

Антибактериальная терапия неотложных состояний

**кафедра детской анестезиологии
и реаниматологии БелМАПО**



доцент Кулагин

Алексей Евгениевич

**кафедра инфекционных болезней
и детских инфекций БелМАПО**

доцент Горбич

Юрий Леонидович

Стартовая антибактериальная терапия (АБТ) учитывает

- **Микробиом** – совокупность всех микроорганизмов, живущих в человеческом организме, и которые взаимодействуют с друг другом и самими собой
- **В организме человека обитает около 10'000 видов микроорганизмов** – клеток м/о у человека в 10 раз больше, чем собственных
- **Первая встреча ребенка с микробами происходит при прохождении через родовые пути матери**

Стартовая антибактериальная терапия (АБТ) учитывает

- **Особенности пациента** (преморбидный фон, возраст)
- **Локализацию инфекции** (достижение высокой тканевой концентрации)
- **Клинические проявления заболевания** (учет «проблемных» возбудителей)
- **Лабораторные данные**
- **Наличие рекомендаций (протоколов) по эмпирической терапии**

Стартовая антибактериальная терапия (АБТ) учитывает

2. Возбудитель : резистентность
бактериемия
ассоциации

1. Пациент :

- ✓ локализация очага
- ✓ преморбидный фон
- ✓ СПОН
- ✓ другие ЛС
- ✓ имплантированные устройства
- ✓ прием АБП последние 90 сут

3. АБП:

- ✓ фармакокинетика
- ✓ фармакодинамика

Пациент

- ✓ наличие иммунодефицитного состояния врожденного/приобретенного
- ✓ длительный прием глюкокортико-стероидов
- ✓ прием иммунодепрессантов
- ✓ отсутствие иммунных органов (сплен-эктомия)
- ✓ онкологические пациенты получающие химиотерапии
- ✓ пациенты проходившие лечение в других УЗ в течение последних 3 мес
- ✓ пациенты принимавшие АБП в течение последних 3 месяцев



Всегда ли мы уточняем информацию у пациентов про...



Госпитализации в предшествующие 3 месяца



Инвазивные лечебно-диагностические вмешательства, в том числе амбулаторно



Прием АБП в предшествующие 3 месяца (любых и по любому показанию!)

Н.В.Соловей (с изменениями)

Клиническая фармакология

- ✓ антибактериальные препараты (АБП) – мишень – клетка **микроорганизма** (не затрагивая клетки **макроорганизма**)
- ✓ активность АБП – не постоянна, снижается на фоне развития резистентности
- ✓ рост устойчивости возбудителей к АБП – угроза не только для конкретного пациента



Клиническая фармакология

- ✓ **гипо/гиперволемиа – изменение объёма распределения и возможно изменение его клиренса – изменение концентрации в области «мишени»**
- ✓ **синдром капиллярной утечки – увеличение V_d гидрофильных препаратов и снижение их концентрации в плазме**
- ✓ **гипопротеинемия, плазмоферез, заместительная почечная терапия**
- ✓ **нарушение функции почек/печени**



Клиническая фармакология

Гидрофильные препараты

- ✓ низкий объём распределения
- ✓ плохо проникают в органы и ткани
(бета-лактамы, ванкомицин, аминогликозиды)

Гидрофобные препараты

- ✓ высокий объём распределение
- ✓ хорошо проникают в органы и ткани
(фторхинолоны, макролиды, линезолид, тигециклин)



Возбудитель – микроорганизмы

- ✓ **вирулентность** – мера патогенности, наличие или возможность продуцировать токсин – важный фактор вирулентности
- ✓ **определенной нозологии** – присущи вполне определенные микроорганизмы
- ✓ **инфекционное заболевание** – взаимодействие макроорганизма и микроорганизма



Возбудитель – микроорганизмы

- ✓ **транзиторные** – присутствующие в окружающей среде и практически не взаимодействующие с макроорганизмом – при регулярном поступлении развивается адаптация
- ✓ **комменсалы** – «питающиеся за одним столом» - нормальная микрофлора человека, имеет место взаимовыгодный эффект



Возбудитель – микроорганизмы

- ✓ **патогены** – могут являться или не являться частью микробиома организма, но способны вызывать заболевание у иммунокомпетентного человека
- ✓ **оппортунический патоген** – вызывает заболевание у человека на фоне глубоких дефектов механизмов защиты
- ✓ **акцидентные возбудители** – заражение при случайном контакте с животными/насекомыми, отмечается высокая летальность, обычно не передаются от человека к человеку



Возбудитель – микроорганизмы

- ✓ **бактерии** – кокки, палочки, извитые
- ✓ **отношение к окраске по Граму** – грамположительные/
грамотрицательные;
- ✓ **бактерии лишённые клеточной стенки** – микоплазмы, хламидии
- ✓ **аэробы**, облигатные и факультативные **анаэробы**
- ✓ **способность к спорообразованию**



Возбудитель – микроорганизмы

- ✓ **Грамотрицательные бактерии** – Гр(-) бактерии – бактерии с тонкой стенкой, имеют **ЭНДОТОКСИН** – липополисахарид клеточной стенки (энтерогеморрагическая *E.coli* продуцирует веротоксин – развитие ГУС)
- ✓ **Грамположительные бактерии** – Гр(+) бактерии – бактерии с толстой клеточной стенкой, не имеют липополисахарида, но продуцируют растворимые **ЭКЗОТОКСИНЫ**



Стартовая антибактериальная терапия учитывает

Внебольничная инфекция

- ✓ развивается до поступления в стационар или в первые 48 часов госпитализации
- ✓ характерен определенный спектр возбудителей
- ✓ нет особых проблем с чувствительностью к АБ (за исключением особых категорий пациентов – интернаты, тяжелая сопутствующая патология – ХОБЛ, СД, ПИД и т.д.)



