

**АО «Медицинский университет Астана»  
кафедра общей и клинической фармакологии**

# **Рациональное применение антимикробных средств**

# Антибактериальные средства.

- Наиболее часто используемые препараты
- Открытие антибиотиков – новая эра в борьбе с инфекциями
- Затраты на антибиотики ~25% бюджета
- Необоснованное (~ до 50% случаев) назначение не приносит пользы, способствует росту резистентности микроорганизмов

# Грамположительные кокки

## семейство **Micrococcaceae**

<b>Staphylococcus</b>	<b>S.aureus</b>	фурункулы, мастит, пневмония, сепсис;
	<b>S.epidermidis</b>	<b>остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей, сепсис;</b>
	<b>S.saprophyticus</b>	инфекции различных локализаций; сепсис

# Грамположительные кокки

## семейство **Streptococcaceae**

<b>Streptococcus</b>	<b><i>S.pyogenes</i> (serogroup A)</b>	импетиго, рожа, скарлатина, фарингит, целлюлит;
	<b><i>S.agalactiae</i>(serogroup B)</b>	перинатальная инфекция, менингит, артрит;
	<b><i>S.pneumonia</i></b>	пневмония, бронхит. отит, менингит;
	<b><i>S.Viridans</i></b>	гнойные процессы, эндокардит;
<b>Enterococcus (Streptococcus D)</b>	<b><i>E.faecalis</i> (serogroup D)</b>	инфекции мочевых и желчных путей, эндокардит;
	<b><i>E.faecium</i> (serogroup D)</b>	гангрена, аспирационная пневмония, эмпиема, абсцессы;
<b>Peptostreptococcus</b>	<b><i>P.anaerobic</i></b>	

# Грамотрицательные кокки

## семейство Neisseriaceae

<b>Neisseria</b>	<i>N.gonorrhoeae</i> <i>N.meningitidis</i>	гонорея, менингококковая инфекция;
<b>Moraxella</b>	<i>M.catarrhalis</i>	бронхит
<b>Acinetobacter</b>	<i>A.Calcoaceticus</i>	бактериемия, перитонит, раневая инфекция, пиелонефрит, пневмония

# Грамотрицательные палочки

## Семейство Enterobacteriaceae

<b>Escherichia</b>	<i>E.coli</i>	инфекции мочевых путей, брюшной полости, кишечника и нижних дых.путей;
<b>Citrobacter</b>	<i>C.freundii</i>	энтероколит, инфекции мочевых путей, брюшной полости, раневая инфекция;
<b>Shigella</b>	<i>S. dysenteriae</i> и др.	дизентерия;
<b>Klebsiella</b>	<i>K.Pneumoniae</i>	инфекции дых.путей, пиелонефрит, перитонит;

# Грамотрицательные палочки

## Семейство Enterobacteriaceae

<p><b>Enterobacter</b> <b>Serratia</b></p>	<p><i>E.cloacae</i> <i>E.aerogenes</i> <i>S.marcescens</i></p>	<p>инфекции мочевых путей, др.инфекции (чаще госпитальные);</p>
<p><b>Proteus</b></p>	<p><i>P.vulgaris</i> (индол +) <i>P.mirabilis</i>(индол -)</p>	<p>инфекции мочевых путей, брюшной полости, желчных путей, инфекции др. локализаций;</p>
<p><b>Providencia</b></p>	<p><i>P.rettgeri</i> <i>P.alcalifaciens</i></p>	<p>разные инфекции (кожа, ЛОР, почки, брюшная полость), чаще вторичные;</p>
<p><b>Morganella</b></p>	<p><i>M.morgani</i></p>	<p>то же</p>

## семейство **Pseudomonadaceae**

<b>Pseudomonas</b>	<i>P.aeruginosa</i>	госпитальные инфекции различной локализации
--------------------	---------------------	--

# семейство Legionellaceae

<b>Legionella</b>	<b><i>L.pneumophila</i></b>	пневмония, болезнь легионеров;
-------------------	-----------------------------	--------------------------------------

# семейство **Brucellaceae**

Haemophilus	H.influenzae	инфекции дыхательных путей, менингит, целлюлит
-------------	--------------	--

# семейство **Bacteroidaceae**

<b>Bacteroides</b>	<i>B. fragilis</i> и др.	абсцессы, инфекции брюшной полости, малого таза, желчных путей;
--------------------	--------------------------	--

# Антимикробные препараты

лекарственные препараты, основу которых составляют химические соединения природного или искусственного происхождения, обладающие избирательной активностью в отношении микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших).

Традиционно АМП делятся на *природные* (собственно антибиотики, например, пенициллин), *полусинтетические* (продукты модификации природных молекул: амоксициллин (продукты модификации природных молекул: амоксициллин, цефазолин (продукты модификации природных молекул: амоксициллин, цефазолин, хинидин) и *синтетические* (сульфаниламиды (сульфаниламиды, фторхинолоны (сульфаниламиды, фторхинолоны), В настоящее время такое деление потеряло актуальность, так как ряд природных АМП получают путем синтеза (хлорамфеникол (сульфаниламиды, фторхинолоны), В настоящее время такое деление потеряло актуальность, так как ряд природных АМП получают путем синтеза (хлорамфеникол), а некоторые препараты, которые обычно называют антибиотиками (фторхинолоны), *de facto* являются синтетическими соединениями. Хорошо известно деление АМП, как и других лекарственных препаратов, на группы и классы. Такое деление имеет большое значение с точки зрения понимания общности механизмов действия, спектра активности, фармакокинетических особенностей, характера нежелат р-ций и т.д. Между препаратами одного поколения и отличающимися только на одну молекулу могут быть существенные различия. Неверно рассматривать все препараты, входящие в одну группу (класс, поколение), как взаимозаменяемые. Так, среди цефалоспоринов III поколения клинически значимой активностью в отношении синегнойной палочки обладают только цефтазидим и цефоперазон. Поэтому даже при получении данных *in vitro* о чувствительности *P.aeruginosa* к цефотаксиму или цефтриаксону их не следует применять для лечения синегнойной инфекции, так как результаты клинических испытаний свидетельствуют о высокой

