

# Современная антимикробная терапия

В.А. Руднов

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

УГМУ

Екатеринбург

*“ ...Знания не надо в медицине –сила вся друзья  
в пенициллине*

*Лей братишка сколько можно внутривенно и  
подкожно musculus gluteus и per os.....”*

*Слова из студенческого гимна 70-х годов*

# Объективная реальность

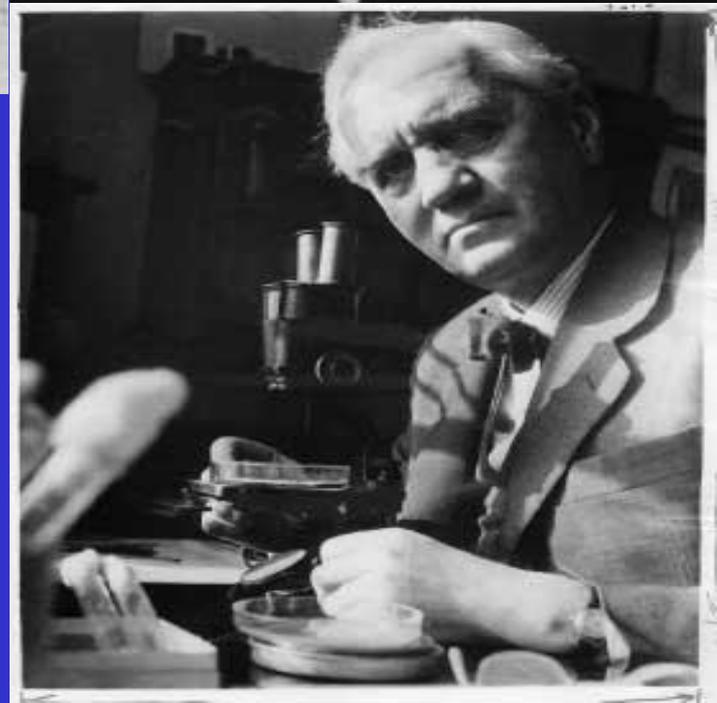
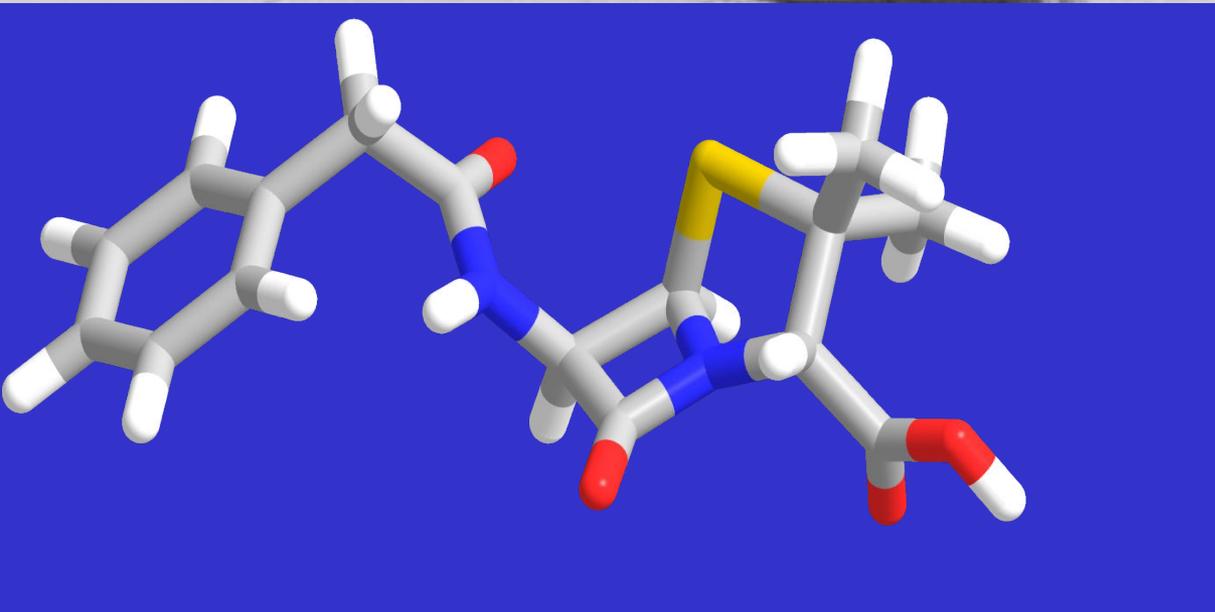
- **Наибольшее количество ошибок** практикующих врачей в данном разделе фармакотерапии
- Для принятия решения необходимо **объединение** знаний своей специальности, фармакологии, микробиологии, иммунологии
- **Смена представлений** и природе заболеваний и факторах риска инфекционных осложнений
- Получение знаний из рекламных проспектов фармкомпаний и «листовок»
- Снобизм наставников – «...я так делаю всегда и ты будешь делать также...»

# Современные проблемы

- Растущий «Снежный ком» генериков
- Дефицит базовых знаний врачей по вопросам антибиотикотерапии
- Сохраняющаяся вера в антибиотик как в волшебную пулю
- Злоупотребление АБТ в режиме «*ex uvantibus*»
- Несоблюдение принципов периоперационной АБпрофилактики
- Запредельный рост резистентности некоторых возбудителей ГИ в ОРИТ

# В чём главные ошибки?

- Необоснованное назначение
- Неадекватный выбор препарата
- Неверный режим дозирования
- Злоупотребление комбинированной терапией
- Излишняя длительность назначения



# Он вернётся домой

Thanks to PENICILLIN  
...He Will Come Home!



ALEXANDER FLEMING

## Penicillin

*Nobel Lecture, December 11, 1945*

The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant. Here is a hypothetical illustration. Mr. X. has a sore throat. He buys some penicillin and gives himself, not enough to kill the streptococci but enough to educate them to resist penicillin. He then infects his wife. Mrs. X gets pneumonia and is treated with penicillin. As the streptococci are now resistant to penicillin the treatment fails. Mrs. X dies. Who is primarily responsible for Mrs. X's death? Why Mr. X whose negligent use of penicillin changed the nature of the microbe. *Moral: If you use penicillin, use enough.*

Может прийти время когда пенициллин можно будет купить в магазине.

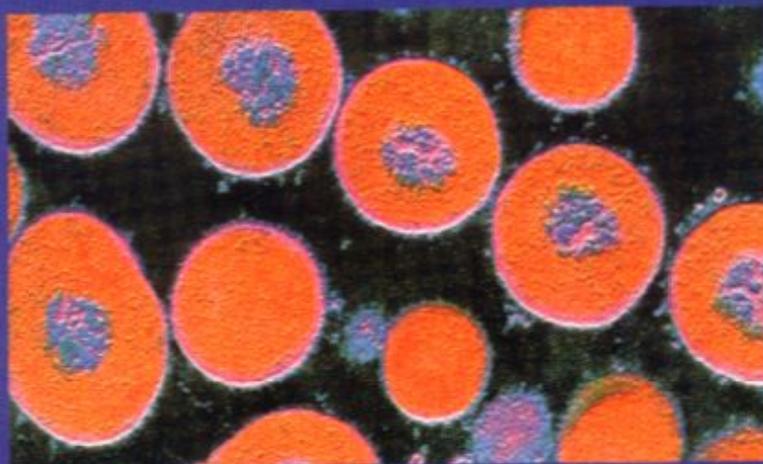
Господин X., купил пенициллин и принимал его сам по поводу болей в горле. При неправильном режиме дозирования появились штаммы ***StrR***. Затем он инфицировал свою жену. Она заболела пневмонией – этиологический агент ***StrR***. Эффекта от терапии пенициллином не было. Госпожа X., умерла

Как и где черпать знания?

# Антибактериальная терапия

## Практическое руководство

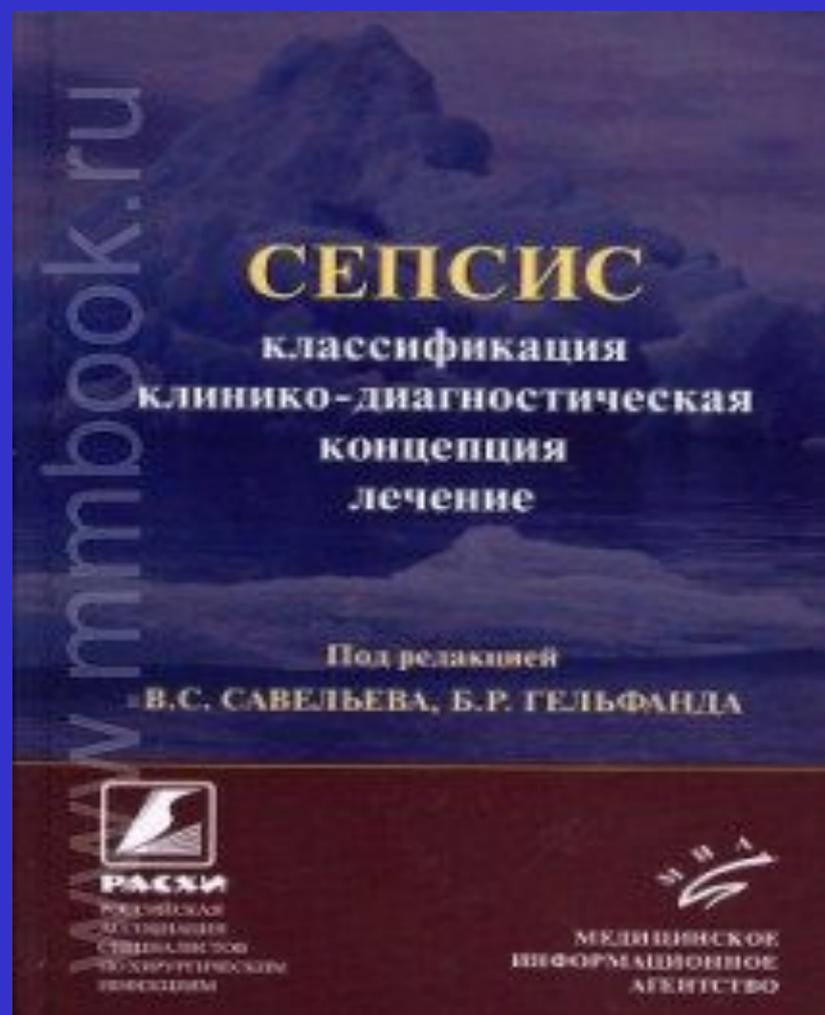
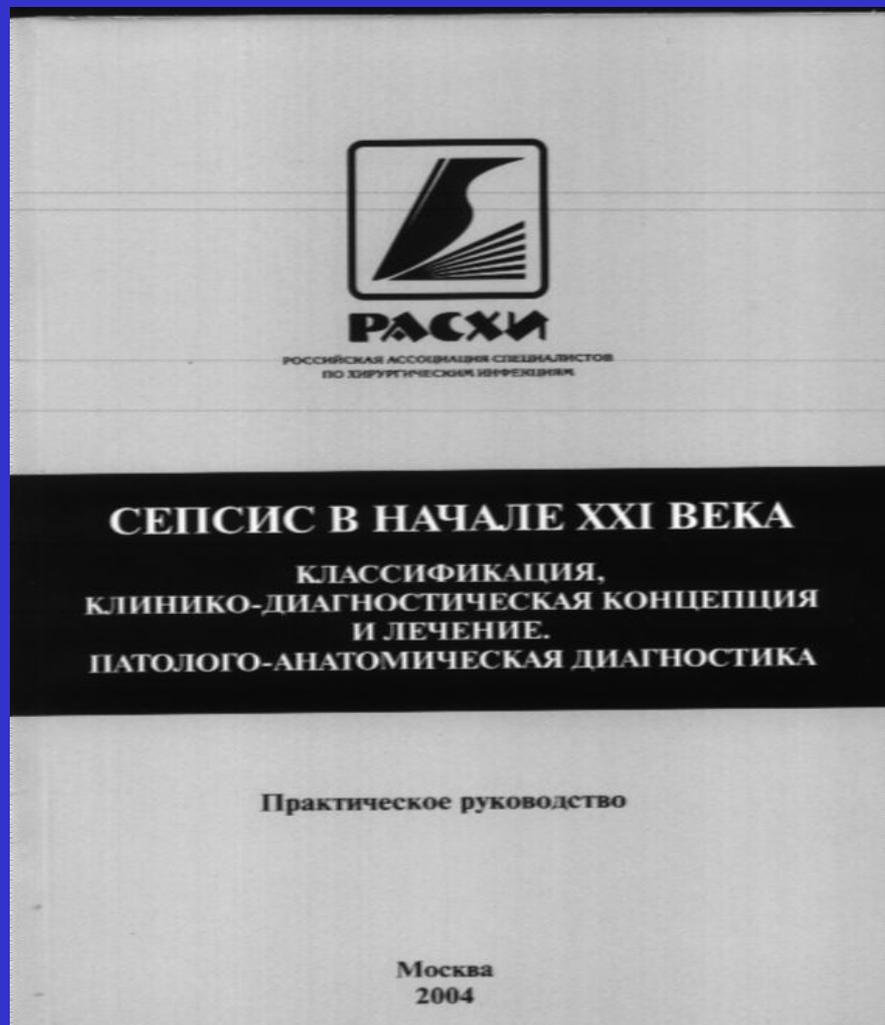
Под редакцией  
Л.С. Страчунского  
Ю.Б. Белоусова  
С.Н. Козлова



**MAKMAX**

**[WWW.antibiotic.ru](http://WWW.antibiotic.ru)**

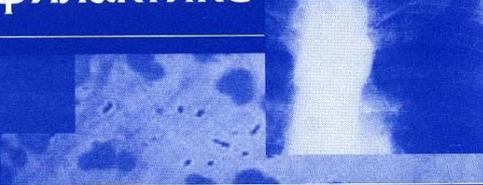
# Российская Ассоциация специалистов по лечению хирургических инфекций



Министерство здравоохранения и социального развития России  
Российское респираторное общество  
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)  
Федерация анестезиологов и реаниматологов России

# Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике

Пособие для врачей



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ  
(РАСХИ)

## НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ В ХИРУРГИИ

*Методические рекомендации*

МОСКВА  
2004

# Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

R. Phillip Dellinger, MD<sup>1</sup>; Mitchell M. Levy, MD<sup>2</sup>; Andrew Rhodes, MB BS<sup>3</sup>; Djillali Annane, MD<sup>4</sup>; Herwig Gerlach, MD, PhD<sup>5</sup>; Steven M. Opal, MD<sup>6</sup>; Jonathan E. Sevransky, MD<sup>7</sup>; Charles L. Sprung, MD<sup>8</sup>; Ivor S. Douglas, MD<sup>9</sup>; Roman Jaeschke, MD<sup>10</sup>; Tiffany M. Osborn, MD, MPH<sup>11</sup>; Mark E. Nunnally, MD<sup>12</sup>; Sean R. Townsend, MD<sup>13</sup>; Konrad Reinhart, MD<sup>14</sup>; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS<sup>15</sup>; Derek C. Angus, MD, MPH<sup>16</sup>; Clifford S. Deutschman, MD, MS<sup>17</sup>; Flavia R. Machado, MD, PhD<sup>18</sup>; Gordon D. Rubenfeld, MD<sup>19</sup>; Steven A. Webb, MB BS, PhD<sup>20</sup>; Richard J. Beale, MB BS<sup>21</sup>; Jean-Louis Vincent, MD, PhD<sup>22</sup>; Rui Moreno, MD, PhD<sup>23</sup>; and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup\*

# Через специальность

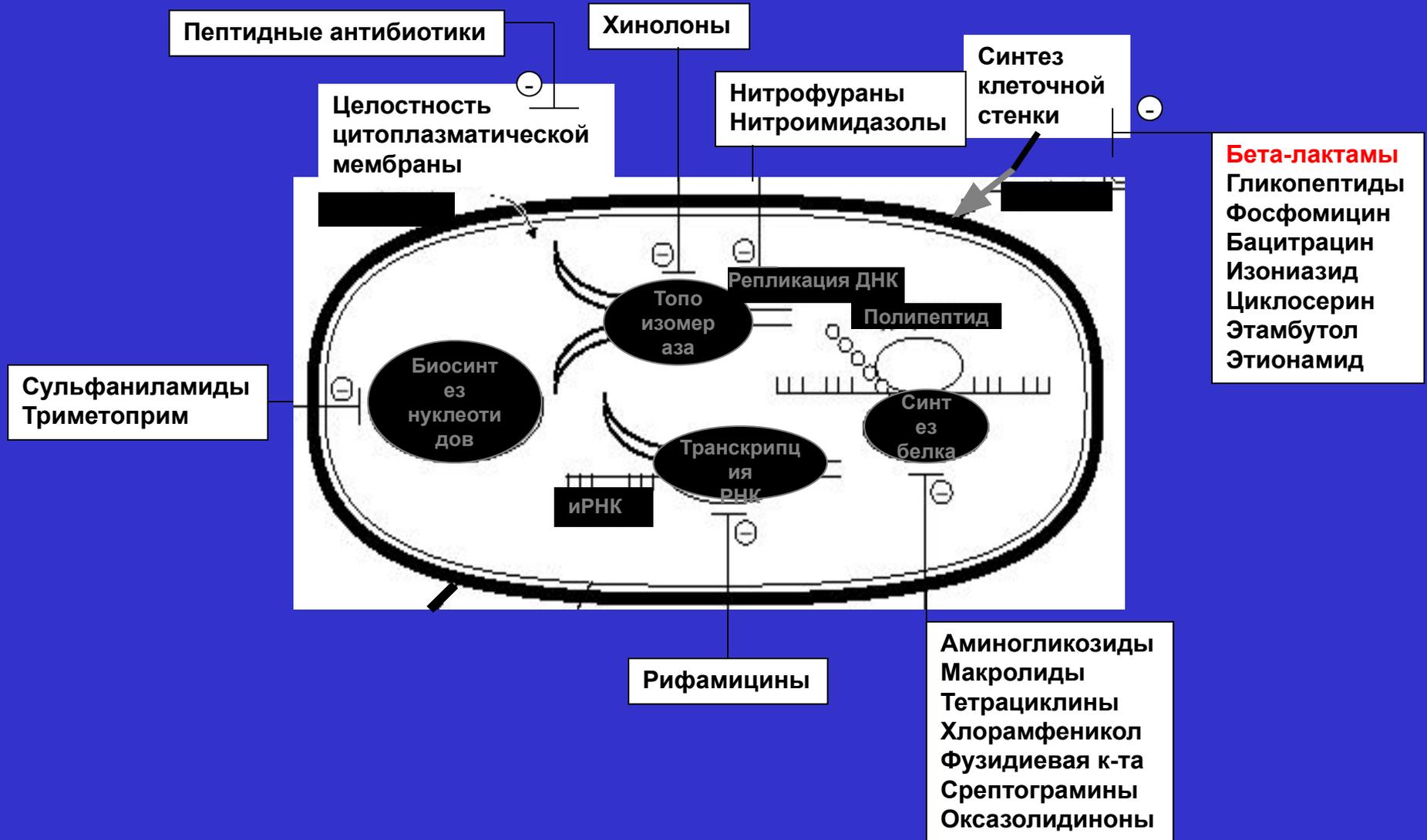
Введение соответствующих разделов в рамках постдипломной подготовки по различным специальностям

# Фармакология антимикробных препаратов

# Отличия антибиотиков от других лекарственных средств

- Активность непостоянна во времени
- Основа действия – угнетение функции специфических мишеней, отсутствующих у человека ПСБ, ДНК-г(отличие от антисептиков)
- Во взаимодействии три участника(антибиотик, микроб, человек)
- Наличие постантибиотического эффекта
- Изменение экологии
- Риск нежелательных лекарственных явлений
- Значительные различия в стоимости

# Механизмы действия антибактериальных препаратов



# Человек – Микроб - Антибиотик

Микроб □ □ Человек

(вирулентность микроба – резистентность человека)

Микроб □ □ антибиотик

(специфическое действие АБТ – устойчивость)

Человек □ □ Антибиотик

(Фармакокинетика – фармакодинамика АБП)

# АКТИВНОСТЬ АБП

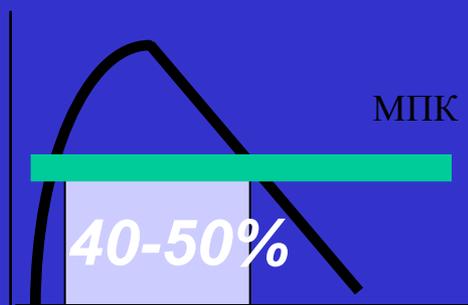
- МБК –минимальная бактерицидная концентрация
- МПК – минимальная подавляющая концентрация

# Активность АБП

## Типы бактерицидности

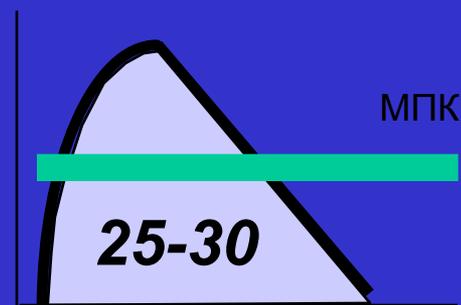
- Бактерицидность зависит от дозы  
(АМГ, фторхинолоны)
- Бактерицидность зависит от времени  
(беталактамы, макролиды)

## Время > МПК



- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Эритромицин
- Кларитромицин

## AUC<sub>24</sub>/МПК



- Фторхинолоны
- Аминогликозиды
- Азитромицин

# Инфузия карбапенемов – один из путей преодоления резистентности проблемных патогенов

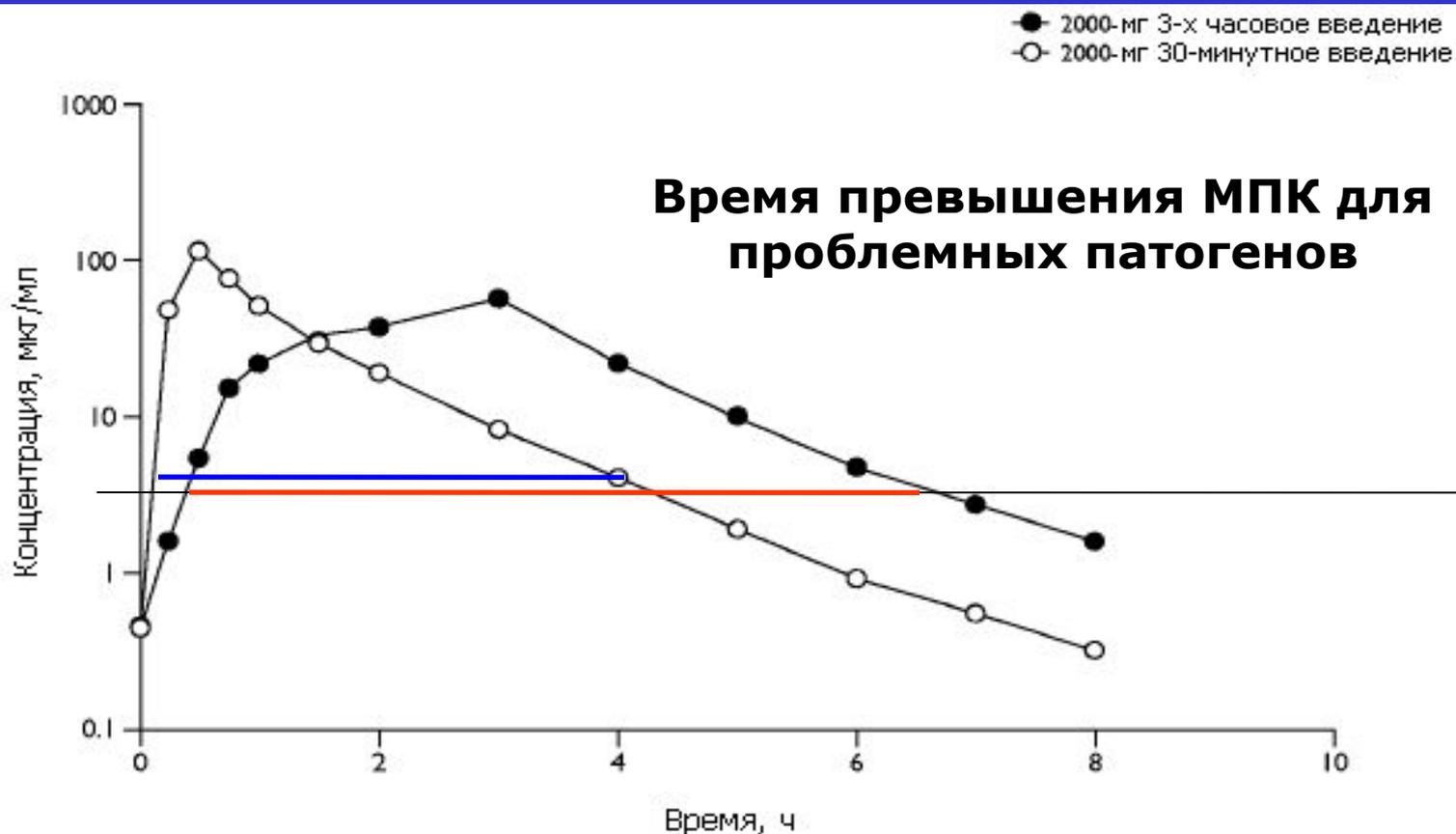


Рисунок 2. График зависимости концентрации меропенема от времени (введение 2000 мг препарата в стандартном 30-минутном режиме и в пролонгированном 3-х часовом режиме),<sup>39</sup>

# Пенициллины

## Бензилпенициллин

- *S.pneumoniae* (менингит)
- *S.viridans* -R! (эндокардит)
- *Clostridium* spp.
- *Actinomicetes* spp.

## Ампициллин

- *S.pneumoniae* (внебольничная пневмония)
- *Enterococcus faecalis*
- Инфекционный эндокардит – нативный клапан

## Оксациллин

- *S.aureus* (чувствительные к оксациллину)

# Ингибитор-защищённые пенициллины

## ● Ингибиторы $\beta$ -лактамаз

- *клавулановая кислота, тазобактам, сульбактам*

## Препараты

- *Амоксициллин\клавуланат(аугментин, амоксиклав)*
- *Амоксициллин\сульбактам(трифамокс)*
- *Ампициллин\сульбактам(амписид)*

## Свойства

- *Расширение спектра действия*
- *Антианаэробный эффект*
- *Сульбактам (антиаэробный эффект)*

# Ингибитор-защищённые $\beta$ - лактамы

## Препараты

*Тикарциллин\клавуланат (Тиментин)*

*Пиперациллин\тазобактам (Тазоцин)*

*Цефоперазон\сульбактам(Сульперазон)*

## Свойства

Расширение эффекта в сторону грам (-), вкл. некоторые штаммы возбудителей госпитальных инфекций

# Антимикробная активность цефалоспоринов

- I поколение
  - цефазолин

- II поколение
  - цефуроксим

- III поколение
  - цефотаксим, цефтриаксон,  
цефтазидим, цефоперазон

- IV поколение
  - цефепим

ограниченный спектр  
Грам(+)

широкий спектр



# V - поколение

Цефтаролин  
0,6 x 2 раза\сутки  
внутривенно

## Активность

*Грам (+), вкл. MRSA*

*Грам(-), вкл.*

*Энтеробактерии (БЛРС-)*

## Показания

*-Внебольничная пневмония*

*-ИКМТ*

# Клиническое излечение в зависимости от этиологии пневмонии

Variable	Proportion (%) of patients					
	FOCUS 1		FOCUS 2		Integrated FOCUS	
	Ceftaroline group	Ceftriaxone group	Ceftaroline group	Ceftriaxone group	Ceftaroline group	Ceftriaxone group
<b>Gram positive</b>						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	24/27 (88.9)	20/30 (66.7)	35/42 (83.3)	28/40 (70.0)	59/69 (85.5)	48/70 (68.6)
MDRSP <sup>a</sup>	2/2 (100)	0/1 (0)	2/2 (100)	2/8 (25.0)	4/4 (100)	2/9 (22.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8/10 (80.0)	9/14 (64.3)	10/15 (66.7)	9/16 (56.3)	18/25 (72.0)	18/30 (60.0)
MRSA <sup>b</sup>	NA	0/1 (0)	NA	1/1 (100)	NA	1/2 (50.0)
<b>Gram negative</b>						
<i>Haemophilus influenzae</i>	4/5 (80.0)	7/10 (70.0)	13/15 (86.7)	13/14 (92.9)	17/20 (85.0)	20/24 (83.3)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	7/8 (87.5)	9/10 (90.0)	9/9 (100)	6/8 (75.0)	16/17 (94.1)	15/18 (83.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7/8 (87.5)	3/5 (60.0)	7/7 (100)	7/8 (87.5)	14/15 (93.3)	10/13 (76.9)
<i>Escherichia coli</i>	8/8 (100)	5/7 (71.4)	2/4 (50.0)	4/6 (66.7)	10/12 (83.3)	9/13 (69.2)

