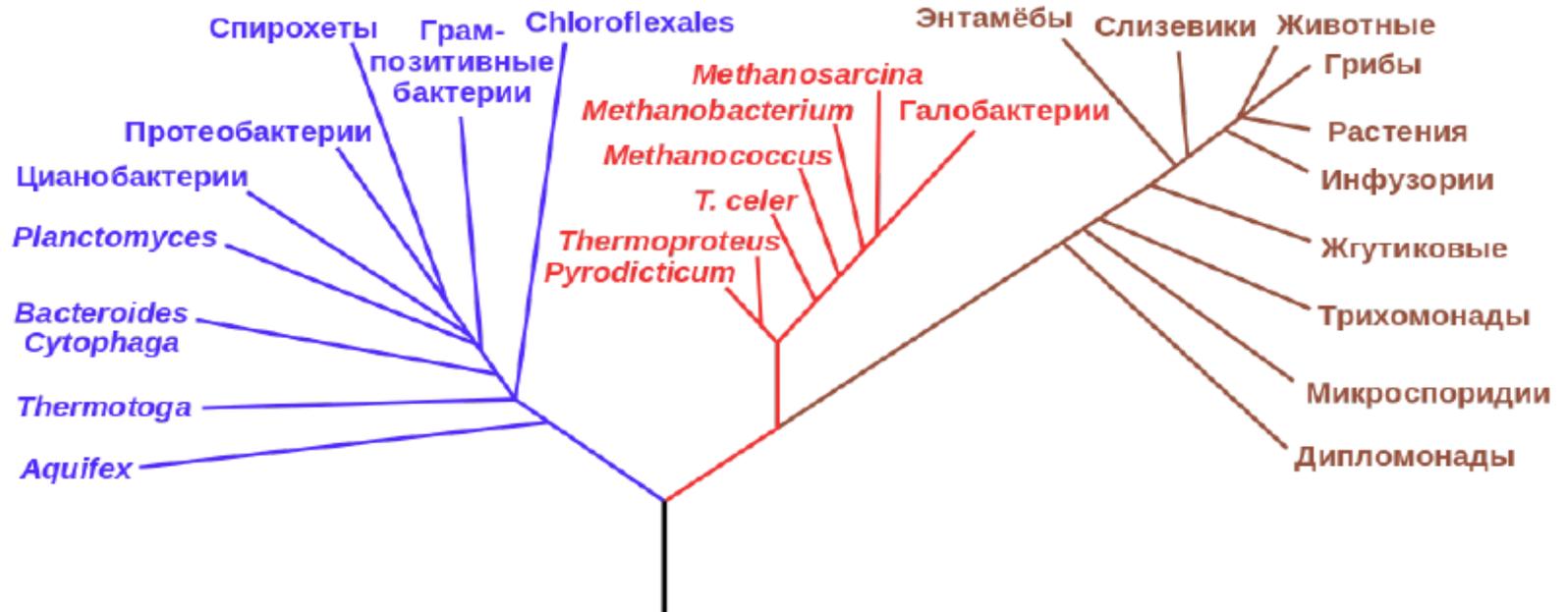
- Безопасны: бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины), 16-членные макролиды (джозамицин)
- Могут быть опасны:
 - Азитромицин в 3-м триместре (пилоростеноз новорожденных)
 - Ко-тримоксазол (бисептол) в 3-м триместре
 - Нитрофураны, метронидазол в 1-м триместре (мутагенность)
- Противопоказаны:
 - Фторхинолоны
 - Кларитромицин
 - Тетрациклины
 - Аминогликозиды

Филогения живых организмов

Бактерии

Археи

Эукариоты



Микроорганизмы – возбудители инфекций у человека

- Истинные бактерии - прокариоты
 - Грамположительные аэробные: стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки и др.
 - Грамотрицательные аэробные: энтеробактерии (*E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* и др.), синегнойная палочка, ацинетобактер, гемофильная палочка
 - Анаэробные: грамположительные – клостридии, грамотрицательные – бактероиды
- Атипичные бактерии - прокариоты
 - Хламидии, риккетсии, микоплазмы
- Грибы - эукариоты
 - Дрожжи: *Candida* spp.
 - Плесень: *Aspergillus* spp.
- Простейшие - эукариоты
 - Амеба, лямблия, плазмодии
- Вирусы (герпес-вирусы, респираторные, ВИЧ, др.)