В широком плане под фармакодинамикой понимают действие ЛС на специфические рецепторы живого организма (механизм действия) и возникающие в результате этого эффекты. Так как мишенью действия антиинфекционных препаратов не является (или не должен являться) организм человека, в применении к ним фармакодинамика - это действие на микроорганизм или иной паразитирующий организм. Таким образом, фармакодинамической характеристикой антибиотика, является спектр и степень его активности в отношении того или иного вида микроорганизмов. Количественным выражением активности АМП Таким образом, фармакодинамической характеристикой антибиотика, является спектр и степень его активности в отношении того или иного вида микроорганизмов. Количественным выражением активности АМП является его минимальная подавляющая концентрация (МПК). Чем она меньше, тем более активен препарат. В последние годы трактовка фармакодинамики АМП расширилась. В нее входит взаимоотношение между концентрациями препарата в организме или в искусственной модели и его антимикробной активностью. Исходя из этого выделяют две группы антибиотиков - с **концентрационнозависимой** антимикробной активностью и с **времязависимой** активностью. Для первой группы препаратов, примером которых являются аминогликозиды активностью. Для первой группы препаратов, примером которых являются аминогликозиды или фторхинолоны, степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией антибиотика в биологической среде, например, в сыворотке крови. Поэтому целью режима дозирования является достижение максимально переносимой

Для АМП Для АМП с времязависимым антимикробным действием наиболее важным условием является длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 3-4 раза выше МПК) Для АМП с времязависимым антимикробным действием наиболее важным условием является длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 3-4 раза выше МПК). Причем, при повышении концентрации препарата эффективность терапии не возрастает. К АМП с времязависимым типом действия относятся пенициллины Для АМП с времязависимым антимикробным действием наиболее важным условием является длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 3-4 раза выше МПК). Причем, при повышении концентрации препарата эффективность терапии не возрастает. К АМП с времязависимым типом действия относятся пенициллины, цефалоспорины Для АМП с времязависимым антимикробным действием наиболее важным условием является длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 3-4 раза выше МПК). Причем, при повышении концентрации препарата эффективность терапии не возрастает. К АМП с времязависимым типом действия относятся пенициллины, цефалоспорины. Целью режимов их дозирования является поддержание в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации препарата, в 4 раза превышающей МПК. При этом обязательно, чтобы уровень АМП был выше МПК в течение всего интервала между дозами. Достаточно, чтобы такая

Из фармакокинетических характеристик наиболее важными при выборе препарата являются *способность проникать в очаг инфекции* и создавать в нем концентрации, достаточные для «цидного» или «статического» действия.

Для АМП, которые принимаются внутрь, важнейшее значение имеет такой фармакокинетический параметр как биодоступность (способность попадать в системный кровоток). Биодоступность не является неизменным параметром и при создании современных лекарственных форм ее удается существенно повысить. Например, если амоксициллин в таблетках или капсулах имеет биодоступность около 75-80 %, то у специальной растворимой формы (*Флемоксин солютаб*) она превышает 90 %. *Период полувыведения* определяет кратность введения или приема АМП. На него оказывает влияние состояние органов, через которые происходит выведение (экскреция) АМП. Учитывая, что большинство АМП выводится почками, необходимо у всех пациентов, получающих АМП в стационарах, особенно ОРИТ, определять креатинин сыворотки крови и рассчитывать клубочковую фильтрацию по формуле Кокрофта-Голта.

## Антимикробные средства

Бета-лактамы

хлорамфеникол

нитрофураны

макролиды

рифампицины

Оксазолидиноны  
(линезолид)

линкозамины

Хинолоны,  
включая  
фторхинолоны

полимиксины

гликопептиды

Производные  
8-оксихинолинов

противовирусны  
е

аминогликозиды

Комбинированные ЛС  
СА+триметоприм  
(ко-тримоксазол)

антимикотически  
е

тетрациклины

сульфаниламиды

Нитроими-  
дазолы

# Классификация антимикробных препаратов

по химическому строению

- **Бета-лактамные антибиотики:**
  - Пенициллины
  - Цефалоспорины
  - Карбапенемы
  - Монобактамы
- **Аминогликозиды**
- **Макролиды**
- **Линкосамиды**
- **Тетрациклины**
- **Гликопептиды**
- **Рифамицины**
- **Полимиксины**
- **Оксазалидиноны**

# Классификация антимикробных препаратов

- **По спектру действия:**

**Узкого спектра** — активны в основном против грам (+) бактерий, кокков, коринебактерий, клостридий (природные пенициллины, макролиды, гликопептиды)

**Широкого спектра** — активны против грам (+) и грам (-) бактерий (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны, др.)

**Ультраширокого спектра**  
(карбапенемы)

# При выборе АМП необходимо учитывать две группы факторов

- *Факторы пациента:*

аллергологический анамнез, состояние функции печени и почек, иммунной системы, способность принимать препарат внутрь, тяжесть болезни, возраст, локализация патологического процесса.

У женщин необходимо учитывать возможную беременность, кормление грудью или прием пероральных контрацептивов.

- *Факторы возбудителя:*

наиболее вероятный при данной инфекции микроорганизм и его чувствительность к противомикробным средствам

**Эмпирический** выбор одного или нескольких АМП является результатом комплексной оценки вышеперечисленных факторов

Как правило, первоначально АМП назначают **эмпирически**, т.е. на основании предположения о наиболее вероятном возбудителе и его чувствительности.

