



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н.И.Пирогова» Минздрава России

Рациональная антимикробная терапия: общие принципы

Родионов Борис Александрович, к.м.н.

Зав. отделом клинической фармакологии ГБУЗ "ГКБ №52 ДЗМ",
главный внештатный специалист клинический фармаколог ДЗ г.
Москвы в СЗАО, доцент кафедры общей терапии ФДПО ГБОУ ВО
РНИМУ им. Н.И.Пирогова



СТРУКТУРА УЧЕБНОГО СОДЕРЖАНИЯ

1. Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств (ЛС)
2. Классификация и фармакодинамика основных групп антимикробных препаратов
 - 2.1 Ингибиторы синтеза клеточной стенки
 - 2.2 Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот
 - 2.3 Ингибиторы синтеза белка
 - 2.4 Противогрибковые препараты
3. Фармакокинетика основных групп антимикробных препаратов
4. Проблема резистентности микроорганизмов к антибиотикам
5. Основы рациональной антимикробной терапии
6. Современные возможности лечения полирезистентных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями





КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ЛС



Основные положения

Антимикробные препараты – это лекарственные средства (ЛС), действие которых избирательно направлено на подавление жизнедеятельности возбудителей инфекционных заболеваний: бактерий, грибов, простейших и вирусов.

Антимикробные ЛС подразделяются на:

- Антибактериальные
- Антимикобактериальные
- Противогрибковые
- Противовирусные
- Противопротозойные



Основные положения

Тип действия антимикробных ЛС бывает:

цидным (бактерицидным, фунгицидным, вирицидным или протозоацидным), под которым понимается необратимое нарушение жизнедеятельности (гибель) инфекционного агента, и

статическим (бактериостатическим, фунгистатическим, виристатическим, протозоастатическим), при котором прекращается или приостанавливается размножение возбудителя.



Основные положения

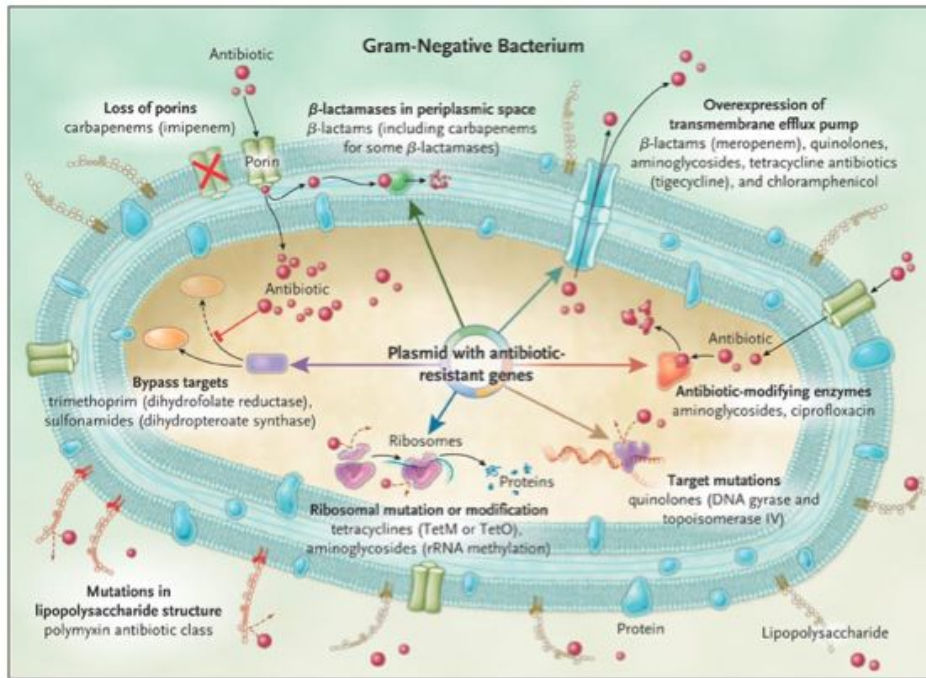
Все антимикробные ЛС объединяет ряд уникальных качеств:

Мишень (рецептор) ЛС находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма

Активность антимикробного ЛС не постоянна и снижается со временем, что обусловлено развитием лекарственной устойчивости (резистентности) и связано с высокими адаптационными способностями микроорганизмов.



Основные механизмы резистентности к антимикробным ЛС



Изменение мишени действия

Ферментативную инактивацию ЛС

Активное выведение ЛС из
микробной клетки (эффлюкс)

Нарушение проницаемости
микробной клетки для
антимикробного ЛС

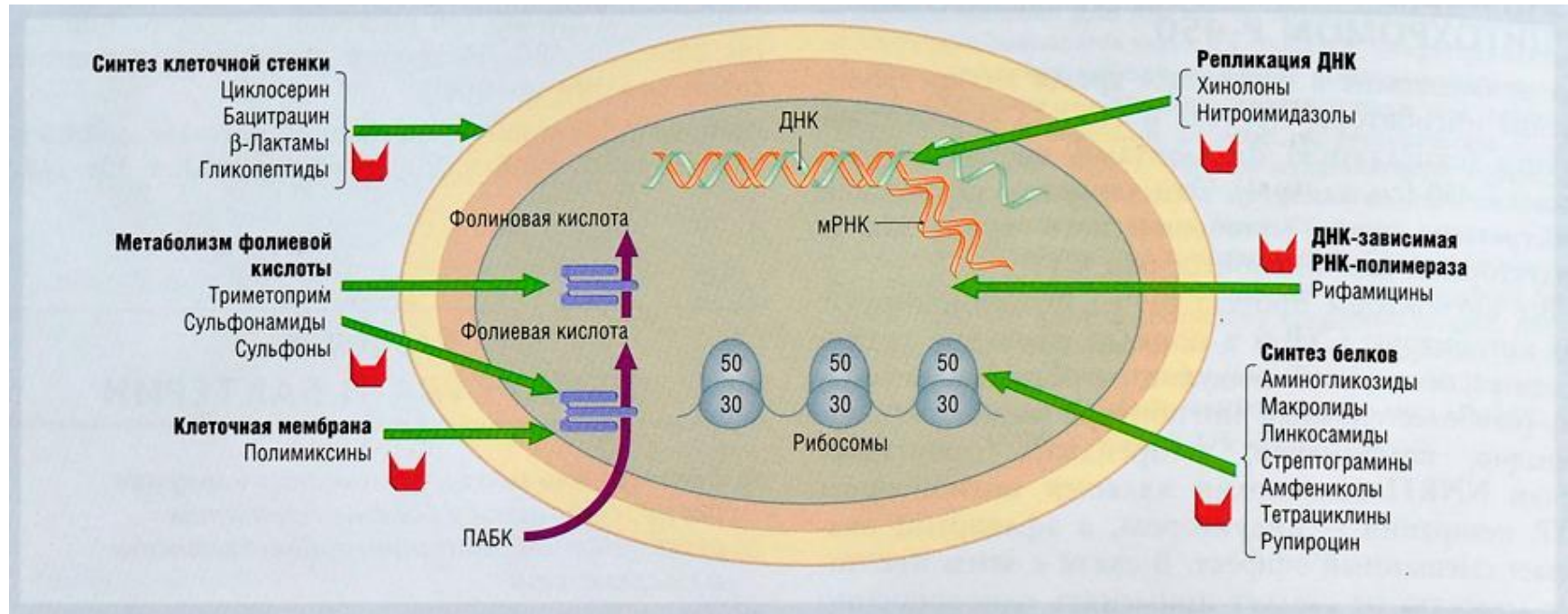
Формирование метаболических
«шунтов»



КЛАССИФИКАЦИЯ И ФАРМАКОДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ГРУПП АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ



Механизм действия противомикробных препаратов



Классификация антимикробных препаратов по механизму действия

Ингибиторы синтеза клеточной стенки

β -лактаммы – ингибируют поперечную сшивку пептидогликана:

- ☐ Пенициллины
- ☐ Цефалоспорины
- ☐ Карбапенемы
- ☐ Монобактамы

Гликопептиды – нарушают синтез пептидогликана

Липопептиды - связываются с клеточной мембраной бактериальной клетки, вызывая её деполяризацию

Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот

ДНК – фторхинолоны

РНК - рифамицины

Ингибиторы синтеза белка

Аминогликозиды – связываются с 30S субъединицей рибосом

Макролиды – связываются с 50S субъединицей рибосом

Тетрациклины – связываются с 30S субъединицей рибосом

Хлорамфеникол – связываются с 50S субъединицей рибосом

Оксазалидиноны – предотвращают образование 70S комплекса

Линкосамиды – связываются с 50S субъединицей рибосом

Ингибиторы функции ЦПМ

Полимиксины

Полиены

Имидазолы



Классификация антимикробных препаратов

Бактерицидные антибиотики	Бактериостатические антибиотики
β – лактамы Липопептиды Фторхинолоны Полимиксины Гликопептиды	Аминогликозиды Тетрациклины Левомецетин Макролиды Линкозамиды Рифамицины Оксазолидиноны





Ингибиторы синтеза клеточной стенки



Пенициллины

Природные	<i>Бензилпенициллин</i> <i>Феноксиметилпенициллин</i>
Подсинтетические	
Антистафилококковые	<i>Оксациллин</i>
Расширенного спектра: Аминопенициллины	<i>Ампициллин</i> <i>Амоксициллин</i>
С антисинегнойной активностью: Карбоксипенициллины Уреидопенициллины	<i>Карбенициллин</i> <i>Тикарциллин</i> <i>Азлоциллин</i> <i>Пиперациллин</i>
Ингибиторзащищенные	<i>Амоксициллин/клавуланат</i> <i>Ампициллин/сульбактам</i> <i>Тикарциллин/клавуланат</i> <i>Пиперациллин/тазобактам</i>
Комбинированные	<i>Ампициллин/оксациллин</i>



Цефалоспорины

I поколения Парэнтеральные Пероральные	<i>Цефазолин</i> <i>Цефалексин</i>
II поколения Парэнтеральные Пероральные	<i>Цефуроксим</i> <i>Цефуроксим аксетил</i> <i>Цефаклор</i>
III поколения Парэнтеральные С антисинегнойной активностью: Пероральные:	<i>Цефотаксим</i> <i>Цефтриаксон</i> <i>Цефоперазон</i> <i>Цефтазидим</i> <i>Цефиксим</i> <i>Цефтибутен</i>
IV поколения (активные в отношении <i>Ps.aeruginosa</i>)	<i>Цефепим</i> <i>Цефпиром</i>
V поколения С антисинегнойной активностью:	<i>Цефтаролина фосамил</i> <i>Цефтобипрол медокарил</i>
Ингибиторзащищенные С антисинегнойной активностью	<i>Цефотаксим/сульбактам</i> <i>Цефоперазон/сульбактам</i> <i>Цефепим/сульбактам</i> <i>Цефтолозан/тазобактам</i> <i>Цефтазидим/авибактам</i>



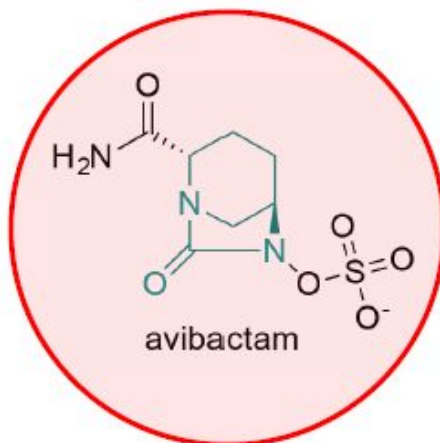
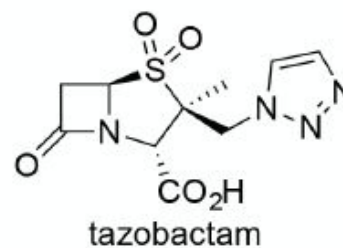
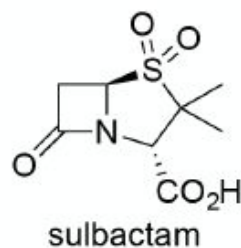
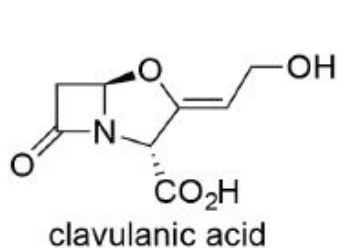
Карбапенемы и монобактамы

Карбапенемы С антисинегнойной активностью: Без антисинегнойной активности	<i>Меропенем</i> <i>Дорипенем</i> <i>Имипенем/циластатин</i> <i>Эртапенем</i>
Монобактамы	Азтреонам
Ингибиторзащищенные	(нет на рынке в РФ)

