

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ
ТЕРАПИЯ
КРИТИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЙ**

Захаревич В.И.

Кафедра детской анестезиологии и реаниматологии

БелМАПО

Важнейшие открытия в медицине

● **Вакцинация**

- *Edward Jenner, 1796 г.*

● **Анестезия**

- *William Thomas Green Morton, 1846 г.*

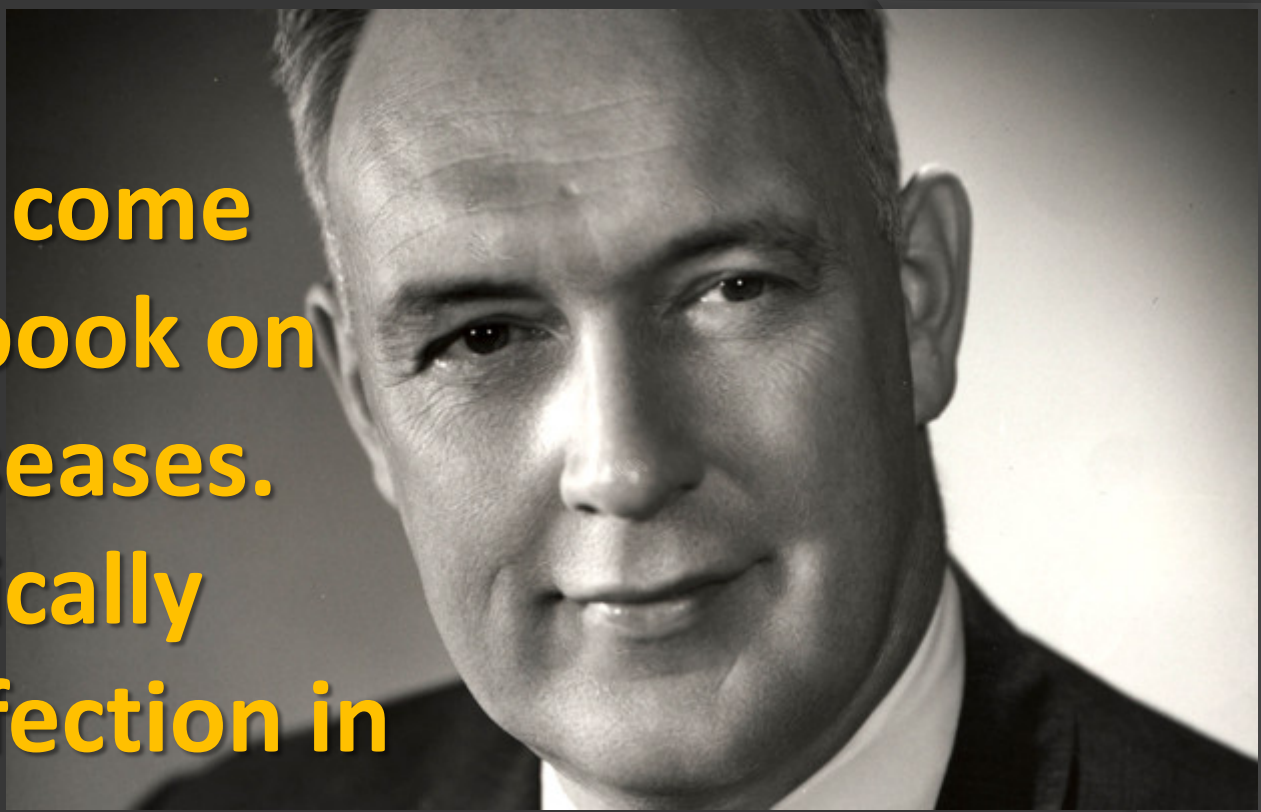
● **Антисептика**

- *Ignaz Semmelweis, 1847 г.*
- *Joseph Lister, 1865 г.*

● **Антибиотики**

- *Sir Alexander Fleming, 1928 г.*

**The time has come
to close the book on
infectious diseases.
We have basically
wiped out infection in
the United States**



**William Stewart,
Surgeon General of the USA
1967**

**Quam tardior actus
purus morbi.**

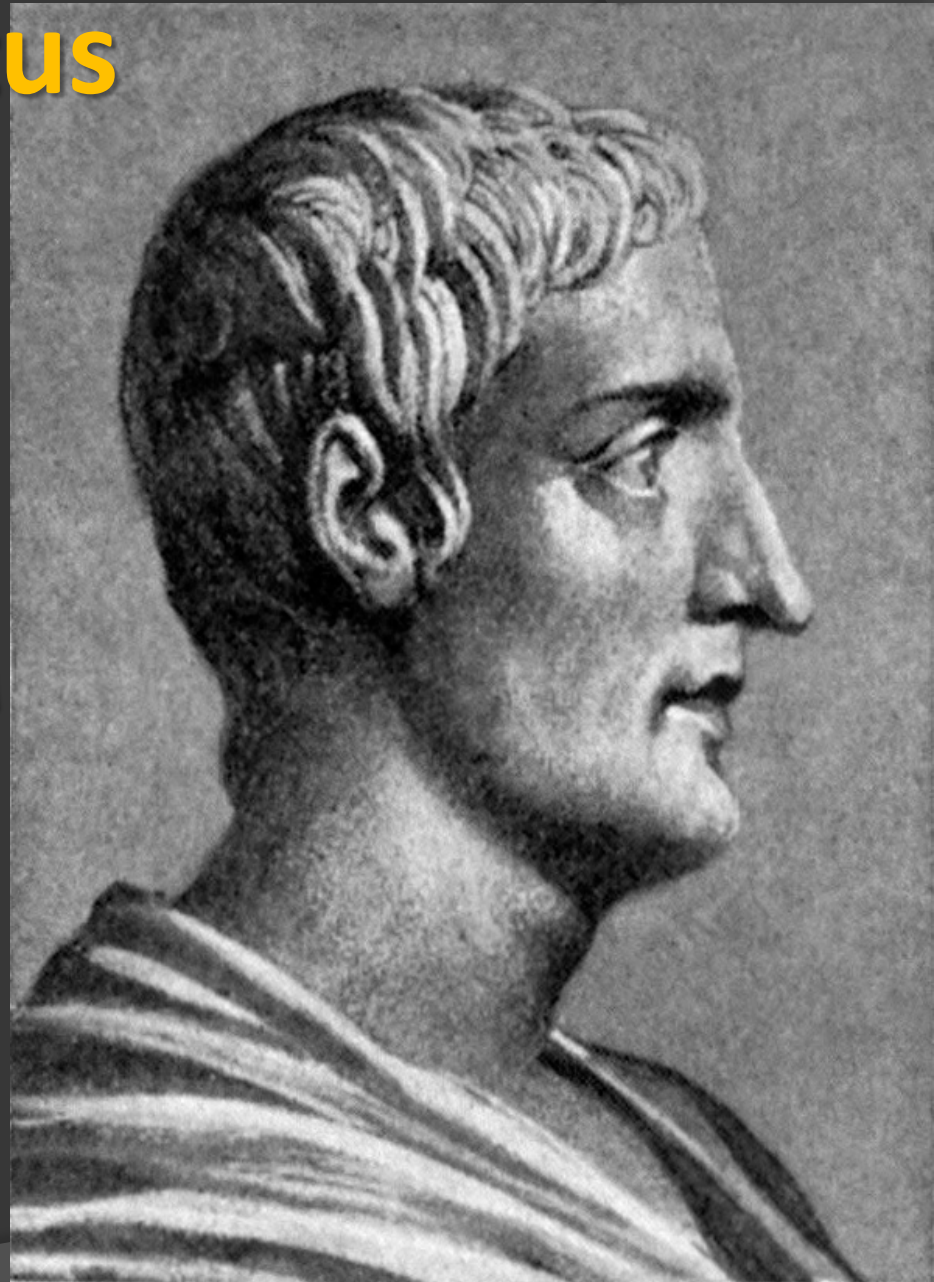
**Лекарства
действуют
медленнее, чем
болезни.**

Публий

Корнелий

Тацит

(ок. 55 – ок. 117 гг. н.э.)



Особенности антимикробных препаратов

- Мишенью является клетка МИКРОорганизма, а не МАКРОорганизма
- Активность не является постоянной, со временем снижается вследствие развития резистентности
- Резистентные возбудители представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены

A GROWING CRISIS WORLDWIDE

In the **EUROPEAN UNION**, antibiotic resistance causes 25,000 deaths per year and 2.5m extra hospital days¹



In **INDIA**, over 58,000 babies died in one year as a result of infection with resistant bacteria usually passed on from their mothers²



In **THAILAND**, antibiotic resistance causes 38,000+ deaths per year and 3.2m hospital days³



In the **UNITED STATES**, antibiotic resistance causes 23,000+ deaths per year and >2.0m illnesses⁴



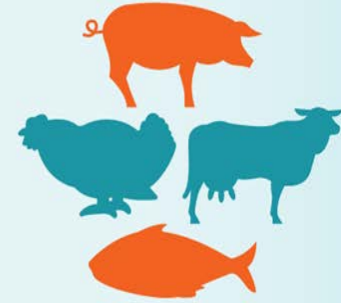
CAUSES OF ANTIBIOTIC RESISTANCE



Over-prescribing of antibiotics



Patients not taking antibiotics as prescribed



Unnecessary antibiotics used in agriculture



Poor infection control in hospitals and clinics



Poor hygiene and sanitation practices



Lack of rapid laboratory tests

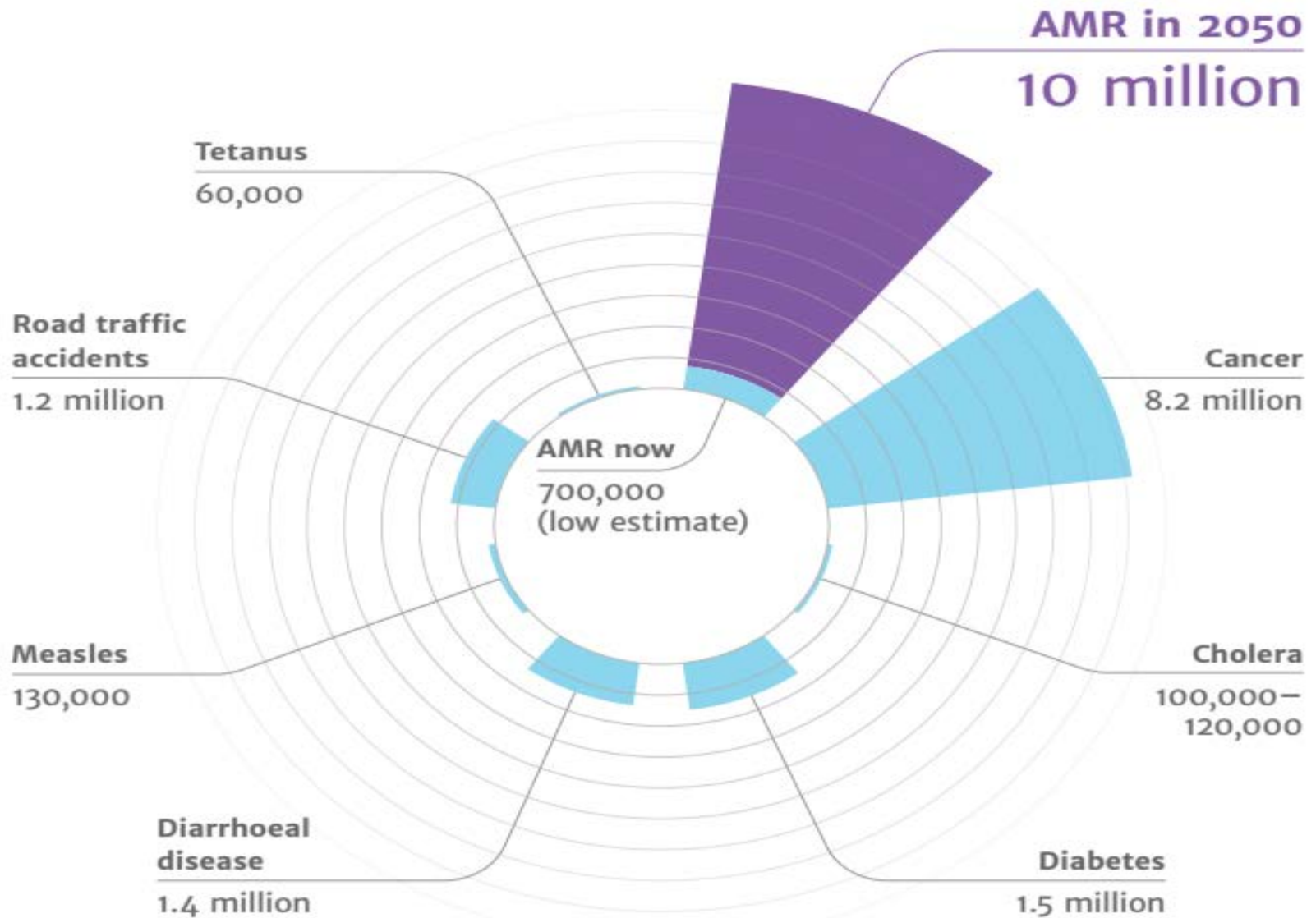
1. The Bacterial Challenge: Time to React. ECDC/EMA Joint Technical Report 2009.

