

Рациональная противомикробная терапия в стационаре

Санкт-Петербург, 6 апреля 2012 г.

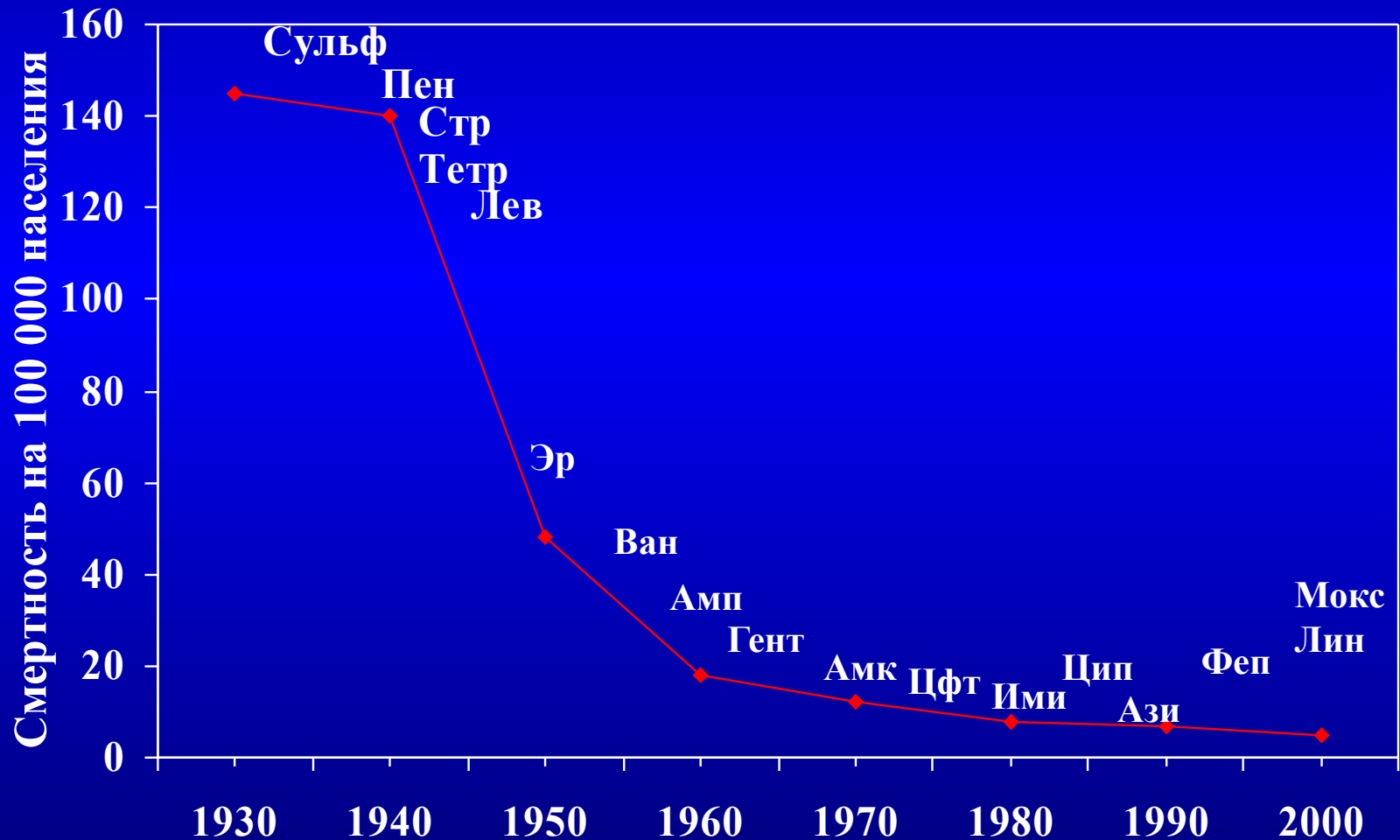
# Антибиотики и антибиотикорезистентность

Яковлев С.В.

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов

1 МГМУ им. И.М.Сеченова

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




# Основные группы антибактериальных препаратов

• <b>Бета-лактамы</b>	<b>35</b>
• Аминогликозиды	6
• Хинолоны	13
• Макролиды	7
• Гликопептиды	1
• Оксазолидиноны	1
• Тетрациклины	3
• Сульфаниламиды	6
• Другие классы	10
• Линкозамиды	2
• Нитрофураны	4
• Нитроимидазолы	4
• <b>Всего:</b>	<b>92</b>

# Отличительные особенности антибиотиков как лекарственных средств

---

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

# Динамика чувствительности синегнойной палочки к ципрофлоксацину

---

Период	МПК <sub>90</sub> , мкг/мл <i>P.aeruginosa</i>	Режим дозирования, в/в
1980-е	0,1-1	400 мг в сут
Середина 1990-х	1-4	800 мг в сут
2000-2010	2-32	1,2 – 2,4 г в сут

# Бета-лактамыные антибиотики

## Пенициллины

- Природные
- Полусинтетические
  - Аминопенициллины
  - Пенициллиназостабильные

## Цефалоспорины

- I, II, III, IV поколений

## Карбапенемы

## Ингибитор-защищенные бета-лактамы

# Полусинтетические пенициллины

## Аминопенициллины:

### Ампициллин

- Стрептококки
- Пневмококки
- Энтерококки
  - Грам(-) – устойчивость!
- *Показания*
  - Стрептококковые инфекции
    - *S.pyogenes*
      - 1 г каждые 4-6 ч
  - Энтерококковые инфекции
    - 2 г каждые 4-6 ч

## Антистафилококковые

### Оксациллин

- *S.aureus (MSSA)*
  - *Staphylococcus* spp.
- *Показания*
  - Стафилококковые инфекции
- *Режим дозирования*
  - Кож и мягких тканей
    - 1 г каждые 4-6 ч
  - Сепсис
    - 2 г каждые 4-6 ч

# Ингибитор-защищенные бета-лактамы

---

Амоксициллин/клавуланат  
Ампициллин/сульбактам



Внебольничные инфекции  
КиМТ  
Абдоминальные  
Респираторные

(*S.aureus*, *S.pyogenes*,  
*S.pneumoniae*, *E.coli*)

Пиперациллин/тазобактам  
Цефоперазон/сульбактам



Нозокомиальные инфекции



# Антимикробная активность цефалоспоринов

---

- **I поколение**

- цефазолин

- **II поколение**

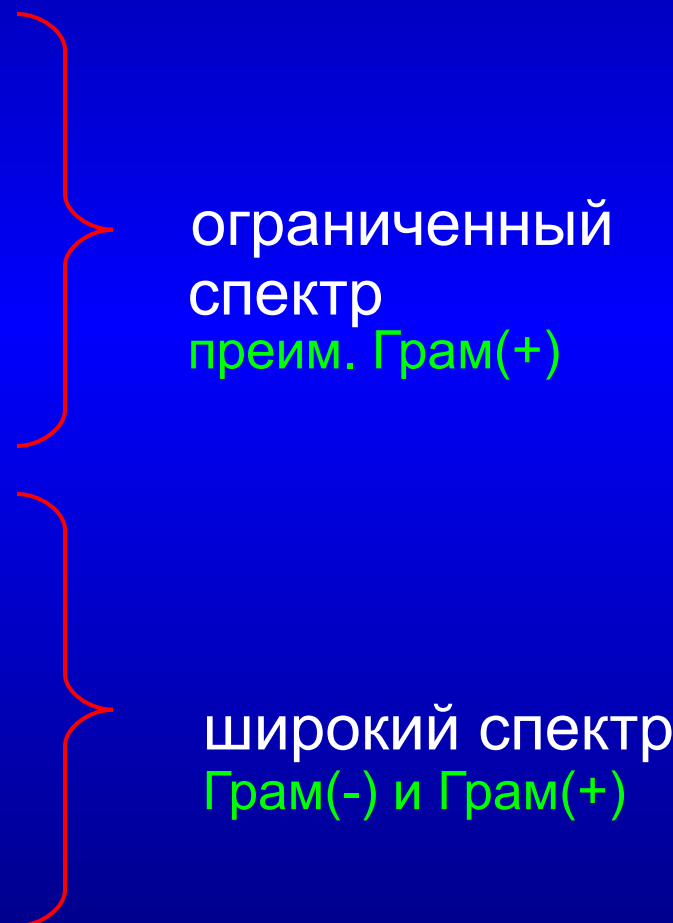
- цефуроксим

- **III поколение**

- цефотаксим, цефтриаксон,  
цефтазидим, цефоперазон

- **IV поколение**

- цефепим



ограниченный  
спектр  
преим. Грам(+)

широкий спектр  
Грамм(-) и Грамм(+)

# Клиническое применение цефазолина и цефуроксима

---

- Предоперационная профилактика
- Стафилококковые инфекции (MSSA)
- Эмпирическая терапия внебольничных неосложненные инфекции кожи и мягких тканей

**Не подходят для эмпирической терапии  
нозокомиальных инфекций !!!**

# Цефалоспорины II поколения

Группа IIIa

«Антистрептококковые»

Цефотаксим

Цефтриаксон

Группа IIIb

«Антипсевдомонадные»

Цефтазидим

Цефоперазон

Enterobacteriaceae

+ Streptococci (= Амп)  
+/- S.aureus (< Окс, ЦСИ-II)

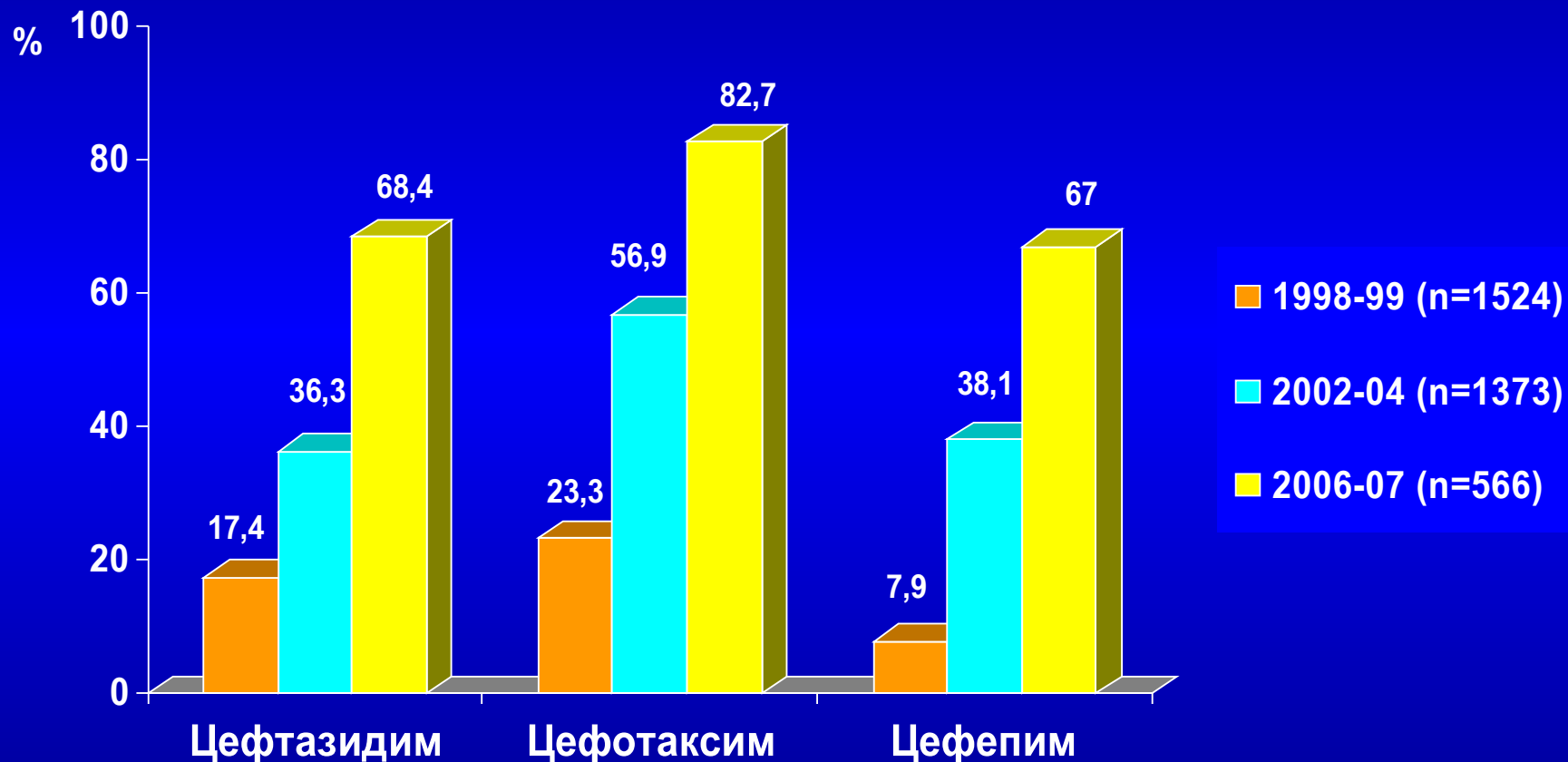
+ P.aeruginosa  
+/- Acinetobacter

Цеф. III гидролизуются бета-лактамазами Грам(-) бактерий (БЛРС):

Частота продукции у энтеробактерий:

ОРИТ - >50% (в ср. 78%), вне ОРИТ – 25-40%

# Динамика резистентности Enterobacteriaceae к цефалоспорином III-IV поколений в ОРИТ (36 стационаров 26 городов РФ)



Эдельштейн М.В., 2008

# Цефалоспорины III поколения

## Цефотаксим, цефтриаксон

- Ограничить при госпитальных инфекциях (только вне ОРИТ)
- Внебольничные: пневмония, менингит, мочевые
  - Средства выбора