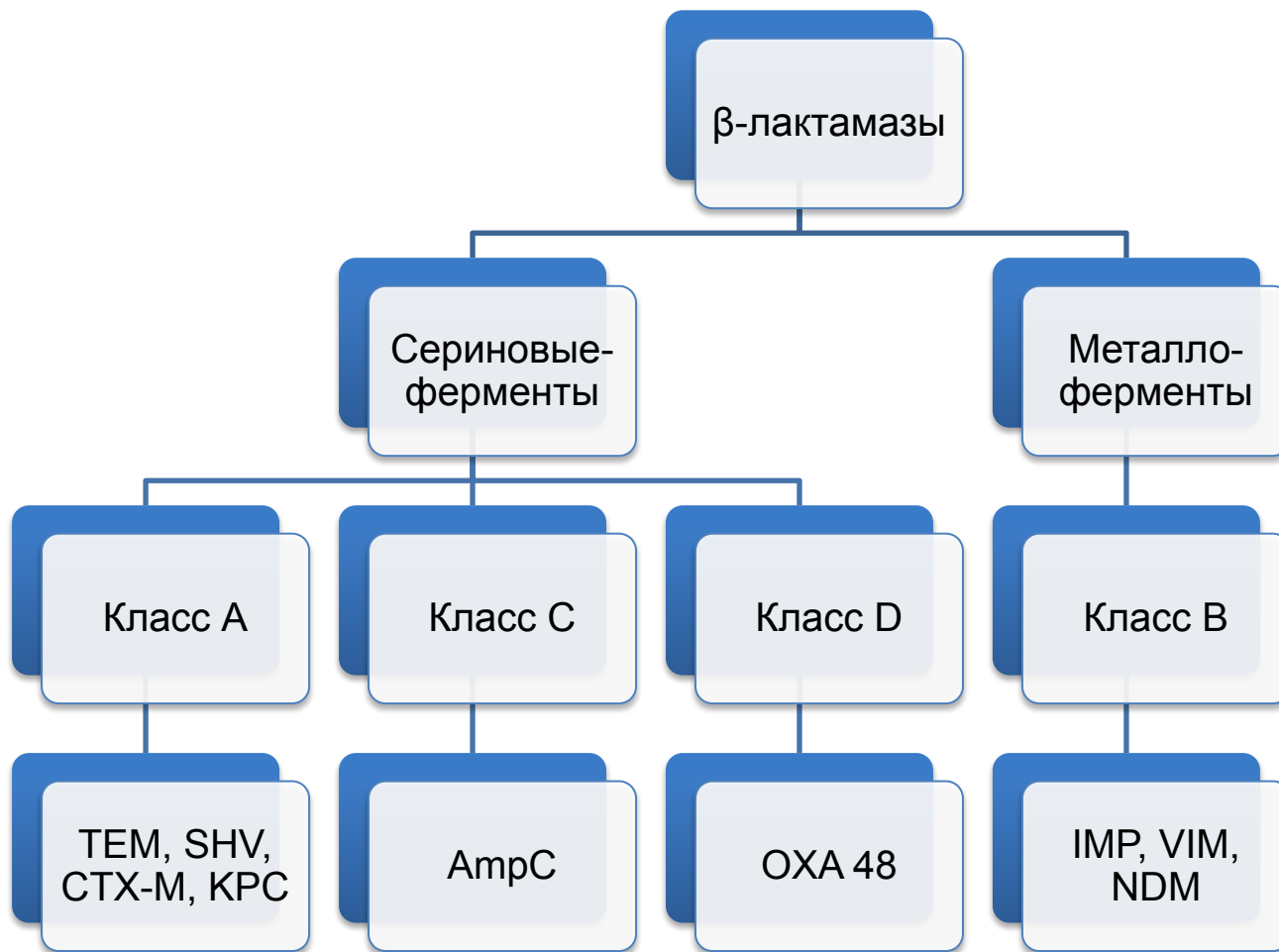


Типы ингибиторов β -лактамаз

β -лактамные ингибиторы	Не- β -лактамные ингибиторы
<i>Клавулановая кислота</i> <i>Сульбактам</i> <i>Тазобактам</i>	<i>Авибактам</i>



Классификация β -лактамаз (Ambler)



Спектр активности ингибиторов β -лактамаз

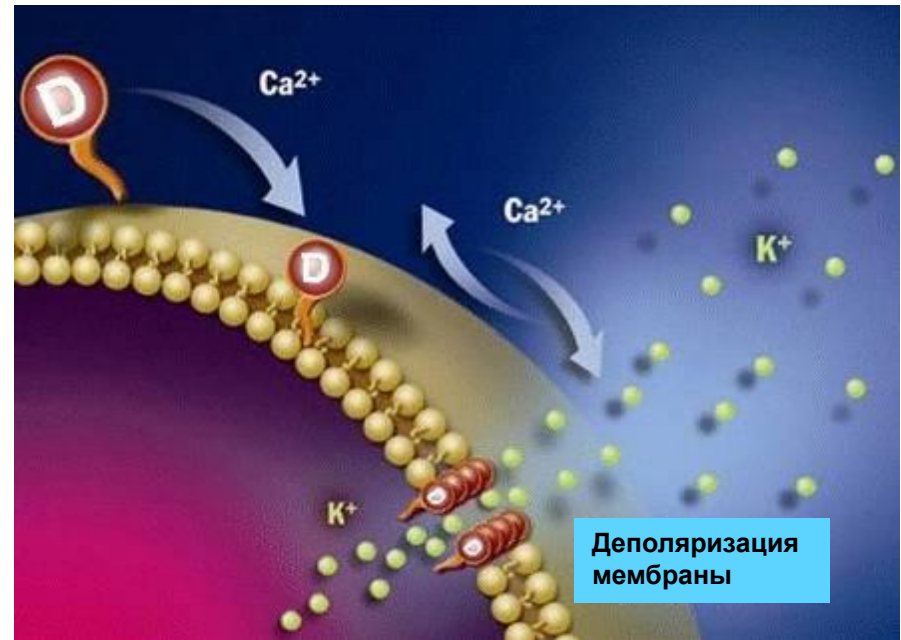
	Ферменты β -лактамазы					
	AmpC	CTX-M	SHV	TEM	KPC	МБЛ
Сульбактам	-/+	+	+	+	-	-
Клавулановая кислота	-	+	+	+	-	-
Тазобактам	-	+	+	+	-	-
Авибактам	+	+	+	+	+	-

Drawz SM, Bonomo RA. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:160–201. Jacoby GA, Munoz-Price LS. *N Engl J Med.* 2005;352:380–391. Shahid M et al. *Crit Rev Microbiol.* 2009;35:81-108. Zhanel GG et al. *Drugs.* 2013;73:159-177.



Липопептиды, механизм действия даптомицина

- ❑ Необратимо связывается с клеточной мембраной грамположительных бактерий
 - Посредством кальций-зависимого механизма молекула внедряется в мембрану
- ❑ Резко деполяризует клеточную мембрану
 - Выброс калия
 - Нарушает градиент ионной концентрации
- ❑ Гибель клеток
 - Множественные отказы биосистем, а также синтеза ДНК, РНК и протеина



Novo D, Perlmutter NG, Hunt RH, Shapiro HM. Accurate flow cytometric membrane potential measurement in bacteria using diethyloxacarbocyanine and a ratio metric technique. Cytometry. 1999;35:55-63; Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:2538-2544; Wu M, Hancock RE. Interaction of the cyclic antimicrobial cationic peptide betamycin with the outer and cytoplasmic membrane. J Biol Chem. 1999;274:29-35.

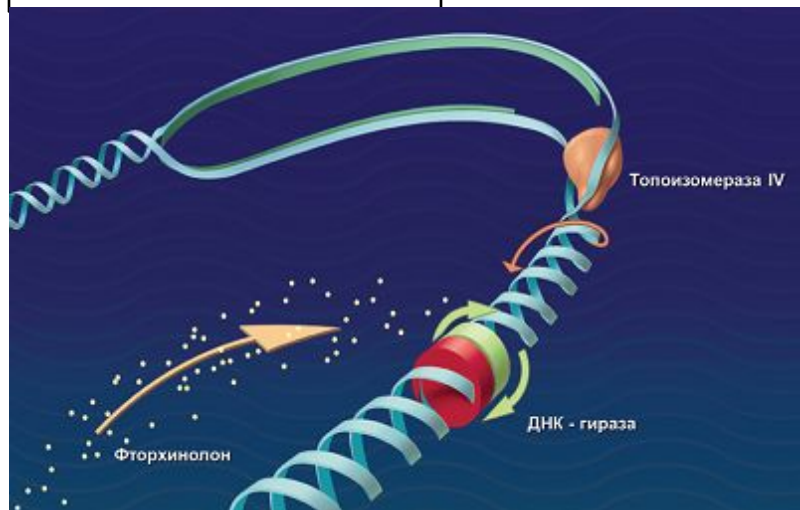


Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот



Хинолоны/Фторхинолоны

I поколения нефторированн ые	II поколения	III поколения	IV поколения
Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота	Ципрофлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин	Спарфлоксацин Левифлоксацин	Моксифлоксацин Гемифлоксацин



Ингибируют ферменты
бактериальной клетки – ДНК-гиразу
и топоизомеразу IV



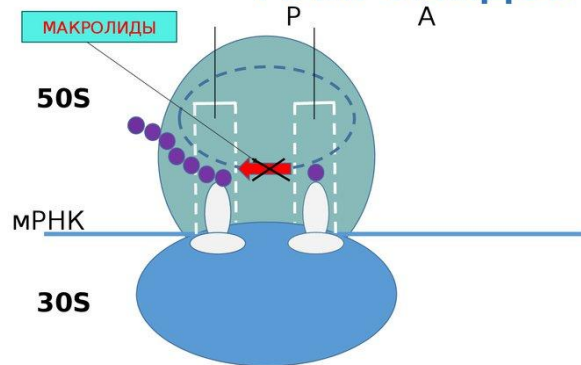
Ингибиторы синтеза белка



Аминогликозиды

I поколения	II поколения	III поколения
<i>Стрептомицин</i> <i>Канамицин</i> <i>Неомицин</i>	<i>Гентамицин</i> <i>Тобрамицин</i> <i>Нетилмицин</i>	<i>Амикацин</i>

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МАКРОЛИДОВ



Присоединяются к 30S субъединице рибосом, повышают вероятность включения ошибочных аминокислот в растущую полипептидную цепь. Это приводит к накоплению в бактериальной клетке дефектных белковых молекул, не способных принять правильную конформацию.



Макролиды

14-членные	15-членные	16-членные
Природные		
Эритромицин Олеандомицин		Спирамицин Джозамицин Мидекамицин
Полусинтетические		
Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	



Связываются с 50S субъединицей рибосомы бактериальной клетки в области тунеля для пептидной цепочки. Блокируют транслоказу, нарушают продвижение мРНК по рибосоме от акцепторного участка (А) к пептидному (П)

Противогрибковые препараты



Ключевые противогрибковые препараты

Полиены (нарушают целостность клеточной мембраны):

- ☐ Амфотерицин В
- ☐ Липосомальные формы Амфотерицина В

Триазолы (нарушают синтез стеролов, ингибируя ланостерол-14- α -деметилазу):

- ☐ Флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, равуконазол

Эхинокандины (клеточная стенка, ингибируют 1,3- β -глюкан синтазу):

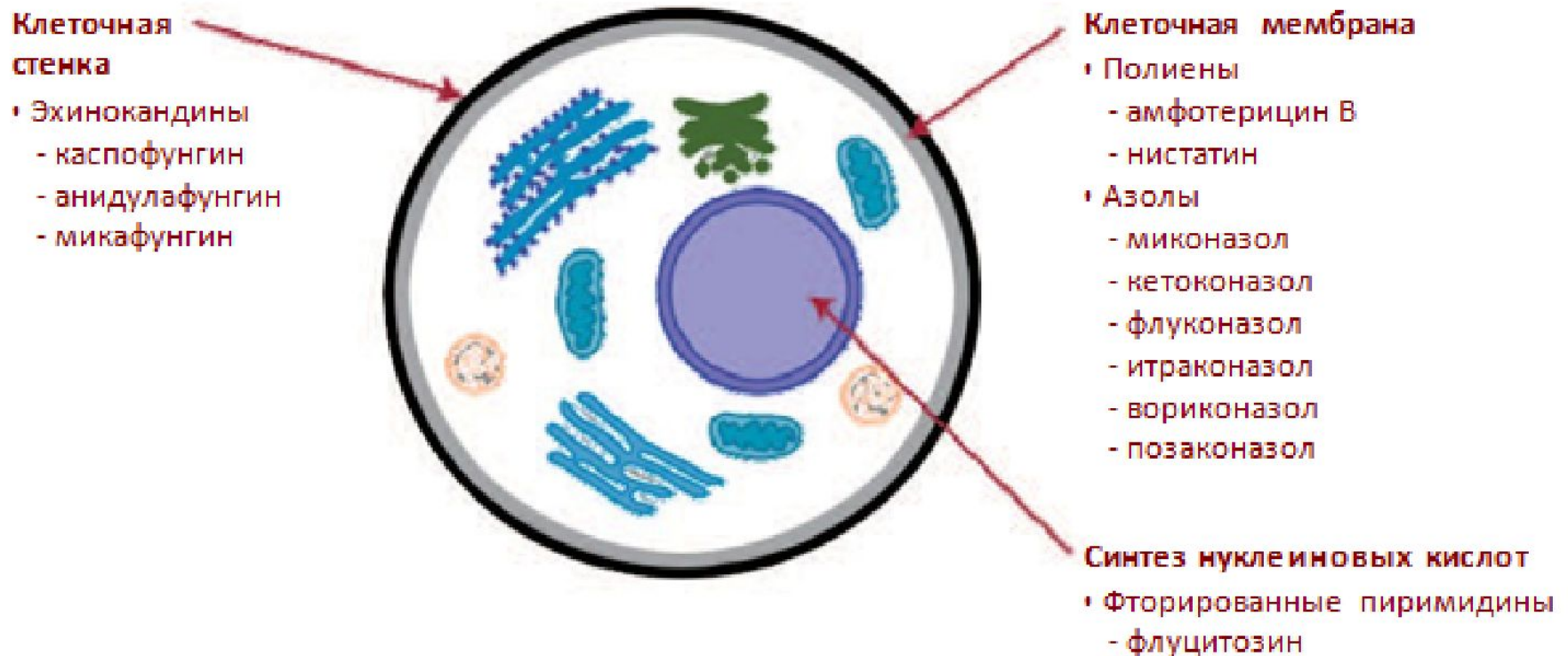
- ☐ Анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин

Аллиламины (подавляют активность сквален-эпоксидазы)

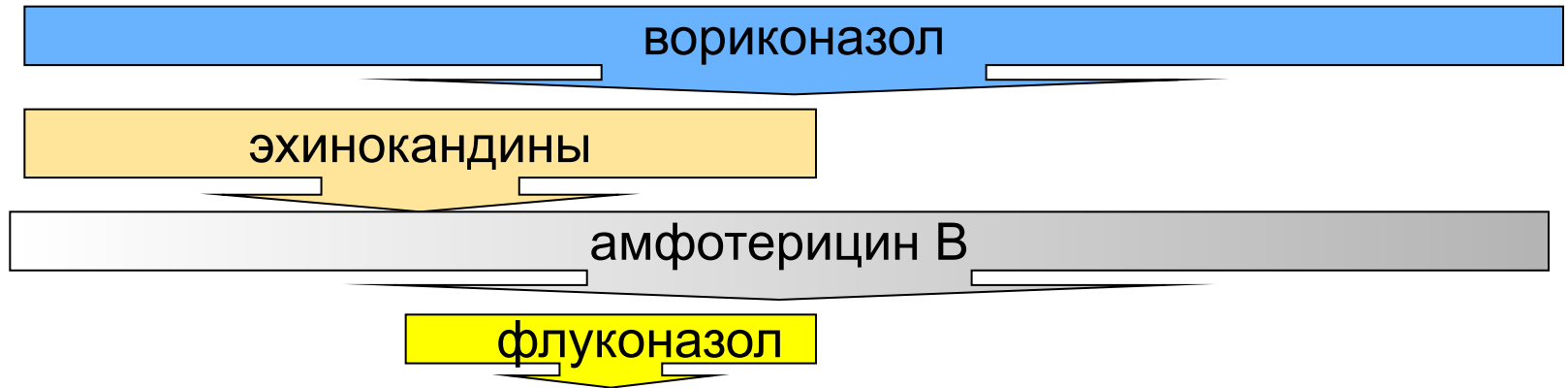
- ☐ Нафтифин, тербинафин



Ключевые противогрибковые препараты. Механизм действия.