2. Laxminarayan, Ramanan et al. Antibiotic Resistance: the need for global solutions, The Lancet Infectious Diseases, Volume 13, Issue 12, 1057 - 1098

3. Pumart et al. Health and economic impacts of antimicrobial resistance in Thailand. J Health Systems Res 2012;6:352-60.

4. <http://www.cdc.gov/drugresistance/>

DEATHS ATTRIBUTABLE TO AMR EVERY YEAR





By 2050, the death toll could be a staggering **one person every three seconds** if AMR is not tackled now.



МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОУЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД

ПРИКАЗ

29.11.2015 № 1301

О мерах по ~~снижению~~ снижению антибактериальной
резистентности микроорганизмов

г. Минск

В соответствии с Положением о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446 «О некоторых вопросах Министерства здравоохранения Республики Беларусь и мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 11 августа 2011 г. № 360», с целью оптимизации проводимых лабораторных исследований по выявлению возбудителей инфекционных заболеваний, снижения объема малоинформативных исследований, а также необоснованного использования антибактериальных лекарственных средств

Выбор антибактериального препарата



- ◎ Предполагаемая этиология и антибиотикочувствительность возбудителя
- ◎ Возможность создания и поддержания терапевтической концентрации в очаге инфекции
- ◎ Безопасность препарата

Подходы антибактериальной терапии

◎ Деэскалация:

- старт с антибиотика широкого спектра действия и коррекция в сторону узкого спектра после получения результатов бактериологических исследований
- ОБЯЗАТЕЛЕН забор материалов для бактериологического исследования ДО введения антибиотиков (или в максимально ранние сроки от начала введения)

◎ Эскалация:

- старт с антибиотика с более узким спектром, активного в отношении предполагаемого возбудителя, и последующая коррекция в сторону более широкого спектра при неэффективности терапии

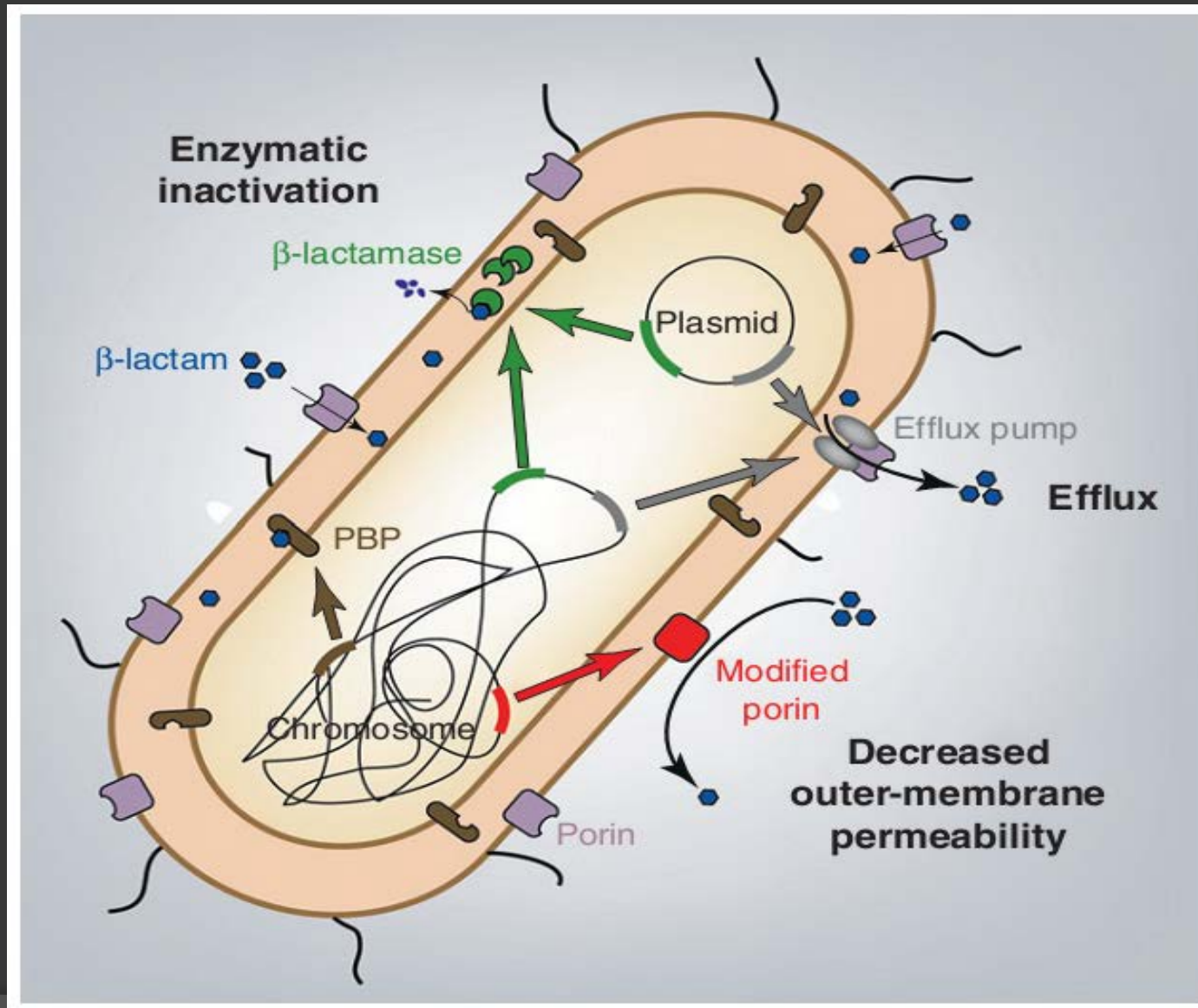
Показания для комбинированной терапии

- ⦿ Возбудитель неизвестен
- ⦿ Чувствительность предполагаемого возбудителя варьирует
- ⦿ Ожидание результатов бактериологических исследований увеличивает риск осложнений
- ⦿ Достижение синергизма (эндокардит, инфекции, вызванные *P. aeruginosa*)
- ⦿ Активный туберкулез, криптококковый менингит, диссеминированные инфекции

Механизмы резистентности

- Модификация мишени
- Инактивация антибиотика
- Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс)
- Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки
- Формирование обходных путей метаболизма (метаболического «шунта»)

Механизмы резистентности



Классификация β-лактамаз (Ambler)

Table 1 Alignment of molecular and functional β-lactamase classification schemes (based on (19, 42, 43))

Active-site	Molecular class	Functional class	Typical enzymes	Enzyme characteristics	
				Typical substrates	Inhibitors ^a
Serine	A	2a	Staphylococcal penicillinases	Penicillins	CA, TZB
		2b	TEM-1, SHV-1	Penicillins, narrow-spectrum cephalosporins	CA, TZB
		2be	ESBLs (TEM, SHV, CTX-M families)	Penicillins, cephalosporins, monobactams (aztreonam)	CA, TZB
		2br	TEM-IRT enzymes, SHV-10	Penicillins, narrow-spectrum cephalosporins	TZB active Resistant to CA
		2c	PSE-1	Penicillins, including carbenicillin	CA
		2e	<i>Proteus</i> and <i>Bacterioides</i> cephalosporinases	Cephalosporins	CA
		2f	SME and KPC families; IMI-1	Penicillins, cephalosporins, carbapenems	CA, TZB
Serine	C	1	AmpC, Chromosomal cephalosporinases	Cephalosporins	Aztreonam, cloxacillin
Serine	D	2d	OXA-1, OXA-10	Penicillins, including cloxacillin/oxacillin	(CA) ^c
		2de	OXA-ESBLs	Penicillins including cloxacillin/oxacillin; cephalosporins except cephamycins	(CA) ^c
		2df	OXA-24, OXA-40	Penicillins, including cloxacillin/oxacillin; carbapenems	CA
Zinc	B	3	L1, CcrA, VIM-and IMP families	Penicillins, cephalosporins, carbapenems, but not aztreonam	EDTA

^a CA clavulanic acid; TZB tazobactam; EDTA ethylenediaminetetraacetic acid

^b Extended-spectrum β-lactamase

^c Dependent upon specific enzyme

Резистентность в процессе терапии

- ◎ «Пенициллиновый» тип: β -лактамы, гликопептиды, тетрациклины, хлорамфеникол, линкозамиды, фосфомицин, фторхинолоны, нитрофураны, нитроимидазолы
- ◎ «Стрептомициновый» тип: аминогликозиды, макролиды, рифампицин, фузидин, хинолоны, оксихинолины

Ошибки антибактериальной терапии

- ⦿ Инфекции, не поддающиеся антибактериальной терапии
- ⦿ Лихорадка неизвестного происхождения
- ⦿ Неадекватный режим терапии
- ⦿ Неадекватная хирургическая санация очага инфекции
- ⦿ Отсутствие сведений о возбудителе

«Проблемные» микроорганизмы

- метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA)
- ванкомицин-резистентный энтерококк (VRE)
- бактерии-продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL, AmpC, карбапенемазы) (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*)
- MDR, PDR, XDR *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* (НГОб)

ESKAPE

- **E***nterococcus species*
- **S***taphylococcus aureus*
- **K***lebsiella species*
- **A***cinetobacter baumannii*
- **P***seudomonas aeruginosa*
- **E***nterobacter species*

ESCAPE

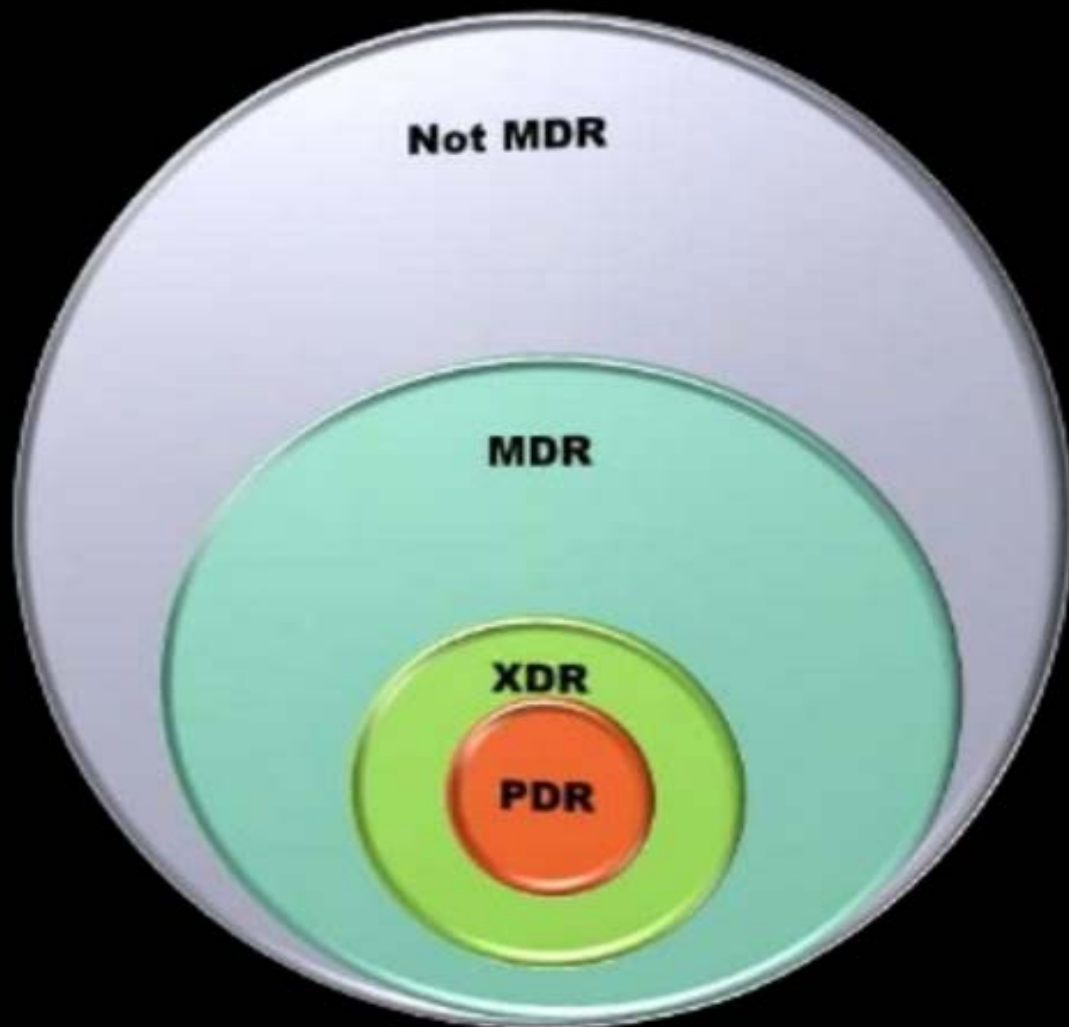
- *Enterococcus species*
- *Staphylococcus aureus*
- *Clostridium difficile*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacteriaceae*