## Антипсевдомонадные: цефтазидим, цефоперазон

- только *P.aeruginosa*
- Цефоперазон: + инфекции ЖВП и кишечника (ФК)

# Цефалоспорины IV поколения

---

## Цефепим

- Спектр активности сходен с цефалоспоридами III
  - = ЦС IIIa против стрептококков
  - = ЦС IIIb против *P.aeruginosa*
- Сохраняет эффективность против некоторых резистентных к ЦСIII энтеробактерий
  - Гиперпродуцентов AmpC (*Enterobacter*, *Serratia*)
  - БЛРС – нет
- В последние годы значение препарата для лечения НИ снизилось (цефепим = цефтазидим)
  - Для НИ – 6 г/сут

# Цефоперазон/сульбактам (сульперазон)

---

- Низкий уровень устойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций в РФ
  - Меньше, чем устойчивость к цефалоспорином III-IV поколения, фторхинолонам
- Препарат выбора стартовой эмпирической терапии в ОРИТ (НПивл)
- Послеоперационный перитонит
- Acinetobacter - средство выбора

# Карбапенемы

Антипсевдомонадные

Без активности против  
*P.aeruginosa*

---

Имипенем

Эртапенем

Меропенем

Дорипенем



# Эртапенем

---

- Не Антипсевдомонадный карбапенем
  - *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* природно устойчивы
- Активность против Грам(+), Enterobacteriaceae и анаэробов сходна с имипенемом
- Позиционирование:
  - ОРИТ: Тяжелые внебольничные инфекции
  - Вне ОРИТ (отсутствие риска *P.aeruginosa*):
    - Тяжелые внебольничные и ранние послеоперационные нозокомиальные абдоминальные инфекции
    - Нозокомиальная пневмония
    - Диабетическая стопа
    - Инфекции, вызванные БЛРС-продуцентами
- Режим дозирования: 1 г 1 раз в сутки (макс. 2 г)

# Отличительные свойства антисинегнозных карбапенемов

- Наиболее широкий спектр антимикробной активности среди бета-лактамовых антибиотиков
- Проявляют стабильность к большинству бета-лактамаз классов А, С и D
  - Сохраняют активность против Enterobacteriaceae, устойчивых к пенициллинам/цефалоспорином
- В рандомизированных исследованиях по эффективности не уступают или превосходят комбинированные режимы терапии
- Наиболее надежные средства эмпирической терапии нозокомиальных инфекций в ОРИТ
  - Адекватность в режиме монотерапии достигается в 85-90%

# Спектр природной активности антисинегнойных карбапенемов

---

Устойчивые  
микроорганизмы

«Проблемные»  
микроорганизмы

Чувствительные  
микроорганизмы

---

MRSA

*Enterococcus faecium*

*S.maltophilia*

*Enterococcus faecalis*

*P.aeruginosa*

Стафилококки

Стрептококки

Enterobacteriaceae

*Acinetobacter*

*H.influenzae*

Анаэробы

# Современное значение антипсевдомонадных карбапенемов

---

- Эмпирическая терапия в ОРИТ и хирургии
  - НПивл, поздняя
  - Инфицированный панкреонекроз
  - Посттравматический и послеоперационный менингит (меропенем)
  - Тяжелый нозокомиальный сепсис с ПОН/шоком
- Этиотропная терапия
  - Грам(-) бактерии, продуценты БЛРС
    - (*Klebsiella* spp., *E.coli*)

# Современное значение аминогликозидов в стационаре

---

- Высокий уровень устойчивости Грам(-) возбудителей и низкая тканевая пенетрация лимитируют применение аминогликозидов в монотерапии (кроме инфекций мочевыводящих путей)
- Данные клинических исследований и мета-анализов не подтверждают клинический синергизм между АГ и бета-лактамами/фторхинолонами
- Комбинация амикацина и бета-лактамов тормозит формирование устойчивости *Pseudomonas aeruginosa*

# Аминогликозиды

---

Развитие устойчивости Грам(-) бактерий к аминогликозидам

Гентамицин = Тобрамицин



Нетилмицин



Амикацин

Развитие устойчивости Грам(+) бактерий

Гентамицин = Тобрамицин = Нетилмицин = Амикацин

Экспертное правило: устойчивость к Гента – устойчивость ко всем АГ

# Применение аминогликозидов

---

## Гентамицин

- Стафилококковые инфекции (+/- оксациллин/ванкомицин)
- Энтерококковые инфекции (+ ампициллин/ванкомицин)

## Амикацин

- ОРВИ
- Инфекции, вызванные *P.aeruginosa* ( в комбинации с пенициллинами/цефалоспорины)

## Режим дозирования

- Гентамицин 5 мг/кг/сут, амикацин 15 мг/кг/сут
- Вся суточная доза в одно введение

# Фторхинолоны

---

- Ранние: ципрофлоксацин  
офлоксацин  
пефлоксацин  
Преим. Грам(-)  
Ципро > Офло > Пефло  
слабая против Грам(+)
- Новые: левофлоксацин  
моксифлоксацин  
Более высокая против  
Грамм(+)

**Лимитирующие факторы:** широкое распространение устойчивости  
Грамм(-)

**Факторы в пользу клинической эффективности:** хорошая тканевая ФК  
концентрации в тканях в 1,5-2 раза выше сывороточных



# Какие фторхинолоны нужны для лечения инфекций в стационаре?

---

- Ранние (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин)
  - Нозокомиальные инфекции
    - Преим. Грам(-)
    - Лимитирующий фактор: низкая активность против *S.aureus* и *S.pyogenes*
  - Инфекции мочевыводящих путей
- Новые (левофлоксацин, моксифлоксацин)
  - Преим. тяжелые осложненные внебольничные
    - Более высокая эффективность по сравнению с ранними ФХ
  - Левофлоксацин 500-1000 мг 1 раз в сутки
  - Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки
    - Обладает антианаэробной активностью
  - Полная перекрестная резистентность нозокомиальных Грам(-) возбудителей к ранним и новым фторхинолонам
    - Значение при госпитальных инфекциях дискутабельно

# Ванкомицин

---

- Показания к применению
  - MRSA инфекции
  - Энтерококковые инфекции (Амп, Пен – R)
- Режим дозирования:
  - в/в (60-90 мин инфузия) по 1 г каждые 12 часов (?)
    - или 15-20 мг/кг каждые 8-12 ч ?
- «Проблемные» для ванкомицина локализации инфекций
  - Дыхательные пути, клапаны сердца, ЦНС, кость

# Условия безопасного применения ванкомицина

- Использовать хроматографически очищенные препараты
  - Ванкомицин
- Медленное введение
  - При скорости инфузии 10 мг/мин
  - Дозировка 30 мг/кг
- Коррекция режима дозирования по клиренсу креатинина
- Избегать комбинации с нефротоксичными препаратами
- Коррекция режима дозирования по клиренсу креатинина

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела}}{72 \times \text{креатинин (в мг/дл)}}$$

**Женщины: 0,85 x Cl<sub>cr</sub> мужчин**

# Новые анти-MRSA антибиотики

Линезолид (Зивокс)

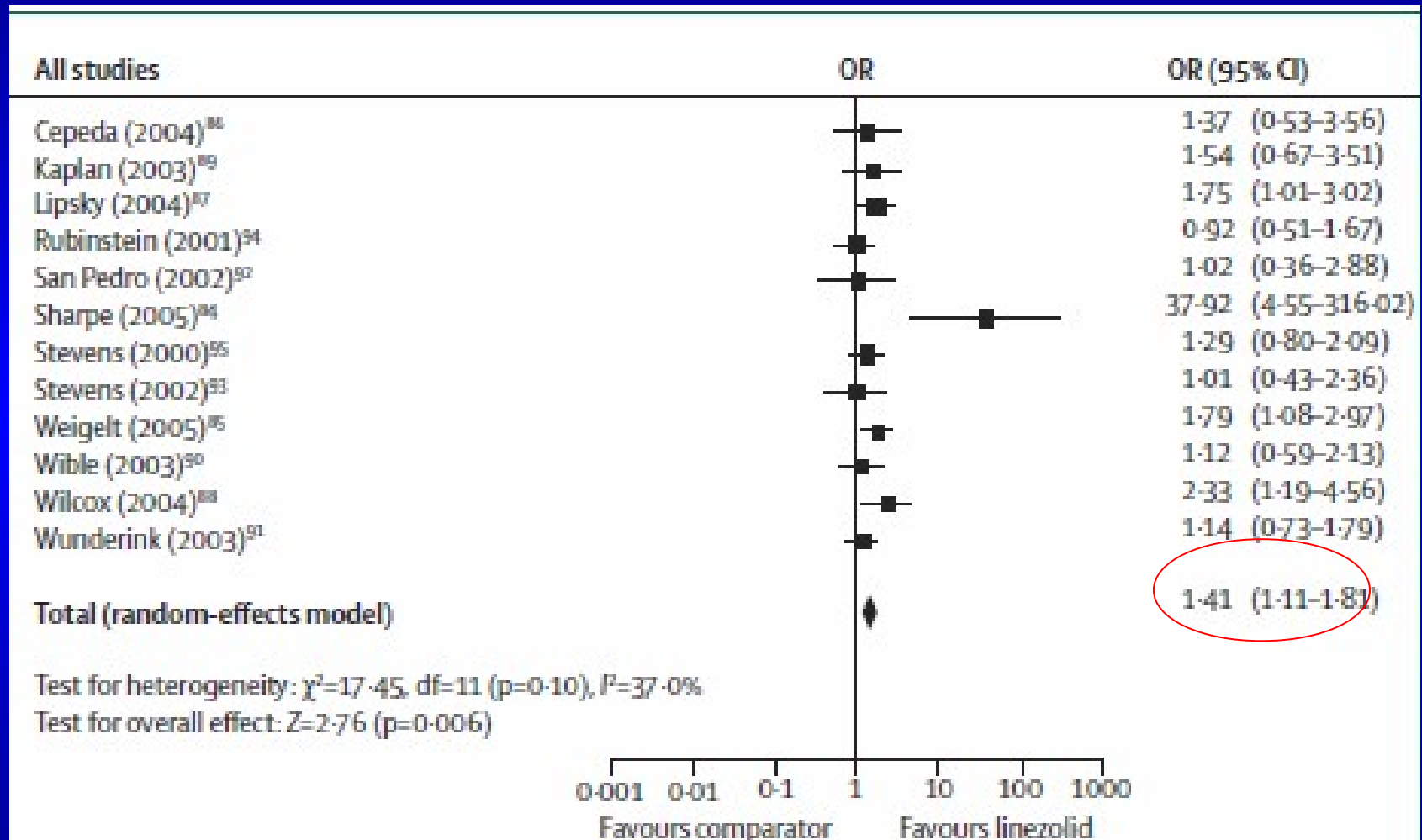
Даптомицин (Кубицин)

Тигециклин (Тигацил)

## Характеристики линезолида (Зивокса), определяющие позиционирование в медицине

- В РФ не выявлено устойчивых к линезолиду штаммов
- Документированная клиническая эффективность при MRSA, VISA и VRE инфекциях
  - = или > препаратов сравнения
  - Личный опыт превосходит результаты рандомизированных КИ
- Безопасность и стабильная эффективность у «проблемных» пациентов
- Хорошая тканевая фармакокинетика ( $K_{\text{ткань}} > K_{\text{сыв}}$ )
- Подавление продукции стафилококковых экзотоксинов

# Линезолид или ванкомицин/бета-лактам при лечении Грам(+) инфекций: мета-анализ РКИ



# Линезолид в сравнении с ванкомицином при лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной MRSA (исследование ZEPHYR): Результаты

Анализ эффективности	Линезолид	Ванкомицин	$\Delta$	P	95%ДИ
<b>Клинический успех</b>	83.3	69.9	13.4	0.002	(4.9, 22)
<b>Эрадикация MRSA</b>	81.9	60.6	21.3	<0.001	(12.3, 30.2)
<b>У больных с ВАП</b>	82.8	66.7	16.1	0.003	(5.8, 26.5)

# Позиционирование линезолида

- НП, вкл. Нпивл
- Некротические инфекции мягких тканей с сепсисом
- Неуспех ванкомицина, предшествующее применение ванкомицина
  - **MRSA инфекции у больных на гемодиализе**
  - **Тяжелый сепсис/шок с ОПН (кроме ангиогенного)**
  - **MRSA инфекции ЦНС, вкл. инфекцию шунтов**



# Даптомицин (Кубицин)

Новый класс антибиотиков –  
липопептид

Новый механизм действия

Активен против Грам(+) бактерий:

MSSA + MRSA + VISA

Enterococci + VRE

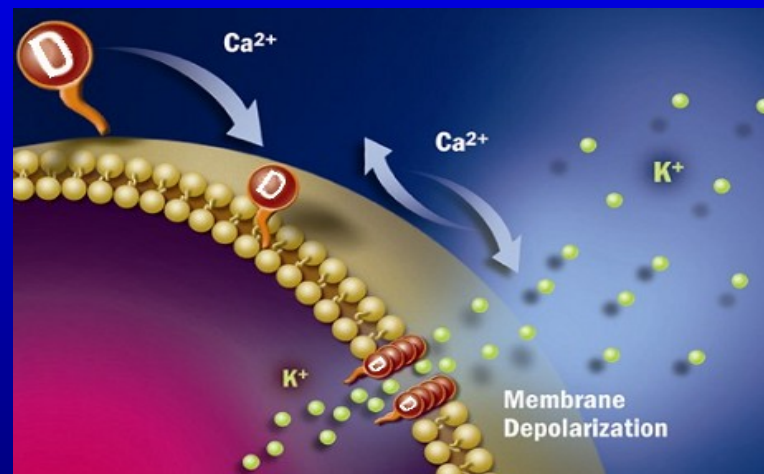
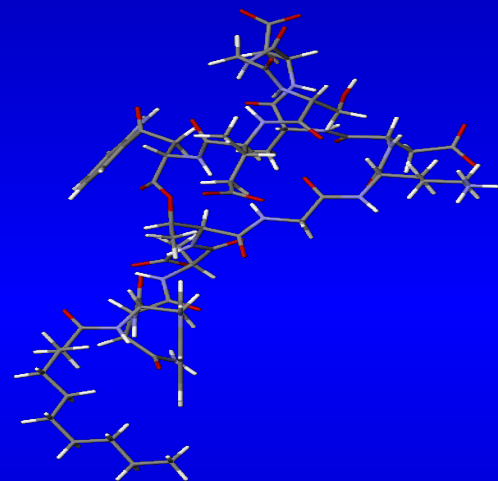
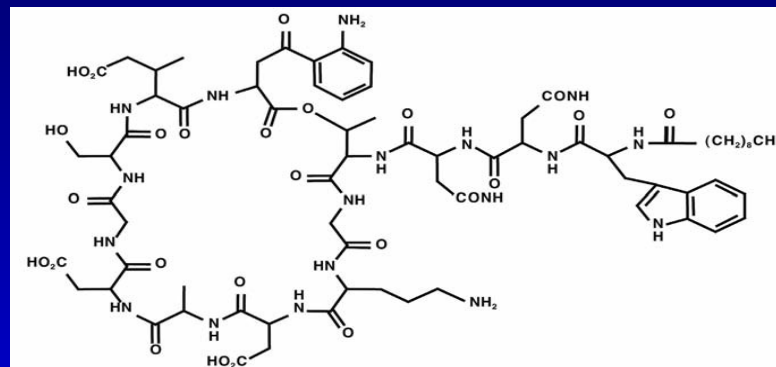
Регистрация FDA (2003) и ЕС (2006)

- осложненные инфекции КиМТ
- стаф. бактериемия/эндокардит

2009: разрешено 2-мин в/в введение

Применяется 1 раз в сутки в дозе  
4 или 6 мг/кг

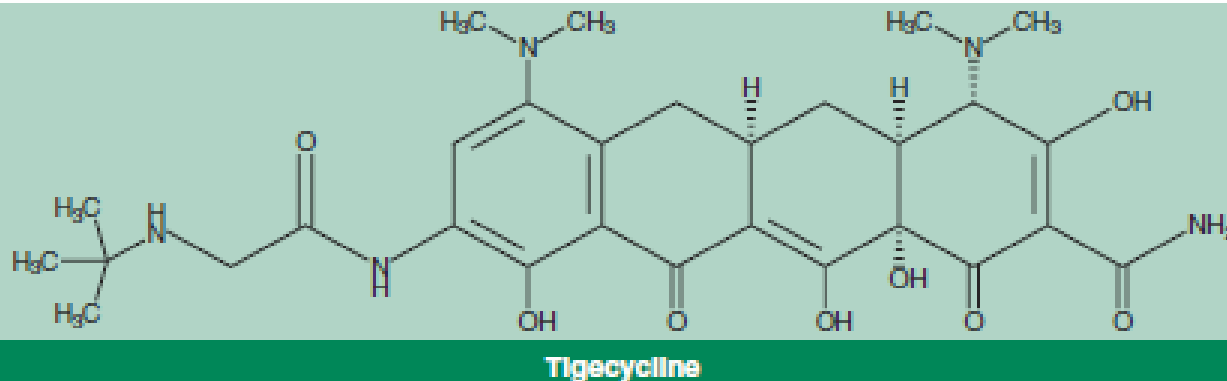
ПЭ: миотоксичность



# Свойства даптомицина, определяющие перспективы его применения

- Быстрое бактерицидное действие против MRSA
- Активность MRSA = MSSA
- Проявляет активность против MRSA в биопленках
  - ИЭ протезированного клапана
  - Инфицированные катетеры, ВС устройства, импланты
  - Остеомиелит

# Тигециклин (Тигацил)



- Новый класс - глицилциклины  
– производное миноциклина
- Эффективен при инфекциях кожи и мягких тканей и абдоминальных инфекциях, ВП
- Дозирование: 50 мг \* в/в каждые 12 часов  
[\* Первая доза 100 мг]

# Тигециклин: первый антибиотик широкого спектра с активностью против MRSA: возможность монотерапии?

## Активность против Грам(+)

- **Стафилококки**, чувств. К оксациллину и MRSA
- **Энтерококки**, вкл. *E.faecium*, устойчивый к ванкомицину
- **Пневмококки**, вкл. полирезистентные

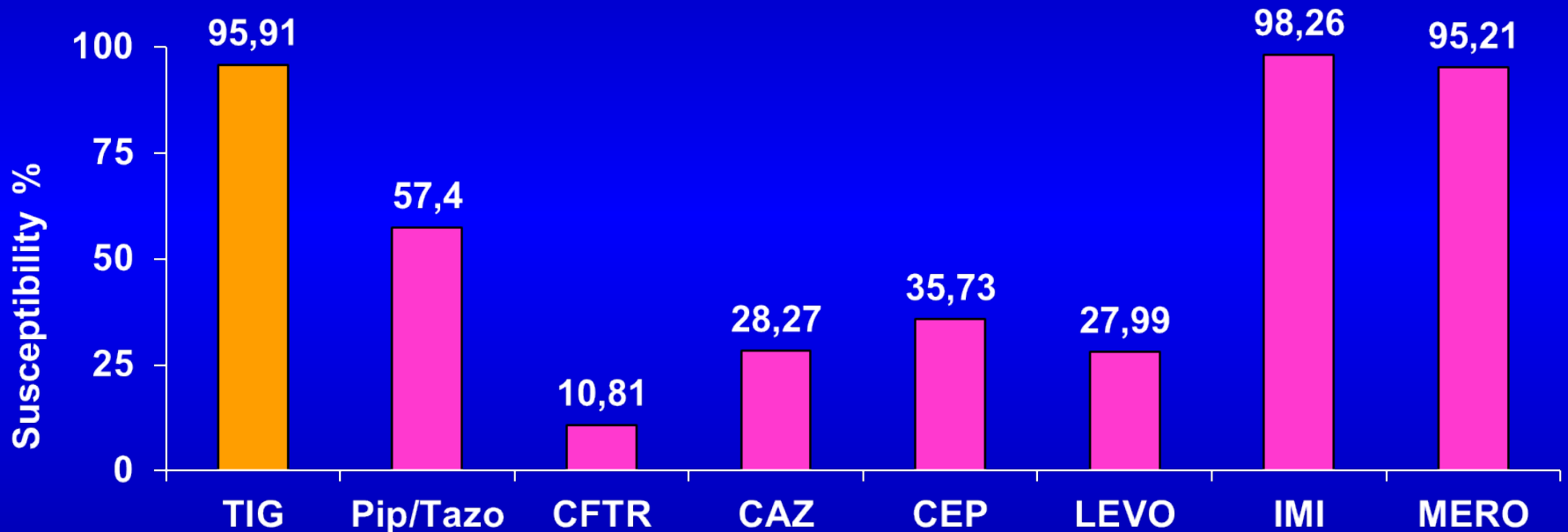
## Активность против Грам(-)

- **Энтеробактерии**, включая штаммы, устойчивые к цефалоспорином (БЛРС) и карбапенемам (KPC, NDM)
- **Ацинетобактерии**, в т.ч. устойчивые к карбапенемам и другим антибиотикам
- ***Stenotrophomonas maltophilia***
- **Анаэробы - бактероиды**

*P.aeruginosa* – природная устойчивость

# Результаты (II)

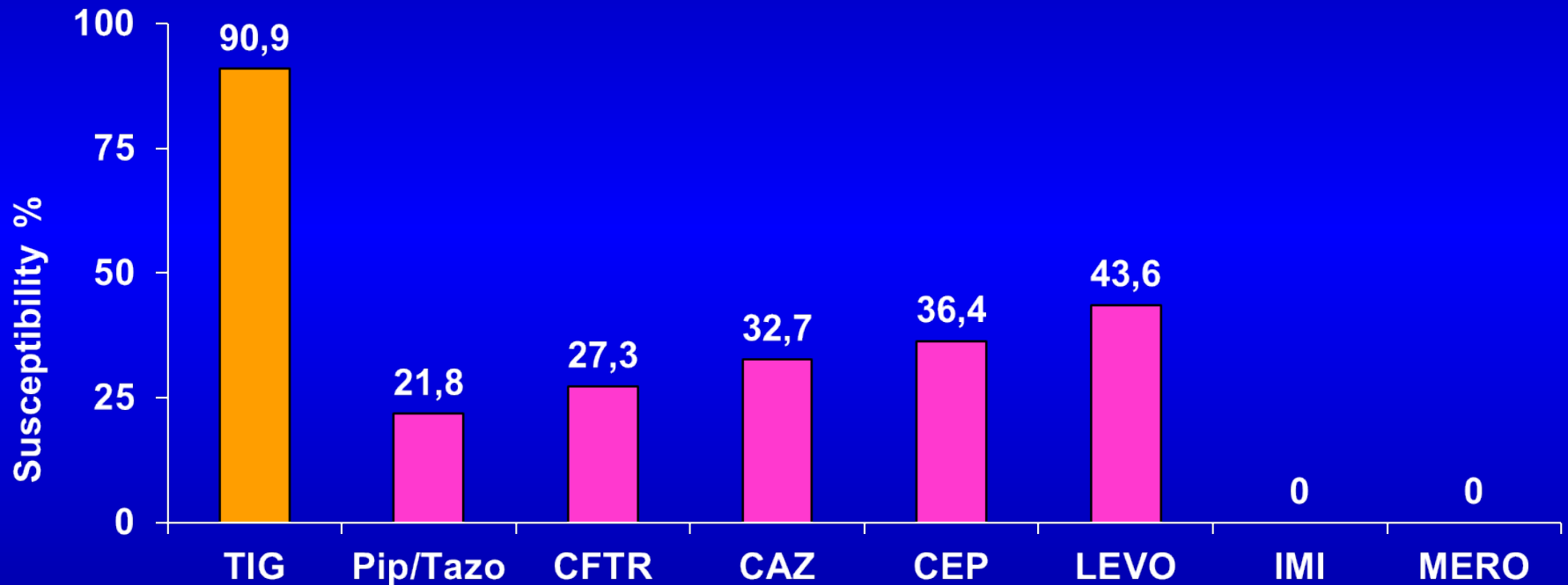
In vitro activity\* of tigecycline and comparators against 5,996 ESBL-producing Enterobacteriaceae from 2004-2009



Tigecyclin, Piperacillin-Tazobactam, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefepime, Levofloxacin, Imipenem, Meropenem

# Результаты (III)

In vitro activity\* of tigecycline and comparators against 55 imipenem-resistant isolates of Enterobacteriaceae



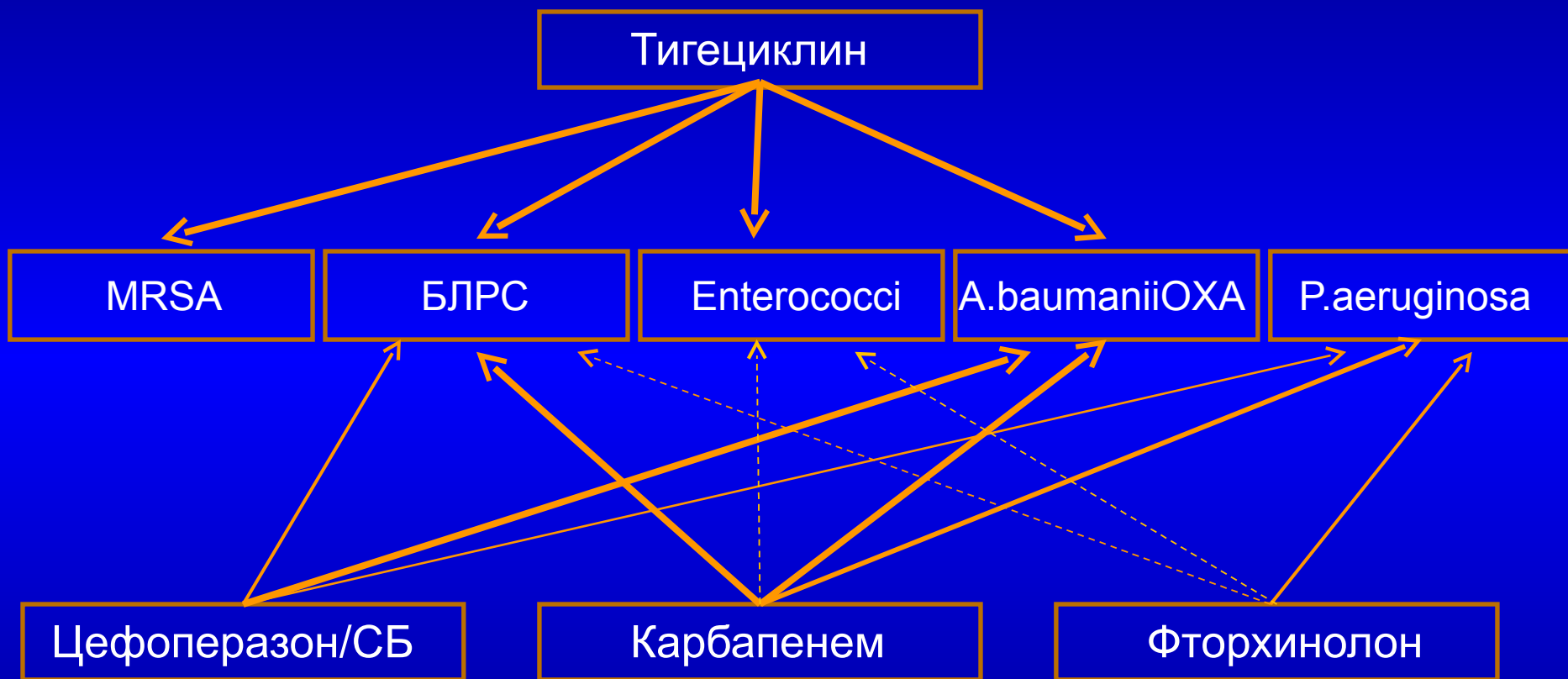
Tigecyclin, Piperacillin-Tazobactam, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefepime, Levofloxacin, Imipenem, Meropenem

# Потенциал тигециклина в медицине

---

- В качестве средства целенаправленной этиотропной терапии НИ, вызванных полирезистентными бактериями
  - БЛРС: альтернатива карбапенемам
  - ***Acinetobacter baumannii***: альтернатива сульбактаму
  - ***Klebsiella, E.coli***, устойчивые к карбапенемам
  - **MRSA**: при полимикробных инфекциях
- Эмпирическая терапия
  - Вторичный перитонит с факторами риска R
  - Третичный перитонит
  - Некротические инфекции мягких тканей, диабетическая стопа у пациентов с факторами риска R

# Потенциал антибиотиков для эмпирической терапии





# Пациент 68 лет с инфицированной раной стопы

Ситуация 1. Поступил из дома. Пять дней назад рана стопы.

