

Антибиотикотерапия сепсиса и септического шока

Подготовила: Баканова Юлия Владимировна
Лечебный факультет. Гр. 1.6.09 А

сепсис - это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую)

сепсис – синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов

Септический шок - тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов

Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)

Характеризуется двумя или более из следующих признаков:

- температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36^{\circ}\text{C}$
- ЧСС $\geq 90/\text{мин}$ – ЧД $> 20/\text{мин}$ или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32\text{мм.рт.ст.}$)
- Лейкоциты крови $> 12 \times 10^9 /\text{мл}$ или 10%

Антибиотикотерапия

SSC 2016: Определения типов антибактериальной терапии

1.	Эмпирическая терапия	Начальная терапия в отсутствие определенного возбудителя. Может принадлежать к одному из следующих ниже классов
2.	Направленная / целевая терапия	Направлена на специфичного возбудителя (обычно, после лабораторной идентификации). Может быть моно- комбинация, но не широкого спектра
3.	Терапия широкого спектра	Один или большее число АМП с целью расширения перекрытия возбудителей (например, пиперациллин-тазобактам, ванкомицин, эхинокандины). При изоляции нескольких возбудителей может быть продолжена или, напротив, сужена
4.	Множественная терапия	Несколько противомикробных препаратов для проведения терапии широкого спектра в рамках эмпирической АМТ или для ускорения клиренса возбудителя . Включает комбинированную терапию!
5.	Комбинированная терапия	Использование множества антибиотиков (обычно различных классов) для покрытия известного или предполагаемого патогена для ускорения клиренса, но не расширения перекрытия (!) . Например, снижение продукции токсина β -гемолитического стрептококка (клиндамицин + бета-лактамы) или иммуномодуляция при внебольничной пневмонии (макролиды + бета-лактамы)

Антибиотикотерапия

Общие принципы:

Рациональная антибиотикотерапия :

- 1. Раннее выявление пациентов с инфекционным заболеванием в ОИТ** — прокальцитонин, С-РБ, прочие маркеры.
- 2. Рациональный выбор терапии.** Другими словами начало антибиотикотерапии. Как и чем ее проводить?
- 3. Быстрая идентификация возбудителя.** Современные молекулярные и серологические методы.
- 4. Оптимизация фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика или нескольких препаратов.** Индивидуальный подход
- 5. Сокращение длительности применения антибиотиков**
- 6. Внедрение структурированных протоколов антибиотикотерапии.**

Антибиотикотерапия

Начало антибактериальной терапии

1. Как при сепсисе, так и при септическом шоке рекомендуется внутривенно назначить антимикробные препараты как можно скорее после распознавания и в течение первого часа...

Но возникает ряд вопросов:

- Сколько времени прошло с начала заболевания?
- Дождаться ли распознавания сепсиса или септического шока?
- Не задерживаю ли я начало антимикробной терапии из-за диагностики?

Антибиотикотерапия

Начало антибактериальной терапии

- **Любая задержка с началом АБТ:** увеличение летальности, длительности пребывания в ОИТ
- **Септический шок** — каждый час задержки повышает летальность на 8%. При сепсисе задержка с началом АБТ — единственный независимый фактор риска летального исхода!
- На задержку с началом АБТ влияет **множество факторов:** клинические, административные и логистические.

Антибиотикотерапия

Типы стартовой антибиотикотерапии

Типы антибактериальной терапии — стратификация показаний:

Тип терапии	Время	Характер	Примечания
Экстренная	В течение часа после диагноза	Эмпирическая	АБ широкого спектра Непосредственная угроза жизни!
Срочная	6–8 часов	Эмпирическая Забор образцов Грам-окраска	АБ широкого спектра.
Отсроченная	8–24 часа	Полное обследование Грам-окраска Прямая чувствительность	По прогнозируемому возбудителю. Эффективная терапия

Гемодинамическая нестабильность — пока сепсис не исключен, показана экстренная антибиотикотерапия!

Антибиотикотерапия

Выбор антибиотикотерапии

2. При сепсисе или септическом шоке рекомендуется эмпирическая терапия широкого спектра с назначением одного или большего числа антимикробных препаратов для перекрытия всех возможных возбудителей (включая антибактериальную и, потенциально, антифунгальную и противовирусную терапию)...