MDR/XDR/PDR

- ◎ **MDR** – устойчивость как минимум к 1 препарату в ≥ 3 классах
- ◎ **XDR** – устойчивость как минимум к 1 препарату во всех классах, кроме 1-2
- ◎ **PDR** – устойчивость ко всем препаратам во всех классах

A.-P. Magiorakos et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 268–281

Relationship of MDR, XDR and PDR to each other



Терапия Гр «+» MDR

- ◎ Гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин)
- ◎ Даптомицин
- ◎ Линезолид
- ◎ Цефтаролин, цефтобипрол
- ◎ Липогликопептиды (оритаванцин, телаванцин, далбаванцин)
- ◎ Тигециклин

Терапия Гр «-» MDR

- ◎ Пиперациллин/тазобактам
- ◎ Карбапенемы
- ◎ Цефтазидим/авибактам
- ◎ Колистин
- ◎ Тигециклин

И ВСЁ!!! :(

Факторы риска MDR-инфекций

- ⦿ длительное применение антибиотиков
- ⦿ длительное нахождение в отделениях интенсивной терапии
- ⦿ нахождение в стационарах сестринского ухода
- ⦿ тяжелое заболевание
- ⦿ нахождение в стационарах, где широко применяются ЦС III
- ⦿ инородные тела и катетеры

TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS

**THE REVIEW ON
ANTIMICROBIAL RESISTANCE**

CHAIRERD BY JIM O'NEILL

MAY 2016

Стратегия снижения антибиотикорезистентности

- Массивная глобальная кампания по привлечению внимания к проблеме антибиотикорезистентности
- Улучшение гигиенических условий и мероприятия по предотвращению распространения инфекций
- Прекращение использования антибиотиков в сельском хозяйстве
- Глобальный мониторинг антибиотикорезистентности и потребления антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве
- Внедрение быстрых диагностических тестов для предотвращения необоснованного применения антибиотиков

Стратегия снижения антибиотикорезистентности

- Разработка и использование вакцин и других альтернативных методов терапии инфекций
- Увеличение количества специалистов, задействованных в системе инфекционного контроля (повышение заработной платы, престижа)
- Разработка новых лекарственных препаратов
- Оптимизация применения существующего арсенала антимикробных препаратов путем внедрения антимикробного управления (antimicrobial stewardship)
- Создание глобальной коалиции для реальных действий – силами G20 и ООН

TACKLING ANTIMICROBIAL RESISTANCE ON TEN FRONTS



Public awareness



Sanitation and hygiene



Antibiotics in agriculture and the environment



Vaccines and alternatives



Surveillance



Rapid diagnostics



Human capital



Drugs



Global Innovation Fund



International coalition for action

Тактика снижения резистентности

- ◎ Брать посевы крови (и других локусов) до начала антибактериальной терапии
 - залог успешной деэскалационной терапии при критических состояниях
- ◎ Использовать антибиотики с наиболее узким спектром
 - не бывает антибиотиков «сильных» и «слабых», «плохих» и «хороших», бывают подходящие в данной ситуации и неподходящие
- ◎ Использовать оптимальные режимы дозирования
 - использовать все пути оптимизации (фармакокинетика/фармакодинамика)

Тактика снижения резистентности

- ◎ По возможности не начинать терапию с цефалоспоринов III поколения или карбапенемов
 - учитывать локальные эпидемиологические данные
 - учитывать необходимость деэскалационной терапии у пациентов в критическом состоянии
- ◎ Разрабатывать и использовать локальные и национальные протоколы по рациональной антимикробной терапии, ограничению применения антибиотиков широкого спектра
 - необходимость локального и глобального микробиологического мониторинга

Тактика снижения резистентности

- ◎ Доверять микробиологическим лабораториям – основывать терапию на данных антибиотикограмм
 - современные микробиологические методики позволяют выделить и идентифицировать микроорганизм даже при наличии одной (!) жизнеспособной клетки в отобранном биоматериале
- ◎ Понимать, что отклонение от нормальных значений таких неспецифических тестов, как CRP, необязательно означает, что у пациента имеет место сепсис, не лечить «анализы»!
 - CRP – маркер клеточного повреждения
 - PCT – хороший маркер для инициальной диагностики
 - пресепсин – перспективен, требует дальнейших исследований

Тактика снижения резистентности

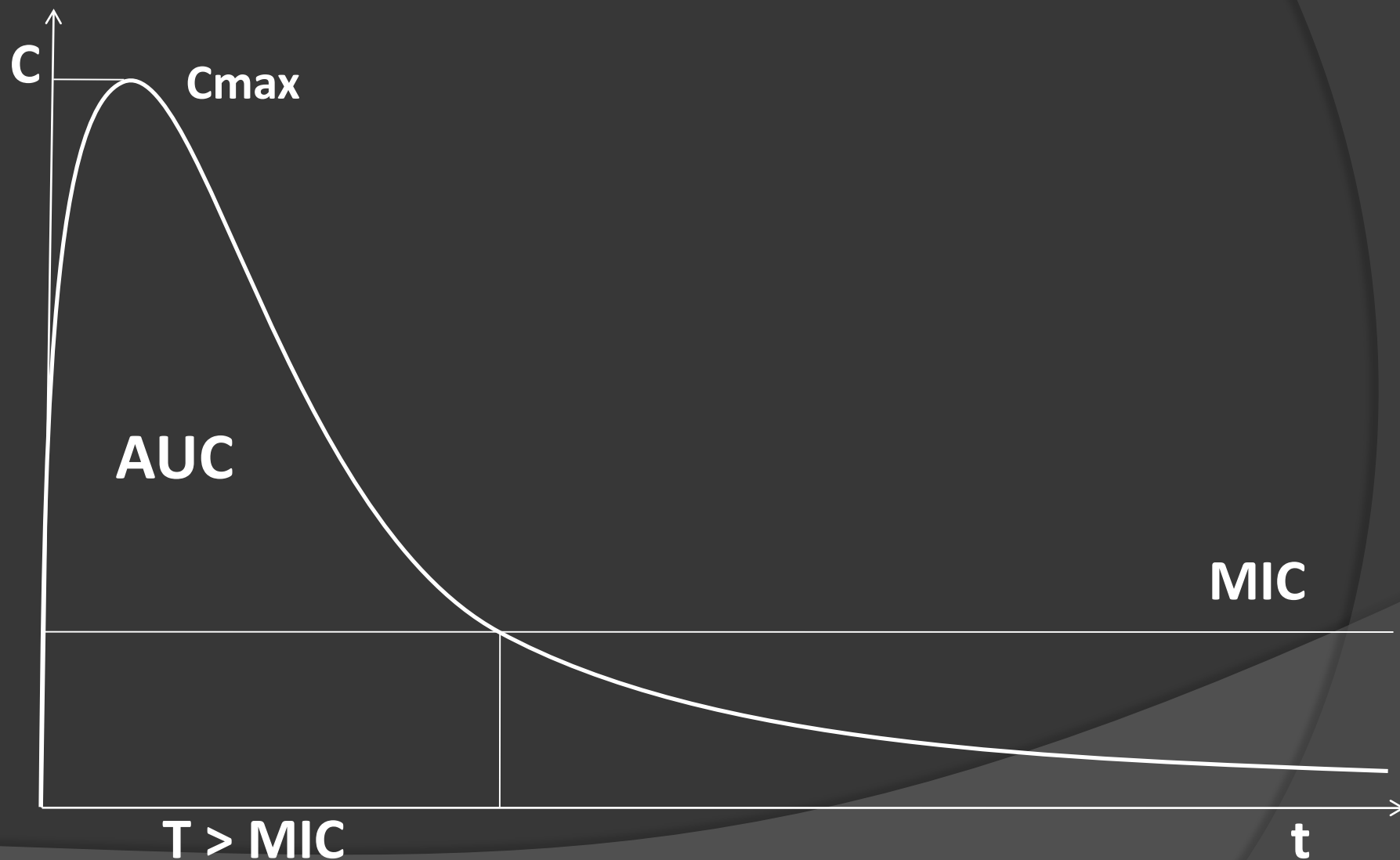
- ◎ Не использовать антибиотики длительно
 - ежедневно пересматривать показания
 - длительность применения антибиотиков четко коррелирует с риском селекции MDR-микроорганизмов
- ◎ Лечить инфекцию, но не колонизацию
 - микроорганизмы могут быть «транзитными»
 - деколонизация может быть необходима у пациентов группы высокого риска (иммунокомпрометированные и др.)
- ◎ Всеми силами проводить профилактику, в частности соблюдая меры инфекционного контроля
 - гигиена рук - краеугольный камень инфекционного контроля!!!

**КОНЦЕПЦИЯ
ФАРМАКОКИНЕТИКИ/
ФАРМАКОДИНАМИКИ
PK/PD**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АБ-ТЕРАПИИ



Фармакокинетика/фармакодинамика



Время-зависимые антимикробные средства

- ◎ β -лактамы, макролиды (кроме азитромицина), линкозамиды, флуцитозин
- ◎ Эффективность определяется $T > MIC$ (> 40% для карбапенемов, >50% для пенициллинов и >70% для цефалоспоринов)
- ◎ В интенсивной терапии желательно достижение $T > MIC$ равного 100% независимо от используемого β -лактама

Drusano GL: Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. Nat Rev Microbiol 2004, 2:289-300.

Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, Reichl V, Natarajan J, Wong FA, Corrado M: Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:1098-1104.

Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:63-8

Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26:1-10.

Forrest A, Nix DE, Ballou CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1073-81.

Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis 2009;49:325-7

Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:3484-9.

Bergen P. et al. Antimicrob Agents Chemother 2010 Sept; 54 (9): 3783 - 3789

Dudhani R. et al. J Antimicrob Chemother 2010 Sept; 65: 1984-90

Концентрационно-зависимые антимикробные средства

- ◎ Аминогликозиды, даптомицин, метронидазол, эхинокандины, полиены
- ◎ Эффективность определяется соотношением $C_{max}/MIC (>10)$

Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, Reichl V, Natarajan J, Wong FA, Corrado M: Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1098-1104.

Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:63–8

Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1–10.

Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073–81.

Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009;49:325–7

Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3484–9.

Bergen P. et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Sept; 54 (9): 3783 – 3789

Dudhani R. et al. *J Antimicrob Chemother* 2010 Sept; 65: 1984-90

Антимикробные средства смешанного действия

- ◎ Фторхинолоны, ванкомицин, азитромицин, линезолид, колистин, тигециклин, эхинокандины, триазолы и другие
- ◎ Эффективность определяется соотношением АУС/МИС (ванкомицин ≥ 400 , фторхинолоны > 125 , линезолид > 50 [80-120], даптомицин > 100 , колистин $> 36,9$ [*P. aeruginosa*] и $> 22,5$ [*A. baumannii*])

Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, Reichl V, Natarajan J, Wong FA, Corrado M: Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1098-1104.

Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:63-8

Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10.

Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073-81.

Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009;49:325-7

Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3484-9.

Bergen P. et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Sept; 54 (9): 3783 - 3789

Dudhani R. et al. *J Antimicrob Chemother* 2010 Sept; 65: 1984-90

Рациональная терапия

⦿ **Время-зависимые:**

- Предпочитать режимы дозирования с большей частотой
- Сокращать интервалы между введением
- Может быть использована нагрузочная доза
- Продленная инфузия в течение 3-4-24 часов с учетом стабильности в растворе

Рациональная терапия

◎ Концентрационно-зависимые:

- Высокие дозы
- Большие разовые дозы и длинные интервалы между введениями
- Однократное введение всей суточной дозы (для аминогликозидов)
- Однократное введение курсовой дозы (азитромицин)

Рациональная терапия

◎ Смешанного действия:

- Высокие дозы
- Поддержание высокой концентрации
- Может быть использована нагрузочная доза
- Может быть использована продленная инфузия

Расчет фармакодинамических индексов

$$\%T > MIC = \ln \frac{D}{Vd \times MIC} \times \frac{t_{1/2}}{0,693} \times \frac{100}{\tau}$$

$$AUC/MIC = \frac{D}{Vd \times MIC} \times \frac{t_{1/2}}{0,693} \times \frac{24}{\tau}$$

D – доза

Vd – объем распределения

τ – интервал введения

MIC – минимальная ингибирующая концентрация

t_{1/2} – период полувыведения

ФК/ФД исследования

- На животных
- In vitro
- Моделирование (метод Монте-Карло)
- Проблема однородности групп
- Значительные финансовые затраты

**Фармакокинетика и
патофизиология
критических
состояний**

Почему важно знать взаимосвязь патофизиологии и фармакокинетики?