Например, **неосложненные инфекции МВП** более чем в 95% случаев вызываются одним микроорганизмом, наиболее часто из семейства *Enterobacteriaceae*. Основным возбудителем является *E.coli* - 80-90%, гораздо реже *S.saprophyticus* (3-5%), *Klebsiella* spp., *P.mirabilis* и др.

**Конечный** выбор определяется микробиологическими, фармакокинетическими и токсическими свойствами АМП.

## При назначении эмпирической терапии необходимо придерживаться следующих положений:

- Не применять антибиотики для лечения неосложненных вирусных инфекций.
- Перед началом терапии получить образцы для микробиологического исследования; «слепое» назначение АМП при лихорадке неясного генеза обычно приводит к дальнейшим трудностям в постановке диагноза.
- До получения результатов микробиологического исследования выбирать антибиотик с учетом данных мониторинга локальной резистентности возбудителей (по данным бак. лаборатории ОМЦ).
- Подбирать дозу АМП с учетом возраста, массы тела, функции почек, локализации и тяжести инфекции. Назначение «стандартной» дозы при тяжелых инфекциях может привести к неэффективности лечения. При применении ЛС с небольшой терапевтической широтой (например, аминогликозидов) не следует превышать максимальные дозы.

**При назначении эмпирической терапии необходимо придерживаться следующих положений (продолжение):**

- **Определять путь введения препарата в зависимости от тяжести и локализации инфекционного процесса. Угрожающие жизни состояния требуют в/в введения препарата.**
- **Определять длительность терапии с учетом типа инфекции, терапевтической эффективности, характера противомикробного действия (гибель или подавление размножения микроорганизмов) и биологической доступности возбудителя. Чрезмерно длительные курсы способствуют развитию резистентности и возникновению нежелательных реакций, приводят к увеличению стоимости терапии.**
- **Учитывать, что при применении АМП, особенно широкого спектра действия, возможны селекция устойчивых микроорганизмов, развитие суперинфекции, проявляющейся вагинитом, молочницей, антибиотикоассоциированной диареей или псевдомембранозным колитом.**

# Коррекция противомикробной терапии

После получения результатов микробиологического исследования

- 1) в случае выделения микроорганизма, резистентного к назначенному ранее ЛС
- 2) при клинической неэффективности лечения необходимо назначить другой препарат, активный в отношении выделенного возбудителя.

При получении отрицательного результата микробиологического исследования вопрос о продолжении или завершении противомикробной терапии решается на основании клинических данных. Как правило, оценить ее эффективность можно не ранее чем через 3 сут от начала лечения.

# Особенности антибиотиков

- Активны только в отношении микроорганизмов:
  - только для лечения инфекций
  - прекращать немедленно после достижения клинического эффекта
- Активность в отношении внебольничной флоры — стабильная, предсказуемая
- Активность в отношении нозокомиальной флоры - снижается по мере широкого клинического применения

# Антибактериальные препараты, актуальные в стационаре

- **Бета-лактамы антибиотики:**
  - Оксациллин (-)
  - Ампициллин/амоксациллин (+)
  - «Защищенные» аминопенициллины (+)
  - «Защищенные» антисинегнойный пенициллины (-)
  - Цефалоспорины 1-4 поколения (+)
  - «Защищенные ЦС 3» (-)
  - Карбапенемы (+)
- **Фторхинолоны:**
  - Ципрофлоксацин (+)
  - «респираторные» ФХ: Левофлоксацин и др. (+)
- **Гликопепетиды:**
  - Ванкомицин (+)
- **Оксазолидиноны**
  - Линезолид (-)
- **Аминогликозиды:**
  - Гентамицин Амикацин (+)

# Антибактериальные препараты, актуальные в стационаре

## Макролиды (+)

эритромицин, азитромицин,  
klarитромицин

## Линкозамиды (+)

линкомицин  
клиндамицин

## Хлорамфеникол (+)

Левомецитин

## Тетрациклины (+)

доксциклин

# Основные принципы применения АБП

- Точность диагноза, решение о действительной необходимости проведения АБР.
- Устранение факторов, снижающих эффективность АБТ (дренаж абсцессов и т.д.).
- Выбор АБП (ФД, ФК, анамнез, бак.исследования).
- Введение оптимальных доз с оптимальной частотой.
- Определение фармакокинетического мониторинга?
- Продолжительность АБТ.
- Контроль эффективности.

## ПОКАЗАНИЯ

к антибактериальной терапии у хирургических больных

- **Послеоперационная хирургическая инфекция** (инфицирование раны и нагноение в затрагиваемых полостях, бак.формы воспаления тканей, вовлекаемых в зону операции).
- При развитии поверхностной бак. инфекции в области разреза:  
без признаков системного восп-го ответа АБТ **не показана**;  
при глубоких вариантах инфекций в области разреза/органа **АБТ показана**
- **Пациенты с бактериальными осложнениями и подтвержденной первичной хирургической инфекцией**

# АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА

- **Факторы риска развития инфекции в области хирургического вмешательства:**

-  («контаминированные» и «грязные» раны (операции));
-  высокий операционный риск;
-  продолжительность операции;
-  кровопотеря;
-  пожилой возраст;
-  сахарный диабет;
-  иммуносупрессивная терапия

# АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА

- Антибиотикопрофилактикой в хирургии считается использование АБП до того, как произошла микробная контаминация тканей, с целью предотвращения развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.
- Антибиотикопрофилактика – короткий курс, назначаемый перед операцией
- Антибиотикопрофилактика – не является попыткой «стерилизовать» ткани. Это дополнительное мероприятие, направленное на снижение микробной контаминации тканей во время операции.
- Антибиотикопрофилактика – дополнение к хорошей хирургической практике, и не служит прикрытием нарушений правил асептики при «чистых» операциях.