Спектр активности



РОД	<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Scedosporium</i>
ВИД	• <i>A flavus</i> • <i>A fumigatus</i> • <i>A niger</i> • <i>A nidulans</i>	• <i>C albicans</i> • <i>C glabrata</i> • <i>C krusei</i> • <i>C parapsilosis</i> • <i>C tropicalis</i> • <i>C dubliniensis</i> • <i>C inconspicua</i> • <i>C guilliermondii</i>	• <i>Fusarium spp</i>	• <i>S apiospermum</i> (<i>Pseudallescheria boydii</i>) • <i>S prolificans</i>



ФАРМАКОКИНЕТИКА ОСНОВНЫХ ГРУПП АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ



Фармакокинетика антимикробных препаратов

Основные фармакокинетические термины:

МПК (минимальная подавляющая концентрация) – минимальные концентрации антибиотика (мкг/мл или мг/мл), необходимая для подавления видимого роста микроорганизма *in vitro*.

МПК₅₀ – МПК антибиотика для подавления роста 50% исследуемых штаммов

МПК₉₀ – МПК антибиотика для подавления роста 90% исследуемых штаммов



Фармакокинетика антимикробных препаратов



Антимикробные средства:

1. С времязависимой антимикробной активностью (β -лактамы).
Цель режима дозирования: длительное поддержание в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации препарата в 3-4 раза выше МПК в течение 40-60% времени экспозиции.
2. С концентрационнозависимой антимикробной активностью (аминогликозиды, фторхинолоны).
Цель режима дозирования: достижение максимально переносимой пиковой концентрации, превышающей МПК

Особенности фармакокинетики пенициллинов

Создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, половых органах, плевральной и перитонеальной жидкости

Проникают ГЭБ в условиях воспаления

Выводятся почками в неизмененном виде

Оксациллин метаболизируется в печени и имеет двойной путь выведения

Проникают через плаценту и в грудное молоко.



Особенности фармакокинетики цефалоспоринов

Создают высокие концентрации в легких, почках, печени, мышцах, коже, костях, синовиальной, плевральной и перитонеальной жидкостях

В желчи наибольшую концентрацию создают цефтриаксон и цефоперазон

Проникают ГЭБ цефалоспорины III и IV поколения

Выводятся преимущественно почками. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения

Практически не метаболизируются в печени



Особенности фармакокинетики карбапенемов

Вводятся только парэнтерально

Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих органах и секретах.

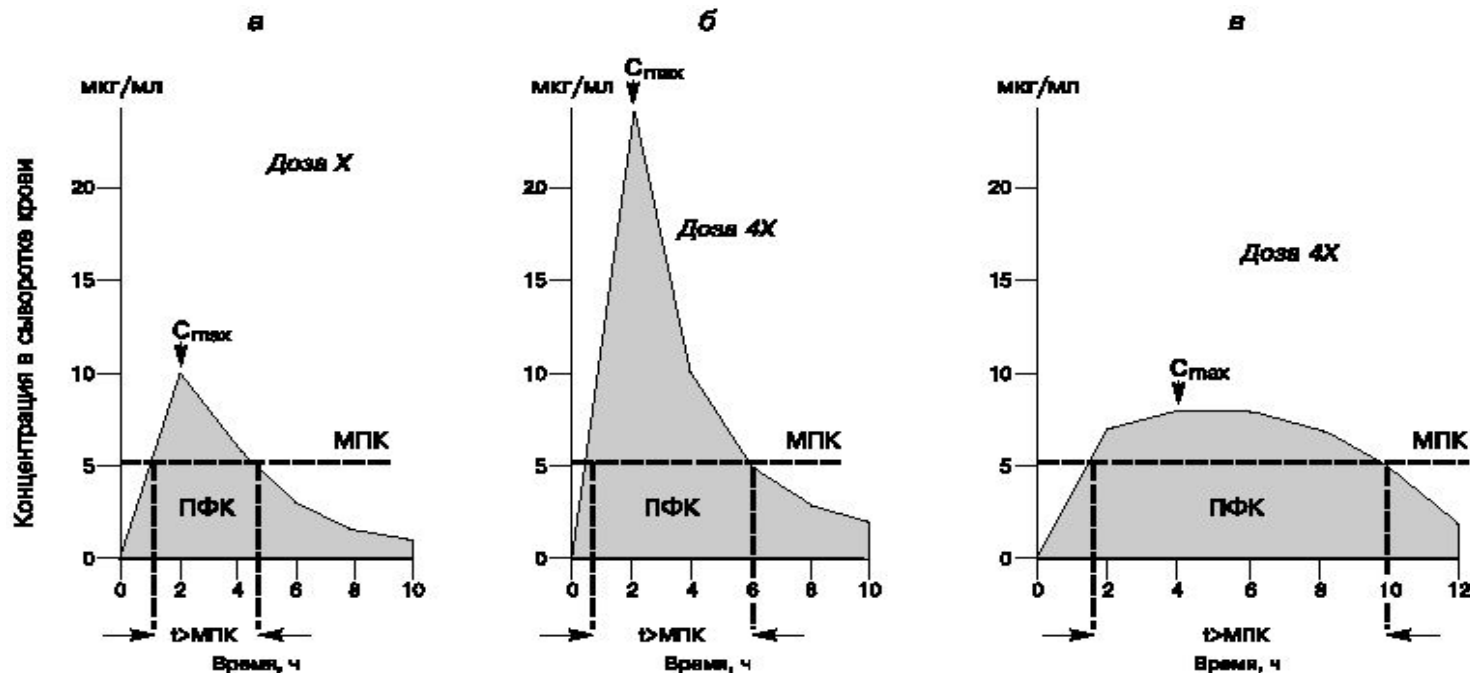
Проникают через ГЭБ при воспалении оболочек мозга, создавая концентрации в СМЖ 15-20% от плазменной.

Выводятся преимущественно почками.

Имипенем инактивируется ферментом дегидропептидазой I в канальцах почек, используется с селективным ингибитором циластатином.



Оптимизация дозирования β -лактамных антибиотиков



а – болюсное введение 1 дозы ЛС, $t > \text{МПК}$ 4,5 часа

б – болюсное введение четырёхкратной дозы ЛС, $t > \text{МПК}$ увеличилось до 6 часов

в – продленная инфузия четырёхкратной дозы ЛС, $t > \text{МПК}$ увеличилось до 10 часов, что позволяет максимально увеличить эффективность терапии

Особенности фармакокинетики аминогликозидов

Низкая биодоступность при приеме внутрь

Около 10% дозы связывается с альбумином

Распределяются в основном во внеклеточной жидкости.

Высокие концентрации создаются в почках, печени, легких; низкие концентрации в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке.

Плохо проникают ГЭБ, у новорожденных в СМЖ достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых.

Выводятся почками в неизмененном виде



Особенности дозирования аминогликозидов

Дозы всех аминогликозидов должны рассчитываться на килограмм массы тела при парэнтеральном введении.

Суточная доза препарата вводится однократно, для создания максимальной пиковой концентрации

Пожилым пациентам следует избегать назначения максимальных доз аминогликозидов из-за их нефротоксичности

Необходима коррекция дозы при почечной недостаточности



Особенности фармакокинетики хинолонов и фторхинолонов

Хорошо всасываются в ЖКТ, высокая биодоступность

Фторхинолоны создают высокие концентрации во многих органах, тканях и средах организма (кроме норфлоксацина – максимальные концентрации в МВП, предстательной железе и кишечнике)

Ципро-, офло-, левофло- и пефлоксацин проходят через ГЭБ, создавая терапевтические концентрации в СМЖ

Необходима коррекция дозы при почечной недостаточности, большинство выводятся почками



Особенности фармакокинетики макролидов

Биодоступность при пероральном приеме 80-95%

Хорошо проникают в ткани, высокие внутриклеточные концентрации, плохо проникают в костную ткань и через ГЭБ

В основном метаболизируются печенью, выводятся в основном с желчью. Нет необходимости в коррекции дозы при почечной недостаточности.

Эритромицин и кларитромицин являются ингибиторами ферментов цитохрома P450 (в основном CYP 3A4)



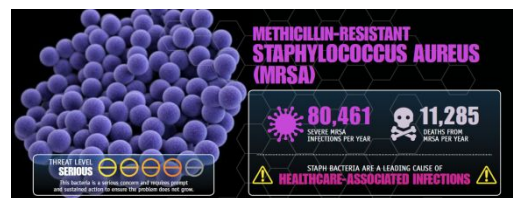


ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ



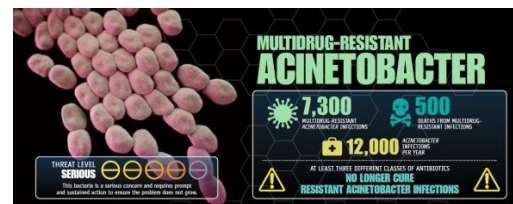
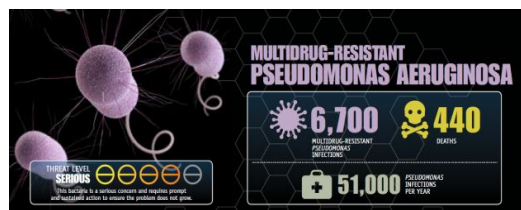
Проблема резистентности госпитальной инфекции

“Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE Revisited”



Патогены группы ESCAPE:

- E - *Enterococcus faecium*
- S - *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- C - *Clostridium difficile*
- A - *Acinetobacter baumannii*
- P - *Pseudomonas aeruginosa*
- E - *Enterobacteriaceae*