Микроорганизмы – возбудители инфекций у человека

- Истинные бактерии - прокариоты
 - Грамположительные аэробные: стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки и др.
 - Грамотрицательные аэробные энтеробактерии (*E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* и др.), синегнойная палочка, ацинетобактер, гемофильная палочка
 - Анаэробные: грамположительные – клостридии, грамотрицательные – бактероиды
- Атипичные бактерии - прокариоты
 - Хламидии, риккетсии, микоплазмы
- Грибы - эукариоты
 - Дрожжи: *Candida* spp.
 - Плесень: *Aspergillus* spp.
- Простейшие - эукариоты
 - Амеба, лямблия, плазмодии
- Вирусы (герпес-вирусы, респираторные, ВИЧ, др.)

Сфера интереса антибиотиков!

Микроорганизмы

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

Инфекционная характеристика микробов

- **Патогенность**

- Патогенные бактерии

- *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*

- Условно-патогенные бактерии

- Стафилококки, стрептококки, кишечная палочка

- Непатогенные бактерии

- бифидобактерии, большинство микробов почвы, воды

- **Вирулентность**

- Степень патогенности (способность вызывать инфекцию)

- **Инвазивность**

- Способность диссеминировать в организме

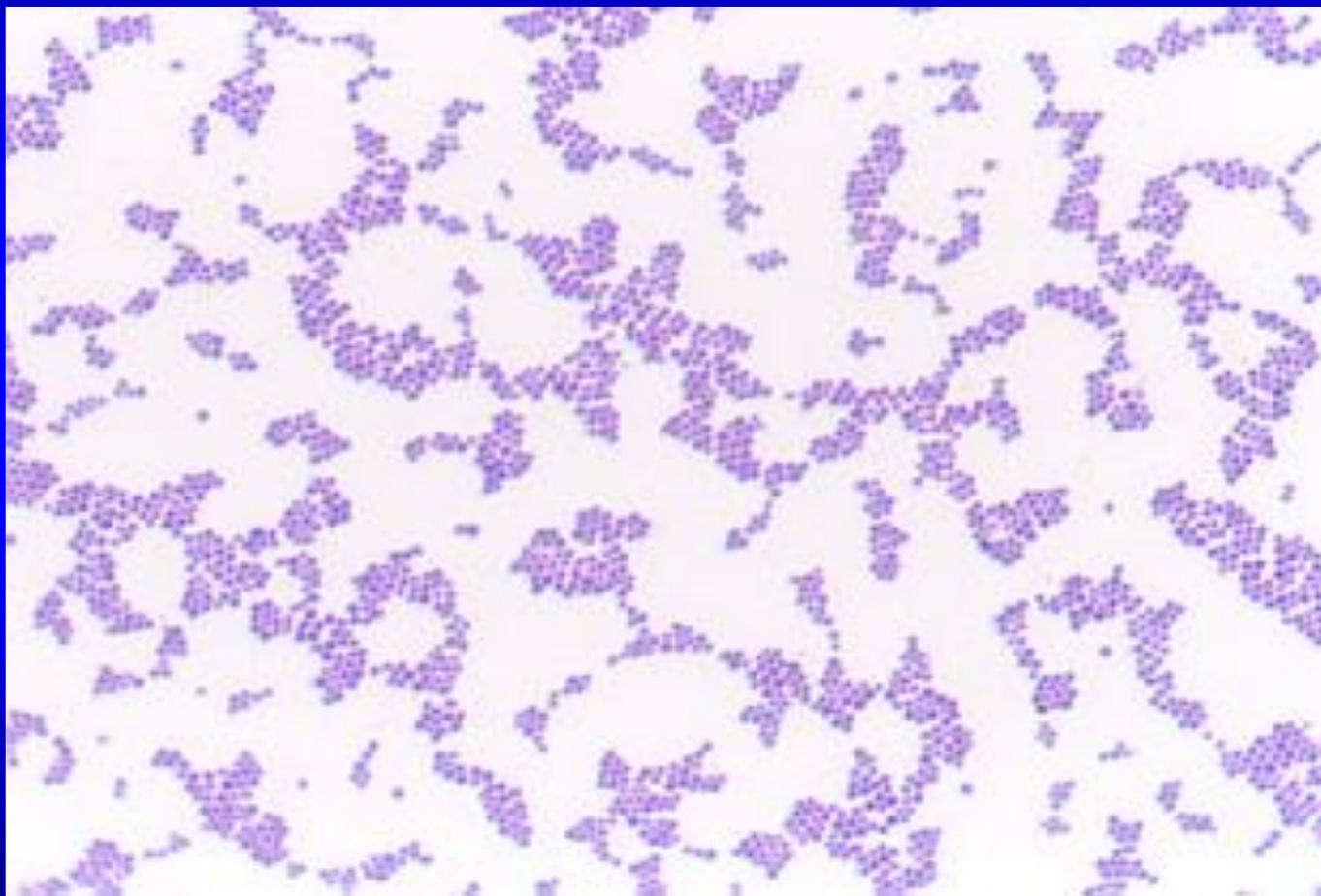
Основные группы бактерий

- Грамположительные
- Грамотрицательные
 - Принципиальных различий в строении цитоплазматической мембраны и во внутреннем строении нет
 - Различия касаются строения клеточной стенки
 - Грам(-): внешняя мембрана содержит липополисахарид (эндотоксин)

Грамотрицательные микроорганизмы (*Escherichia coli* – окраска по Граму)



Грамположительные микроорганизмы