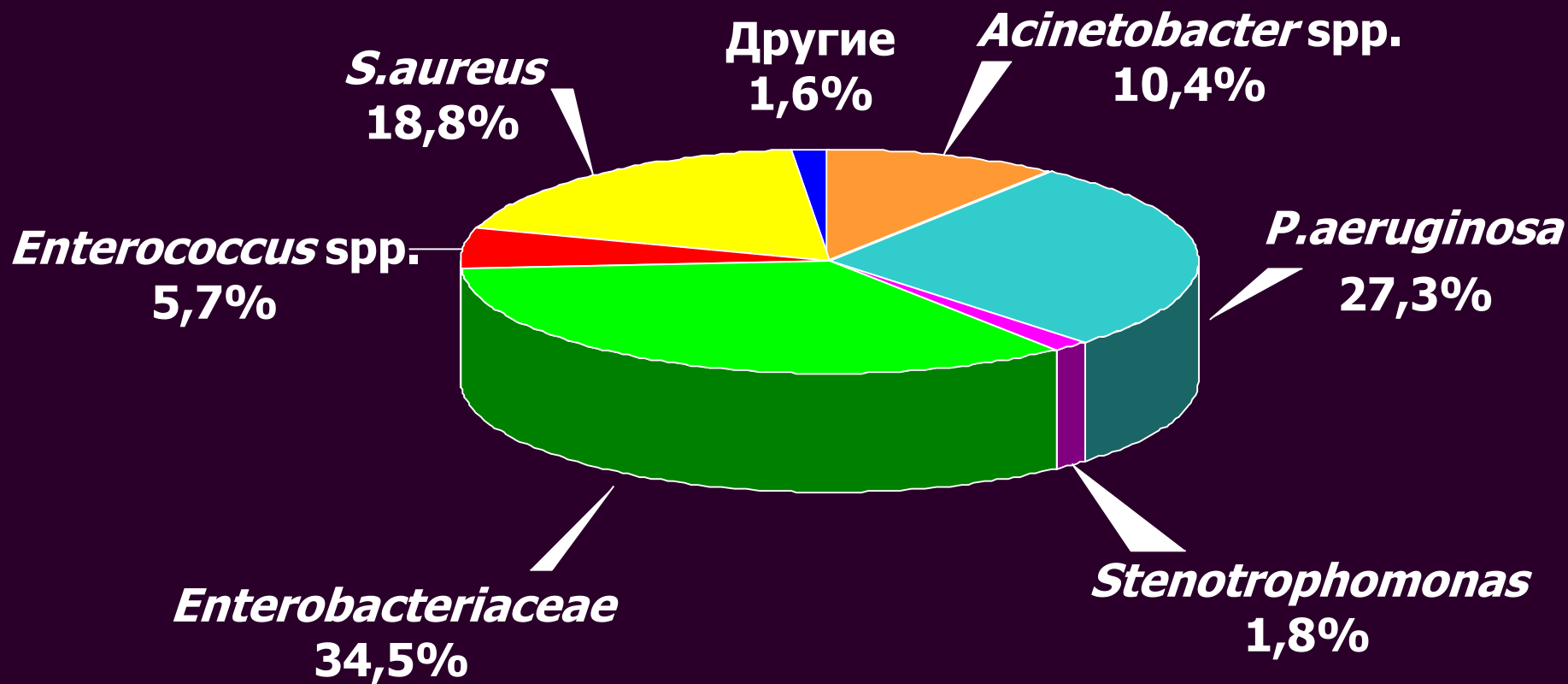
Стартовая антибактериальная терапия учитывает

Госпитальная инфекция

- ✓ развивается после 48–72 часов от момента госпитализации
- ✓ имеет другой спектр возбудителей, чем внегоспитальная инфекция
- ✓ имеет место полирезистентность к АБП
- ✓ высокая частота развития осложнений и летальности



ЭТИОЛОГИЯ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ



Грам(+) возбудители – 23,5 %

РЕВАНШ 2006-08, n=2362

Р.С. Козлов, МАКМАХ, 2012

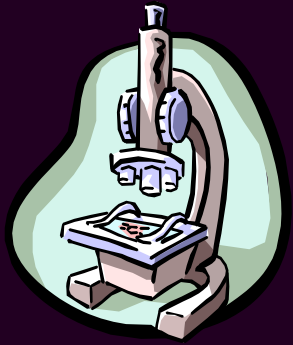
Возбудители внебольничной инфекции у детей

- **Характерен достаточно стабильный состав наиболее вероятных возбудителей (определяется локализацией инфекционного процесса)**
- **У детей первых лет жизни:**
 - **обычно резидентная микрофлора тела или внешней среды**
 - **чаще всего случайная микробная контаминация через возникшие «ворота инфекции»**
- **У иммуноскомпрометированных – часто условно-патогенная флора**



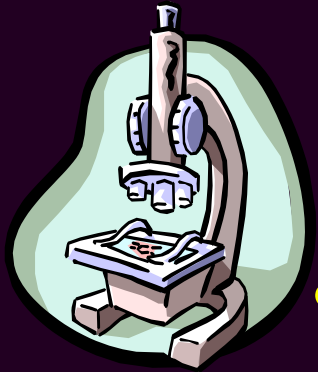
Основные возбудители внебольничной инфекции у детей

- **Streptococcus pneumoniae** – характеризуется распространением устойчивых к макролидным антибиотикам ($\approx 25\%$), тетрациклинам ($\approx 35\%$) и ко-тримоксазолу ($>50\%$)
- **Streptococcus pyogenes** – не отмечается резистентность к β -лактамам, устойчивость к макролидам может превышать 30%



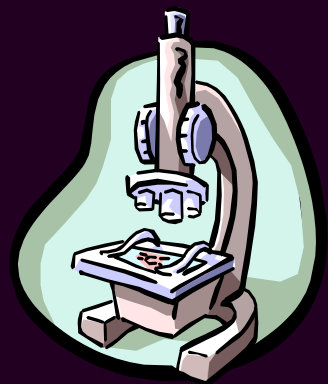
Основные возбудители внебольничной инфекции у детей

- **Haemophilus influenzae** – Гр (–) бактерия, механизм устойчивости к ампициллинам → продукция β -лактамаз
- **Escherichia coli** (семейство Enterobacteriaceae) – самый частый обнаруживаемый возбудитель внебольничной инфекции, высокий уровень резистентности к ампицилину и амоксицилину (30-67%)