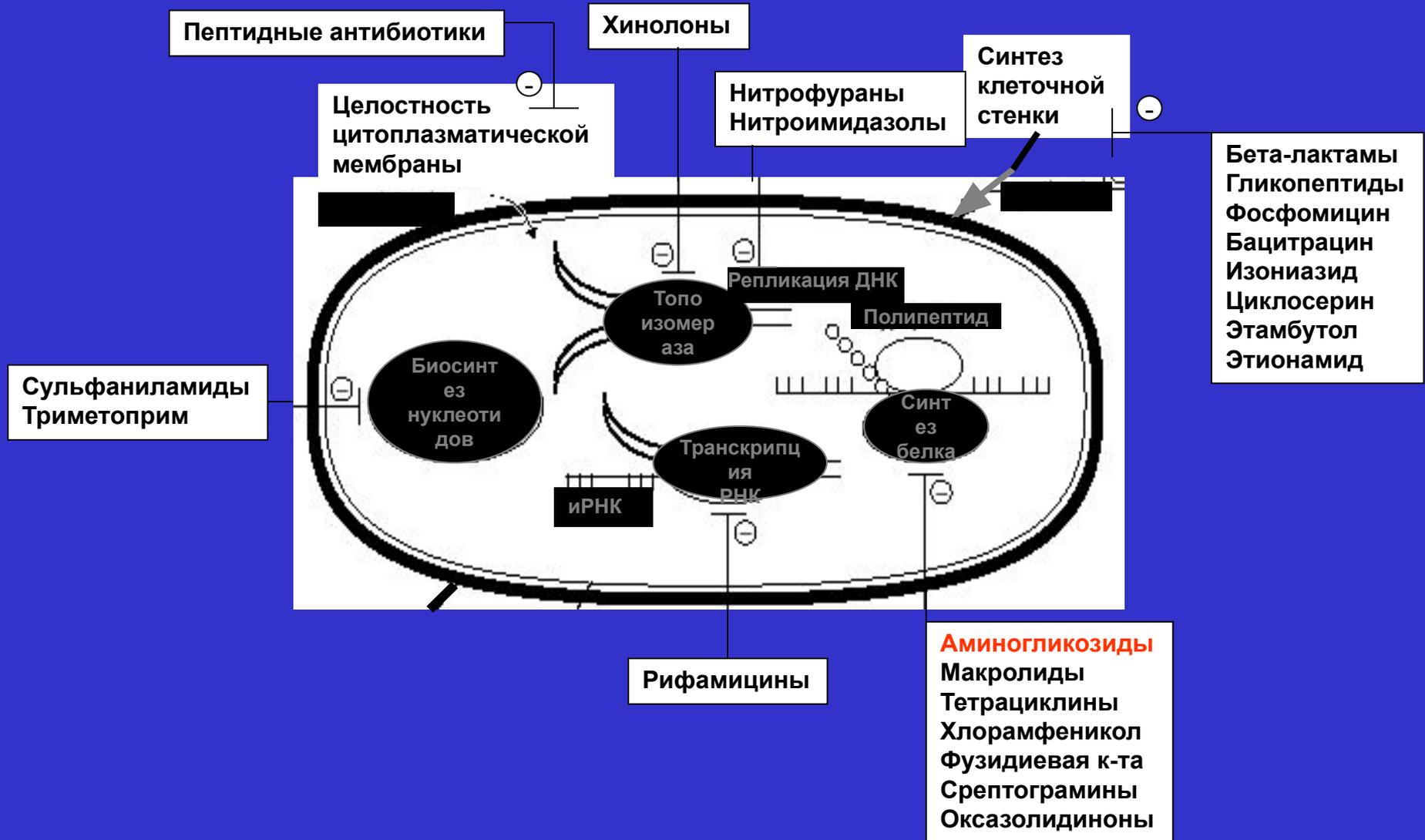
# Аминогликозиды

Гентамицин, амикацин, нетилмицин

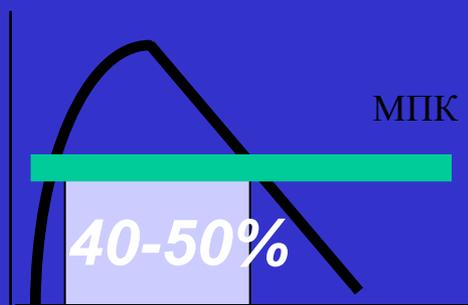
## Характеристика

- Активность в отношении возбудителей внебольничных инфекций (*искл. Пневмококк*)
- Низкая активность в отношении возбудителей госпитальных инфекций
- Небольшая широта терапевтического действия
- Высокая токсичность
- Только для комбинированной АБ - терапии

# Механизмы действия антибактериальных препаратов

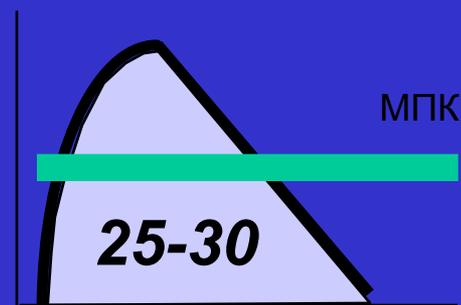


## Время > МПК



- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Эритромицин
- Кларитромицин

## AUC<sub>24</sub>/МПК



- Фторхинолоны
- Аминогликозиды
- Азитромицин

# Фармакодинамические различия между карбапенемами

## Имипенем

- Более высокая активность против энтерококков и MSSA

## Меропенем

- Более высокая активность против Грам(-) бактерий

## Эртапенем

- Не активен в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий

## Дорипенем

- Сбалансированный спектр активности

# Карбапенемы

## Резистентность возбудителей

Меропенем для развития резистентности необходима реализация 2-х механизмов (дефицит OprD, Эффлюкс)  
Имипенем – дефицит OprD

## Длительность хранения в растворе

- Имипенем – 30-40 минут
- Меропенем – до 2-х суток
- Меропенем – возможность инфузионного пути введения

# Эртапенем(Инванз)

- Нет активности в отношении *Acinetobacter spp.*, *P.aeruginosa*
- Суточная доза – 1-2,0 – однократно

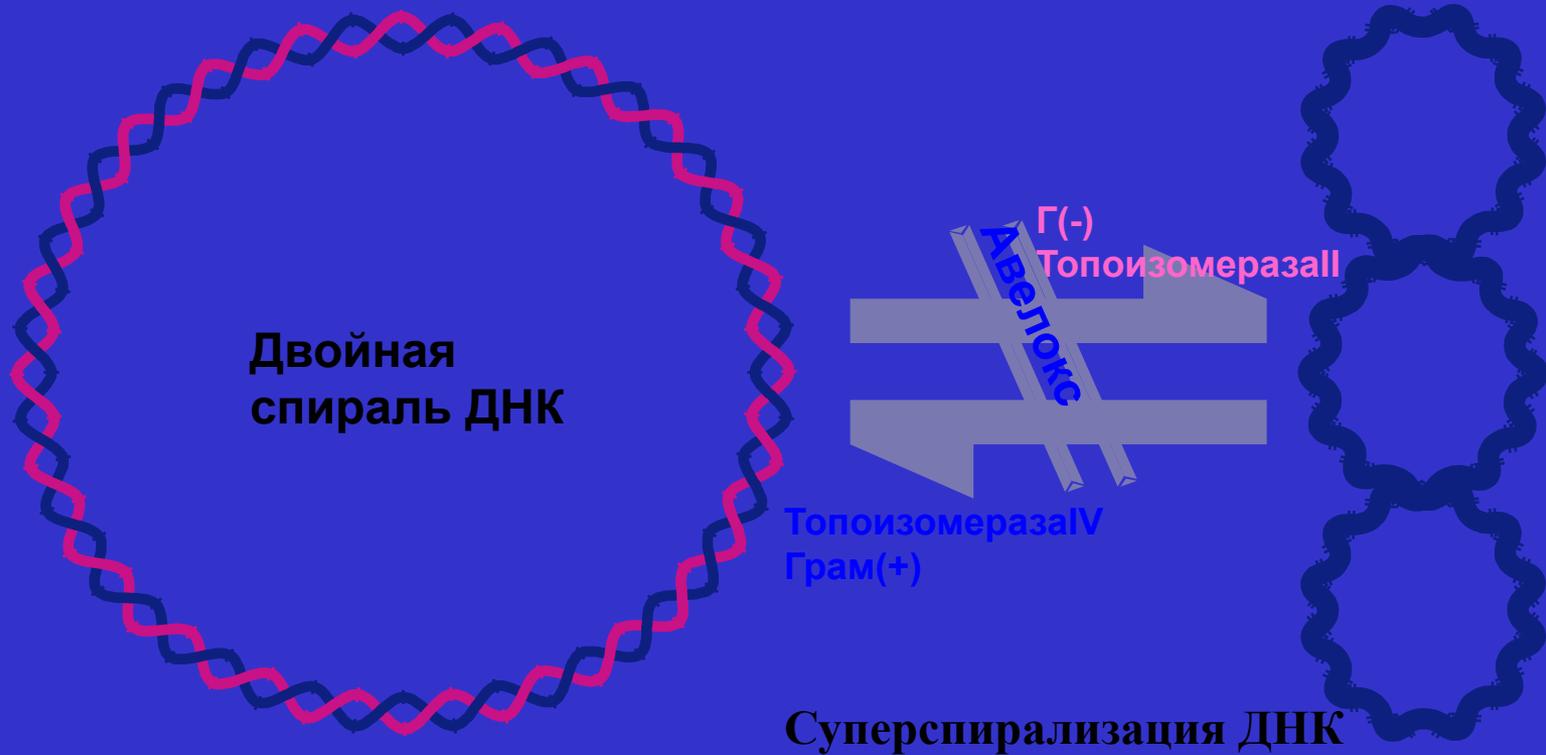
## Показания

- Внебольничный перитонит
- Внебольничная пневмония
- Госпитальная пневмония вне ОРИТ
- Инфекции кожи и мягких тканей

# ФТОРХИНОЛОНЫ

Поколение	Препараты	Активность
1. Нефторированные хинолоны	Налидиксовая и пипемидовая к-та	Энтеробактерии
2. Фторхинолоны расширенного спектра	Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Норфлоксацин	Высокая против Грам (-), Умеренная □ Грамм(+)
3. Респираторные фторхинолоны	Левифлоксацин Спарфлоксацин	+ Атипичные микроорганизмы
4. С антианаэробной активностью	Моксифлоксацин	+ Анаэробы

# Механизм действия фторхинолонов



# Клинические показания

Синуситы

Внебольничная пневмония

Инфекции МВП

Интраабдоминальные инфекции(моксифлоксацин)

# Режим дозирования

Ципрофлоксацин – 400мг х 2 раза сутки в\в

500мг х 2-3 раза \сутки *per os*

Левифлоксацин – 500 мг х 1-2 раза сутки

Моксифлоксацин – 400 мг - однократно

# Макролиды

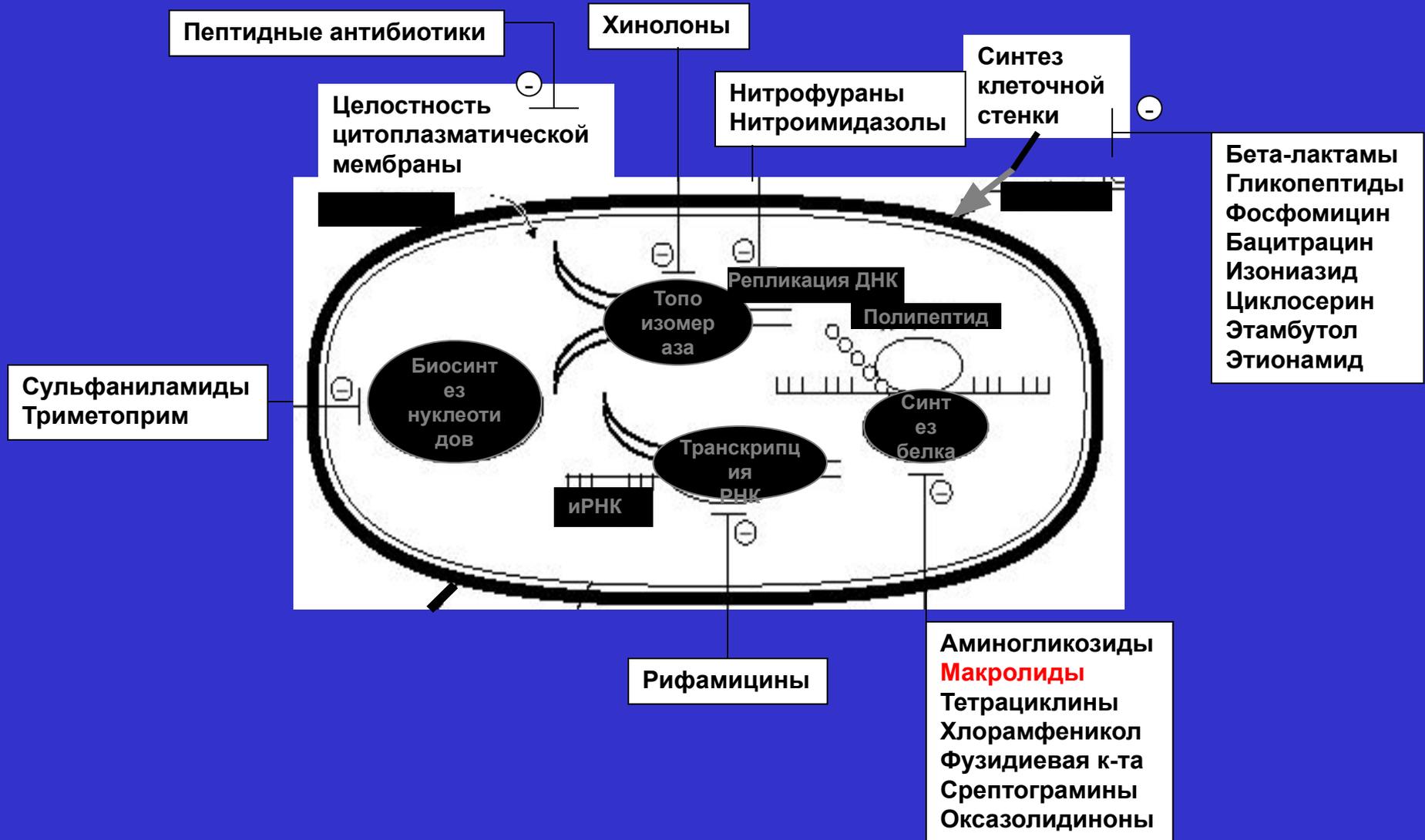
## Препараты

- Эритромицин
- Азитромицин
- Кларитромицин

## Спектр активности

*Str. pneumoniae, S. aureus, L. pneumophila, Chlamidia, Mycoplasma, H.pylori*

# Механизмы действия антибактериальных препаратов



# Клинические показания

Синуситы

Внебольничная пневмония (лёгкое течение –  
монотерапия;

Тяжёлое течение – комбинированная терапия

*Цефтриаксон 2,0 + кларитромицин – 0,5 x 2 раза сутки*



# Схемы лечения легионеллезной пневмонии, средней тяжести тяжелое/крайне-тяжелое течение

1. **Азитромицин** 500 мг в/в 1 раз в день 3 дня, затем 500 мг внутрь 1 раз в день 7 дней. Всего 10 дней,
2. **Левофлоксацин** 750 мг в/в в течение 30 мин 1 раз в день 2-3-е сут., затем внутрь 750 мг в день - 12 дней.  
Всего 14 дней,

1. Mandell L.A. et al. Clin. Infect. Dis. 2007; 44: 527-72.
2. Roig J, Rello J. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 51:1119-1129

# Нитроимидазолы

- Синтетические АМП с высокой активностью в отношении анаэробов и возбудителей протозойных инфекций

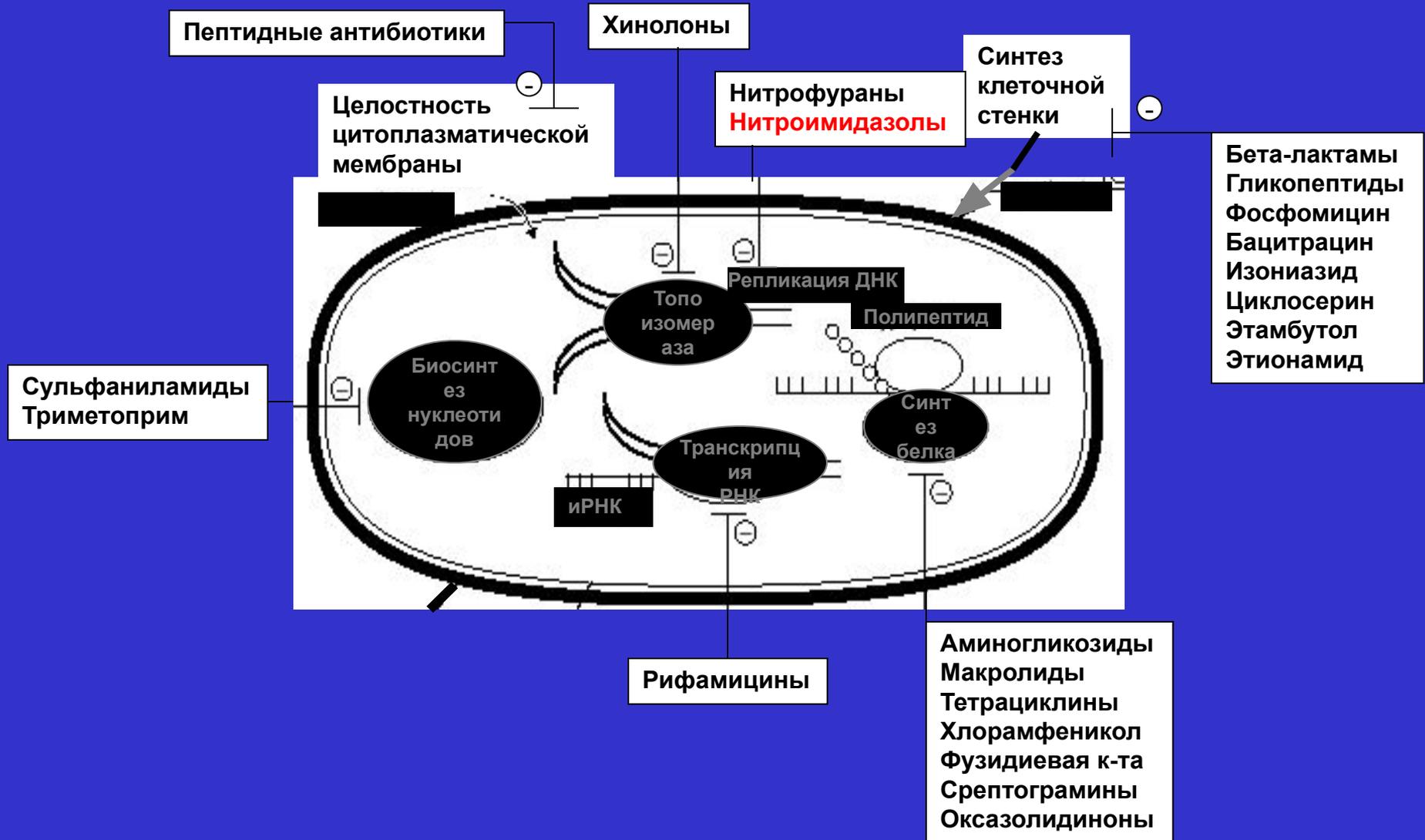
*Метронидазол*

*Тинидазол*

*Орнидазол*

*Секнидазол*

# Механизмы действия антибактериальных препаратов



# Нитроимидазолы

- Спектр активности
- Грамположительные и грамотрицательные анаэробы
- Простейшие( *T.vaginalis*, *E.histolitica*, *G.lamblia*, *leichmania spp.*,)
- *H.pylori*

# Нитроимидазолы

- Фармакокинетика
- Биодоступность – 80%
- Проходят через ГЭБ и плацентарный барьер
- Проникают в грудное молоко
- Метаболизируются в печени с образованием активных и неактивных продуктов
- При почечной недостаточности  $T_{1/2}$  не изменяется.

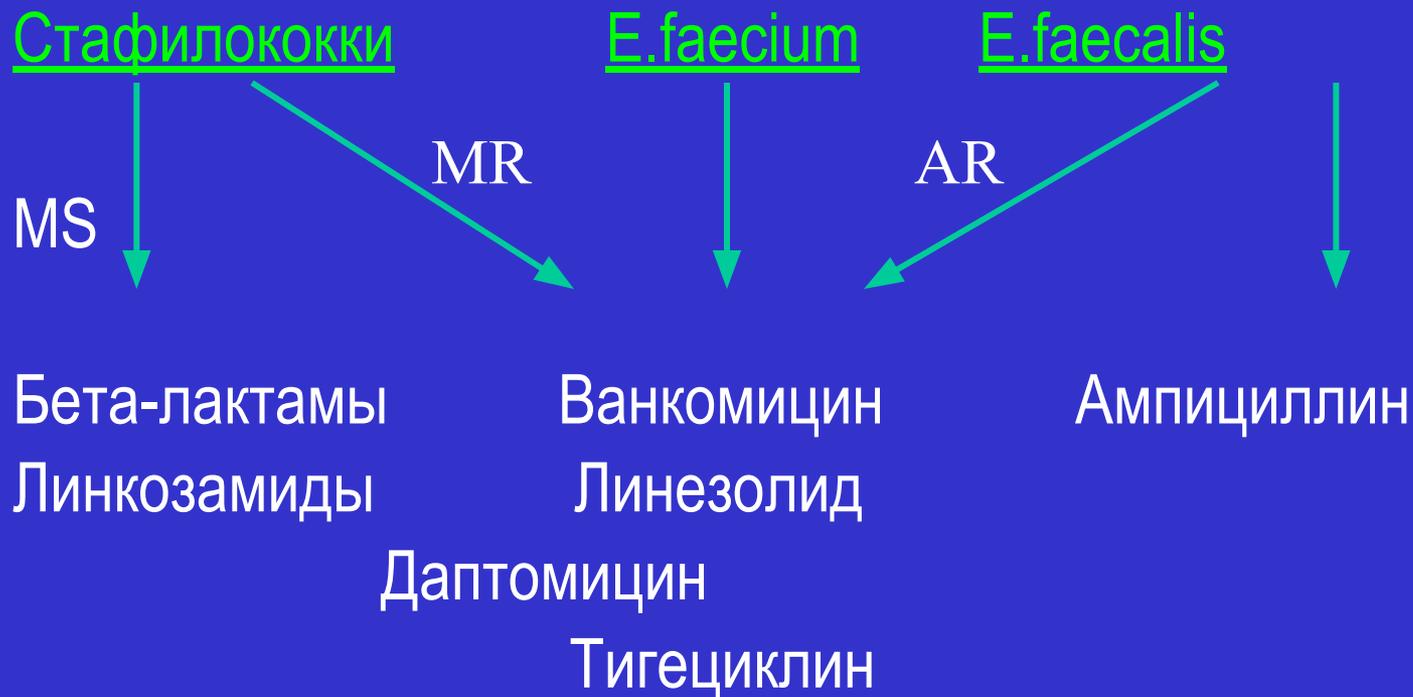
## Нитроимидазолы: режим дозирования.

Препарат	Взрослые	Дети
метронидазол	0,5 X 2-3 раза\сут Гель 5,0 x 2 раза	7,5мг\кг каждые 8часов
Орнидазол	0,5 x 2 раза\сут	25-40мг\кг\сутки на 1-2 приёма
Секнидазол	1,5 - 2.0 однократно (трихомониаз)	30мг\кг\сутки
Тинидазол	2,0 □ 1,0\сутки	50-60мг\кг\сут

# Нитроимидазолы: нежелательные реакции и лекарственные взаимодействия

- Неприятный вкус во рту, Тошнота, рвота
- Головная боль, головокружение, нарушение сознания, судороги
- Сыпь. Зуд
- Лейкопения
- Нарушают метаболизм алкоголя (дисульфирамоподобные реакции)
- Усиливают эффект непрямых антикоагулянтов

# Антибиотики для лечения госпитальных Грам (+) инфекций

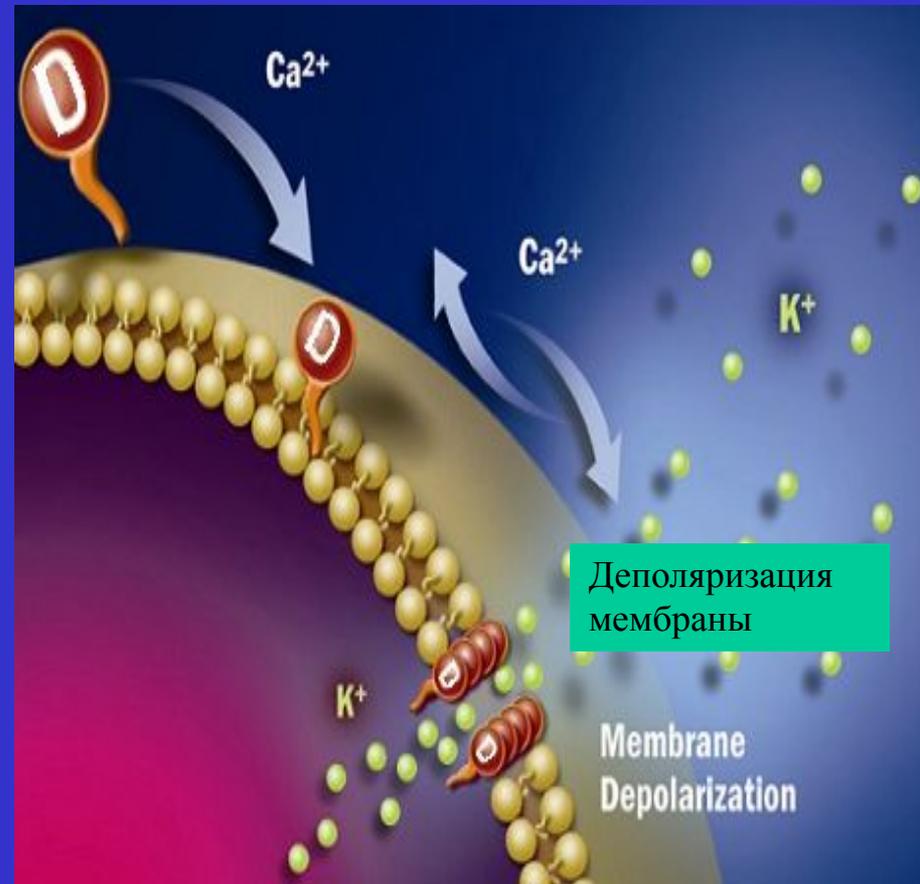


# Антибиотики разных групп, имеющие значение для клиники

Группа	Препараты	Активность в отношении
Гликопептиды	Ванкомицин	<i>MRSA, E.faecium</i>
Оксазолидиноны	Линезолид	<i>MRSA, E.faecium</i>
Глицилциклины	Тигециклин	<i>MRSA, Acinetobacter spp., Enterobacteriaceae ESBL(+)</i>
Липопептиды	Даптомицин Телаванцин	<i>MRSA, E.faecium, VRE</i>

# Механизм действия Даптомицина

- Даптомицин обладает новым механизмом действия<sup>1</sup>, обеспечивает уничтожение Грам (+) бактерий путем прекращения целого ряда функций мембраны бактериальной клетки без проникновения в ее цитоплазму
- Обратимо связывается с мембраной Грам (+) бактерий<sup>2</sup>
- Быстрая деполяризация мембраны клетки
  - Эффлюкс ионов калия<sup>2,3</sup>
  - Нарушение градиента концентрации ионов<sup>2,3</sup>
- Деполяризация приводит к гибели клетки
  - Подавление синтеза ДНК и РНК<sup>4</sup>
  - Кубицин вызывает быстрый бактерицидный эффект без лизиса клетки<sup>4</sup>

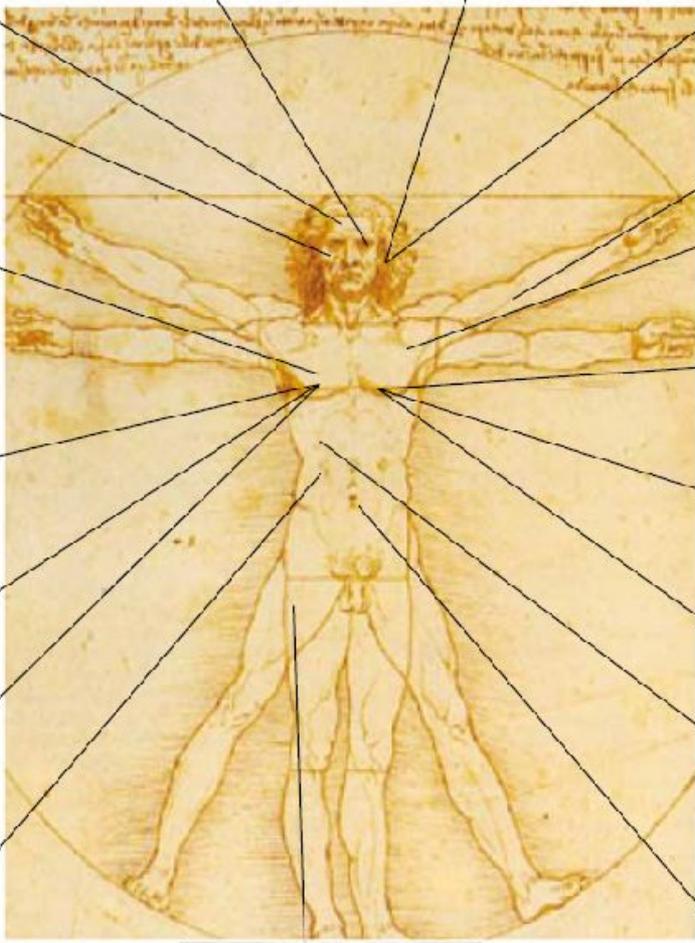
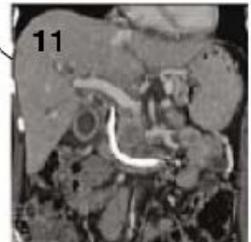
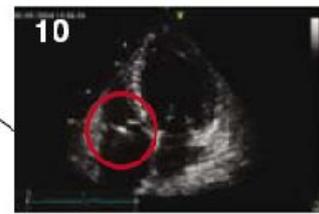
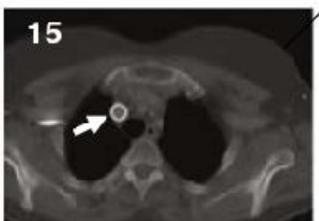
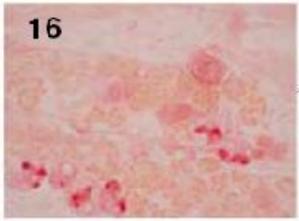
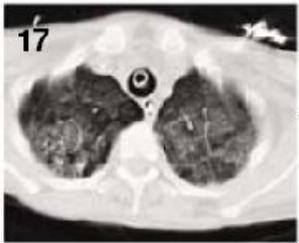
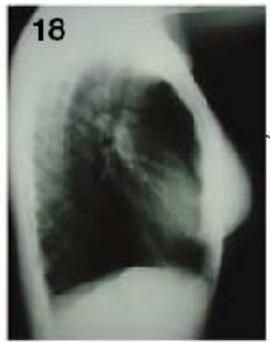
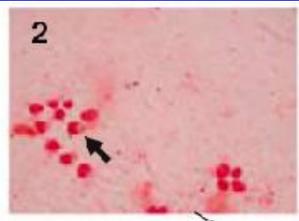
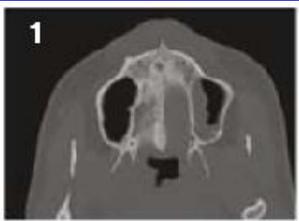


<sup>1</sup>Canepari *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1220–1226;

