

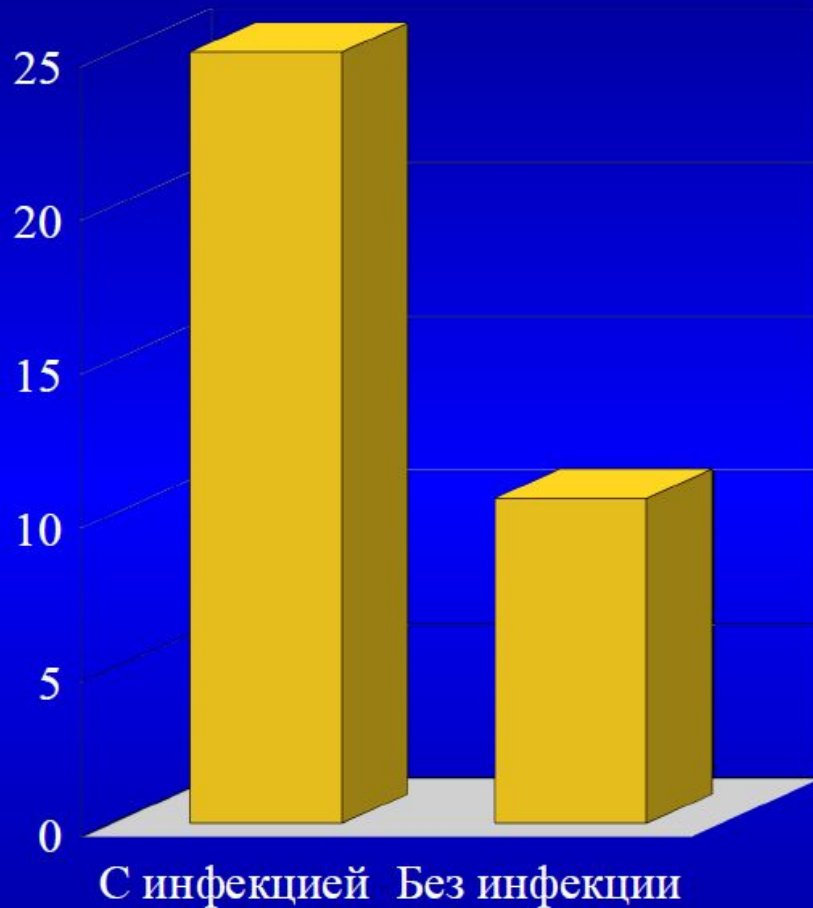
Проблема неэффективности антимикробной терапии в хирургическом стационаре: причины и пути решения. Биопленочные инфекции



Шаповалова Ю.С., к.м.н.,
главный клинический фармаколог ЮУЖД
Магнитогорск, 21 ноября 2014 г.

Летальность, %

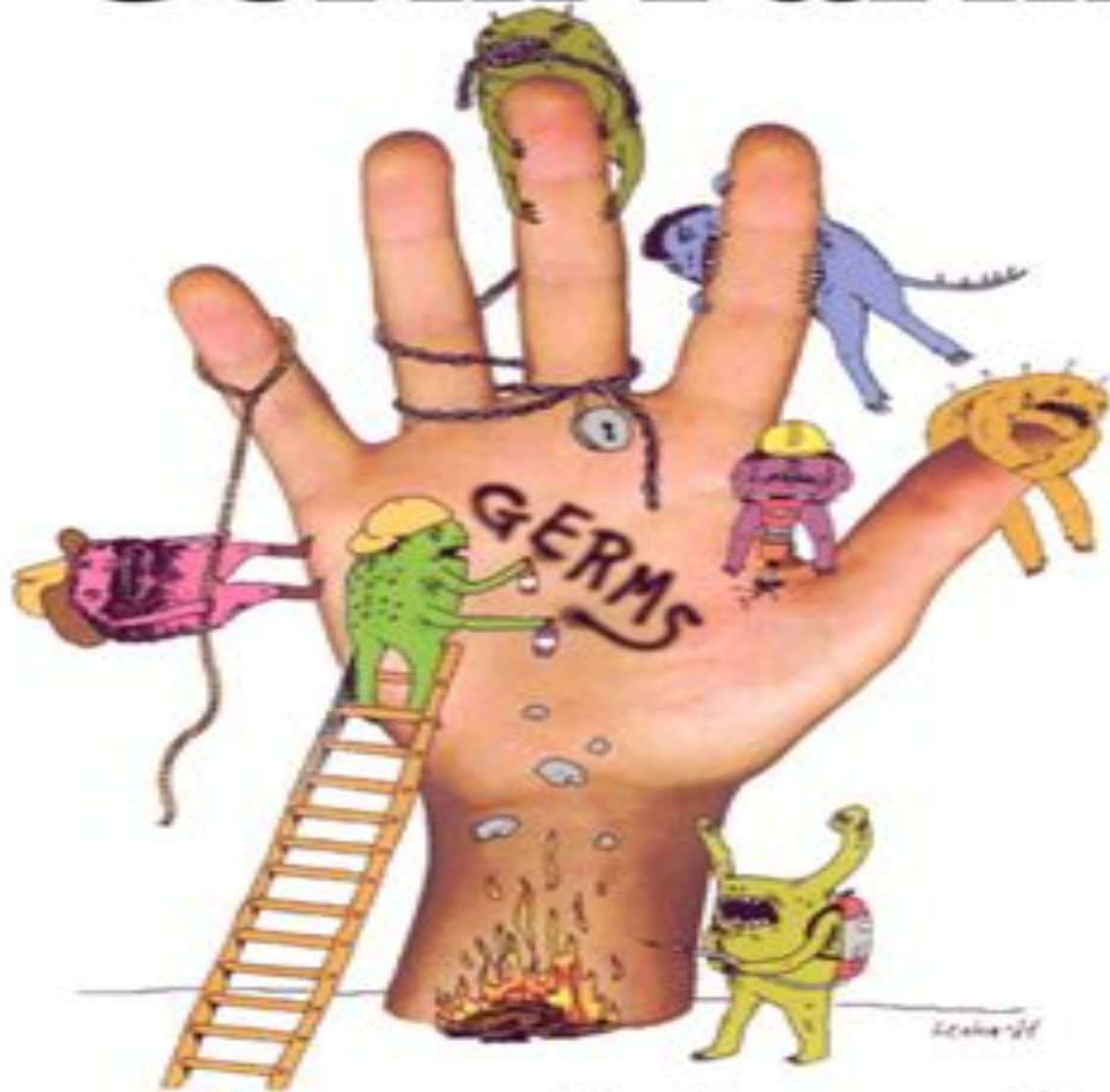
В ОРИТ



С инфекцией n=7330

Без инфекции n=7084

Germ Farm



Scrub'em!

Everybody does it...



No time for handwashing !

ICU 12 HCWs - 40% compliance - 4h of handhygiene

Time 60-80 sec

At 100% compliance
16 h of handhygiene

Time 15-30 sec

At 100% compliance
4 h of handhygiene



Неэффективность антимикробной терапии в ОРИТ и хирургии

Первичная неэффективность:

- выбор препаратов без учета м/о, R
- недостаточные дозы
- качество препаратов [Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. и соавт. КМАХ 2012; 14(1):34-37. Lambert P.A., Conway B.R. Journal of Chemotherapy 15(4) August 2003]

Снижение клинического эффекта в процессе терапии:

- формирование вторичной резистентности бактерий, смена возбудителя, + других м/о
- образование биопленок [Чеботарь И.В. и соавт. КМАХ 2012; 14(1):51-58. Weigel L.M. et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:231-8]

Неэффективность антимикробной терапии в ОРИТ и хирургии

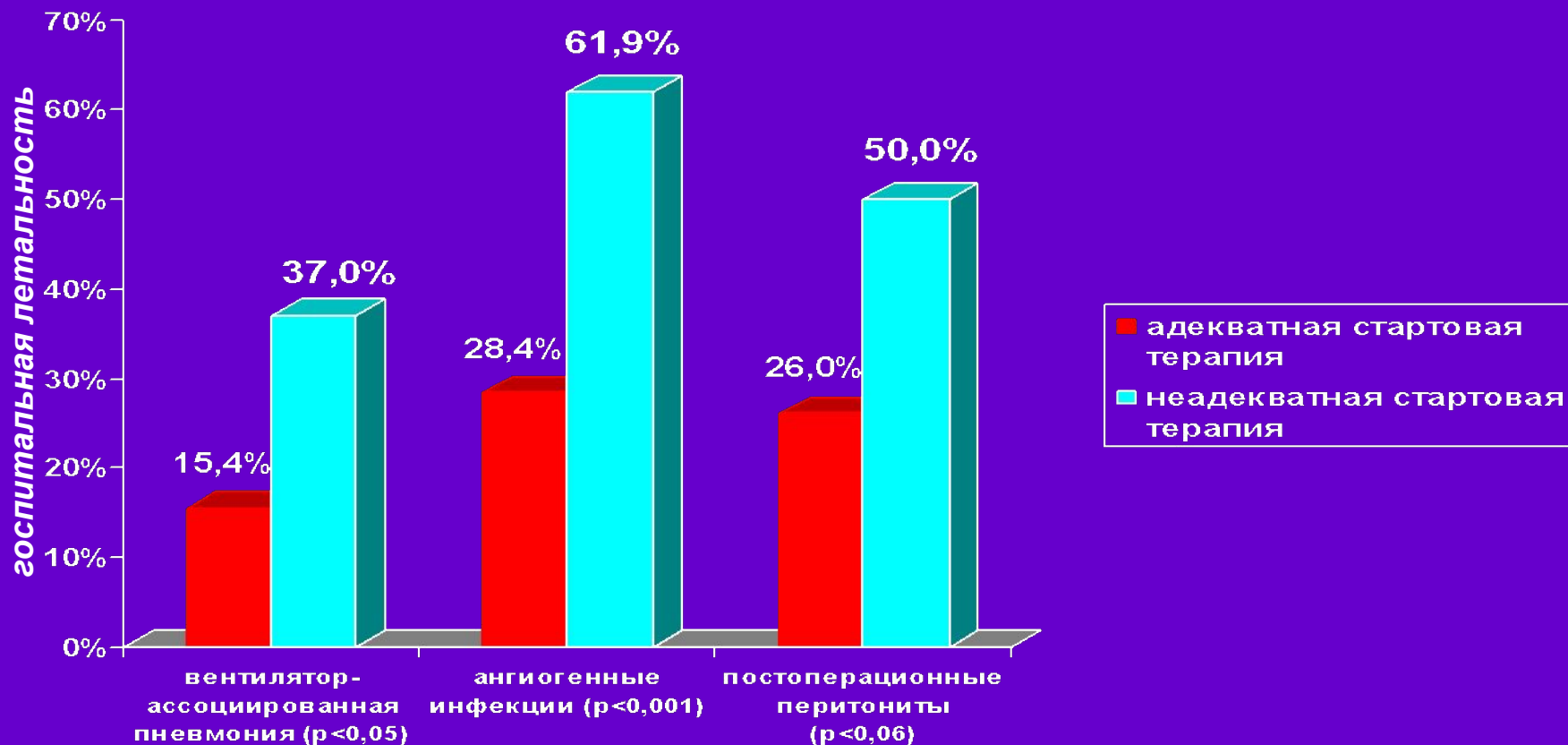
Первичная неэффективность:

- выбор препаратов без учета м/о, R
- недостаточные дозы
- качество препаратов [Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. и соавт. КМАХ 2012; 14(1):34-37. Lambert P.A., Conway B.R. Journal of Chemotherapy 15(4) August 2003]

Снижение клинического эффекта в процессе терапии:

- формирование вторичной резистентности бактерий, смена возбудителя, + других м/о
- образование биопленок [Чеботарь И.В. и соавт. КМАХ 2012; 14(1):51-58. Weigel L.M. et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:231-8]

Адекватный стартовый антибиотик достоверно снижает летальность при тяжелых инфекциях