- **Не следует забывать, что сепсис бывает как внебольничный, так и связанный с нозокомиальными инфекциями!**
- Следует признать, что нозокомиальные инфекции «легче» и реже приводят к шоку...

Антибиотикотерапия

Выбор антибиотикотерапии

3. Рекомендуется сужение эмпирической антибактериальной терапии, как только выполнена идентификация возбудителя и определена его чувствительность и/или состояние пациента улучшается.

Pseudomonas aeruginosa

И прочие Гр– MDR, дополнительный анти-Гр-препарат

MRSA

При подозрении — противостафилококковый препарат

Legionella spp.

При подозрении — фторхинолон или макролид

Candida spp.

Факторы риска: эхинокандины при септическом шоке!

Антибиотикотерапия

Воздерживаться от профилактики?

4. Не рекомендуется системная антимикробная профилактика у пациентов с тяжелыми воспалительными состояниями неинфекционного генеза (напр., тяжелый панкреатит, ожоги)...

Чего мы достигнем при отказе от профилактики?

- Снижение риска инфицирования полирезистентными м/о.
- Уменьшение риска побочных эффектов антибиотиков.

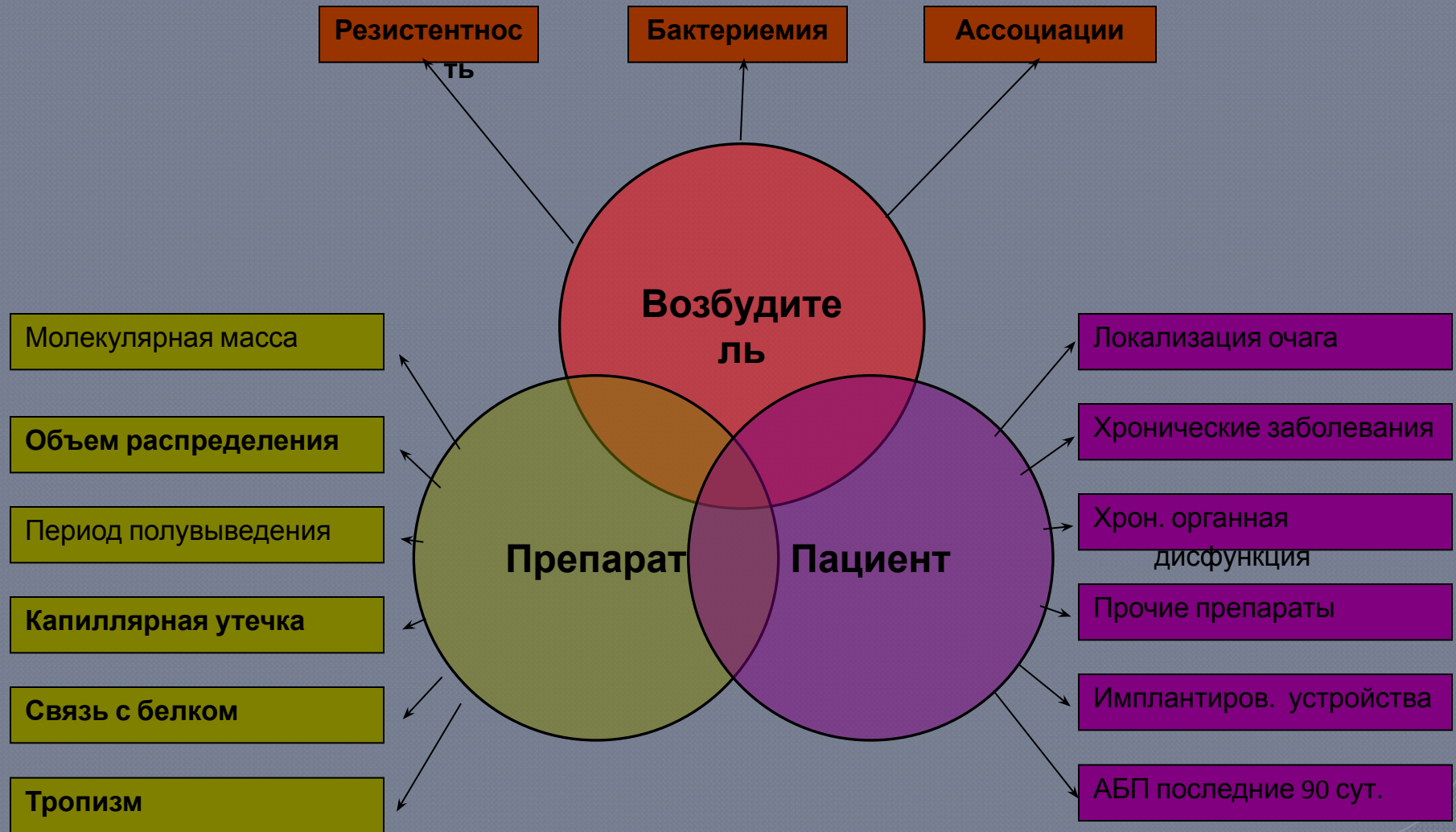
Антибиотикотерапия

Дозирование АМП?

5. При сепсисе или септическом шоке рекомендовано оптимизировать дозирование антимикробных препаратов, основываясь на общепринятых фармакокинетических и фармакодинамических принципах, а также специфических свойствах препарата...

Антибактериальная терапия

Триада антибактериальной терапии...