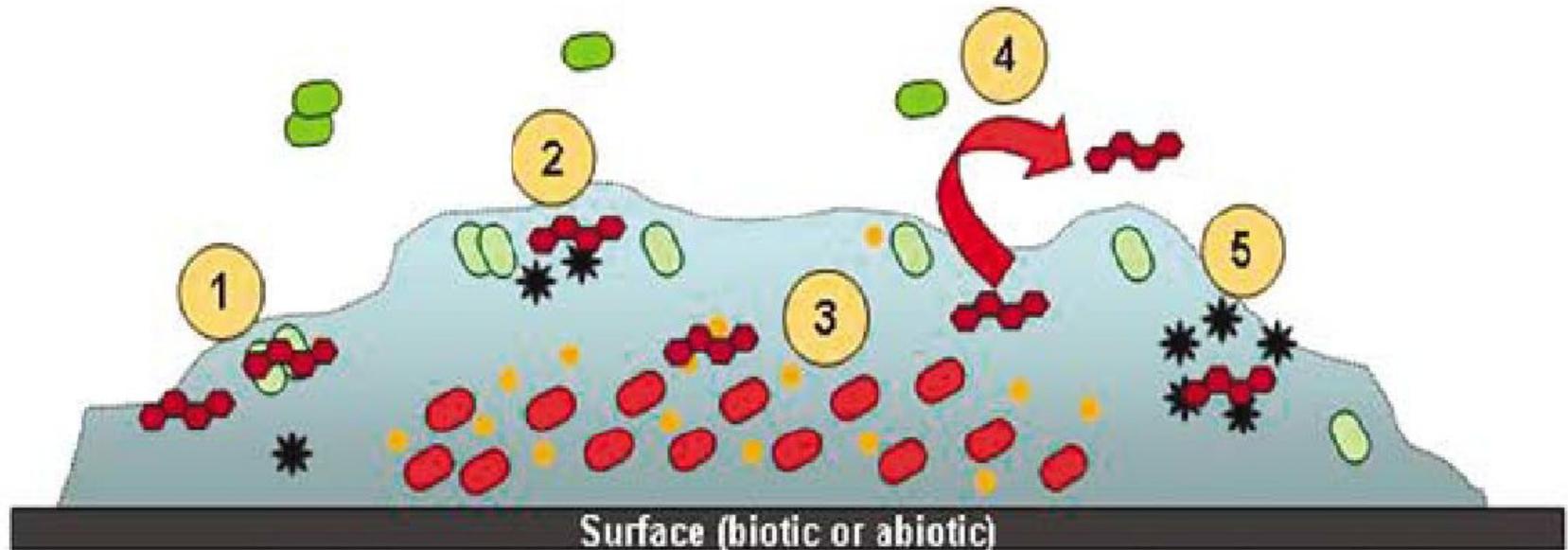
<sup>2</sup>Silverman *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2538–2544

<sup>3</sup>Alborn *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2282–2287;

<sup>4</sup>Steenbergen *et al.* *J Antimicrob Chemother* 2005;55:283–288



# Структура биоплёнки



Planktonic bacteria

Biofilm matrix (fully hydrated) with pH,  $pO_2$ , waste,.... gradient

Biofilm active growing bacteria

Antibiotic chelator enzymes

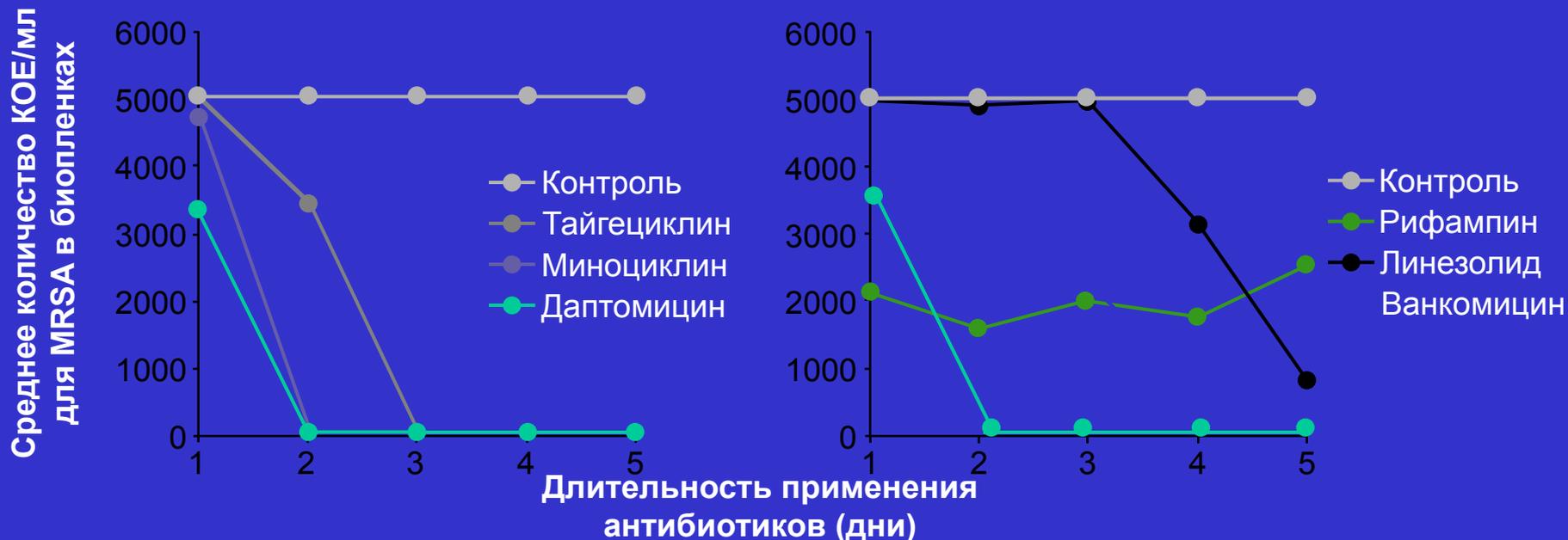
Biofilm persister bacteria

Quorum sensors

Antimicrobial agent

# Действие на биопленки, включающие MRSA<sup>1</sup>

Сравнительная антимикробная активность в отношении штаммов MRSA (n=10) в составе биопленок\*



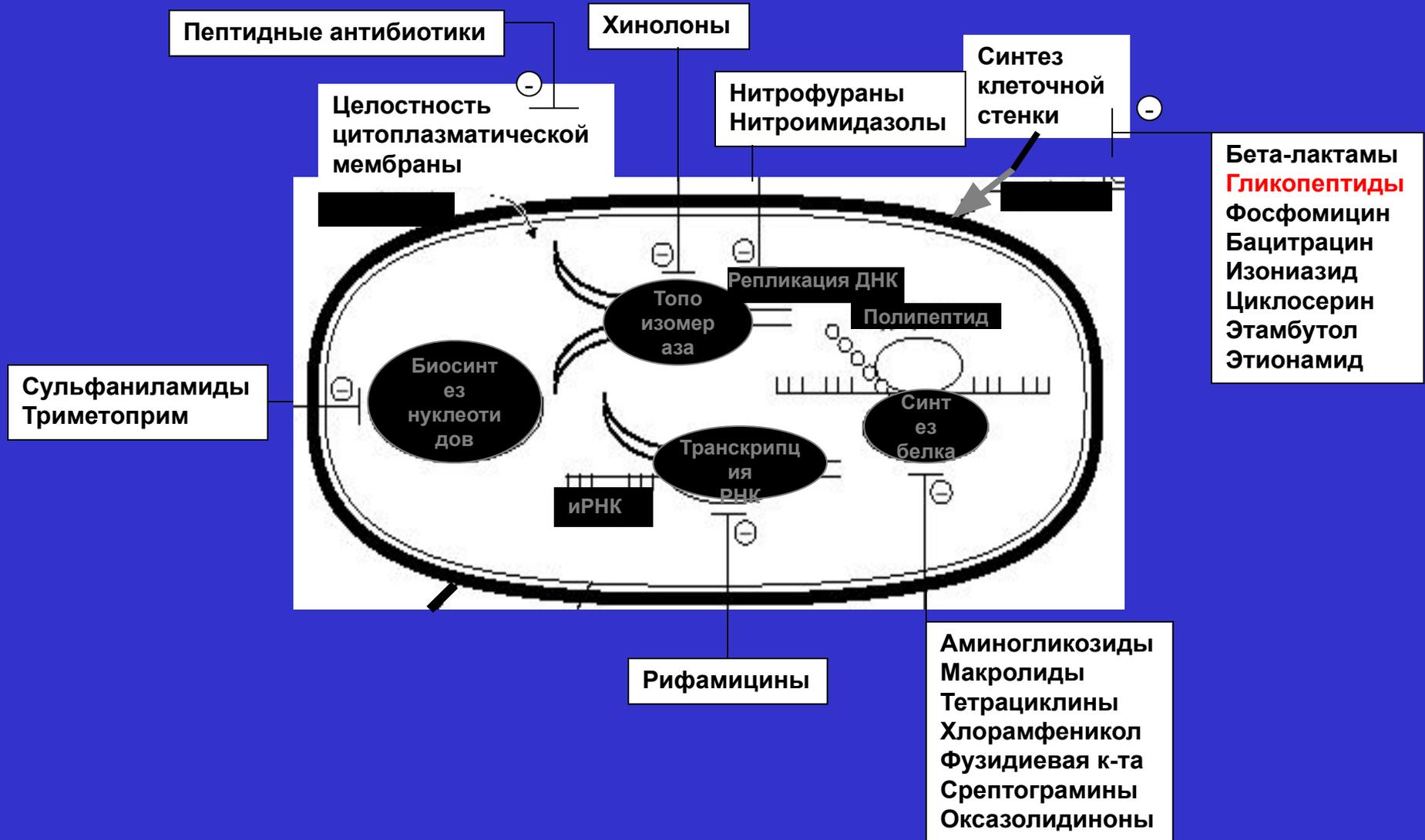
Даптомицин оказывает быстрый эффект в отношении MRSA в составе биопленок

<sup>1</sup>Raad I et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1656–1660

# Гликопептиды

- Ванкомицин □ *MRSA, E.faecium*
- Тейкопланин

# Механизмы действия антибактериальных препаратов

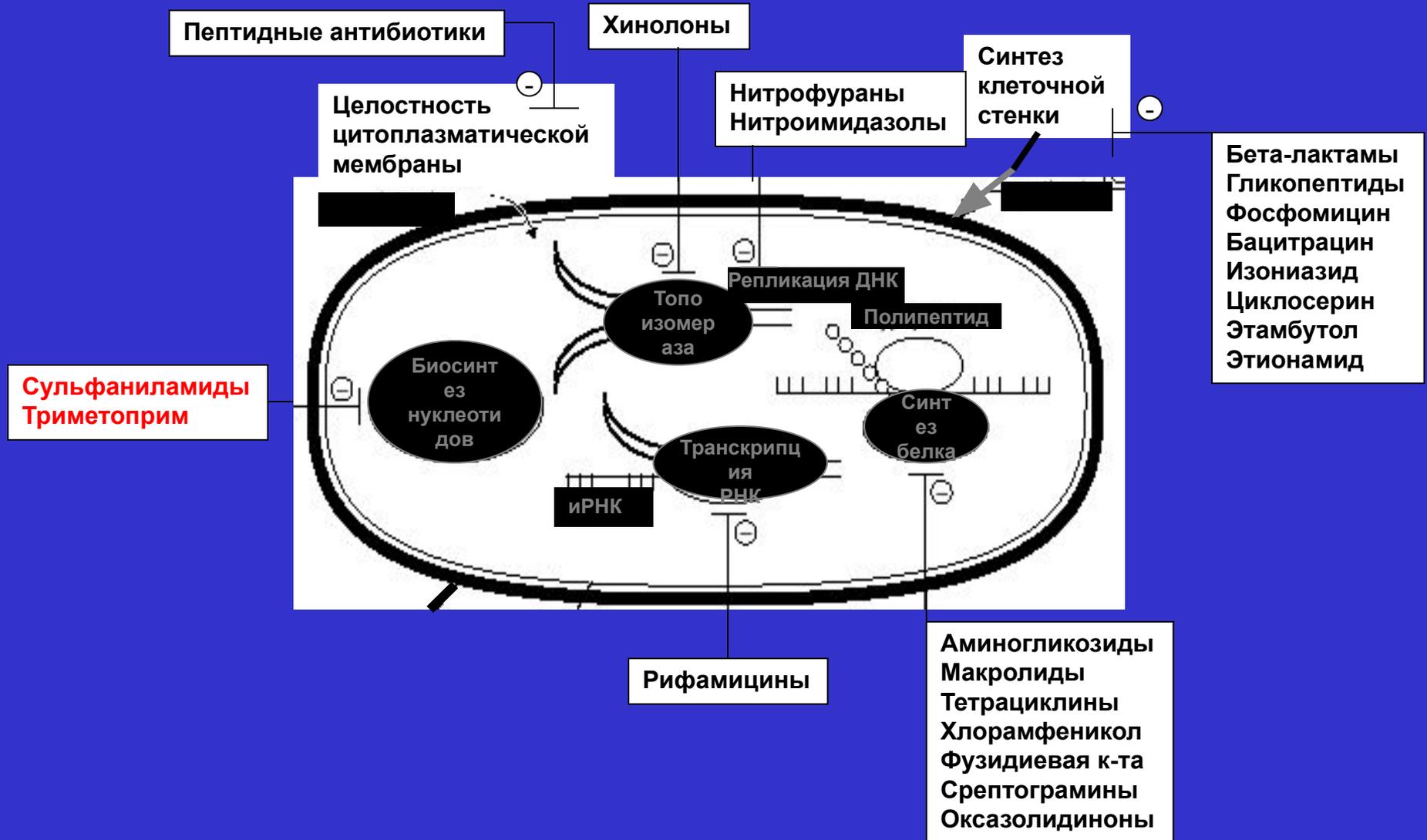


# Триметоприм\сульфометаксазол Бисептол

## Спектр активности

*Pneumocystis jiroveci (carinii), MRSA*

# Механизмы действия антибактериальных препаратов



# Линкосамиды

## Препараты

Линкомицин, клиндамицин

## Спектр активности

Грампозитивные бактерии, анаэробы

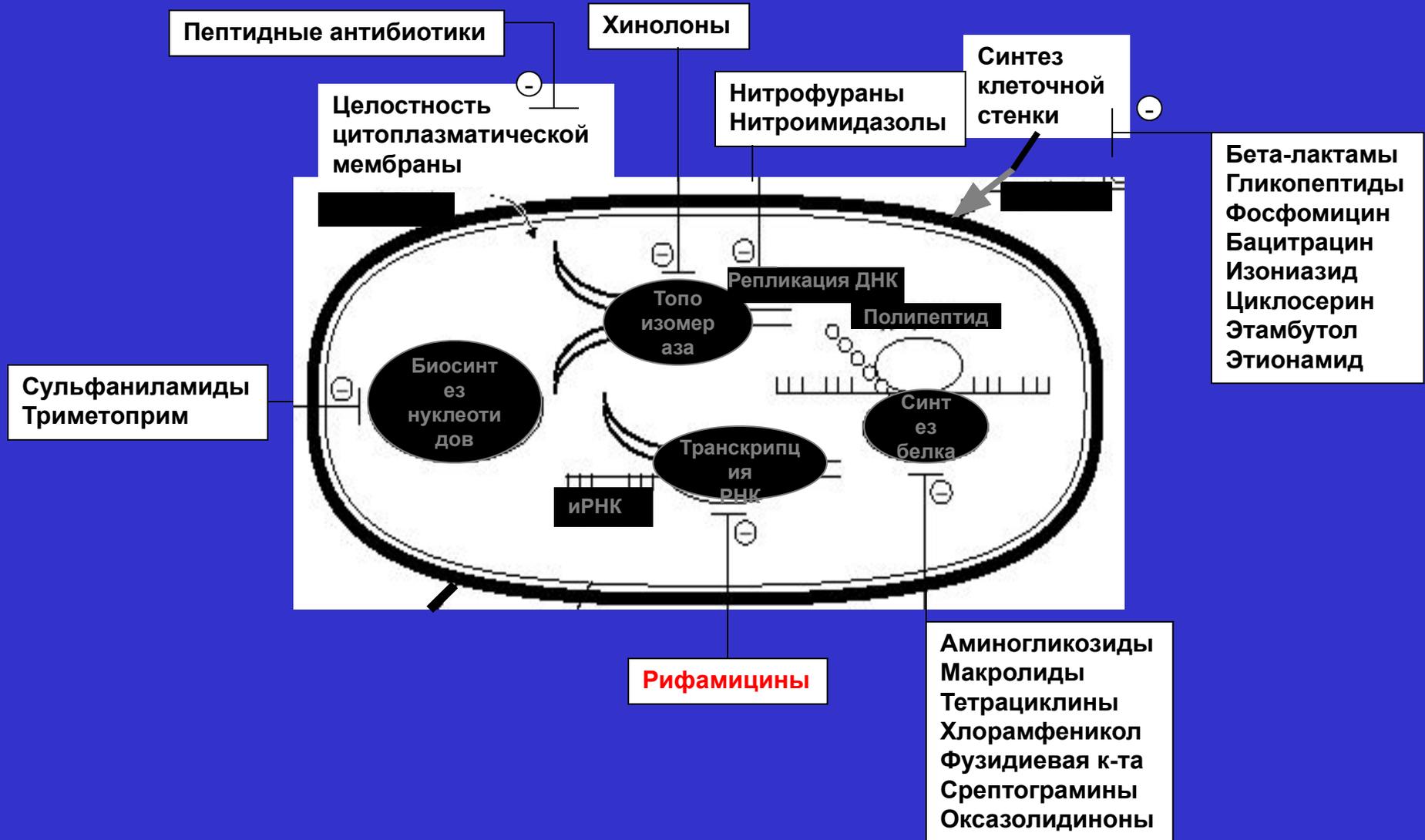
# Рифампицин

Классический бактериостатик

Спектр активности

*MSSA, MRSA, M.tuberculosis*

# Механизмы действия антибактериальных препаратов



# Фосфомицин

**Спектр активности :** *Staphilococcus spp.*, семейство энтеробактерий

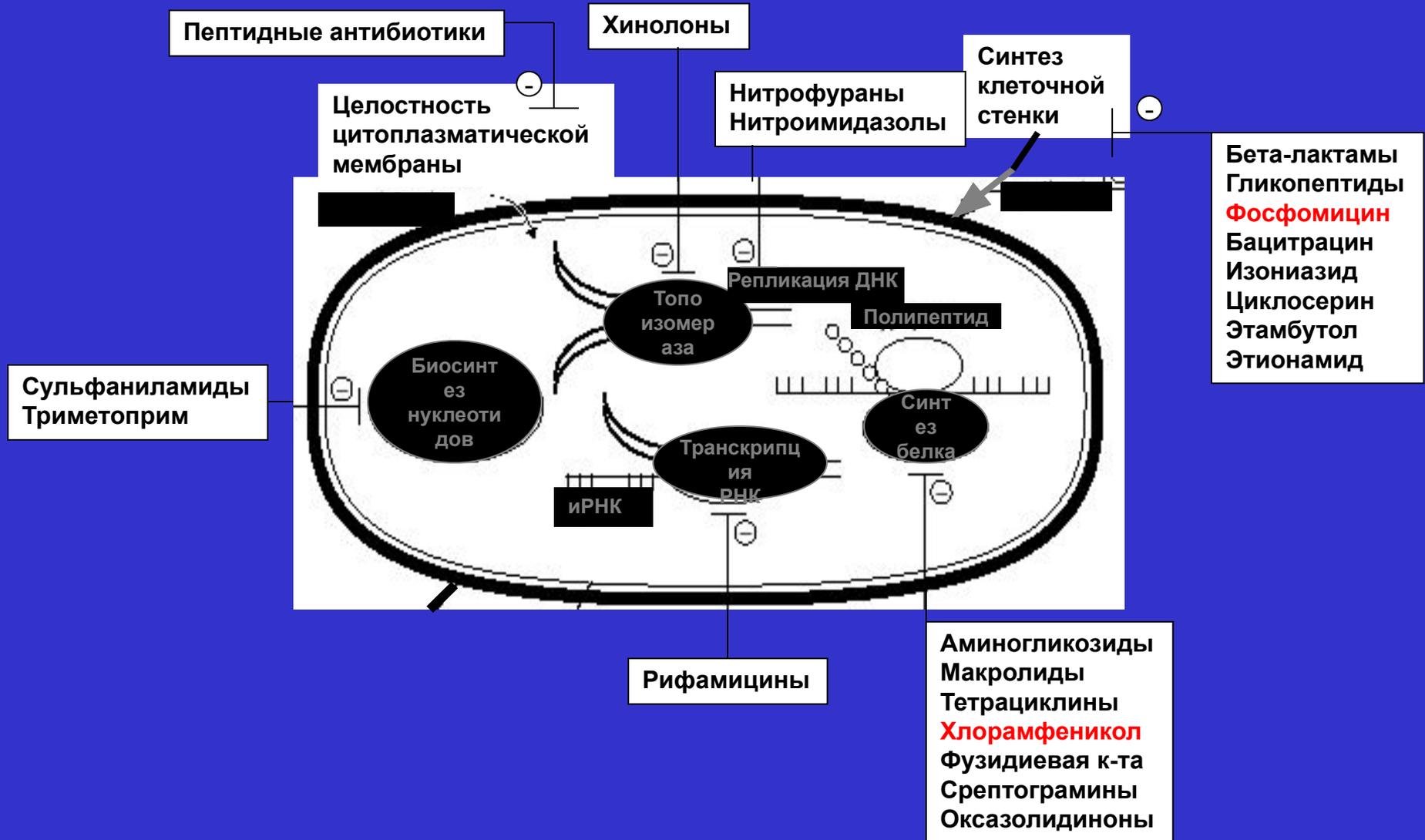
**Показания:** уроинфекции, периоперационная профилактика при урологических операциях