# Современная концепция антибиотикопрофилактики базируется на следующих принципах:

- Микробная контаминация операционной раны практически является неизбежной, даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики. К концу операции в 80-90% случаях раны обсеменены различной микрофлорой, чаще всего стафилококками.
- При проведении антибиотикопрофилактики не следует стремиться к полной эрадикации бактерий. Значительное уменьшение их числа уже облегчает работу иммунной системы и предотвращает развитие гнойной инфекции.
- Эффективная концентрация антибиотика в операционной ране должна быть достигнута к началу операции и сохраняться до ее окончания.
- В/в введение антибиотика с профилактической целью, как правило, осуществляется за 30-40 мин до начала операции.
- продолжение введения АМП более чем через 24 ч после операции не приводит к повышению эффективности антибиотикопрофилактики (исключение составляет антибиотикопрофилактика в кардиохирургии, где продолжительность ее может составлять до 72 часов).

# Бета-лактамыные антибиотики

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы
- Комбинированные ингибиторзащищенные бета-лактамы

# Общая характеристика бета-лактамовых антибиотиков

- Антимикробная активность - широкий спектр Г+, Г-
- Не действуют на микоплазмы, внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, легионеллы, риккетсии, бруцеллы)
- Большинство не действуют на анаэробы (кроме природных пенициллинов, )
- MRSA устойчивы ко всем бета-лактамам

# Пенициллины

## Ампициллин / Амоксициллин

- *S.pneumoniae* (внебольничная пневмония)
- *Enterococcus faecalis*
- НР-ассоц. заболевания (ХГ, ЯБ)
- Инфекционный эндокардит – нативный клапан

## Оксациллин

- *S.aureus* (чувствительные к оксациллину)

# Ингибитор-защищенные бета-лактамы

Амоксициллин/клавуланат

Тикарциллин/клавуланат

Ампициллин/сульбактам

Пиперациллин/тазобактам



Цефоперазон/сульбактам

Внебольничные инфекции

Профилактика в хирургии



Госпитальные инфекции

# Антимикробная активность цефалоспоринов

- ЦС I - цефазолин
  - ЦС II – цефуроксим, цефамандол
  - ЦС III
    - цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон
  - ЦС IV - цефепим
- преим. Грам(+)
- ограниченный спектр
- широкий спектр
- Грамм(-) и Грамм(+)
-

# Клиническое применение цефалоспоринов

- **I поколение – ограничено**
  - Стафилококковые инфекции
    - Альтернатива оксациллину
  - Цефазолин – предоперационная профилактика
- **II поколение – более широкое (цефуроксим)**
  - Стафилококковые инфекции
    - Альтернатива оксациллину
  - Внебольничные инфекции дыхательных путей
    - Равны по эффективности амоксициллин/клавуланату
  - Предоперационная профилактика

# Цефалоспорины III поколения

Цефотаксим  
Цефтриаксон



Высокая активность против  
пневмококков и Грам(-)



Различные госпитальные и  
внебольничные инфекции в  
отделениях общего профиля\*

Цефтазидим  
Цефоперазон



Высокая активность против  
*P.aeruginosa* и Грам(-)



Псевдомонадные инфекции  
Инфекции в ОРИТ\*

\* При риске анаэробов + метронидазол

# Цефалоспорины IV поколения

- Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой
- Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний

# Карбапенемы: имипенем и меропенем

- Наиболее широкий спектр среди всех антибиотиков
- Сохраняют активность в отношении микробов, резистентных к защищенным пенициллинам, цефалоспорином III-IV, фторхинолонам
- За 15 лет применения не отмечено существенного увеличения устойчивости (кроме *P.aeruginosa*)

# Различия между карбапенемами

## Имипенем

- Более высокая активность против энтерококков и MSSA
  - Различия клинически не значимы

## Меропенем

- Более высокая активность против Грам (-) бактерий
  - Клинически значимые различия в отношении *P.aeruginosa*

# Применение имипенема и меропенема

- Наиболее надежные средства эмпирической монотерапии тяжелых госпитальных инфекций

## В качестве средств 1-го ряда

- Инфекции у больных в ОРИТ, находящихся в критическом состоянии
- Документированные инфекции при фебрильной нейтропении
- Мультирезистентные микроорганизмы – *Klebsiella spp.*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*

# Макролиды

- Эрадикация *H.pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (кларитромицин в сочетании с амоксициллином при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (кларитромицин в сочетании с амоксициллином, метронидазолом и антисекреторными препаратами).
- ИППП: хламидиоз, сифилис (кроме нейросифилиса), мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема.
- Инфекции ВДП: стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит.
- Инфекции НДП: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония

# Фторхинолоны

## Ципрофлоксацин

Гр- кишечной группы:

*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp*

Неферментирующие бактерии:

*P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp*

Гр+

*S.aureus* !!??

## «Респираторные» ФХ:

– левофлоксацин - + *Streptococcus*

- моксифлоксацин + *Streptococcus* + анаэробы

# Аминогликозиды

- Амикацин
  - Нетилмицин
  - Гентамицин
- 
- Исключительно Гр- флоры
  - Дозозависимый эффект
  - Проблемы НПР

# Резистентная Gr+ флора

- Гликопепетиды:
  - Ванкомицин
- Оксазолидиноны
  - Линезолид
- Рифампицин

# Некоторые особенности АБ

- ❖ АБ, входящие в одно поколение не взаимозаменяемы.
- ❖ Между препаратами одного поколения и отличающимися только одной молекулой имеются существенные различия.
- ❖ Например, среди ЦС III поколения клинически значимой активностью в отношении ***Pseudomonas aeruginosa*** обладают только **цефтазидим** и **цефоперазон**. Поэтому даже при получении данных *in vitro* о чувствительности синегнойной палочки к цефотаксиму или цефтриаксону эти препараты не следует применять для лечения данной инфекции, так как результаты клинических испытаний свидетельствуют о высокой частоте неэффективности.
- ❖ Другим примером является различие в фармакокинетике антибактериальных препаратов: ЦС I поколения (цефазолин) нельзя применять при лечении бактериального менингита, вследствие плохой проницаемости через ГЭБ.