Возможные возбудители: Грам(+)

Решение: Оксациллин, цефалоспорин I-II, АМО/КК

Ситуация 2. Инфицированный пролежень стопы на 10 сутки ОНМК

Возможные возбудители: Грам(-) и Грам(+), риск R штаммов

Решение: ПИП/ТАЗО, ЦЕФ/СБ

Ситуация 3. Госпитализирован из дома с декомпенсированный сахарным диабетом. Полинейропатия. Макро- и микроангиопатия.

Возможные возбудители: Грам(-) и Грам(+), риск R штаммов

+ проблема пенетрации

Решение: Тигециклин

# Линкозамиды

---

- Спектр активности: Грам(+) (кроме MRSA и энтерококков), анаэробы (R *Bacteroides* spp. 15-30%)
- Клиндамицин превосходит линкомицин по уровню антибактериальной активности и биодоступности
- Показания:
  - Нетяжелые стафилококковые и стрептококковые инфекции
  - Некротизирующие инфекции мягких тканей (+ пенициллин)
  - Инфекции костей и суставов
  - В сочетании с бета-лактамами при абдоминальных инфекциях и легочных нагноениях

# Метронидазол

- Антимикробная активность – анаэробы
- В комбинации с другими антибиотиками при смешанных аэробно-анаэробных инфекциях
  - Абдоминальные
  - Малого таза
  - Некротические мягких тканей
- Не следует присоединять метронидазол к ингибитор-защищенным бета-лактамам, карбапенемам, тигециклину
- Монотерапия - внутрь для лечения антибиотико-ассоциированной диареи (*C.difficile*)

# АНТИМИКОТИКИ

---

- Нистатин – не всасывается
  - Не используется для лечения и профилактики системных кандидозов
- Кетоконазол – переменная биодоступность, терапевтические концентрации не достигаются
  - Только местное лечение

## Системные антимикотики

- Флуконазол (возможна устойчивость *Candida spp.* - ≈30%)
  - Системный кандидоз, сепсис 400 (800) мг в сутки
  - Местный кандидоз – внутрь 150 мг однократно
- Амфотерицин В – токсичен
- Каспофунгин – средство выбора при устойчивости к флуконазолу
- Вориконазол – средство выбора при аспергиллезе

Современные возможности терапии  
нозокомиальных инфекций, вызванных  
поли- и панрезистентными возбудителями

# Резистентность к антибиотикам

---

## Микробиологический феномен

- Повышение МПК
- Категория « R » или « I »

## Клинический феномен

- Снижение эффективности

# Современные особенности антибиотикорезистентности в стационаре

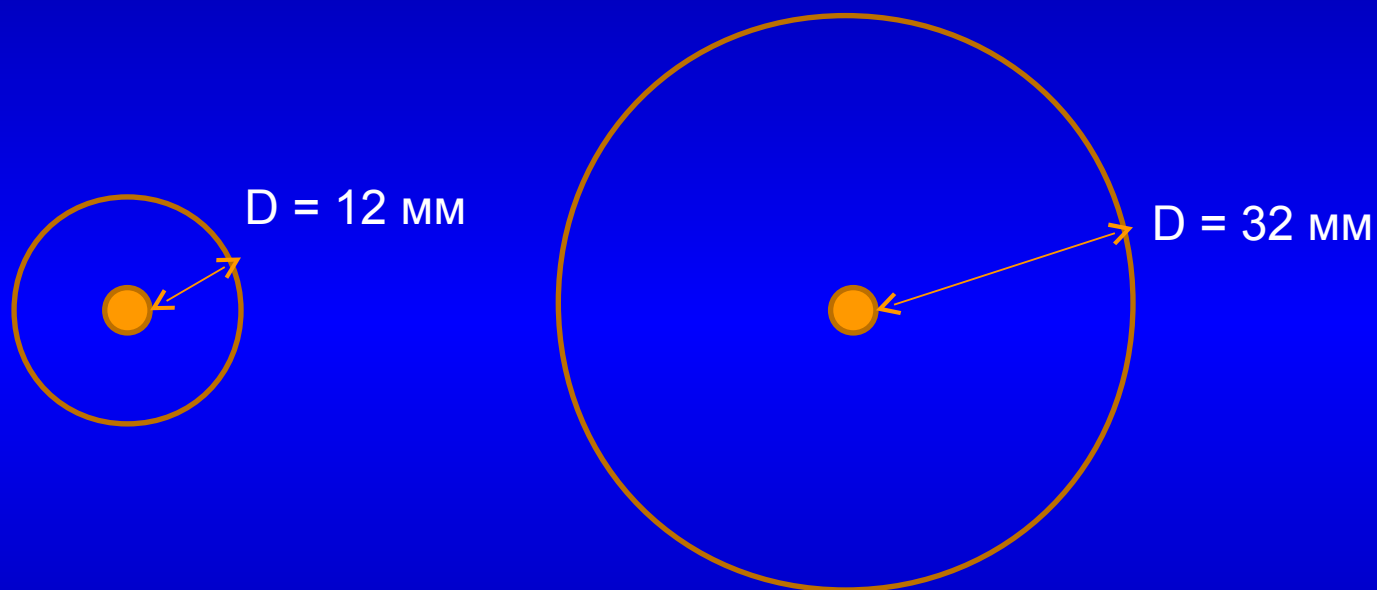
- Широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов, особенно в отделениях с «чрезмерным» использованием АБП
- Быстрая селекция антибиотикорезистентных штаммов
- Малая эффективность сан-эпидемиологических мероприятий по сдерживанию резистентности
- Старые качественные критерии чувствительности не позволяют адекватно прогнозировать клиническую эффективность антибиотиков (БЛРС, КРС, MRSA, VRE)

# Новые резервуары антибиотикорезистентных штаммов

- Мобильные телефоны
- Фонендоскопы
- Компьютеры – клавиатура и мышь
- Датчики УЗ аппаратов



## Зона подавления роста



1. Необходимы дозозависимые критерии
2. Необходимо внедрять количественное определение чувствительности – МПК (Е-тест)

Пациент в ОРИТ с НПивл и тяжелым сепсисом. Из крови и аспирата трахеи выделена *Klebsiella pneumoniae*.  
Рекомендации по АБТ?

Антибиотики

Результат

Ампициллин/СБ

S R R

Цефтриаксон

S R R

Цефтазидим

S S R

Цефоперазон/СБ

S S R

Имипенем

S S R

Амикацин

S I R

Ципрофлоксацин

S R R

Полимиксин Е

S S R

# «Горячие точки» резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций

Возбудители	Традиционные проблемы	Новые проблемы
Стафилококки	MRSA	VISA
Энтерококки	PBP <sub>5</sub> – R к β-лактамам	VRE
Enterobacteriaceae	Цефалоспорины	Карбапенемазы
<i>Acinetobacter</i>	Устойчивость к ЦС, ФХ	OXA - R к карбапенемам
<i>P.aeruginosa</i>	Полирезистентность	Панрезист-ть

# Стафилококковые инфекции

*S. aureus*



Чувствительность к метициллину (оксациллину)



**MSSA**

Препараты выбора:  $\beta$ -лактамы

Оксациллин

Цефазолин

NB! Менее эффективны: Цеф III, Ципро, Ванко



**MRSA**

Гликопептиды

Оксазолидиноны

Липопептиды

Глицилциклины

# Проблемы АБТ MRSA инфекций

- Отсутствует практика эмпирического назначения анти-MRSA антибиотика
  - Задержка с достижением адекватности
  - Продление госпитализации, увеличение летальности
- Снижение чувствительности MRSA к антибиотикам
- Не всегда данные *in vitro* позволяют прогнозировать клинический эффект

# Клиническая интерпретация резистентности к оксациллину

---

Результат бактериологического исследования

Микроорганизм: *Staphylococcus aureus*

Оксациллин	R	
Цефазолин	R	
Цефтриаксон	R	
Имипенем	<del>S</del> →	Клинически R
Линкомицин	R	
Гентамицин	<del>S</del> →	Клинически R
Ципрофлоксацин	<del>S</del> →	Клинически R
Ванкомицин	S	
Линезолид	S	

# Резистентные стафилококки - MRSA

---

**M**ethicillin = оксациллин (ORSA)

**R**esistant

**S**taphylococcus

**A**ureus

- Распространенность в ОРИТ
  - В среднем 65% (от 5 до 90%) [Сидоренко С.В., 2003]
- Клиническая интерпретация
  - При устойчивости к оксациллину:
    - Устойчивость ко всем бета-лактамам
    - Устойчивость к аминогликозидам, макролидам, линкозамидам

# Детекция метициллинрезистентности

## Диско-диффузионный метод

- Недостаточная специфичность оксациллина как маркера (80%)
- **Цефокситин – большая чувствительность и специфичность**

## Метод серийных разведений

- Высокая чувствительность и специфичность, мало применим в массовой практике

## Скрининг на агаре

- Высокая чувствительность и специфичность (только для Sau)

## Альтернативные методы

- Детекция ПСБ2а - серологически
- **Детекция *mecA* гена (ПЦР) – золотой стандарт**



# Антибиотики для лечения MRSA инфекций

---

- **Ванкомицин** (кат. доказ. IA)
- **Линезолид** (кат. доказ. IA)
- **Даптомицин** (кат. доказ. IA)
- **Тигециклин** (кат. доказ. IIB)

## Альтернативные ср-ва при чувствительности MRSA

- **Ко-тримоксазол**: эффективность документирована при неосложненных инф. КиМТ; мало эффективен при НП и АИ
- **Рифампицин**: Клин. данных нет. Только в комбинации. Синергизм +. Тканевая пенетрация +.
- **Левифлоксацин, Моксифлоксацин**: эффективность при НП не установлена (только внебольничные MRSA – КиМТ)

# Ванкомицин – базовый антибиотик для лечения MRSA инфекций

## Проблемы ванкомицина:

1. Невысокая природная активность против *S.aureus*
2. Низкая пенетрация в ткани, прежде всего, легкие, ЦНС, кость
3. Снижение чувствительности стафилококков к ванкомицину в последние годы
4. Невозможно прогнозировать клинический эффект на основании исследований *in vitro*

# Сравнительная эффективность препаратов при экспериментальных *S. aureus* абсцессах

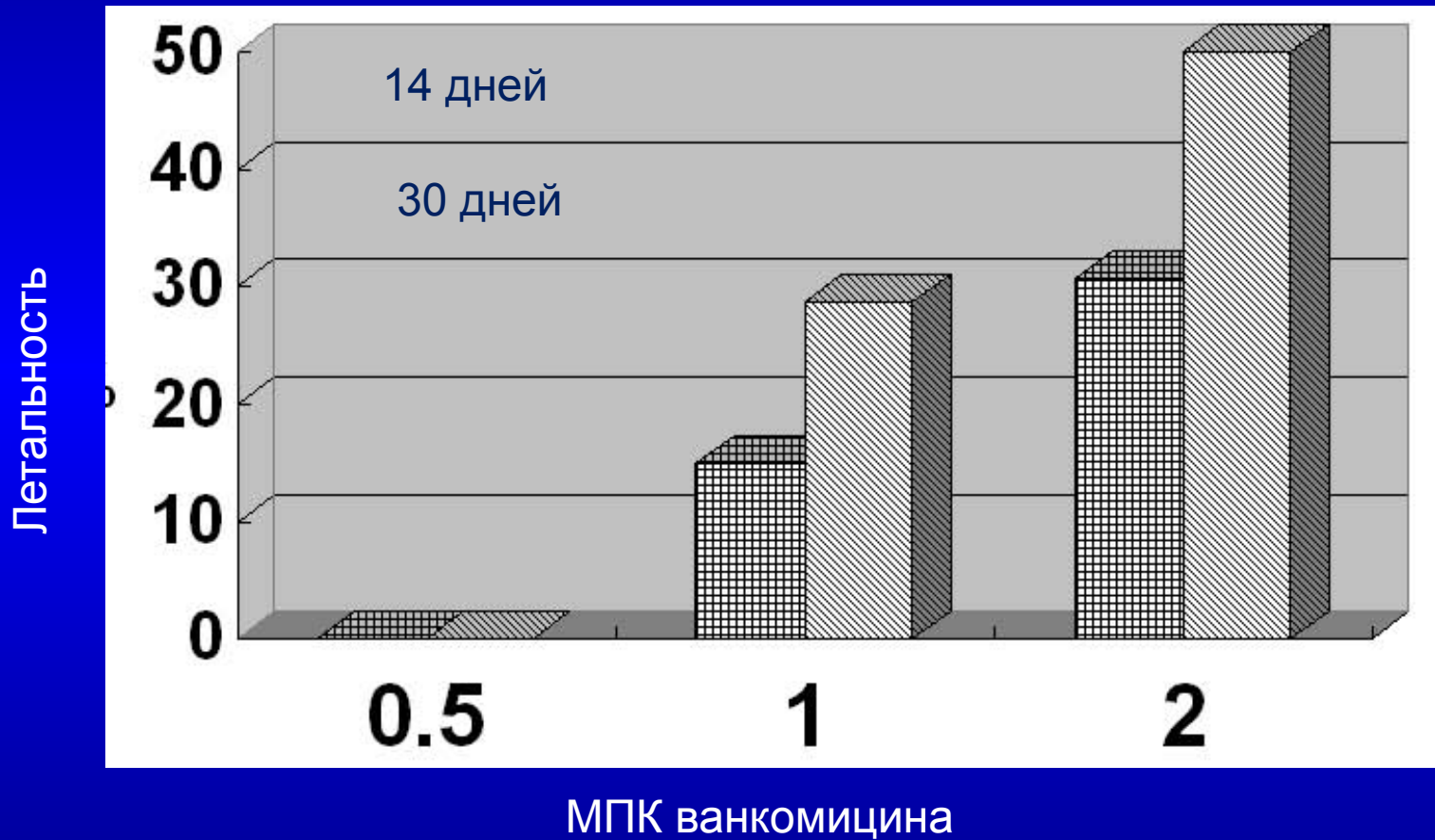
Группы	Log <sub>10</sub> CFU			
	3-дневный курс		7-дневный курс	
Контроль	9.23 ± 0.37	8.82 ± 0.50		
Нафциллин	3.49 ± 0.65	3.63 ± 0.55		
Цефазолин	2.48 ± 0.67	3.50 ± 0.46		
Ванкомицин	7.94 ± 0.29	6.17 ± 1.16		
Тейкопланин	7.71 ± 0.31	7.64 ± 0.55		