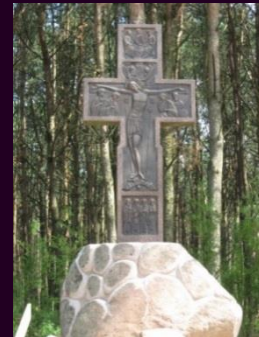
Основные возбудители внебольничной инфекции у детей

- **Mycoplasma** – мелкие гр (–) бактерии без клеточной стенки, не растут на обычных питательных средах. **M. pneumoniae** – причина 20% случаев внебольничных пневмоний, иногда осложняющейся менингоэнцефалитом, артритом, перикардитом, эндокардитом и др. внелегочными проявлениями (иногда реактивного характера)



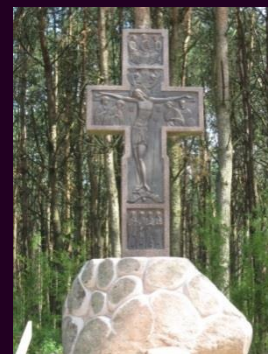
Возбудители госпитальной инфекции

- при поступлении в стационар – обмен штаммами микроорганизмов: пациент–пациент, пациент – медперсонал, пациент – мед.оборудование
- обычно на 3–5 сутки – постепенная смена доминирующей микрофлоры на госпитальную (нозокомиальную)
- госпитальная флора – относительно малый состав микроорганизмов с устойчивостью к АМП в результате селекции



Основные возбудители госпитальной инфекции

- **Enterobacteriaceae spp. (Klebsiella spp. E. coli (БЛРС+), Enterobacter и др.)**
- **Acinetobacter spp.**
- **Pseudomonas aeruginosa**
- **MR Staphylococcus aureus**
- **Enterococcus spp.**
- **Грибы (Candida spp., Aspergillus spp., Mucorales)**
- **Анаэробы**



No ESKAPE? Нет выхода?

- E** **Enterococcus faecium**
- S** **Staphylococcus aureus**
- K** **Klebsiella pneumoniae**
- A** **Acinetobacter baumannii**
- P** **Pseudomonas aeruginosa**
- E** **Enterobacter spp.**

No ESCAPE? Нет выхода?

- E** **Enterococcus faecium**
- S** **Staphylococcus aureus**
- C** **Clostridium difficile**
- A** **Acinetobacter baumannii**
- P** **Pseudomonas aeruginosa**
- E** **Enterobacteriaceae spp.**
- S** **Stenotrophomonas maltophilia**

Механизмы резистентности к АБП

Устойчивость бактерий к АБП может быть природной и приобретенной:

- ✓ природная устойчивость – отсутствие у микроорганизмов мишени действия АБП или недоступность мишени вследствие особенностей строения клеточной стенки.
- ✓ приобретенная устойчивость возникает в результате контакта микроорганизма с АБП за счет специфических механизмов



Механизмы резистентности к АБП

Приобретенная устойчивость бактерий к АБП:

- ✓ Модификация мишени действия
- ✓ Инактивация АБП
- ✓ Активное выведение АБП из микробной клетки (эффлюкс)
- ✓ Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки
- ✓ Формирование метаболического шунта



Механизмы резистентности к АБП

- ✓ **Модификация молекулы-мишени** – происходят структурные изменения молекул-мишеней, которые исключают их связывание АБП
- ✓ **Разрушение АБП** – наиболее распространенный механизм, инактивация происходит за счет синтеза ферментов, способных реагировать с АБП и его модифицировать, нарушать его аффинность к мишени, необратимо связывать (пр., β -лактамазы)



Механизмы резистентности к АБП

- ✓ **Активное выведение АБП из микробной клетки (эффлюкс) – происходит за счет работы специализированного набора белков, образующих трансмембранные помпы**
- ✓ **Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки – за счет изменения структуры или химических свойств клеточной стенки**



Основные возбудители госпитальной инфекции у детей

Pseudomonas aeruginosa – синегнойная палочка – неферментирующие Гр (–) бактерии – возбудитель опасных госпитальных инфекций с тяжелым (часто молниеносным) течением. Инфекции как правило вторичны и обычно развиваются на фоне иммуносупрессии или антимикробной терапии. Характерны различные механизмы устойчивости к антибактериальным препаратам.



Основные возбудители госпитальной инфекции у детей

Staphylococcus – Гр (+) кокки. *S.aureus* и коагулазонегативные стафилококки (*S.epidermalis*, *S.saprophyticus* и др.) – частая причина инфекции в ОИТР; характеризуются высокой приспособляемостью и способностью к формированию устойчивости к новым АМП. Механизм резистентности → продукция β -лактамаз (до 90% штаммов *S.aureus* продуцируют β -лактамазы) и модификация ПСБ.



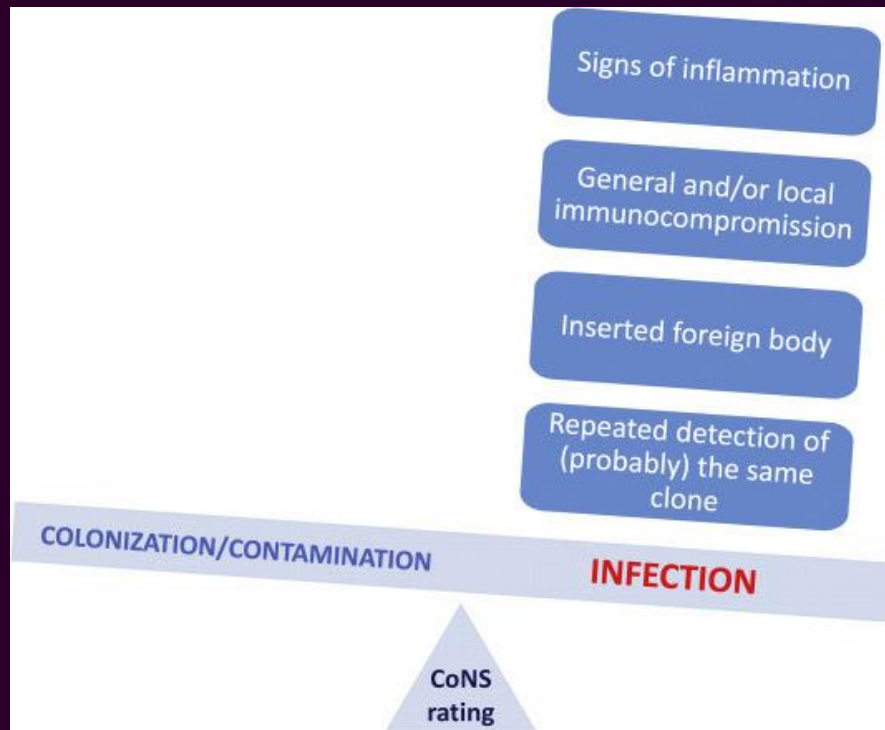
Бактериемия и контаминация

Колонизация полости носа:

- ***S. epidermidis* (97%)**
- ***S. haemolyticus* (44%)**
- ***S. hominis* и *S. capitis* (по 41%)**
- ***S. warneri* (32%)**
- ***S. lugdunensis* (26%)**

Kaspar, U. et al. Environ

Microbiol. 2016; 18: 2130–2142



S. aureus

- ✓ **MRSA – метициллин-резистентный**
- ✓ **VISA – со сниженной чувствительностью к ванкомицину**
- ✓ **VRSA – ванкомицин резистентный**



Механизм устойчивости к метициллину – ген mecA, кодирует изменение структуры ПСБ-2а – основной мишени действия бета-лактамов у стафилококков

Микроорганизм, резистентный к метициллину (оксациллину), следует трактовать как резистентный ко всем β -лактамам, включая карбапенемы (исключение – ЦС V поколения)

Methicillin-Resistant *S. aureus* (MRSA)

- **Носители *S. aureus* 30–50% популяции**
- Госпитальные MRSA инфекции чаще поражают пациентов ОИТР (пожилых и ослабленных)
- **Внебольничные MRSA инфекции чаще поражают пациентов из организованных коллективов (дети, военнослужащие, спортсмены, заключенные).**
- Вызывают поражение кожи и мягких тканей; при инвазивных инфекциях – некротизирующая пневмония (летальность 70%), миозит, эндокардит
- **MRSA почти всегда передаются при контакте с носителем или пациентом с MRSA инфекцией**

Внебольничные MRSA у детей

- **Внебольничные MRSA инфекции у детей проявляются более тяжелыми инфекциями кожи и мягких тканей**
- **S.aureus был наиболее частым патогеном, выделяемым из легочной ткани детей при фатальных пневмониях на фоне гриппа в 2003–2004 гг., 2009-2011 гг.**
- **S.aureus, включая MRSA, часто выделяются у детей (В Республике Беларусь – внебольничные MRSA казуистическая редкость)**

S. aureus

- **Идет медленное распространение штаммов VISA и VRSA**
- **Первое десятилетие XXI века – появились линезолид-резистентные штаммы S.aureus (редко, преимущественно в стационарах с широким использованием линезолида)**
- **Отмечена устойчивость к даптомицину и тигециклину**



Основные возбудители госпитальной инфекции у детей

Enterobacteriaceae – семейство факультативно-анаэробных ферментирующих глюкозу Гр(–) бактерий; вызывают нозокомиальную инфекцию любой локализации.

Наиболее важные представители:

Proteus spp., *Klebsiella pneumoniae*,
Serratia macrescens, *Enterobaccter spp.*,
Citrobacter spp., *E.coli*.



Основные возбудители госпитальной инфекции у детей

Enterobacteriaceae – основной механизм резистентности – продукция β -лактамаз. Микроорганизмы продуцирующие БЛРС – устойчивы ко всем бета-лактамам, исключая карбапенемы и ряд ИЗБЛ (часто ассоциирована устойчивость к аминогликозидам и фторхинолонам).



Основные возбудители госпитальной инфекции у детей

Основные продуценты БЛРС

- ✓ *Klebsiella pneumoniae*
(панрезистентность!!!)
- ✓ *Escherichia coli*
- ✓ Другие *Enterobacteriaceae* (реже)
- ✓ Грамотрицательные неферментирующие бактерии (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp.)



Особенные нозокомиальные патогены !

Продукция β -лактамаз и ее значение

	Пенициллины	ИЗ- β -лактамы	ЦФ-I и II	ЦФ-III	ЦФ-IV	Карбапенемы
Пеницилиназы	Red	Green	Red	Green	Green	Green
Цефалоспорины (AmpC)	Red	Red	Red	Red	Green	Green
β -лактамазы расширенного спектра действия	Red	Yellow	Red	Red	Red	Green
Металло- β -лактамазы	Red	Red	Red	Red	Red	Red
Другие карбапенемазы	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Red