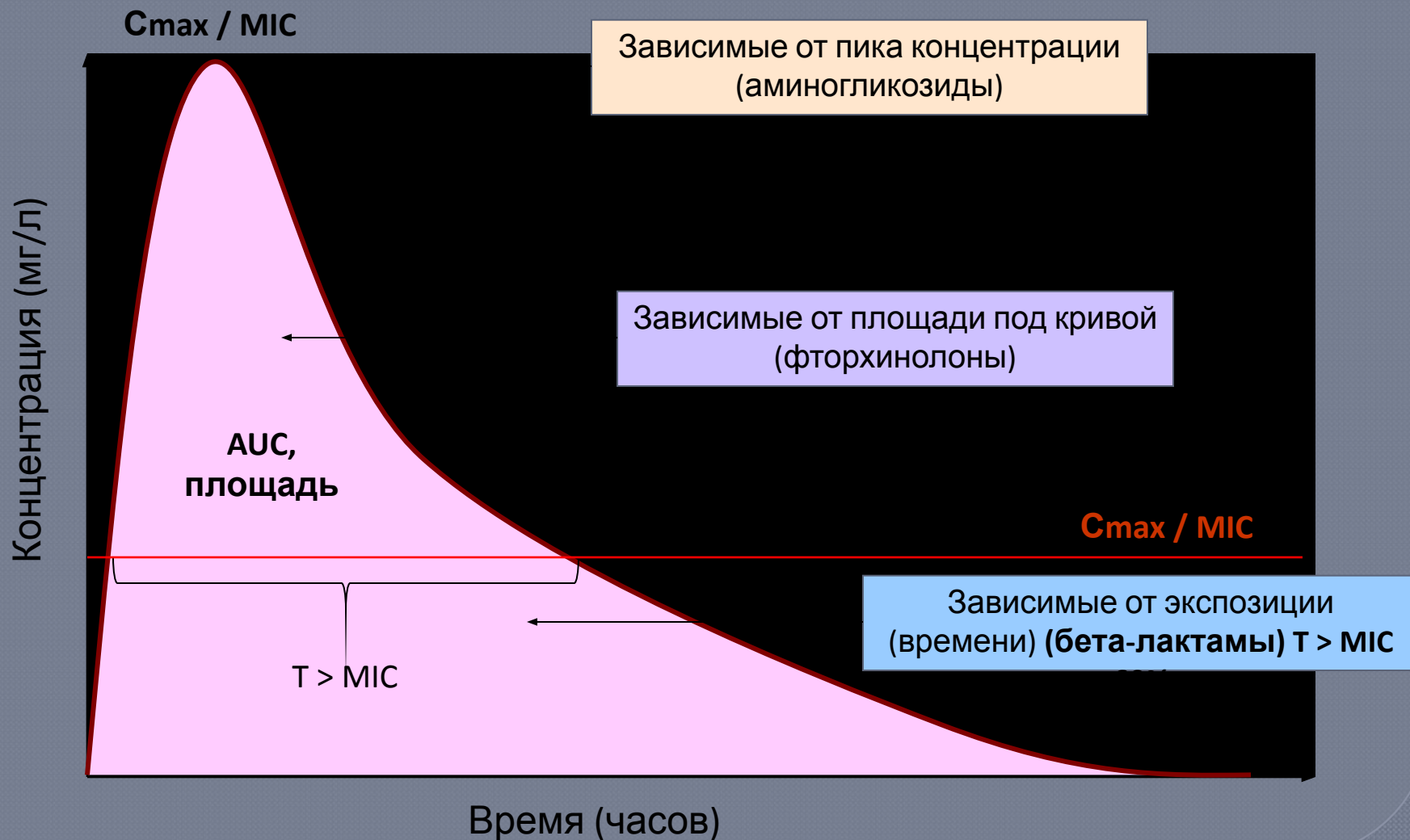
Антибактериальная терапия

Ключевые свойства, определяющие эффективность...

Антибиотики	<ul style="list-style-type: none">• Бета-лактамы• Карбапенемы• Линезолид• Эритромицин• Кларитромицин• Линкосамиды	<ul style="list-style-type: none">• Аминогликозиды• Метронидазол• Фторхинолоны• Даптомицин	<ul style="list-style-type: none">• Фтрохинолоны• Аминогликозиды• Азитромицин• Тетрациклины• Гликопептиды• Тигециклин• Линезолид
Фармакодинамическая характеристика подавления	Зависимость от экспозиции (времени)	Зависимость от пиковой концентрации	Зависимость от изменения концентрации во времени
Оптимальный фармакодинамический профиль	$T > MIC$ 40–60%	$C_{max} : MIC$	$AUC_{0-24} : MIC$