# Факторы риска летальности при MRSA бактериемии при различных МПК ванкомицина

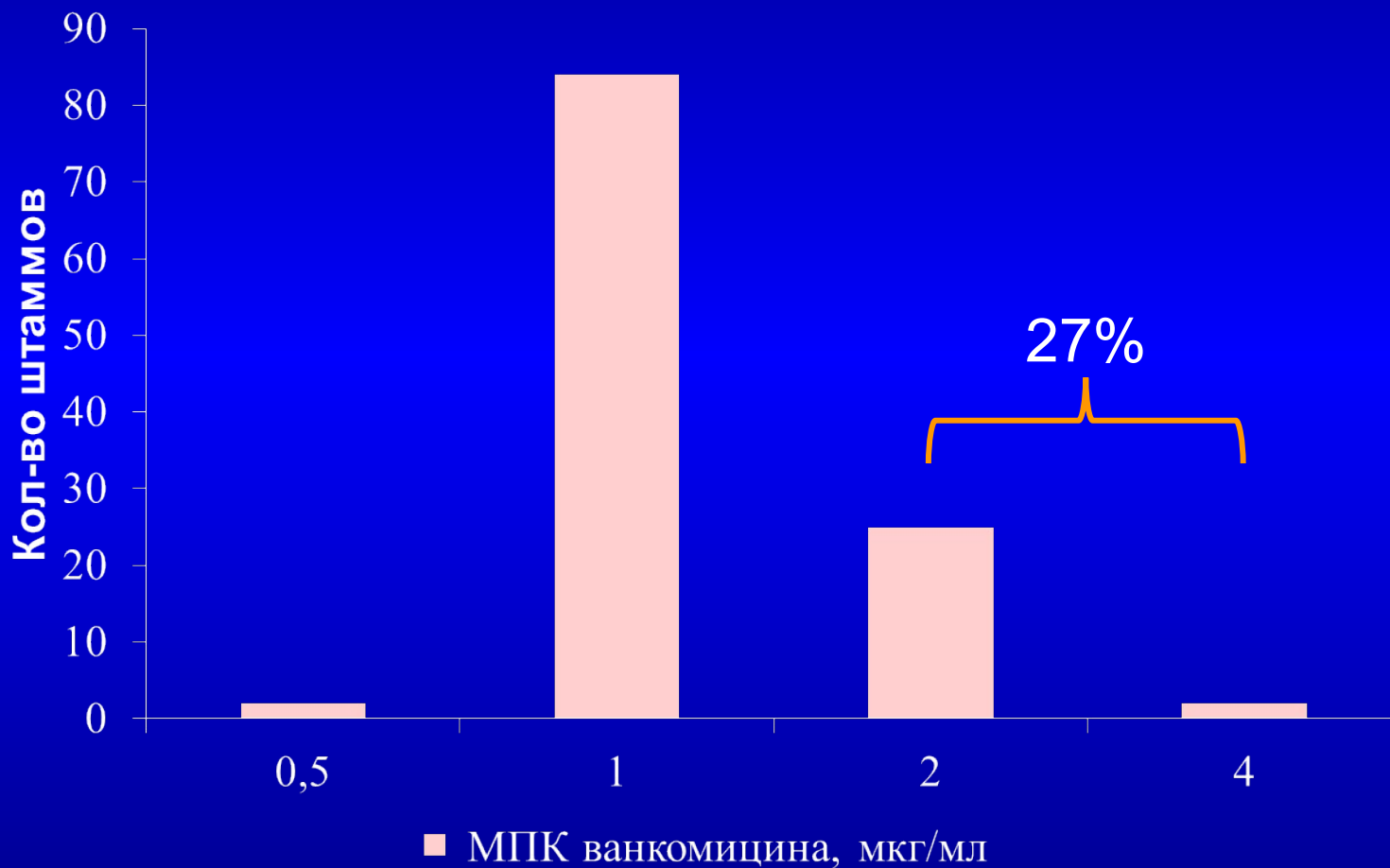
Ванкомицин	<u>OR (95% ДИ)</u>	<u>P</u>
МПК 1 мкг/мл	1	
МПК 1,5 мкг/мл	2,86 (0,8-9,3)	<0,0001
МПК 2 мкг/мл*	6,39 (1,6-24,3)	0,0003
Неадекватная АБТ	3,6 (1,2-10,9)	
Септический шок	7,3 (4,1-13,3)	<0,0001

\* Чувствительные штаммы; R > 2 мкг/мл

# MRSA бактериемия



# Распределение МПК ванкомицина в отношении MRSA (113 штаммов)



# Рекомендации по дозированию ванкомицина

- Для достижения целевого фармакодинамического параметра  $AUC_{24}/MIC \geq 400$  при инфекциях, вызванных стафилококками с  $МПК \leq 1.0$  мкг/мл, конечная концентрация должна быть на уровне 15.0 – 20.0 мкг/мл.
- Рекомендуется 25.0 – 30.0 мг/кг, затем 15.0 – 20.0 мг/кг каждые 8 – 12 ч. При разовых дозах более 1.0 г длительность инфузии необходимо увеличивать до 1.5 – 2.0 ч.
- В отношении штаммов с  $МПК = 2.0$  мкг/мл рекомендуются альтернативные режимы дозирования.

Consensus ASHSP & IDSA, Clin Infect Dis 2009; 49:325-7  
IDSA Guidelines on MRSA, Clin Infect Dis 2011;52:1-38

# Возможности ванкомицина в 2011 г.

## Потенциал ванкомицина сохраняется при лечении

- Инфекций мочевыводящих путей
- Инфекций кожи и мягких тканей
  - без некроза
- Ангиогенных инфекций
  - с санированным первичным очагом
- MRSA инфекций с МПК < 1 мкг/мл



# Выбор анти-MRSA антибиотиков

## Ванкомицин

Бактериemia  
(с санированным очагом)  
ИМВП  
ИКиМТ без сепсиса  
ИЭ (без ПОН)

## Линезолид

НП  
Инфекции ЦНС  
Тяжелый сепсис  
Некротические ИКиМТ  
Инфекции на диализе

## Далтомицин

Ангиогенный сепсис  
MRSA бактериemia  
(источник – не легкие)  
ИЭ (+ПОН)  
ИКиМТ + остеомиелит

## Тигециклин

Полимикробные  
инфекции:  
MRSA + Грам(-)

## Возможные причины более высокой надежности пролонгированных курсов АБТ *S.aureus* инфекций

- Формирование вторичных локусов инфекции (до 36%, рецидивы – 8-10%)
- Не диагностированный ИЭ или остеомиелит – высокий риск рецидивов
- Биопленки
- Толерантные стафилококки

Надежная длительность АБТ инфекций, вызванных *S.aureus*: не менее 10 дней, при bacteriemia – 14-28 дней

# Клиническое значение энтерококков

- Низкая вирулентность – чаще суперинфекция
  - Нозокомиальная бактериемия/сепсис
  - Нозокомиальные абдоминальные инфекции
  - Осложненные инфекции мочевыводящих путей (преим. нозокомиальные)
  - Эндокардит (наркоманы; протезированный клапан)
- Факторы риска
  - Перфорация кишки
  - Длительная антибиотикотерапия (особ.цефалоспорины)
- Часто ассоциируются с абсцессами в брюшной полости и малом тазу

# Алгоритм АБТ энтерококковых инфекций

## *Enterococcus faecalis*

Чувствительность к ампициллину



**ДА**

Ампициллин 8-12 г/с

Левифлоксацин 1 г

Моксифлоксацин 0,4 г (??)

## *Enterococcus faecium*



**НЕТ**

Ванкомицин

Линезолид + VRE

Тигециклин + VRE

Даптомицин

NB! Может быть более низкая эффек-ть:

АМО/КК, карбапенемы, ванко, АГ

# Лечение VRE

---

Разрешены FDA	Не разрешены, но могут применяться	Изучаются
Линезолид	Даптомицин	Оритаванцин
	Тигециклин	Цефтобипрол
	Нитрофураны	
	Фосфомицин	
	Доксициклин	
	Фторхинолоны	
	Рифампин	
	Хлорафеникол	

---

# «Горячие точки» резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций

Возбудители	Традиционные проблемы	Новые проблемы
Стафилококки	MRSA	VISA
Энтерококки	PBP <sub>5</sub> – R к β-лактамам	VRE
Enterobacteriaceae	Цефалоспорины	Карбапенемазы
<i>Acinetobacter</i>	Устойчивость к ЦС, ФХ	OXA - R к карбапенемам
<i>P.aeruginosa</i>	Полирезистентность	Панрезист-ть

# Механизмы устойчивости энтеробактерий к бета-лактамам

Бета-лактамазы:

БЛРС

AmpC

ОХА

КРС

NDM

Цефалоспорины

Карбапенемы

Комплексные:

БЛРС + OMP

БЛРС + AmpC

# Что надо знать клиницисту о БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра) ?

---

- Широко распространены в стационарах РФ (>50%)
- Наиболее часто выделяются у *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, но могут быть у всех энтеробактерий
- Клинически не эффективны все цефалоспорины (даже при чувствительности in vitro !)
- Высокая частота ассоциированной устойчивости к аминогликозидам и фторхинолонам



# Что надо знать клиницисту о БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра) ?

---

- Все баклаборатории обязаны проводить детекцию БЛРС у энтеробактерий
  - Метод двойных дисков: цефтазидим + клавуланат
- Сложности детекции – возможны ошибки в определении чувствительности
- **Экспертное правило:** При устойчивости энтеробактерий хотя бы к одному из цефалоспоринов III поколения, считать вероятной продукцию БЛРС и трактовать как устойчивость ко всем цефалоспорином !

# Косвенные признаки бета-лактамаз расширенного спектра

Результат бактериологического исследования

Микроорганизм: *Klebsiella pneumoniae*

Ампициллин	10 мм	R	
Амоксициллин/КК	13 мм	R	
Цефтриаксон	18 мм	R ← S	} Признак !
Цефотаксим	16 мм	R ← S	
Цефтазидим	14 мм	R	
Цефепим	22 мм	R ← S	
Меропенем	26 мм	S	
Амикацин	16 мм	S/r	
Ципрофлоксацин	13 мм	R/s	
Цефтазидим + АМО/КК	20 мм	S →	Признак !