Peterson et al. Clinical Infectious Diseases 2009; 49:992–3



ВОЗ: наиболее опасные резистентные патогены

CRITICAL PRIORITY



Acinetobacter baumannii
Устойчивые к карбапенемам



Pseudomonas aeruginosa
Устойчивые к карбапенемам



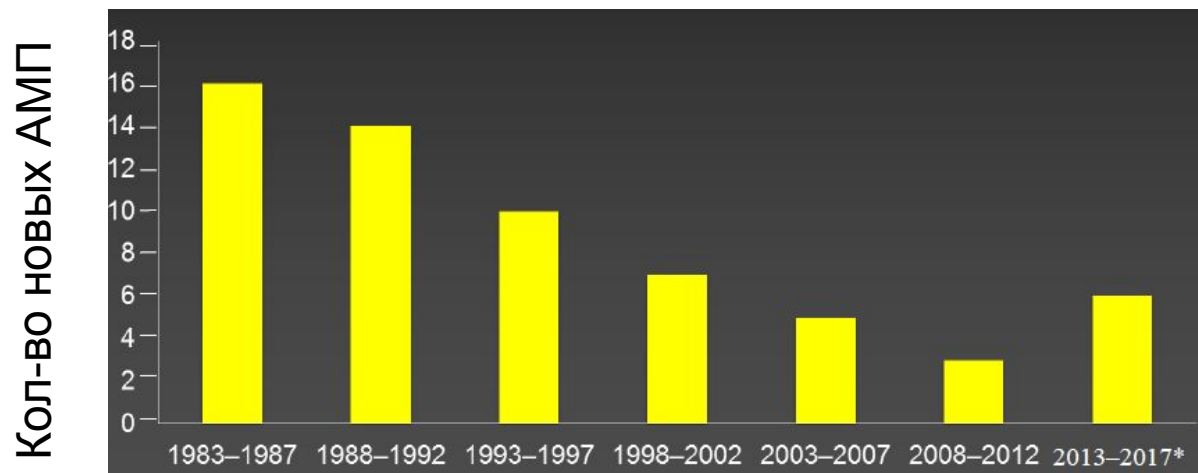
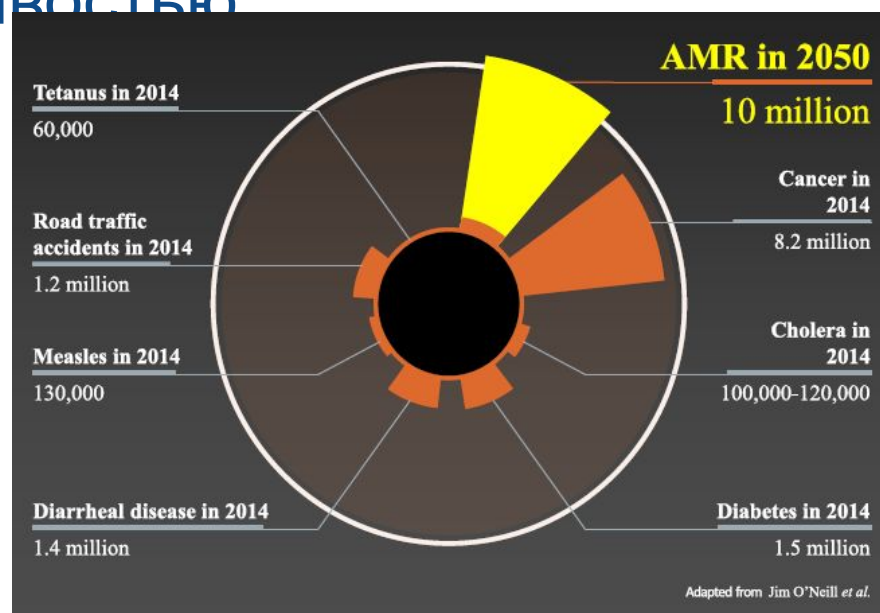
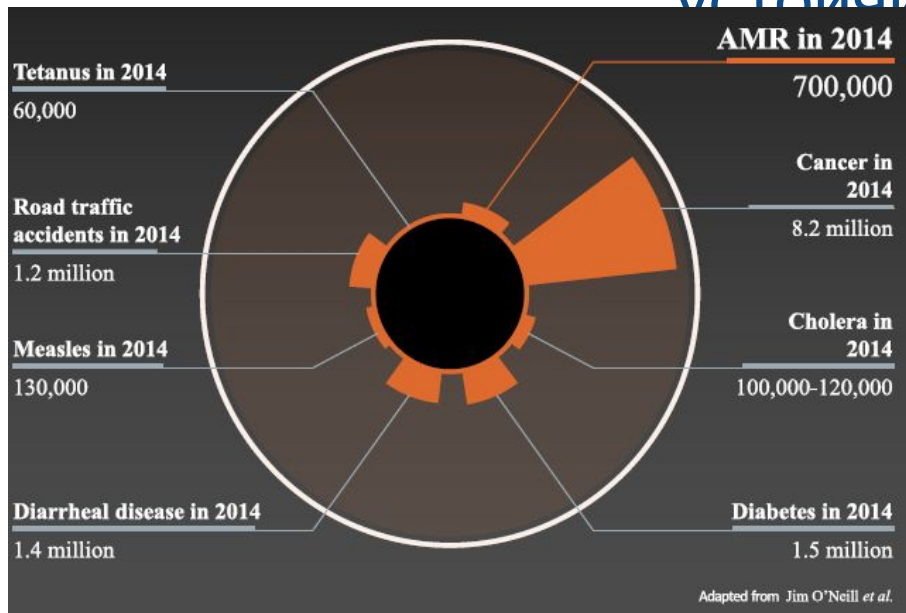
Enterobacteriaceae
Устойчивые к карбапенемам,
к цефалоспорином III генерации

WHO/EMP/IAU/2017.11

© World Health Organization 2017



Атрибутивная летальность от инфекций патогенами с множественной лекарственной устойчивостью



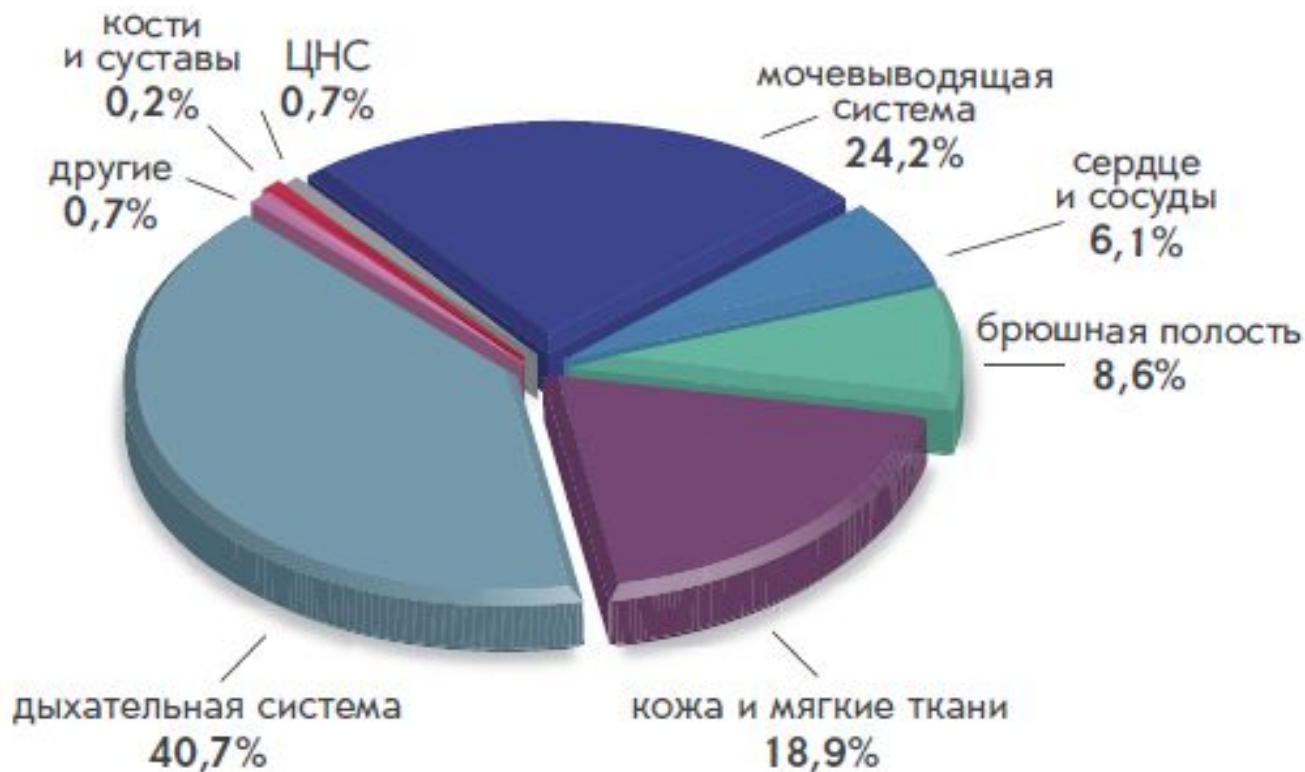
**Bad Bugs
Need Drugs**

10x'20

Ten new **ANTIBIOTICS** by 2020



МАРАФОН: Распределение нозокомиальных изолятов энтеробактерий в зависимости от локализации инфекции

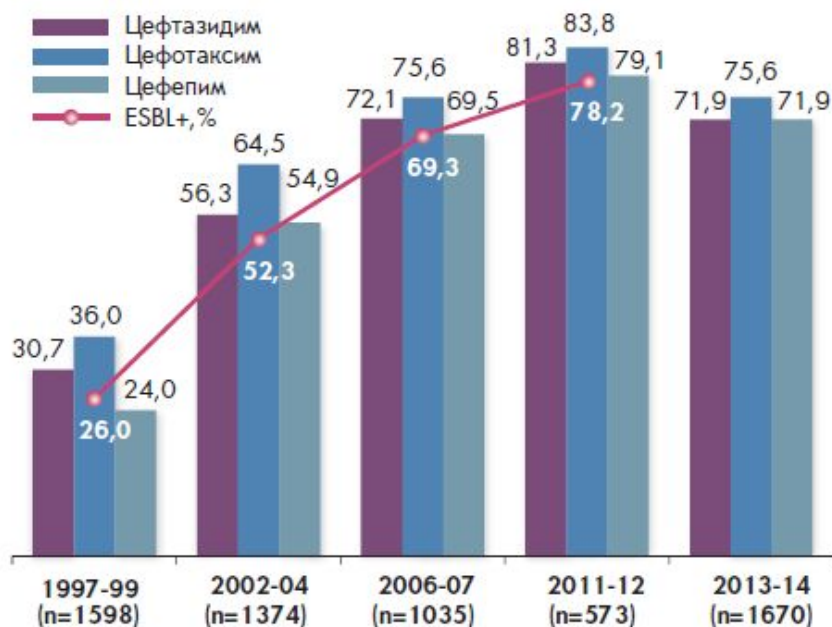


Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. и исследовательская группа «МАРАФОН». КМАХ, т19, №1, 2017г

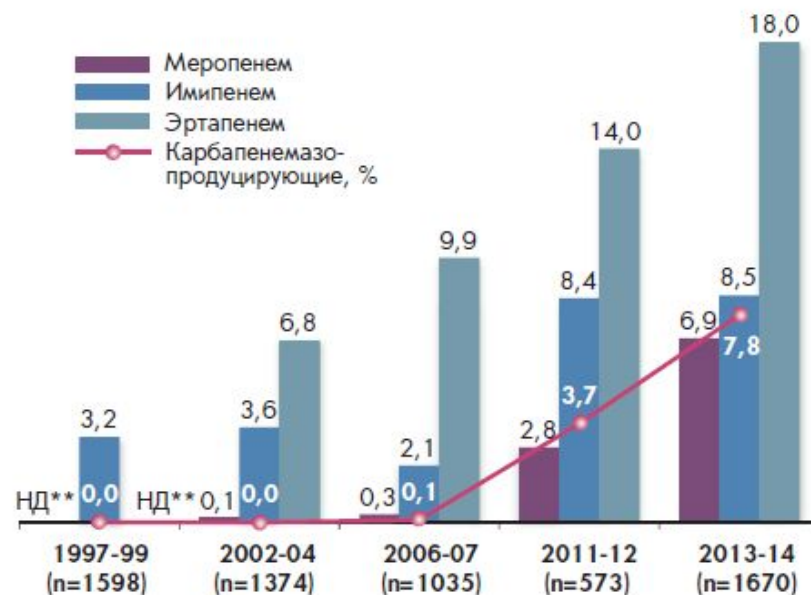


МАРАФОН: Динамика устойчивости энтеробактерий в РФ

Динамика устойчивости к цефалоспорином III-IV поколения и продукции БЛРС у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в РФ по данным многоцентровых исследований НИИАХ/МАКМАХ.



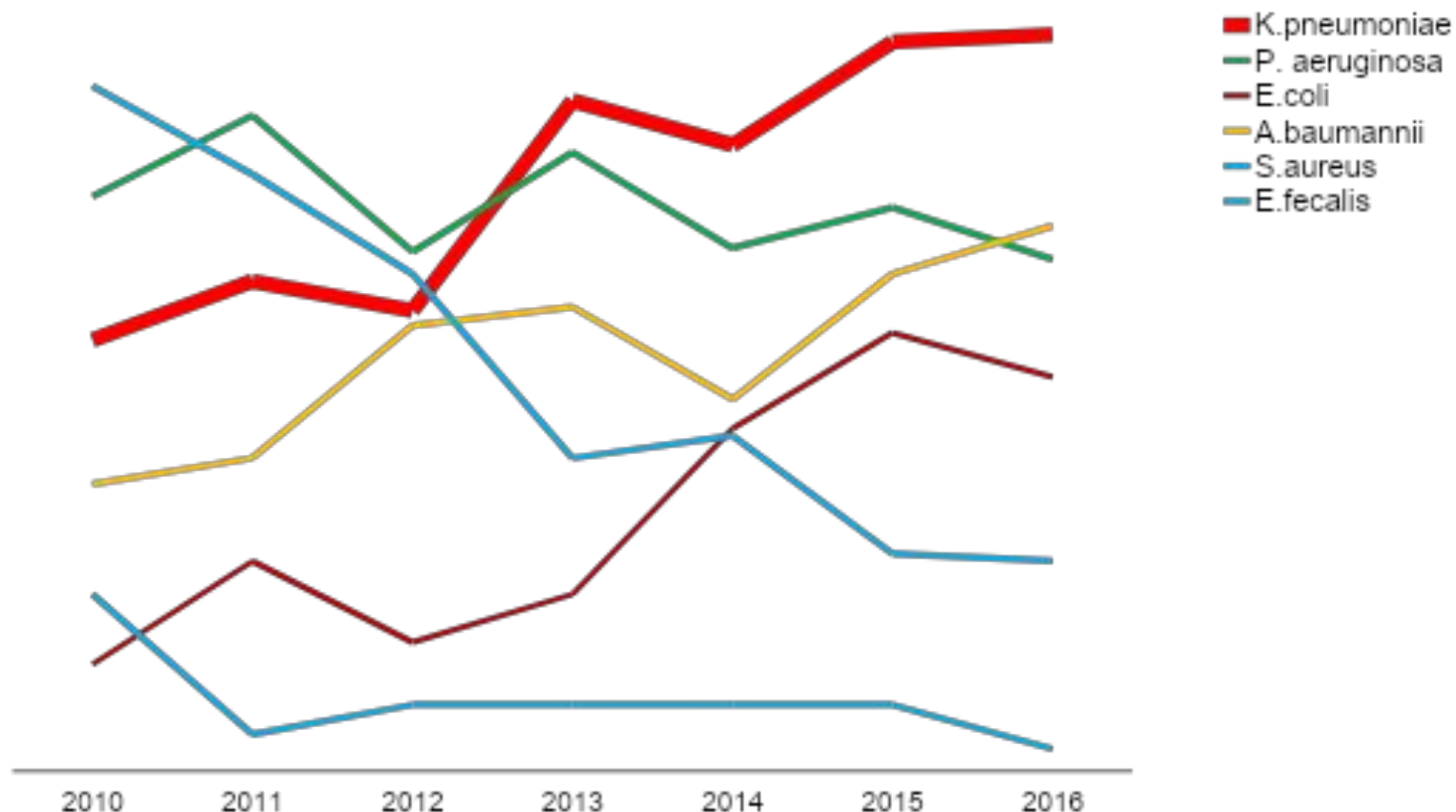
Динамика устойчивости к карбапенемам у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в РФ по данным многоцентровых исследований НИИАХ/МАКМАХ.



Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. и исследовательская группа «МАРАФОН». КМАХ, т19, №1, 2017г



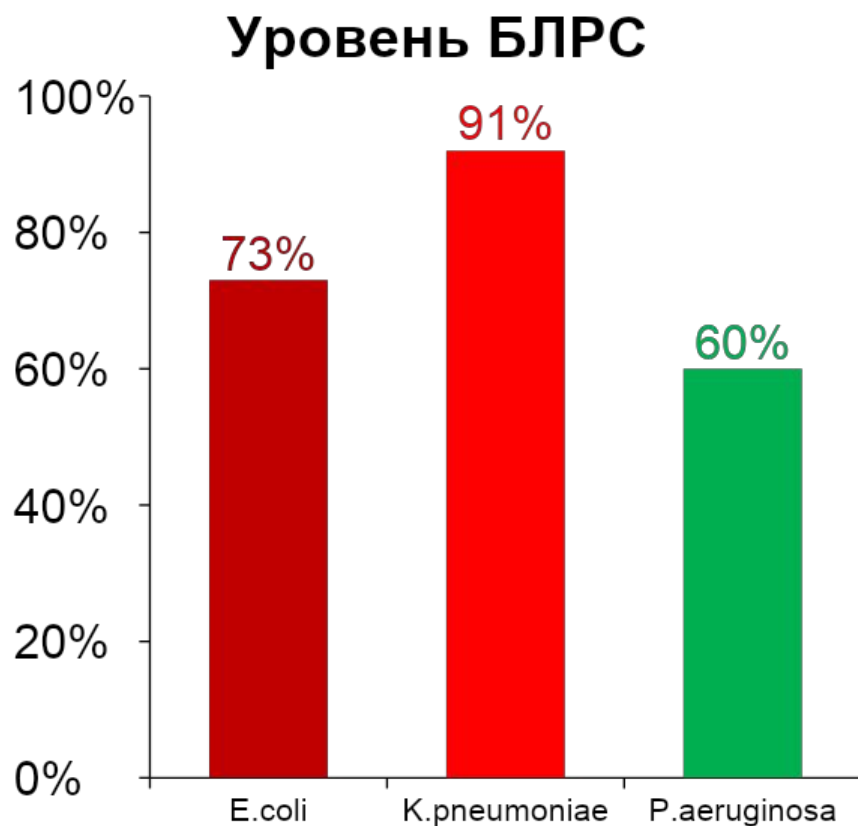
Доля энтеробактерий в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций стремительно растет



Данные AMRmap на июнь 2018:
www.map.antibiotic.ru



Стабильно высокий уровень БЛРС в ОРИТ поддерживает высокую частоту применения карбапенемов

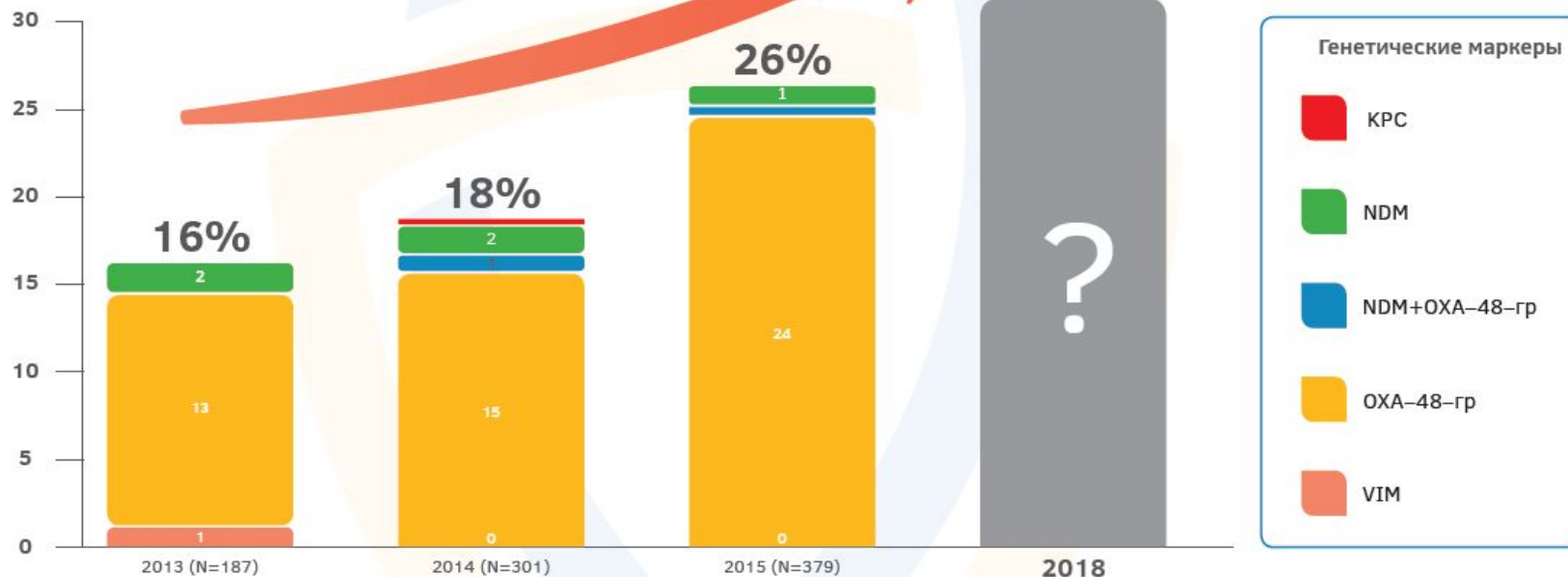


<http://map.antibiotic.ru/?id=s9Ffl43u128u112>
<http://map.antibiotic.ru/?id=Yf6uy02vl30vl12>
<http://map.antibiotic.ru/?id=Ui5hg40A530A512>



У почти 25% пациентов ОРИТ с НИ карбапенемы могут оказаться неэффективны

% продуцентов карбапенемаз среди нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в ОРИТ РФ (N= 184/867)



OXA-48 основной механизм резистентности к карбапенемам в ОРИТ России у энтеробактерий¹

<http://map.antibiotic.ru/?id=yYlfc18vj08vj10>



МАРАФОН: Видовой состав изолятов энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы

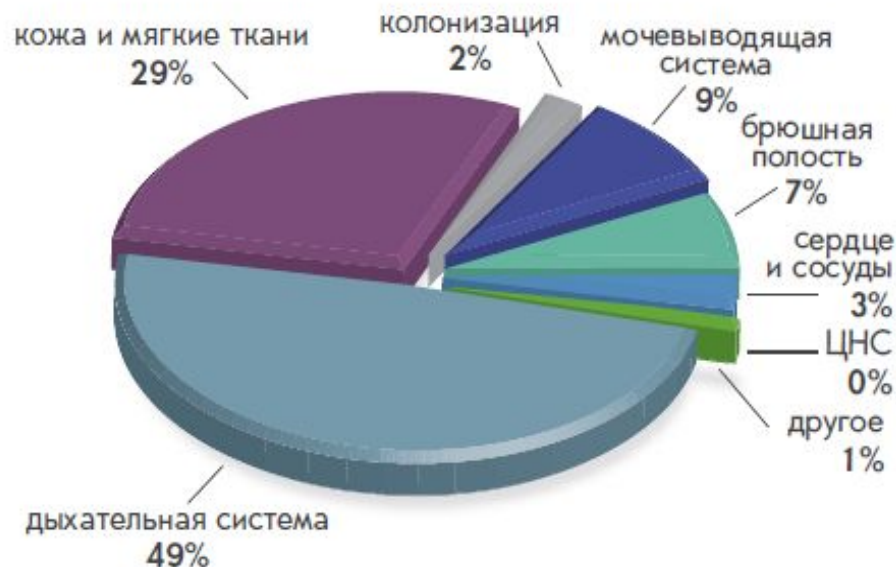
Вид	Количество	Тип карбапенемаз			
		NDM	OXA-4 8	KPC	OXA-48+ND M
<i>Kl.pneumonia</i>	118	21	100	11	6
<i>E.coli</i>	3	3			
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3			
<i>Serratia marcescens</i>	3		3		
<i>Citrobacter freundii</i>	1		1		
<i>E.cloacae</i>	1		1		
<i>Kl.oxytoca</i>	1		1		
	130	27	106	11	6

Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. и исследовательская группа «МАРАФОН». КМАХ, т19, №1, 2017г



МАРАФОН: Динамика устойчивости *Ps.aeruginosa* в РФ

Распределение нозокомиальных штаммов *Ps.aeruginosa*



Динамика устойчивости к карбапенемам у нозокомиальных штаммов *Ps.aeruginosa*



Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в России : результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. и исследовательская группа «МАРАФОН». КМАХ, т19, №1, 2017г

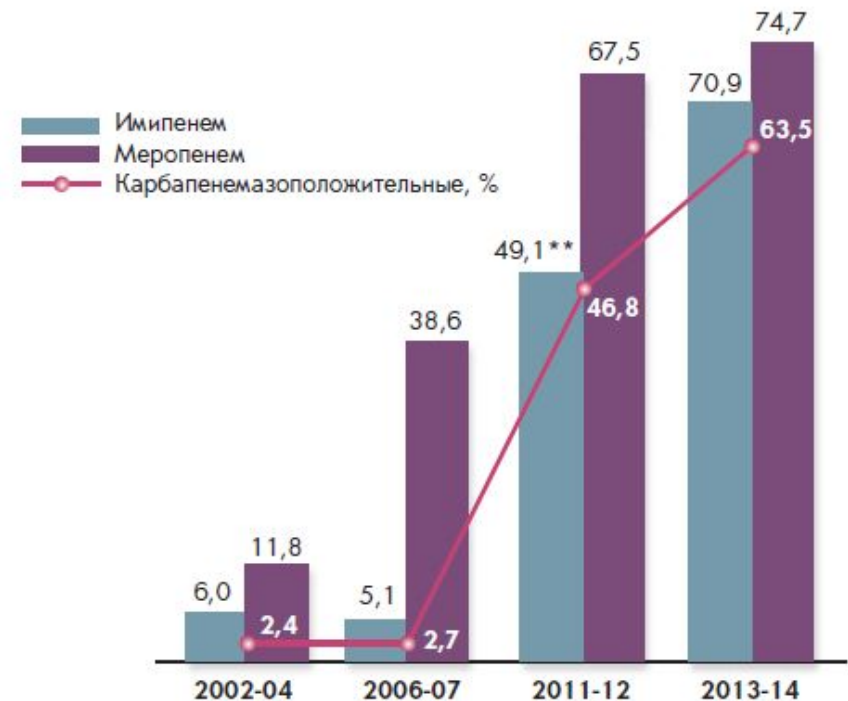


МАРАФОН: Динамика устойчивости *A.baumannii* в РФ

Распределение нозокомиальных штаммов *A.baumannii*



Динамика устойчивости к карбапенемам у нозокомиальных штаммов *A.baumannii*



Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. и исследовательская группа «МАРАФОН». КМАХ, т19, №1, 2017г





ОСНОВЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ



Основные положения

Выбор стартового препарата должен учитывать:

- микрофлору, вызвавшую инфекционный процесс;
- проникновение препарата в очаг инфекции и создание терапевтической концентрации;
- состояние функции органов элиминации (печень, почки) и пути выведения препарата;
- определение риска побочных эффектов (нефротоксичность, гепатотоксичность и др.) с учетом характера патологии (фоновые заболевания);
- возраст пациента;
- наличие беременности, лактации.