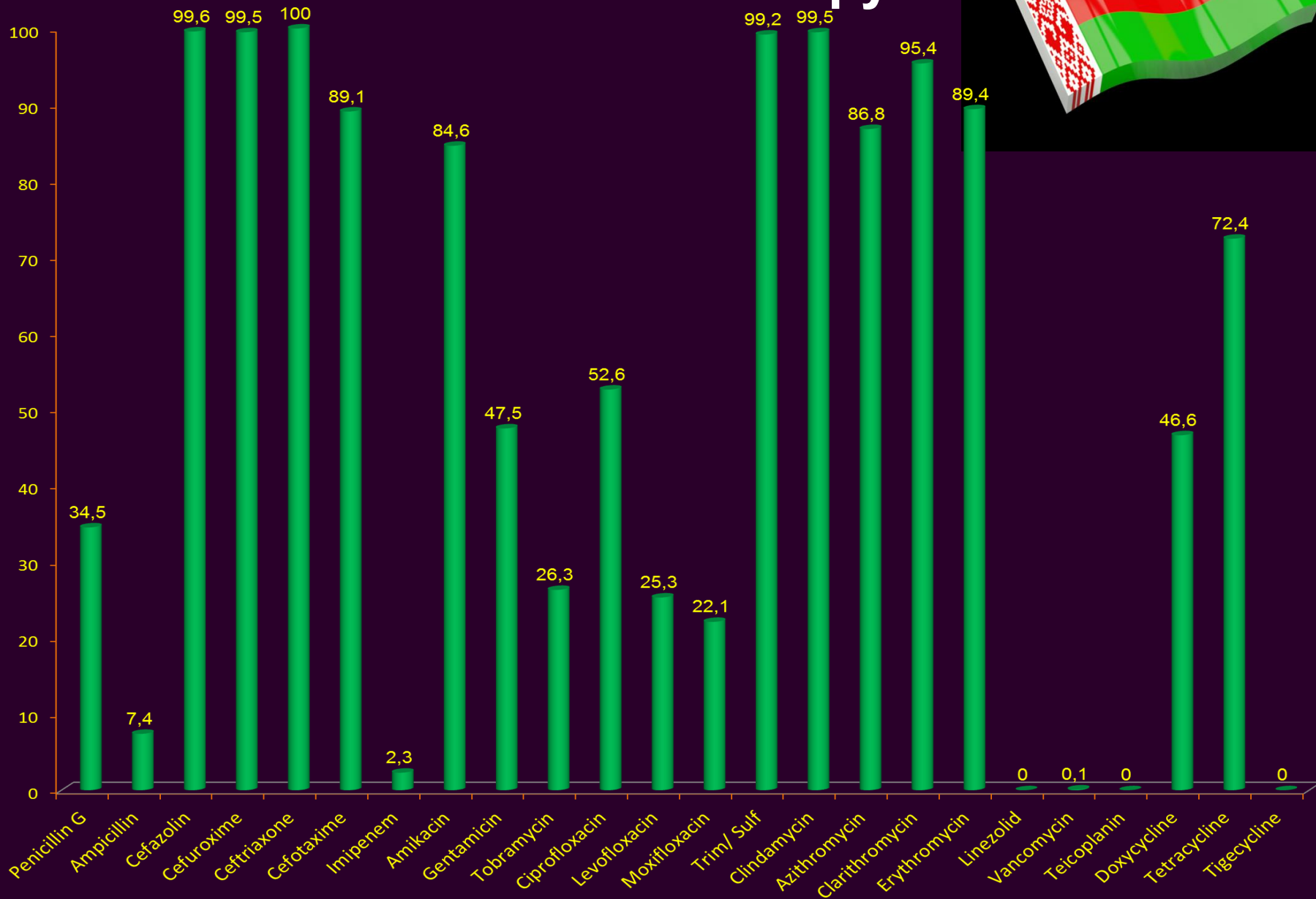
Основные возбудители госпитальной инфекции у детей

Enterococcus spp. – род Гр (+) кокков, являются частой причиной **инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.** Имеют высокий уровень резистентности к аминогликозидам (25–64%), пеницилинам (до 70%), тетрациклинам (до 90%).

Отмечаются энтерококки устойчивые к ванкомицину.



Нечувствительность (R+I) Enterococcus faecalis в Беларуси



Основные возбудители госпитальной инфекции у детей

Enterococcus spp. – обладает природной устойчивостью ко многим АБП, включая цефалоспорины

Приобретает резистентность к ампициллину, ванкомицину, зарегистрированы случаи устойчивых штаммов к линизолиду и даптомицину



Основные возбудители госпитальной инфекции у детей

Acinetobacter spp. – род аэробных Гр (–) коккобактерий неферментирующих глюкозу, **маловирулентные** микроорганизмы; как правило вызывают заболевания у ослабленных или иммуносупрессированных пациентов; проявляют **устойчивость к большинству** антибиотиков.



Алгоритм антибактериальной терапии

Оценка клинического состояния пациента

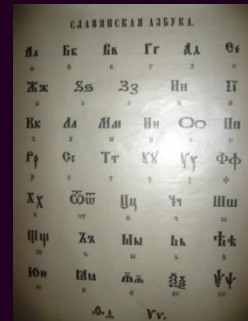


Забор материала на микробиологическое исследование



Выбор АМП с учетом:

- ✓ тяжести состояния пациента
- ✓ локализации инфекционного процесса
- ✓ данных локальной чувствительности микрофлоры
- ✓ общепринятых рекомендаций по антибактериальной терапии



Алгоритм антибактериальной терапии

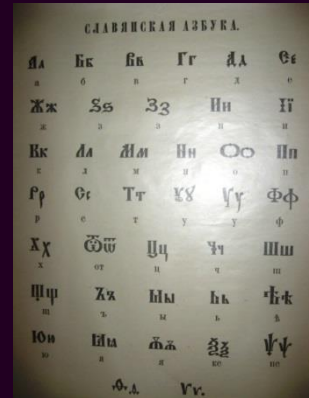


**Оценка динамики клинического
состояния пациента (через 48–72
часа)**

- ✓ интерпретация полученных
микробиологических данных
- ✓ оценка динамики клинического
состояния и лабораторных данных



**Решение вопроса о выборе
дальнейшей тактики лечения**



Выбор антибактериальной терапии проводят с учетом основных моментов

- Возбудитель (его чувствительность) известен – **этиотропная терапия** (назначают АБП с относительно нешироким спектром действия)
- возбудитель не известен – **эмпирическая терапия в режиме возрастания (эскалационный режим) или в максимальном режиме с последующей отменой «лишних» АБП (деэскалационный режим)**



Выбор антибактериальной терапии проводят с учетом основных моментов

Этиотропная терапия – золотой стандарт, но:

- ✓ **микробиологические исследования требуют времени**
- ✓ **не осуществима на начальных этапах тяжелой инфекции**
- ✓ **не всегда удастся выделить возбудитель (АБТ до забора материала, неадекватный забор, ограниченная эффективность традиционных методов микробиологических исследований)**



Виды антибактериальной терапии

Эмпирическая терапия



Применение АМП
ДО
получения сведений
о возбудителе и его
чувствительности к
препаратам



Этиотропная терапия



Применение АМП
после
получения сведений
о возбудителе и его
чувствительности к
препаратам



Выбор антибактериальной терапии проводят с учетом основных моментов

Эмпирическая терапия – это не терапия «наугад», а терапия направленная на подавление / уничтожение наиболее вероятных возбудителей с учетом всех данных (пациент, патология, клиническая фармакология)

Однако: до 90% случаев в АРО назначаем антимикробный препарат – эмпирически !!!



Эмпирическая терапия

Выбор эмпирической терапии всегда затруднителен и непредсказуем даже при учете данных микробиологического мониторинга отделения и анализе локализации и течения патологического процесса !