(*Staphylococcus aureus* – окраска по Граму)



Наиболее значимые аэробные микроорганизмы

- Грамположительные

- Стафилококки (*Staphylococcus aureus* и другие)
- Пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*)
- Стрептококки
 - Группа А – бета-гемолитические (*S.pyogenes*)
 - Другие (*S.viridans*)
- Энтерококки (*E.faecalis*, *E.faecium*)

- Грамотрицательные

- Кишечная палочка
- Клебсиелла
- Протей, энтеробактер
- Синегнойная палочка
- Ацинетобактерии



Энтеробактерии



Неферментирующие Гр -

Наиболее значимые анаэробные микроорганизмы

- Грамположительные
 - *Clostridium* spp.
 - *C.perfringens*
 - *C.septicum*, *C.hystoliticum*, др.
 - *C.tetani*
 - *C.difficile*
- Грамотрицательные
 - *Bacteroides fragilis*
 - *Bacteroides* spp.
 - *Fusobacterium* spp.

Анаэробные микроорганизмы – клиническое значение

- Доминирующая микрофлора толстой кишки
- Этиологическая значимость при инфекциях в области естественного обитания – эндогенная контаминация
 - Брюшная полость
 - Малый таз
 - Грам(-): *Bacteroides fragilis* и др.
- Отдаленные локусы
 - Экзогенная контаминация раны – некротические инфекции мягких тканей: *Clostridium* spp.
 - Экзо-эндогенное распространение - абсцессы

Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Методология и критерии чувствительности

- CLSI – Северная Америка
- EUCAST – Европа
 - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
 - С 2017 года критерии EUCAST приняты в РФ

Категории чувствительности микроорганизмов

Чувствительный (S)

- лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом при применении данного антибиотика вероятно будет эффективным