## Выбор АБ – это сложная врачебная задача

### **I. Смена возбудителей:**

у больных с различными иммунодефицитами;  
у больных, после проведения травматичных ,  
диагностических и лечебных медицинских  
манипуляций.

### **II. Сложность идентификации возбудителя**

отсутствие субстрата для исследования;  
объективные сложности идентификации  
возбудителя, обусловленные его свойствами,  
стоимостью исследований и т.д.)

### **III. Развитие устойчивости бактериальной флоры к АБ** («врачи едва успевают запомнить название новых АБ а микробы уже имеют способы

## Классическая антибактериальная терапия предполагает:

- ❖ Этиотропность лечения: выбор и назначение АБ в соответствии со свойствами идентифицированного микроорганизма - возбудителя инфекции;
- ❖ Определение оптимальных доз АБ и способа его введения на основе фармакологических свойств и особенностей фармакокинетики в организме больного;

## Классическая антибактериальная терапия предполагает:

- ❖ Своевременное начало лечения и проведение курсов АБТ необходимой продолжительности;
- ❖ Быстрая смена АБ и коррекция схем лечения при получении новых данных о возбудителе;
- ❖ Выбор комбинаций антимикробных средств при проведении эмпирической терапии (до установления бактериологического диагноза), переход на монотерапию после идентификации возбудителя

# Что определяет выбор режима эмпирической антибактериальной терапии?

Условие возникновения инфекции

- ❖ Внебольничная или госпитальная

Локализация инфекции

- ❖ Преобладающие возбудители

Факторы риска резистентных возбудителей

- ❖ Локальные данные мониторинга устойчивости

Тяжесть пациента

- ❖ Эскалация или де-эскалация

Фармакокинетика (проникновение в очаг инфекции)

## Определение показаний для назначения АБ

- ❖ **Аксиомы АБТ:** «показанием для назначения антибиотика является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция»
  - ❖ Или высокий риск ее возникновения (профилактика)
- ❖ **Клинико-лабораторные признаки инфекции:**
  - ❖ ССВР
  - ❖ Общие (ОАК, лейкоцитарная формула крови) и местные симптомы инфекции
  - ❖ Биохимические маркеры (СРБ)
  - ❖ Органная дисфункция при сепсисе

# Критерии контроля антибактериальной терапии

через 72 часа:

- ❖ Динамика клинического состояния (АД, Р<sub>с</sub>, ЧСС, ЧД, аппетит, функции печени, почек)
- ❖ ОАК с лейкоцитарной формулой
- ❖ Динамика СРБ
- ❖ Интерпретация микробиологического возбудителя и антибиотикограммы



## Клинико-лабораторные критерии отмены антибактериальной терапии

- ❖ 2-3 дня нормальной температуры тела;
- ❖ отсутствие интоксикации;
- ❖ стабилизация гемодинамики (отсутствие гипотензии, тахикардии);
- ❖ частота дыхания не выше 20 в минуту;
- ❖ положительная динамика основных симптомов заболевания (кашель, количество мокроты, хрипы в легких, болезненность живота, отделяемое по дренажу и отсутствие гнойной мокроты (при бронхолегочных инфекциях), пиурии и лейкоцитурии при мочевых инфекциях, состояние гнойной раны и т.д.);
- ❖ положительная рентгенографическая динамика;
- ❖ количество лейкоцитов в крови  $< 9 \times 10^9/\text{л}$ ;
- ❖ количество п/ядерных нейтрофилов менее 7%.
- ❖ снижение уровня С-реактивного белка

# АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ – ГЛОБАЛЬНАЯ ПАНДЕМИЯ



# ЗНАЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ

Создание антибиотиков позволило за 15 лет  
снизить смертность от инфекций в США на ~2,2 ‰



# ЗНАЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ

Заболевания	Смертность		
	до АБ	с АБ	разница
Внебольничная пневмония <sup>1</sup>	~35%	~10%	-25%
Госпитальная пневмония <sup>2</sup>	~60%	~30%	-30%
Инфекции клапанов сердца <sup>3</sup>	~100%	~25%	-75%
Инфекции ЦНС <sup>4</sup>	>80%	<20%	-60%
Инфекции КМТ <sup>5</sup>	11%	<0,5%	-10%
<i>Для сравнения: применение аспирина и спрептокиназы при инфаркте миокарда <sup>6</sup></i>			<b>- 3%</b>

1 IDSA Position Paper '08 Clin Infect Dis 47 (S3): S249-65;

2 IDSA/ACCP/ATS/SCCM Position Paper '10 Clin Infect Dis In Press;

3 Kerr AJ. Subacute Bacterial Endocarditis. Springfield IL: Charles C. Thomas, 1955 & Lancet 1935 226:383-4;

4 Lancet '38 231:733-4 & Waring et al. '48 Am J Med 5:402-18;

5 Spellberg et al. '09 Clin Infect Dis 49:383-91 & Madsen '73 Infection 1:76081

6 Lancet 1998 2:349-60

# АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ВНИМАНИЯ

## Антибиотикорезистентность – угроза катастрофы

March 11 2013 at 09:31am

By Kate Kelland

Related Stories

- 'Chemicals cause gender-bending'
- 'Nightmare bacteria' shrugging off antibiotics

London - Antibiotic resistance poses a catastrophic threat to medicine and could mean patients having minor surgery risk dying from infections that can no longer be treated, Britain's top health official said on Monday.

Sally Davies, the chief medical officer for England, said global action is needed to fight antibiotic, or antimicrobial, resistance and fill a drug "discovery void" by researching and developing new medicines to treat emerging, mutating infections.