При тяжелых ГВЗ назначаем АБП для перекрытия наиболее вероятных возбудителей

Эмпирическая терапия

- ✓ **экстренная** – назначается в первый час от поступления пациента
- ✓ **отсроченная** – назначается в первые 6 – 8 часов с момента поступления;
- ✓ **неадекватная АБТ на фоне нозокомиальной инфекции увеличивает риск летального исхода в 5 раз !**



Эмпирическая терапия

- ✓ **имеющуюся клиническая картина**
- ✓ **возбудители наиболее характерные для данной патологии и возраста**
- ✓ **риск наличия полирезистентных возбудителей**
- ✓ **длительность госпитализации до момента развития НИ**
- ✓ **какой антибиотик или их комбинация наиболее оптимальна**
- ✓ **фармакокинетику и фармакодинамику используемых препаратов**



Эмпирическая терапия

- ✓ Карбапенемы (имипенем, меропенем)
- ✓ Цефалоспорины III (цефоперазон/сульбактам, цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон) и IV (цефепим) поколения +
- ✓ Аминогликозиды
- ✓ Фторхинолоны
- ✓ Линезолид или ванкомицин или тейкопланин или даптомицин – при подозрении на MRSA или энтерококки
- ✓ Колистин ?



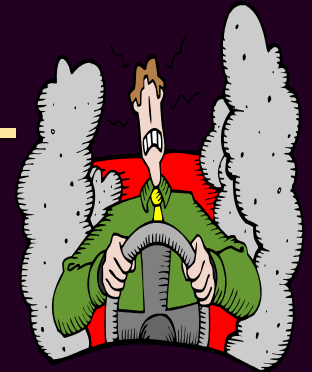
Оптимизация использования колистина...

- ✓ **Избегать монотерапии колистином**
 - плохая пенетрация в легкие – ингаляции
 - **использование загрузочных доз**
 - **использование поддерживающей дозы с ежедневным расчетом**
- ✓ **Комбинированная терапия**
 - **карбапенемы**
 - **тигециклин**
 - **фосфомицин**
 - **аминогликозиды**



Не адекватная эмпирическая терапия

- ✓ ↑ частоты различных осложнений
- ✓ ↑ длительности госпитализации
- ✓ высокая летальность
- ✓ необходимость высокотехнологичных лечебно-диагностических вмешательств
- ✓ существенные экономические потери



Kunz A, et al. Chemotherapy 2010; 56: 492-500

Brusselaers N, et al. Ann Intensive Care 2011; 1:47

Neidell M, et al. Clin Infect Dis 2012; 55: 807-15

Принципы антибактериальной терапии

- ✓ **своевременное** назначение АБТ
- ✓ **адекватный** выбор АБП
- ✓ **правильный** режим дозирования с учетом фармакокинетики и фармакодинамики

Летальный исход увеличивает любое нарушение этих принципов !



Преимущества мототерапии

- **↓ риска неадекватного взаимодействия АБП**
- **↓ риска нежелательного взаимодействия с другими лекарственными средствами**
- **↓ частоты развития нежелательных явлений**
- **уменьшение времени введения лекарств**
- **снижение стоимости лечения**



Комбинированная АБТ показана

- **Сепсис и септический шок**
- **Заболевание предположительно вызвано мульти- или экстремально устойчивым возбудителем**
- **Достижение синергизма в случае определенных локализаций инфекции, наличия биопленок (эндокардит, инфекции ортопедических конструкций)**
- **Нейтропения и другие ИДС**





ELSEVIER

Review

Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis

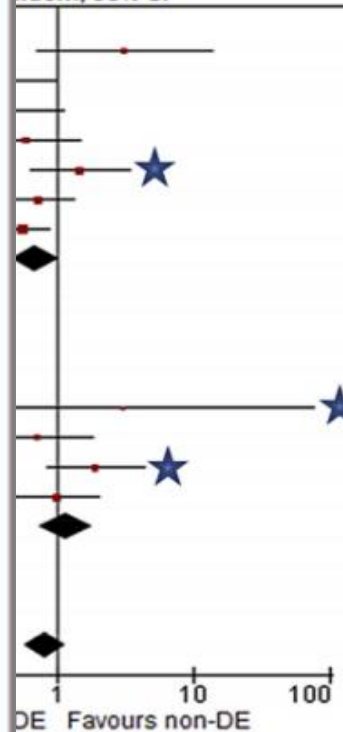
M. Paul ^{1,*,3}, Y. Dickstein ^{1,3}, A. Raz-Pasteur ^{1,2}



Study or Subgroup	log[OR]
1.3.1 Bacteremia/ severe sepsis	
Koupetori I 2014	
Lee 2015	
Cremers 2014	
Koupetori II 2014	-0.1
Leone 2014	
Carugati 2015	
Garnacho-Montero 2014	
Subtotal (95% CI)	
Heterogeneity: Tau ² = 0.12; Chi ² = 0.00; I ² = 0.00	
Test for overall effect: Z = 1.70 (P = 0.09)	
1.3.2 Pneumonia	
Falguera 2010	
Eachampati 2009	-0.1
Kim 2012	
Joffe 2008	
Subtotal (95% CI)	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.00; I ² = 0.00	
Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.52)	
Total (95% CI)	
Heterogeneity: Tau ² = 0.13; Chi ² = 0.00; I ² = 0.00	
Test for overall effect: Z = 1.10 (P = 0.27)	
Test for subgroup differences: Chi ² = 0.00; I ² = 0.00; H = 0.00	



Odds Ratio
Random, 95% CI



DE Favours non-DE

4. Adjusted analysis for all-cause mortality

Stars are denoted by a star in the forest plot.

Деэскалационная терапия

Помнить

- АБП широкого спектра действия
- АБП узкого спектра действия

**Классификация в условиях
нарастания устойчивости
микрофлоры к АБП – теряется
свою актуальность**



Классификация АМП

Доксициклин

Staphylococcus spp., *Streptococcus* spp.,
Clostridium spp., *Listeria* spp.