Промежуточный (I)

- лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом при применении данного антибиотика может быть эффективным при использовании повышенных доз и при локализации очага инфекции в том участке, где возможно формирование повышенных концентраций антибиотика

Устойчивый (R)

- лечение инфекции, вызванной данным микроорганизмом при применении данного антибиотика вероятно будет неэффективным

SIR – the old definitions

Susceptible

Intermediate

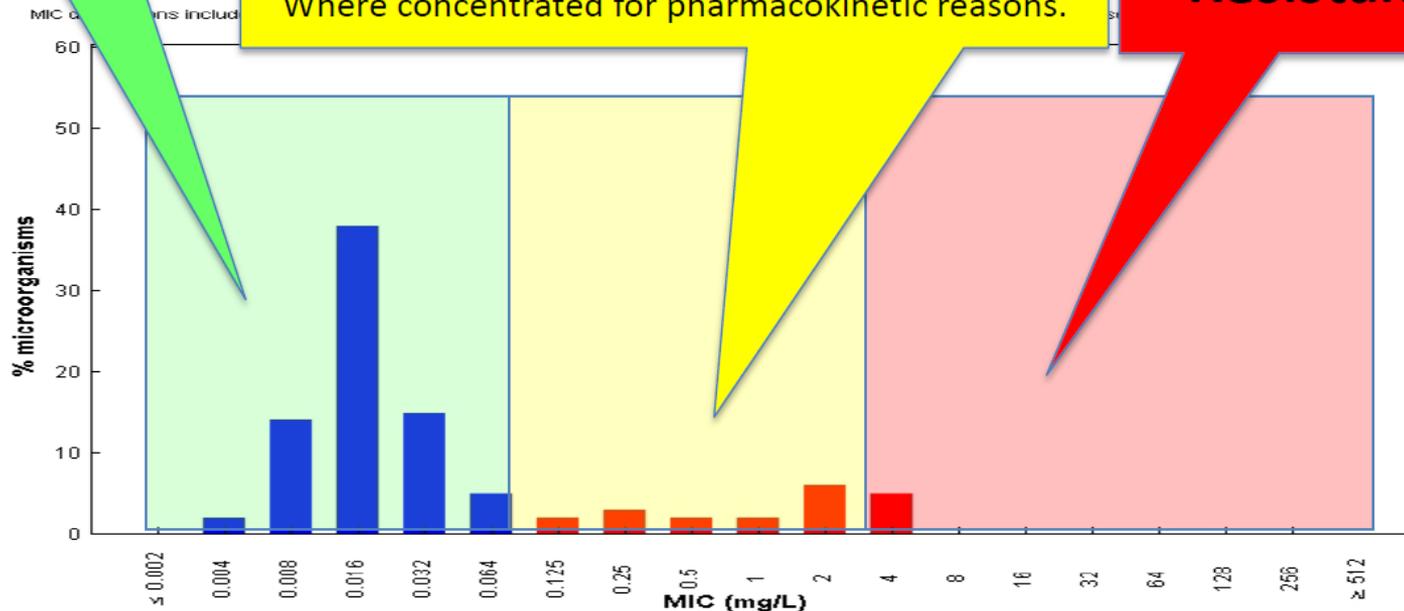
Uncertain effect.

Buffer zone for technical variation.

For a high dose.

Where concentrated for pharmacokinetic reasons.