- ◎ Данные инструкции производителя обычно предоставляют информацию, полученную в исследованиях на здоровых добровольцах или пациентов в состоянии средней степени тяжести
- ◎ MIC внутрибольничных штаммов микроорганизмов и штаммов, характерных для отделений интенсивной терапии, могут отличаться от таковых внебольничных штаммов

Основные клинически значимые параметры фармакокинетики

◎ Объем распределения (V_d)

- гипотетический объем, в котором необходимо растворить данную дозу препарата, чтобы получить концентрацию, равную таковой в плазме

◎ Клиренс (Cl)

- объем плазмы, очищающийся от препарата в единицу времени

◎ Период полувыведения ($t_{1/2}$)

- время, в течение которого концентрация препарата в плазме уменьшится вдвое
- $t_{1/2\alpha}$ - период полувыведения в фазу распределения
- $t_{1/2\beta}$ - период полувыведения в фазу элиминации

Влияние патофизиологии критических состояний

- ◎ Гипопротеинемия
- ◎ Гипоперфузия ЖКТ
- ◎ Дисфункция почек
- ◎ Дисфункция печени
- ◎ Дисфункция сердечно-сосудистой системы

Vd – объем распределения:
определяет нагрузочную дозу

↑: сепсис, шок, гипопроteinемия,
волевическая реанимация, синдром
капиллярной утечки, ожоговая
болезнь, отеки, политравма,
кровопотеря, потери по дренажам,
полное парентеральное питание,
сниженный сердечный выброс,
асцит, плеврит

↓Cmax,
↓AUC,
↑ время
достижения C_{ss}
(T>MIC)

↑ ДОЗУ

Cl – клиренс (почечный):
определяет поддерживающую дозу

↑: сепсис, ожоговая
болезнь,
кровопотеря,
потери по
дренажам,
нейтропения,
почти любое
критическое
состояние до
декомпенсации
кровообращения

↓Cmin,
↓AUC,
↓C_{ss}
(T>MIC)

↓: повреж-
дение
почек,
возраст >75
лет

↑Cmin,
↑AUC,
↑C_{ss}
(T>MIC)

↓ ДОЗУ

Патофизиология критических состояний

- ◎ Синдром «капиллярной утечки» и волевическая реанимация



- ◎ Увеличение объема распределения (V_d)



- ◎ Снижение C_{max} и AUC пиперациллина * и C_{max} гентамицина и тобрамицина **

*Jukhadar C, Frossard M, Mayer BX, Brunner M, Klein N, Siostrzonek P, Eichler HG, Muller M: Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. Crit Care Med 2001, 29:385-391.

** Dorman T, Swoboda S, Zarfeshenfard F, Trentler B, Lipsett PA: Impact of altered aminoglycoside volume of distribution on the adequacy of a three milligram per kilogram loading dose. Critical Care Research Group. Surgery 1998, 124:73-78.

Патофизиология критических состояний

- ◎ Гломерулярная гиперфльтрация наблюдается у 65% пациентов в критическом состоянии, не имевших ранее повреждения почек*, что является предиктором недостижимости фармакодинамической цели терапии β -лактамами**
 - Факторы риска: мужской пол, молодой возраст, политравма, ИВЛ, использование инотропов, увеличенный сердечный выброс, ССВО, общее тяжелое состояние
- ◎ Гипоальбуминемия приводит к большему распределению препарата и к повышению почечного клиренса ***

* Udy AA, Putt MT, Shanmugathan S, et al. Augmented renal clearance in the Intensive Care Unit: an illustrative case series. Int J Antimicrob Agents 2010; 35:606–608.

** Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. Chest 2012; 142:30–39

*** Pea F, Viale P, Furlanut M: Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. Clin Pharma-cokinet 2005, 44:1009-1034.

Скорость клубочковой фильтрации

◎ Проба Тареева-Реберга

- СКФ =

$$(Kp_{\text{мочи}} \times V_{\text{мочи}}) / (Kp_{\text{плазмы}} \times T_{\text{(мин)}}) \times 1,73/S$$

- $Kp_{\text{мочи}}$ - уровень креатинина мочи
- $V_{\text{мочи}}$ - объем мочи
- $Kp_{\text{плазмы}}$ - уровень креатинина плазмы
- $T_{\text{(мин)}}$ - время в минутах
- S – площадь поверхности тела

◎ **Формулы (Cockcroft-Gault, Schwartz) – не работают в интенсивной терапии ОПН!!!**

Гидрофильные vs. Липофильные

	Гидрофильные	Липофильные
Примеры	β -лактамы, аминогликозиды, гликопептиды, колистин	фторхинолоны, линезолид, тигециклин, макролиды, линкозамиды
Влияние патофизиологии критических состояний	Увеличивается Vd и Cl	В меньшей степени подвержены изменениям фармакокинетики
Связывание с белками плазмы	Как правило, низкое	Как правило, высокое
Выведение	Преимущественно почками	Преимущественно печенью
Фармакокинетика при CRRT	Существенно меняется, как правило, клиренс выше, чем при олигоанурии, но ниже, чем при нормальной функции почек	Меняется в меньшей степени, может увеличиваться внепочечный клиренс, CRRT может не оказывать влияния

Дозирование антибиотиков

- Предпочтение бактерицидным антибиотикам
- Использование максимальных и субмаксимальных доз
- Режим дозирования на основании фармакодинамики антибиотиков
- Коррекция режима дозирования с учетом измененной фармакокинетики
- Первая доза («нагрузочная») и скорость инфузии НЕ УМЕНЬШАЮТСЯ даже при низком клиренсе эндогенного креатинина

Дозирование антибиотиков

- **Имипенем/циластатин** (дозировается по имипенему): 90-100 мг/кг/сут 3-4 введения за 15-60 мин (в зависимости от дозы). Максимальная доза (по инструкции) – 4 г/сут
- **Меропенем**: 100-120 мг/кг/сут 3 введения за 3-30 мин. Максимальная доза (по инструкции) – 6 г/сут
- **Амикацин**: 15 мг/кг/сут 1 введение (кроме детей до 1 мес), за 60-120 мин. Под контролем **терапевтического лекарственного мониторинга** допустимы большие дозы при остаточной концентрации < 8 мг/л. Длительность терапии не должна превышать 7 дней
- **Ванкомицин**: 60 мг/кг/сут 3 введения (независимо от возраста!) за 60 мин или более. Максимальная доза (по инструкции) – 2 г/сут. Под контролем **терапевтического лекарственного мониторинга** допустимы большие дозы для достижения целевой остаточной концентрации 15-20 мг/л
- **Линезолид**: 30 мг/кг/сут 3 введения (дети до 12 лет), 600 мг 2 р/сут (12 лет и старше) за 30-120 мин
- **Колистин**: 100-150 тыс МЕ/кг/сут путем суточного титрования после нагрузочной дозы (75-100 тыс МЕ/кг за 30 минут) (до 9-12 млн МЕ/сут у взрослых), при недостаточной эффективности терапии доза может быть увеличена в отсутствие достоверно определяемой токсичности

Клиренс при CRRT

- ◎ Взаимодействие препарат/мембрана:
 - Заряд препарата
 - Эффект Гиббса-Донана
 - Адсорбция на мембране
- ◎ Молекулярная масса препарата
- ◎ Связывание с белками плазмы
- ◎ Объем распределения
- ◎ Скорость потока крови
- ◎ Скорость потока диализата/субституата
- ◎ Остаточный диурез

АНТИМИКРОБНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В ХИРУРГИИ

Хирургическая раневая инфекция

- Хирургическая раневая инфекция – это инфекция, связанная с оперативным вмешательством, возникающая в области хирургического разреза в течение 30 дней после операции или в течение 90 дней при имплантации протезного материала
- Хирургическая раневая инфекция является одной из разновидностей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП)

April 2013 CDC/NHSN Protocol Corrections, Clarification, and Additions.

<http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSIcurrent.pdf>

Клинические критерии хирургической раневой инфекции

- ⦿ Гнойное отделяемое из области операции.
- ⦿ Выделение культуры микроорганизма из жидкости, полученной из области операции с первично закрытой раной.
- ⦿ Повторное открытие раны при наличии хотя бы одного клинического признака инфекции (боль, отек, покраснение, локальное повышение температуры) и выделения культуры микроорганизма, или в отсутствии бактериологических посевов.
- ⦿ Диагноз инфекции, установленный хирургом.

Классификация ран

- **Чистые** – неинфицированные хирургические раны без признаков воспаления, закрытые первично. По определению, во время чистых процедур не происходит вскрытие полого органа (дыхательная система, желудочно-кишечный и уrogenитальный тракты)
- **Условно-чистые** – хирургические раны, при которых происходит вскрытие полого органа в контролируемых условиях без массивной контаминации
- **Контаминированные** – открытые, «свежие» травматические раны, раны при операциях с грубыми нарушениями техники стерильности или массивной контаминацией содержимым полых органов. При выявлении острого гнойного воспаления во время операции, такие раны также относятся к категории контаминированных
- **Грязные** – старые травматические раны, содержащие некротизированные ткани, инородные тела или фекально-контаминированные, а также раны, распространяющиеся на существующие очаги инфекций или с перфорацией полого органа

Частота хирургической раневой инфекции

- Чистые – 1,3-2,9%
- Условно-чистые – 2,4-7,7%
- Контаминированные – 6,4-15,2%
- Грязные – 7,4-40%

Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am.* 1980;60(1):27.

Haley RW, Culver DH, et al. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol.* 1985;121(2):206.

Olson M, O'Connor M, Schwartz ML. Surgical wound infections. A 5-year prospective study of 20,193 wounds at the Minneapolis VA Medical Center. *Ann Surg.* 1984;199(3):253.

Culver DH, Horan TC, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med.* 1991;91(3B):152S.

Факторы риска: операция

- ◎ соблюдение базовых стратегий инфекционного контроля (гигиеническая антисептика рук, барьерные меры и др.)
- ◎ длительность и правильность хирургической антисептики рук
- ◎ правильность обработки операционного поля
- ◎ предоперационное удаление волос в области операции (особенно бритье) существенно увеличивает (!) риск хирургической раневой инфекции
- ◎ правильность и своевременность проведения антимикробной профилактики
- ◎ длительность операции

Факторы риска: операция

- ⦿ условия внешней среды в операционной
- ⦿ качество стерилизации инструментов
- ⦿ чрезмерное перемещение персонала в операционной во время операции
- ⦿ периоперационное ведение (терморегуляция, контроль гликемии)
- ⦿ наличие протезов или других инородных тел
- ⦿ необходимость гемотрансфузий
- ⦿ хирургическая техника
 - качество гемостаза
 - чрезмерное использование электрокоагуляции
 - степень повреждения тканей
 - наличие дренажей

Факторы риска: пациент

- ◎ возраст
- ◎ диабет
- ◎ ожирение
- ◎ курение
- ◎ нарушение иммунного статуса
- ◎ недостаточность питания
- ◎ предоперационная колонизация потенциально патогенными микроорганизмами
- ◎ инфекция кожи в анамнезе
- ◎ наличие инфекции в локализации, не связанной с операцией
- ◎ недавнее оперативное вмешательство
- ◎ длительность предоперационной госпитализации
- ◎ тяжесть основного заболевания

Антимикробная профилактика

- ◎ Цель – предотвращение хирургической раневой инфекции путем снижения микробного числа в области вмешательства в течение всей операции
- ◎ При наличии инфекции (и только при наличии!) проводится *не профилактика*, а терапия!
- ◎ Контаминированные, грязные раны или при установленной инфекции – терапия