David Livermore, director of the Antibiotic Resistance Monitoring & Reference Laboratory at the Health

[Comment on this story](#)

theguardian

[News](#) | [Sport](#) | [Comment](#) | [Culture](#) | [Business](#) | [Money](#) | [Life & style](#) | [Travel](#) | [Environment](#)

[News](#) > [Society](#) > [Drug resistance](#)

## Предупреждение о катастрофе с антибиотиками



Из выступления главного санитарного врача Великобритании:

“Антимикробная резистентность представляет катастрофическую угрозу. Если мы не будем действовать сейчас, любой из нас через 20 лет, оказавшись в больнице для проведения небольшой хирургической операции, может погибнуть от инфекции, неподдающейся лечению антибиотиками.”

The **INDEPENDENT**

## Кризис в области антибиотиков означает, что обычные инфекции станут фатальными

Jeremy Laurence

Friday, 16 November 2012

The world faces a future without cures for infection, in which even a minor injury or a routine operation could prove fatal, the Chief Medical Officer has warned.

Professor Dame Sally Davies said rapidly evolving resistance to antibiotics among bacteria is one of the greatest threats to modern health. "Antibiotics are losing their effectiveness at a rate that is both alarming and irreversible - similar to global warming," she said. "Bacteria are adapting and finding ways to survive the effects of antibiotics, ultimately becoming resistant so they no longer work."

The warning comes six months after a similar call by Margaret Chan, head of the World Health Organisation, who said the world faced the "end of modern medicine as we know it" as a result of the "global crisis in antibiotics".

An estimated 25,000 people die each year in the European Union from antibiotic resistant bacterial infections.

Britain has seen a sharp rise in cases of blood poisoning caused by E.coli since 2005 and those resistant to antibiotics have increased from 1 per cent a decade ago to 10 per cent.

A recent study suggested deaths could double in patients with multi-drug resistant E.coli, according to the Department of Health.

# ПРИЧИНЫ БЫСТРОГО РОСТА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

---

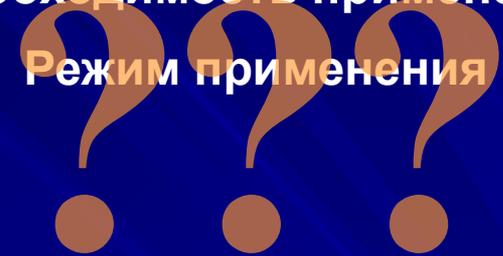
- **Безрецептурная продажа антибиотиков в ряде стран**
- **Низкий уровень знаний врачей и населения об антибиотиках и проблеме резистентности, бессистемное применение антибиотиков**
- **Отсутствие политики рационального применения антибиотиков и системы инфекционного контроля во многих стационарах**
- **Глобальный рост миграции населения, рост оборота пищевых продуктов**

# ИСТОЧНИКИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: СВОБОДНАЯ ПРОДАЖА АНТИБИОТИКОВ

Черный рынок лекарств в  
Абиджане, Кот-д'ивуар



Качество препаратов  
Необходимость применения  
Режим применения



Торговля лекарствами  
на торговом  
комплексе  
"БЕРЕКЕТ"  
ЗАПРЕЩЕНА!

Бишкек, Киргизия

23 1 2005

# ИСТОЧНИКИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: СВОБОДНАЯ ПРОДАЖА АНТИБИОТИКОВ

- **Исследование в 9 городах РФ:\***  
Калининград, С.-Петербург, Москва, Смоленск,  
Краснодар, Челябинск, Иркутск, Якутск,  
Благовещенск
- **Обращение «мнимых пациентов» с  
симптомами респираторных инфекций к  
аптечным фармацевтам за рекомендациями  
по лечению**
- **1367 опросов**
- **Рекомендация «обратиться к врачу» – 25,5%**
- **Рекомендация «использовать АБ» – 46,8%**





**UNFORTUNATELY,  
NO AMOUNT  
OF ANTIBIOTICS  
WILL GET RID  
OF YOUR COLD.**

The best way to treat most colds, coughs or sore throats is plenty of fluids and rest. For more advice talk to your pharmacist or doctor.

**К СОЖАЛЕНИЮ,  
НИКАКОЕ  
КОЛИЧЕСТВО  
АНТИБИОТИКОВ  
НЕ ПОМОЖЕТ ВАМ  
ИЗБАВИТЬСЯ ОТ  
ПРОСТУДЫ**

# ИСТОЧНИКИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: ПРИМЕНЕНИЕ АБ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ

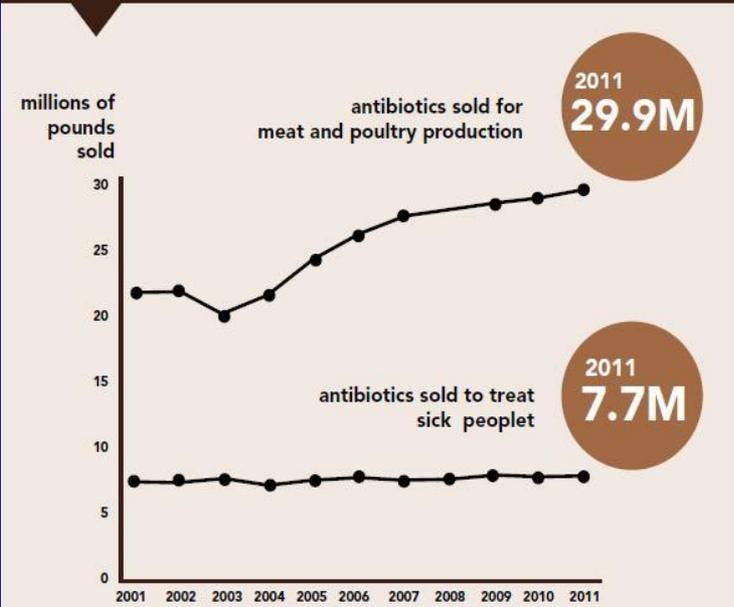
**SUPERBUGS  
INVADE  
AMERICAN  
SUPERMARKETS**

**ENVIRONMENTAL  
WORKING GROUP**  
APRIL 2013



## MOST DRUGS GO TO LIVESTOCK

**Объем  
потребления АБ  
почти в 4 раза  
выше в  
животноводстве,  
чем в медицине !**



Source: Pew Charitable Trusts. 2013. Record-high antibiotic sales for meat and poultry production. Available:  
<http://www.pewhealth.org/other-resource/record-high-antibiotic-sales-for-meat-and-poultry-production-85899449119>

**A**NTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA ARE NOW COMMON IN THE MEAT AISLES OF AMERICAN SUPERMARKETS.