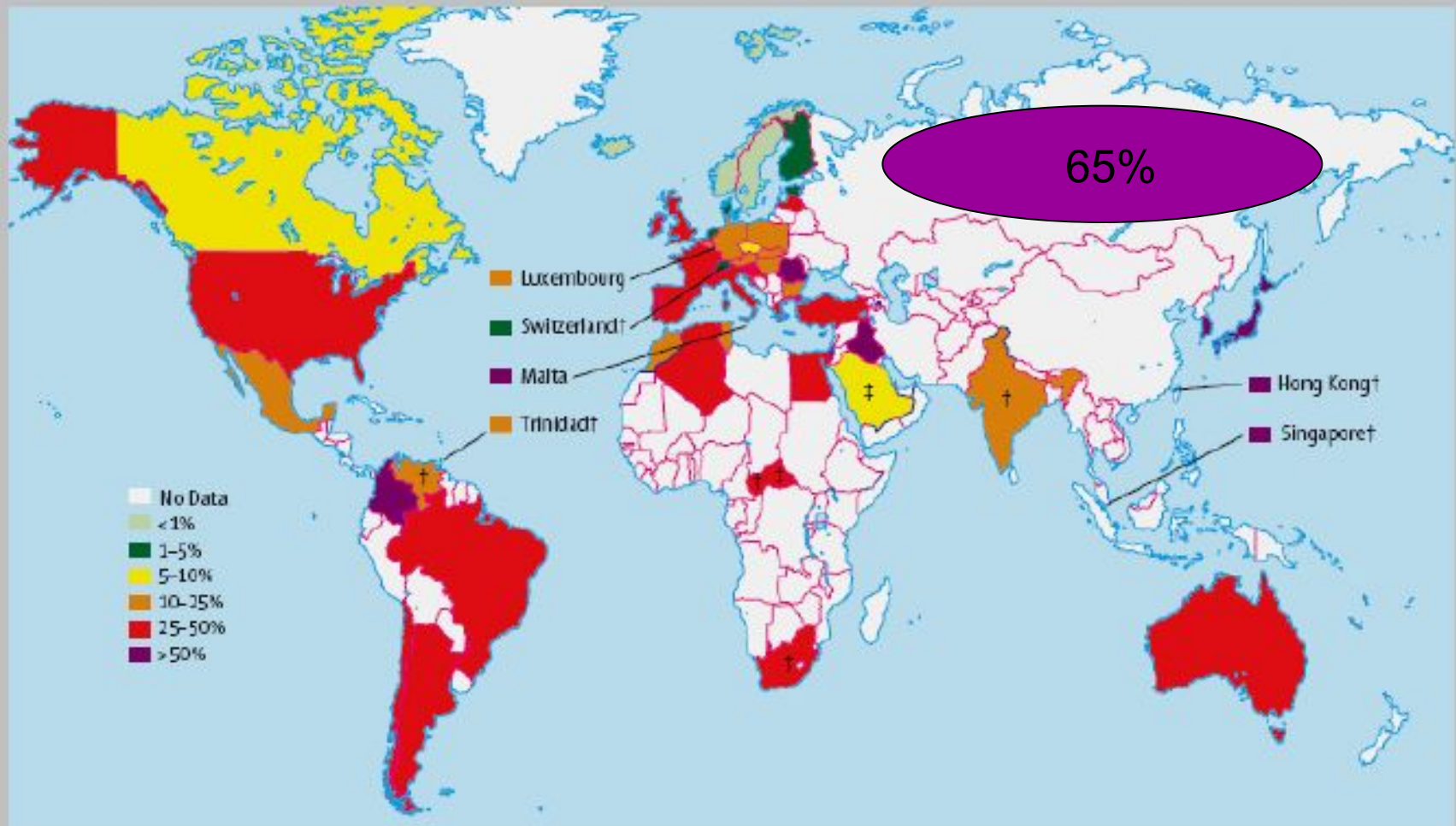


- 1) J.Rello et al. Amer J. Crit Care Med 1997; 156; 196-200
- 2) E. Ibrahim et al. Chest 2000; 118: 146-153
- 3) P. Montravers et al. Clin Inf. Dis 1996; 23: 486-494
- 4) M.Koleff et al. Chest 1999; 115: 462-474

Устаревшие антибиотики: линкозамиды (линкомицин и клиндамицин)

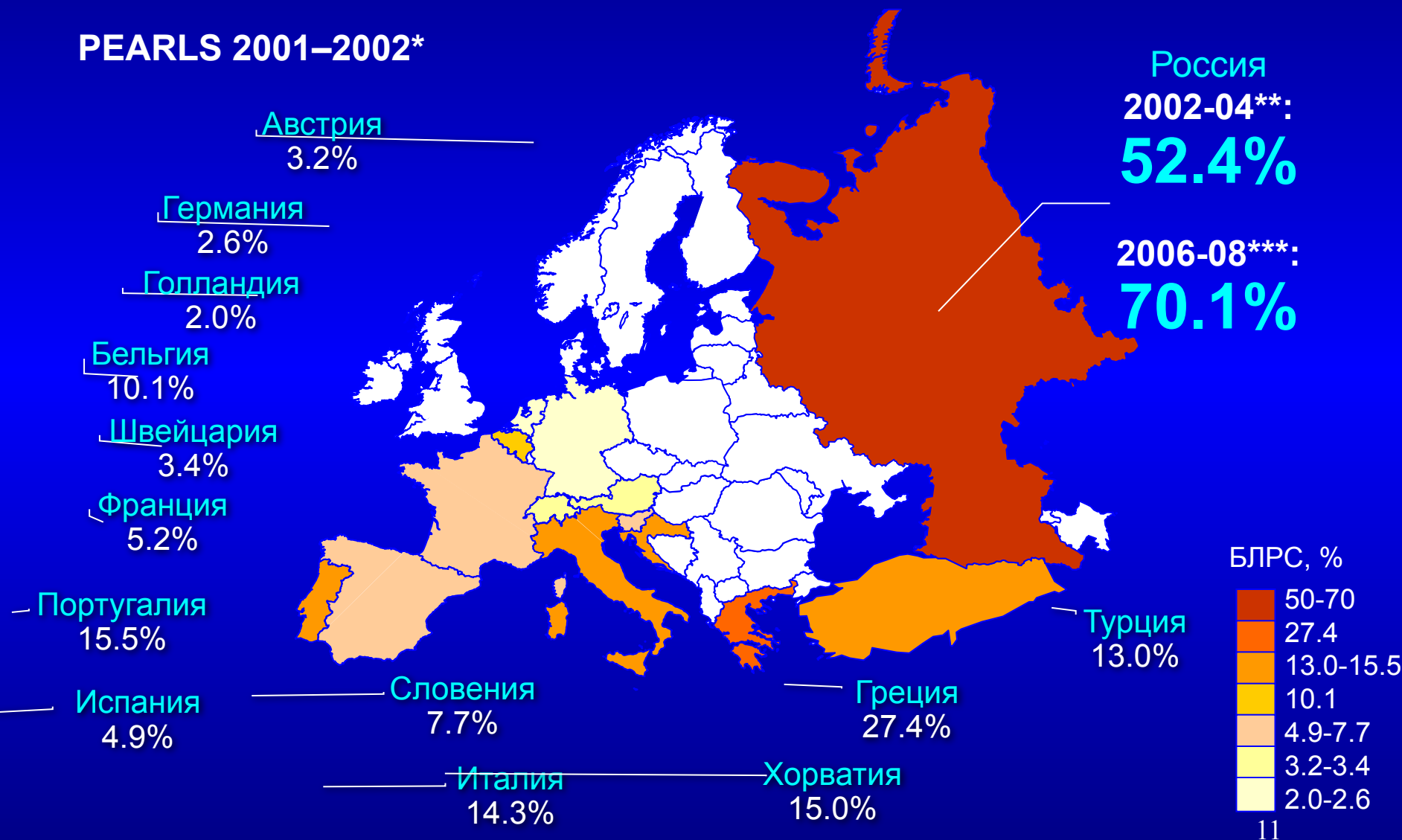
- Бактериостатики: грам(+)-кокки, неспорообразующие анаэробы
- Клиндамицин в 5 раз активнее, чем линкомицин
- Биодоступность линкомицина внутрь 30% натощак, 5% после еды
- Высокий уровень устойчивости анаэробов
- Быстрое развитие R в процессе терапии
- Перекрестная R с макролидами
- Частое развитие антибиотик-ассоциированной диареи

MRSA Rates are Increasing Worldwide



Распространенность БЛРС среди Enterobacteriaceae

PEARLS 2001–2002*



* S.K. Bouchillon et al., Int J Antimicrob Agents 2004 (24): 119–24

M.Edelstein et al., ICAAC, 2004, Washington, P: C2-1331; *Исследование РЕВАНШ, 2006-08

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

Plasmid-mediated metallo-carbapenemases

+++



IMP/VIM

Инокулюм - эффект

- Возрастание МПК возбудителя и снижение бактерицидной активности АБ при увеличении концентрации бактерий
- Цефепим = пиперациллин/тазобактам > амоксициллин/клавуланат > цефоперазон/сульбактам
- Характерен для пенициллинов и ЦС

Неэффективность антимикробной терапии в ОРИТ и хирургии

Первичная неэффективность:

- выбор препаратов без учета м/о, R
- недостаточные дозы
- **качество препаратов** [Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. и соавт. КМАХ 2012; 14(1):34-37. Lambert P.A., Conway B.R. Journal of Chemotherapy 15(4) August 2003]

Снижение клинического эффекта в процессе терапии:

- формирование вторичной резистентности бактерий, смена возбудителя, + других м/о
- образование биопленок [Чеботарь И.В. и соавт. КМАХ 2012; 14(1):51-58. Weigel L.M. et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:231-8]

Проблемные грам (+) возбудители

- MRSA

- ИВЛ-пневмония
- Катетер-ассоциированные инфекции
- Ожоговые и послеоперационные ИКМТ, костей и суставов

- Энтерококки

- Нозокомиальные абдоминальные инфекции
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей
- Нозокомиальная бактериемия/ сепсис
- Эндокардит (наркоманы, протезированный клапан)

Стафилококковые инфекции

S.aureus



Чувствительность к метициллину (оксациллину)



MSSA



MRSA

Препараты выбора: β -лактамы

Оксациллин 8 – 12 г/сут

Цефазолин 6 – 8 г/сут

Гликопептиды

Оксазолидиноны

Липопептиды

Глицилциклины

Резистентные стафилококки - MRSA

Methicillin = оксациллин (ORSA)

Resistant

Staphylococcus

Aureus

- Клиническая интерпретация
 - При устойчивости к оксациллину:
 - Устойчивость ко всем бета-лактамам
 - Устойчивость к аминогликозидам, макролидам, линкозамидам

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
- **Рифампицин**: Клинических данных нет. Только в комбинации
- **Левофлоксацин, Моксифлоксацин**: только внебольничные MRSA - КиМТ
- **Фузидин**: неосложненные инфекции КиМТ

Что делать?

- Строго соблюдать асептику при установке катетера и работе с ним
- В течение 48 ч переставить катетер, установленный экстренно в условиях негарантированной асептики
- Использовать современные прозрачные наклейки для фиксации
- Максимально сокращать длительность катетеризации
- При длительной катетеризации предпочтительно использовать импрегнированные катетеры (серебро, хлоргексидин)
- Для введения лекарств использовать только специальные порты
- При развитии КАИ – назначать адекватную терапию

Что НЕ делать?

- Не осуществлять плановую замену катетера, так как это не снижает риск развития инфекции, а лишь повышает вероятность развития осложнений
- Не заменять катетер по проводнику – возрастание риска инфекции
- Не использовать мази с антибиотиками на место пункции – селекция грибов и резистентных бактерий
- Не назначать антибиотики больному по факту катетеризации

Ванкомицин

Проблемы ванкомицина

- Низкая тканевая пенетрация (легкие, клапаны сердца, ЦНС)
- Формирование устойчивости
- Медленное действие
- Переносимость
- Качественные проблемы

Концентрации Ванко (% от сывороточных):

Легкие	11-17
Мышцы	30
Кость	7-13
Ликвор	0-18

Lamer C. e.a. AAC 1993;37(2):281-6

АМПК

Рекомендации по дозированию ванкомицина

- 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 схемы: линезолид, даптомицин

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

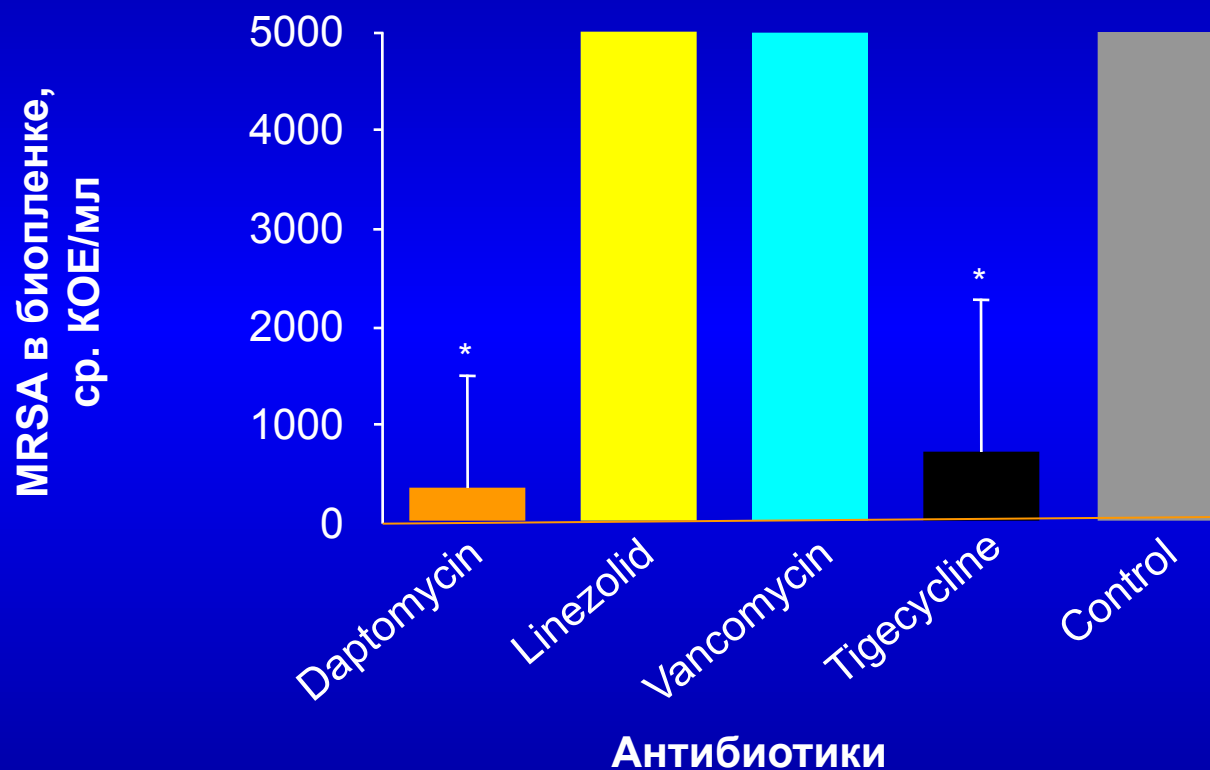
Условия безопасного использования ванкомицина