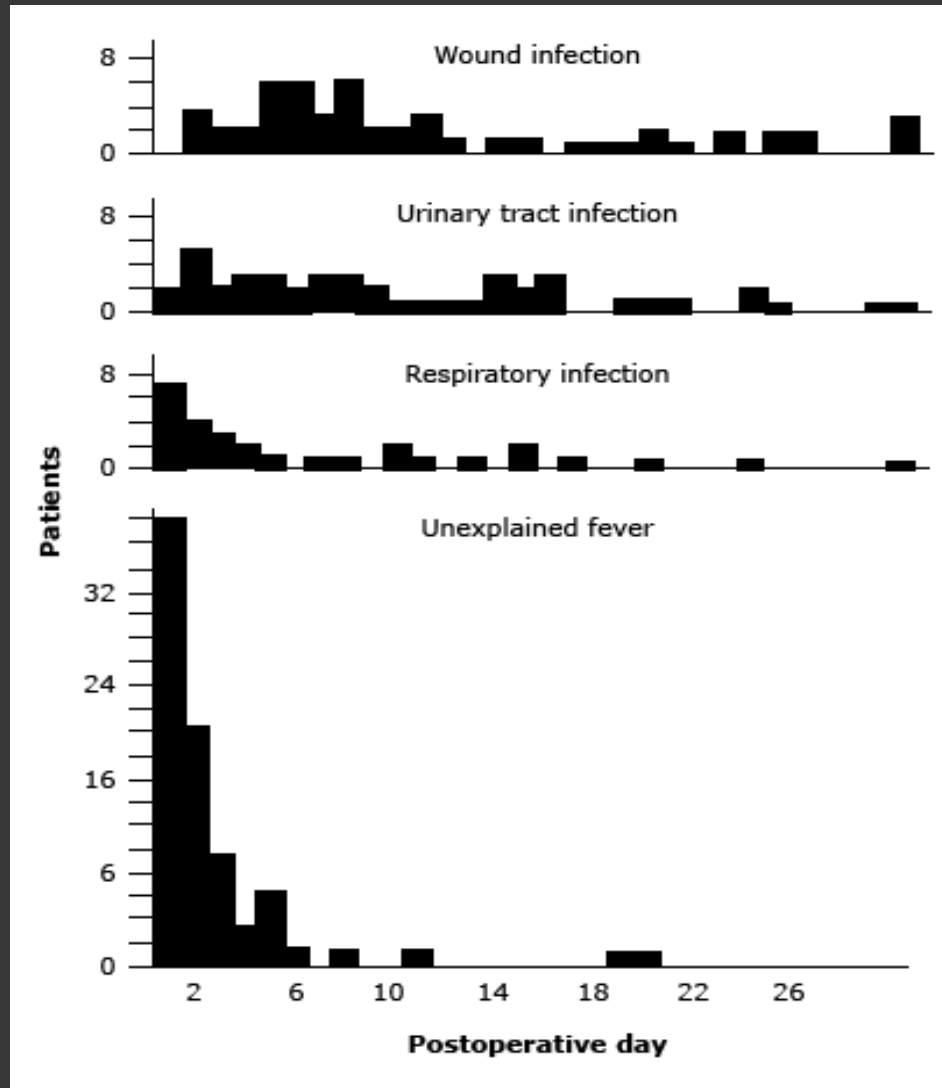
Антимикробная профилактика: показания

- ⦿ Высокий риск инфекции в отсутствии инфекции на момент операции (**иначе – терапия!**) – все условно-чистые операции
- ⦿ Операции, при которых инфекция в области вмешательства может иметь серьезные последствия (пациенты с иммунодефицитом, после кардиохирургических вмешательств и/или имплантации чужеродных материалов)

Лихорадка в послеоперационном периоде

- ◎ Лихорадка в раннем послеоперационном периоде (манифестирующая в первые 12-24 часа после операции и сохраняющаяся до нескольких дней) почти всегда связана с неинфекционными причинами, чаще всего – с тканевым повреждением во время оперативного вмешательства, а потому выраженность и длительность лихорадки коррелирует с инвазивностью и длительностью оперативного вмешательства

Timing of onset of postoperative infection and fever



Время профилактического введения антибиотиков и частота хирургической раневой инфекции

Время введения	Процент хирургической раневой инфекции	ОШ	95% ДИ
Раннее	3,8	4,3	1,8-10,4
Предоперационное	0,6	1	-
Периоперационное	1,4	2,1	0,6-7,4
Послеоперационное	3,3	5,8	2,4-13,8

Раннее – 2-24 часа до разреза,
предоперационное – 0-2 часа до разреза,
периоперационное – в течение 3 часов после разреза,
послеоперационное – позднее 3 часов после разреза.

Антимикробная профилактика: длительность

- ⦿ Длительность периоперационной антимикробной профилактики **не должна превышать 24 ч!**
- ⦿ Доказательные данные об эффективности **продленной** антибиотикопрофилактики, в том числе до удаления всех дренажей и сосудистых катетеров, **отсутствуют!**
- ⦿ Продленная антибиотикопрофилактика увеличивает риск **суперинфицирования** полирезистентными микроорганизмами, длительность госпитализации, число вторичных осложнений и риск **неблагоприятного исхода!**

Антимикробная профилактика: ДОЗЫ

- Антибиотикопрофилактика должна проводиться в дозах, достаточных для достижения адекватной концентрации препарата в плазме и тканях на протяжении всего времени, пока хирургическое поле остается открытым
- В большинстве случаев допустимо применение стандартных доз в целях безопасности, эффективности и удобства

Антимикробная профилактика: тайминг

- ⦿ Антибиотик вводится внутривенно за 60 минут до разреза, если время пропущено, допускается введение за 30-60 минут
- ⦿ В случае использования **ванкомицина** или **фторхинолонов**, данные средства вводятся в течение 120 минут до разреза (вследствие длительности инфузии не менее 60 минут)
- ⦿ Повторное введение необходимо только при длительности хирургического вмешательства более 2 периодов полувыведения использованных антибиотиков при нормальной функции почек, при массивной интраоперационной кровопотере (более 30% ОЦК) или обширных ожогах

Время повторного введения

Антимикробный препарат	Период полувыведения	Интервал повторного введения
Цефазолин	2 часа	4 часа
Цефуроксим	1,5 часа	3 часа
Амоксициллин/клавуланат	1 час	2 часа
Ампициллин/сульбактам	1 час	2 часа
Метронидазол	6 часов	12 часов
Ванкомицин	6 часов	12 часов
Клиндамицин	2-4 часа	6 часов
Гентамицин	2-3 часа	Не показано
Ципрофлоксацин	5 часов	10 часов

Выбор препарата

- ◎ Активность в отношении основных потенциальных возбудителей в зависимости от локуса
- ◎ Оптимальная длительность действия
- ◎ Безопасность
- ◎ Стоимость

Цефазолин

- ◎ Цефалоспорин I поколения
- ◎ Активен в отношении стрептококков, метициллин-чувствительных стафилококков (MSSA и MSSE) – основных возбудителей хирургической инфекции вне зависимости от локуса
- ◎ Период полувыведения – 2 часа

Антимикробная профилактика: Дозы цефазолина

◎ Взрослые:

- < 120 кг: 2 г

- \geq 120 кг: 3 г

◎ Дети: 50 мг/кг, не более 2 г

◎ Интервал повторного введения: 4 часа

Аллергия на пенициллин и цефалоспорины

◎ АЛЬТЕРНАТИВА:

- ◎ клиндамицин (900 мг для взрослых или 15 мг/кг [не более 900 мг]), **ИЛИ**
- ◎ ванкомицин (15 мг/кг, не более 2 г у детей и взрослых)

• ПЛЮС:

- гентамицин (5 мг/кг) **ИЛИ**
- ципрофлоксацин (400 мг для взрослых и 10 мг/кг [не более 400 мг] для детей) **ИЛИ**
- левофлоксацин (500 мг для взрослых и 10 мг/кг [не более 500 мг] для детей)

Место ванкомицина

- Рутинное применение ванкомицина для профилактики по поводу *любого* вмешательства **не показано!**
- Показано **увеличение (!)** риска послеоперационной хирургической раневой инфекции у пациентов, не являющихся носителями MRSA (OR 4,34; 95% ДИ 2,19-8,57)
 - Gupta K, Strymish J, et al. Preoperative nasal methicillin-resistant Staphylococcus aureus status, surgical prophylaxis, and risk-adjusted postoperative outcomes in veterans. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011;32(8):791

Место ванкомицина

- ◎ Ванкомицин менее эффективен, чем цефазолин, в профилактике хирургических раневых инфекций, вызванных метициллин-чувствительным *S. aureus* (MSSA)

- Finkelstein R, Rabino G, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(2):326.
- Bull AL, Worth LJ, Richards MJ. Impact of vancomycin surgical antibiotic prophylaxis on the development of methicillin-sensitive staphylococcus aureus surgical site infections: report from Australian Surveillance Data (VICNISS). *Ann Surg.* 2012 Dec;256(6):1089-92.

- ◎ При использовании ванкомицина достаточно однократной дозы вследствие его длительного периода полувыведения
- ◎ Неактивен в отношении грам-отрицательных микроорганизмов (при необходимости к схеме профилактики добавлять аминогликозиды или фторхинолоны)

Показания для ванкомицина

- ⦿ Выявление вспышки хирургической раневой инфекции, вызванной MRSA или MRSE
- ⦿ Установленная колонизация пациента MRSA
- ⦿ Пациент в группе высокого риска колонизации MRSA (пациенты после недавней госпитализации, получающие гемодиализ) – учитывать локальные эпидемиологические данные!
- ⦿ Аллергические реакции в анамнезе на β -лактамы по 1-му типу (анафилактический шок, крапивница, бронхоспазм, ангионевротический отек) при невозможности использовать альтернативный антибиотик



МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОУЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД

П Р И К А З

29.11.2015 № 1301

О мерах по снижению антибактериальной
резистентности микроорганизмов

г. Минск

Приложение 3
к приказу
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

29.11.2015г. № 1301

**Принципы проведения и выбор средств для периоперационной
антибиотикопрофилактики**

Алгоритм действия ответственных лиц за выполнение протокола периоперационной антибиотикопрофилактики

- Лечащий врач-хирург должен указать в медицинской карте стационарного больного (форма № 003/у-07) следующую информацию (при наличии показаний к периоперационной антибиотикопрофилактике):
 - аллергологический и фармакологический анамнез
 - антимикробное лекарственное средство для периоперационной антибиотикопрофилактике в соответствующей дозе

Алгоритм действия ответственных лиц за выполнение протокола периоперационной антибиотикопрофилактики

- Врач-анестезиолог должен указать в медицинской карте стационарного больного (форма № 003/у-07) следующую информацию (после определения показаний к периоперационной антибиотикопрофилактике лечащим врачом-хирургом):
- Аллергологический и фармакологический анамнез
- Антимикробное лекарственное средство в соответствующей дозе, используемое для периоперационной антибиотикопрофилактики в разделах «Лист назначений», «Осмотр анестезиолога перед операцией»
- Время введения антимикробного средства по отношению ко времени кожного разреза.

Алгоритм действия ответственных лиц за выполнение протокола периоперационной антибиотикопрофилактики

- Введение антимикробного лекарственного средства в операционной осуществляется медицинской сестрой-анестезистом с фиксацией времени введения, дозы и названия препарата в наркозной карте
- Старшая медицинская сестра операционного блока является ответственной за наличие достаточного количества определенных инструкцией антибиотиков в операционной

Алгоритм действия ответственных лиц за выполнение протокола периоперационной антибиотикопрофилактики

- ⦿ В каждой организации здравоохранения приказом руководителя назначаются ответственные за выполнение протокола периоперационной антибиотикопрофилактики, не реже 1 раза в полугодие проводится аудит по выполнению протокола периоперационной антибиотикопрофилактики и обоснованности перехода на терапию в послеоперационном периоде

АУДИТ периоперационной антимикробной профилактики

◎ Показатель №1:

- % пациентов, получивших АБ за 1 час до разреза

◎ Показатель №2:

- % пациентов, получивших АБ согласно протоколу

◎ Показатель №3:

- % пациентов, получавших АБ более 24 часов

**КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ**

Классификация антимикробных препаратов по механизму действия

- ⊙ На клеточную стенку: β -лактамы, гликопептиды, фосфомицин
- ⊙ На клеточные мембраны: полимиксины (колистин), полиены
- ⊙ Ингибиторы синтеза белков: аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, линкозамиды, оксазолидиноны
- ⊙ Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот: рифамицины, хинолоны, сульфаниламиды, триметоприм
- ⊙ Влияющие на метаболизм возбудителя: нитрофураны, ПАСК, этамбутол

Классификация β -лактамов

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы

Пенициллины

- ◎ Природные: бензилпенициллин, бензатинпенициллин, феноксиметилпенициллин
- ◎ Полусинтетические:
 - антистафилококковые – оксациллин, флоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин
 - широкого спектра – ампициллин, амоксициллин
 - «антипсевдомонадные» – карбенициллин, тикарциллин, пиперациллин, азлоциллин, мезлоциллин
- ◎ Ингибитор-защищенные: ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам

Спектр активности пенициллинов

◎ Природные:

- Грам «+»: *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *C. diphtheriae*
- Грам «-»: *Neisseria spp.*
- Анаэробы (кроме бактероидов)
- Спирохеты (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*)

Спектр активности пенициллинов

◎ Полусинтетические:

- антистафилококковые – PRSA
- широкого спектра
 - Грам «+»: сопоставимы с природными пеницилинами
 - Грам «-»: *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*), *Haemophilus spp.*, *H. pylori*
- «антипсевдомонадные» – утратили свое значение как таковые

Спектр активности пенициллинов

◎ Ингибитор-защищенные:

- Грам «+»: сравнимы с природными (+ PRSA)
- Грам «-»: расширение спектра за счет *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris* + штаммы с приобретенной резистентностью
- Анаэробы (*B. fragilis*)
- Некоторые НГОб (*A. baumannii*, *S. maltophilia*)

Пробелы в спектре активности

- ◎ MRSA
- ◎ НГОб
- ◎ Некоторые виды *Enterobacteriaceae* с приобретенной резистентностью
- ◎ Большинство внутрибольничных энтерококков
- ◎ *Bacteroides fragilis* и другие бактероиды
- ◎ Облигатные и факультативные внутриклеточные патогены (кроме *Listeria monocytogenes*)

Нежелательные лекарственные реакции

- ⦿ Аллергические реакции
- ⦿ Нейротоксичность при высоких дозах (судороги)
- ⦿ Местнораздражающее действие (при внутримышечных введениях калиевой соли)
- ⦿ Нарушения электролитного баланса (гиперкалиемия при введении калиевой соли, гипернатриемия при введении натриевой соли у пациентов с почечной недостаточностью)

Цефалоспорины

- ◎ I – цефазолин, цефалоридин, цефалексин
- ◎ II – цефуроксим, цефокситин, цефаклор
- ◎ III – цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефтазидим, цефиксим, цефтибутен
- ◎ IV – цефепим, цефпиром
- ◎ V – цефтаролин, цефтобипрол
- ◎ Ингибитор-защищенные цефалоспорины:
цефоперазон/сульбактам,
цефтазидим/авибактам

Спектр активности цефалоспоринов

◎ I поколение:

- Грам «+»: *Streptococcus spp.*, MSSA
- Грам «-»: *Neisseria spp.*, *H. influenza*, некоторые *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *P. mirabilis*). Клиническое значение невелико.

Спектр активности цефалоспоринов

◎ II поколение:

- Грам «+»: *Streptococcus spp.*, MSSA
- Грам «-»: *Neisseria spp.*, *Haemophilus spp.*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *P. mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*).

Спектр активности цефалоспоринов

◎ III поколение:

- Грам «+»: *Streptococcus spp.*, MSSA, KHC, коринебактерии
- Грам «-»: *Neisseria spp.*, *Haemophilus spp.*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *P. mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*).
Цефоперазон и цефтазидим сохраняют активность в отношении внебольничных штаммов *P. aeruginosa*.
- Цефоперазон/сульбактам также активен в отношении анаэробов и *A. baumannii*

Спектр активности цефалоспоринов

◎ IV поколение:

- Грам «+»: спектр цефалоспоринов III
- Грам «-»: спектр цефалоспоринов III, но более высокая активность в отношении внебольничных штаммов *P. aeruginosa* и штаммов-гиперпродуцентов β -лактамаз класса C (*Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* и др.)
- Анаэробы

Спектр активности цефалоспоринов

◎ V поколение:

- Грам «+»: стафилококки (включая MRSA, VRSA, а также стафилококки, нечувствительные к даптомицину, КНС), стрептококки (включая PRSP, CRSP и MDRSP). Неактивны в отношении *E. faecium*, ограниченная активность в отношении *E. faecalis*
- Грам «-»: спектр цефалоспоринов III, цефтаролин неактивен в отношении *P. aeruginosa* и других НГОб
- Анаэробы (кроме *Bacteroides*, *Prevotella* и *C. difficile*)

Пробелы в спектре активности

◎ L*isteria monocytogenes*

◎ Atypical (атипичные)

◎ MRSA

◎ E*nterococcus*

Пробелы в спектре активности

- MRSA (кроме цефалоспоринов V поколения)
- Большинство НГОб
- *Listeria monocytogenes*
- Некоторые виды *Enterobacteriaceae* с приобретенной резистентностью
- Энтерококки
- Анаэробы (кроме цефоперазона/сульбактама и цефалоспоринов IV-V поколения)
- Облигатные и факультативные внутриклеточные патогены

Нежелательные лекарственные реакции

- ◎ Реакции гиперчувствительности
- ◎ Нефротоксичность: цефалоридин
- ◎ Геморрагический синдром (гипопротромбинемия): цефоперазон и нек. др.
- ◎ Дисульфирам-подобный эффект: цефоперазон и нек. др.
- ◎ Положительная проба Кумбса

Цефтриаксон

противопоказания

- ⦿ Аллергия на цефалоспорины
- ⦿ Новорожденные (≤ 28 дней)
- ⦿ Гипербилирубинемия

Цефтриаксон + кальций

- ◎ Преципитация комплексов цефтриаксон-кальций при одновременной инфузии с кальций-содержащими растворами
- ◎ У новорожденных преципитация может развиваться в легких и почках и приводить к летальному исходу

Карбапенемы

- ◎ Имипенем/циластатин
- ◎ Меропенем
- ◎ Эртапенем
- ◎ Дорипенем
- ◎ Томопенем
- ◎ Разупенем
- ◎ Фаропенем
- ◎ Биापенем
- ◎ Пенипенем/бетамипрон
- ◎ Тебипенем пивоксил
- ◎ Сулопенем

Спектр активности карбапенемов

- Грам «+»: *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (кроме MRSA и КНС, устойчивых к оксациллину), некоторые энтерококки
- Грам «-»: большинство *Enterobacteriaceae*, *Serratia spp.*, *H. influenzae*, некоторые штаммы НГОб
- Большинство анаэробов (кроме *C. difficile*)

Пробелы в спектре активности

- ◎ MRSA
- ◎ Большинство энтерококков
- ◎ Большинство НГОб (вторичная резистентность)
- ◎ Эртапенем заведомо неактивен в отношении *P. aeruginosa*, *A. baumannii*
- ◎ Внутриклеточные патогены
- ◎ *C. difficile*

Нежелательные лекарственные реакции

- ⦿ Анафилаксия и другие реакции гиперчувствительности
- ⦿ Нейротоксичность (имипенем/циластатин)
- ⦿ Взаимодействие с вальпроатами
- ⦿ Псевдомембранозный колит
- ⦿ Селекция устойчивых микроорганизмов
- ⦿ Мощные индукторы β -лактамаз

Имипенем vs. Меропенем

- ◎ Клиническая эффективность одинакова
- ◎ Теоретическое преимущество имипенема в терапии Гр «+» инфекций и инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, меропенема – Гр «-» инфекций
- ◎ Меропенем стабильнее в растворе и *in vivo*, не требует комбинирования с циластатином
- ◎ Имипенем обладает большим эпилептогенным потенциалом

Монобактамы: азтреонам

- ◎ Активен:

- Грам «-»: *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*

- ◎ Неактивен: грам «+», анаэробы, *S. maltophilia*, *Acinetobacter spp.*, *B. cereacia*

Фармакокинетика β -лактамов

- ◎ Распределяются внеклеточно
- ◎ Практически не метаболизируются
- ◎ Выводятся преимущественно почками
 - исключения: нафциллин, оксациллин, цефтриаксон, цефоперазон – выводятся с желчью

Аминогликозиды

- I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин
- II поколение: гентамицин, тобрамицин, нетилмицин
- III поколение: амикацин
- IV поколение: изепамицин

Спектр активности аминогликозидов

- ◎ I поколение: возбудители ООИ, микобактерии
- ◎ II-IV поколение:
 - грам «+»: стафилококки, энтерококки (только в комбинации)
 - грам «-»: *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*), некоторые НГОб

Пробелы в спектре активности

- ◎ MRSA
- ◎ Стрептококки
- ◎ Анаэробы (облигатные и факультативные)
- ◎ *Stenotrophomonas maltophilia*
- ◎ *Burkholderia cepacia*

Фармакокинетика аминогликозидов

- ◎ Распределяются
внеклеточно
- ◎ Не метаболизируются
- ◎ Выводятся исключительно
почками

Дозирование аминогликозидов

- ◎ Однократное введение всей суточной дозы!
 - Исключения: период новорожденности, инфекционный эндокардит, менингит
- ◎ Расчёт на массу тела у детей и взрослых
- ◎ Расчёт на должную массу (при избытке или дефиците массы тела > 25%)
- ◎ Терапевтический лекарственный мониторинг: нарушение функции почек, тяжелая инфекция

Нежелательные лекарственные реакции

- ⦿ Ототоксичность
- ⦿ Нефротоксичность
- ⦿ Нервно-мышечная блокада
- ⦿ Аллергические реакции редки
- ⦿ Не вызывают псевдомембранозный колит

Хинолоны/фторхинолоны

- ⦿ I поколение (нефторированные хинолоны): налидиксовая к-та, оксолиниевая к-та, пипемидиевая к-та
- ⦿ II поколение («грам-отрицательные» фторхинолоны): ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин
- ⦿ III поколение («респираторные» фторхинолоны): гатифлоксацин, грепафлоксацин, гемифлоксацин, спарфлоксацин
- ⦿ IV поколение («антианаэробные» фторхинолоны): моксифлоксацин

Спектр активности фторхинолонов

◎ I поколение:

- грам «-»: *Enterobacteriaceae*

◎ II поколение:

- грам «-»: *Enterobacteriaceae*, *Vibrio spp.*,
Haemophilus spp., *Neisseria spp.*, *Pasteurella spp.*,
Pseudomonas spp., *Legionella spp.*, *Brucella spp.*
- грам «+»: *Staphylococcus spp.*

◎ III поколение: II + пневмококки, внутриклеточные патогены, микобактерии

◎ IV поколение: III + анаэробы

Пробелы в спектре активности

- ◎ Энтерококки
- ◎ Большинство штаммов MRSA
- ◎ Некоторые штаммы пневмококков
- ◎ Многие НГОб
- ◎ Анаэробы (кроме ФХ IV поколения)
- ◎ *C. difficile*

Фармакокинетика фторхинолонов

- ◎ Распределяются вне- и внутриклеточно
- ◎ Некоторые препараты метаболизируются в печени различными ферментами семейства цитохрома P450 (ципрофлоксацин)
- ◎ Пути выведения отличаются у разных препаратов, преимущественно выводятся почками

Нежелательные лекарственные реакции

- ⦿ Артротоксичность в экспериментах на животных
- ⦿ Тендиниты, разрывы сухожилий
 - факторы риска: возраст старше 60 лет, прием ГКС, пациенты после трансплантации почки, сердца, легких
- ⦿ Фотосенсибилизация
- ⦿ Нейромышечная блокада при *myasthenia gravis*
- ⦿ Удлинение интервала QT (R – моксифлоксацин, спарфлоксацин; PR – гатифлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин; CR – ципрофлоксацин)
- ⦿ Псевдомембранозный колит

Нежелательные лекарственные реакции в педиатрии

- ◎ 16184 пациента получали ципрофлоксацин, у 1065 отмечены НЛР (7%, 95% CI 3.2-14.0%)
- ◎ Риск развития НЛР со стороны костно-мышечной системы у пациентов, получающих ципрофлоксацин, увеличен на 57% (1 на 62,5)
- ◎ Все НЛР со стороны костно-мышечной системы обратимы
- ◎ Не зависят от дозы и длительности лечения
- ◎ Получавшие ципрофлоксацин дети не отличаются по росту от контрольной группы
- Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. Abiodun Adefurin, Helen Sammons, Evelyne Jacqz-Aigrain, Imti Choonara. Arch Dis Child 2011;96:874–880.