THESE SO-CALLED SUPERBUGS CAN TRIGGER FOODBORNE ILLNESS AND INFECTIONS THAT ARE HARD TO TREAT.

An analysis by the Environmental Working Group has determined that government tests of raw supermarket meat published last February 5 detected antibiotic-resistant bacteria in:

-  **81%** of ground turkey
-  **69%** of pork chops
-  **55%** of ground beef
-  **39%** of chicken breasts, wings and thighs

[www.fda.gov](http://www.fda.gov) NARMS Retail Meat Annual Report, 2011

[www.ewg.org](http://www.ewg.org) Superbugs Invade American Supermarkets, 2013

# ЭВОЛЮЦИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Резистентность к отдельным антибиотикам



Резистентность к антибиотикам нескольких классов  
(полирезистентность = MDR)



Резистентность ко всем антибиотикам за  
исключением 1-2 классов  
(экстремальная резистентность = XDR)



Резистентность ко всем антибиотикам,  
используемым в клинической практике  
(панрезистентность = PDR)

# НАИБОЛЕЕ ПРОБЛЕМНЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ

ESKAPE ... → ... ESCAPE\*

**E** = *Enterococcus faecium*

**S** = *Staphylococcus aureus*

**C** = *Clostridium difficile*

**A** = *Acinetobacter baumannii*

**P** = *Pseudomonas aeruginosa*

**E** = *Enterobacteriaceae*

+ *Mycobacterium tuberculosis*

+ *Neisseria gonorrhoeae*



## BAD BUGS, NO DRUGS



As Antibiotic Discovery Stagnates ...  
A Public Health Crisis Advances

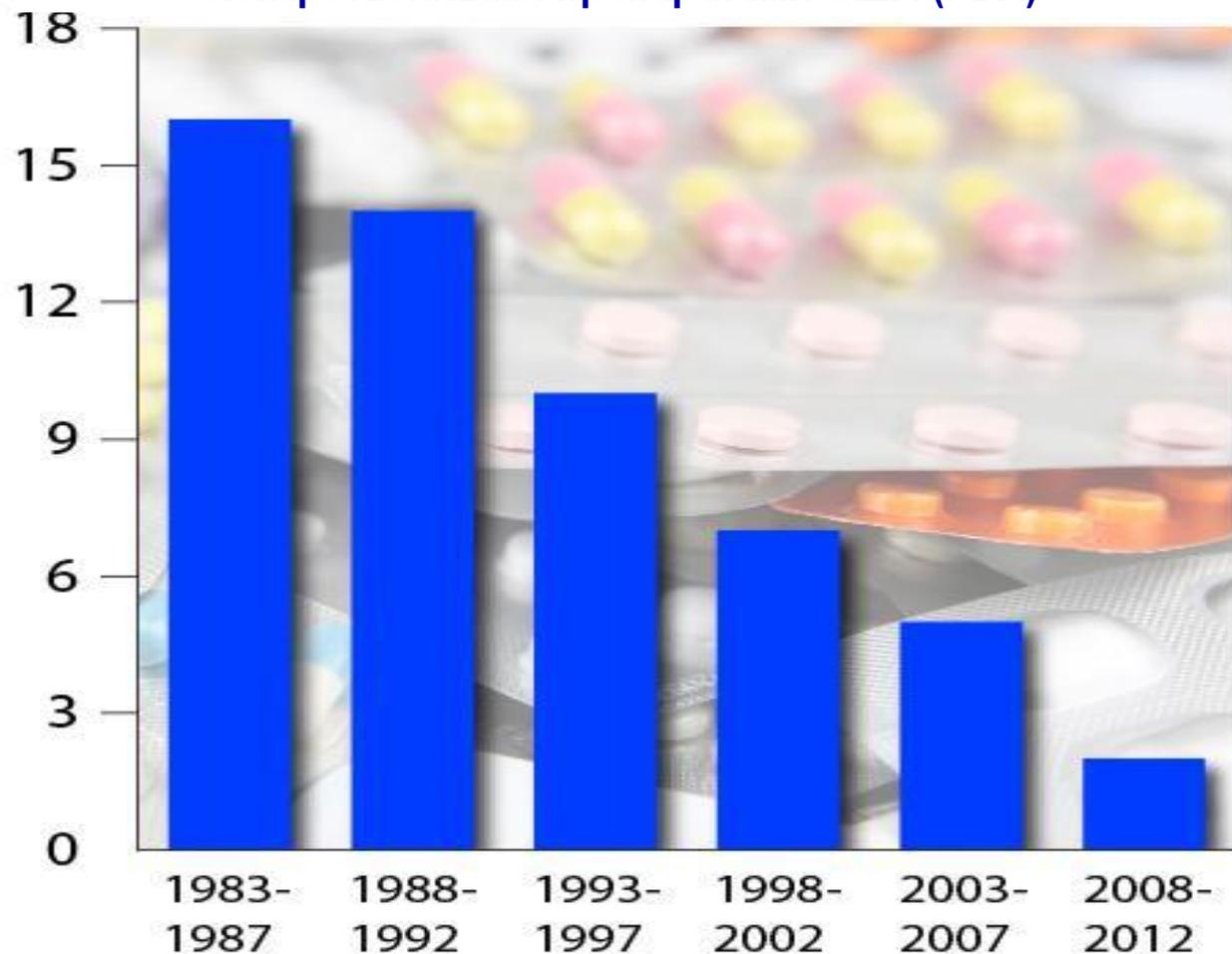
# СНИЖЕНИЕ ИНТЕРЕСА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ К РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