Основные положения

Правильное использование антибиотиков имеет особое значение на фоне повышения резистентности грамотрицательных микроорганизмов

- Рациональная антибиотикотерапия и профилактика
- Применение антибиотиков с низким потенциалом в отношении дальнейшей селекции антибиотико-резистентности
- Применения антибиотиков, не обладающие активностью в отношении *P. aeruginosa*, за исключением случаев, когда это необходимо
- Применение антибиотиков в течение как можно более короткого периода времени



“Collateral Damage”- сопутствующий ущерб

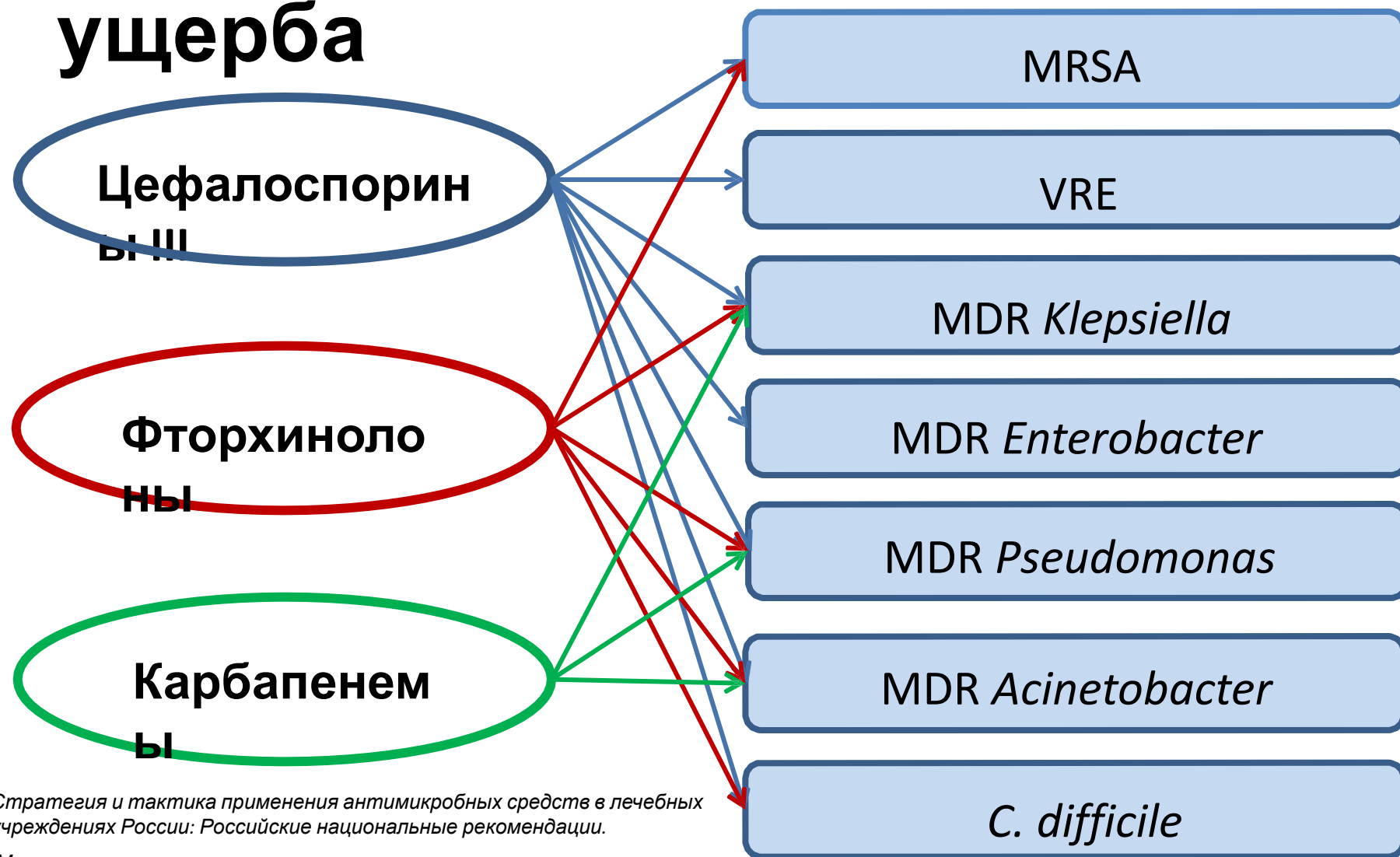
**“Сопутствующий ущерб - экологические
побочные эффекты антимикробной
терапии**

**... проводящие к селекции
антибиотико- резистентных
микроорганизмов и к последующей
колонизации этими
микроорганизмами”**

Paterson DL et al Clin Infect Dis 2004;38(Suppl 4):S341-S345.



Концепция сопутствующего ущерба



Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации.

Москва,
2018.



Концепция «параллельного ущерба» при применении цефалоспоринов и фторхинолонов

Цефалоспорины III генерации

- VRE
- БЛРС – продуцирующие *Klebsiella spp*
- Устойчивые к *Acinetobacter spp*
- *Clostridium difficile* инфекции (CDI)

Фторхинолоны

- MRSA
- Устойчивые к фторхинолонам грамотрицательные бактерии, включая *Pseudomonas aeruginosa*



“Collateral Damage” from Cephalosporin or Quinolone Antibiotic Therapy. David L. Paterson. Clin Infect Dis. (2004) 38 (Supplement 4): S341-S345 doi:10.1086/382690



Критерии достаточности антимикробной терапии

- ✓ Нормализация температуры
- ✓ Положительная динамика основных симптомов инфекции
- ✓ Положительная динамика основных лабораторных показателей
- ✓ Эрадикация возбудителя из крови или других стерильных локусов
- ✓ Отсутствие полиорганной недостаточности, связанной с инфекцией
- ✓ Восстановление функции ЖКТ при хирургической абдоминальной инфекции



Критерии достаточности антимикробной терапии

- Сохранение отдельных симптомов инфекции (субфебрильная лихорадка, умеренный лейкоцитоз без сдвига, повышение СОЭ), небольшое количество гнойного трахеального секрета и/или остаточная инфильтрация на рентгенограмме, наличие дренажей в брюшной полости или катетера в мочевых путях не могут служить безусловным обоснованием продолжения антибактериальной терапии или ее смены.
- В большинстве клинических ситуаций обосновано применения антимикробных препаратов в течение 7-8 суток, а при адекватно санированном очаге инфекции эти сроки могут быть меньше.
- Более длительные сроки терапии могут обсуждаться в следующих клинических ситуациях: инфекциях, вызванных *S.aureus* с бактериемией; ВАП, вызванная *Ps.aeruginosa*; инфекции в "труднодоступных" локусах (клапаны сердца, ЦНС, кости, предстательная железа); сохраняющаяся нейтропения; инфекции, вызванные поли- и панрезистентными микроорганизмами.



Стратификация госпитализированных пациентов с инфекцией с учетом риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза

Тип пациента	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип IIIb	Тип IV
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска продуцентов БЛРС	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ИК
Обращение за медицинской помощью или госпитализация	Не было обращений за медицинской помощью в последние 3 месяца	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождения в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в последние 3 месяца	Длительность нахождения в стационаре ≤ 7 дней (вне ОРИТ), отсутствие оперативных вмешательств	Длительность нахождения в стационаре > 7 дней (в ОРИТ > 3 дней) или инфекция, возникшая после оперативных вмешательств	Пациенты III типа с лихорадкой >38,0°C более 6 дней, сохраняющейся на фоне адекватной антибактериальной терапии и санированном очагом инфекции при наличии следующих факторов: 1. Распространенная (2 и более локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> 2. Наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза:
Терапия антибиотиками > 1 суток	Не было АБТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)	Не получал АБТ или антибактериальную профилактику более 24 часов	Предшествующая антибактериальная терапия	– в/в катетер; – лапаротомия; – полное парентеральное питание; – применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)	Любые пациенты	Тяжелое течение основного заболевания или наличие тяжелой ко-морбидности	
Дополнительные факторы риска ПРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ	Нет	Факторы риска MRSA, <i>P.aeruginosa</i>	Предшествующая терапия/профилактика азолами
Вероятные полирезистентные возбудители или грибы <i>Candida</i>	Нет	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС; MRSA; НОГОБ	Те же бактерии (IIIb тип) + <i>Candida spp.</i>

СКАТ, Российские клинические рекомендации. Москва 2018г



Рекомендации по антимикробной терапии

Тип I	Ингибиторзащищенные пенициллины. Фторхинолоны или Цефалоспорин при необходимости добавить антианаэробные препараты (метронидазол)
Тип II	Пиперациллин/тазобактам, цефотаксим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам Карбапенем I группы (эртапенем) Цефепим при необходимости добавить антианаэробные препараты (метронидазол)
Тип IIIa	Пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам Тигециклин Карбапенемы II группы (Ими, Мерио, Дори)
Тип IIIb	Карбапенемы II группы (Ими, Мерио, Дори) ± амикацин цефепим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам ± амикацин Цефтолозан/тазобактам ± амикацин При наличии факторов риска MRSA + ванкомицин, линезолид, телаванцин.
Тип VI	Карбапенемы II группы (Ими, Мерио, Дори) + амикацин При наличии факторов риска продуцентов карбапенемаз: цефтазидим/авибактам + амикацин, Карбапенемы II группы в максимальных дозах (Мерио, Дори) + полимиксин или [Тигециклин + амикацин]. При наличии ВАП колистин ингаляционно. При наличии факторов риска инвазивного кандидоза: эхинокандины, полиены или азолы (флуконазол при стабильном состоянии, если ранее азолы не применялись и нет риска инфекции Candida non-albicans)



Использование индекса *Charlson* для оценки коморбидности

1	• Инфаркт миокарда в анамнезе (не только наличие изменений на ЭКГ) • ХСН • Стенозирующий атеросклероз периферических артерий (включая аневризму аорты ≥ 6 см) • ЦВБ • Деменция • Аутоиммунные болезни соединительной ткани • ХОБЛ, хронические болезни легких • Язвенная болезнь желудка и ДПК • Заболевания печени без признаков портальной гипертензии, включая хронические гепатиты • Сахарный диабет без поражения «органов мишеней»
2	• Гемиплегия • ХБП 3 - 5 • Опухоли без метастазирования • Лейкозы (острый и хронический) • Лимфома
3	Тяжелые заболевания печени (цирроз печени с портальной гипертензией и печеночной недостаточностью)
6	• Солидные опухоли с метастазами • СПИД (не ВИЧ позитивный статус)
<i>Добавит 1 балл за каждое десятилетие пациентам старше 40 лет</i>	

Mario Tumbarello *et al.* Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission: Derivation and Validation of a Scoring System. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jul; 55(7): 3485–3490.



Алгоритм выбора антимикробной терапии у пациентов с тяжелой инфекцией и признаками сепсиса

Оценка вероятности инфекцией БЛРС-продуцирующими грамотрицательными бактериями, с использованием шкалы «*Tumbarello et al score*»

Применение β -лактамов или ФХ в предшествующие 3 месяца	2
Госпитализация более 48 часов в предшествующие 3 месяца	3
Перевод из другого стационара, отделений сестринского ухода, дома престарелых	3
Индекс <i>Charlson</i> > 3	3
Ранее был установлен мочевой катетер (в течение 1 месяца)	2
Возраст 70 лет и старше	2

Индекс *Tumbarello et al score* ≥ 3

ДА → Карбапенемы

ПИП/ТАЗ, ЦЕФ/СБ, ЦС IV+Амик □ НЕТ

Rodriguez-Bano J, *et al* (2015) Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Y Microbiol Clin* 33(5):337.e1–337.e21



Режимы антибактериальной терапии

Возбудитель

Неизвестен
↓

Известен
↓

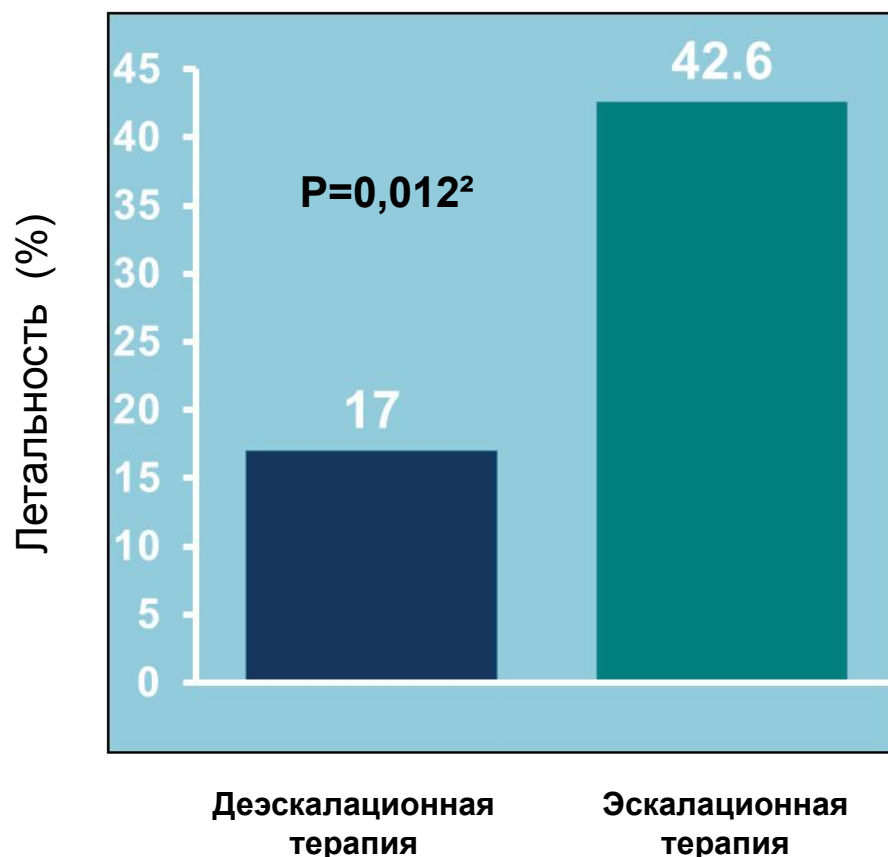
Эмпирическая
терапия

Этиотропная
терапия

Эскалационная

Дезэскалационная

Преимущества деэскалационной терапии



Деэскалационная терапия - наиболее оптимальный режим терапии для пациентов с тяжелыми инфекциями.

1 этап – антибиотики широкого спектра, охватывающие всех наиболее вероятных возбудителей конкретной инфекции.

2 этап - после получения предварительных данных о выделенном возбудителе инфекции и его чувствительности к антибиотикам переход на применение антибиотиков с узким спектром

Это позволяет избежать:

- ✓ лишних экономических затрат;
- ✓ необоснованно длительного назначения антибиотиков;
- ✓ селективного давления, которое приводит к развитию антибиотикорезистентности;
- ✓ высокой заболеваемости и летальности, связанных с неадекватной антибактериальной терапией.