Фторхинолоны в педиатрии

- ⊙ Ингаляционная экспозиция к спорам сибирской язвы (одобрено FDA)
- ⊙ ИМВП, вызванные *P. aeruginosa* или другим грам «-» мультирезистентным микроорганизмом (одобрено FDA)
- ⊙ Хронический гнойный средний отит или злокачественный наружный отит, вызванный *P. aeruginosa*
- ⊙ Хронический или острый остеомиелит или остеохондрит, вызванный *P. aeruginosa*

Фторхинолоны в педиатрии

- ◎ Обострение легочных заболеваний у пациентов с муковисцидозом и колонизацией *P. aeruginosa*
- ◎ Микобактериальные инфекции с доказанной чувствительностью к ФХ
- ◎ Грам «-» инфекции у иммунокомпрометированных пациентов
- ◎ Инфекции ЖКТ, вызванные полирезистентными штаммами *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Vibrio cholerae*, *C. jejuni*

Фторхинолоны в педиатрии

- ◎ Документированная инфекция кровотока или менингит, вызванные микробами, устойчивыми к стандартными препаратами у иммунокомпрометированных пациентов, а также у пациентов, у которых терапия другими препаратами была безуспешной
- ◎ Тяжелые инфекции, вызванные чувствительными к ФХ микроорганизмами, у детей с жизнеугрожающими аллергическими реакциями на альтернативные препараты

Макролиды

Размер лактонного кольца	Природные	Полусинтетические
14-членное	эритромицин, олеандомицин, спореамицин	рокситромицин, klarитромицин, диритромицин, окситромицин, флуритромицин, даверицин
15-членное	-	азитромицин
16-членное	джозамицин, спирамицин, мидекамицин, китазамицин	рокитамицин, миокамицин

Спектр активности макролидов

◎ Клинически важно:

- внутриклеточные возбудители – микоплазмы, уреаплазмы, хламидии, легионеллы
- грам «+»: стрептококки (в т. ч. пневмококк)
- грам «-»: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Borrelia spp.*, *Bordetella pertussis*
- простейшие: *Toxoplasma gondii* (спирамицин)

Пробелы в спектре активности

- ◎ MRSA
- ◎ НГОб
- ◎ *Enterobacteriaceae*
- ◎ *Bacteroides fragilis* и некоторые другие анаэробы

Фармакокинетика макролидов

- ◎ Распределяются преимущественно внутриклеточно, накапливаются в макрофагах
- ◎ Некоторые метаболизируются до активных метаболитов (кларитромицин)
- ◎ Выведение печенью и почками (варьирует у разных препаратов)

Нежелательные лекарственные реакции

- ◎ Одна из самых безопасных групп АБ
- ◎ Диспептические расстройства (мотилино-подобный эффект)
- ◎ Гепатотоксичность (холестааз)
- ◎ Удлинение интервала QT (R – кларитромицин, эритромицин; PR – азитромицин, рокситромицин)
- ◎ Нейротоксичность (кларитромицин)

Линкозамиды:

ЛИНКОМИЦИН, КЛИНДАМИЦИН

◎ АКТИВНЫ:

- Грам «+»: *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (в т.ч. нек. штаммы MRSA)
- Неспорообразующие анаэробы
- Некоторые простейшие: *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii (carinii)*, *Plasmodium falciparum*

◎ НЕАКТИВНЫ:

- Грам «-» микроорганизмы
- Спорообразующие анаэробы (*C. difficile*)

Нежелательные лекарственные реакции

- ◎ Диспепсия
- ◎ Аллергия
- ◎ Нейтропения/тромбоцитопения
- ◎ Угнетение нервно-мышечной проводимости (клиндамицин)
- ◎ Псевдомембранозный колит

Тетрациклины

- ◎ Природные: тетрациклин, окситетрациклин
- ◎ Полусинтетические: метациклин, доксициклин, миноциклин

Спектр активности тетрациклинов

- ◎ Развитие резистентности значительно ограничило применение
- ◎ Сохраняется клиническое значение:
 - инфекции, вызванные внутриклеточными патогенами – хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, легионеллы
 - ООИ (особо опасные инфекции) – риккетсиозы, бруцеллез, холера, туляремия, чума
 - другие инфекции – мягкий шанкр, иерсиниозы, лайм-боррелиоз

Нежелательные лекарственные реакции

- ⦿ Диспепсия (вплоть до псевдомембранозного колита)
- ⦿ Фотосенсибилизация
- ⦿ Псевдоопухоль головного мозга
- ⦿ Антианаболический эффект
- ⦿ Гепатотоксичность
- ⦿ Необратимое желтое окрашивание зубов у детей
- ⦿ Аллергические реакции

Рифамицины

- ◎ Рифампицин
- ◎ Рифабутин
- ◎ Рифаксимин

Спектр активности рифамицинов

- Грам «+»: стафилококки (в том числе и MRSA), *B. anthracis*, *L. monocytogenes*
- Грам «-»: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *B. pertussis*, *F. tularensis*
- Микобактерии: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* и нек. др. атипичные микобактерии
- Внутриклеточные патогены: легионеллы, риккетсии
- Анаэробы (грам «+», включая *C. difficile*)

Особенности действия

- ◎ Неактивен в отношении:
 - *Enterobacteriaceae*
 - НГОБ
- ◎ Очень быстро развивается резистентность в процессе терапии!
- ◎ Обязательная комбинированная терапия!
- ◎ В комбинации с другими препаратами может проявлять синергизм в отношении резистентных к нему микроорганизмов (*Acinetobacter baumannii*)

Нежелательные лекарственные реакции

- Быстрое развитие резистентности в процессе терапии
- Гепатотоксичность
- Гематотоксичность (тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия)
- Нейротоксичность
- Надпочечниковая недостаточность
- Гриппоподобный синдром

Нитроимидазолы:

метронидазол

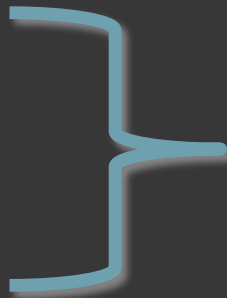
- ◎ Спектр активности включает большинство облигатных анаэробов и многие простейшие:
 - грам «+»: *Clostridium* (в том числе *C. difficile* и *C. perfringens*), *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*
 - грам «-»: *Bacteroides fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, *B. ureolyticus*, *Fusobacterium*, *Prevotella bivia*, *P. buccae*, *P. disiens*, *P. intermedia*, *P. melaninogenica*, *P. oralis*, *Porphyromonas*, и *Veillonella*
- ◎ Простейшие: *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* и *Balantidium coli*

Нежелательные лекарственные реакции

- ◎ Нейротоксичность (судороги и периферическая нейропатия)
- ◎ Реакции гиперчувствительности
- ◎ Лекарственные взаимодействия (в том числе дисульфирам-подобный эффект)
- ◎ Гематотоксичность (невыраженная лейкопения)
- ◎ Металлический привкус во рту

Гликопептиды

- ◎ Ванкомицин
- ◎ Тейкопланин
- ◎ Рамопланин
- ◎ Телаванцин
- ◎ Оритаванцин
- ◎ Далбаванцин



липогликопептиды

Спектр активности гликопептидов

- ◎ Грам «+»: стафилококки, стрептококки, энтерококки, в том числе полирезистентные (MRSA, MRSE)
- ◎ Липогликопептиды активны в отношении VISA, VRSA (кроме далбаванцина), **LRSA**
- ◎ Грам «+» анаэробы: *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis*
- ◎ Неактивны в отношении грам «-» микроорганизмов

Нежелательные лекарственные реакции

- ◎ Синдром «красного человека» (прямая гистаминолиберация) (ванкомицин)
- ◎ Нефротоксичность (в комбинации с другими нефротоксичными препаратами)
- ◎ Ототоксичность
- ◎ Гематотоксичность (нейтропения, тромбоцитопения)
- ◎ Удлинение интервала QT (телаванцин)
- ◎ Влияние на коагуляционные тесты, но не на саму коагуляцию (телаванцин)
- ◎ Флебиты/тромбофлебиты при введении в периферическую вену (ванкомицин)

VRE

(vancomycin-resistant enterococci)

- ◎ vanA – устойчив к ванкомицину, так и к тейкоплатину
- ◎ vanB – устойчив к ванкомицину, но сохраняет чувствительность к тейкоплатину

Тейкопланин: фармакокинетика

- ◎ $T_{1/2}$ – 33-160 часов
 - Позволяет вводить 1 раз в сутки
- ◎ Стандартный режим дозирования предполагает введение загрузочной дозы (800mg или 600mg)
 - Быстрее достигаются целевые концентрации
- ◎ Липофильность выше, чем таковая ванкомицина в 50-100 раз
 - Лучше проникновение внутрь клеток
- ◎ Хорошо всасывается при в/м введении, не вызывая раздражения
 - До 80% антибиотика выводится преимущественно почками.
 - После приема внутрь Тейкопланин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта.

Тейкопланин: НЛР

- ⦿ Реакции гиперчувствительности (не всегда перекрестные с ванкомицином)
- ⦿ Нефротоксичность (существенно меньше, чем у ванкомицина и только в комбинации с другими нефротоксичными препаратами)
- ⦿ Ототоксичность (редко)
- ⦿ Местно-раздражающее действие (редко)

Ванкомицин vs. Тейкопланин

- ◎ Тейкопланин имеет меньший риск нефротоксичности (RR 0.66, 95% CI 0.48 - 0.90)
- ◎ Клиническая (RR 1.03, 95% CI 0.98 - 1.08) и микробиологическая эффективность (RR 0.98, 95% CI 0.93 - 1.03), летальность (RR 1.02, 95% CI 0.79 - 1.30) одинаковы
- ◎ Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DDG, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2010](#), Issue 6. Art. No.: CD007022. DOI: 10.1002/14651858.CD007022.pub2.

Ванкомицин vs. Тейкопланин

- НЛР возникали реже при применении тейкопланина: сыпь (RR 0.57, 95% CI 0.35 - 0.92), синдром «красного человека» (RR 0.21, 95% CI 0.08 - 0.59) все НЛР (RR 0.73, 95% CI 0.53 - 1.00)
- Риск нефротоксичности меньше при применении тейкопланина у пациентов как в комбинации с аминогликозидами (RR 0.51, 95% CI 0.30 - 0.88), так и без них (RR 0.31, 95% CI 0.07 - 1.50), а также по сравнению с пациентами, у которых дозирование ванкомицина проводилось под контролем ТЛМ (RR 0.22, 95% CI 0.10 - 0.52)
- Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DDG, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2010](#), Issue 6. Art. No.: CD007022. DOI: 10.1002/14651858.CD007022.pub2.

Оксазолидиноны

● **Линезолид**

● Посизолид

● Торезолид

● Радезолид

● Эперезолид

● Ранбезолид

● Сутезолид

● Тедизолид



на разных стадиях исследований

Спектр активности оксазолидинонов

- ◎ Грам «+»: большинство микроорганизмов, включая стафилококки, стрептококки и энтерококки, устойчивые к другим препаратам; *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*
- ◎ Грам «-»: умеренно активен в отношении *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*
- ◎ Анаэробы: *Clostridium perfringens*, *C. difficile*, *Peptostreptococcus spp.*, *B. fragilis*, *Fusobacterium spp.*
- ◎ *Mycobacterium tuberculosis*
- ◎ Неактивны в отношении большинства грам «-» микроорганизмов, в том числе НГОб

Нежелательные лекарственные реакции

- ⦿ Миелосупрессия: анемия, лейкопения, тромбоцитопения
- ⦿ Является слабым ингибитором МАО, а также СИРС
- ⦿ Реакции гиперчувствительности
- ⦿ Лактат-ацидоз
- ⦿ Серотониновый синдром
- ⦿ Нейропатия (нарушения зрения)
- ⦿ Увеличение летальности у пациентов со смешанными (грам «+/-»), только грам «-» инфекциями и у тех пациентов, у которых патоген не был выявлен

Серотониновый синдром

- ⦿ Возбуждение и беспокойство
- ⦿ Диарея
- ⦿ Тахикардия
- ⦿ Галлюцинации
- ⦿ Повышение температуры тела
- ⦿ Нарушение координации
- ⦿ Тошнота
- ⦿ Гиперрефлексия
- ⦿ Быстро меняющееся АД
- ⦿ Рвота

Линезолид VS. Ванкомицин

- ◎ В группе линезолида: меньше длительность нахождения в стационаре, но длительнее терапия, однако летальность и частота повторных госпитализаций была одинакова

- Aisling R. Caffrey, Brian J. Quilliam, Kerry L. LaPlante Comparative Effectiveness of Linezolid and Vancomycin among a National Cohort of Patients Infected with **Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus**. Antimicrobial agents and chemotherapy, Oct. 2010, p.4394-4400

Линезолид VS. Ванкомицин

◎ Нет статистически достоверных различий в группах линезолида и ванкомицина по частоте клинического излечения и микробиологической эрадикации. Оба препарата хорошо переносились со сходной частотой побочных эффектов.