Actinomyces israeli; *Neisseria gonorrhoeae*,

1. Боррелиозы, риккетсиозы

2. ИППП (паховая гранулема, венерическая лимфогранулема)

3. Бартонеллез (б-нь кошачьей царапины, бациллярный ангиоматоз)

Лекарственное средство **широкого спектра** действия с **узким набором показаний** для применения вследствие устойчивости, нежелательных лекарственных реакций, фармакокинетических особенностей

Actinobacillus mallei, *Calymmatobacterium granulomatis*,

Plasmodium falciparum, *Entamoeba histolytica*.

11. Эрадикация *H. pylori*

12. Профилактика малярии

Фармакокинетические параметры АБП



Классификация АМП

По ФК/ФД особенностям:

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

Фармакокинетика

Время-зависимые АБП

Предпочтение режимам дозирования с большей частотой

Уменьшение интервалов между введениями

Использование нагрузочной дозы

Использование продленной инфузии – с учетом стабильности в растворе



Фармакокинетика

Концентрационно-зависимые АБП

Использование высоких доз

Большие разовые дозы и длинные интервалы между введениями

При возможности однократное введение всей суточной дозы (аминогликозиды)



Фармакокинетика

АБП зависимые от концентрации и времени выше МПК

Использование высоких доз

Поддержание высокой концентрации в плазме

Использование нагрузочной дозы

Может быть использована продленная инфузия



Клинические признаки эффективности антибактериальной терапии (по Н.В. Белобородову, 2002)

Исходные данные	Через 48–72 часа
общее самочувствие	улучшение
температура тела	нормализация или ↓
тахикардия	уменьшение
одышка	уменьшение
режимы ИВЛ	более «мягкие» режимы или спонтанное дыхание
кардиотоническая поддержка	снижение доз

Лабораторные признаки эффективной антибактериальной терапии (по Н.В. Белобородову, 2002)

Исходные данные	Через 24 часа
прокальцитонин	снижение до нормы
лейкоцитоз > 12 тыс	тенденция к нормализации
незрелые формы нейтрофилов > 10%	тенденция к нормализации
тромбоцитопения	менее выражена
повышение мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ	тенденция к нормализации

Критерии оценки клинической эффективности АБТ

- ✓ **Выздоровление – полное исчезновение всех исходных симптомов и признаков заболевания**
- ✓ **Улучшение – положительный эффект, но без полного исчезновения признаков и симптомов заболевания**
- ✓ **Отсутствие эффекта – отсутствие клинического ответа на фоне терапии**



Критерии оценки клинической эффективности АБТ

- ✓ **Рецидив – возобновление проявлений заболевания после окончания лечения**
- ✓ **Невозможность оценить – прекращение лечения через менее 48 часов от его начала или прогрессирование другого патологического процесса**



Критерии достаточности АБТ (применительно к абдоминальной хирургической инфекции)

- **восстановление нормального функционального состояния**
- температура тела ниже 38°C в течение не менее 48 часов
- **восстановление моторики ЖКТ**
- нормализация психического статуса или его восстановление до исходного уровня



Критерии микробиологической оценки

- **Эрадикация – отсутствие микроорганизмов или когда культура не высевается сразу после окончания лечения**
- **Персистенция – наличие микроорганизмов в крови или очаге инфекции после окончания лечения**
- **Суперинфекция – появление нового патогена, отличного от исходного возбудителя в период лечения или немедленно после окончания терапии с клиническими проявлениями инфекции**



Критерии микробиологической оценки

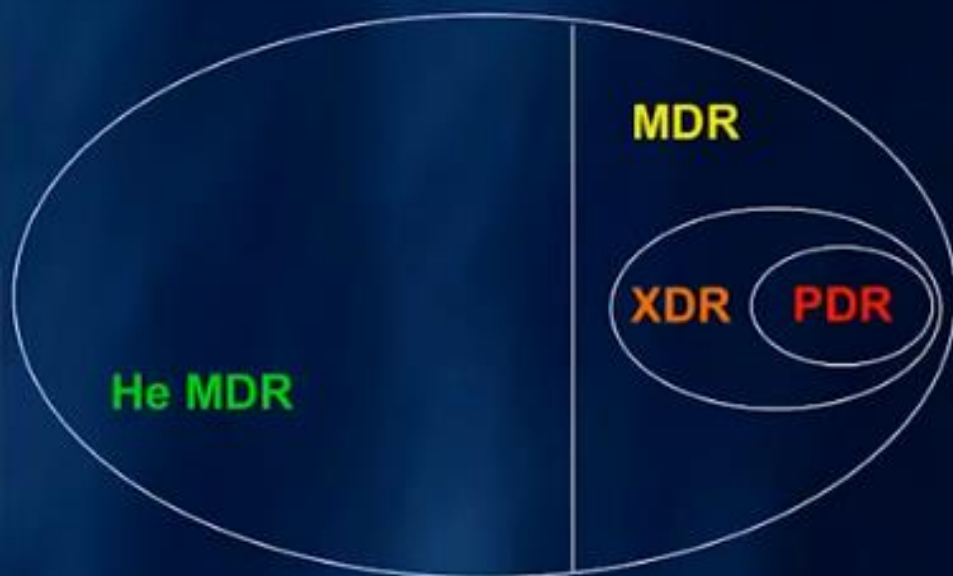
- Колонизация – появление новых м/о, отличающихся от первоначальных возбудителей, в период лечения или сразу после окончания терапии без клинических проявлений инфекции
- Невозможность оценить – когда не соблюдался протокол или исследование было прекращено
- Рецидив – выявление того же самого патогена
- Реинфекция – появление нового возбудителя, или того же, но с измененным спектром чувствительности





Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance

A.-P. Magiorakos¹, A. Srinivasan², R. B. Carey³, Y. Carmeli², M. E. Falagas^{4,5}, C. G. Giske⁶, S. Harbarth⁷, J. F. Hindler⁸, G. Kahlmeter⁹, B. Olsson-Liljequist¹⁰, D. L. Paterson¹¹, L. B. Rice¹², J. Stelling¹³, M. J. Struelens¹, A. Vatopoulos¹⁴, J. T. Weber² and D. L. Monnet¹



Полирезистентные MDR (multidrug-resistant) – нечувствительность (НЧ) к препаратам (≥ 1) 3 классов АБ