3,0 перорально один раз в сутки

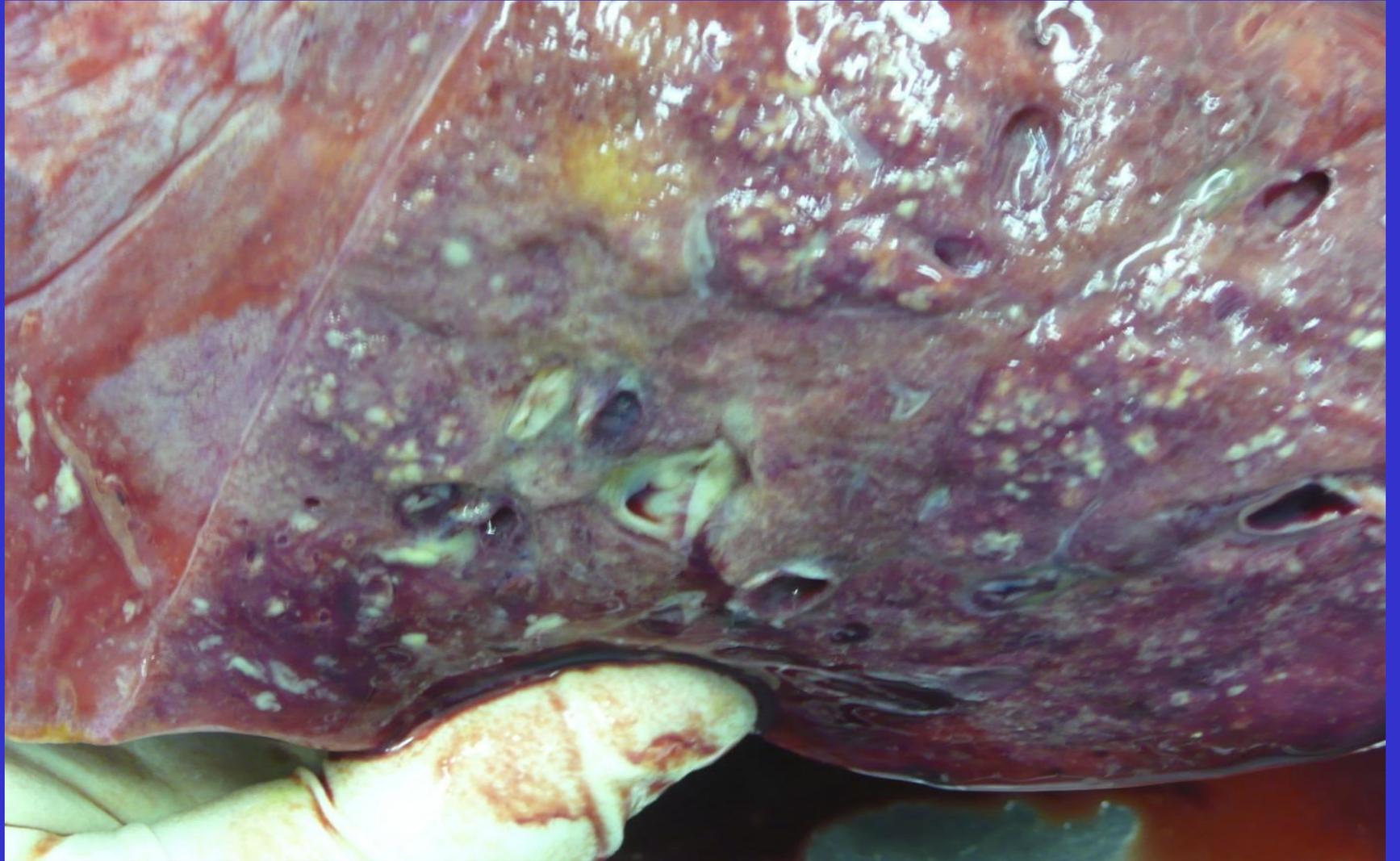
# Хлорамфеникол

Левомицетин 0,5 –1.0 х 4 раза сутки

# Механизмы действия антибактериальных препаратов



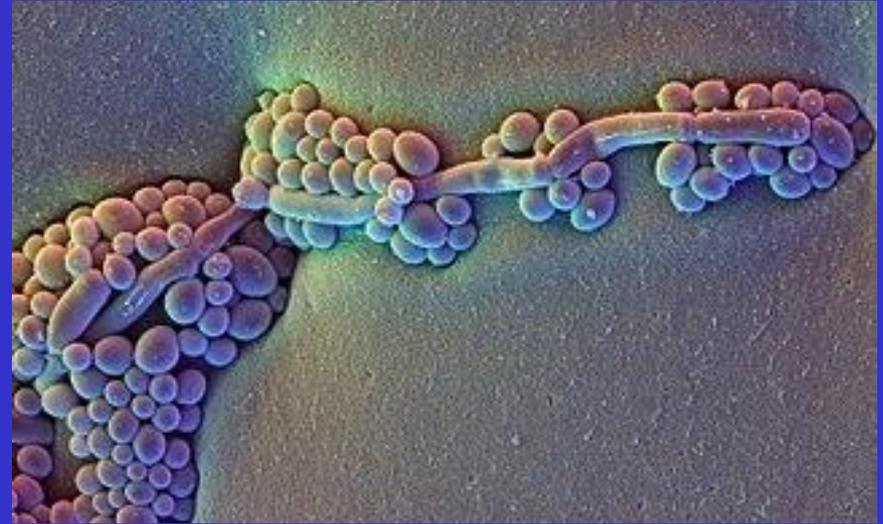




# Возбудители микозов у человека

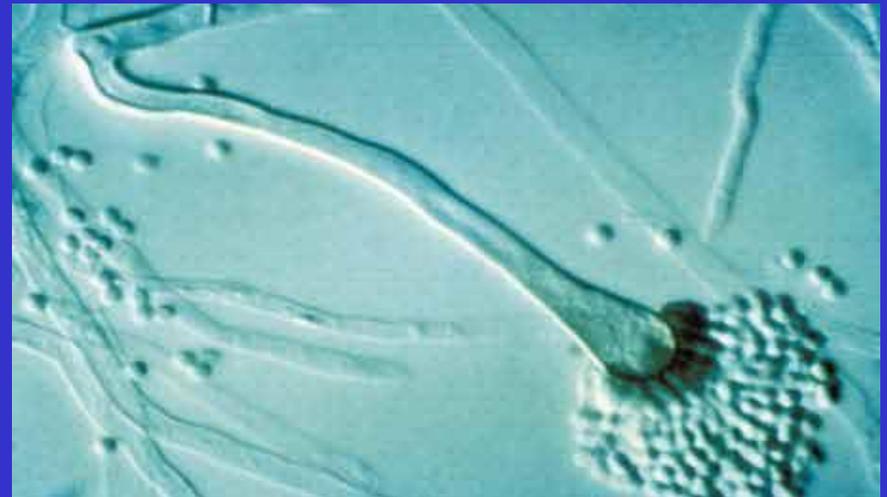
## Дрожжеподобные

- *Candida spp.*,
- *Criptococcus spp.*

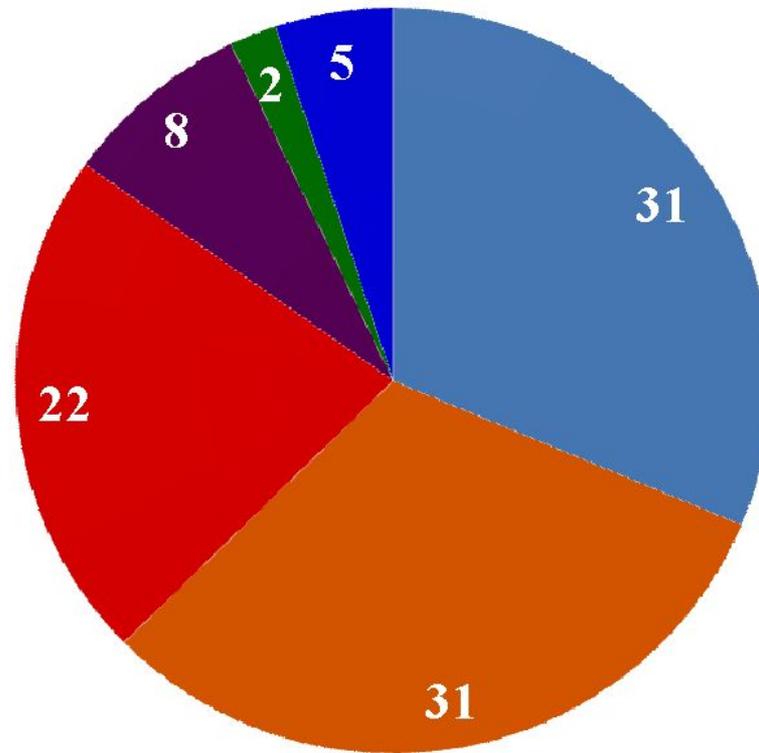


## Плесневые

- *Aspergillus spp.*,
- *Penicillium spp.*,
- *Mucor spp.*



# Частота кандидемии у пациентов высокого риска

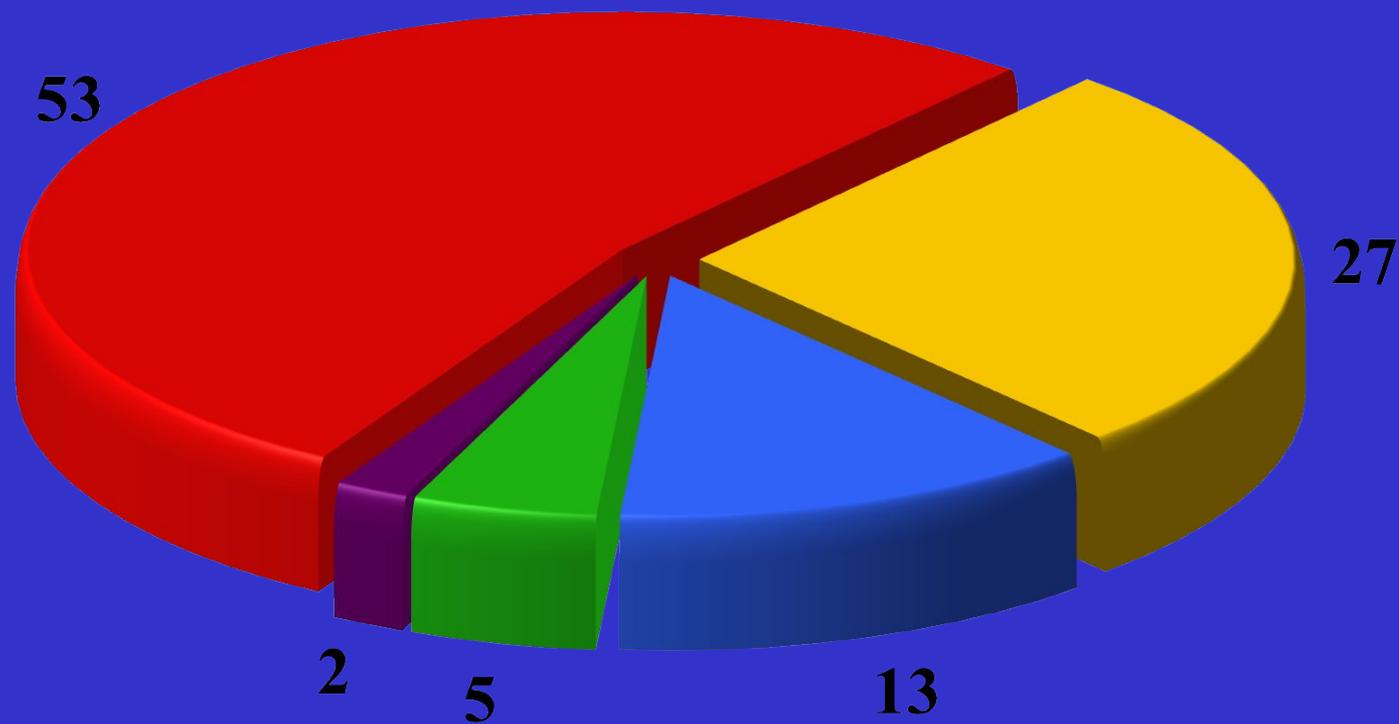


**ICU: 32%**

■ Терапия ■ Хирургия ■ Хир ОРИТ ■ Тер ОРИТ ■ PICU ■ Другие

# Инвазивный кандидоз в Санкт-Петербурге

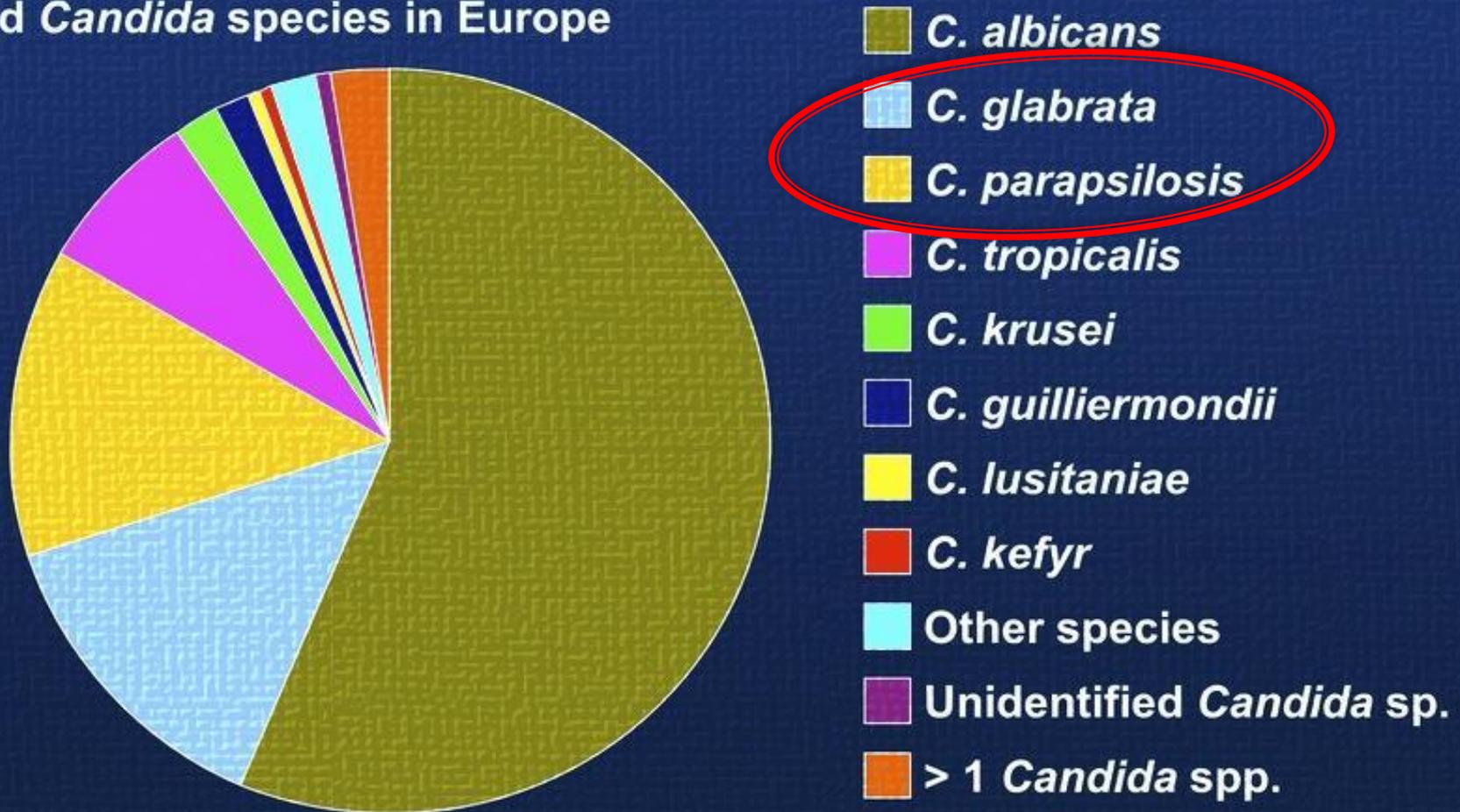
(n=250)



■ Хирургическая ОРИТ   ■ Гематология   ■ Терпевшая ОРИТ   ■ Гемодиализ   ■ Прочие

# Видовое представительство *Candida* в ОРИТ Европейских стран

*C. glabrata* is now the second most commonly isolated *Candida* species in Europe

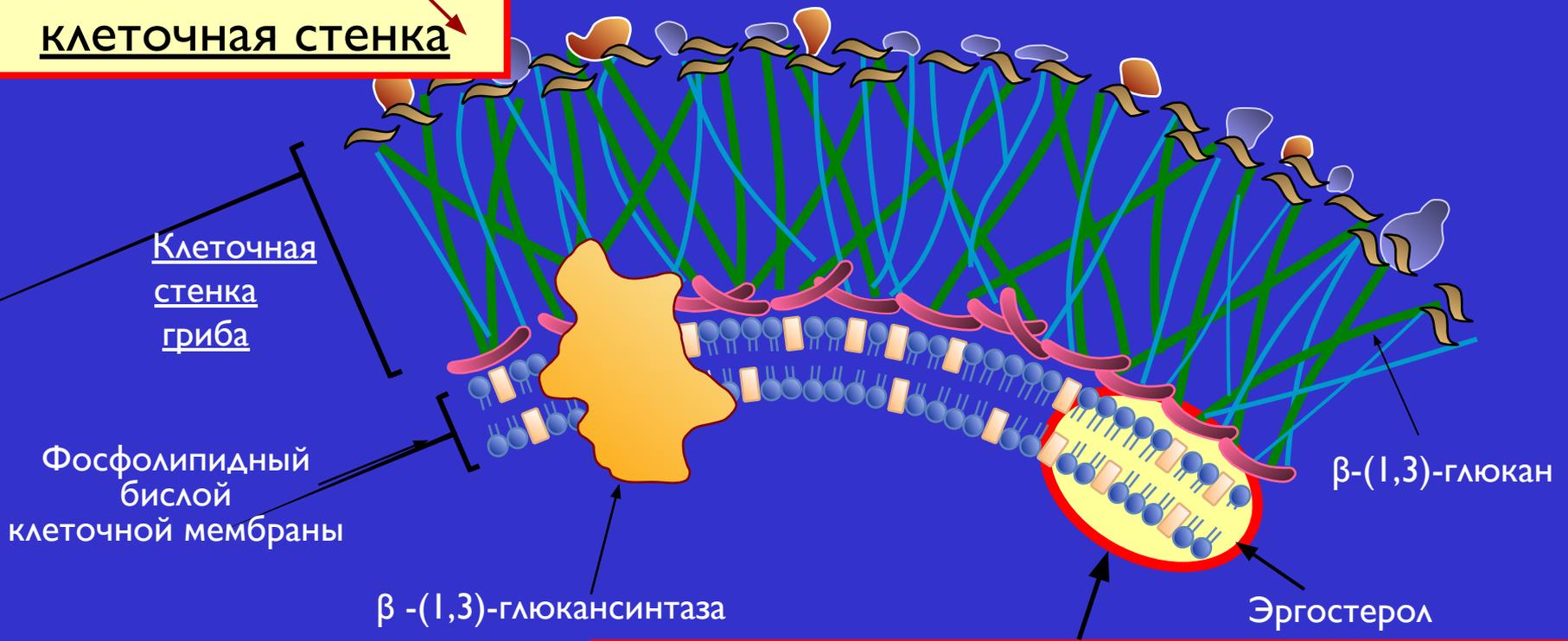


## АНТИМИКОТИКИ: КЛАССЫ

- **Амфотерицин В:** клеточная мембрана: связь с эргостеролом
- **Азолы:** клеточная мембрана: угнетение синтеза эргостерола
- **Флуцитозин:** нарушение синтеза белка грибковой клетки
- **Эхинокандины:** наружная клеточная стенка гриба: нарушение синтеза глюкана

# Мишени воздействия антимикотических препаратов

Мишень  
эхинокандинов —  
клеточная стенка



Традиционная мишень — клеточная  
мембрана<sup>1</sup>

1. Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ. Clinical pharmacology of antifungal agents: A comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol* 1998;30:343-500.

# Эхинокандины

Каспофунгин 70 мг □ 50 мг\сутки

Микафунгин 100мг\сутки

Анидулафунгин – 200мг □ 100 мг\сутки

## Азолы

Вориканозол – 6-4мг\кг\сутки

Флуконазол – 800мг\сутки

# Цель назначения антимикотиков

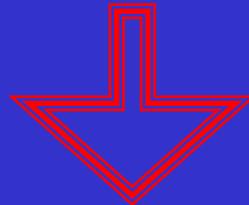


2011 EFISG рекомендации :  
Терапия первой линии в ОРИТ при подозрении  
кандидемии

*Эхинокандины*

**Caspofungin**  
Micafungin  
Anidulafungin

Широкий спектр активности, фунгицидные,  
клинически эффективные, безопасные



**Step-down терапия**

*Азолы*

Fluconazole  
Voriconazole

# Шкала прогнозирования кандидоза (Candida score)

ICU >7d (1699 patients, 73 ICUs, Spain; 1107 patients, 36 ICUs, Spain, France, Argentina)

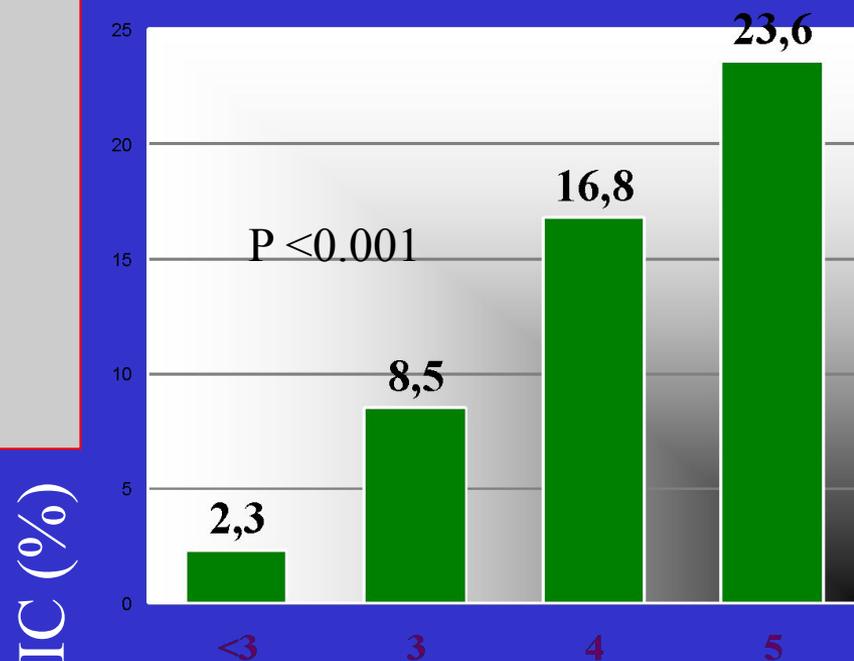
## Candida score (CS): переменные

- Хирургическое вмешательство (x1)
- Полное парентеральное питание (x1)
- Мультифокальная колонизация (x1)
- Тяжёлый сепсис (x2)

Assess utility of CS for discriminating colonization vs IC :

- AU ROC curve CS $\geq$ 3: 0.774
- Sens: 77.6%, Spec: 66.2%
- PPV: 13.8; NPV: 97.7

Score = 3  
Sensitivity : 61%  
Specificity : 86%



# Противовирусные препараты

- Противогриппозные
- Противогерпетические
- Противцитомегаловирусные
- Расширенного спектра
- Антиретровирусные

# Противогриппозные препараты

Наименование	Препараты	Направленность действия на вирус гриппа
Блокаторы М-2каналов	Амантадин Римантадин	А
Ингибиторы нейроминидазы	Оселтамивир Занамивир	А и В
Ингибиторы «слияния»	Арбидол	А и В, H5N1, H3N2, H1N1
Другие	Ингаверин	А и В, H5N1, H3N2, H1N1

# Противовирусные препараты

Группа	МНН	Торговые названия в РФ
Противогерпетические	Ацикловир Валацикловир Фамцикловир	Зовиракс Валтрекс Фамвир
Противоцитомегаловирусные	Ганцикловир Валганцикловир	Цимевен Вальцит

# Клиническое применение антимикробных препаратов: современные подходы

# Вопросы

- Доказано присутствие инфекции или существуют весомые основания для её наличия
- Локализация инфекции
- Препарат для стартовой терапии
- Предполагаемая длительность назначения

Антибиотик – не антипиретик, не зонтик и не страховой полис !

# Назначение антибиотиков

- Не предупреждает развитие пневмонии у больных на ИВЛ
- Не предупреждает развитие пневмонии у больных с нарушенным сознанием без ИВЛ
- Не предупреждает присоединение бактериальных инфекций на фоне вирусных
- Не влияет на течение острой печёночной недостаточности

# Синдром СВР



Инфекции

Бактериемия

бактерии

вирусы

паразиты

другие

Сепсис

Панкреатит

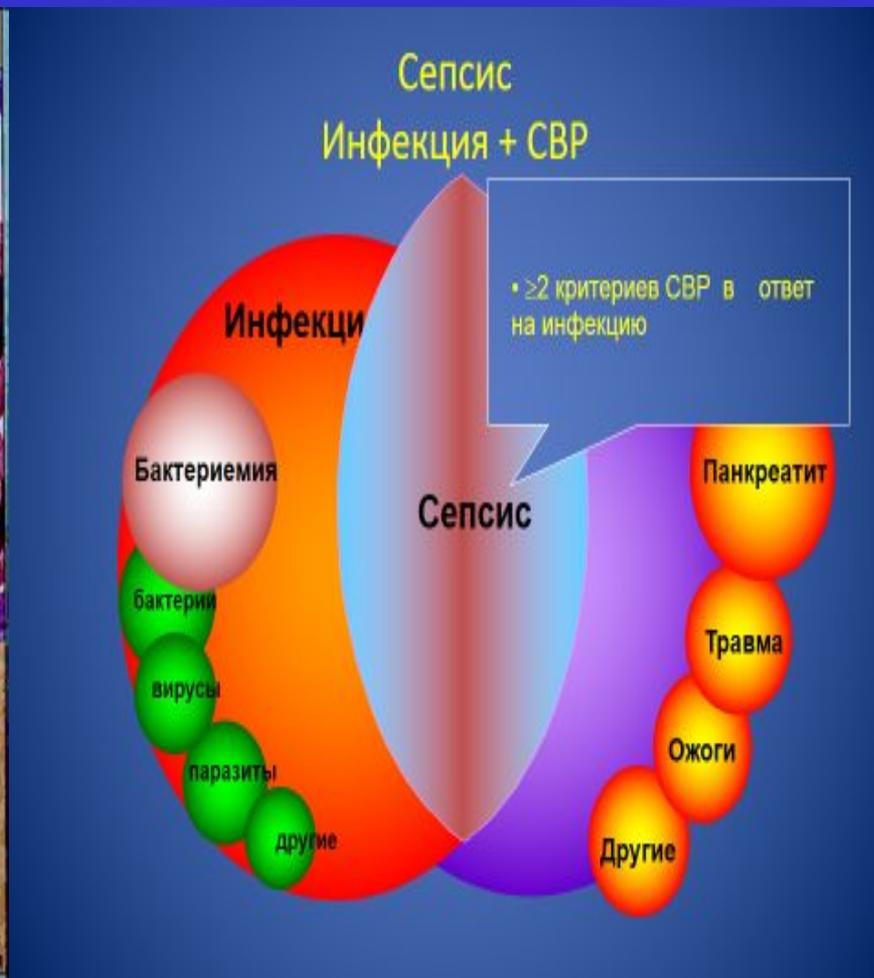
Травма

Ожоги

Другие

• ≥2 критериев СВР в ответ на инфекцию

# Концепция системной воспалительной реакции



# Запуск системной воспалительной реакции при повреждении

## Инфекция

Взаимодействие Молекулярных Паттернов Патогенов с патоген-распознающими рецепторами

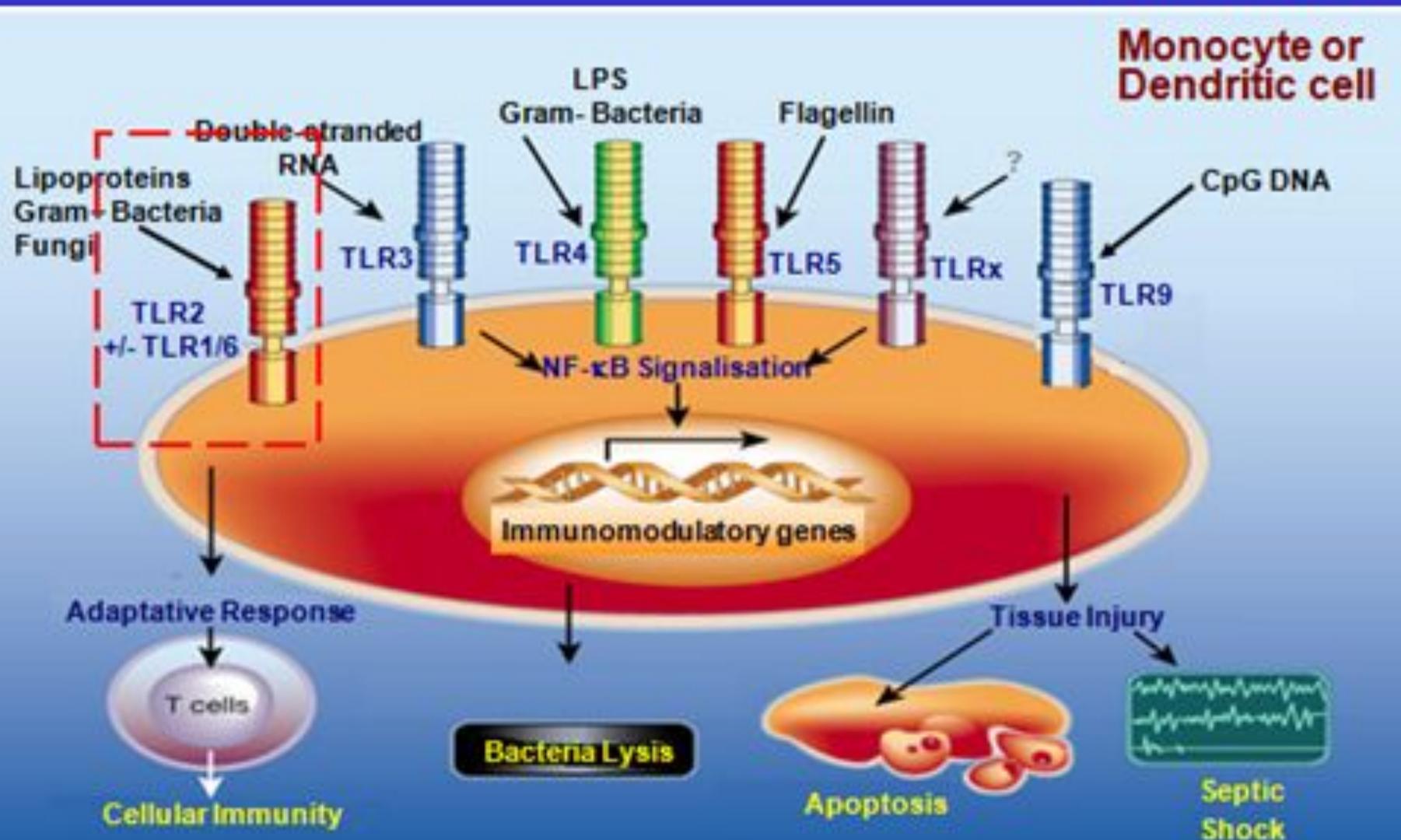
*Мембранные TLR, цитоплазматические NOD белки, растворимые рецепторы*

## Асептическое воспаление

Взаимодействие Молекул Ассоциированных с повреждением тканей с патоген-распознающими рецепторами

*HMGB1, HSP- белок теплового шока и др.*

# Детекция повреждения

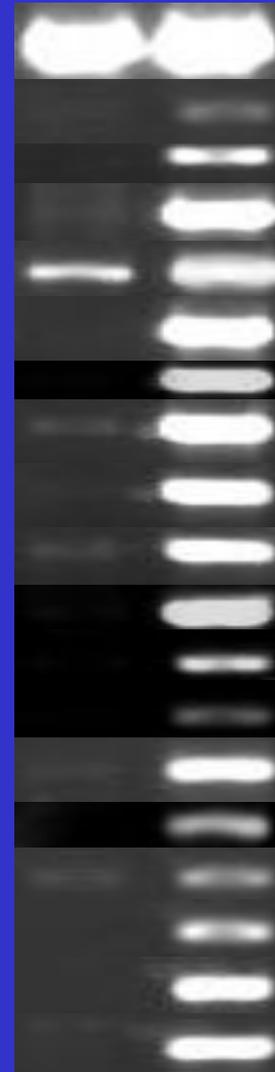


# «Гормокины»

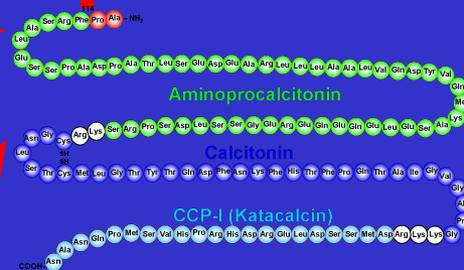
## Гормоны, экспрессируемые как цитокины

Контроль Сепсис

Щит. железа  
Лейкоциты  
Макрофаги  
Селезенка  
Легкие  
Печень  
Почки  
Надпочечники  
Головной мозг  
Спинной мозг  
Подж. железа  
Желудок  
Тонкий кишечник  
Толстый кишечник  
Сердце  
Мышцы  
Кожа  
Жировая ткань  
Яички



проКТ



# Уровень ПКТ не повышается

- При генерализованных формах туберкулёза
- При тяжёлых вирусных инфекциях
- При злокачественных новообразованиях

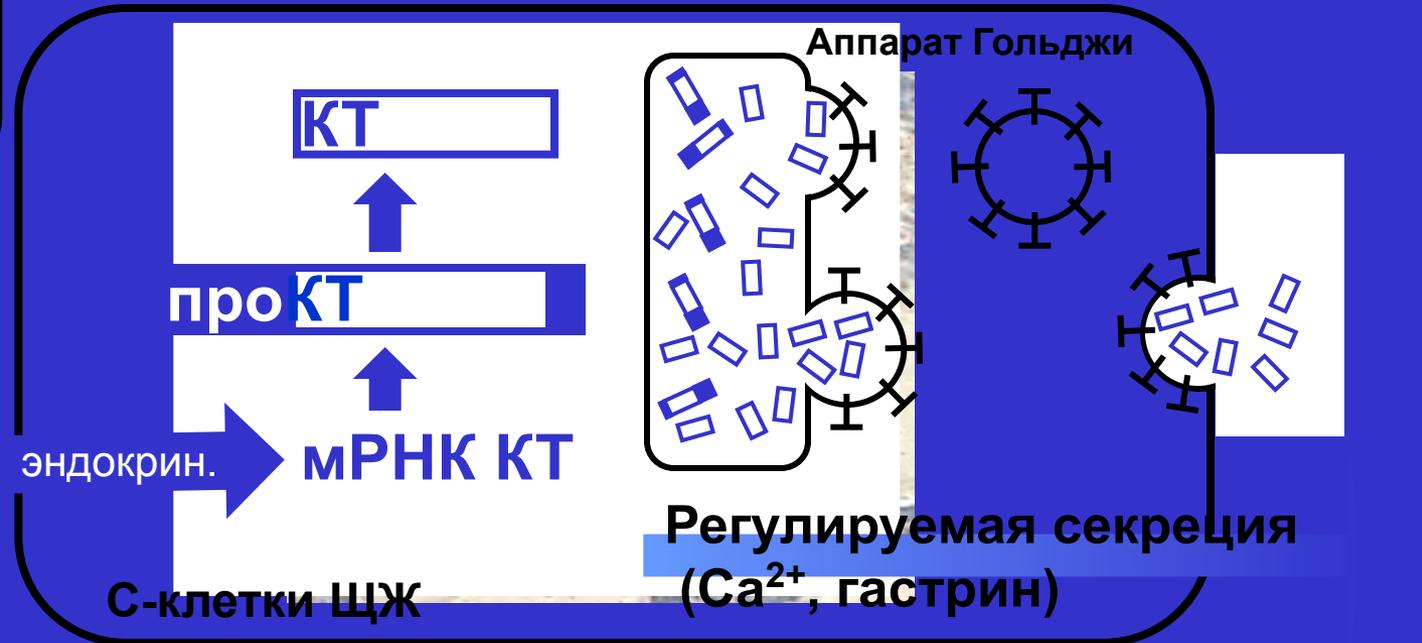
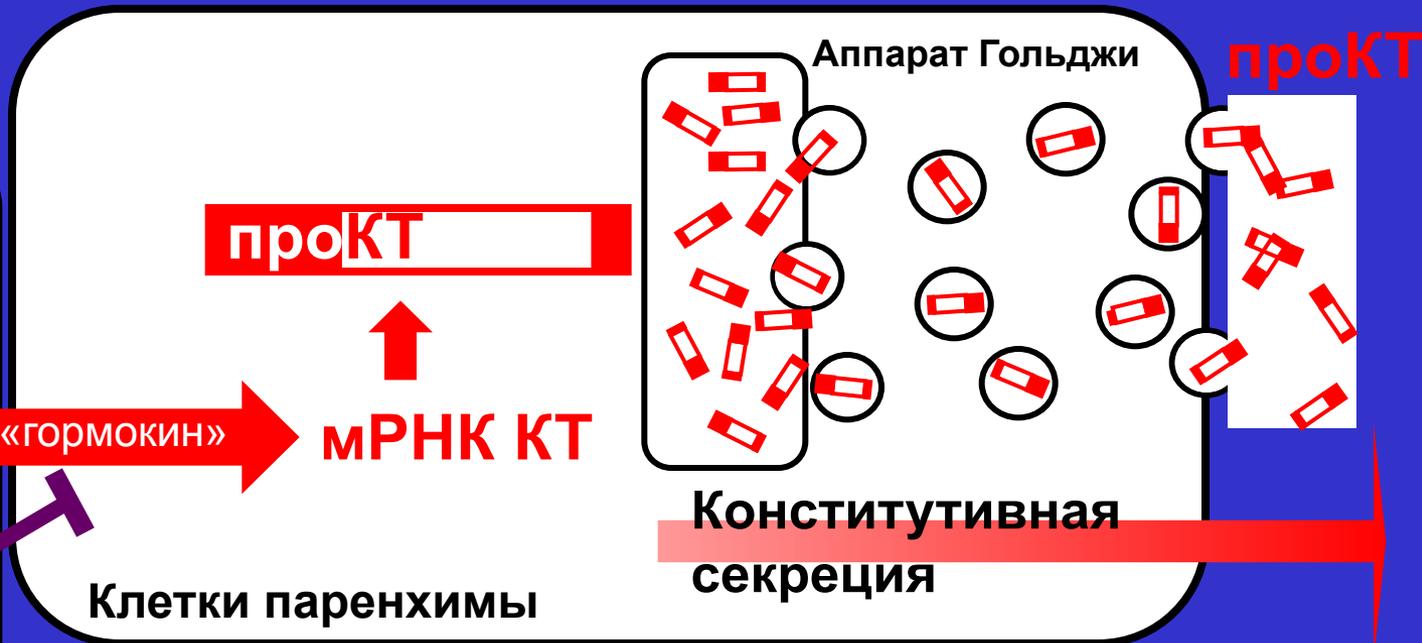
Воспалительный ответ макроорганизма