- Использовать хроматографически очищенные препараты
 - *ванкоцин, эдицин, ванкомицин-Тева, ванкомабол*
- Медленная в/в инфузия (не менее 1 часа), при разовой дозе >1г – 1,5-2 часа
- Коррекция гиповолемии, СН
- Не комбинировать с ото- и нефротоксичными ЛС
- Коррекция режима дозирования по клиренсу креатинина

Ванкомицин и биопленки

- Субингибирующие концентрации ванкомицина (меньше МПК) способствуют образованию биопленок *S.epidermidis* [Cargill J.S., Upton M. J Clin Pathol 2009; 62:1112-6]

Активность антибиотиков против MRSA в биопленке



* $P < 0.001$

Raad I et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1656–1660

Потенциал
Даптомицина при:

- КАИ
- ИЭ, в т.ч. протезированных клапанов
- Остеомиелите
- Инфекции протезов и имплантов

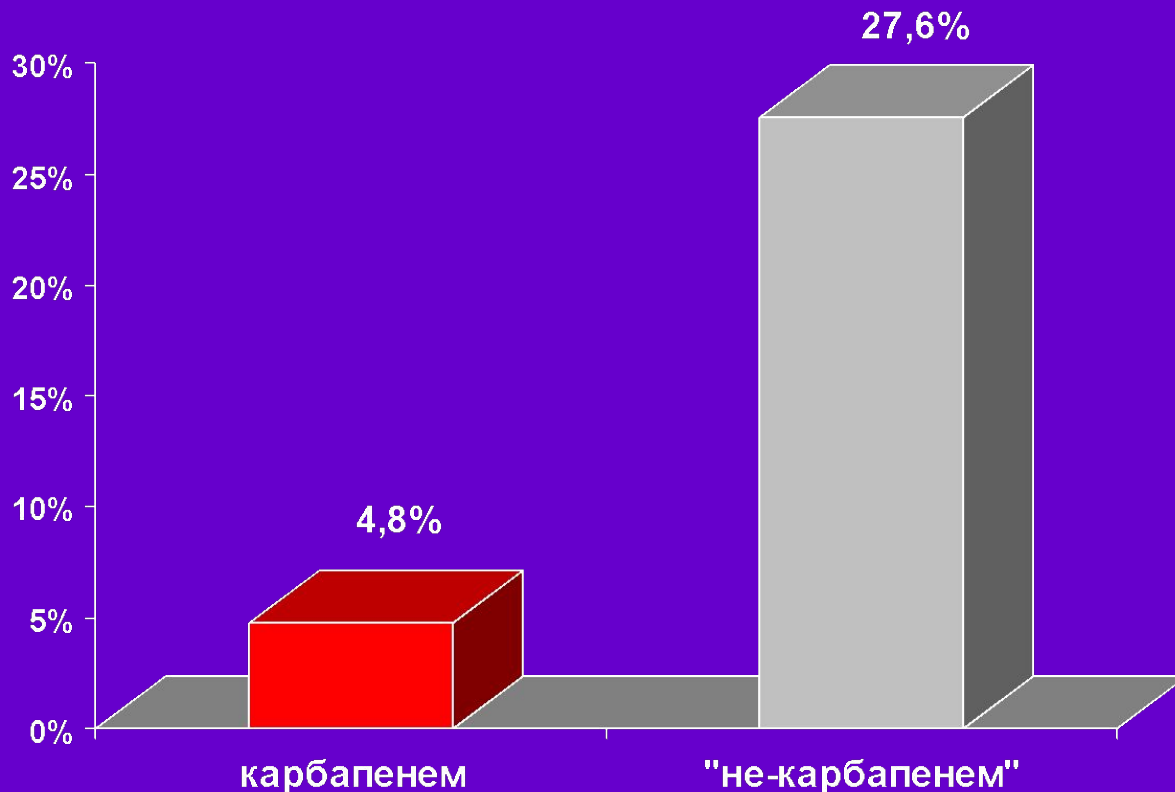
Проблемные грам (-) энтеробактерии

- *Klebsiella spp.*, *E.coli*, *Proteus spp.*
- *P.aeruginosa*

- Выбор – карбапенемы
- Альтернатива – фторхинолоны (ципро-, лево-, моксифлоксацин)

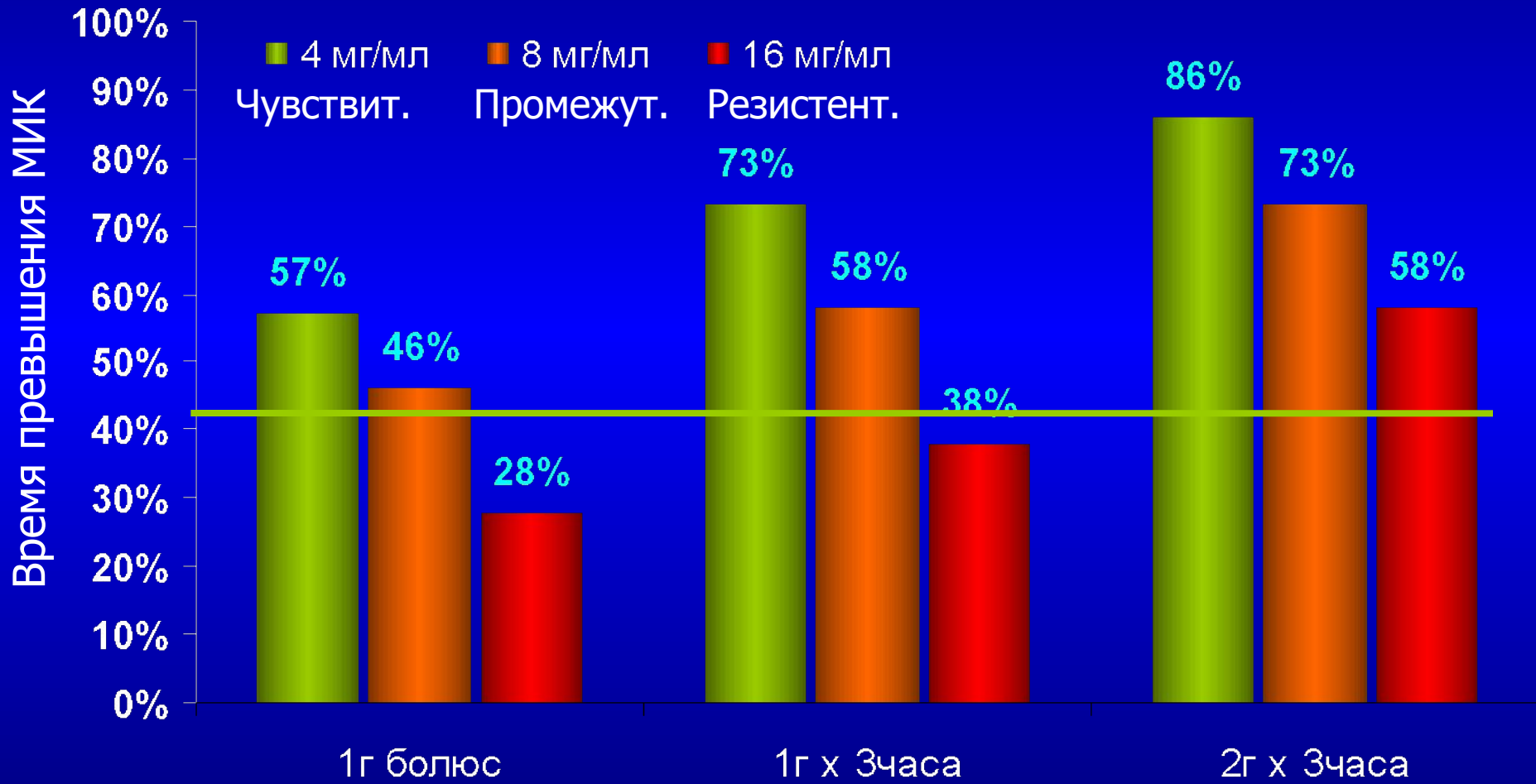
- В РФ до 30% БЛРС-продуцентов устойчивы к цефоперазону/сульбактаму [данные НИИАХ 2011 г.]

Лечение БЛРС-инфекций карбапенемами снижает летальность в несколько раз



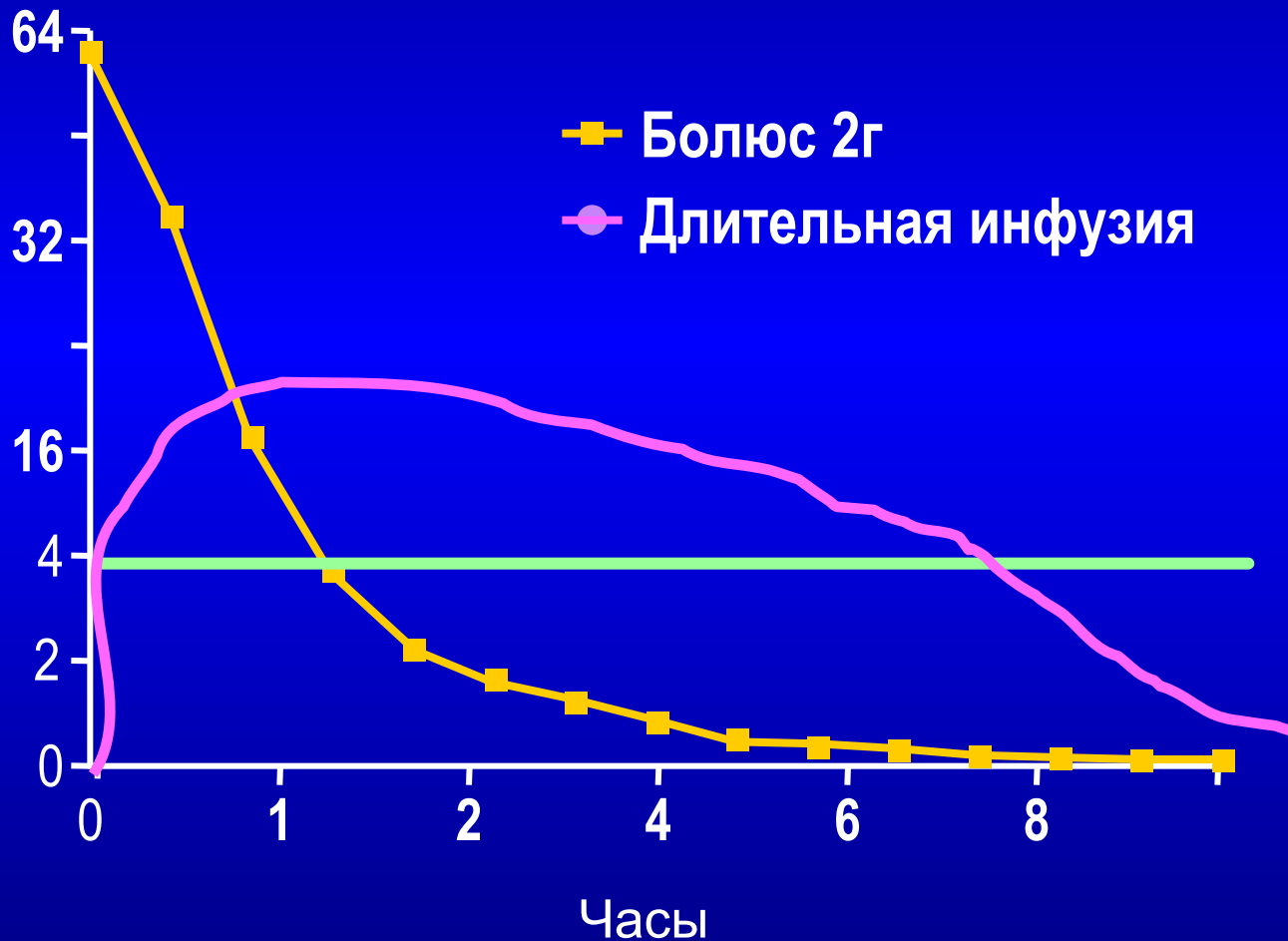
Пятикратное снижение 14-дневной летальности на терапии карбапенемами у пациентов с бактериемией, вызванной БЛРС-продуцентом (*K. Pneumoniae*)

3-х часовая инфузия Меронема может преодолеть резистентность «проблемных» патогенов



Оптимизация применения меронема

Концентрация (мкг/мл)