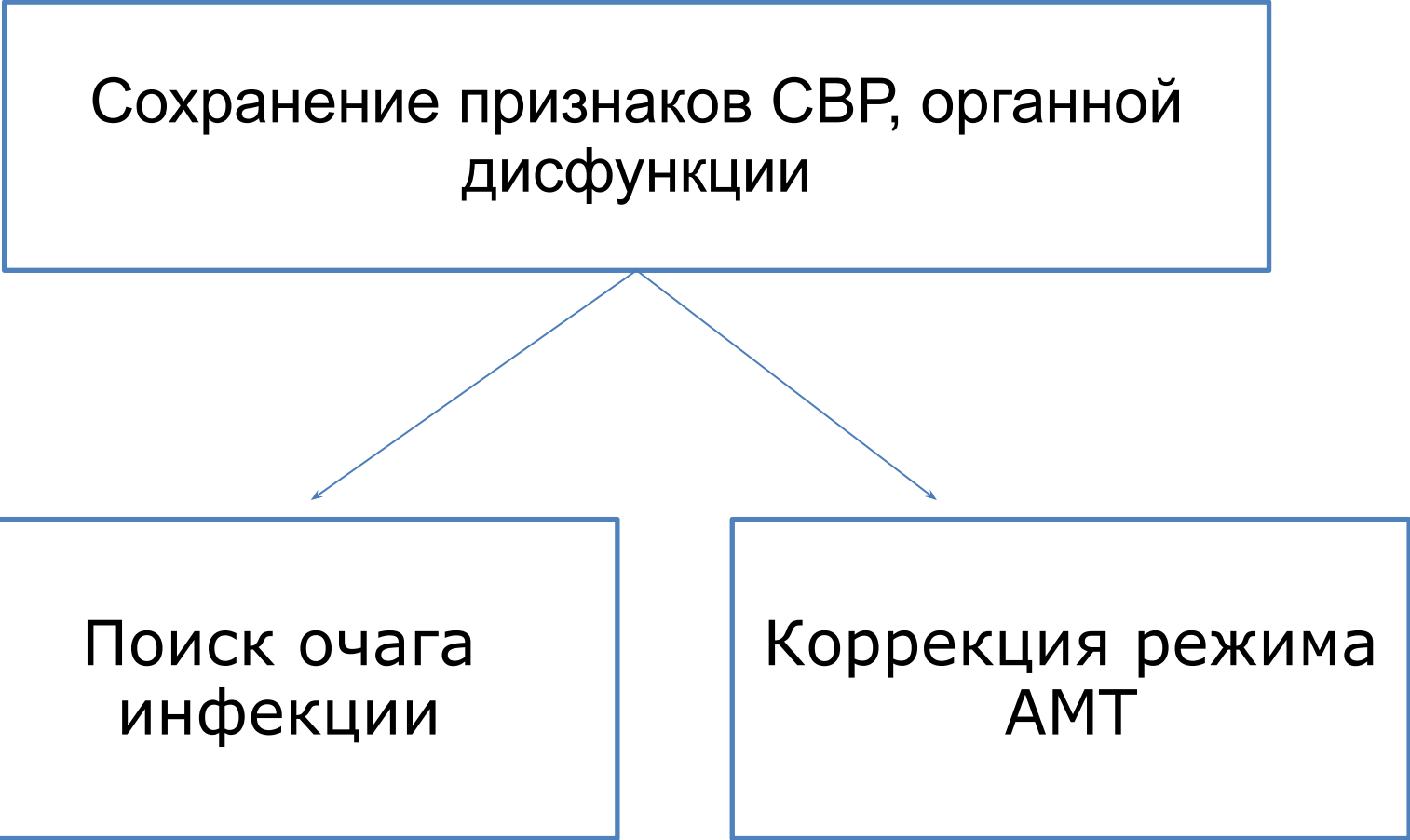
1. Методические рекомендации «Политика применения антибиотиков в хирургии» КМХ № 003: №46 том 5: 2004 г. М. Chest. 2006; 129: 1210-1218.



Неэффективность антимикробной терапии

Оценка эффективности через 48 – 72 часа по клинико-лабораторным данным

Сохранение признаков СВР, органной
дисфункции



```
graph TD; A[Сохранение признаков СВР, органной дисфункции] --> B[Поиск очага инфекции]; A --> C[Коррекция режима АМТ];
```

Поиск очага
инфекции

Коррекция режима
АМТ



Факторы оказывающие влияние на исходы терапии

Фактор	Специфические примеры
Организм хозяина (человека)	Неадекватные защитные механизмы (например, нейтропения, иммуносупрессия); фоновое заболевание
Фармакокинетика препарата	Неправильное дозирование препарата, недостаточное проникновение в очаг инфекции, взаимодействие с другими препаратами, снижение свободной фракции препарата за счет связывания с белками, плохая абсорбция при приеме внутрь
Очаг инфекции	Недренированные абсцессы; наличие инородного тела (например, внутрисосудистый катетер или искусственный клапан сердца)
Патоген	Продукция токсинов или другие факторы вирулентности; обход механизмов защиты (например, нахождение внутри клеток)



Факторы риска полирезистентных возбудителей

Антимикробная терапия в предшествующие 90 дней

Настоящая госпитализация в течение ≥ 5 дней

Иммуносупрессия

Частота встречаемости полирезистентных возбудителей в отделении

N Engl J Med 2010;362:1804-13.



Факторы риска БЛРС

- Нахождение в ОРИТ более 4 суток
- Перевод из другого стационара
- Лечение цефалоспоридами или фторхинолонами
- Мочевой катетер

Rahal JJ. Clin Microb Infect 2000; 6 (Supl 2): 2-6 Sturenberg E. J Infect 2003;47:273-95



Факторы риска карбапенемазо – продуцирующих энтеробактерий

Применение нескольких антимикробных препаратов (особенно комбинаций, включающих карбапенемы и ФХ)

Длительная госпитализация

Длительный (более 5 суток) контакт с ОРИТ

Тяжелая сопутствующая патология

Хирургическое лечение

ЦВК

Опухоли и/или нейтропения

Контакт с носителем карбапенемустойчивого штамма патогена

Kofteridis et al. J Infect.Chemoter 2014. Tumbarello et al Antimicrob Agents C Chemoter.2014. Nordmann, Lancet Inf.Dis.2009. Akova et al, CMI 2012; 18:439



Факторы риска *P.aeruginosa*

Длительное нахождение в ОРИТ (> 5 суток), ИВЛ

Иммуносупрессия (цитостатики, глюкокортикоиды, нейтропения)

Бронхоэктазы

Стернотомия

Мочевой катетер

Cao B, et al. J Hosp Inf 2004; 57:112-8 Rello J, et al. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:608-13



Факторы риска MRSA

- Предшествующая госпитализация
- Предшествующие антибиотики
- Нахождение в ОРИТ
- ИВЛ
- Внутрисосудистые катетеры
- Назофаренгиальное носительство MRSA
- Контакт с пациентом, инфицированным MRSA



Факторы риска VRE

- Длительное применение ванкомицина
- Длительное применение антибиотиков широкого спектра
- Длительное пребывание в ОРИТ
- Иммуносупрессия, трансплантация органов, злокачественные опухоли и гемобластозы, цитостатики



Факторы риска инвазивных микозов

EORTC/MSG 2008

Факторы риска инвазивного аспергиллеза

- Нейтропения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (<500 клеток/ мм^3) нейтрофилов более 10 суток
- Реципиент аллогенного трансплантата КМ
- Длительный, более 3х недель, прием системных ГКС в дозе эквивалентной 0,3 мг/кг/сут по преднизолону
- Лечение ЛП с известной супрессией Т-клеточного звена иммунитета (циклоспорин, циклофосфамид, блокаторы TNF- α , специфические моноклональные АТ, аналоги нуклеозидов) в течение последних 90 дней
- Тяжелый алкогольный гепатит
- Критически тяжелые больные с гриппом A(H1N1)pdm09
- Пациенты в критическом состоянии с ЭКМО
- Первичный тяжелый иммунодеф

Факторы риска инвазивного кандидоза

- Длительное пребывание в ОРИТ;
- Распространенная (два локуса и более) колонизация *Candida spp.*
- Применение антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикостероидов (ГКС) или иммуносупрессоров
- Длительное (более 5 дней) стояния ЦВК
- Тяжесть состояния больного
- Перфорация ЖКТ или абдоминальная хирургия
- Инфицированный панкреонекроз;
- Полное парентеральное питание
- ИВЛ;
- Гемодиализ
- Повторные гемотрансфузии;
- Сахарный диабет
- Выраженная нейтропения.

IDSA, 2016



Шкала «Кандида» (Candida score)¹

- Колонизация *Candida* ≥ 2 нестерильных в норме локусов (1 балл)
- Хирургическое вмешательство (1 балл)
- Полное парентеральное питание (1 балл)
- Тяжелый сепсис (2 балла)

Высокий риск = 3 балла и более

Прогностическое правило (Российские рекомендации)^{2,3}

Сочетание колонизации *Candida spp.* 2-х и более нестерильных в норме локусов с 2 и более факторами риска:

- внутривенный катетер,
- хирургическое вмешательство на органах брюшной полости,
- выраженный мукозит,
- полное парентеральное питание,
- кортикостероид или иммунодепрессант

Индекс колонизации *Candida*⁴

Индекс колонизации =
N локусов с ростом *Candida* / N всех локусов

Высокий риск = 0,4 (0,5) и выше

Прогностическое правило (по Ostrosky-Zeichner L. et al)⁵

4 дня и более в ОРИТ + сепсис + ЦВК + ИВЛ + 1 из:

- Полное парентеральное питание
- Диализ
- Панкреатит
- Обширное хирургическое вмешательство
- Кортикостероид или иммунодепрессант

1. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. Crit Care Med. 2009 May;37(5):1624-33.

2. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации 2012

3. Яковлев С.В. Современная антимикробная терапия. Вестник практического врача 2012 (02)

4. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R: Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994, 220:751-758.

5. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al: Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007, 26:271-276.



Выбор эмпирической терапии (высокий риск инвазивного кандидоза)



Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. Clin Infect Dis. 2006 Jan 15;42(2):244-51.
Dodds Ashley E.S. Fungal Infections in the Intensive Care Unit. Pharmacotherapy Self-Assessment Program (PSAP-VII) Book 2. Critical and Urgent Care. P.61-73
IDSA 2009 Guidelines





СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ



Антимикробные препараты для лечения бактерий с экстремальной устойчивостью

Бактерии, продуцирующие карбапенемазы: класса А – KPC; класса D – OXA-48, OXA – 23, 24, 40; класса В – MBL (VIM, IMP, NDM)

Комбинированная терапия антимикробными препаратами:

- ☐ Цефтазидим/авибактам
- ☐ Карбапенемы с антисинегнойной активностью в максимальных дозах (ИМИ, МЕРО, ДОРИ)
- ☐ Цефоперазон/сульбактам
- ☐ Монобактамы (Азтреонамы)
- ☐ Аминогликозиды (амикацин, тобрамицин, гентамицин, нетилмицин)
- ☐ Полимиксины (полимиксин В, колистин)
- ☐ Фосфомицин (для парэнтерального введения)



Дозирование колистина для внутривенного введения у пациентов в критических состояниях

Доза	Категория пациентов	Режим дозирования
Нагрузочная (НД)		$НД = C_{SS,avg} \text{ (мг/л)} \times 2,0 \times M_{ид} \text{ (кг)}$ где $C_{SS,avg}$ - целевая равновесная концентрация колистина (по уровню МПК патогена), $M_{ид}$ – идеальная масса тела. Так при идеальной массе тела 75кг, для достижения $C_{SS,avg}$ 2,0мг/л нагрузочная доза 300мг (9млн МЕ) колистина. Следующая (поддерживающая доза) должна быть назначена через 12 часов.
Поддерживающая (ПД)	Нормальная функция почек	$ПД \text{ (мг)} = C_{SS,avg} \text{ (мг/л)} \times 10^{(0,0048 \times CrCl + 1,825)}$ (для расчета активного компонента колистина), где CrCl – клиренс креатинина.
	ЗПТ (сеансы ГД)	В недиализный день 130мг/сут (3,95млн МЕ) для достижения $C_{SS,avg}$ 2,0мг/л, в дни диализа добавить 30-40% дневной дозы через 3-4 часа после ГД
	Продленная ЗПТ	Во время процедуры добавить 10% дневной дозы на каждый час ЗПТ, для достижения $C_{SS,avg}$ 2,0мг/л предполагаемая доза 440мг/сут (≈13млн МЕ/сут)

Рекомендуется проведение ТЛМ

Nation DL et al Clin Infect Dis 2017: 64(5):565-71



Дозирование полимиксина В для внутривенного введения у пациентов в критических состояниях

Доза	Категория пациентов	Режим дозирования
Нагрузочная (НД)		2,0 – 2,5 мг/кг (эквивалентно 20 000 – 25 000 МЕ/кг) внутривенно в течение 1 часа
Поддерживающая (ПД)	Нормальная функция почек	1,25 – 1,5 мг/кг мг/кг (эквивалентно 12 500– 15 000 МЕ/кг) внутривенно каждые 12 часов
	ЗПТ (сеансы ГД)	Нагрузочная и поддерживающие дозы не корректируются
	Продленная ЗПТ	

Рекомендуется проведение ТЛМ

Оценка опыта применения полимиксина В:

Примерно половина пациентов, выживших после терапии полимиксином В погибли в течении ~2 мес