бактериальная инфекция, эндотоксин

ИЛ-1 $\beta$   
ФНО- $\alpha$

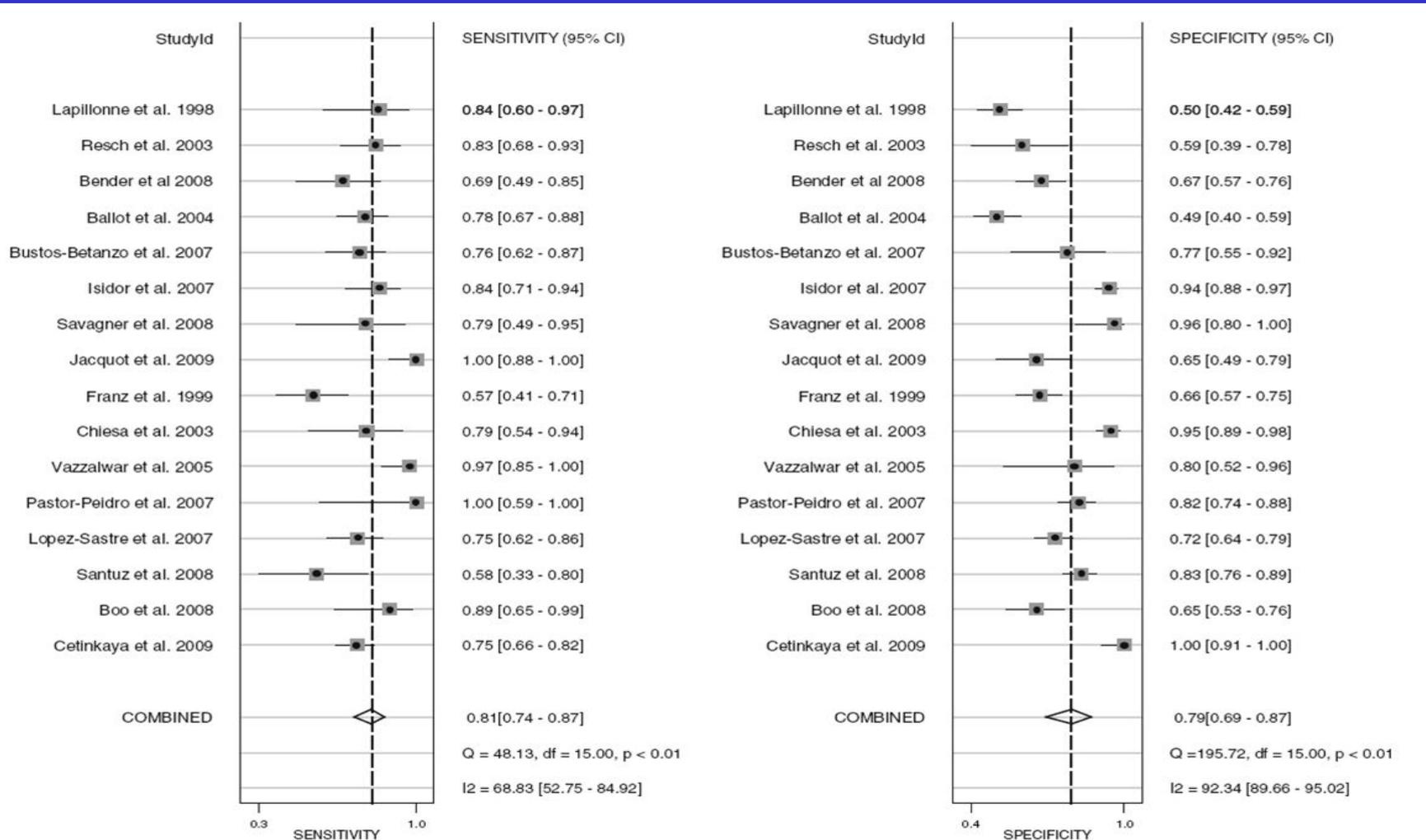
ИФН- $\gamma$

вирусная инфекция



# Информационная ценность ПКТ для диагностики неонатального сепсиса

*Vouloumanou et al. Intensive Care Med 2011; 37: 747-62*



# Влияние возраста гестации на неспецифическое повышение уровня Прокальцитонина

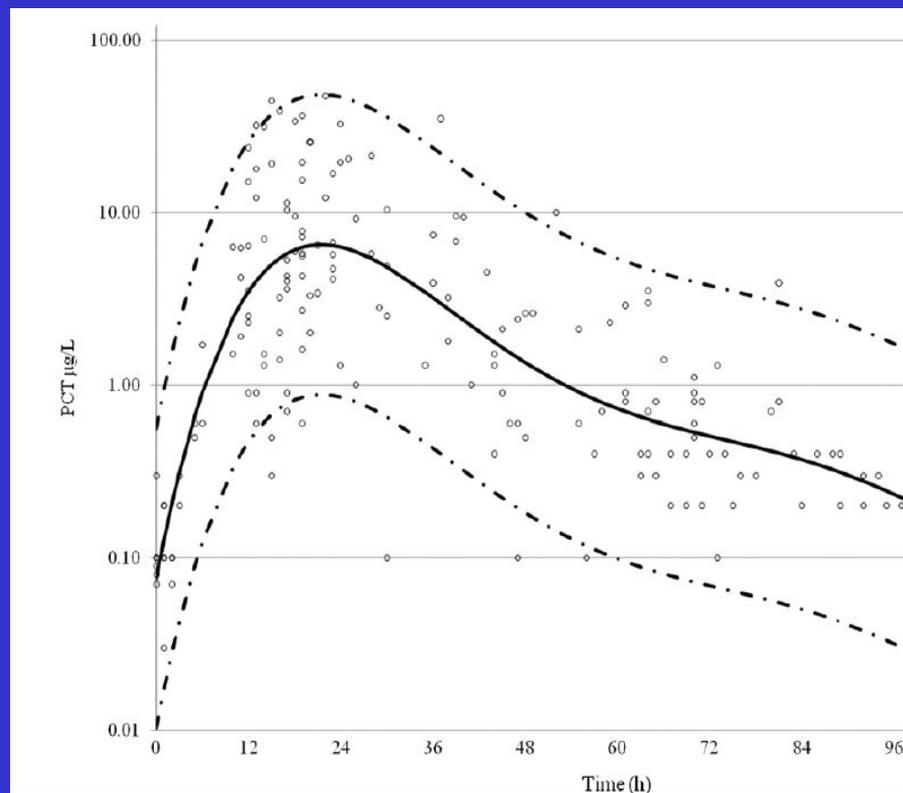
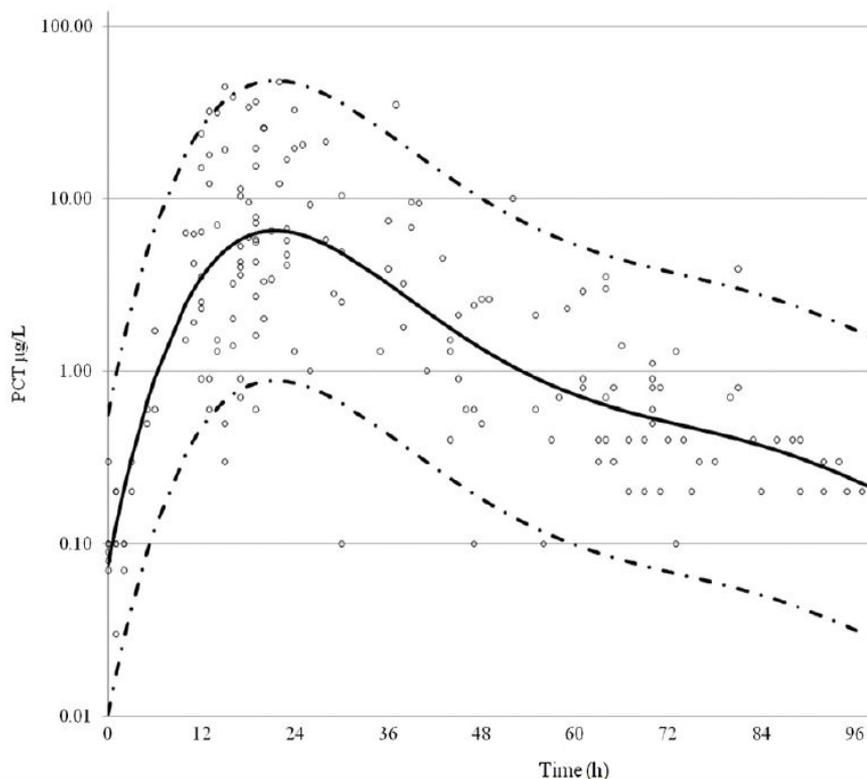
*Chiesa et al., Clin Chim Acta 2011; 412: 1053-9*

Рожденные в срок(N=221)  
Возраст гестации 38 недель  
Вес при рождении 3178 г

ПКТ □ 2,9(0,4-18,7) – 24 часа □  
0,3(0,04 – 1,8) – 80 часов

Преждевременные роды(N=200)  
Возраст гестации 34 недели  
Вес при рождении 2286 г

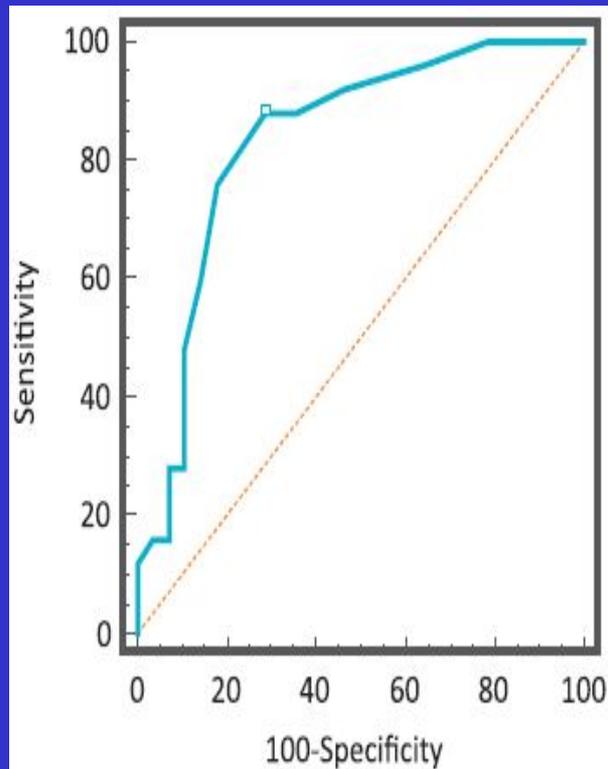
ПКТ □ 6,5(0,9 – 48,4) □  
0,1(0,01 -0,8) – 120 часов



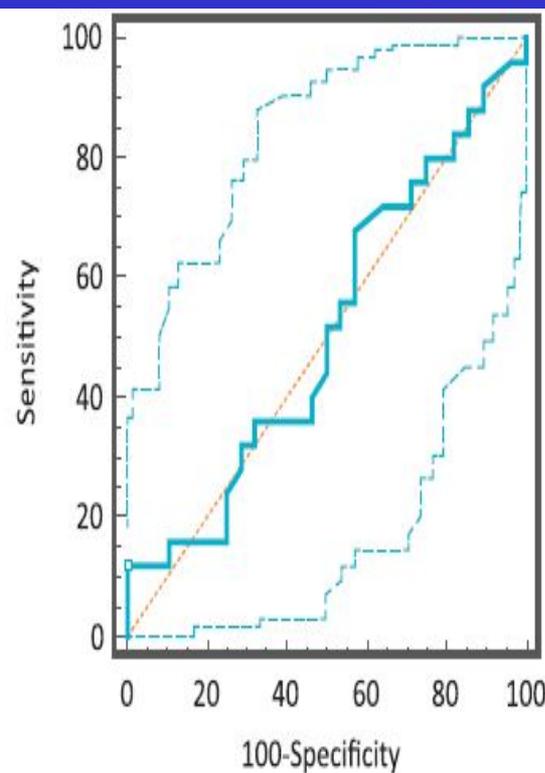
# Диагностика позднего сепсиса новорожденных

Прогностические значения показателей при диагностике позднего сепсиса у новорожденных с очень низким весом (n=53, с клинически доказанным сепсисом)

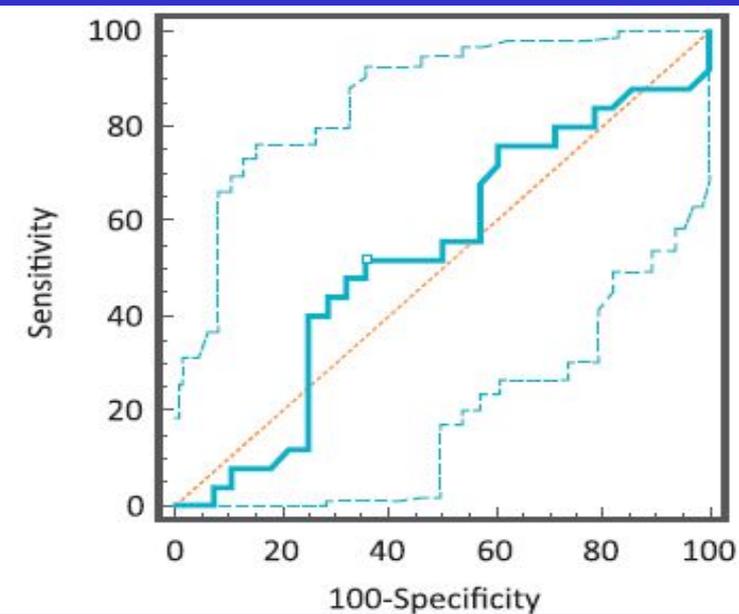
РСТ



CRP



Лейкоциты



Bustos et al., Rev Chilena Infectol 2012; 29: 511-516

# Рекомендации по периоперационной антибиотикопрофилактике

- *Waddell T., Rotstein O. Antimicrobial prophylaxis in surgery. Canad Med Assoc J 1994; 151:925-931*
- *Antimicrobiol prophylaxis in surgery. Med Letter Drugs Ther 2001;43:92-97*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN)*  
<http://www.sign.ac.uk/gudelines/fulltext/45/index.html>

*В.Д.Фёдоров, В.Г.Плешков, Л.С.Страчунский и др.*

*Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии. Пособие для врачей. КМАХ 2004;2:186-192*

# Патогенез ИОХВ

Доза бактериальной контаминации



Резистентность организма

## 1. Эндогенные источники

(кожа, слизистые оболочки, полые органы, хр.очаги инфекции)

## 2. Экзогенные источники

(персонал, воздух, инструменты)

## Современная концепция периоперационной антибиотикопрофилактики

- Микробная контаминация раны является неизбежной
- Эффективная концентрация АБП должна сохраняться в операционной ране на протяжении всей операции
- Введение антибиотика после окончания операции не сопровождается снижением частоты раневых инфекций
- Назначение АБП более 24 часов после операции не повышает её эффективность



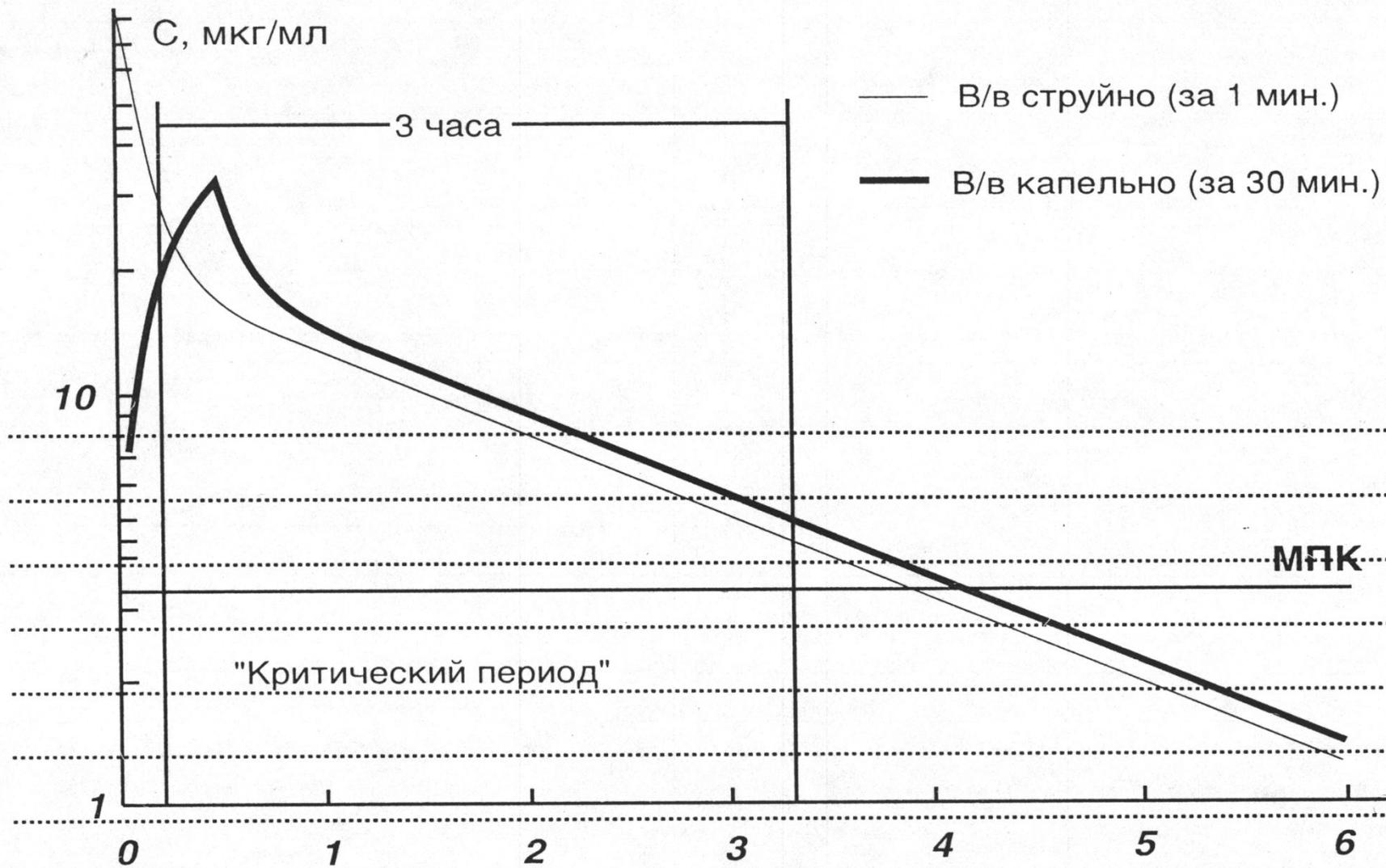


Рис. 1

*“Критический” период периоперационной профилактики и концентрации при различных способах введения.*

# Рекомендуемые препараты

- Цефазолин –2,0
- Амоксициллин\клавуланат – 1,2  
( аугментин, амоксиклав)
- Амоксициллин\сульбактам – 1,5
- Ампициллин\сульбактам – 1,5
- Цефуроксим -1,5
- Метронидазол -0,5
- Клиндамицин или линкомицин -0,6

# ОПЕРАЦИИ НА ЖЕЛУДКЕ

## Антибиотикопрофилактика

### Актуальные микрорганизмы:

- Стафилококки
- Кишечная палочка
- Стрептококки
- Анаэробы

- Одна доза цефазолина и цефуросима
- Одна доза амоксициллин/клавулана та (*амоксиклав, аугментин*)

ИЛИ

амоксициллина\сульбактама (*трифамокса*)

# ОБОДОЧНАЯ И ПРЯМАЯ КИШКА

## Антибиотикопрофилактика

### Актуальные микрорганизмы:

- Факультативно-анаэробные бактерии
- Анаэробные грамотрицательные бактерии
- Другие анаэробы
- цефуроксим + метронидазол
- амоксициллин\сульбактам
- амоксициллин/клавулат
- предварительная пероральная деконтаминация кишечника

# АПЕНДЕКТОМИЯ

## антибиотикопрофилактика

- Актуальные микроорганизмы:
- Кишечная палочка
- Другие энтеробактерии
- Анаэробы
- Проводится в отсутствии перитонита
- цефуроксим + метронидазол
- амоксициллин\сульбактам
- амоксициллин/клавулат

# Лапаротомическая холецистэктомия

Снижение ИОХВ с 27% до 4%

*S.Chetlin et al. Arch. Surg 1973; 107:309-322*

с 28% до 0

*M.Cainzos Surg Gynecol Obstet 1985; 160:27-32*

С 20% до 7%

*M.Keighly et al. Br J Surg 1976;63:528 - 531*

# Мета-анализ

*W.Meijer et al. Br J Surg 1990;77:283-290*

**42 РКИ включивших 4129 больных**

15%(3 – 47%) vs 9%(7 – 11%)

- Эффективность одной дозы эквивалентна многодозовому режиму
- Эффект цефалоспоринов 1-го поколения сравним с цефалоспоридами 2-й и 3-й генерации

# Лапаротомическая холецистэктомия

*Периоперационная антибиотикопрофилактика  
снижает риск инфекционных осложнений со  
стороны операционной раны*

# Лапароскопическая холецистэктомия

The absent role of prophylactic antibiotic in **low-risk patients** undergoing laparoscopic cholecystectomy

*K.J.Dobay et al. American surgeon 1999;65:226-228*

*Развитие ИОХВ коррелировало с возрастом( $p < 0,005$ ); длительностью операции( $p < 0,03$ ); тяжёлой хронической патологией( $p < 0,04$ ), предшествующими операциями на желчных путях( $p < 0,012$ )*

# Лапароскопическая холецистэктомия

## Повышенный риск ИОХВ

*Возраст старше 70 лет*

*Механическая желтуха*

*Диабет*

*Ожирение*

# Лапароскопическая холецистэктомия

*Периоперационная антибиотикопрофилактика  
необходима только у пациентов с повышенным  
риском ИОХВ*

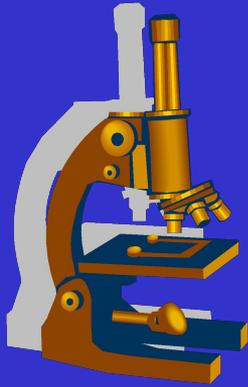
# Минилапаротомная ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ

**Нет данных**

# КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ

## антибиотикопрофилактика

- Актуальные микроорганизмы:



- Одна доза цефалоспорины I или II поколения
- Одна доза амоксициллин/клавуланата
- После пересечения пуповины

# КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ

## антибиотикопрофилактика

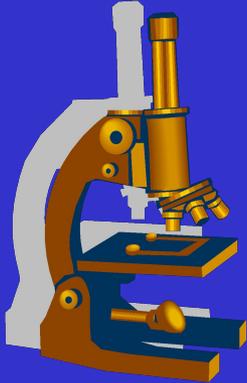
Анализ 277 работ (1966 – 2008)

- введение АБП до разреза или добавление метронидазола или азитромицина к цефазолину после пересечения пуповины снижает число инфекционных осложнений на 50% в сравнении со стандартной тактикой
- Безопасность новорожденного ?

*L. Barclay Obstet Gynecol 2009; 113:675-682*

# ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ДРУГИЕ ВНУТРИМАТОЧНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА антибиотикопрфилактика

- **Актуальные  
микроорганизмы:**



- **Одна доза  
цефалоспорины 1 или II  
поколения+  
метронидазол**
- **Одна доза  
амоксциллин/клавула  
ната**

# ГИСТЕРЭКТОМИЯ

## антибиотикопрофилактика

### Актуальные микроорганизмы:

- Неклостридиальные анаэробы
- Энтерококки
- Энтеробактерии
- Одна доза цефалоспорины 1 или II поколения+ метронидазол
- Одна доза амоксициллин/клавулатата

# Нейрохирургия

Актуальные  
микробактерии:

Факультативно-анаэробные  
бактерии

- Цефазолин

# Абдоминальная травма

*EAST Practice management guidelines work group*

Ко - амоксиклав - 1,2 или

Ампициллин\сульбактам - 1,5 или

Амоксициллин\сульбактам – 1,5 или

Цефтриаксон 2,0 + метронидазол 1,5

в течение 24 часов

# Открытый перелом

*EAST Practice management guidelines work group*

## Классификация

**1 степень** – открытый перелом с чистой кожной раной длиной до 1 см

**2 степень** - открытый перелом длиной более 1 см, без размятия и отрыва тканей

**3 степень** - открытый перелом с массивным размятием тканей или травматическая ампутация

# Открытый перелом

*EAST Practice management guidelines work group*

## Антибиотикопрофилактика в течение 24 часов

1 и 2-я степень АБГ активные в отношении грам(+)

цефазолин или цефуросим

3-я степень – АБГ активные в отношении грам(+) и грам  
(-)

цефтриаксон или цефотаксим

Антибиотикопрофилактика эффективна не при любой  
хирургии

Bowater Ann Surg 2009; 249:551-556

# Комплексный подход

ABC = Нормотермия + кислород + инфузия

ABCD = Нормотермия + кислород + инфузия+АБТ

*P. Dellinger et al. Inf Control Hospital Epidemiol 2008;29:51-61*

# Интраоперационная гипероксия

## Мета-анализ

80% кислород

Снижение риска инфекционных осложнений( в  
наибольшей степени при колоректальных операциях)  
на 25,3%

*M.Qadan et al. Arch Surg 2009; 144: 359 -366*

# Нормотермия

Поддержание нормотермии в интраоперационном периоде снижает риск инфекционных осложнений

*Melling Lancet 2001*

# WarmTouch

Конвекционная система обогрева.