- Большие затраты на исследования
- Скорость появления и распространения резистентности трудно предсказуема
- Формирование резистентности уменьшает срок «жизни препарата»
- Антибиотики применяются короткими курсами (препараты для лечения хронических инфекции более привлекательны для разработки)
- Показатели чистого дисконтированного дохода (ЧДД) компаний при разработке АБ в 3-10 раз ниже по сравнению с другими препаратами\*
- Сложность проведения клинических исследований АБ, активных в отношении определенных проблемных возбудителей (выбор популяции пациентов, диагностика, невозможность использования классических схем сравнения эффективности и безопасности)
- Крайне жесткие требования со стороны регулирующих организаций (FDA, EMA,...)
- Конкуренция со стороны воспроизведенных препаратов (генериков)

\* Payne D., GSK, IDSA/Pew/PhRMA conference, 2011

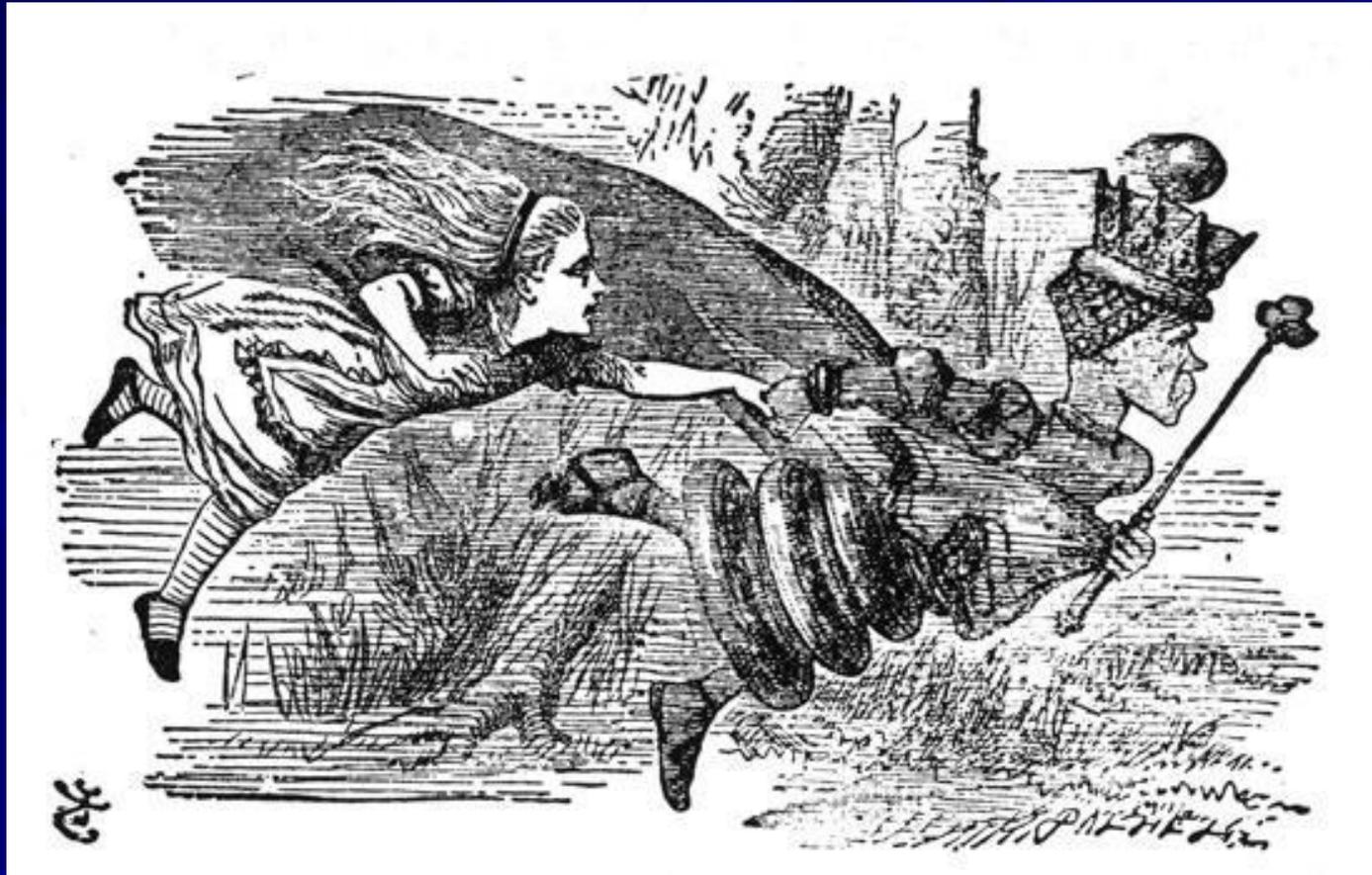
# КОЛИЧЕСТВО НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ СОКРАЩАЕТСЯ !

Новые антибиотики, одобренные  
Управлением по контролю за пищевыми продуктами и  
лекарственными препаратами США (FDA)



Данные Американского общества по инфекционным болезням (IDSA), 2013

# БОРЬБА С АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ – «ГОНКА ЧЕРНОЙ КОРОЛЕВЫ»



*“Здесь, знаешь ли, мы должны бежать изо всех сил, чтобы только оставаться на одном месте. А чтобы двигаться вперед, нужно бежать вдвое быстрее.”*

*Л. Кэрролл, “Алиса в Зазеркалье”*