# Детекция БЛРС

# Скриннинг и подтверждающий тест (CLSI, 2010)

## 1. Скриннинг

- Цефподоксим  $\leq 17$  мм
- Цефтазидим  $\leq 22$  мм
- Азтреонам  $\leq 27$  мм
- Цефотаксим  $\leq 27$  мм
- Цефтриаксон  $\leq 25$  мм

## 2. Подтверждение

- Цефтазидим 30 мкг и  
Цефтазидим/клавулановая к-та  
30/10 мкг

И

- Цефотаксим 30 мкг и  
Цефотаксим/клавулановая к-та  
30/10 мкг

Увеличение D зоны  
подавления  $\geq 5$  мм

# Но... присутствие AmpC маскирует БЛРС

Подтверждающий тест  
(двойные диски)

Фенотипический метод

---

Цефтазидим	18
Цефтазидим + КК	19
Цефотаксим	28
Цефотаксим + КК	28

Цефотаксим	S
Цефтриаксон	S
Цефтазидим	R
Цефепим	S
Имипенем	S

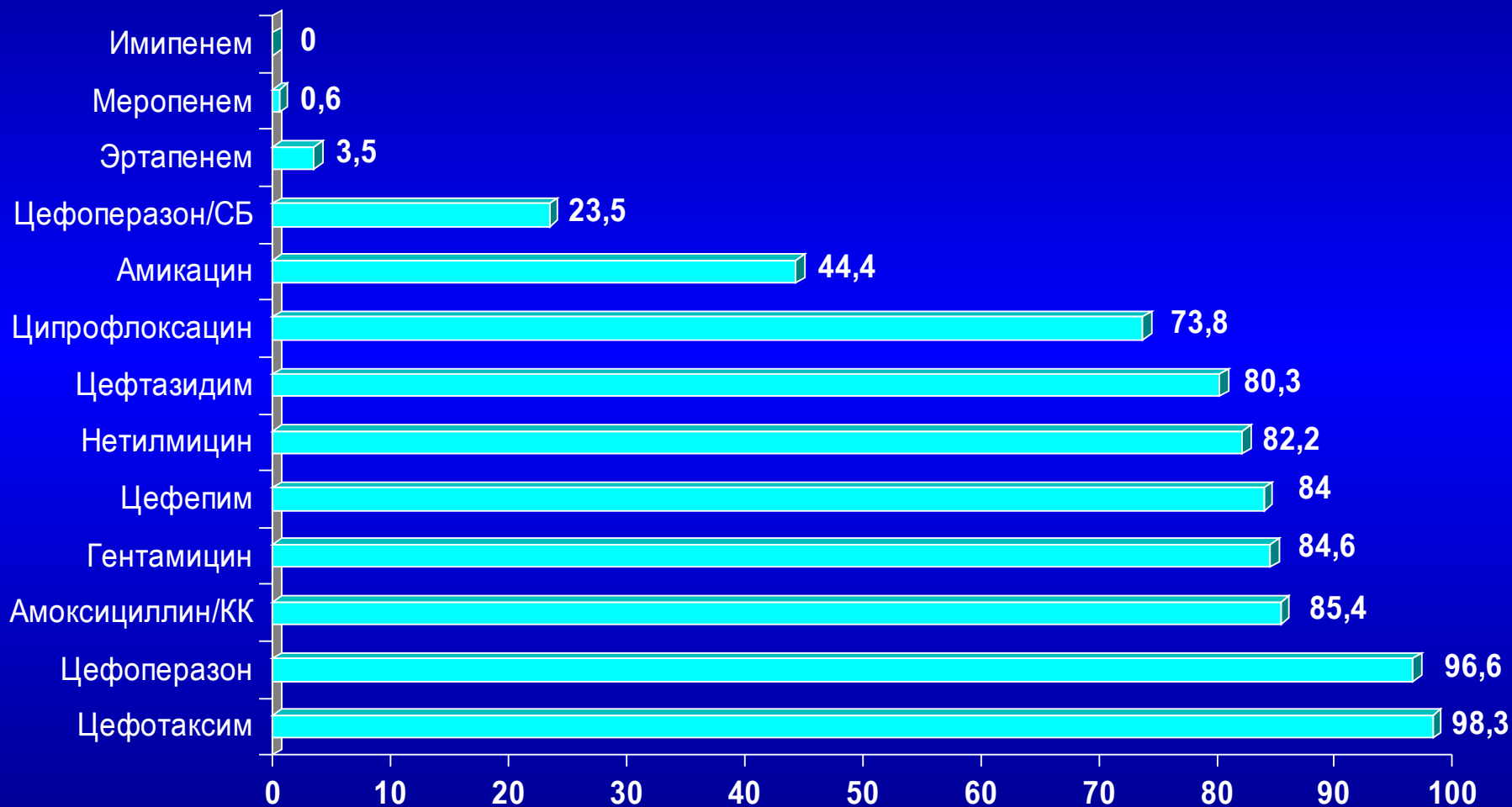
Вывод: БЛРС нет

Вывод: БЛРС +

# БЛРС

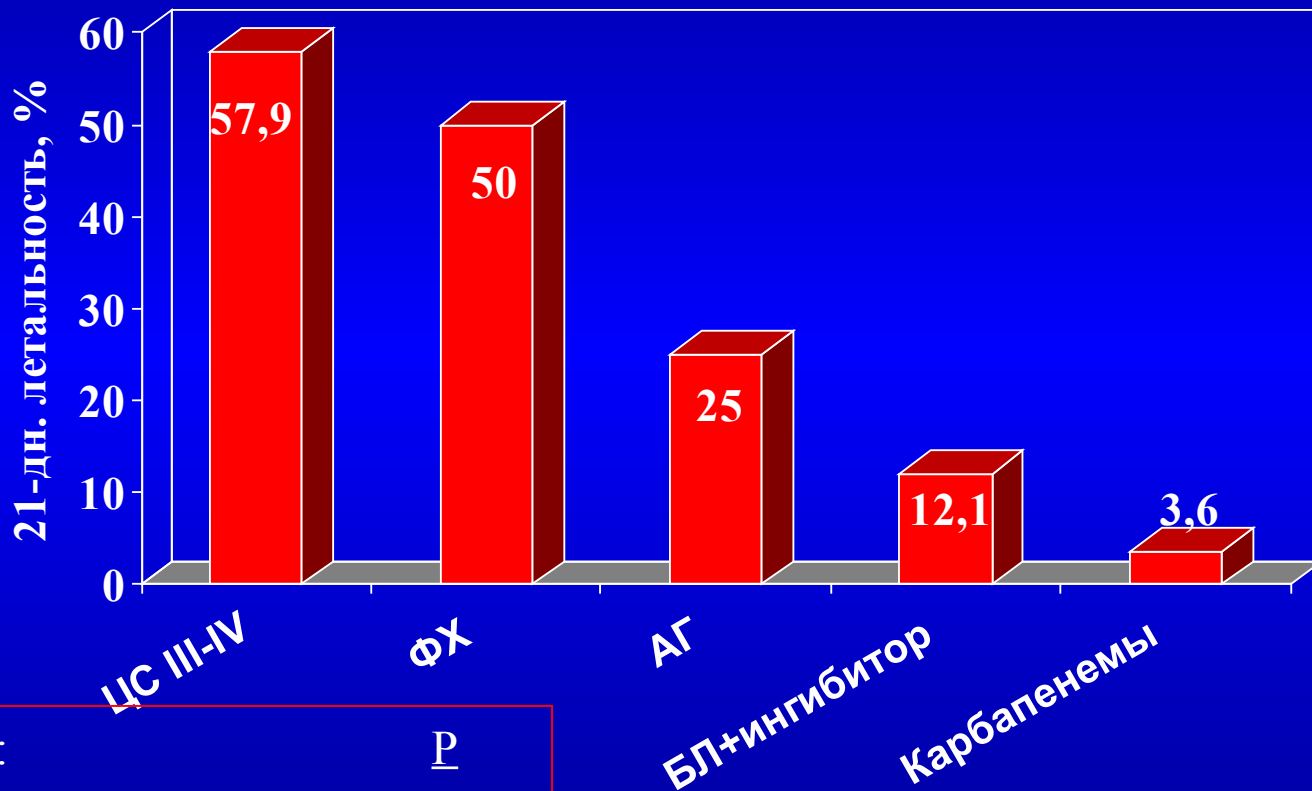
Возможности терапии

# Устойчивость продуцентов БЛРС к антибиотикам



Эдельштейн М.В., РЕВАНШ 2006-2007

# Эффективность различных режимов терапии инфекций с бактериемией, вызванных БЛРС-продуцентами



OR летальности:

		<u>P</u>
Карбапенемы	0.14	0.01
БЛ+ингибитор	0.55	0.24
Аминогликозид	1.48	0.40
Фторхинолон	4.05	.001

Tumbarello M, e.a. AAC 2007;51(6):1987-94



# БЛРС: возможности лечения

- Наиболее надежны карбапенемы
  - Летальность при раннем назначении 4% [D.Paterson, 2001]
  - ФД обоснован режим дозирования 1.5-2 г/сут
    - Меропенем = Дорипенем = Имипенем  $\geq$  Эртапенем
- Есть ли альтернатива ?
  - Цефоперазон/сульбактам 8 г/сут
  - Пиперациллин/сульбактам 4,5 г каждые 6-8 часов
  - Тигециклин 50 мг каждые 12 часов (первая доза 100 мг)

**NB!** Другие антибиотики клинически не эффективны (даже при чувствительности *in vitro*)

**ГОТОВЫ ЛИ МЫ К ПОЯВЛЕНИЮ  
ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ, УСТОЙЧИВЫХ К  
КАРБАПЕНЕМАМ?**

# *Klebsiella pneumoniae* & *E.coli*, устойчивые к карбапенемам

## Карбапенемазы класса А (КРС)

МПК 4-32 мкг/мл

Снижение МПК в присутствии  
клавулановой кислоты

Меропенем 4 г/сут или Имипенем  
4 г/сут (3-час инфузия) +  
Ингибитор бета-лактамаз<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Цефоперазон/сульбактам,  
Ампициллин/сульбактам, ПИП/ТАЗО

## Металло-бета-лактамазы класса В (NDM-1)

МПК >32 мкг/мл

Синергидный тест с ЭДТА

Чувствительность к азтреонаму

Другие антибиотики  
(комбинации)

–Тигециклин

–Колистин

–Азтреонам

# Ацинетобактерии

---

- *Acinetobacter*
  - *baumannii*
  - *calcoaceticus*
  - *Iwoffii*
- Широко распространены в природе и в стационаре
- Практически апатогенны для здоровых людей
- Тяжелые инфекции в ОРИТ
  - Значение возросло в последние 5 лет (2-4 место)
- Важность дифференцировки инфекции и колонизации
- Обычно характеризуются множественной устойчивостью к антибиотикам

# Современные возможности терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii*

	Устойчивость, %
• Цефоперазон/сульбактам	2-7
• Тигециклин	5-10
• Карбапенемы – имипенем, меропенем	5-40
• Колистин	0-5
• Нетилмицин	20-40

К другим антибиотикам устойчивость выше

# Активность бета-лактамов в отношении *P. aeruginosa*

## Препараты в порядке убывания активности

- Дорипенем = Меропенем > Имипенем > Цефепим = Цефтазидим > Цефоперазон = Цефпирамид = Азтреонам = Уреидопенициллины > Карбоксипенициллины

## Механизмы устойчивости

- Гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз (ЦСIII, ПИП/ТАЗО)
- Снижение проницаемости (Имипенем)
- Активное выведение (Меропенем, Цефепим)
- Продукция металло-бета-лактамаз (все бета-лактамы, кроме Азтреонама)
- Возможны многочисленные фенотипы

# Инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*

---

- Тенденции распространения резистентных штаммов *P.aeruginosa* в ОРИТ РФ
  - Высокая устойчивость к ципрофлоксацину и амикацину
  - Устойчивость к цефепиму > цефтазидиму
  - Устойчивость к меропенему  $\leq$  имипенему
  - Практически нет устойчивости к колистину
  - Небольшая устойчивость к пиперациллин/тазобактаму

# Инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*

---

- Нет «идеального» антибиотика
- Сложности планирования эмпирической терапии при отсутствии данных локального мониторинга устойчивости
- В случае полирезистентных штаммов
  - Оправданы максимальные дозы
  - Целесообразны продленные инфузии бета-лактамов
  - Оправданы комбинации бета-лактамов с аминогликозидами
- В случае панрезистентных штаммов целесообразно определение МПК



# **Основы рационального применения антибиотиков**

# Участники инфекционного процесса



# Микроорганизмы, вызывающие инфекционные заболевания у человека

---

- Бактерии
  - Истинные бактерии
  - Риккетсии и хламидии
  - Микоплазмы
- Грибы
- Вирусы
- Простейшие

# Инфекционная характеристика микробов

---

- **Патогенность**

- Патогенные бактерии

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

- Условно-патогенные бактерии

- Стафилококки, стрептококки, кишечная палочка

- Непатогенные бактерии

- бифидобактерии, большинство микробов почвы, воды

- **Вирулентность**

- Степень патогенности (способность вызывать инфекцию)

- **Инвазивность**

- Способность диссеминировать в организме

# Основные группы бактерий

- Грамположительные
- Грамотрицательные
  - Принципиальных различий в строении цитоплазматической мембраны и во внутреннем строении нет
  - Различия касаются строения клеточной стенки

# Анаэробные микроорганизмы – клиническое значение

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

# Категории чувствительности микроорганизмов

## Чувствительный

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

## Промежуточный

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

## Устойчивый

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

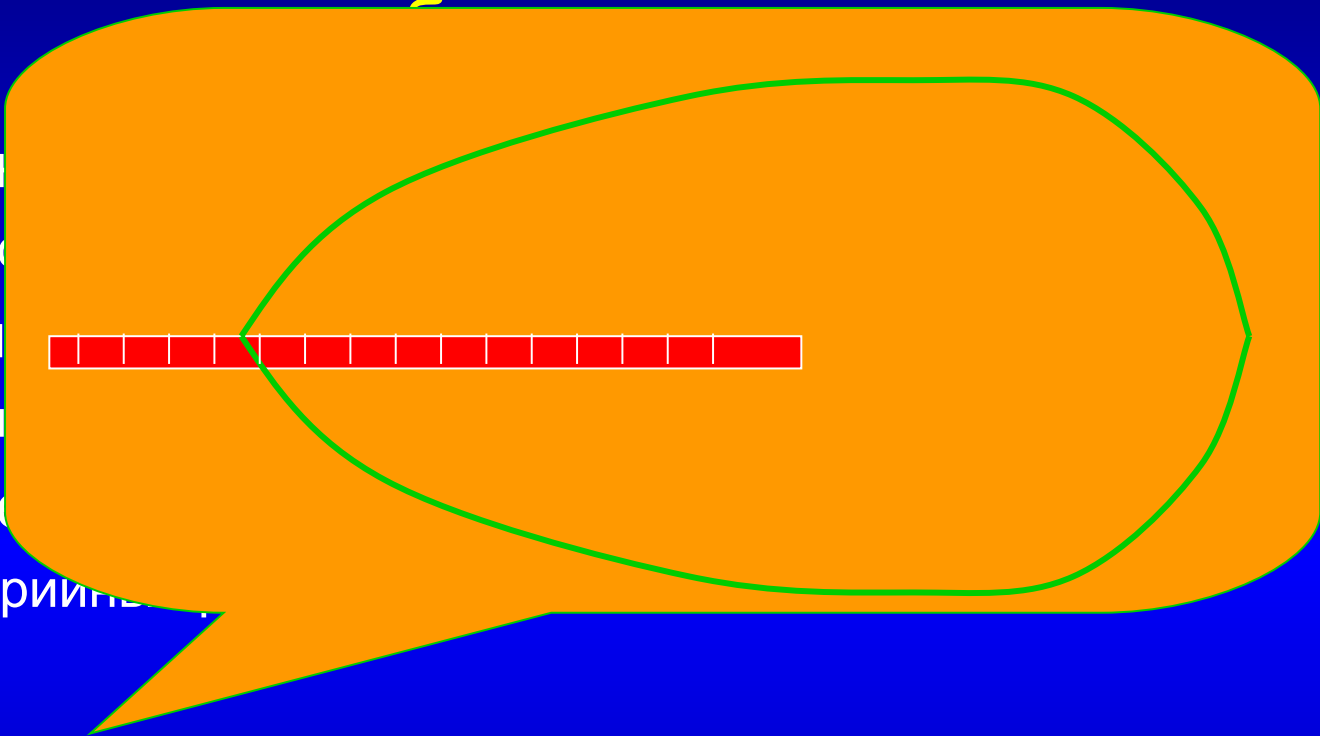
# Основная характеристика антибактериальной активности