Экстремально резистентные XDR (extensively drug-resistant) – НЧ к препаратам (≥ 1) всех за исключением 1-2 классов АБ

Панрезистентные PDR (pandrug-resistant) – НЧ ко всем АБ всех классов

АБП терапии Гр «+» MDR

- Гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин)
- Даптомицин
- Линезолид
- Тигециклин
- Липогликопептиды (оритаванцин, телеванцин, далбаванцин)
- Цефтаролин, цефтобипрол (*S.aureus*)
- Омадациклин



АБП терапии Гр «←→» MDR

- Пиперациллин/тазобактам
- Карбапенемы (с или без антисинегнойной активностью)
- Цефтазидим/авиабактам
- Цефтолозан/тазобактам
- Колистин
- Тигециклин
- Фосфомицин





Классификация карбапенемов

Группа 1

Низкая активность в
отношении
неферментирующих
грамотрицательных
палочек

ЭРТАПЕНЕМ

Группа 2

Нозокомиальные
инфекции – активность
в отношении
Pseudomonas и
Acinetobacter

**ИМИПЕНЕМ
МЕРОПЕНЕМ
ДОРИПЕНЕМ**

Факторы риска роста MDR-инфекций

- длительное применение АБП (особенно в АРО)
- длительное нахождение в АРО
- лечение в стационарах сестринского ухода
- тяжелое течение патологического процесса (агрессивная терапия)
- широкое использование ЦС–III, карбапенемов, фторхинолонов



Не эффективная АБТ

- имеет место быстрое прогрессирование инфекционного процесса (часто возможен летальный исход)
- отмечается начальное улучшение, за которым следует ухудшение



Не эффективная АБТ

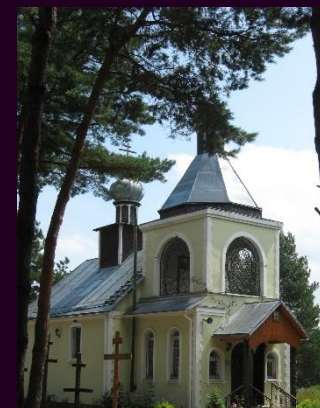
- персистирующая инфекция (например, стойкая бактериемия)
- медленное, хотя и прогрессирующее, улучшение (в большей степени обусловлено собственными защитными силами пациента)



Не эффективная АБТ

Отсутствие клинико-лабораторных признаков улучшения состояния пациента через 2–3 суток «адекватной»

АБТ заставляет прежде всего думать не о смене режима антибиотикотерапии, а о неадекватной хирургической санации или формировании альтернативных очагов инфекции (нозокомиальная пневмония, ангиогенная инфекция и т.п.)



Основные ошибки АБТ

Применение АБП на инфекции не чувствительные к ним

Лихорадка неизвестного происхождения

Неадекватный режим терапии (без учета фармакокинетических и фармакодинамических параметров)

Неадекватный анализ динамики клинической картины



Пути оптимизации АБ терапии

- **Целенаправленный выбор препаратов с учетом полимикробной этиологии патологического процесса, а также – внебольничная инфекция/ ИСМП**
- **Динамический микробиологический/клинический мониторинг**
- **Соблюдение фармакокинетических принципов терапии (доза должна создавать концентрацию препарата в очаге воспаления обеспечивающую бактерицидный эффект)**



Пути оптимизации АБ терапии

- **Определение минимальной подавляющей/бактерицидной концентрации антибиотика в крови**
- **Учет характера побочных действий применяемых препаратов**
- **Коррекция системных нарушений гомеостаза**
- **Детоксикация (в том числе энтеральная)**
- **Учет данных литературы и местных данных о резистентности**



Пути оптимизации АБ терапии

Работа только в составе бригады

- ✓ **анестезиолог-реаниматолог**
- ✓ **профильный специалист**
- ✓ **инфекционист**
- ✓ **клинический микробиолог**
- ✓ **клинический эпидемиолог**
- ✓ **клинический фармаколог**



Пути оптимизации АБ терапии

В условиях неотложной терапии

- ✓ **использовать бактерицидные АБП в максимальных дозах**
- ✓ **выбор режима дозирования с учетом фармакодинамики АБП и коррекция режима с учетом фармакокинетики**
- ✓ **учет особенностей распределения АБП в критических состояниях (централизация кровотока, проницаемость капилляров и т.д.)**



Рекомендации по снижению антибиотикорезистентности

- **глобальная компания по привлечению внимания к проблеме антибиотикорезистентности**
- **инфекционный контроль !!!**
- **прекращение использования антибиотиков в сельском хозяйстве**
- **полноценный мониторинг антибиотикорезистентности и потребления АБП**



Рекомендации по снижению антибиотикорезистентности

- внедрение быстрых диагностических тестов для предотвращения необоснованного применения АБП
- разработка/использование вакцин и других альтернативных методов терапии инфекций
- ↑ специалистов, задействованных в системе инфекционного контроля
- оптимизация применения существующего арсенала АБП – внедрения антимикробного управления
- разработка новых ЛС



Что можем сделать

- ✓ разработать и использовать протоколы по рациональной антимикробной терапии
- ✓ брать посевы до начала АБ терапии
- ✓ использовать АБП с наиболее узким спектром действия
- ✓ выбирать оптимальные режимы дозирования
- ✓ не лечить «анализы» и колонизацию, лечить инфекцию
- ✓ соблюдать принципы и правила инфекционного контроля (как минимум адекватная гигиена рук !!!)





Зачем нужна обработка рук?

- Контролируемое экспериментальное исследование: эффективность 3-х различных препаратов для обработки рук (обычное мыло, 60% препарат изопропанола и препарат на основе 4% хлоргексидина).



- **После обработки:**

- ✓ 8–100% *Staphylococcus aureus*
- ✓ 16–100% *Serratia marcescens*
- ✓ 4–60% *Candida albicans*
- ✓ 20–48% *Pseudomonas aeruginosa*

Зачем нужна обработка рук?

- После снятия перчаток частота контаминации рук микроорганизмами варьирует от 5% до 50%!
- Попытки обрабатывать перчатки между пациентами вместо того, чтобы снимать их, не являются эффективными!!!



Горбич О.А., 2019

Спасибо за внимание