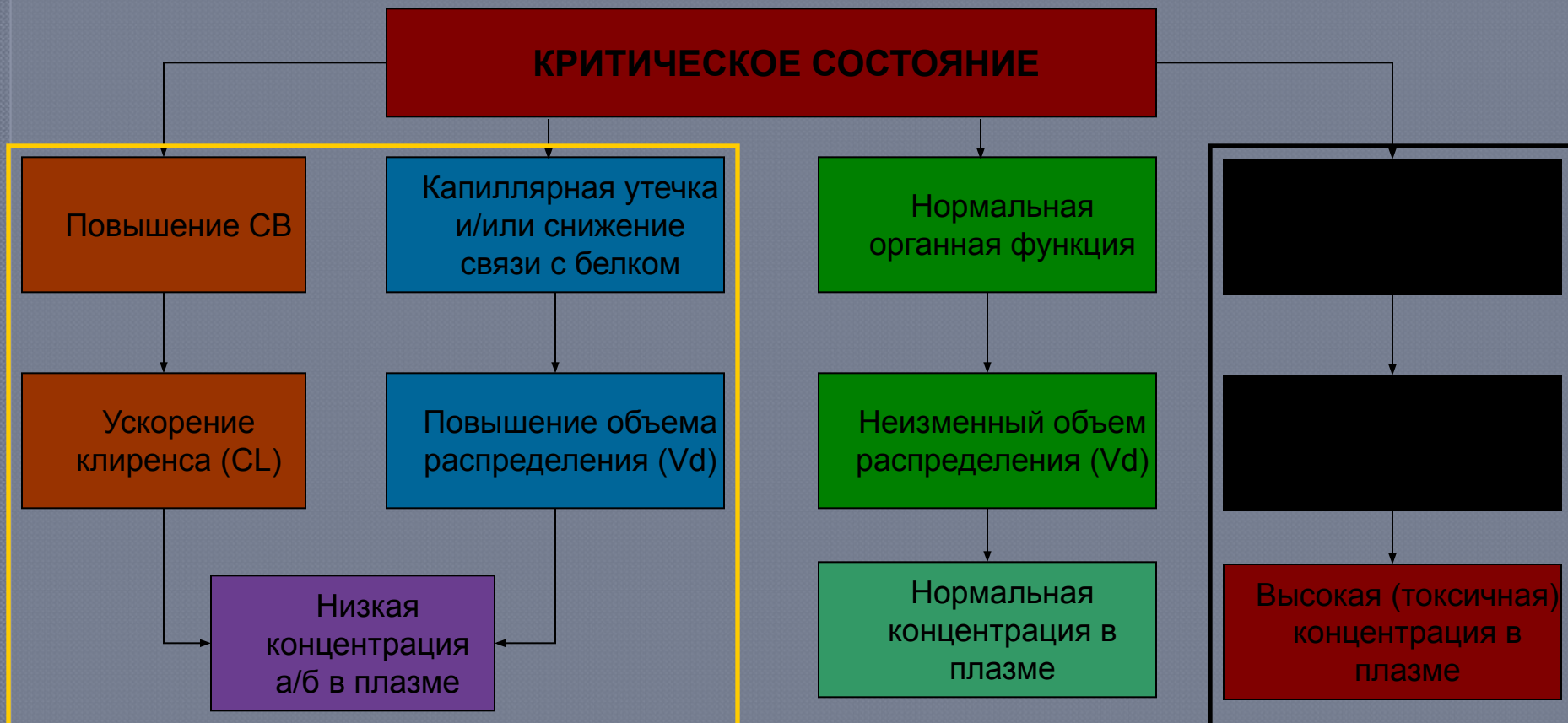
Антибактериальная терапия

Ключевые фармакокинетические параметры



Антибактериальная терапия

Фармакокинетика: что с ней при критических состояниях?



Феномен усиленного почечного клиренса (ARC) — повышение СКФ выше 130 мл/мин/1,73 м² поверхности тела — усиление выведения гидрофильных антибиотиков (бета-лактамы, ванкомицин!).

Антибиотикотерапия

Дозирование АМП?

- Ранняя **индивидуальная** оптимизация фармакокинетики улучшает исходы!
- Самый важный фактор — **утечка антибиотика вследствие повышения объема распределения** (*antimicrobial sink*) — капиллярная утечка на фоне активной инфузионной терапии!
- Полная, высокая, **нагрузочная доза АБП!**
Терапевтический мониторинг
- **Тенденция к увеличению доз.**
Использование липофильных АБП

Антибактериальная терапия

Пациенты с ожирением?

- Расчет дозы гидрофильных а/б на идеальную, а липофильных — на реальную массу тела?
- **Жир на 30% состоит из воды!** При капиллярной утечке антибиотика он активно теряется в ткани, снижается плазменная концентрация.
- **Влияние ожирения на летальность при сепсисе?** Противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект (липокин и адипонектин)?



30%
ВОДЫ

Антибиотикотерапия

Комбинированная антибактериальная терапия

6. При начальном лечении септического шока предлагается эмпирическая комбинированная терапия (с использованием, по меньшей мере, двух антибиотиков различных классов), направленная на наиболее вероятного бактериального возбудителя...

Антибиотикотерапия

Комбинированная антибактериальная терапия

Тяжелая пневмония (пациенты ОИТ)

Базовая	Альтернатива	Базовая	Альтернатива	Базовая	Альтернатива
Бета-лактамы + макролиды	Бета-лактамы + респираторный фторхинолон	Бета-лактамы + макролиды	Респираторный фторхинолон	Цефалоспорины III поколения + макролиды	Респираторный фторхинолон ± цефалоспорины III поколения

Вторичный перитонит...

	Тяжесть от легкой до умеренной	Тяжелое течение (тяжелый сепсис, шок)
Монотерапия	Моксифлоксацин, Тигециклин	Меропенем, имип./циластатин Пиперациллин/тазобактам
Режим комбинации	Цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим + ципро (лево) флоксацин*	Цефепим + ципро (лево) флоксацин*

+ Метронидазол (до 5 суток)

Антибиотикотерапия

Монотерапия в большинстве случаев сепсиса?