Число панрезистентных штаммов

P.aeruginosa в ОРИТ РФ 16%

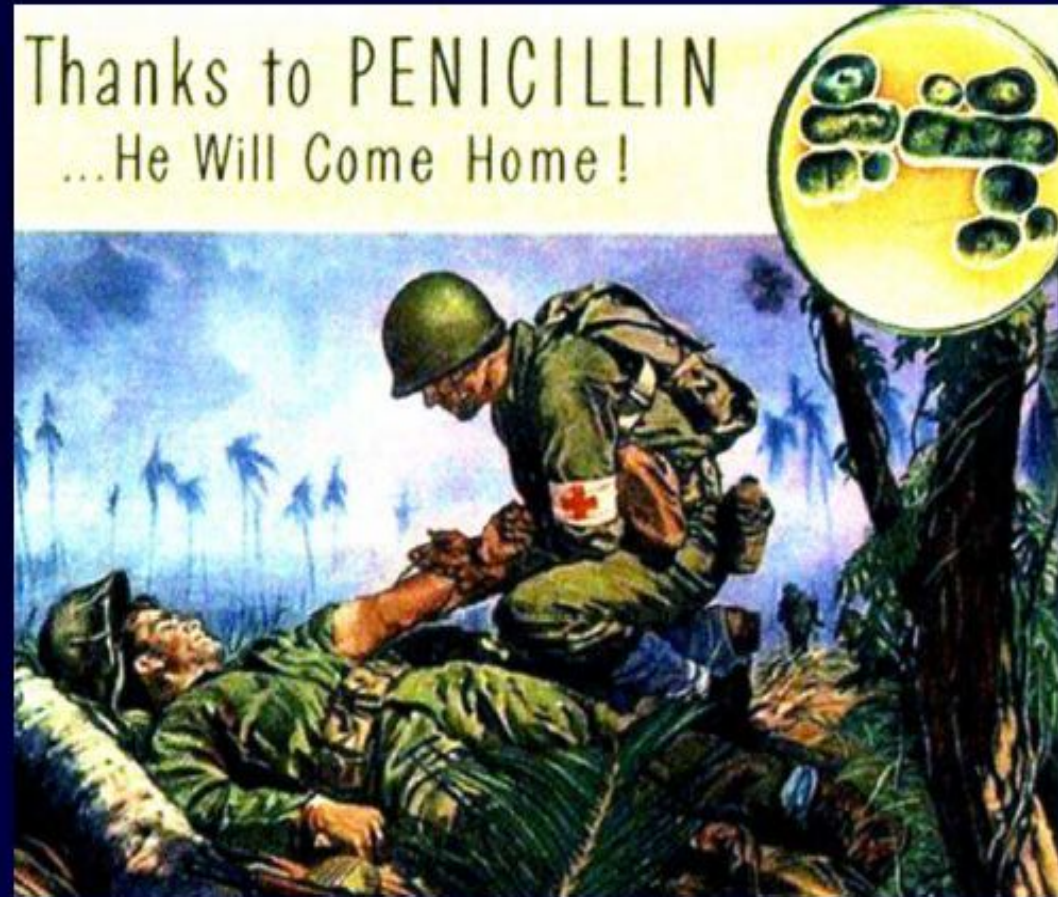
Данные НИИАХ, 2011 г.

A poster from World War Two

BETALACTAMS

$T > MIC = \geq 50\%$
dosing interval

Serum levels at least $4 \times MIC$



Сравнительная антимикробная активность ТИК/КК и ПИП/ТАЗ

Микроорганизмы	ТИК/КК	ПИП/ТАЗ
<i>S.aureus</i> (MSSA), Streptococci	++	+++
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	+++
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	++	+
<i>P.aeruginosa</i>	++	+++
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	+

Цефокситин (*Анаэроцеф*)

- ЦС II с антианаэробной активностью
- Стабилен к бета-лактамазам класса А и D (TEM-1, TEM-2, SHV-1)
- Активен в гное
- Дети с 0 дней

Цефокситин (*Анаэроцеф*)

Показания:

- Периоперационная АБ-профилактика в акушерстве, гинекологии, хирургии органов брюшной и грудной полостей
- Внебольничные интраабдоминальные и гинекологические инфекции
- Монотерапия внебольничных инфекций НДП, плевры, МВП, ИКМТ (диабетическая стопа, ишемия)

Объективные причины повышения потребности в карбапенемах (2)

- «Выход» БЛРС за пределы ОРИТ
- ↑ значения ацинетобактерий в этиологии госпитальных инфекций (3 – 4 место)

Карбапенемы –
средства
стартовой
эмпирической
терапии
госпитальных
инфекций

Факторы риска *P.aeruginosa* и выбор АБТ

- Длительное нахождение в ОРИТ (> 5 суток), ИВЛ
 - Иммуносупрессия (цитостатики, глюкокортикоиды, нейтропения)
 - Бронхоэктазы
 - Стернотомия
 - Мочевой катетер
- [Cao B, e.a. J Hosp Inf 2004; 57:112-8
Rello J, e.a. Am O Respir Crit Care Med 1999;160:608-13]

Рекомендации по выбору антибиотика

Антибиотики

Факторы риска *P.aeruginosa*

Есть

Нет

Карбапенемы

Ими-, Меро-, Дори-

Эртапенем

Цефалоспорины

Цефтазидим, Цефепим

Цефтриасон

Фторхинолоны

Ципрофлоксацин

Офло-, Пефло-, Мокси-

Левифлоксацин

Эртапенем (ИНВАНЗ)

- Карбапенем без антисинегнойной активности
- Тяжелые внебольничные/ ранние госпитальные инфекции
- 1 – 2 г (Германия) x 1 р/сут в/в, в/м

Acinetobacter

- Меропенем = имипенем = дорипенем
- Устойчивость к карбапенемам перекрестная, в ОРИТ Европы 35 – 45%, РФ в 2010 г. – 11%
- R к амоксициллину/сульбактаму 2 – 7%

Современные возможности терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii*

	Устойчивость, %
• Цефоперазон/сульбактам	2-7
• Тигециклин	5-15
• Карбапенемы – имипенем, меропенем	5-20
• Колистин	0-5

Монобактамы /Азтреонам, Азтреабол/

- Узкий спектр – грам(-) аэробы, **вкл. *Ps.aeruginosa*, продуцирующую металло-бета-лактамазы**
- Бактерицидный эф-т (нарушает образование клеточной стенки бактерий)
- R – *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, грам(+) кокки, анаэробы
- Устойчив ко многим бета-лактамазам грам(-) флоры
- Нет перекрестной аллергии с пенициллинами и ЦС

Монобактамы /Азтреабол/, показания


- ИНДП, в т.ч. пневмония, острый и обострения хронического бронхита
- Неосложненные и осложненные инфекции МВП, вкл. пиелонефрит и цистит (в т.ч. рецидивирующий)
- ИКМТ, костей и суставов
- Сепсис

- В/м и в/в 1 – 2 г х 3 – 4 р/сут

Полимиксин В (Вилимиксин)

- Эффективен в отношении грам(-) бактерий со множественной лекарственной устойчивостью:
P.aeruginosa, Acinetobacter spp., Klebsiella spp., E.coli, Citrobacter
- 1,5 – 2,5 мг/кг в сутки, в 2 приема

Полимиксин В (Вилимиксин), лекарственные взаимодействия

- Полимиксин +
 - Имипенем +
 - Рифампицин +
 - Азитромицин
- 

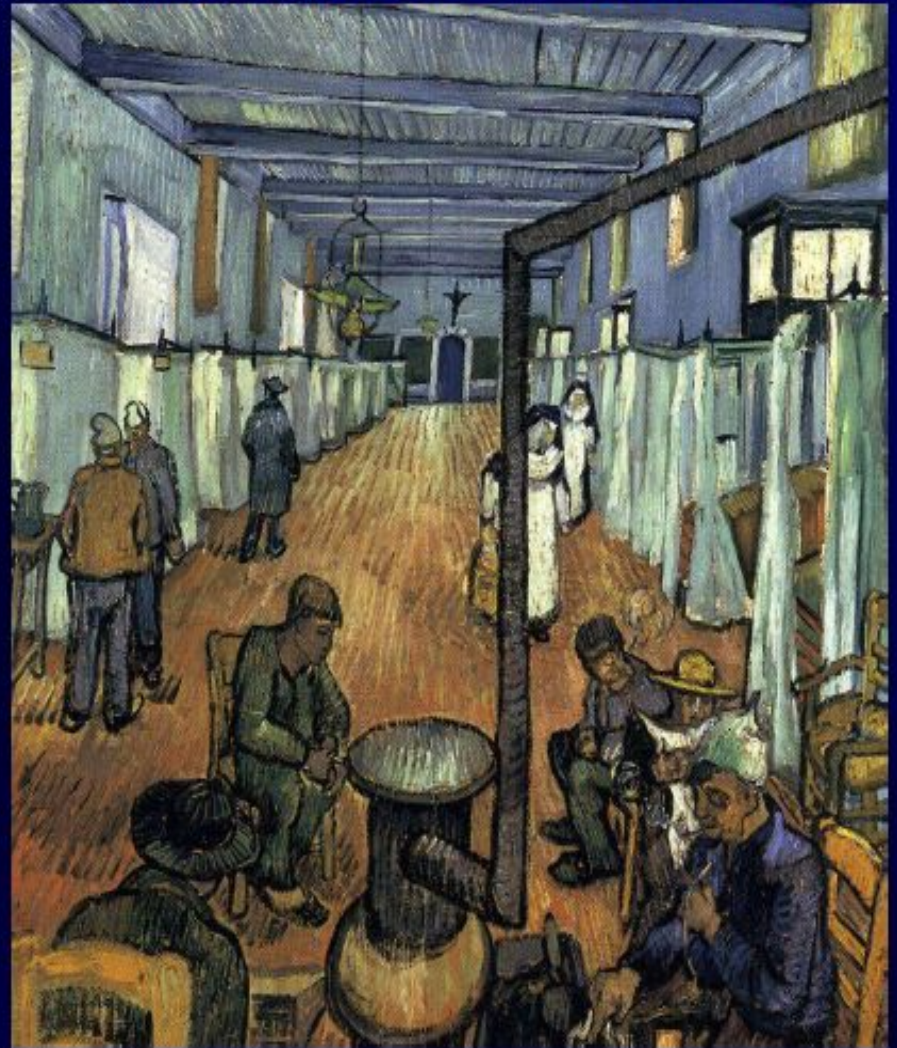
- Синергизм в отношении R синегнойной палочки
- Азитромицин позволяет снизить дозу полимиксина

The Sick-Ward of the hospital in Arles

AMINOGLYCOSIDES

$C_{\max}/MIC \geq 8 - 10$ (once daily)

Very long PAE



Vincent Van Gogh - 1889

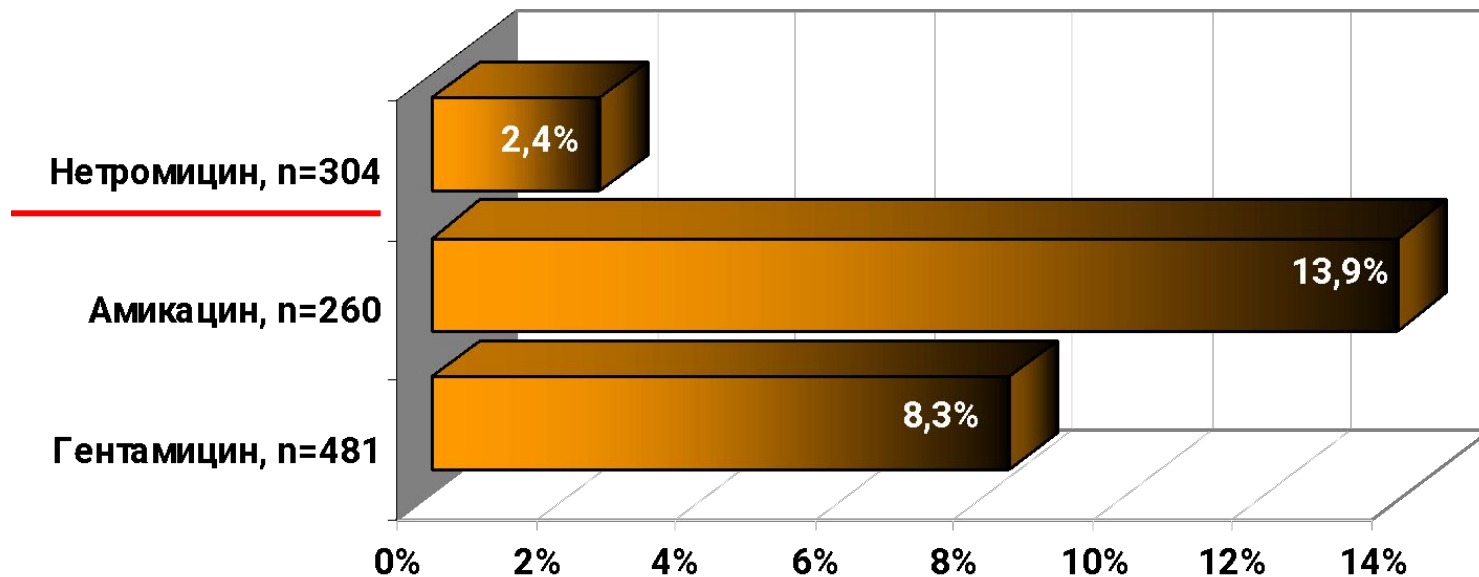
Современные позиции аминогликозидов в стационаре

- Высокий уровень устойчивости Грам(-) возбудителей
- Низкая тканевая пенетрация
- **Не проникают в гной**