- **МПК** – минимальная подавляющая концентрация
  - Минимальная концентрация, вызывающая задержку видимого роста культуры бактерий



# Методы определения чувствительности к

- Качественные
  - Диско-диски
- Полуколичественные
  - Автоматизированные
- Количественные
  - Метод серийных разведений
  - Е-тест



Методы	Точность	Трудозатраты	Стоимость
Диски	+	+	+
Анализаторы	++	+	++
Серийные разведения	+++	+++	+
Е-тест	+++	+	+++

# Резистентность микроорганизмов

---

- **Природная** (генетическая)
  - Легко прогнозируется
  - Абсолютная неэффективность антибиотика
- **Приобретенная**
  - Первичная (до начала лечения)
  - Вторичная (на фоне лечения)
    - Сложно прогнозировать
    - Эффективность антибиотика слабо предсказуема

# Взаимодействие «микроб – антибиотик»

- Природная активность
  - Бензилпенициллин характеризуется самой высокой природной активностью против стафилококков
  - Постоянная и стабильная величина для диких штаммов
- Приобретенная устойчивость
  - Около 95% стафилококков продуцируют бета-лактамазы класса А и устойчивы к бензилпенициллину
  - Возникает у части штаммов
  - Переменная величина
  - Динамику распространения можно проследить по увеличению показателей  $МПК_{50}$  и  $МПК_{90}$

# Инфекционный процесс

---

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

[Bone et al., 1992]

# Этапы инфекционного процесса

---

- Адгезия микроорганизмов к эпителию клеткам хозяина
- Инвазия микроорганизмов во внутренние среды хозяина
- Пролиферация микроорганизмов во внутренних средах хозяина
- Развитие системной воспалительной реакции макроорганизма
- Исход инфекции:
  - Выздоровление - эрадикация возбудителя
  - Выздоровление без эрадикации
    - Латентное персистирование без индукции ССВР (биопленки)
  - Смерть

# Клинические признаки бактериальной инфекции (не строго специфичны)

---

- **Общие симптомы:**

- лихорадка
- ознобы
- интоксикация
- лимфаденопатия
- спленомегалия
- артралгии и миалгии

Высокоспецифичный маркер:

Прокальцитонин > 2 нг/мл

- **Лабораторные признаки**

- лейкоцитоз
- сдвиг влево или нейтрофилез
- лимфопения
- СРБ > 24 мг/л (высокочувствительный маркер)
- анемия

- **Местные симптомы**

# Антимикробная терапия

Антимикробная терапия – лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы

- **Эмпирическая терапия**
- **Целенаправленная (этиотропная) терапия**
- **Эффективная терапия**
- **Адекватная терапия**
- **Де-эскалационная терапия**

**Цель АБТ: эрадикация возбудителя**

# Факторы, определяющие успех лечения инфекций

- Сроки установления диагноза – начала терапии
- Эффективная микробиологическая диагностика
  - Адекватный забор материала
  - Доставка
  - Микробиологические методы
  - Оценка и интерпретация результатов
- Адекватный выбор антибиотика (препарат и доза) и контроль лечения



# Адекватная микробиологическая диагностика

- Взятие материала для бактериологического исследования
  - До начала АБТ
  - Из локуса, максимально приближенного к предполагаемому очагу инфекции
  - Адекватный метод забора материала
  - Соблюдение условий, препятствующих контаминации образца сапрофитной флорой
  - Гемокультура: минимум 2 пробы с интервалом 0,5-1 ч
  - Обеспечение немедленной доставки материала в лабораторию или использование транспортных сред

# Адекватная микробиологическая диагностика

- Окраска материала по Граму – 30-60 мин
  - Грам(+) кокки (скопления) – *S.aureus*  
[оксациллин, цефазолин, ванкомицин, линезолид]
  - Грам(+) кокки (цепочки) – *Streptococci*  
[ампициллин, цефотаксим]
  - Грам(-) палочки – *E.coli* и др.  
[ципрофлоксацин, цефтриаксон,  
НИ: карбапенем, ПИП/ТАЗО, ЦЕФ/СБ]
- Культуральный метод (выделение, идентификация, чувствительность) – 48-72 ч
- Клиническая интерпретация результата

# Типичные ошибки определения чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом

- Методологические
  - Нестандартизованные диски
  - Нестандартизованные среды
  - Нарушение условий хранения
  - Изменение посевной дозы микробов
  - Неадекватные критерии чувствительности
- Объективные
  - Низкий уровень экспрессии факторов резистентности
  - Плохая диффузия антибиотика в агар

# Сроки оценки адекватности антибактериальной терапии

---

- Первоначальная
  - 48-72 часа
    - Снижение интоксикации и лихорадки
    - Результат бактериологического исследования
      - Снижение кол-ва микробов или эрадикация
- Окончательная
  - Критерии достаточности терапии
    - Положительная динамика симптомов инфекции
    - Отсутствие ССВР, ПОН, стабильная гемодинамика

# Ограничение длительности антибактериальной терапии

---

- В большинстве ситуаций достаточно 5-7 дней.
- Исключения:
  - *Staphylococcus aureus*
  - «труднодоступная» локализация инфекции
    - ЦНС, клапаны сердца, кость
  - Сохраняющаяся нейтропения

# Отличительные особенности антибиотиков как лекарственных средств

---

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

# От чего зависит эффективность антибиотиков?

Антибиотик ↔ Микроб

Киллинг in vitro

- 1) Природная активность
- 2) Резистентность
- 3) Толерантность

Киллинг in vivo

- 1) Проникновение в очаг
- 2) Способность киллинга в очаге
- 3) Скорость киллинга
- 4) Способность микробов выживать в присутствии А
- 5) Способность формировать R

Микроб ↔ Человек

Реакция воспаления

Факторы местной и общей защиты

Специфический и неспецифический иммунитет

Яковлев С.В., 2010 г.

# Бактерицидные и бактериостатические антибиотики

- Бактерицидные: МБК = 1-4 МПК
- Бактериостатические: МБК > 4 МПК
  
- В каких клинических ситуациях принципиально важна бактерицидность антибиотика
  - Тяжелый сепсис/шок (высокий риск быстрой смерти)
  - Пневмония (большая обсемененность)
  - Инфекционный эндокардит, остеомиелит (труднодоступная локализация)



# Взаимодействие «микроб – антибиотик»

- Какой антибиотик характеризуется более высокой природной активностью против *S.aureus*?

	Антибиотик А	Антибиотик Б
МПК, мг/л	1	8

- При применении какого антибиотика (А или Б) прогнозируется более высокая клиническая эффективность при стафилококковом пиомиозите?

	Антибиотик А	Антибиотик Б
Концентрации в мышцах, мг/л	0,5	20

# Алгоритм принятия решения при назначении антибактериальной терапии

**Определение показаний для назначения антибиотика**

**Адекватная микробиологическая диагностика**

# Определение показаний для назначения антибиотика

- Аксиомы АБТ: «показанием для назначения антибиотика является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция»
  - Или высокий риск ее возникновения (профилактика)
    - При доказанной эффективности АБ профилактики
- Клинико-лабораторные признаки инфекции:
  - ССВР
  - Общие и местные симптомы инфекции
  - Биохимические маркеры (СРБ, прокальцитонин)
  - Органная дисфункция при сепсисе

# Возможности антибиотикопрофилактики НИ

## Доказано

- Периоперационная профилактика
  - Снижение риска п/о раневых инфекций
- Профилактика осложнений деструктивного панкреатита
  - Снижение летальности
- СДК
  - Снижение риска НП и сепсиса
  - Риск селекции резистентных микроорганизмов
    - Не рекомендуется рутинно

## Не доказано

- Профилактика НПивл
- Профилактика абдоминальных инфекций
- Профилактика сепсиса при ожоговой травме
- При бессимптомной бактериурии
- Антифунгальная профилактика при отсутствии нейтропении

# Антимикробная терапия



Эмпирическая



Целенаправленная  
(Этиотропная)

# Что определяет выбор режима эмпирической антибактериальной терапии?

---

- Условие возникновения инфекции
  - Внебольничная или госпитальная
- Локализация инфекции
  - Превалирующие возбудители
- Факторы риска резистентных возбудителей
  - Локальные данные мониторинга устойчивости
- Тяжесть пациента
  - Эскалация или де-эскалация
- Фармакокинетика (проникновение в очаг инфекции)

# Инфекции в стационаре

## Внебольничные

- Известная этиология
- Минимальная и прогнозируемая устойчивость
- Региональное сходство
- Эффект АБП прогнозируем

## Нозокомиальные

- Вариабельная этиология
- Устойчивость к АБП широко распространена
- Различия между ЛПУ
- Эффект АБП не всегда прогнозируем

## Связанные с медпомощью (Health-Care Associated)

- Развиваются вне стационара
- Характерна антибиотикорезистентность среди возбудителей

# Три условия появления нозокомиальных инфекций

<b>Условие</b>	<b>Причины</b>
Больницы	Ограниченное пространство, тесный контакт между пациентами
Антибиотики	Селекция резистентной флоры
Реанимация и анестезиология	Выживание тяжелых пациентов



# Проблемы, связанные с нозокомиальными инфекциями

---

- Высокая заболеваемость
- Риск летального исхода
- Потребление дополнительных материальных ресурсов
- Необходимость разработки дополнительных мер профилактики, контроля и лечения НИ
- Появление и распространение резистентной флоры, в т.ч. во внебольничную среду

# Экспертное правило

Антибиотики для лечения госпитальных инфекций не должны рутинно назначаться при внебольничных инфекциях

# Выбор эмпирической АБТ: учет факторов риска антибиотикорезистентных возбудителей

---

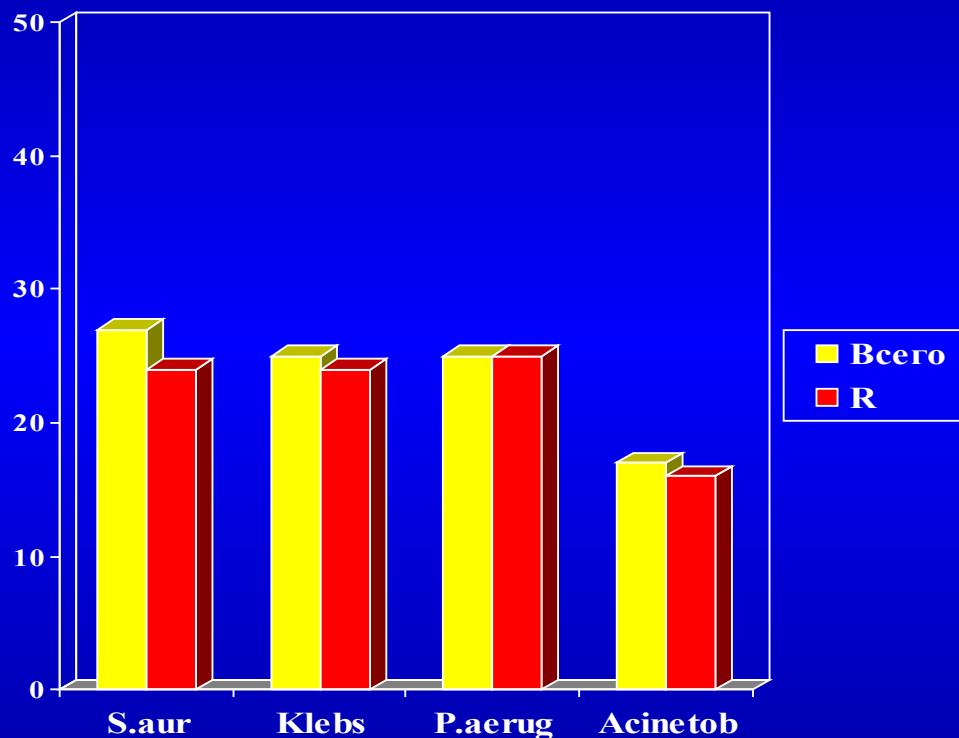
- Предшествующая антибактериальная терапия (3-6 мес)
- Госпитализация в предшествующие 3 месяца
- Перевод из другого стационара
- Дневной стационар поликлиники с введением лекарств
- Пребывание в домах длительного ухода
- Хр. гемодиализ
- Медработники ?
  - Колонизация слизистых антибиотикорезистентными штаммами