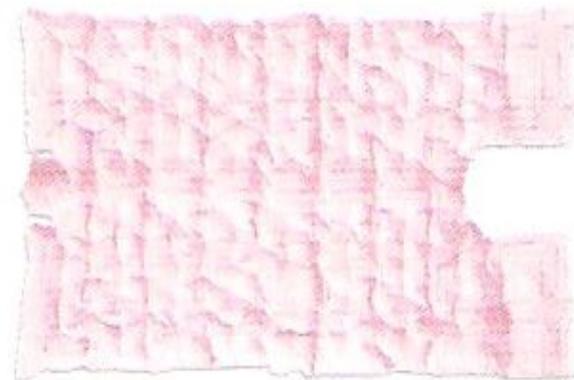
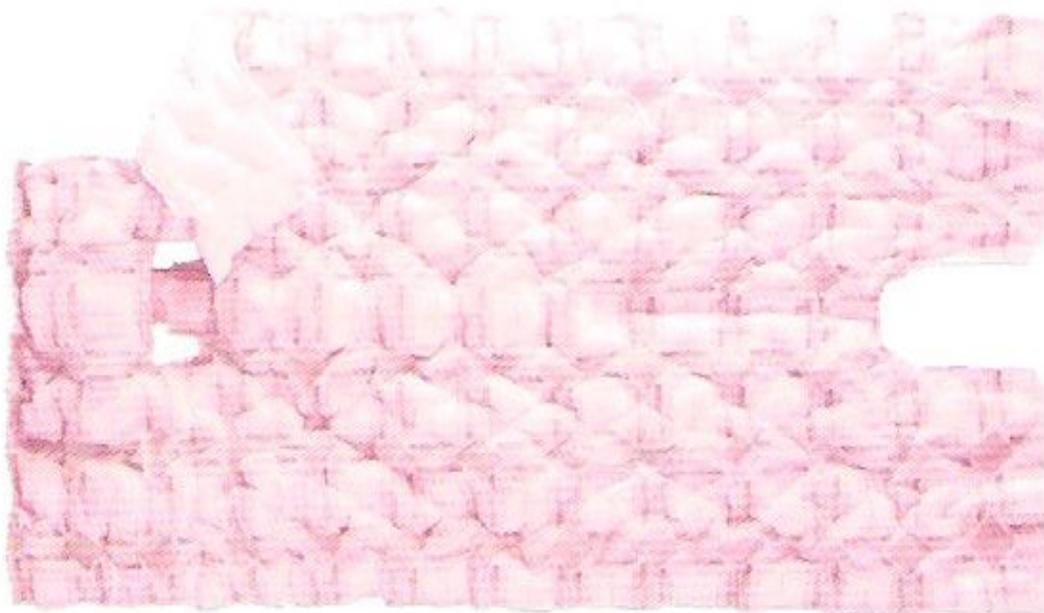


Тележка



Функциональная кровать

# Согревающие одеяла *CareDrape* & *CareQuilt*



# Контроль гликемии

Значим для операций на сердце и крупных сосудах

*P. Dellinger et al. Inf Control Hospital Epidemiol 2008;29:51-61*

# Нет доказательных данных

- Панкреато - гастродуоденальная резекция
- Экстирпация пищевода с пластикой
- Цистэктомия с ортотопической реконструкцией мочевого пузыря

### Дыхательные пути:

- 1) слизь
- 2) реснитчатый эпителий
- 3) иммуноглобулины
- 4) фагоцитоз

### Глаза:

- 1) слезная жидкость
- 2) лизоцим

### Кожа:

- 1) анатомические барьеры
- 2) секрет потовых и сальных желез
- 3) антимикробные секреты, лактат, жирные кислоты
- 4) кислая среда
- 5) нормальная микрофлора

### Пищеварительный тракт:

- 1) кислая среда желудка
- 2) щелочная среда кишечника
- 3) нормальная микрофлора
- 4) механическое движение
- 5) ферменты
- 6) лизоцим
- 7) бактериоцины

### Урогенитальный тракт:

- 1) ток мочи
- 2) кислая среда
- 3) лизоцим
- 4) вагинальный лактат

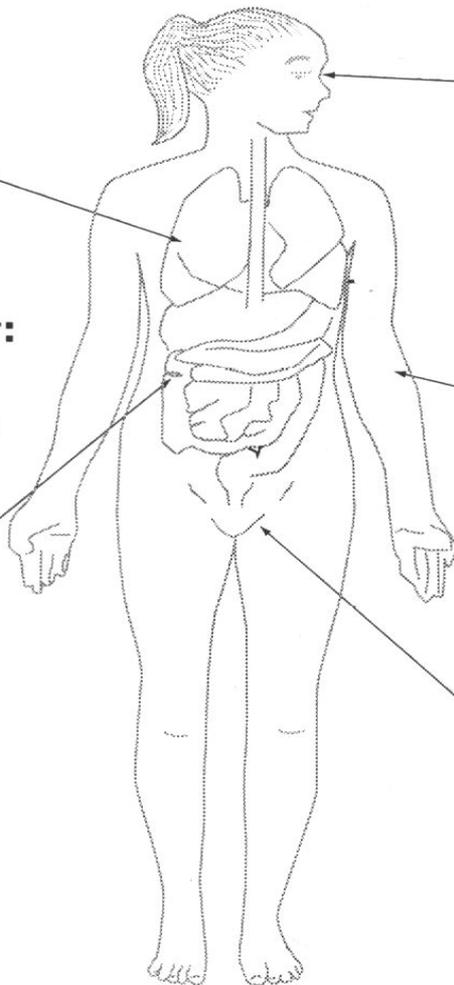


Рис. 2. Факторы защиты частей организма человека, связанных с внешней средой

# Постулаты антибиотикотерапии

Адекватный препарат, в нужное  
время, на минимально достаточный  
срок

# Антибактериальная терапия сепсиса

*Рекомендации SSC-2008*

Начать в\в АБТ в течение 1-го часа: при  
сепсисе и септическом шоке

*P.Dellinger et al. Crit Care Med 2008; 36(1):296-327*

## Роль времени старта адекватной антимикробной терапии при септическом шоке

База данных – 2731 пациент с септическим шоком  
1989 – 2004гг

1-й час \ 2-й час от развития шока – ОШ = 1.67(1.1 - 2.5)

Повышение риска смерти на 12% от исходного с  
каждым часом, к 36 часа ОШ=92,5 (44,9 – 190,5)

Рост летальности происходит вне зависимости от  
этиологии сепсиса, локализации первичного очага

*A. Kumar et al. Crit Care Med 2006; 34:1589*

# Принципы выбора эмпирической АБТ

1. Место возникновения инфекции
2. Локализация инфекционного процесса
3. Тяжесть состояния

# Внебольничная инфекция

Локализация очага	Этиология	Схема эмпирической АБТ
Брюшная полость, малый таз, матка	Энтеробактерии, неклостридиальные анаэробы, грам(+)	Ингибитор-защищённые пенициллины (тиментин, тазоцин ) Эртапенем Цефоперазон\сульбактам Моксифлоксацин ЦС-3-4 + метронидазол

# Внебольничная инфекция

Локализация очага	Этиология	Схема эмпирической АБТ
МВП	<i>80-85% E.Coli</i>	ЦС-3-4, Ципрофлоксацин Левифлоксацин Моксифлоксацин Эртапенем

# Инфекции нижних дыхательных путей ТРАХЕОБРОНХИТ без ХОБЛ в анамнезе

## Показания для АБТ

- Т тела более 38 °
- Экспекторация гнойной мокроты

## Схемы АБТ

- Амоксициллин 0,5 x 3p
- Ко-амоксиклав 1,0 x 2p

## ЭТИОЛОГИЯ

- *Пневмококк*
- *Моракселла*
- *Гемофильная палочка*

# Инфекции нижних дыхательных путей ТРАХЕОБРОНХИТ с ХОБЛ в анамнезе

## Показания для АБТ

- Увеличение объёма и гнойности экспекторированной мокроты

## Схемы АБТ

- Ко-амоксиклав 1,0 x 2p
- Ципрофлоксацин 0,5 x 2-3 раза\сутки

## ЭТИОЛОГИЯ

- *Пневмококк*
- *Моракселла*
- *Гемофильная палочка*
- *Синегнойная палочка*

# Инфекции нижних дыхательных путей ПНЕВМОНИЯ (не тяжёлое течение)

## Показания для АБТ

- Диагноз

## ЭТИОЛОГИЯ

- Пневмококк
- Моракселла
- Гемофильная палочка

## Схемы АБТ

- Амоксициллин 1.0 x 3p
- Амоксиклав 1,0 x 2 раза
- Моксифлоксацин (авелокс)  
0,4 x 1 раз\сутки
- Левофлоксацин  
0,5 x 2p\сутки
- Цефтриаксон  
2,0 x 1 раз\сутки в\в, в\м

# Внебольничная пневмония, тяжёлое течение

Локализация очага	Этиология	Схема эмпирической АБТ
Лёгкие	Пневмококк <i>Kl. Pneumoniae</i> Моракселла <i>S.aureus</i>	Левифлоксацин \ Моксифлоксацин +/- цефтриаксон Эртапенем Цефтриаксон\ цефотаксим + кларитромицин

# Внебольничная инфекция

Локализация очага	Этиология	Схема эмпирической АБТ
ЦНС Менингит Абсцесс	<i>Менингококк</i> <i>Пневмококк</i> <i>S. aureus</i>	-Цефтриаксон -Цефотаксим -Цефазолин +метронидазол

# Бактериальный менингит

- Воспаление мозговых оболочек, проявляющееся характерными клиническими симптомами и плеоцитозом ликвора
- Заболеваемость – 3\100тыс.
- **Этиология:**
- *N.meningitidis*- 60%; *S.pneumoniae* –30%;  
*H.influenzae* –10%; реже – листерии, стрептококки, стафилококки.

# Принципы АБТ

- Должна быть начата немедленно после установки диагноза
- Забор материала СМЖ, кровь до начала терапии
- Внутривенный путь введения и максимальные дозы

## Выбор эмпирической АБТ

Клиническая ситуация	Вероятный возбудитель	Схема АБТ
Возраст 0 –4 недели	<i>S.agalactiae</i> <i>E.coli</i> <i>L.monocytogenes</i>	Ампициллин +цефотаксим
4-12недель	<i>E.coli</i> <i>L.monocytogenes</i> <i>H.influenzae</i>	Ампициллин +цефотаксим
3месяца - 5лет	<i>H.influenzae</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i>	Ампициллин +хлорамфеникол, цефотаксим

# Выбор эмпирической АБТ

Клиническая ситуация	Вероятный возбудитель	Схема АБТ
Возраст 5-50лет	<i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i>	Ампициллин +хлорамфеникол, цефотаксим или Цефтриаксон
> 50лет	<i>E.coli</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i> <i>L.monocytogenes</i>	Ампициллин, цефотаксим или Цефтриаксон

## Режим дозирования АБТ

АБТ	Суточная доза	Интервал(час)
Пенициллин	18-24 млн	4
Ампициллин	12,0	4
Оксациллин	12,0	4
Цефотаксим	12,0	6
Цефтриаксон	4,0	12-24
Хлорамфени КОЛ	4,0	6

## Режим дозирования АБТ(дети)

АБТ	Суточная доза (до 1 месяца)	Суточная доза ( старше 1мес)
Пенициллин	100-200тыс\кг	200-300
Ампициллин	100-200тыс\кг	200-300
Цефепим		50мг\кг
Цефотаксим	100-200мг\кг	200мг\кг
Цефтриаксон		100мг\кг
Хлорамфени КОЛ	25-50мг\кг	100мг\кг

# Внебольничная инфекция

Локализация очага	Этиология	Схема эмпирической АБТ
Кожа и мягкие ткани, кости	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>	-Ингибитор-защищённые пенициллины (тиментин, тазоцин) Эртапенем -Цефазолин + \- метронидазол <i>Пенициллин + клиндамицин</i>

# Эрадикация *H. pylori*

Амоксициллин + метронидазол

Кларитромицин + метронидазол + ИПП

Кларитромицин + амоксициллин +ИПП

Схема должна определяться локальным фенотипом  
резистентности

*Aliment Pharmacol Ther 2007; 25(5):523*

Устойчивость *H. pylori* к АБП в Восточной Европе(СІD,  
2002)

К метронидазолу –37,9%; кларитромицину – 9,5%;  
амоксициллину-0,9%

# Эрадикация *H.pylori*

## Короткие курсы 5 дней

Амоксициллин + метронидазол + кларитромицин + ИПП

Амоксициллин + кларитромицин + метронидазол  
+ранитидин

Сравнимый эффект. Рекомендуется для пожилых, без  
язвенного анамнеза

*G.Treiber et al. Arch Int Med 2002;162:153*

# Госпитальные инфекции

Оптимальный выбор схемы АБТ определяется этиологической структурой возбудителей и фенотипом и устойчивости к АБП

Наиболее активными препаратами являются карбапенемы

# Госпитальная пневмония вне ОРИТ

## Варианты АБТ

Цефтриаксон 2,0\сутки(не предлеченные АБТ)

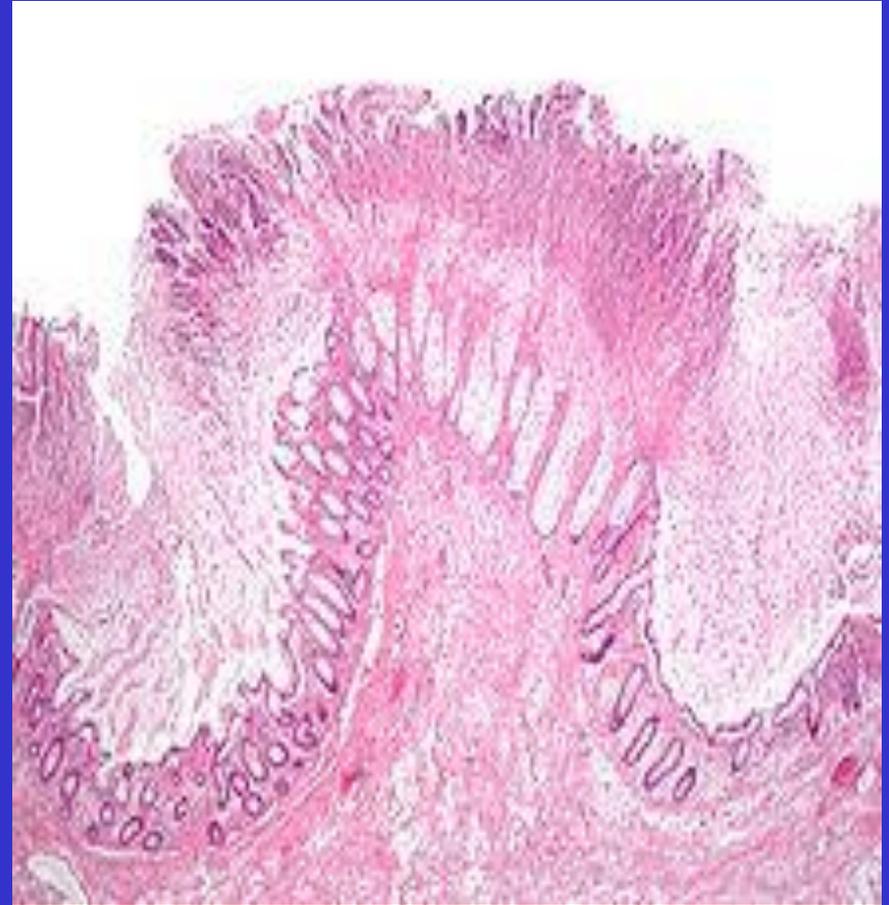
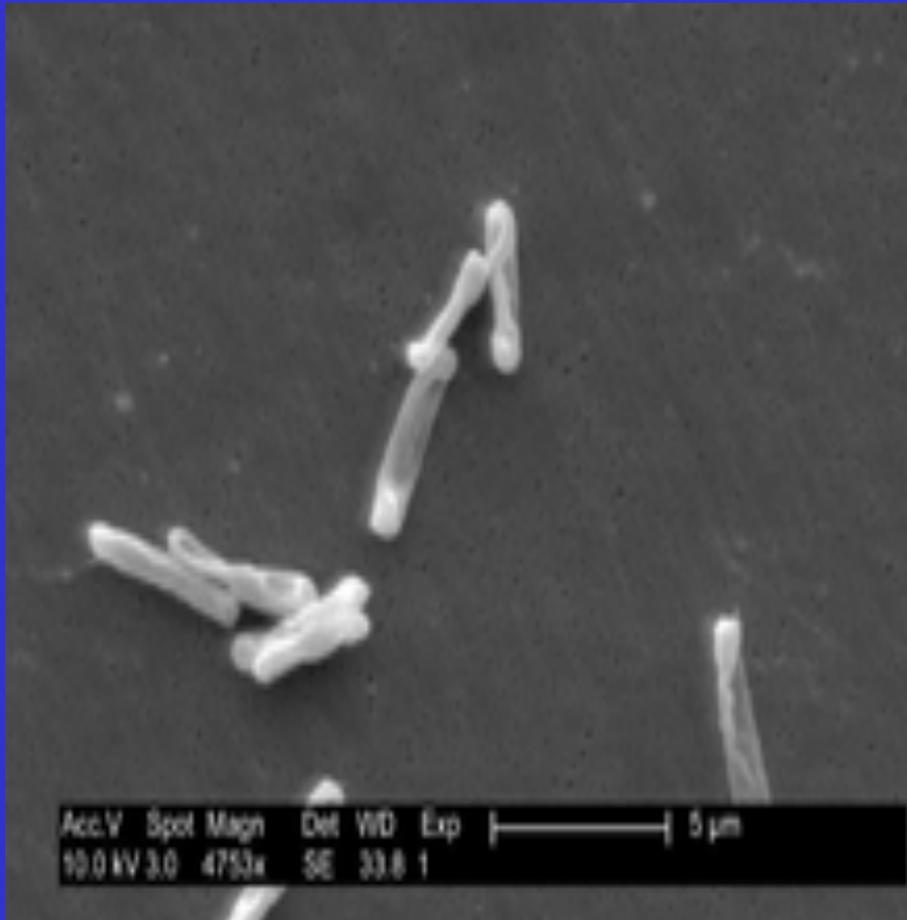
Цефепим 2.0 x 2 раза

Левифлоксацин 0,5 x 2 раза сутки

Эртапенем 1,0

Имипенем 0,5 -1,0 x 3 раза

# *C. difficile*



# Причины роста CDI

- Широкое распространение гипервирулентных штаммов (*ribotype 027*)
- Увеличение числа пациентов с факторами риска (*> 65 лет, иммунокомпрометация, полиморбилитет*)
- Увеличение потребления антибиотиков индуцирующих продукцию CD toxin (*quinolones, cephalosporins, aminopenicillin-β-lactamase inhibitors*)
- Дефекты инфекционного контроля
- Дефицит площадей для изоляции больных с CDI

1. Kuijper EJ et al. *Euro Surveill* 2008; 13

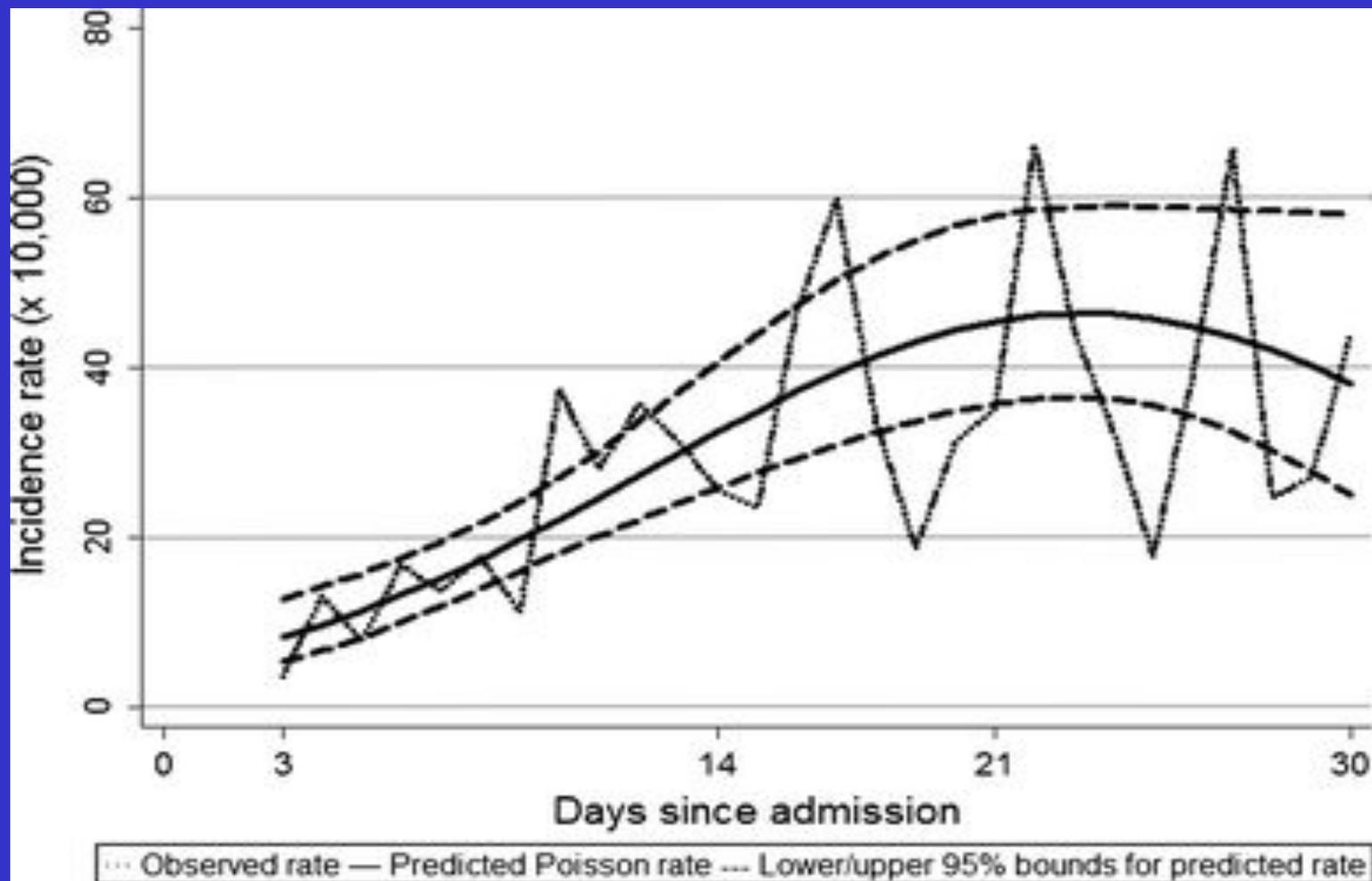
2. McDonald LC et al. *N Engl J Med* 2005 353 2433-2441

3. Loo VG et al. *CMAJ* 2004; 171: 47-48

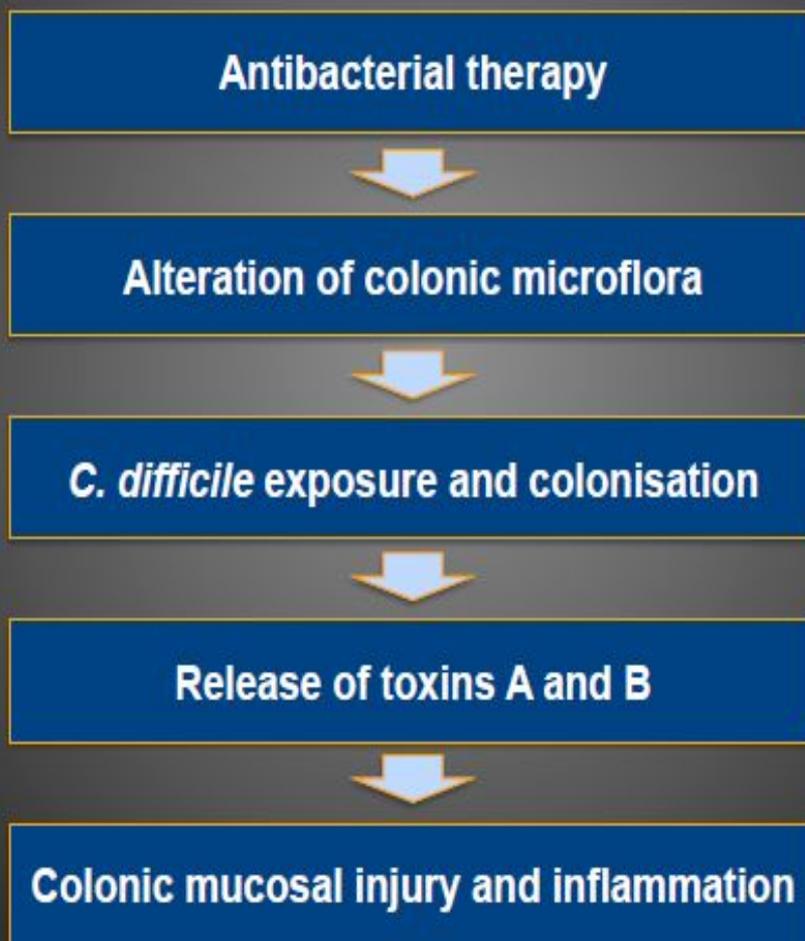
4. Bauer MP et al. *Lancet* 2011; 377: 63-73

5. Healthcare Commission. *Investigation into outbreaks of Clostridium difficile at Maidstone and Tunbridge Wells NHS Trust. 2007*

# Длительность госпитализации и риск CDI



# Патогенез CDI



# Антибиотики и риск

## колонизации

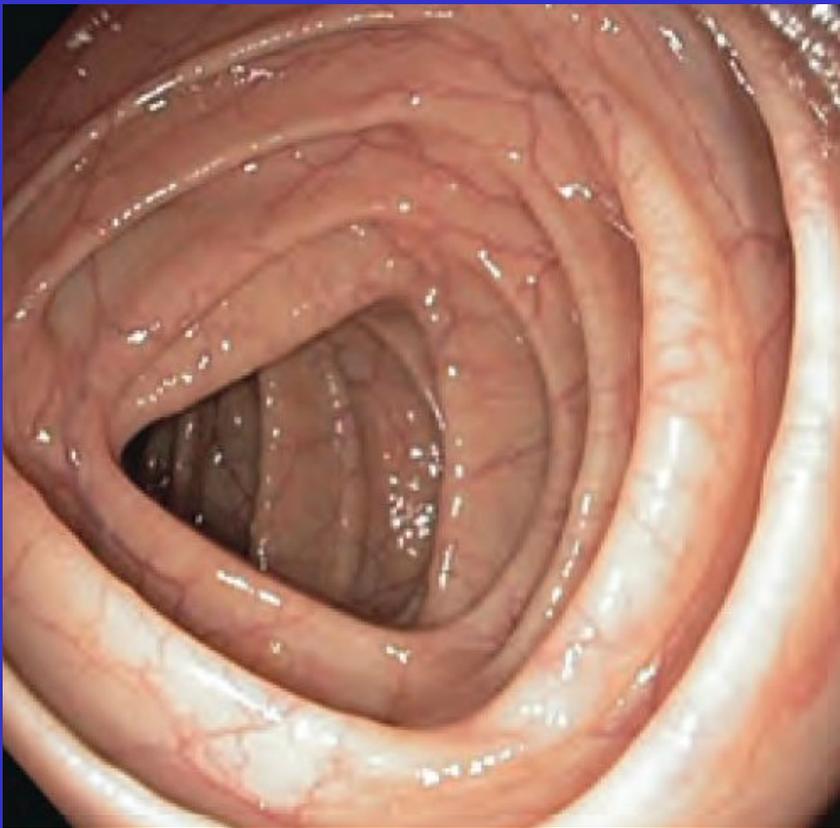
<b>Риск колонизации</b>	<b>АБП</b>
Высокий	Клиндамицин, ЦС-2-3-й генерации Ципрофлоксацин
Средний	Макролиды, ампициллин, амоксициллин\клавуланат
Низкий	Аминогликозиды, тетрациклины, бензилпенициллин, антипсевдомонадные пенициллины (тазоцин, тиментин)

# Клинические формы СДІ

- Асимптомная колонизация
- Диарея без признаков колита
- Колит без образования псевдомембран
- Псевдомембранозный колит
- Фулминантный колит

# *C. difficile* инфекция

**Нормальная толстая  
кишка**



**Псевдомембранозный колит**



# Методы диагностики

Культуральный метод – чувствительность 89-99%

Иммунохемотропия – определения токсинов А/В (VIDAS *C.difficile* Toxin A и B (CDAВ) (Biomerieux, Франция) – для ОРИТ (чувствительность – 60-85%)

Иммуноферментный - определение токсина А (Veda.lab, Франция) – чувствительность – 60 -70%

ПЦР в реальном времени на приборе GenXpert (Seige, США) определение токсинов А/В (чувствительность – 95%)

# Терапия CDI

## Первый эпизод

Диагноз	Рекомендации ESCMID -2009
Нетяжёлое течение	Метронидазол 500 мг х 3 раза\сутки перорально в течение 10 дней
Тяжёлое течение	1. Ванкомицин 125 мг х 4 раза\сутки перорально 2. Метронидазол 500 мг х 3 раза\сутки + ванкомицин 500мг на 100мл ФР в прямую кишку через 4-12 часов и\или в зонд 500мг х 4 раза\сутки 10 дней

# Терапия CDI

## Первый эпизод рецидива

Диагноз	Рекомендации ESCMID -2009
Нетяжёлое течение	Метронидазол 500 мг x 3 раза\сутки перорально в течение 10 дней
Тяжёлое течение	1. Ванкомицин 125 мг x 4 раза\сутки перорально 2. Метронидазол 500 мг x 3 раза\сутки + ванкомицин 500мг на 100мл ФР в прямую кишку через 4-12 часов и\или в зонд 500мг x 4 раза\сутки 10 дней

Original Article

# Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D., Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D., Joep F.W.M. Bartelsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., Peter Speelman, M.D., Ph.D., Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.

N Engl J Med  
Volume 368(5):407-415  
January 31, 2013



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

Отказ от рутинного использования  
комбинированной терапии

# Эмпирическая стартовая комбинированная АБТ -2012

## Рассмотреть возможность назначения

1. У больных с нейтропенией и ПОН
2. *P.aeruginosa, Acinetobacter spp.*
3. При грам(-) инфекциях с ОДН и шоком
4. При инфекциях с *S.pneumonia* с ОДН и шоком

Эмпирическая комбинированная АБТ не более 3-5 дней,  
оценка возможности перехода к ДЭ

# Распространённость и место возникновения инфекций



Распространённость Инфекций  
в Отделениях Реанимации  
и Интенсивной Терапии России

**Распространённость – 34,1%**

**Внебольничная – 45,1%**

**Нозокомиальная – 54,9%**

*- в ОРИТ – 96,3%*

*- в других отделения стационара – 3,7%*

# Антибактериальная терапия сепсиса

*Рекомендации SSC-2008*

Выбор АБП широкого спектра в моно варианте или комбинации в зависимости от предполагаемой этиологии **для расширения спектра действия**, а не с целью синергизма

*P.Dellinger et al. Crit Care Med 2008; 36(1):296-327*

# Нет необходимости в облигатном назначении аминогликозидов

*Монотерапия беталактами в сравнении с  
комбинацией беталактам + аминогликозид в  
лечении сепсиса*

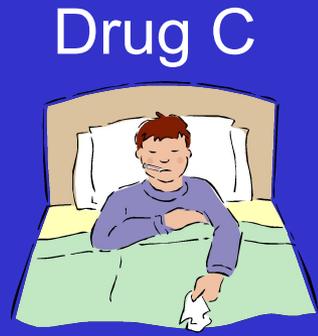
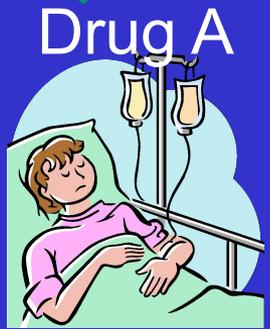
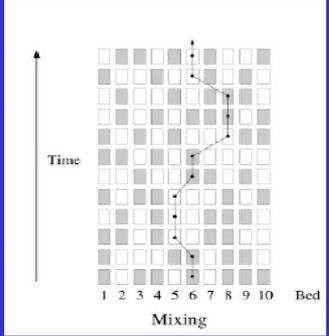
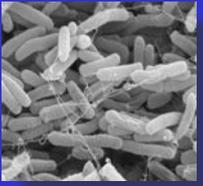
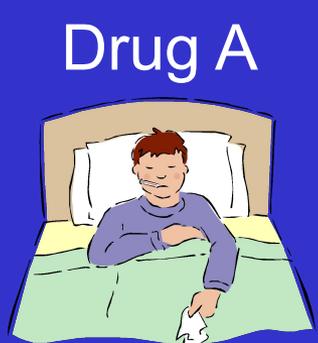
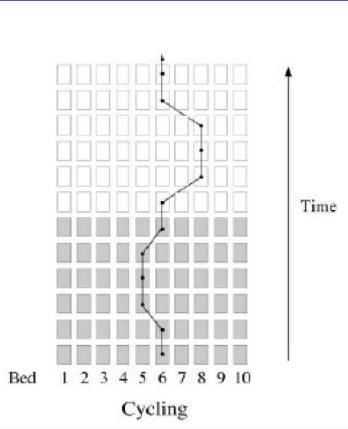
*M.Paul et al. BMJ 2004*

## Заключение:

- *Отсутствует повышение выживаемости*
- *Нет различия в росте резистентности*

# Контроль резистентности в крупных ЛПУ

Концепция Mixing



# Высокий потенциал индукции устойчивости к АБП

Объём потребления коррелирует с ростом устойчивости грамотрицательных бактерий (*прежде всего P. aeruginosa*) к АБП

- Имипенем
- Ципрофлоксацин
- Цефотаксим

*N. Troillet et al. CID 1997; 25:1094-1098*  
*Paramythiothou et al CID 2004;38:670-677*  
*Cunha BA. Crit Care Med. 2007;35:1992–1994*

Не использовать карбапенемы  
(имипенем, меропенем, дорипенем) в  
терапии тяжёлых внебольничных  
инфекций

Только у пациентов группы риска  
инфекций вызванных бактериями с МР к  
антибиотикам