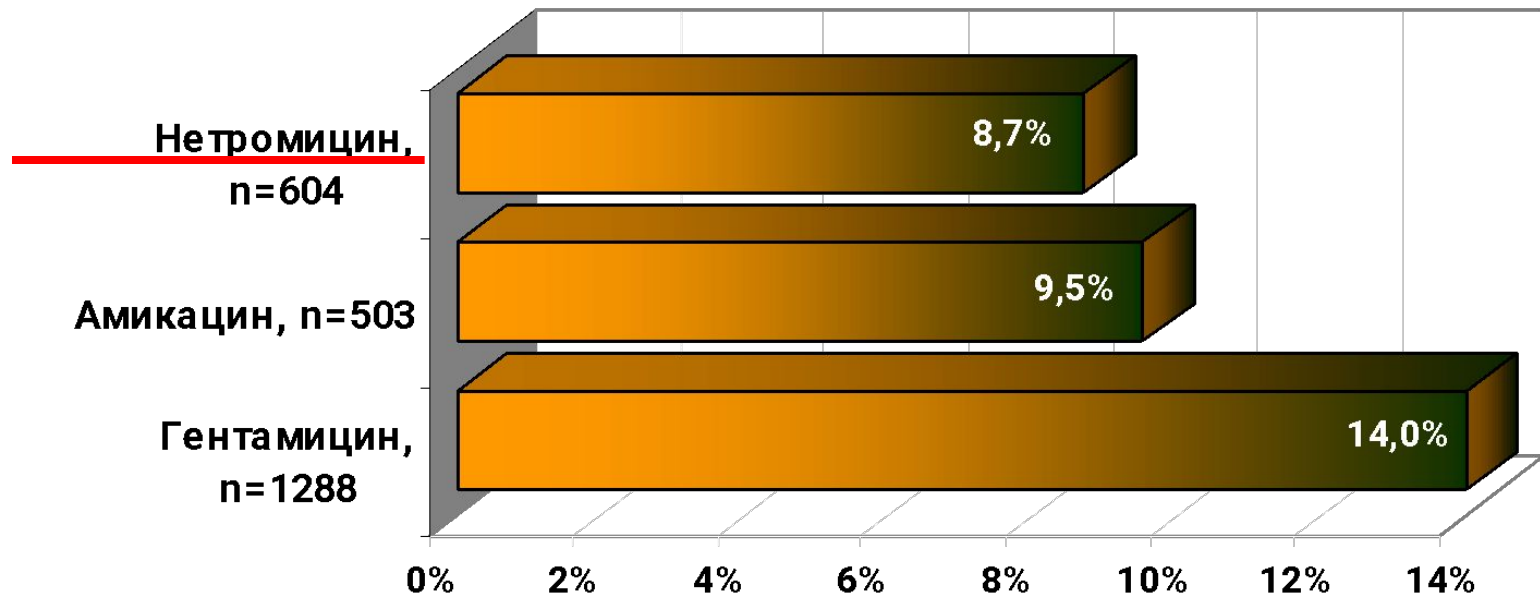
- Данные клинических исследований и мета-анализов не подтверждают клинический синергизм между АГ и бета-лактамами/фторхинолонами

- Комбинация амикацина и бета-лактамов тормозит формирование устойчивости *Pseudomonas aeruginosa*

Ототоксичность



Нефротоксичность



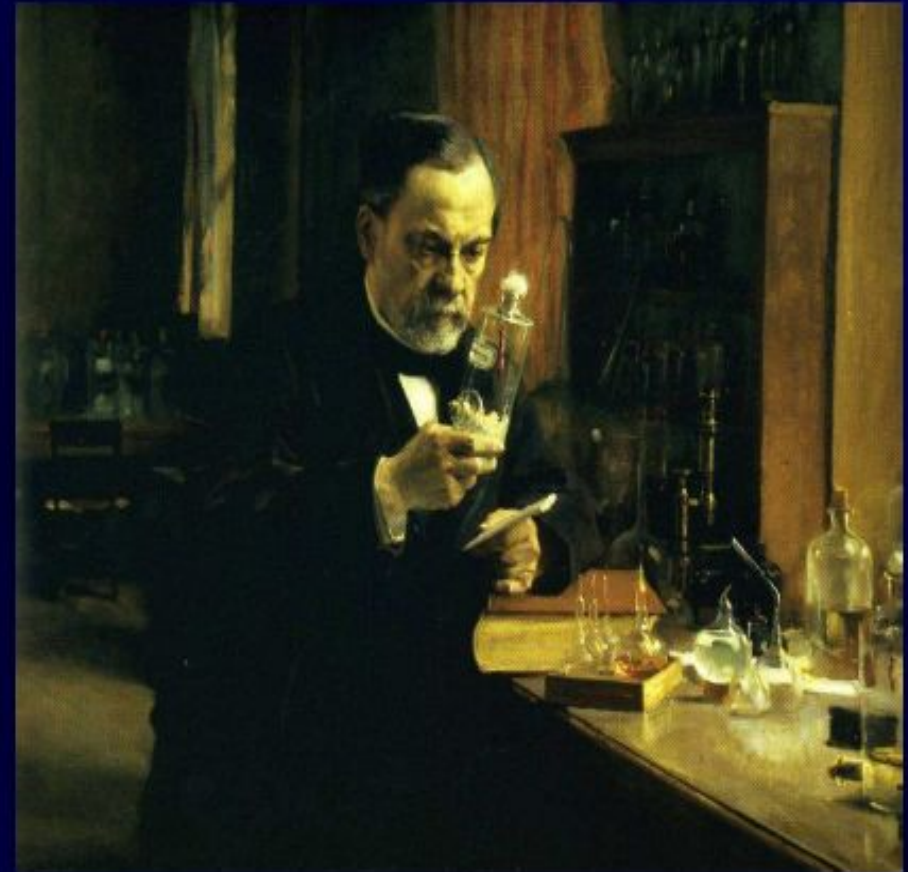
Louis Pasteur in his laboratory

QUINOLONES

AUC/MIC 87-250;

$C_{\max}/MIC = 12$

Very long PAE



Albert Edelfelt - 1885 - Musée d'Orsay - Paris

Фторхинолоны в стационаре

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

Лимитирующие факторы: широкое распространение устойчивости
Грамм(-)

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

Ципрофлоксацин и биопленки

- Препятствует образованию биопленок
[Biofilms, Infection and Antimicrobial Therapy/ ed. J.L.Pale et al. 2006]
- **НО!** Плохо проникает внутрь уже сформированной *P.aeruginosa* биопленки
[Suci P.A. et al. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:2125-33]

Режимы дозирования ципрофлоксацина

- Ципрофлоксацин per os
500 – 750 мг x 2 p/сут
- В/в 400 мг x 2 – 3 p/сут или 800 мг 2 p/c

Место новых фторхинолонов

Левифлоксацин, моксифлоксацин

- Более выраженная активность против пневмококков/стрептококков, стафилококков
 - Резистентность Грам(+) минимальная
 - Мокси > Лево
 - Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
 - Осложненные ИМВП (лево-)
 - Осложненные интраабдоминальные инфекции (мокси-)
 - MDR Str.pneumoniae (мокси-)
- Устойчивые к ципро- штаммы *E.coli* м.б.чувствительны к лево- [Сидоренко С.В. Антибиотики и химиотерапия, 2010]

Метронидазол

- Спектр активности – только анаэробы
- *Не применять вместе с :*
 - ✓ ингибиторозащитными АМП (амоксиклав, трифамокс, сульперазон, тазоцин, тиментин)
 - ✓ цефокситином (анаэроцеф)
 - ✓ карбапенемами
 - ??? моксифлоксацином (авелокс)

Проблема резистентности анаэробов

- Карбапенемы 1 – 2%
- Клавулановая кислота 3 – 7%
- Цефокситин 6%
- Метронидазол 5 – 10%
- Клиндамицин 10 – 30% (в РФ 25%)
- Моксифлоксацин > 10% (госпитальные штаммы > 25%)

Фосфомицин натрия (Урофосфабол)

- Бактерицидный АБ
- Медленное развитие резистентности
- Широкий спектр, вкл. синегнойную палочку
- Хорошее проникновение в ткани, **био пленки**
- Синергизм, кроме цiproфлоксацина и цефтазидима в отношении *P.aeruginosa*
- Антагонизм с рифампицином
- Синергизм для MRSA и MRSE с оксациллином, ЦС, имипенемом, ванкомицином
- Синергизм в отношении энтерококков с ампициллином

Фосфомицин натрия (УРОФОСФАБОЛ)

- Активен против БЛРС-продуцентов, ФХ-резистентных уропатогенов, *Ps.aeruginosa* (в комбинации с бета-лактамами, в/в)
- Суточная доза 3 – 6 г/сут, при синегнойной инфекции до 12 г/сут

Урофосфабол, неантибактериальные свойства

- Способность проникать в биопленки
- Стимуляция фагоцитоза
- Иммуномодулирующий эффект
- Предупреждение ото- и нефротоксичности (АГ, ванкомицин, амфотерицин В)

Урофосфабол, показания

- ◆ *Инфекции любой локализации, вкл.*
 - Сепсис
 - MRSA-инфекции (+ ванкомицин)
 - Инфекционный эндокардит
 - Бактериальный менингит
 - Нейтропения
 - Полирезистентные штаммы синегнойной палочки

АБ, активные *in vitro* в отношении продуцентов карбапенемаз

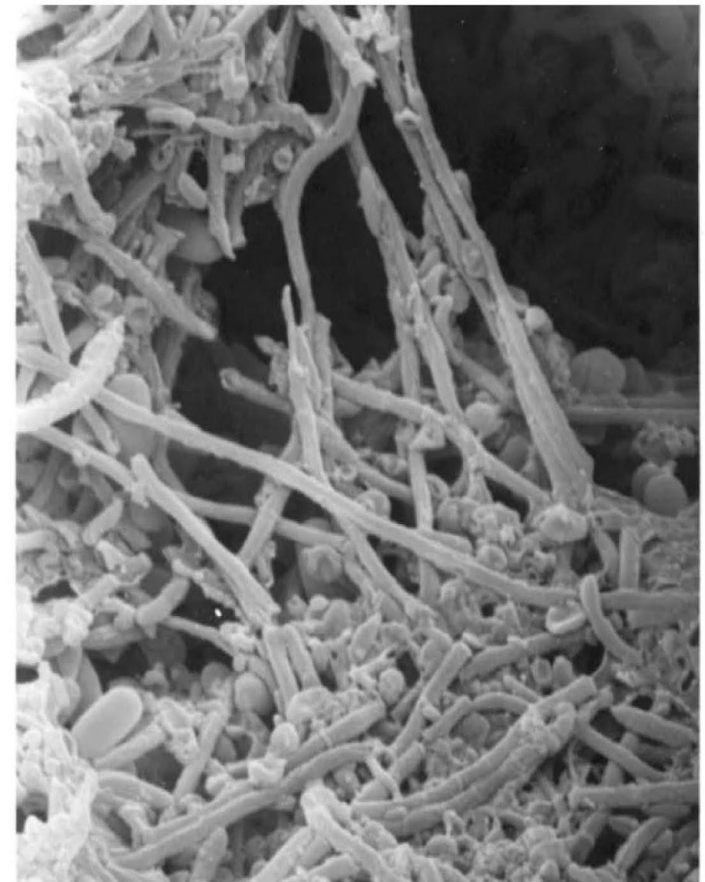
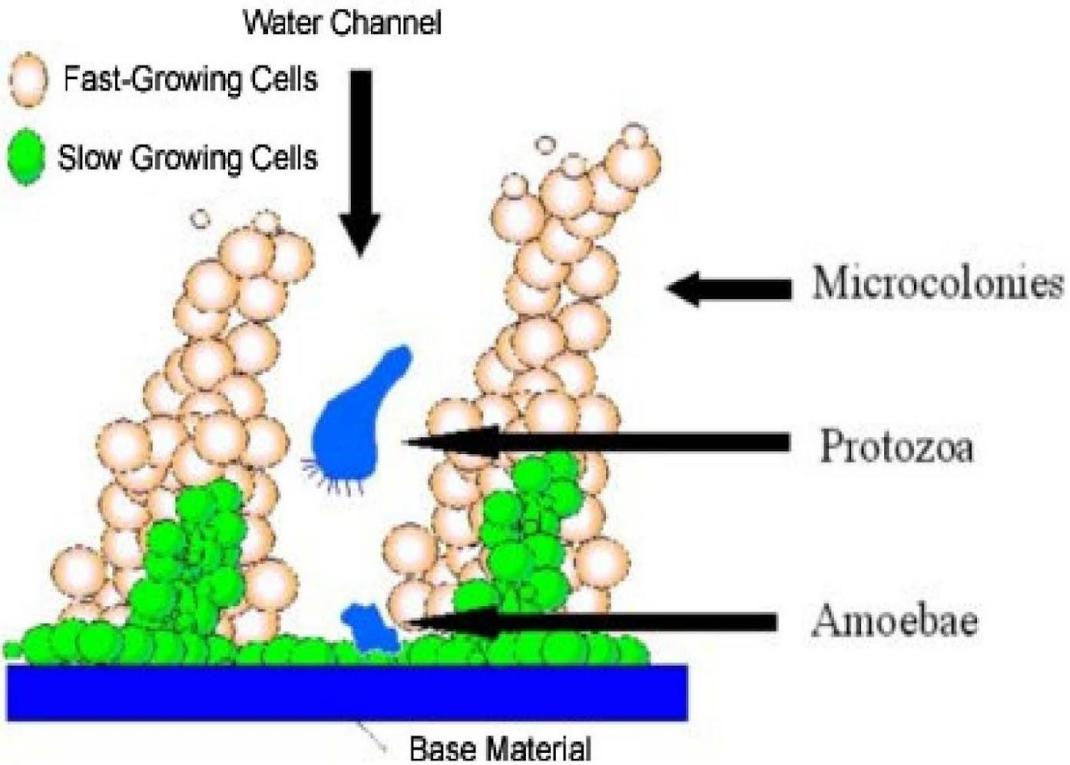
- Гентамицин
- Азтреонам (MBL в отсутствии ESBL)
- Карбапенемы
- Полимиксин
- Тигециклин
- Фосфомицин