# Локализация инфекции – ориентир для выбора эмпирической терапии

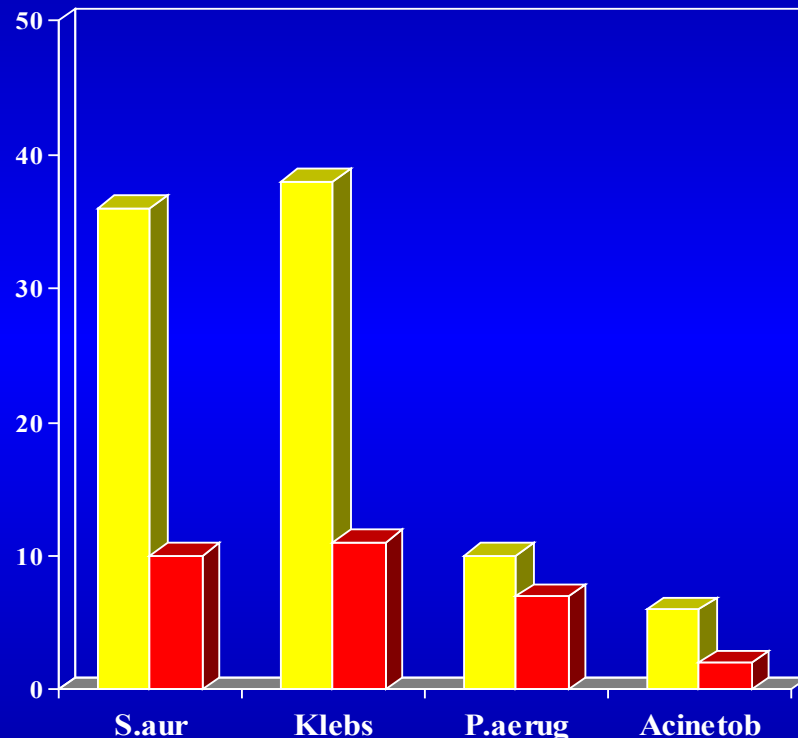
Источник инфекции	Возбудители	Режим терапии
Почки	<i>E.coli</i>	ЦС II-IV или ФХ
Брюшная полость	<i>E.coli</i> <i>Enterococci</i> Анаэробы	Бета-лактамы + ингибитор ЦС III-IV + метронидазол Карбапенем
В/с катетер	<i>Staphylococci</i>	Оксациллин Ванкомицин Линезолид Даптомицин

# Знай «своих» возбудителей

Ведущие возбудители инфекций (в %) в двух отделениях интенсивной терапии



ОРИТ



ПОПИТ

Резистентные микроорганизмы: *S.aureus* – MRSA, *Klebsiella* – ESBL  
*P.aeruginosa* – MDR, *Acinetobacter* – Cef III-IV – R

# Антибактериальная терапия

---

Возбудитель известен



Этиотропная

Возбудитель не уточнен



Эмпирическая



Минимальная  
(эскалация)



Максимальная  
(де-эскалация)

# Реализация де-эскалационной терапии

---

- Назначение на первом этапе эмпирической терапии антибиотика:
  - с максимально широким «охватом» всех потенциальных возбудителей
  - преодолевающего наиболее актуальные механизмы резистентности
    - Достижение адекватности терапии
- Возможная замена первоначального антибиотика на препарат с более узким спектром после получения результата микробиологического исследования

# Реализуема ли де-эскалация?

---

Причины, по которым не всегда возможно скорректировать эффективную терапию с учетом выделенного возбудителя

## Субъективные

- Психологические

## Объективные

- Сложности интерпретации результатов
  - Истинный возбудитель ? Единственный возбудитель ?
- Ограничения метода
  - Условность микробиологических критериев чувствительности



# Реальные возможности де-эскалации

---

## Ангиогенный катетер-ассоциированный сепсис

- Ванкомицин или Даптомицин
  - 48 часов: MSSA → Оксациллин

ИЭ ТК, пневмония, тяжелый сепсис

- Оксациллин + Ванкомицин

















## НПивл + тяжелый сепсис с ПОН

- Карбапенем + Линезолид
  - 24 часа: Грам(+) кокки → отменить карбапенем
  - Грам(-) палочки → отменить Линезолид

Максимальная  
(де-эскалационная)  
терапия

Принцип  
разумной  
достаточности

# Потенциал антибиотиков при перитоните (условно)

Режимы терапии	Инфекция	
	внебольничная	нозокомиальная
АМО/КК		
Клинда + АГ		
ЦС I + Клинда		
ЦС II-III + Метро		
ПИП/ТАЗО		
Цефоп/СБ		
Карбапенем		
Тигециклин		

# Выбор антибиотиков при внебольничном и нозокомиальном сепсисе: принцип разумной достаточности

СЕПСИС

```
graph TD; A[СЕПСИС] --> B[Внебольничный]; A --> C[Нозокомиальный]; B --> D[Амоксициллин/клавуланат]; B --> E[Цефалоспорин III-IV]; B --> F[Новые фторхинолоны]; C --> G[Меропенем, Имипенем]; C --> H[Цефоперазон/сульбактам];
```

Внебольничный



Амоксициллин/клавуланат

Цефалоспорин III-IV

Новые фторхинолоны

Нозокомиальный



Меропенем, Имипенем

Цефоперазон/сульбактам

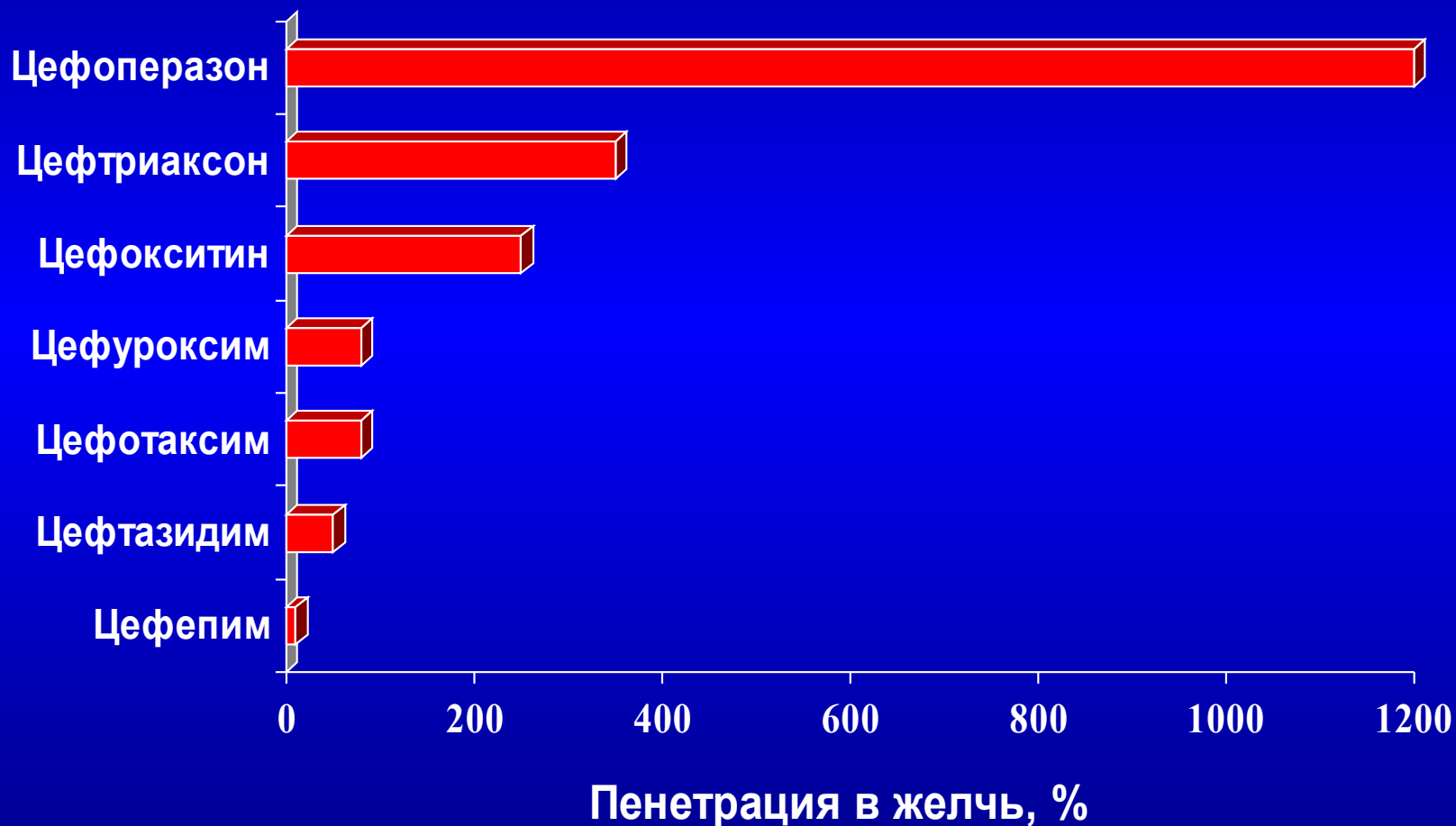
## Экскреция фторхинолонов с мочой

---

Препарат	24-ч экскреция с мочой	Стах в моче, мг/л
Ципрофлоксацин 500	40,8%	585
Пефлоксацин 800	13,2%	84
Левифлоксацин 500	70,7%	579
Моксифлоксацин 400	16,9%	55
Гемифлоксацин 320	25-40%	120

Naber K, e.a. 2000

# Проникновение цефалоспоринов в желчь



# Тканевая ФК антибиотиков

## Коэффициент пенетрации

0.1-0.2

Аминогликозиды  
Ванкомицин

0.2-0.5

Бета-лактамы

>2

Тигециклин  
Фторхинолон

# Логика принятия решения при неэффективности эмпирической терапии

- Ре-оценка обоснованности АБТ
  - Оценка «инфекционности» ССВР (SIRS)
- Оценка первичного и вторичного очагов инфекции (возможность санации?)
- Повторный анализ адекватности применяемого режима АБТ
  - Дозы
  - ФК (локализация очага), тяжелый сепсис
- Объективная потребность в смене АБТ
  - Эмпирически
  - Целенаправленно
    - Максимальная бактерицидность
    - Критический анализ антибиотикограммы



# Наиболее значимые «проблемы» в спектре антибиотиков

---

- Бета-лактамы MRSA
- Цеф III БЛРС, энтерококки, *S.aureus*
- Цеф/СБ, цефтазидим Грам(+)
- Цеф I-II все Грам(-)
- Карбапенемы энтерококки, *S.maltophilia*
- Ципрофлоксацин *S.aureus*, стрептококки, Ацинетобактер
- Моксифлоксацин *P.aeruginosa*
- Тигециклин *P.aeruginosa*

# Что определяет выбор режима целенаправленной антибактериальной терапии?

---

- Оценка клинической значимости выделенного микроорганизма
- Критический анализ антибиотикограммы (интерпретационный учет)
- Природная активность антибиотика
- Знание механизмов устойчивости

# Интерпретация результатов – оценка значимости условно-патогенных микроорганизмов

---

- **Микроорганизм – истинный возбудитель инфекции**
  - При выделении из первично стерильного локуса
    - Кровь, брюшная полость
  - При выделении из необычного для микроба локуса в большом количестве ( $> 10^4 - 10^5$  КОЕ/мл)
- **Микроорганизм – компонент нормальной микрофлоры локуса, из которого был получен материал**
- **Микроорганизм, колонизирующий локус, из которого был получен материал**

# Что определяет выбор режима целенаправленной антибактериальной терапии?

---

- Оценка клинической значимости выделенного микроорганизма
- **Критический анализ антибиотикограммы (интерпретационный учет)**
- Природная активность антибиотика
- Знание механизмов устойчивости

# Маловероятные фенотипы чувствительности

## Грам(-) - *E.coli*

Ципрофлоксацин R

Левифлоксацин S

Гентамицин S

Амикацин R

Имипенем R

Цефепим S

Цефазолин S

Цефотаксим R

## Грам(+) – *S.pneumoniae*

Эритромицин R

Азитромицин S

Амоксициллин R

Амоксициллин/КК S

## Грам(+) – *S.aureus*

Окса R

Б-Л S

АГ S

# Что определяет выбор режима целенаправленной антибактериальной терапии?

---

- Оценка клинической значимости выделенного микроорганизма
- Критический анализ антибиотикограммы (интерпретационный учет)
- **Природная активность антибиотика**
- Знание механизмов устойчивости

## Слабая природная активность – риск неуспеха терапии

- *Streptococcus pneumoniae*
  - Ципрофлоксацин, пероральные ЦС III
- *Staphylococcus aureus*
  - Ванкомицин, ципрофлоксацин, цефалоспорины III
- *Enterococcus faecalis*
  - Амоксициллин/КК (доза), меропенем, ципрофлоксацин
- *Escherichia coli*
  - Ампициллин +/- сульбактам, цефалоспорины I-II

# Что определяет выбор режима целенаправленной антибактериальной терапии?

---

- Оценка клинической значимости выделенного микроорганизма
- Критический анализ антибиотикограммы (интерпретационный учет)
- Природная активность антибиотика
- **Знание механизмов устойчивости**



# Знание механизмов устойчивости – основа достижения эффекта (эрадикации)

- MRSA
  - Снижение эффекта ванкомицина в диапазоне чувствительности
    - Наиболее надежны: линезолид, даптомицин, тигециклин
- *E.coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter* – БЛРС
  - Не эффективны цефалоспорины даже при чувствительности к ним *in vitro*
  - Снижение эффективности фторхинолонов и АГ
  - Наиболее надежны: карбапенемы, тигециклин
    - Появление карбапенемаз
- *Acinetobacter baumannii*
  - Снижение чувствительности к карбапенемам
  - При панрезистентности: Сульперазон + карбапенем  
Тигециклин + колистин