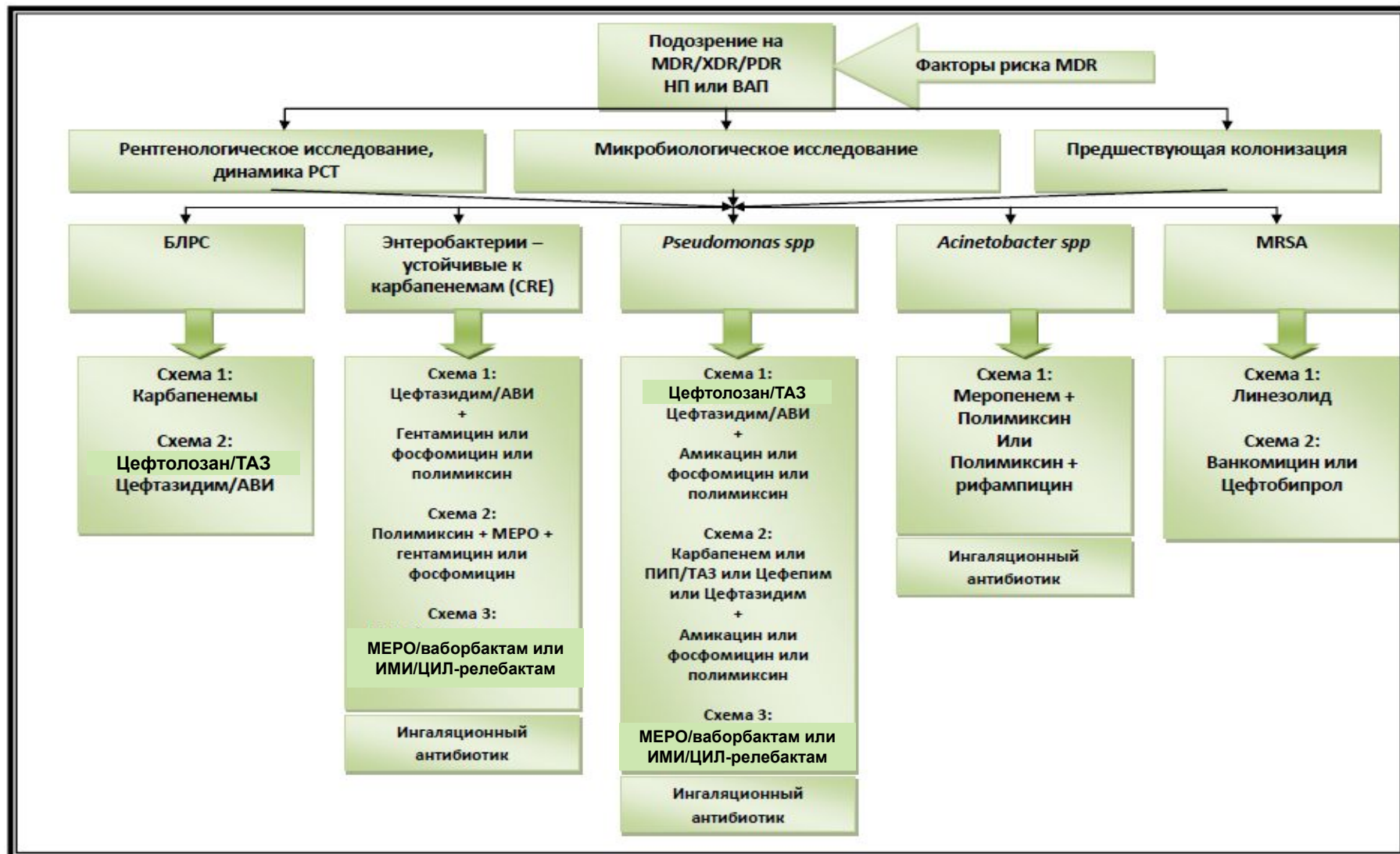
Сам факт развития ОПП не влияет на однолетнюю летальность, но степень нарушения функции почек, такие как почечная недостаточность и необходимость в диализе, значительно увеличивают риск летальности

Только у 1/3 пациентов после ОПП восстанавливается функция почек

Результаты тревожные и требуются дальнейшие исследования по нефротоксичности полимиксина В



Стратификация риска и лечение инфекций, вызванных MDR/XDR/PDR патогенами



Bassetti M et al. Curr Opin Crit Care. 2018 Oct;24(5):385-393.
doi: 10.1097/MCC.0000000000000534.



Новые АМП для лечения грамотрицательных инфекций

Название	Класс	БЛРС	CRE	MDR <i>Pseudomonas</i>	MDR <i>Acinetobacter</i>
Цефтазидим/авибактам*	БЛ+ИБЛ	+	KPC, OXA-48 (нет MBL)	+	НЕТ
Цефтолозан/тазобактам*	БЛ+ИБЛ	+	НЕТ	+	НЕТ
Меропенем/ваборбактам	БЛ+ИБЛ	+	KPC	НЕТ	НЕТ
Имипенем/ЦИЛ + релебактам	БЛ+ИБЛ	+	KPC, OXA-48 (нет MBL)	НЕТ	НЕТ
Азтреонам/авибактам	БЛ+ИБЛ	+	MBL	+	НЕТ
Цефидерокол	ЦС	+	KPC, NDM	+	+
Цефтаролин/авибактам	БЛ+ИБЛ	+	KPC, OXA-48 (нет MBL)	НЕТ	НЕТ
Эравациклин	Тетрацикл	+	KPC	НЕТ	+
Плазомицин	АГ	+	KPC	НЕТ	НЕТ

*доступны в РФ



Цефтазидим/авибактам в лечении тяжелых НИ:



ИЛИ



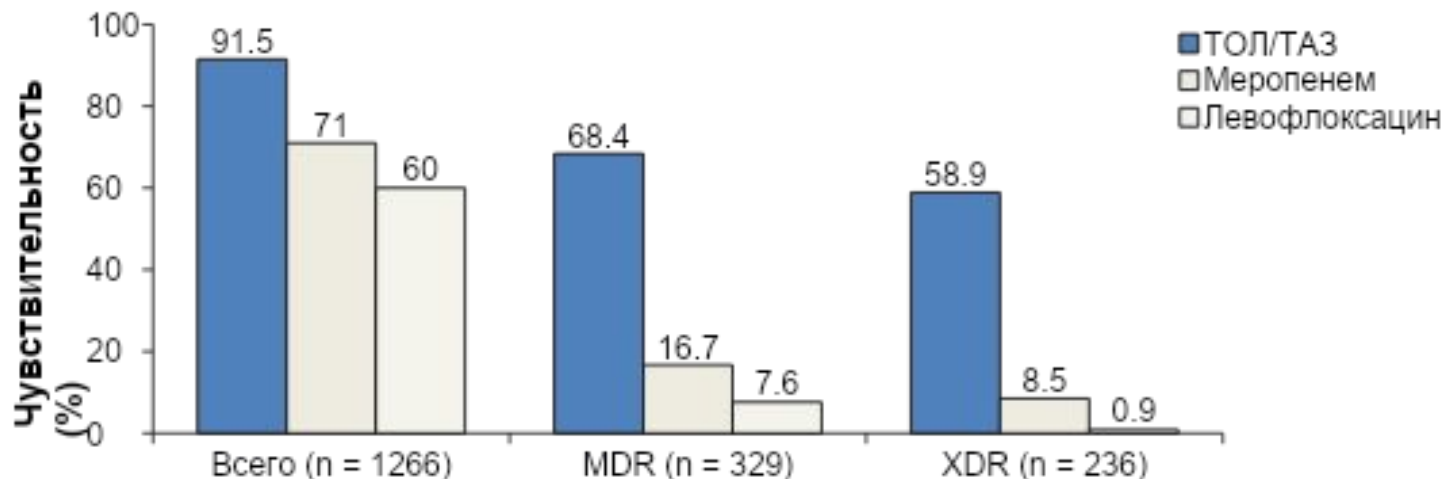
НИ – нозокомиальные инфекции

Адаптировано из:

1. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации, 2016.
2. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение, 2017.
3. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации, 2018.
4. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации, 2018.



Активность цефтолозана/тазобактама in vitro в отношении *Pseudomonas aeruginosa* (клиники Европы и Израиля, 2013 г.)



Изоляты *P. aeruginosa*

	ТОЛ/ТАЗ		Меропенем		Левифлоксацин	
	МПК ₅₀ /МПК ₉₀	%S ^a	МПК ₅₀ /МПК ₉₀	%S ^b	МПК ₅₀ /МПК ₉₀	%S ^b
Все (1266)	0,5/4	91,5	0,5/> 8	71,0	0,5/> 4	60,0
MDR (329)	4/> 32	68,4	8/> 8	16,7	> 4/> 4	7,6
XDR (236)	32/> 32	58,9	> 8/> 8	8,5	> 4/> 4	0,9

^aНа основании контрольной точки FDA 4 мг/л. ^bВ соответствии с критериями интерпретации EUCAST.

%S = процент чувствительности; EUCAST = Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности;

FDA = Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств;

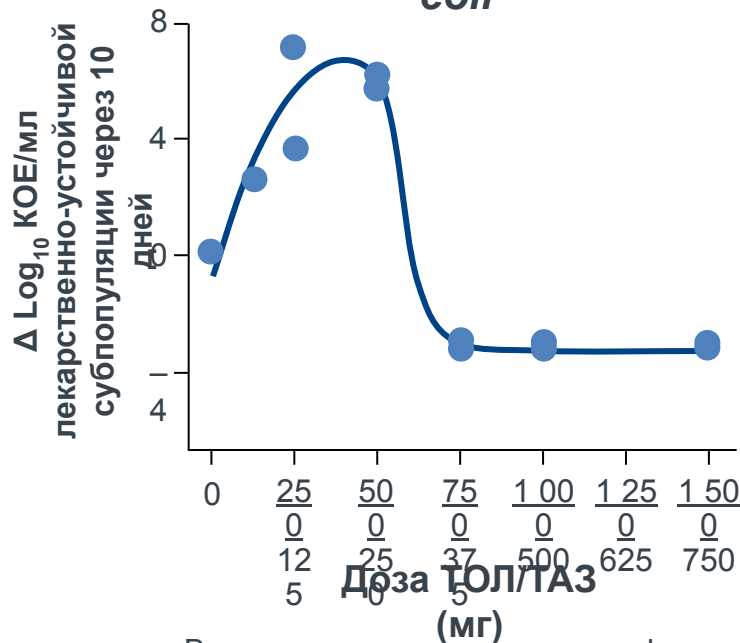
МПК₅₀ = минимальная подавляющая концентрация, необходимая для подавления роста 50% микроорганизмов; МПК₉₀ = минимальная подавляющая концентрация, необходимая для подавления роста 90% микроорганизмов; ТОЛ/ТАЗ = цефтолозан/тазобактам; MDR = полирезистентные штаммы; XDR = экстремальнорезистентные штаммы.

Farrell DL et al. ECCMID 2015. Poster P-1299.

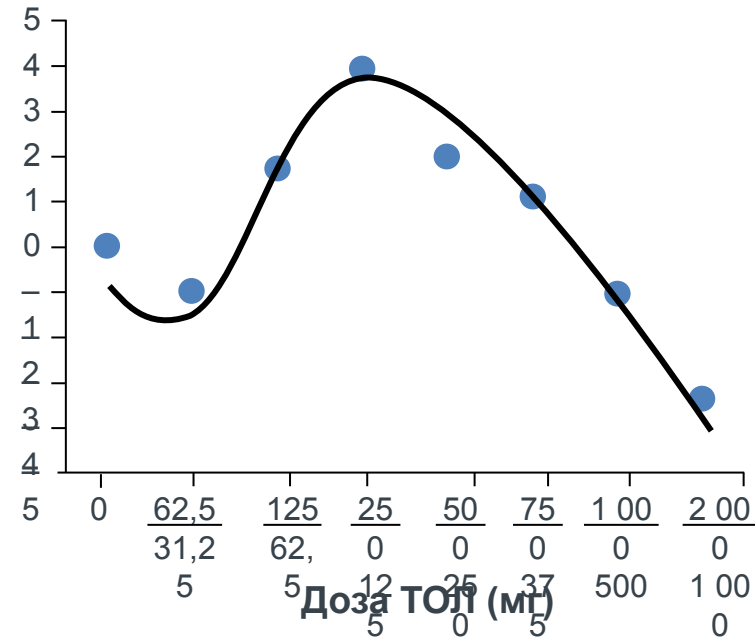


Потенциал увеличения резистентности *E.coli* и *Ps.aeruginosa* при применении цефтолозана/тазобактама

БЛРС-продуцирующие штаммы *E. coli*¹



*Pseudomonas aeruginosa*²¹



- В модели распространения инфекции в биореакторе с полыми волокнами не наблюдалось селекции резистентности при клинически значимых дозах, применяемых у пациентов с нормальной функцией почек^{1,2}
- Наиболее высокие режимы дозирования цефтолозана/тазобактама не только препятствовали возникновению резистентности, но и стерилизовали модельную систему¹

КОЕ = колониеобразующие единицы; БЛРС = β -лактамазы расширенного спектра; ТОЛ/ТАЗ = цефтолозан/тазобактам.

1. VanScoy B et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:4134–4138. 2. VanScoy BD et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:6024–6031



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЭТИОТРОПНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Возбудитель	Рекомендации по АМТ
<i>Kl.pneumonia</i> (устойчивый к карбапенемам) ОХА-48	Цефтазидим/авибактам 2,5г 3 раза в сутки 2ч инфузия + Амикацин 20мг/кг 1 раз в сутки внутривенно Меропенем 2,0г 3 раза в сутки продленная инфузия + Полимиксин В 1-1,5мг/кг 2 раза в сутки
<i>Kl.pneumonia</i> (устойчивый к карбапенемам) КРС	Цефтазидим/авибактам 2,5г 3 раза в сутки 2ч инфузия Меропенем 2,0г 3 раза в сутки внутривенно продленная 3-х часовая инфузия + Полимиксин В 1-1,5мг/кг 2 раза в сутки
<i>Ps.aeruginosa</i> (устойчивый к карбапенемам) MBL	Азтреонам 2,0г 4 раза в сутки внутривенно + Цефтазидим/авибактам 2,5г 3 раза в сутки 2ч инфузия Азтреонам 2,0г 4 раза в сутки внутривенно + Полимиксин В 1-1,5 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно + Фосфомицин 2,0г 4 раза в сутки <u>внутривенно</u>
<i>Ps.aeruginosa</i> (устойчивый к карбапенемам) без продукции MBL	Меропенем 2,0г 3 раза в сутки внутривенно продленная 3-х часовая инфузия или Дорипенем 0,5-1,0г 3 раза в сутки внутривенно продленная 4-х часовая инфузия + Полимиксин В 1-1,5мг/кг 2 раза в сутки + Фосфомицин 2,0г 4 раза в сутки внутривенно Цефтолозан/тазобактам 1,5г 3 раза внутривенная инфузия + Амикацин 20мг/кг 1 раз в сутки внутривенно





Спасибо за внимание