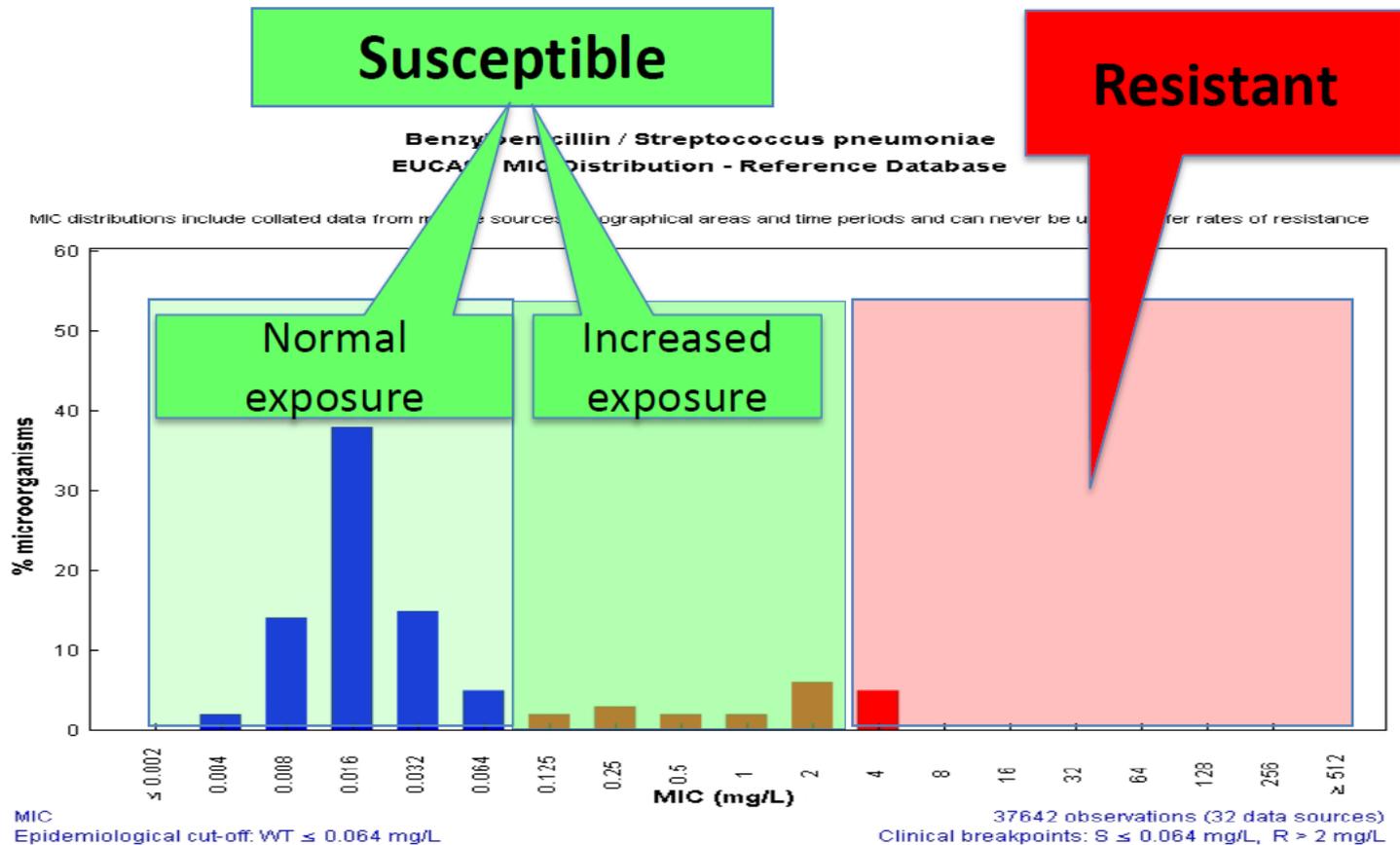
Resistant



MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

37642 observations (32 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 0.064 mg/L, R > 2 mg/L

SIR - new definitions 2019



Основная характеристика антибактериальной активности

- МПК – минимальная подавляющая концентрация
 - Минимальная концентрация, вызывающая задержку видимого роста культуры бактерий
 - МПК₅₀ , МПК₉₀ (мкг/мл, мг/л)
 - Метод серийных разведений
 - Е-тест
 - Диско-диффузионный метод

E-тест