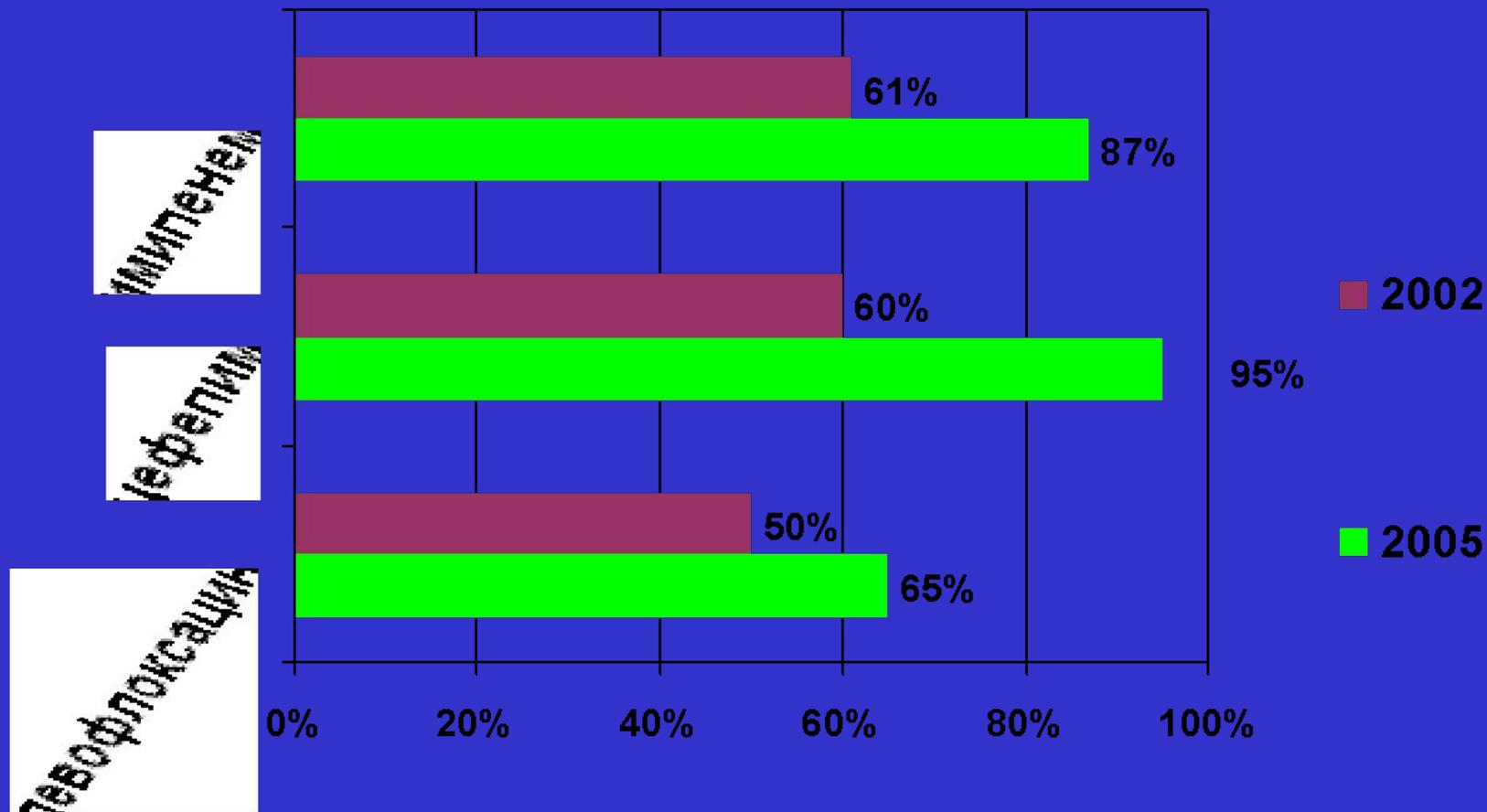
# Акцент на препараты с низким потенциалом индукции резистентности

Низкий потенциал индукции резистентности к Грам (-) бактерий к АБП

Ингибитор – защищённые беталактамы

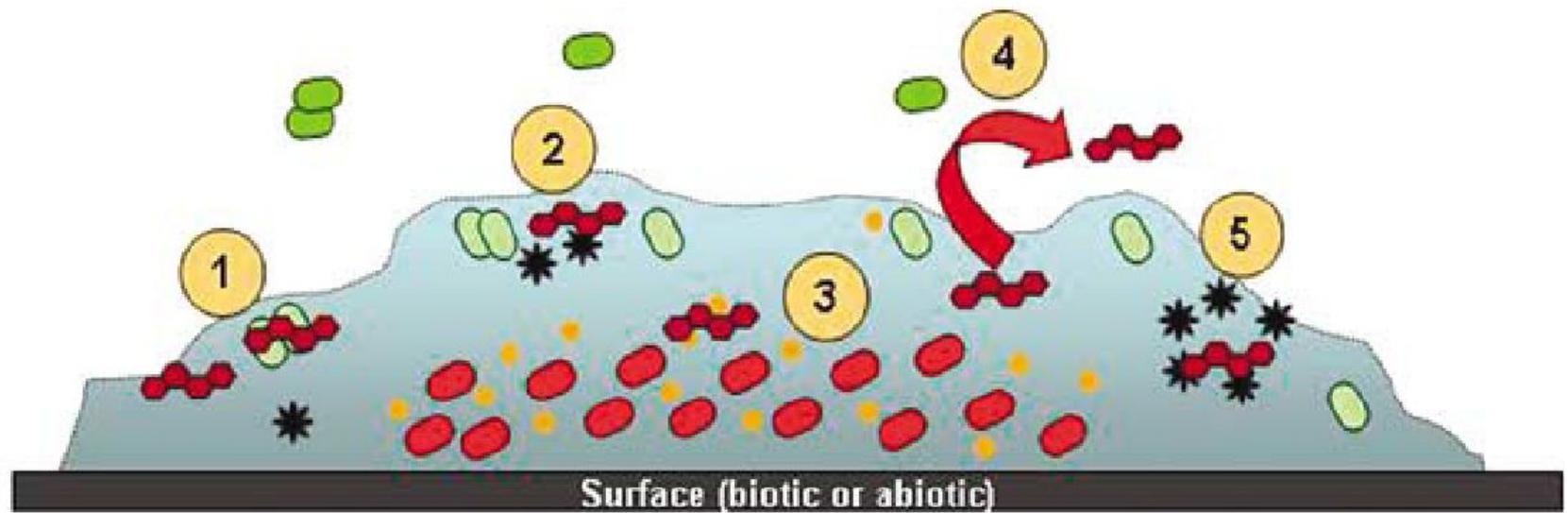
- Амоксиклав \ аугментин
- Трифамокс
- Сульперазон
- Тазоцин

# ЭРТАПЕНЕМ: ведет к росту чувствительности Гр(-) бактерий к имипенему и другим антибиотикам

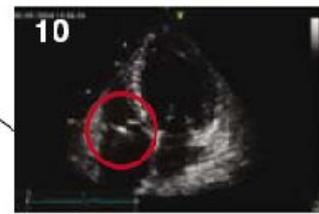
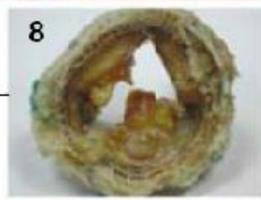
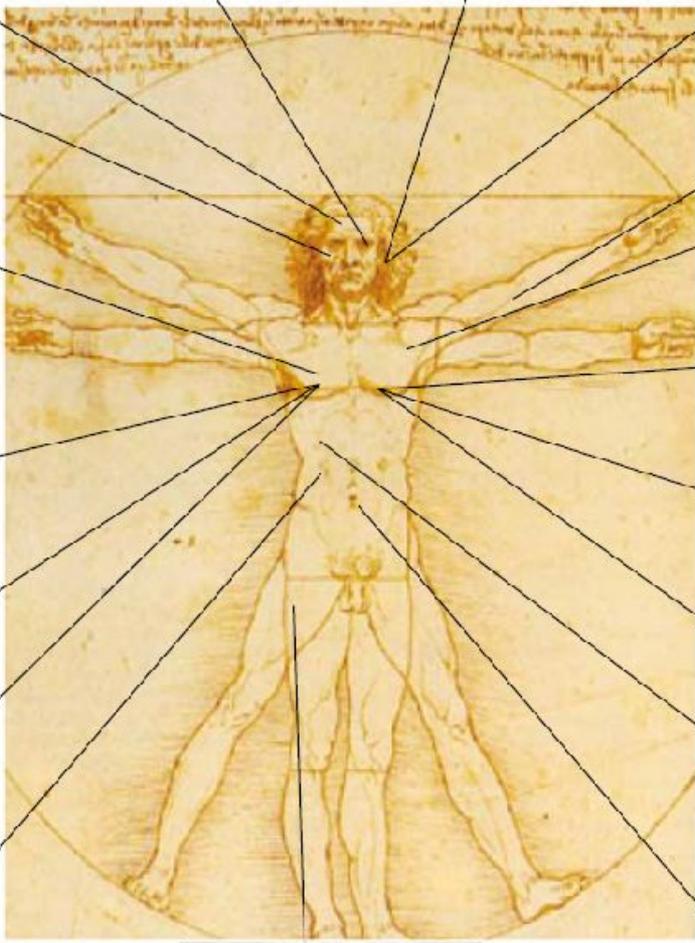
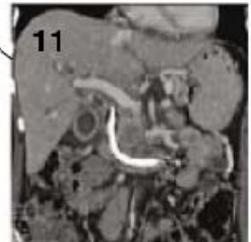
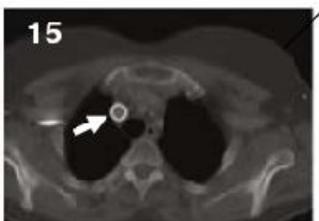
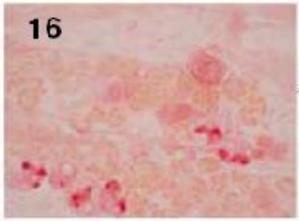
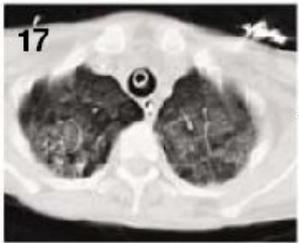
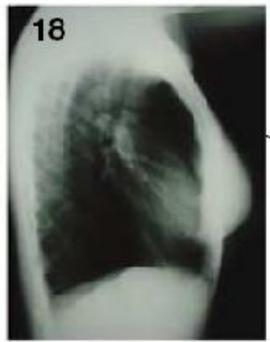
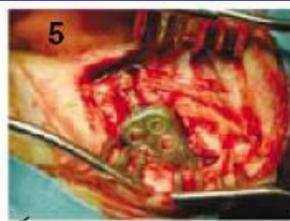
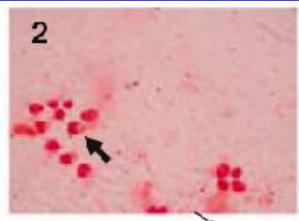
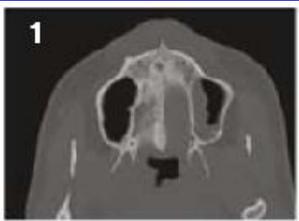


Новое показание для  
комбинированной терапии ?

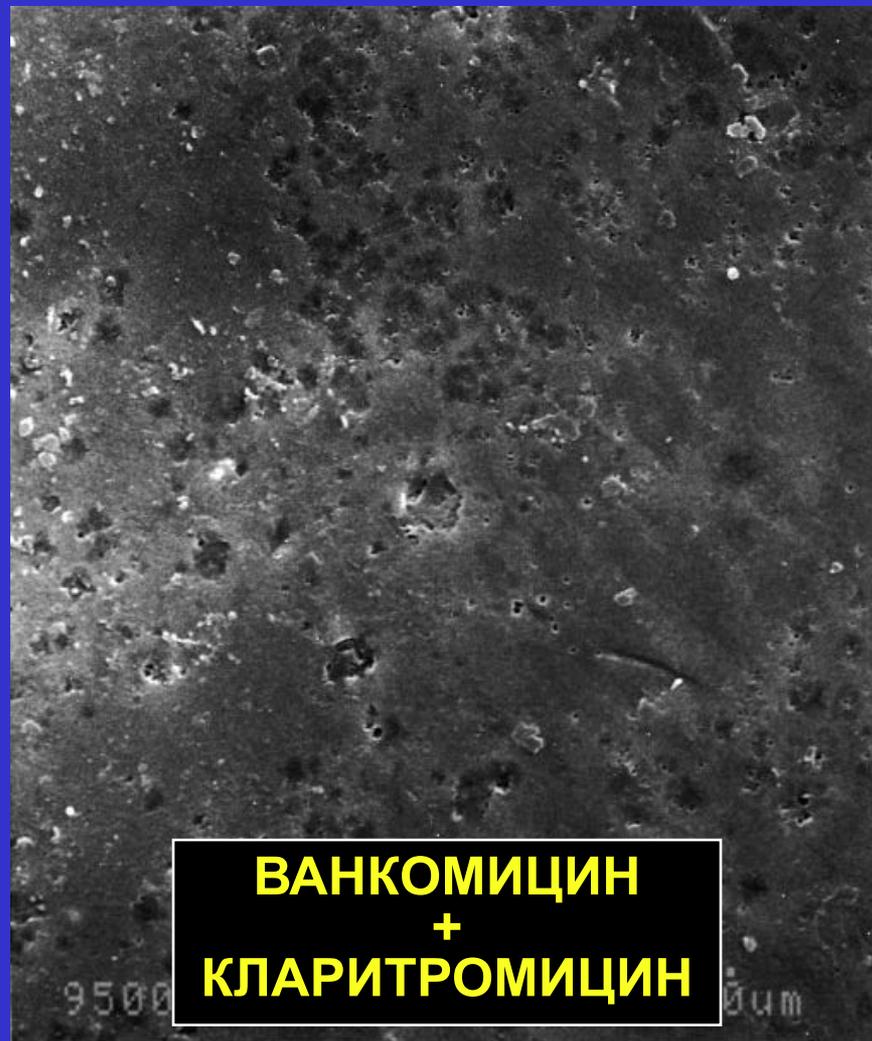
# Комбинированная терапия против микроорганизмов образующих биоплёнку



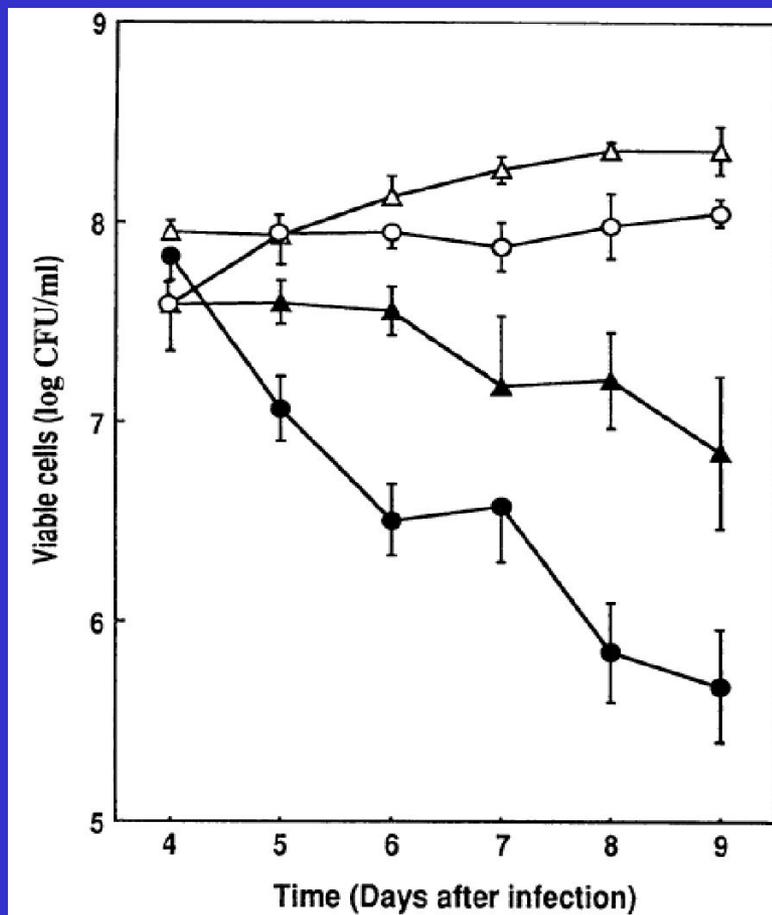
-  Planktonic bacteria
-  Biofilm active growing bacteria
-  Biofilm persister bacteria
-  Biofilm matrix (fully hydrated) with pH, pO<sub>2</sub>, waste,... gradient
-  Antibiotic chelator enzymes
-  Quorum sensors
-  Antimicrobial agent



# MRSA-экспериментальная инфекция МПС



# Эффективность различных режимов эрадикации *P. aeruginosa* in vivo



КЛАРИТРОМИЦИН

КОНТРОЛЬ

ОФЛОКСАЦИН

КЛАРИТРОМИЦИН  
ОФЛОКСАЦИН

FIG. 7. Effects of combined use of OFLX and CAM on experimental infection in rats. ○, control (without therapy); △, CAM (200 mg/kg per dose); ▲, OFLX (100 mg/kg per dose); ●, CAM (200 mg/kg per dose) plus OFLX (100 mg/kg per dose).

Каждый день задавать себе вопрос, а  
не отменить ли антибиотик ?

# Антибактериальная терапия сепсиса

*Рекомендации SSC-2008*

Ежедневная оценка эффективности АБТ

Обычная длительность АБТ – 7-10 дней

*P.Dellinger et al. Crit Care Med 2008; 36(1):296-327*

# Более длительная АБТ может быть необходима

1. Глубокие абсцессы мягких тканей
2. Эндокардит
3. Остеомиелит

# Прекращение АБТ

1. Клинико-лабораторные признаки улучшения
2. Стабильность общего состояния
3. Снижение  $\log$  КОЕ/мл ниже «пороговых» значений

# Мифы и Заблуждения АБТ

1. Нельзя назначать бактерицидные антибиотики при сепсисе и шоке
2. Обязательно назначать противогрибковые препараты с профилактической целью при терапии АБТ широкого спектра
3. АБП обладают иммуносупрессивным эффектом

# Мифы и Заблуждения АБТ

4. Введение АБП в брюшную полость
5. Внутриартериальное\аортальное введение
6. Лимфотропная терапия

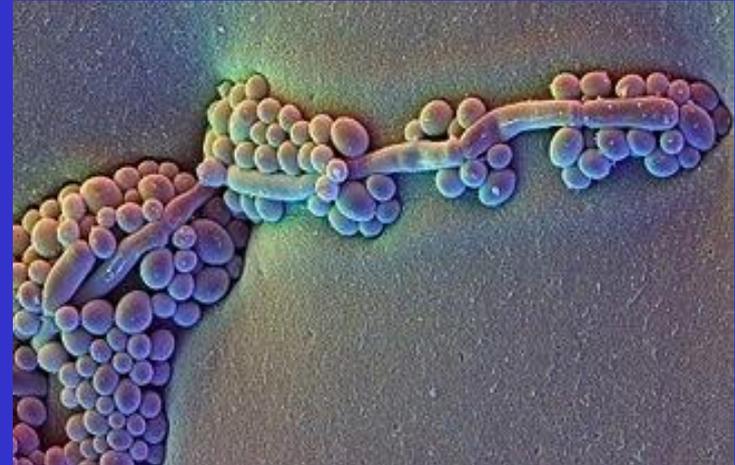
# Противогрибковые препараты

- Предупреждающая терапия (preemptive therapy)
- Эмпирическая терапия
- Целенаправленная терапия

# Возбудители микозов у человека

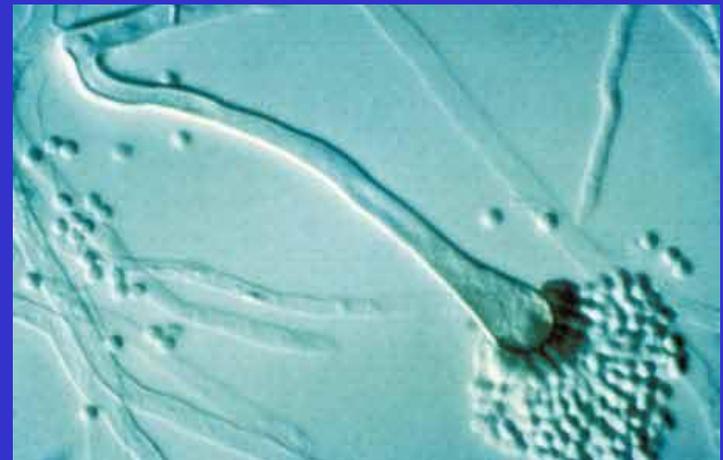
- Дрожжеподобные

- *Candida spp.*,
- *Criptococcus spp.*

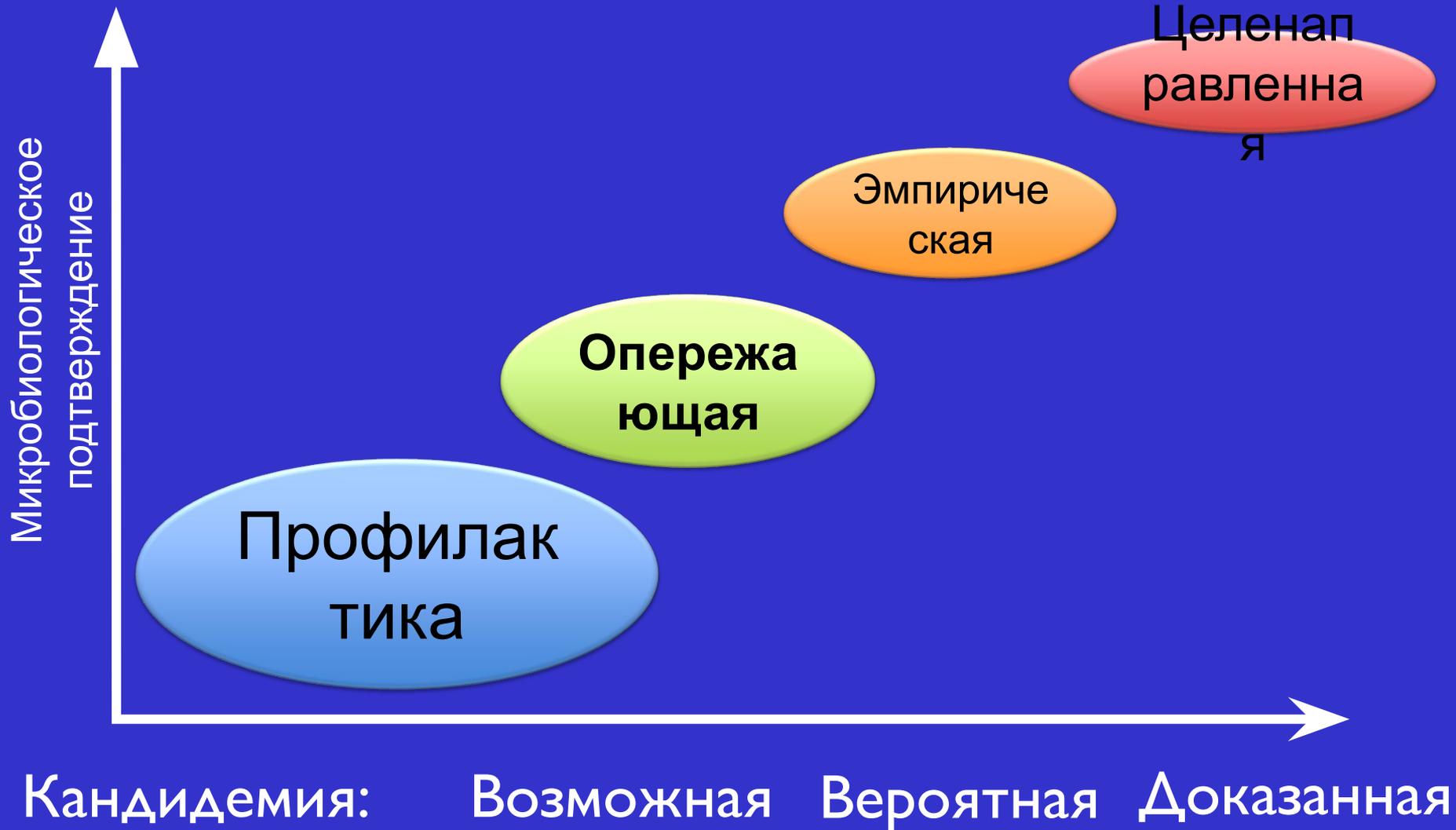


- Плесневые

- *Aspergillus spp.*,
- *Penicillium spp.*,
- *Mucor spp.*



# Цель назначения антимикотиков



# Инвазивный кандидоз

## факторы риска

- ✓ перфорация ЖКТ или хирургические вмешательства на полых органах
- ✓ инфицированный панкреонекроз
- ✓ **центральный венозный или мочевого катетер**
- ✓ **антибиотики широкого спектра действия**
- ✓ сахарный диабет
- ✓ **полное парентеральное питание**
- ✓ колонизация *Candida spp.*  $\geq 2$  локусов
- ✓ Гемодиализ, перитонеальный диализ
- ✓ **Длительное пребывание в стационаре**
- ✓ Иммуносупрессивная, цитостатическая терапия

ICU >7d (1699 patients, 73 ICUs, Spain; 1107 patients, 36 ICUs, Spain, France, Argentina)

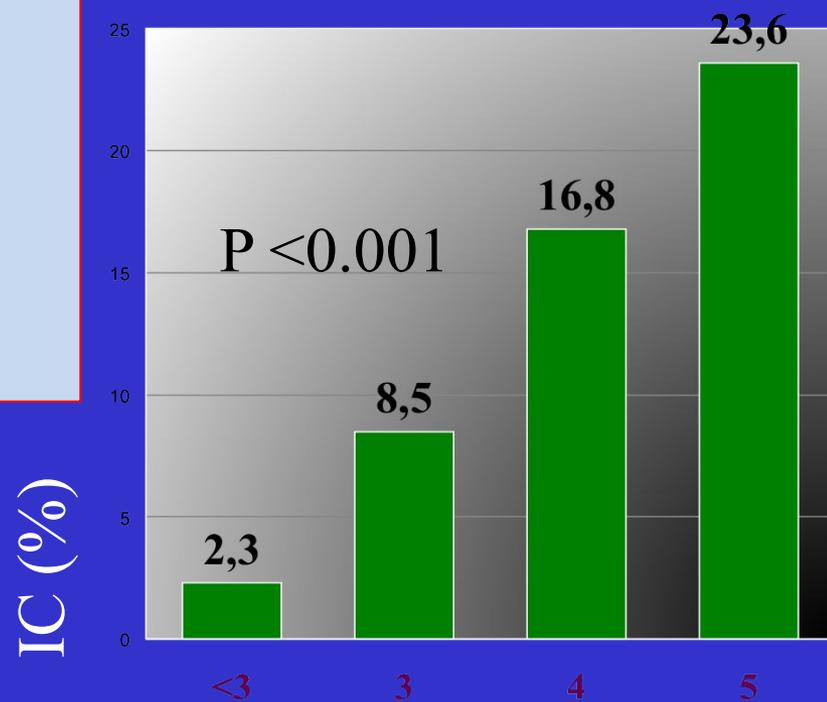
## Candida score (CS): переменные

- Хирургическое вмешательство (x1)
- Полное парентеральное питание (x1)
- Мультифокальная колонизация (x1)
- Тяжёлый сепсис (x2)

Assess utility of CS for discriminating colonization vs IC :

- AU ROC curve  $CS \geq 3$ : 0.774
- Sens: 77.6%, Spec: 66.2%
- PPV: 13.8; NPV: 97.7

Score = 3  
Sensitivity : 61%  
Specificity : 86%



# Предупреждающая терапия

## Leon Rule

(если больше 3 и более баллов, то отношение шансов риска ГИ – (OR=7,75)

Хирургическая операция – 1 балл

Сепсис с органной дисфункцией – 1 балл

Несколько очагов колонизации – 1 балл

Полное парентеральное питание – 1 балл

АБТ препаратами широкого спектра более 10 дней – 1 балл

# Выбор препарата

Флуконазол - > *Candida albicans*

Вориконазол

Каспофунгин - > *Candida non-albicans*, аспергиллёз,  
криптококкоз

Амфотерицин

# Режимы дозирования при системных микозах

- Амфотерицин 0,5 – 0,7 мг\кг\сутки(до 1 мг\кг)
- Липосомальный амфотерицин(амбисом)-2,5 мг\кг\сутки
- Флуконазол(дифлюкан)-400 – 800 мг\сутки
- Каспофунгин – 70 мг - □ 50 мг\сутки
- Вариконозол –400 мг х 2 раза\сутки
- Позоконазол 400 мг х 2 раза\сутки

Грипп А/Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub>/04/09  
Калифорния