7. Предлагается не применять комбинированную терапию на рутинной основе для продленного лечения большинства прочих тяжелых инфекций, включая бактериемию и сепсис без признаков шока...

8. Не рекомендована комбинированная терапия для рутинной терапии сепсиса/бактериемии на фоне нейтропении...

Антибиотикотерапия

Выбор комбинированной АБТ?

9. При начальной комбинированной АБТ септического шока рекомендовано прекращение комбинированной терапии в течение первых нескольких суток в ответ на улучшение клинического состояния и/или данных в пользу разрешения инфекции.

Это относится как к направленной (подтвержденный возбудитель), так и к эмпирической комбинированной терапии.

Антибиотикотерапия

Стандартная длительность АБТ?

10. Предлагается считать продолжительность антибактериальной терапии 7–10 суток адекватной для большинства случаев серьезных инфекций, ассоциированных с сепсисом и септическим шоком...

11. Предлагается считать целесообразным более длительные курсы терапии у пациентов с медленным клиническим ответом, недренированными очагами инфекции, бактериемией, вызванной *S. aureus*, некоторыми фунгальными или вирусными инфекциями, а также иммунодефицитом, включая нейтропению...

(

Антибиотикотерапия

Стандартная длительность АБТ?

Локализация инфекции	Длительность АБТ
Инфекции легких	
Внебольничная пневмония, вызванная <i>S. Pneumoniae</i>	8 дней
Вентилятор-ассоциированная пневмония	8 дней
Вентилятор-ассоциированная пневмония на фоне иммуносупрессии	14 дней
Пневмония, вызванная <i>Legionella pneumophila</i>	21 день
Деструктивная (некротическая) пневмония	≥ 28 дней
Абдоминальные инфекции	
Внебольничный перитонит	< 8 дней
Послеоперационный перитонит	14 дней
Инфекции центральной нервной системы	
Менингококцемия	< 8 дней
Менингит, вызванный <i>S. Pneumoniae</i>	10-14 дней
Менингит, вызванный <i>L. monocytogenes</i>	21 день
Послеоперационный менингит, вызванный <i>S. epidermidis</i> или <i>enterobacteriaceae</i>	14 дней
Послеоперационный менингит, вызванный <i>S. aureus</i> или <i>P. aeruginosa</i>	21 день
Абсцесс мозга	≥ 28 дней
Катетер-ассоциированные инфекции	
Неосложненные, вызванные <i>S. epidermidis</i> или <i>Enterobacteriaceae</i>	< 8 дней
Неосложненные, вызванные <i>S. aureus</i> , <i>Candida spp.</i>	14 дней

Антибиотикотерапия

Стандартная длительность АБТ?

12. Предлагается считать, что у некоторых пациентов целесообразны более короткие курсы терапии, в частности, при быстром разрешении после эффективного контроля очага инфекции при абдоминальном или урологическом сепсисе и анатомически неосложненном пиелонефрите.

13. У пациентов с сепсисом и септическим шоком рекомендуется ежедневная оценка на предмет возможной деэскалации антимикробной терапии.

Антибиотикотерапия

Прокальцитонин для укорочения/отмены АБТ?

14. Предлагается измерение концентрации прокальцитонина для уменьшения продолжительности антимикробной терапии у пациентов с сепсисом...

15. Прилагается использовать уровни прокальцитонина для поддержки решения о прекращении эмпирической антибиотикотерапии у пациентов с исходным подозрением на сепсис, но с ограниченными данными в пользу инфекции в последующем...

Антибактериальная терапия

Выводы

- Помимо очага инфекции нужно помнить о подавлении бактериемии — **концепция «первого удара»!**
- Необходимо на раннем этапе определять факторы влияющие на фармакокинетику антибиотиков: **капиллярную утечку, синдром усиленного почечного клиренса и почечную дисфункцию!**
Увеличение дозы и нагрузочная доза!
- С учетом **разнонаправленных изменений**, наблюдающихся у критических больных, коррекция дозы антибиотика при ОПП / ХБП должна осуществляться обдуманно!
- Необходимо учитывать подавление иммунного ответа, наличие бактериемии и фактор избыточной массы тела!

Спасибо за внимание!