Биопленки

- Формируют > 90% видов бактерий
- Катетеры, импланты, шовный материал
- Биологические поверхности (брюшина, плевра, нагноившаяся рана)

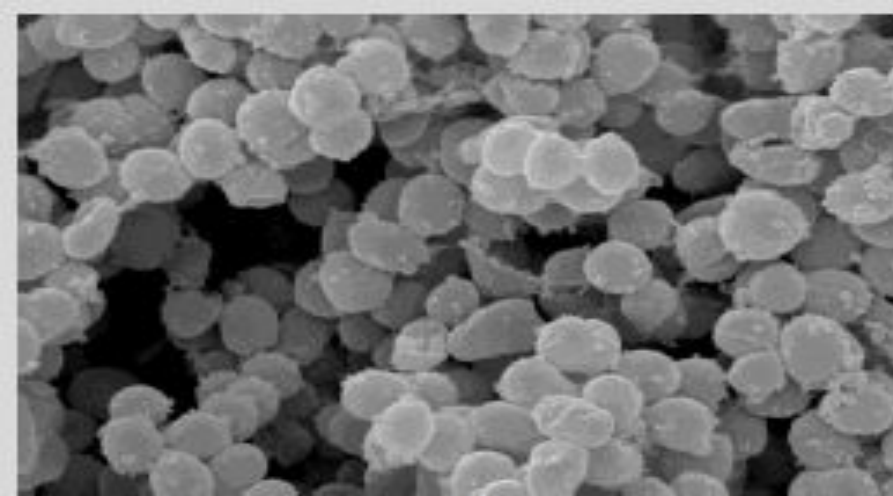
Голуб А.В. КМАХ 2012; 14(1):23-29.

Гостев В.В., Сидоренко С.В. Ж-л инфектологии 2010; т.2, №3, с4-14.

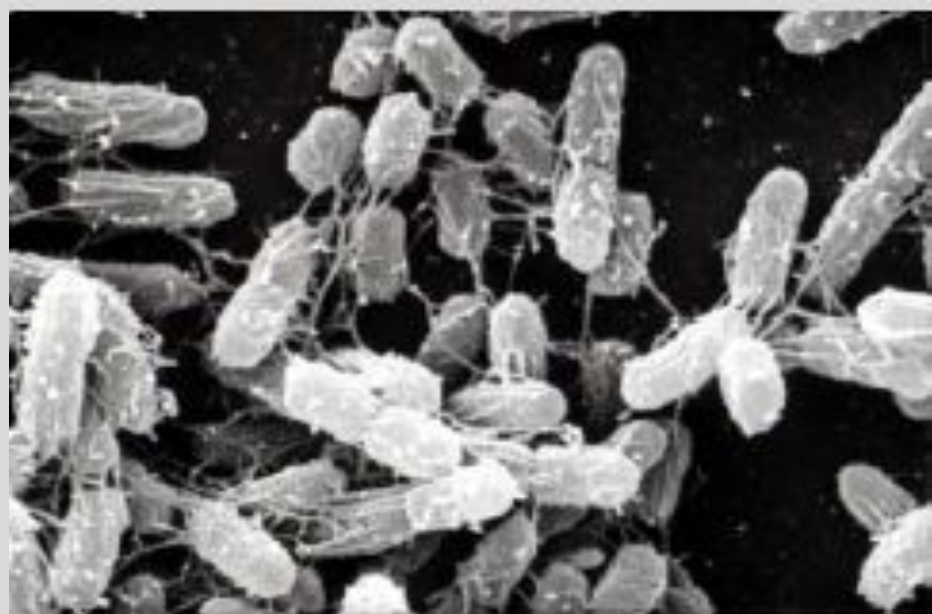


Biofilm:

- **Complex composition:**
 - Different microorganisms
 - Organic substances: Glykocalix, host
 - Anorganic substances
 - High water content
- **Organisation in space and time**



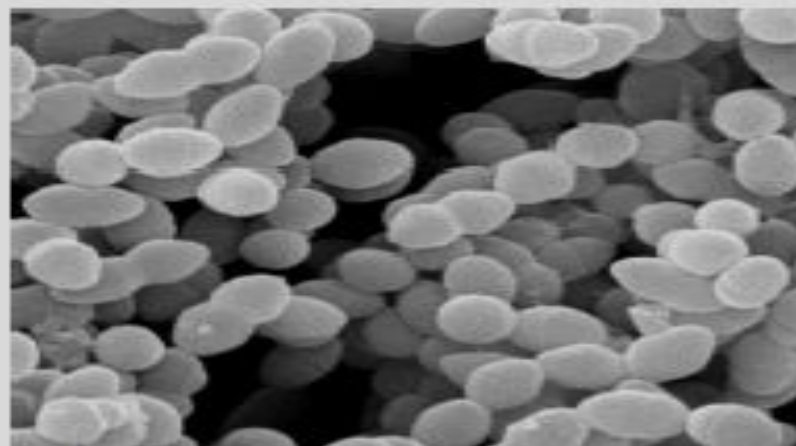
Biofilm di *Staphylococcus epidermidis*



Biofilm di *Escherichia coli*

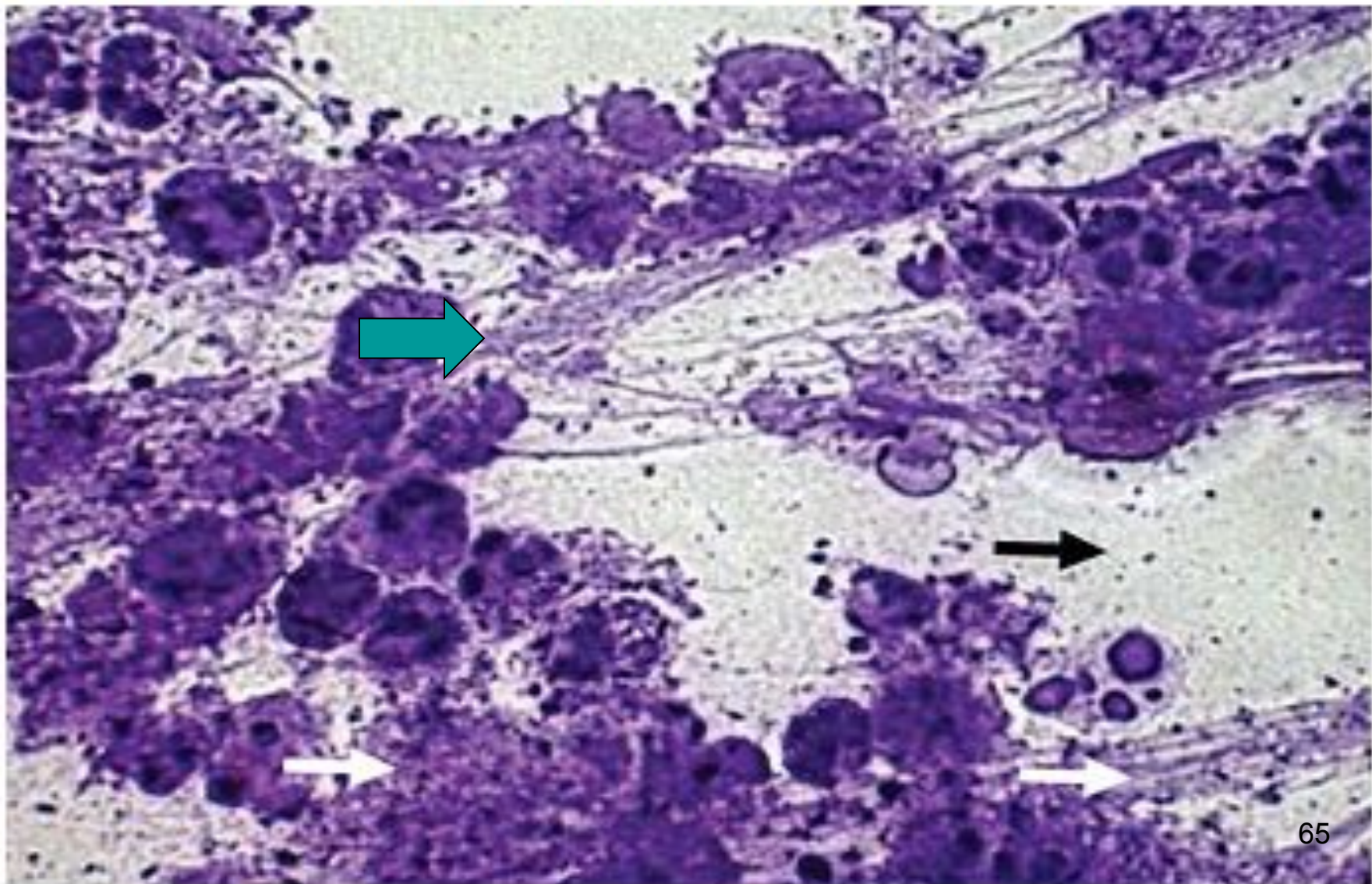


Biofilm di *Candida albicans*

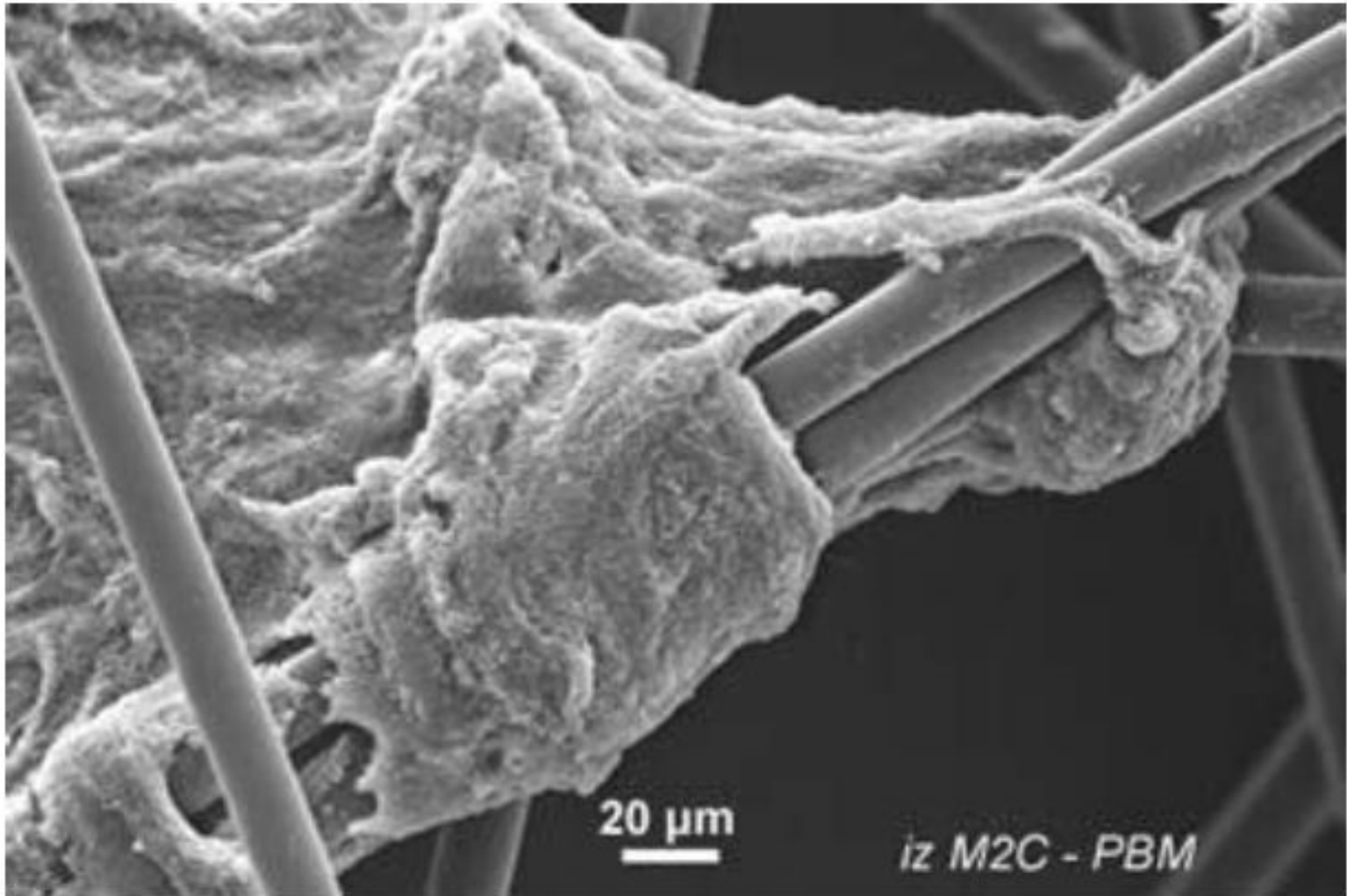


Biofilm di *Enterococcus faecalis*

Патологический материал из раны, 5-е сутки после операции. Окраска кристаллическим фиолетовым, световая иммерсионная микроскопия (x1000). Светлые стрелки – аморфные биопленки, содержащие микроколонии бактерий, фиксированные на нитях фибрина и окруженные макрофагами; темная – свободно расположенные бактерии.