# Особенности системного воспаления при гриппе А1Н1

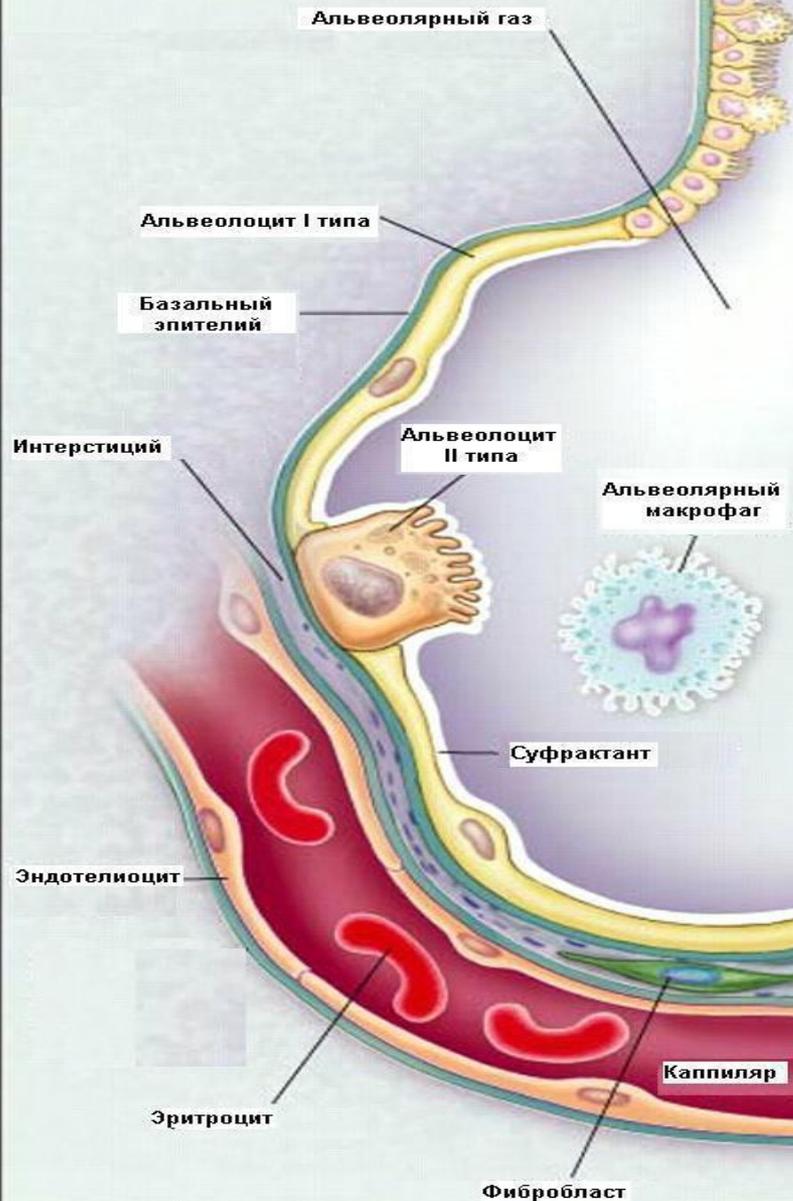
## Активация Т-хелперов

Th -1        TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$

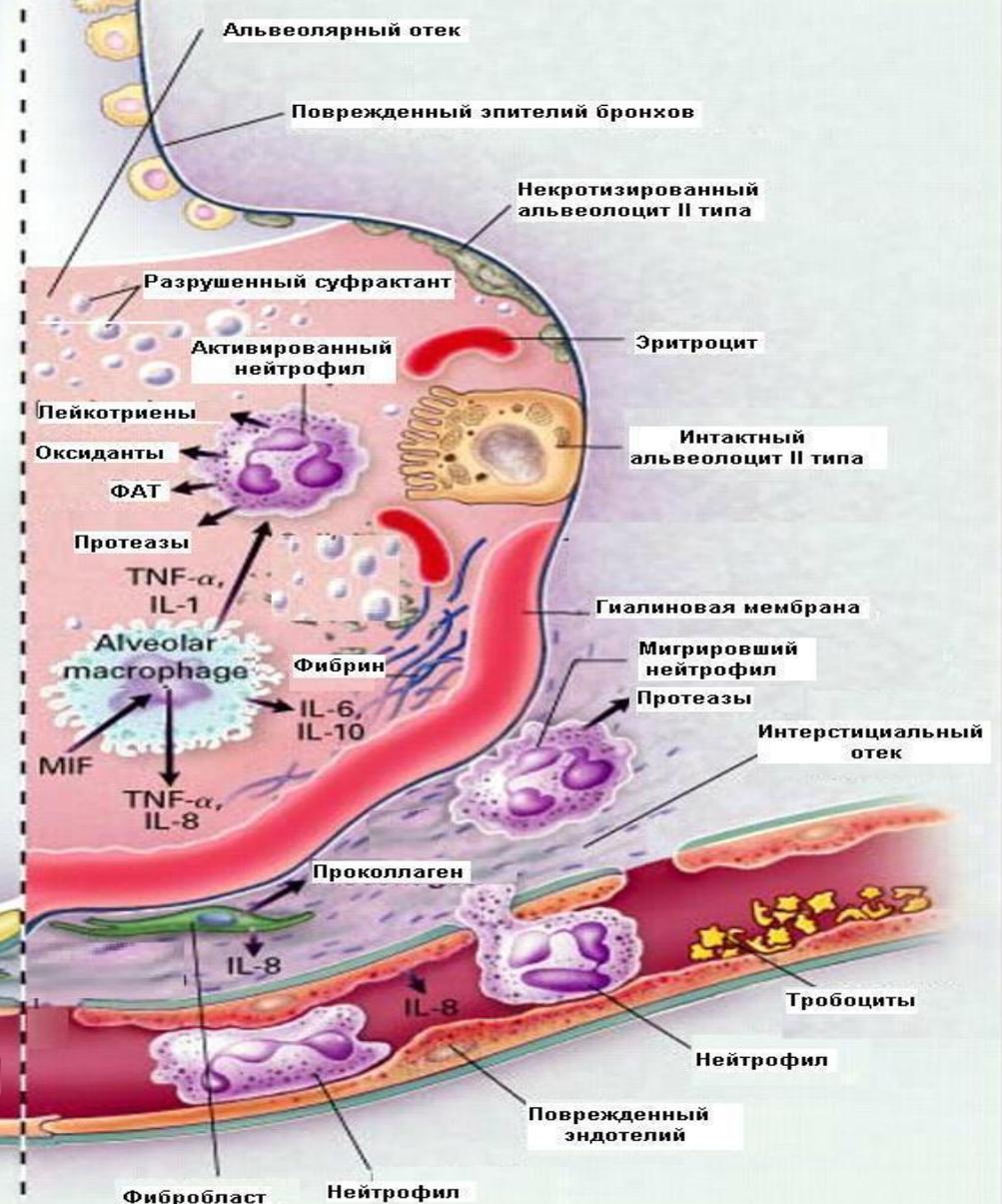
Th-17        IL -6, IL-8

*J.F. Bernejo-Martin et al. Critical Care 2009,13:R201*

# Интактная альвеола



# Альвеола при ОРДС



32 years O 242922  
Acc: 1020236401  
21/04/2009

2688x2208  
CR

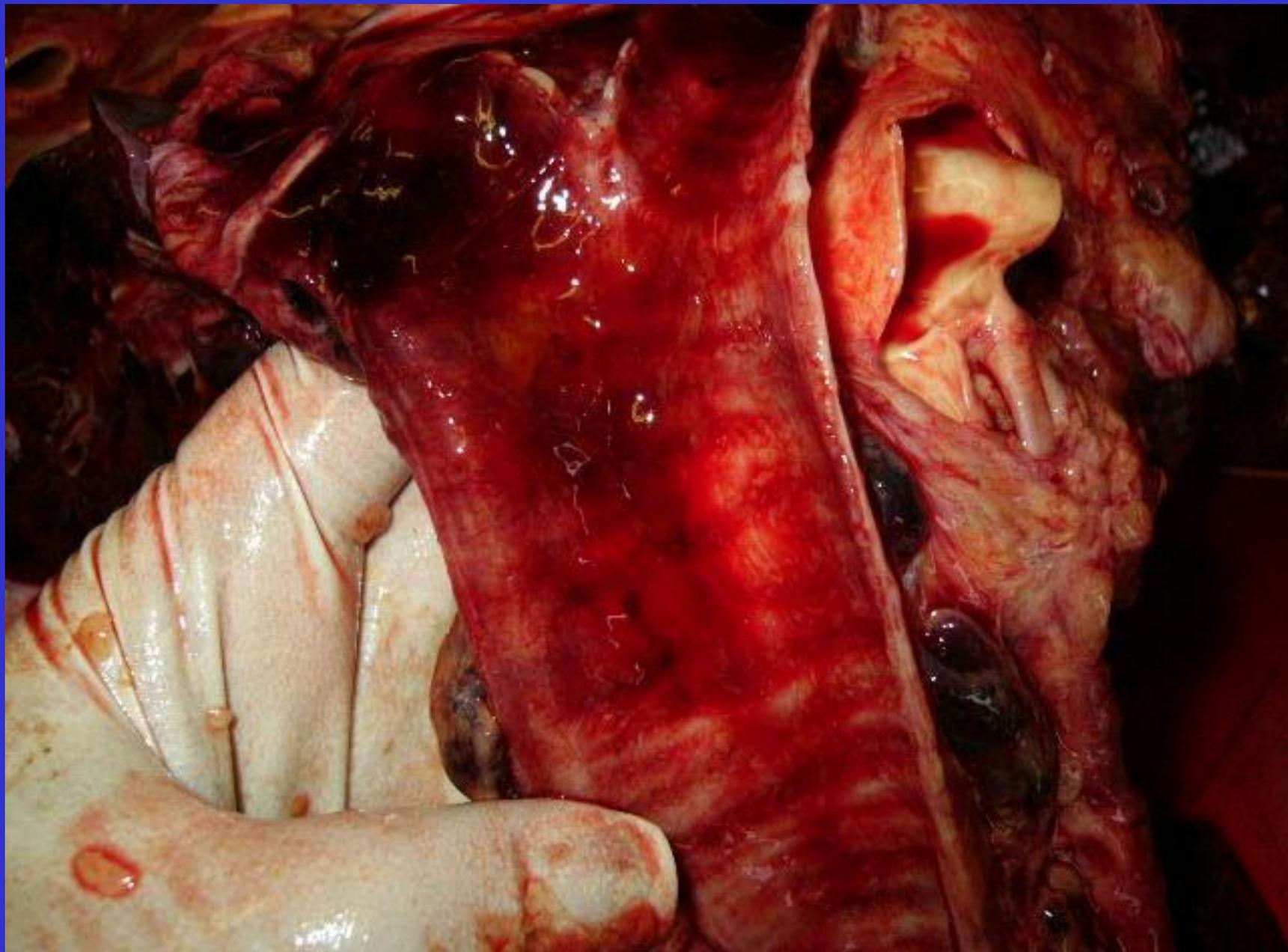
Mag: 0.25x

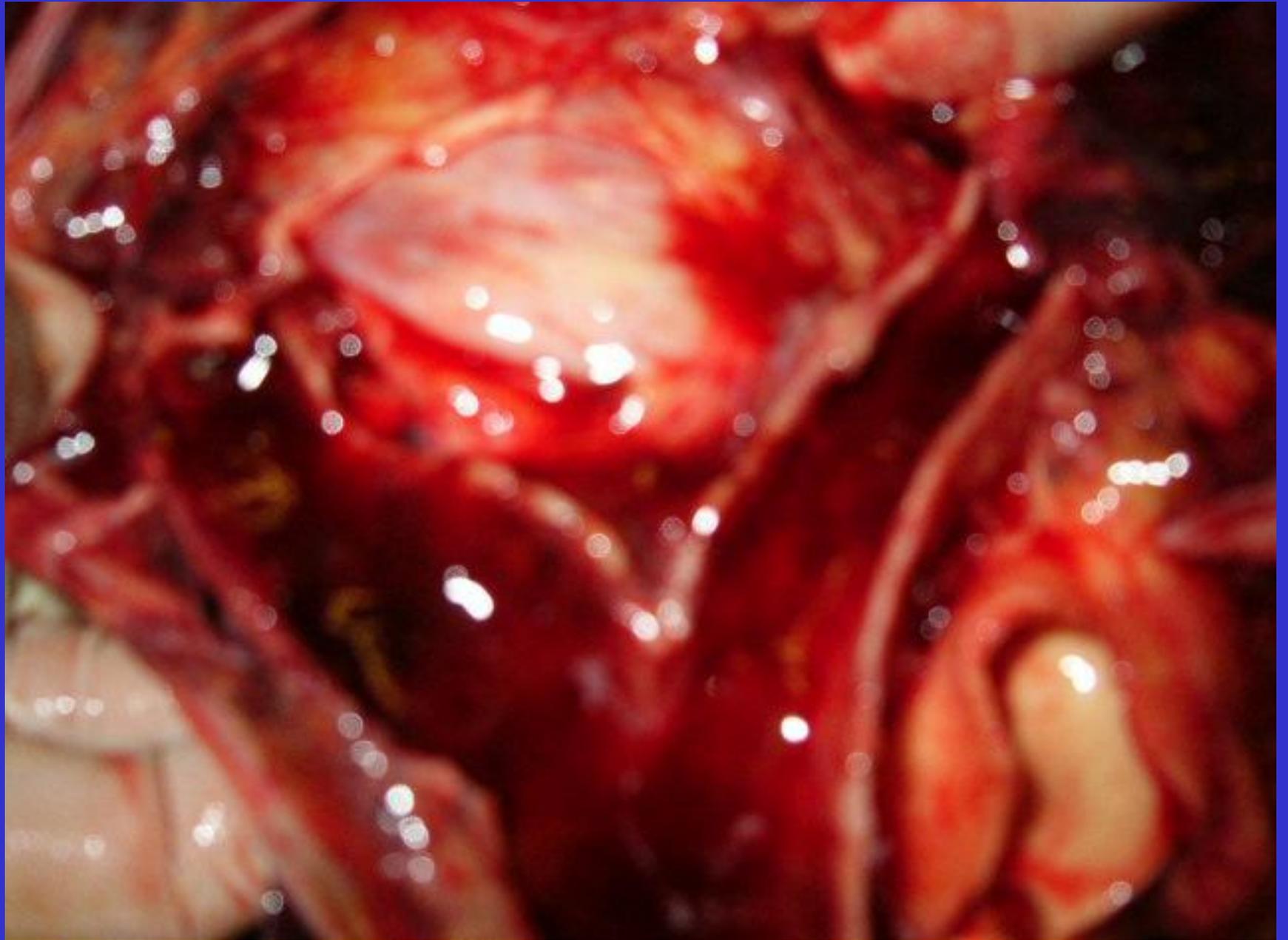
21/02/09 11:54:11  
09.34.1977 B 1564 32

www.fox.com



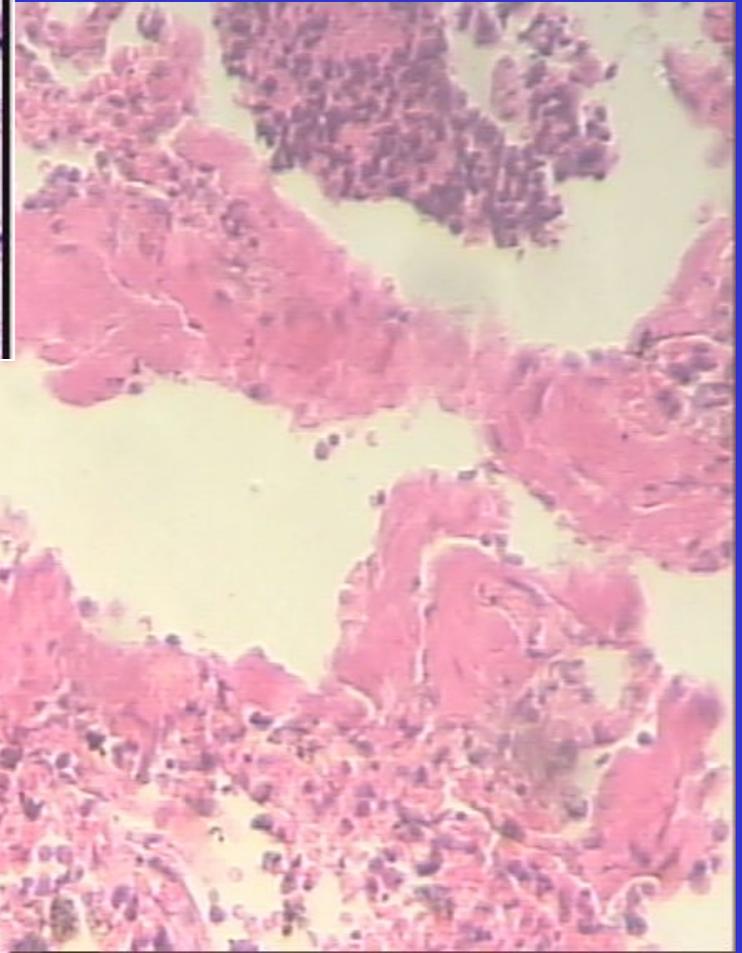
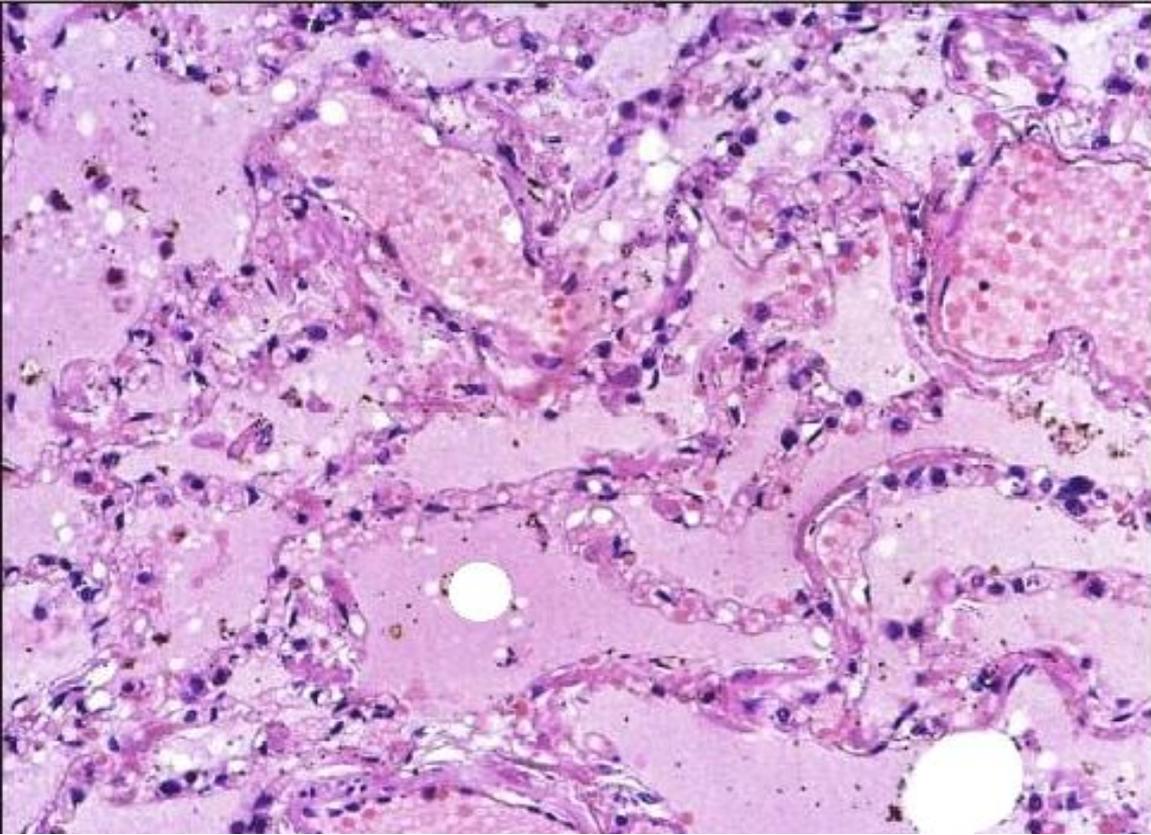
www.fox.com







субарахноидальное  
кровоизлияние



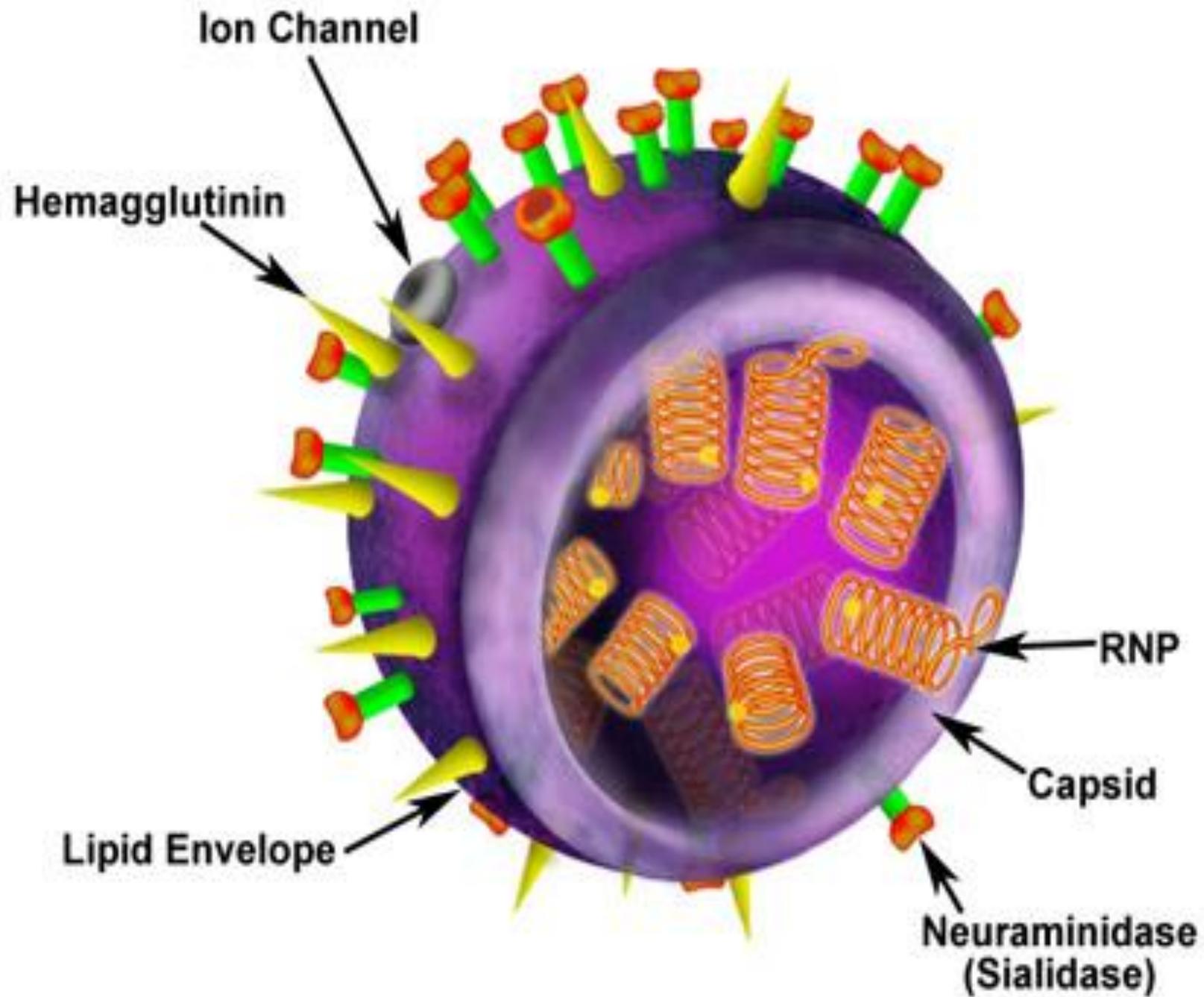
# Этиотропная терапия

- При поступлении пациента – противовирусные препараты + АБТ (*схемы внебольничной пневмонии тяжёлого течения*)
- АБТ госпитальной пневмонии

# Схемы АБТ

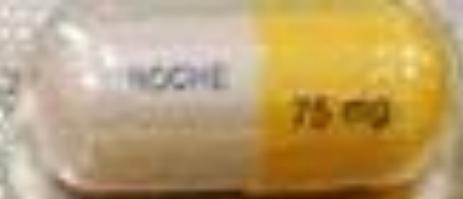
Цефтриаксон\цефотаксим + макролид

Левифлоксацин\моксифлоксацин

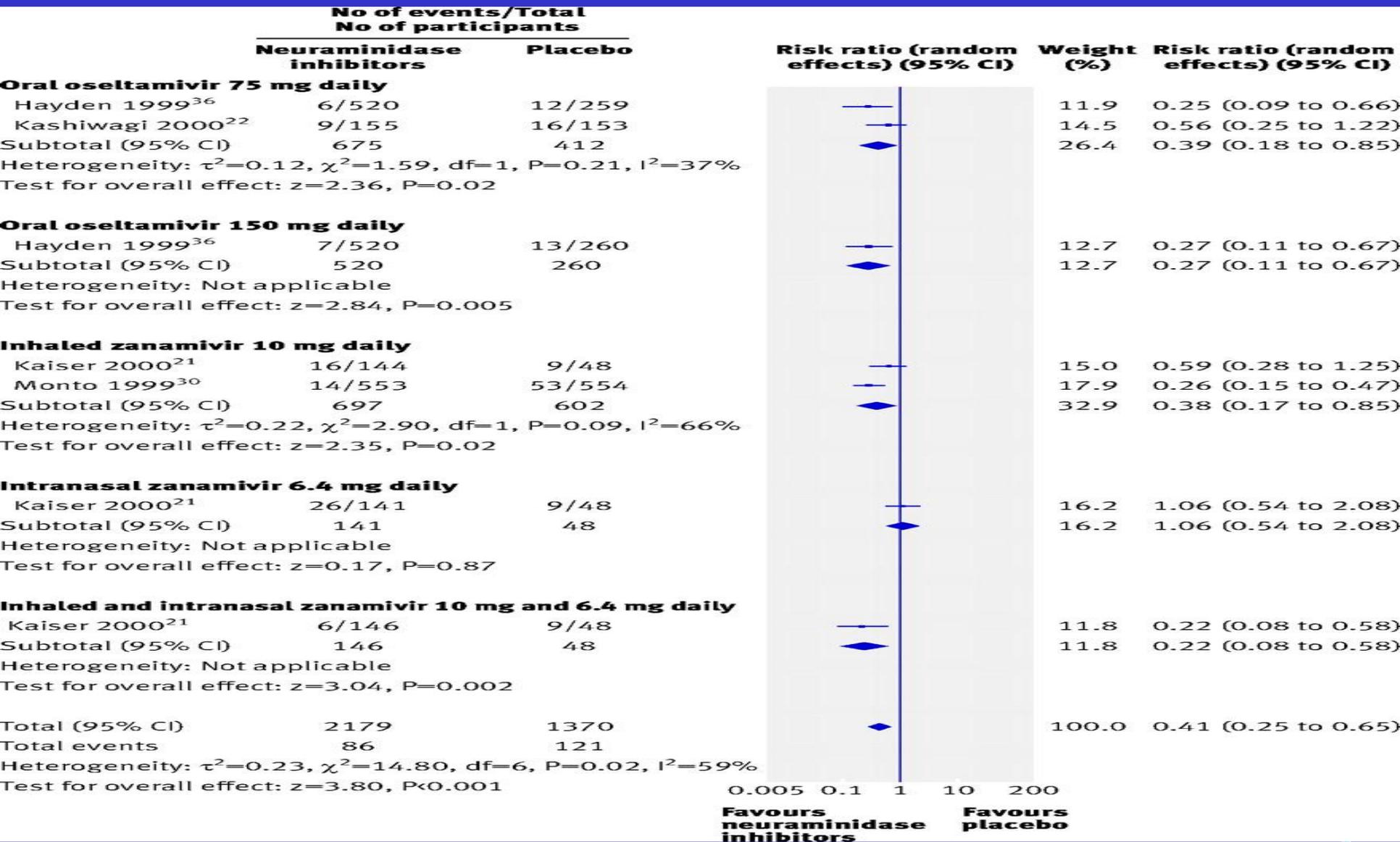


**Tamiflu®**  
Hartl

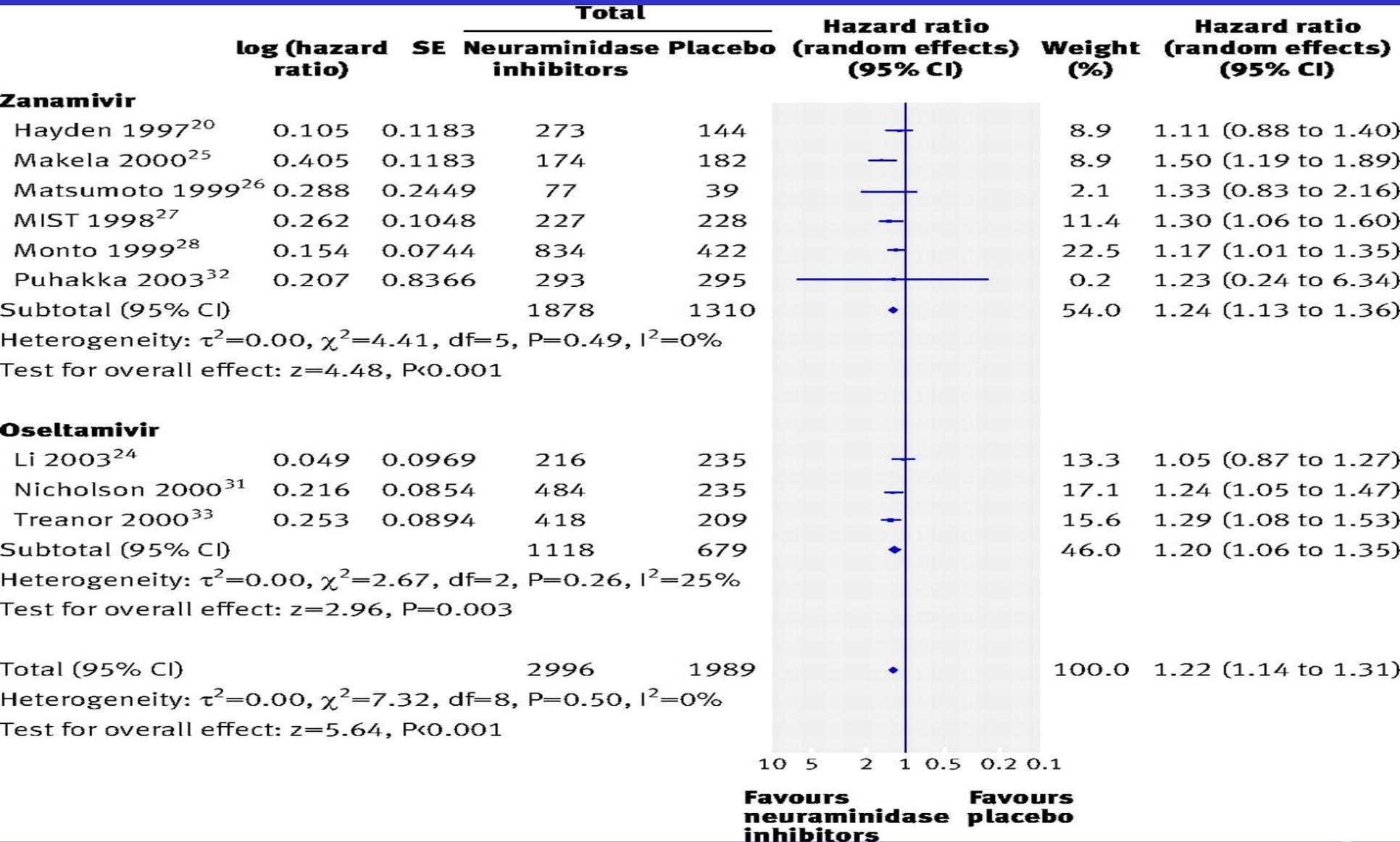
Tamiflu®  
75 mg  
10 Kapseln



# Эффективность использования ингибиторов нейраминидазы для профилактики гриппа



# Эффективность ингибиторов нейраминидазы при гриппе





# Механизмы действия антибактериальных препаратов