- Dennis L. Stevens, Daniel Herr, Harry Lampiris, John Lee Hunt, Donald H. Batts, Barry Hafkin, and the Linezolid MRSA Study Group
Linezolid versus Vancomycin for the Treatment of **Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections**. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:1481–90

Линезолид VS. Ванкомицин

◎ Линезолид является независимым фактором благоприятного клинического исхода

- ОШ 1,8 для всех пациентов, 2,4 для пациентов с грам «+» ВАП, 20,0 для ВАП, вызванной MRSA

◎ Линезолид является независимым предиктором выживаемости

- ОШ 1,6 для всех пациентов, 2,6 для пациентов с грам «+» ВАП, 4,6 для пациентов с ВАП, вызванной MRSA
 - Marin H. Kollef, Jordi Rello, Sue K. Cammarata, Rodney V. Croos-Dabrera, Richard G. Wunderink Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Med (2004) 30:388–394

Линезолид VS. Ванкомицин

◎ Клинические и микробиологические результаты терапии в группе линезолида не имели статистически достоверных различий по сравнению с таковыми в группе ванкомицина

- Ethan Rubinstein, Sue K. Cammarata, Thomas H. Oliphant, Richard G. Wunderink, and the Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group
Linezolid (PNU-100766) versus Vancomycin in the Treatment of Hospitalized Patients with **Nosocomial Pneumonia**: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:402–12

Линезолид VS. Ванкомицин

- ◎ Клинические и микробиологические результаты в группах линезолида и ванкомицина статистически достоверно не различаются.
- ◎ В группе ванкомицина была несколько выше частота НЛР (нефротоксичность)
- ◎ В группе линезолида длительность цитопении достоверно выше!
 - Branimir Jaksic, Giovanni Martinelli, Jaime Perez-Oteyza, Charlotte S. Hartman, Linda B. Leonard, and Kenneth J. Tack Efficacy and Safety of Linezolid Compared with Vancomycin in a Randomized, Double-Blind Study of **Febrile Neutropenic Patients with Cancer**. Clinical Infectious Diseases 2006; 42:597–607

Линезолид VS. Ванкомицин

◎ Преимущества линезолида:

- активность в отношении штаммов, устойчивых к ванкомицину
- лучше проникает в легочную ткань
- отсутствие нефротоксичности
- не требует коррекции доз при почечной и печеночной недостаточности
- наличие пероральной формы

◎ Недостатки линезолида:

- обладает бактериостатическим действием
- лекарственные взаимодействия
- нежелательные лекарственные реакции (гематотоксичность)
- более высокая летальность
- неактивен в отношении *C. difficile*
- стоимость

Линезолид VS. Ванкомицин

◎ **Преимущества ванкомицина:**

- сравнимая с линезолидом активность в отношении большинства грам «+» бактерий
- обладает бактерицидным действием
- меньшее количество лекарственных взаимодействий по сравнению с линезолидом
- активен в отношении *C. difficile*
- стоимость

◎ **Недостатки ванкомицина:**

- нефротоксичен в комбинации с другими препаратами
- нежелательные лекарственные реакции
- требует введения в центральную вену
- отсутствие пероральной формы (с системным эффектом)

Показания для линезолида

- Инфекции, вызванные грам «+» микроорганизмами заведомо или предположительно устойчивыми к ванкомицину (энтерококки)
- Инфекции, вызванные грам «+» микроорганизмами у пациентов с нарушением функции почек или при необходимости одновременной терапии другими нефротоксичными препаратами

Липопептиды: даптомицин

◎ Спектр активности:

- Грам «+»: стафилококки, стрептококки, энтерококки, в том числе резистентные к другим препаратам штаммы (MRSA, MRSE, VRE, LRE)
- Неактивен в отношении грам «-» микроорганизмов, анаэробов, внутриклеточных патогенов

Нежелательные лекарственные реакции

- ◎ Эозинофильная пневмония
- ◎ Миопатия с увеличением КК
- ◎ Нейротоксичность (парестезии)
- ◎ Разрушается сурфактантом
(неэффективен при пневмонии)

Полимиксины: колистин

- Полипептидный антибиотик (полимиксин Е), открыт в 1947 г.
- Высоко активен в отношении некоторых НГОб, в том числе и MDR
- Менее токсичен, чем аминогликозиды
- Нет исчерпывающей информации о фармакокинетике и фармакодинамике

Полимиксины: колистин

- ◎ Парентеральная форма – колистиметат натрия
- ◎ Нестабилен *in vitro* и *in vivo*
- ◎ Колистиметат натрия – «пролекарство» для колистина
- ◎ Колистиметат и колистин значительно отличаются по фармакологическим свойствам

Полимиксины: колистин

- ⦿ Колистиметат превращается в колистин как в плазме крови, так и в отобранных образцах в процессе анализа
- ⦿ Не существует единых рекомендаций по дозированию
- ⦿ Отсутствует информация о применении при нарушении функции почек и проведении почечной заместительной терапии
- ⦿ Не существует единого подхода к маркировке лекарственных форм

Спектр активности колистина

- ◎ Грам «-»: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, некоторые НГОб (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*)
- ◎ Неактивен в отношении других микроорганизмов:
 - грам «+»
 - анаэробы
 - грам «-»: *Proteus spp.*, *Neisseria spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio spp.*, *Brucella spp.*

Дозирование

- Стандартное (информация из инструкции производителя):

Рекомендуемая доза колистиметата	Эквивалент в МЕ	Эквивалент колистина основания
6-12 мг/кг/сут через 6-12 часов	75000-150000 МЕ/кг/сут через 6-12 часов	2,5-5 мг/кг/сут через 6-12 часов

При нарушении функции почек (информация из инструкции производителя):

Диурез (взрослые)	Доза колистиметата	Эквивалент в МЕ	Эквивалент колистина основания
80-50 мл/ч	6-9 мг/кг/сут через 12 ч	75000-114000 МЕ/кг/сут через 12 ч	2,5-3,8 мг/кг/сут через 12 часов
50-10 мл/ч	6 мг/кг/сут через 12-24 ч	75000 МЕ/кг/сут через 12-24 ч	2,5 мг/кг/сут через 12-24 ч
< 10 мл/ч	3,6 мг/кг/сут через 36 ч	45000 МЕ/кг/сут через 36 ч	1,5 мг/кг/сут через 36 ч

Эквивалентные дозы

- ◎ **1 мг** колистина основания = **2,4 мг** колистиметата
- ◎ **1 мг** колистина основания = **30.000 МЕ**
- ◎ **1 мг** колистиметата = **12.500 МЕ**

Нежелательные лекарственные реакции

◎ **Нефротоксичность:**

- большинство исследований указывают на токсичность от 0 до 18,6%, обычно у пациентов с предшествующим повреждением почек
- определения почечной недостаточности не стандартизованы
- большинство исследований включает пациентов в критическом состоянии
- большинство пациентов получает терапию другими нефротоксичными препаратами

Нежелательные лекарственные реакции

◎ Нефротоксичность. Факторы риска:

- предшествующая почечная недостаточность
- длительность терапии
- одновременное применение других нефротоксичных препаратов
 - Montero M, Horcajada JP, Sorli L, et al. Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa infections. Infection 2009; published online 4 June 2009
 - Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, et al. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. BMC Infect Dis 2005;5:1

Нежелательные лекарственные реакции

◎ Нефротоксичность. Сравнительные исследования:

- нет различий в проявлении нефротоксичности при терапии колистином в сравнении с терапией имипенемом,
 - Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis 2003;36:1111-18
 - Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. Intensive Care Med 2007;33:1162-7
 - Rios FG, Luna CM, Maskin B, et al. Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms. Eur Respir J 2007;30:307-13
- ампициллином/сульбактамом
 - Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. J Infect 2008;56:432-6
 - Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, et al. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant acinetobacter spp. J Antimicrob Chemother 2008;61:1369-75
- другими антимикробными препаратами
 - Reina R, Estenssoro E, Saenz G, et al. Safety and efficacy of colistin in Acinetobacter and pseudomonas infections: a prospective cohort study. Intensive Care Med 2005;31:1058-65

Нежелательные лекарственные реакции

◎ Нейротоксичность:

- полинейропатии
- парестезии
- нарушения зрения
- частичная глухота
- головокружение
- атаксия
- нейро-мышечная блокада

Нежелательные лекарственные реакции

◎ Нейротоксичность:

- ни одного случая апноэ за последние 20 лет
 - Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. Crit Care 2006;10:R27
- многие исследования отмечают лишь единичные случаи нейротоксичности, причем все они нетяжелые, наблюдаются при длительной терапии и полностью купируются при отмене
- при проведении электрофизиологических исследований не выявлено ни одного случая нейротоксичности
 - Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis 2003;36:1111-18
- менингизм при топическом применении (интратекальном)
 - Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. Int J Antimicrob Agents 2007;29:9-25

Стрептограмины: хинупристин/дальфопристин

◎ Спектр активности:

- грам «+» (in vivo): *S. aureus* (MSSA), *S. pyogenes*
- грам «+» (in vitro): *S. aureus* (MRSA), *S. epidermidis* (в том числе MRSE), *Streptococcus agalactiae*, *Corynebacterium jeikeium*

◎ Неактивен в отношении всех других микроорганизмов

Нежелательные лекарственные реакции

- Ингибитор СYP3A4 (увеличивает концентрации многих других субстратов этого цитохрома)
- Флебиты
- Артралгии/миалгии
- Гипербилирубинемия
- Псевдомембранозный колит

Глицилциклины: тайгециклин

◎ Спектр активности:

- грам «+»: энтерококки (VSE и VRE), стафилококки (MSSA и MRSA, MSSE и MRSE), стрептококки, *L. monocytogenes*
 - грам «-»: *Citrobacter freundii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*
 - анаэробы: бактероиды, *C. perfringens*, пептострептококки, *Prevotella spp.*
 - микобактерии: *M. abscessus*, *M. Fortuitum*
- ◎ Неактивен: *Pseudomonas*, *Proteus spp.*

Нежелательные лекарственные реакции

- ⦿ Повышенная общая летальность (all-cause) в группе тайгеклицина (3 и 4 фаза клинических исследований)
- ⦿ Аллергические реакции
- ⦿ Гепатотоксичность
- ⦿ Панкреатит
- ⦿ Псевдомембранозный колит
- ⦿ Класс-специфические: фотосенсибилизация, псевдоопухоль головного мозга, антианаболический эффект, необратимое желтое окрашивание зубов

Новые антибиотики

- ◎ **Теиксобактин**
- ◎ **Оксазолидиноны:** посизолид, радезолид, эперезолид, ранбезолид, сутезолид, тедизолид
- ◎ **Полимиксины:** СВ-182,804
- ◎ **Тетрациклины:**
 - аминометилциклины: омадациклин
 - фтороциклины: эравациклин

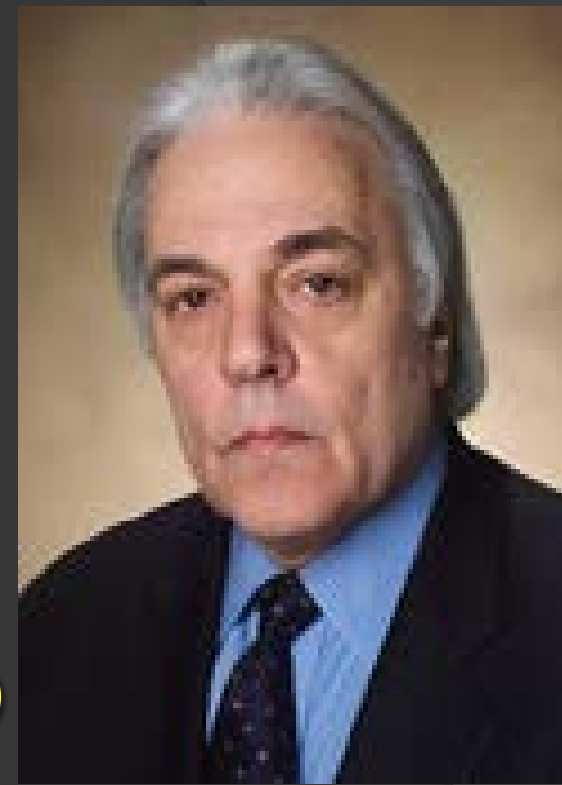
Новые антибиотики

- ◎ **Плевромутилины:** ретапамулин, BC-3781
- ◎ **Цефалоспорины:** цефтаролин, цефтобипрол, цефтолозан/тазобактам
- ◎ **Монобактамы:** BAL30072 (SFM)
- ◎ **Ингибиторы β -лактамаз:** авибактам, МК-7655, ME1071 (CP3242) (MBL-ингбитор)
- ◎ **Аминогликозиды:** плазомицин
- ◎ **Фторхинолоны:** немоноксацин, забофлоксацин, делафлоксацин, JNJ-Q2
- ◎ **Гликопептиды (липогликопептиды):** оритаванцин, телаванцин, далбаванцин

Причины дефицита антибиотиков

- ◎ Научная: “**the low-hanging fruit have been plucked**”. Разработка антибиотиков становится более сложной, дорогой и длительной
- ◎ Экономическая: от разработки антибиотиков сложно получить большие прибыли. “**There are more profits to be had, after all, in giving people boners rather than cures.**”
- ◎ Регулятивная: процесс регистрации сложен

The first rule of antibiotics is try not to use them, and the second rule is try not to use many of them.



—Paul L. Marino, *The ICU Book*

“If we fail to act, we are looking at an almost unthinkable scenario where antibiotics no longer work and we are cast back into the dark ages of medicine” –

David Cameron, UK former Prime Minister