Endocarditis = Biofilm Infection



Макролиды разрушают биопленки

Эритромицин >

Кларитромицин >>

Азитромицин



Effect of Clarithromycin in Patients with Sepsis and Ventilator-Associated Pneumonia

Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis,¹ Jean-Claude Pechère,⁴ Christina Routsis,² Diamantis Plachouras,¹ Spyridon Kollias,² Maria Raftogiannis,¹ Dimitrios Zervakis,² Fotini Baziaka,¹ Apostolos Koronaios,² Anastasia Antonopoulou,¹ Vassiliki Markaki,² Pantelis Koutoukas,¹ Evangelos Papadomichelakis,³ Thomas Tsaganos,¹ Apostolos Armaganidis,³ Vassilios Koussoulas,¹ Anastasia Kotanidou,² Charis Roussos,² and Helen Giamarellou¹

¹Fourth Department of Internal Medicine, ²First Department of Critical Care Medicine, and ³Second Department of Critical Care Medicine, University of Athens Medical School, Athens, Greece; and ⁴Department of Microbiology, University of Geneva Medical School, Geneva, Switzerland

www.clinicaltrials.gov (NCT 00297674)

Clin Infect Dis 2008; 46: 1157-1164

GROUPS OF TREATMENT

200 patients

```
graph TD; A[200 patients] --> B[100 PLACEBO + ANTIBIOTICS]; A --> C[100 CLARITHROMYCIN + ANTIBIOTICS];
```

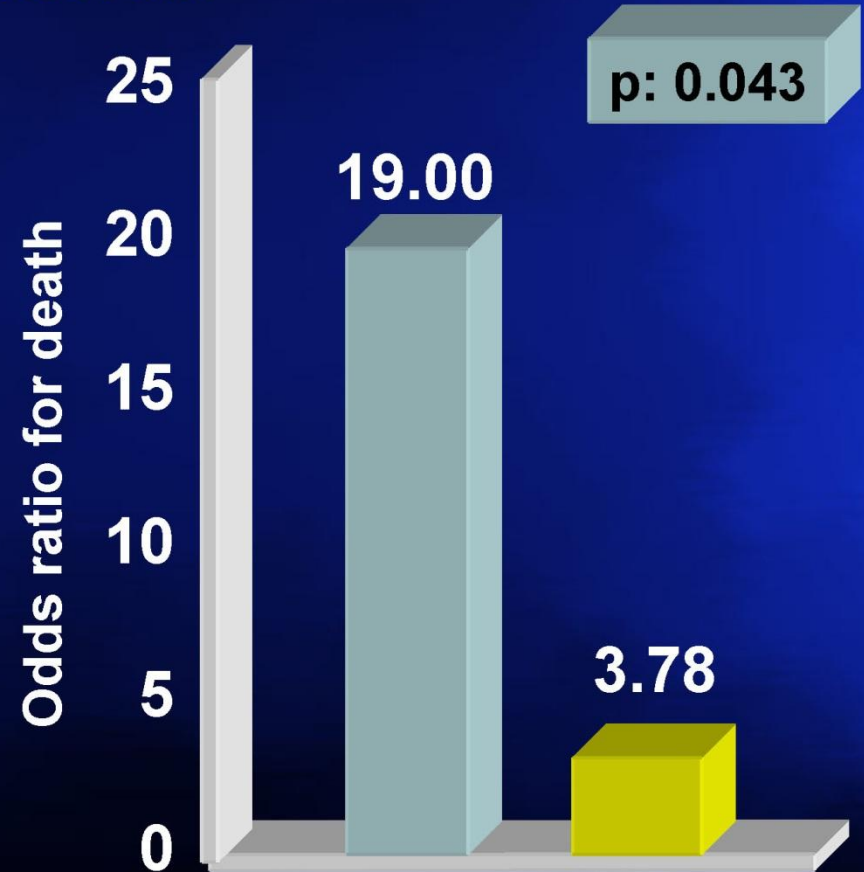
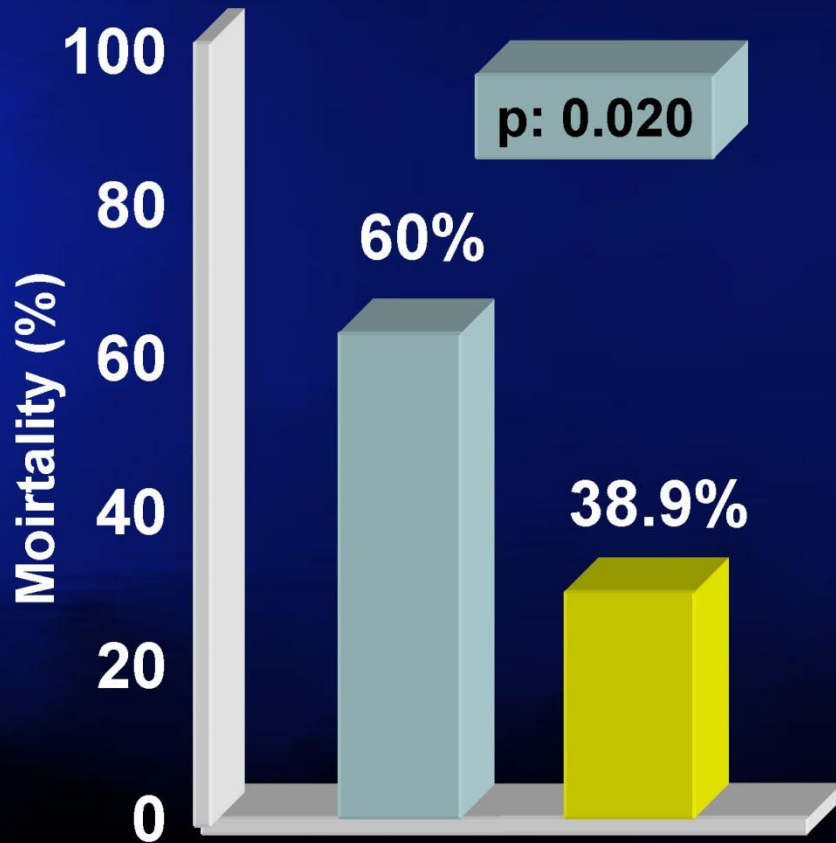
100 PLACEBO +
ANTIBIOTICS

100
CLARITHROMYCIN
+ ANTIBIOTICS

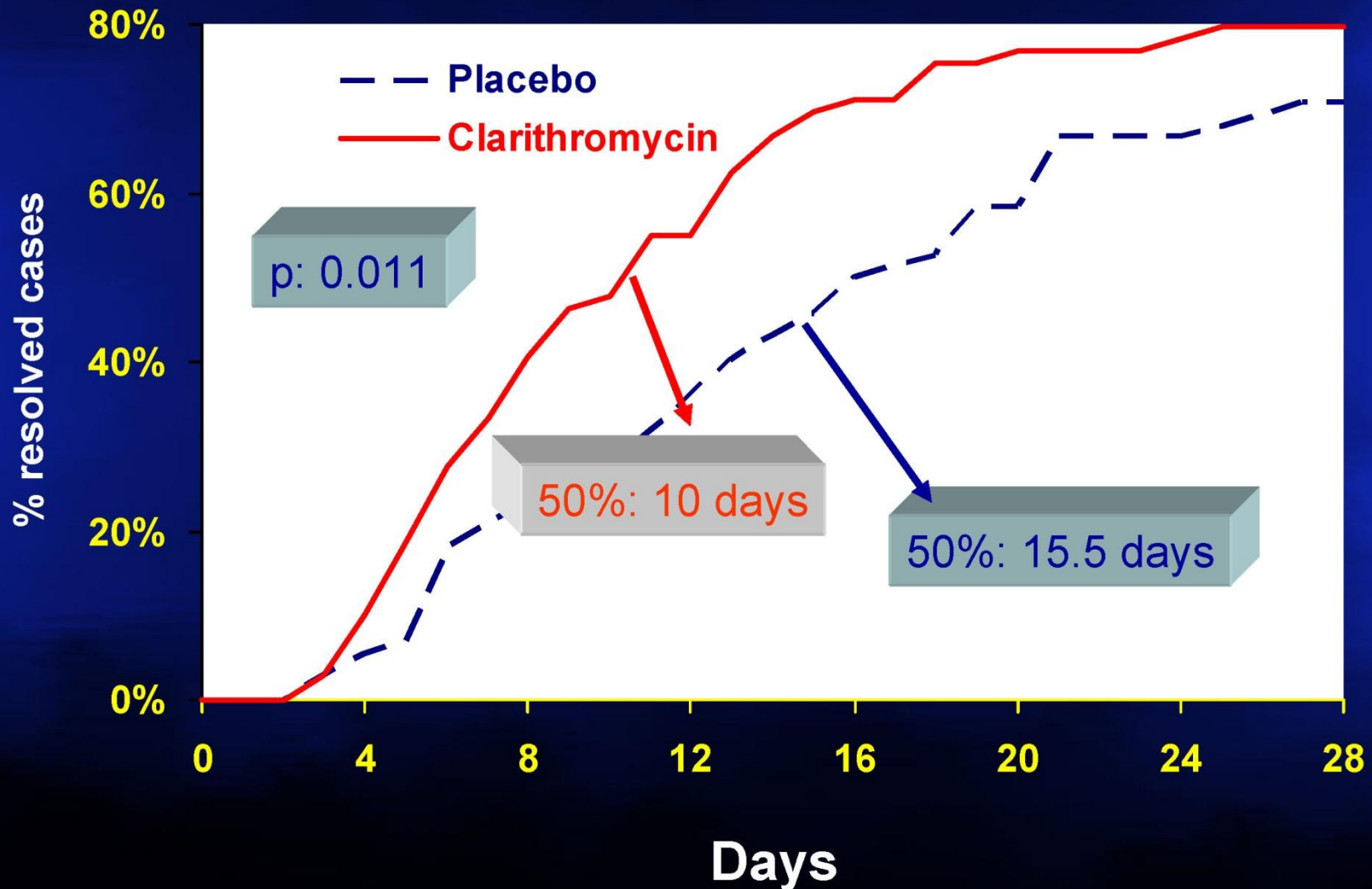
1000mg iv daily within one hour x 3 days

DEATH BY SEPTIC SHOCK + MODS

PLACEBO
CLARITHROMYCIN



EFFECT ON RESOLUTION OF VAP



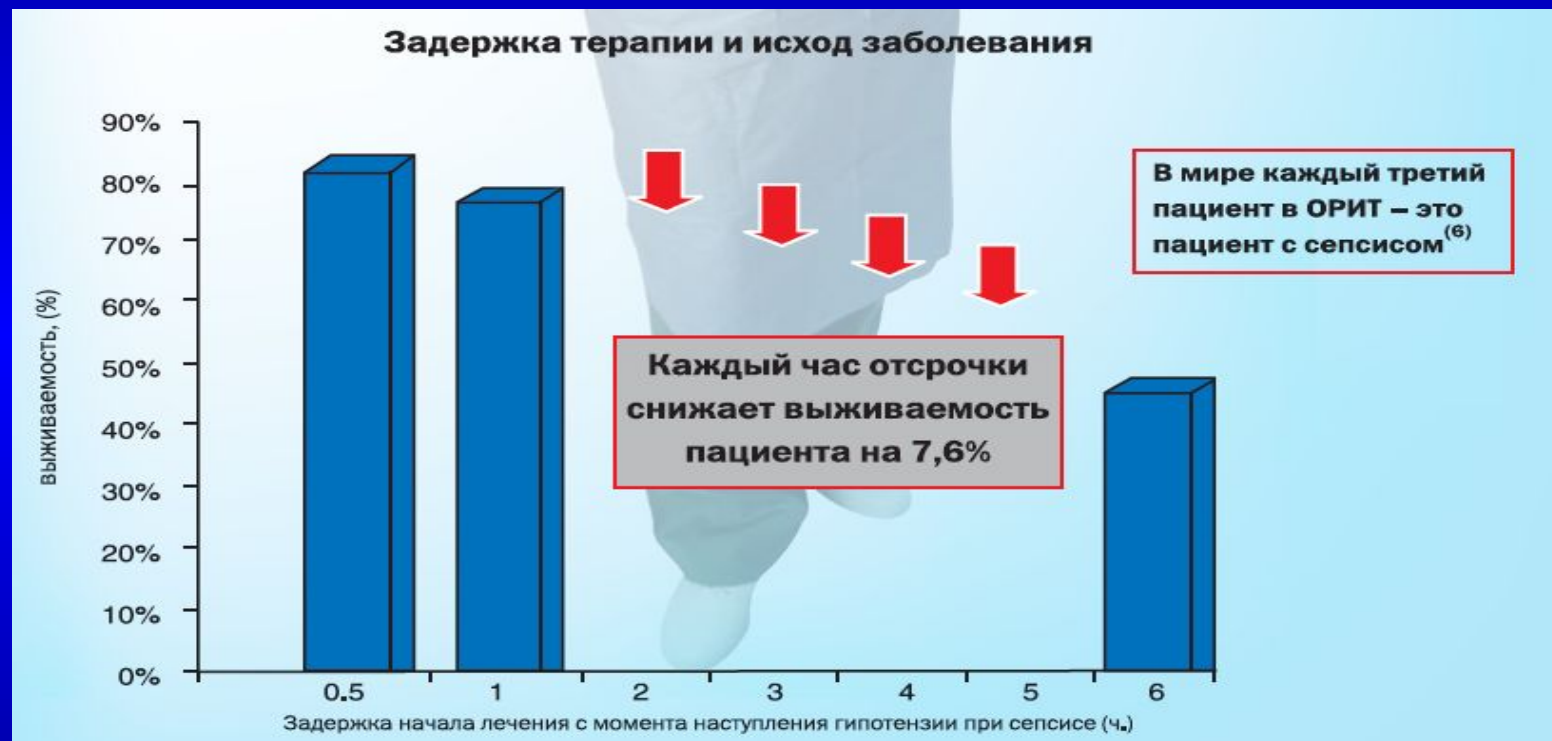
IV CLARITHROMYCIN FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Novel recommendations:

- **Ventilator Associated Pneumonia**
- **Septic Shock**
- **≥ 2 organ failures**

Сепсис

Максимально раннее начало антибактериальной терапии спасает жизнь пациента при сепсисе

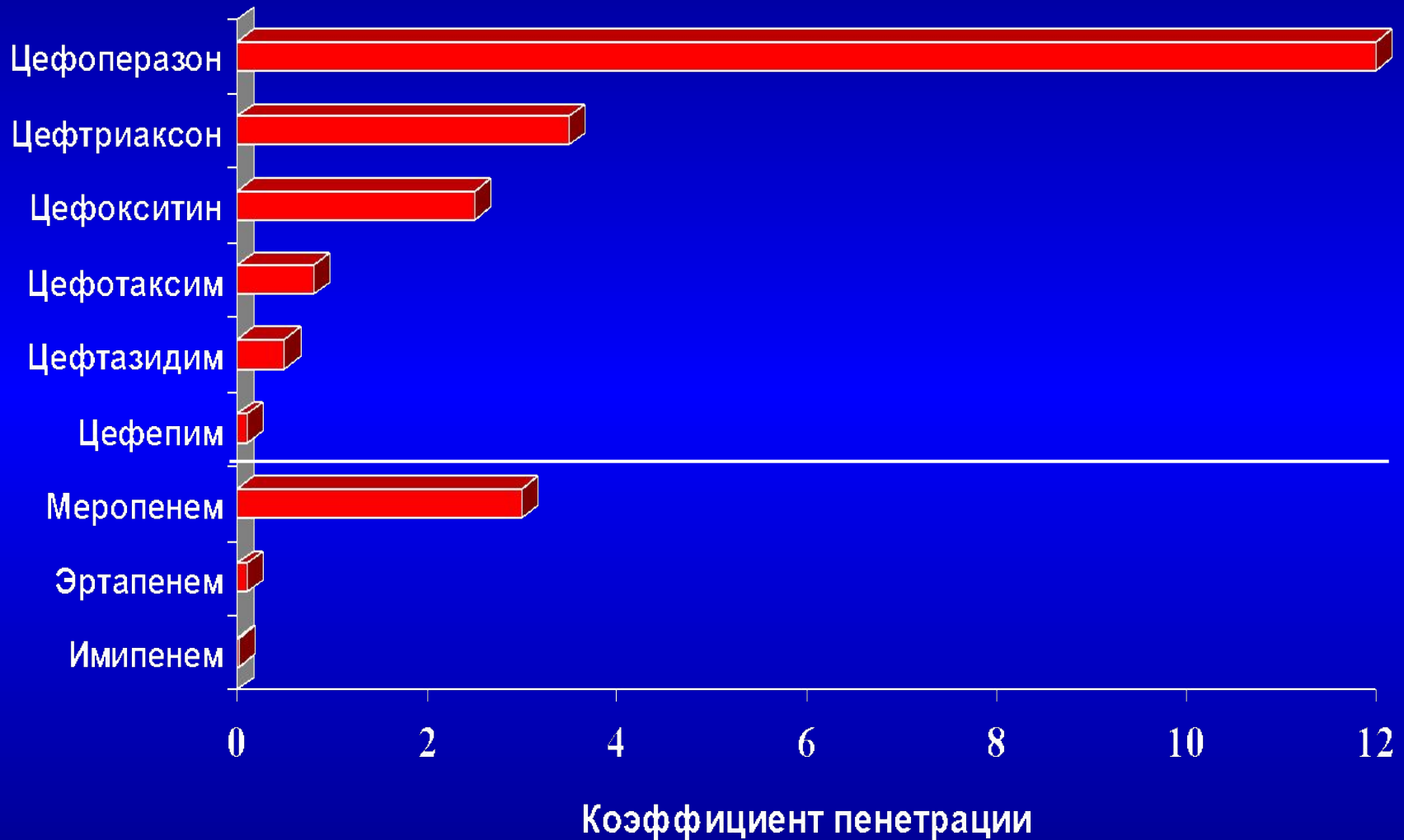


Интраабдоминальные инфекции

Характеристика интраабдоминальных инфекций

- Полимикробная этиология:
аэробы + анаэробы
- Сложно выделить ведущего возбудителя
- Эмпирическая терапия является определяющей

Проникновение цефалоспоринов и карбапенемов в желчь



Острый панкреатит

- У 20% госпитализированный пациентов с острым панкреатитом развивается некроз поджелудочной железы
 - 30-70% случаев панкреонекроза осложняется инфекцией
 - Летальность увеличивается в 3 раза

Qamruddin & Chadwick, J Hosp Inf 2000;44:245-53

Острый деструктивный панкреатит

- Ранняя эмпирическая антибактериальная терапия улучшает выживаемость и снижает частоту инфицирования

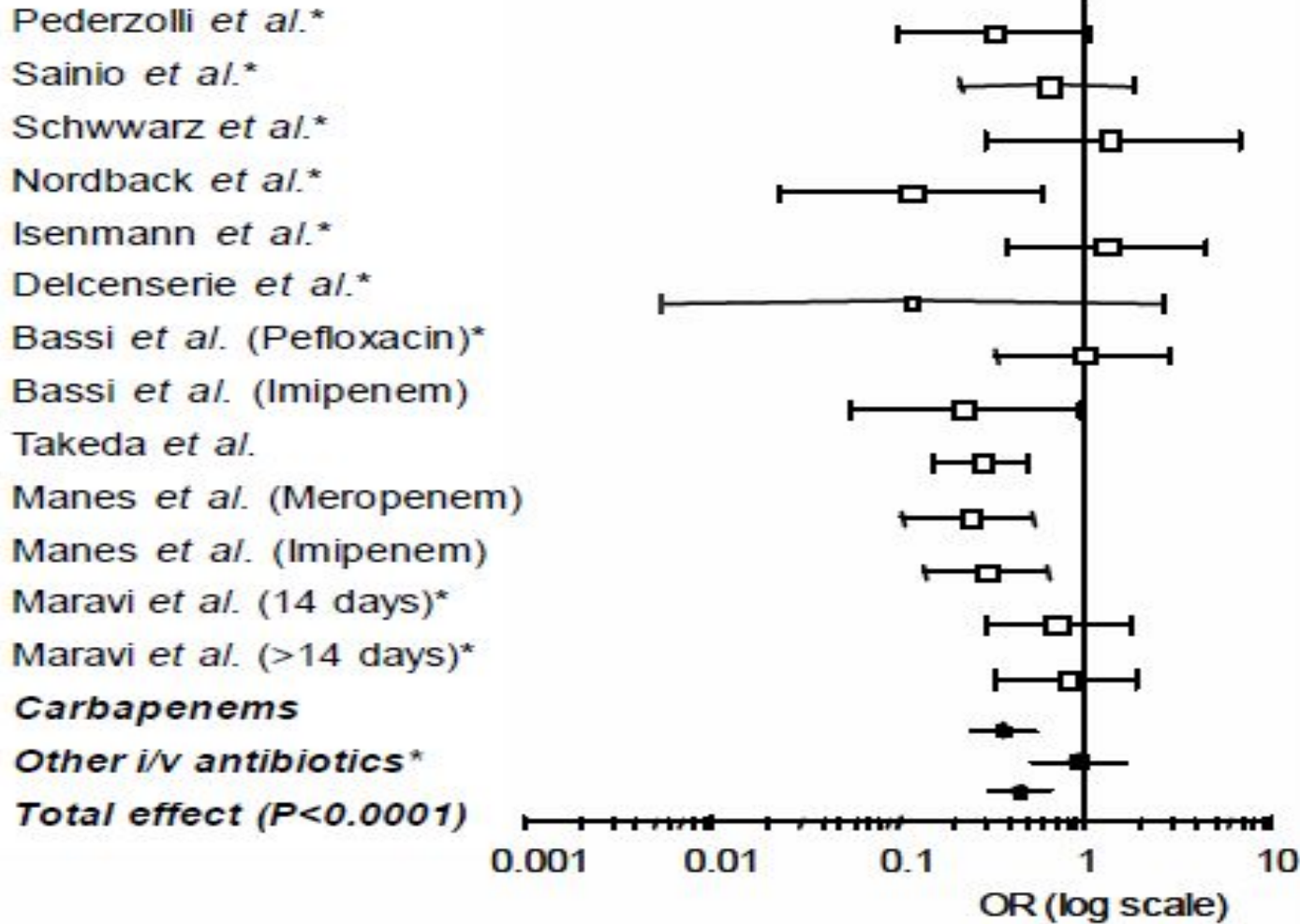
Bassi C, e.a. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD002941

Bosscha K, e.a. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001;145(41):1982-5

- Доказательных данных в пользу рутинного назначения системных антимикотиков не получено

DeWaele J, e.a. *Clin Infect Dis* 2003;37(2):208-13

Мета-анализ: антибиотики (карбапенемы) достоверно снижают риск инфицирования при остром панкреатите



Heterogeneity
 Q=20.68
 df=12.0
 p=0.06

Все
 антибиотики:
 RR = 0,57

Карбапенемы:
 RR = 0,45

* n. s. effect

При остром панкреатите необходимо профилактическое применение АБ, т.к.

- ↓ смертность на 68%
- ↓ частота инфекций других локализаций на 53%
- ↓ необходимость оперативного лечения на 45%
- Но! ↑ Частота присоединения грибов на 17%

Проникновение антибиотиков в поджелудочную железу (воспаление/некроз)

Антибиотик	Коэф. пенетрации	Конц-ии ФД-цели (fT>МПК; Cmax > МПК)	Достижение
Цефепим	0,09-0,5	6-10	Нет
Цефтазидим	0,09-0,8	1,8-6,9	Нет
Офлоксацин	0,5-3,3	0,8-3,7	Нет
Пефлоксацин	0,9-5,1	2,0-29,0	Нет
Ципрофлоксацин	0,6-4,9	2,1-16,5	Нет
Метронидазол	0,6-3,3	4,1-8,5	ДА
Имипенем	0,2-0,6	1,1-3,3	ДА
Меропенем	0,3-0,9	2,1-4,9	ДА

Bassi C, AAC 1994;38:830-6. Saglamkaya U, Pancreas 2002;24:264-8.

Bertazzoni M, JAC 1996;38:237-43. Koch K, Z Gastroenterol 1993;31:587-91.

Drewelow B, Infection 1993;21:229-34. Minelli B, JAC 1996;38:237-43. Delcenserie R, JAC 2001;47:711-3

Перитонит

Первичный перитонит, этиология

- *E. coli, streptococci*
- На диализе определяющие возбудители – *стафилококки*
- Не значимы *анаэробы*

Вторичный внебольничный перитонит, этиология

- *E. coli, streptococci + анаэробы*

Вторичный послеоперационный перитонит, этиология

- *Enterobacteriaceae* (r – R) + анаэробы
- В случае предшествующей антибактериальной терапии:
 - *Enterobacteriaceae* R + энтерококки + анаэробы
 - После релапаротомий присоединяются *энтерококки*

Третичный перитонит, этиология

- Низковирулентные микроорганизмы:
КНС + грибы
- *Enterobacter spp., Pseudomonas spp.*

*Обязательно ли «перекрытие»
энтерококков?*

Исходы внебольничных абдоминальных инфекций не улучшаются при добавлении антиэнтерококковых препаратов – категория доказательности A-1

[IDSA Guidelines, CID 2003;37:997]

Факторы риска энтерококков при абдоминальных инфекциях

<u>Факторы</u>	<u>P</u>
Послеоперационный перитонит	0.006
APACHE II >12	0.04

[Sitges-Serra A e.a. Br J Surg 2002;89:361-7]

Дополнительные факторы:

Пожилой возраст

Абсцессы

Антибиотики, клинически эффективные против *Enterococcus faecalis*

- Бета-лактамы (при чувствительности к ампициллину)
 - **Ампициллин не менее 8 г/сут**, ампициллин/сульбактам, ко-амоксиклав
 - **пиперациллин/тазобактам**, имипенем
 - NB! При устойчивости к Амп – устойчивость ко всем бета-лактамам
 - **Ванкомицин** (+ *E.faecium*)
 - Урофосфабол
 - Фторхинолоны
 - **левофлоксацин** (0,75-1 г)
 - **моксифлоксацин**
 - **Линезолид**
 - **Даптомицин**
 - **Тигециклин**
- +] *E.faecium*, + VRE

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛПУ РОССИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА - 2012



© Original Artist.
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com

EDGAR ARGO

Спасибо за внимание!

