

Вопросы рациональной антибактериальной терапии

Антибактериальные средства

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы

- Хинолоны/фторхинолоны

- Аминогликозиды

- Макролиды

- Тетрациклины

- Линкозамиды

- Гликопептиды

- Оксазолидиноны

- Полимиксины

- Сульфаниламиды и ко-тримоксазол

- Нитроимидазолы

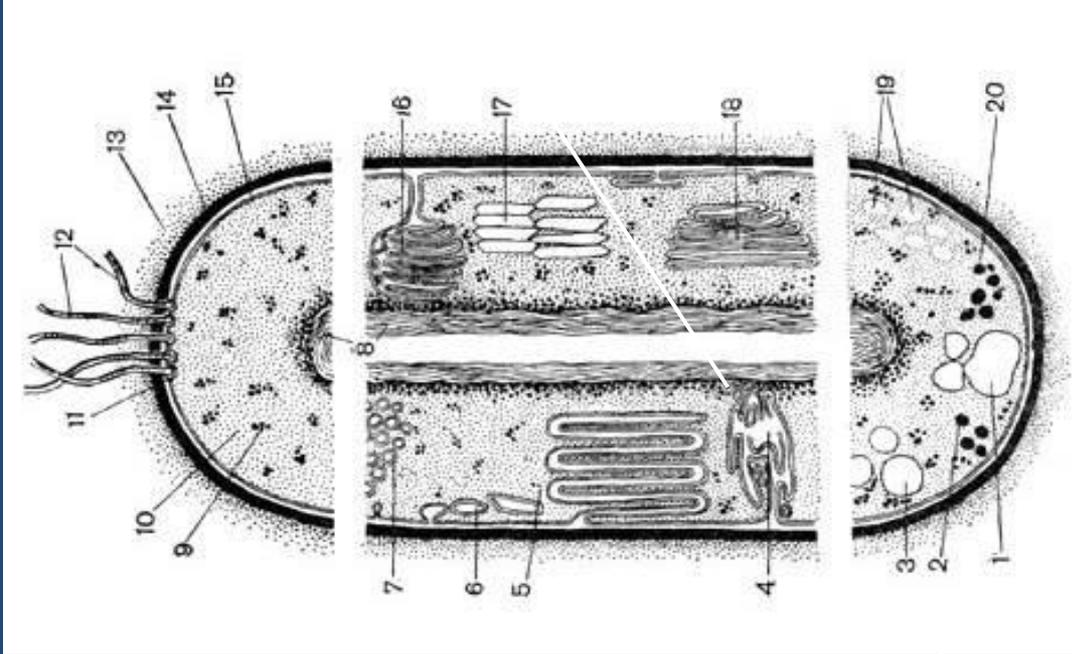
- Нитрофураны

- Химиопрепараты других групп
 - Диоксидин
 - Нитроксолин
 - Фосфомицин
 - Хлорамфеникол
 - Фузидовая кислота
 - Мупироцин

нарушение синтеза ДНК

фторхинолоны

(блокада ферментов ДНК-гидразы
или ДНК-топоизомеразы)



нарушение синтеза белка

аминогликозиды

макролиды

линкозамиды

тетрациклины

оксазолидиноны

(связывание с 30s- или 50s-
субъединицей рибосом)

блокада синтеза клеточной стенки

пенициллины

цефалоспорины

карбапенемы

монобактамы

гликопептиды

Основные механизмы устойчивости бактерий

- Ферментативная инактивация
- Снижение проницаемости внешних структур грамотрицательных бактерий (порины)
- Активное выведение из клетки (эффлюкс)
- Модификация мишени действия

Наиболее распространенные бета-лактамазы

Ферменты	Субстратный профиль
Пенициллиназы стафилококков	Пенициллины (кроме оксациллина)
Бета-лактамазы широкого спектра грамотрицательных бактерий	Пенициллины, цефалоспорины I-II поколений
Бета-лактамазы расширенного спектра грамотрицательных бактерий (БЛРС)	Пенициллины, цефалоспорины I-IV поколений
Цефалоспориназы (AmpC) грамотрицательных бактерий	Пенициллины, цефалоспорины I-III поколений
Металло-бета-лактамазы грамотрицательных бактерий (МБЛ)	Все бета-лактамы, включая карбапенемы

грамположительные

грамотрицательные

стафилококки

нейсерии

стрептококки

моракселлы

энтерококки

гемофилы

бактерии
группы кишечной палочки

неферментирующие
грамотрицательные бактерии

анаэробы

аэробы

грибы

внутриклеточные
патогены

Пенициллины

Природные:

Бензилпенициллин

Феноксиметилпенициллин

Пролонгированные
пенициллины

Полусинтетические:

изоксазолилпенициллины

Оксациллин

аминопенициллины

Ампициллин, амоксициллин

карбокси- и уреидопенициллины

Карбенициллин, тикарциллин

Пиперациллин, азлоциллин

ингибиторозащищенные пенициллины

Амоксициллин/клавуланат

Ампициллин/сульбактам

Амоксициллин/сульбактам

Тикарциллин/клавуланат

Пиперациллин/тазобактам

Бензилпенициллин

Спектр действия

грамположительные

+ *Streptococcus sp.*
+/- *Enterococcus sp.*

грамотрицательные
+ *Neisseria meningitidis*

анаэробы
+ *Peptostreptococcus sp.*
+ *Clostridium sp.*
-- *Bacteroides sp.*

ТК* во многих органах и тканях
ГЭБ -- хорошо при воспалении
Проникает через плаценту

БД** (феноксиметилпенициллин) 40-60%
НЕ метаболизируется

Выводится почками, необходима
коррекция дозы при почечной
недостаточности

Полностью удаляется при
гемодиализе

ТК* -- терапевтические концентрации; БД** -- биодоступность

Оксациллин

Спектр действия
грамположительные
+ *Staphylococcus sp.*
+ *Streptococcus sp.*

Биодоступность 25-30%

Метаболизируется в печени (до 45%)

**Выводится почками и печенью,
практически нет необходимости в
коррекции дозы при почечной
недостаточности**

Аминопенициллины и защищенные аминопенициллины

Ампициллин и амоксициллин

грамположительные

+ *Streptococcus sp.*

+ *Enterococcus sp.*

грамотрицательные

+ *Neisseria meningitidis*

+ *Haemophilus spp.*

+ *E. coli*

+ *Proteus mirabilis*

БГКП



анаэробы

+ *Peptostreptococcus sp.*

+ *Clostridium sp.*

-- *Bacteroides sp.*

АМП/СБ, АМО/КК, АМП/СБ

грамположительные

+ *Streptococcus sp.*

+ *Enterococcus sp.*

+ *Staphylococcus sp.*

грамотрицательные

+ *Neisseria meningitidis*

+ *Haemophilus spp.*

+ *E. coli*

+ *Proteus mirabilis*

+ *Proteus vulgaris*

+ *Klebsiella spp.*

анаэробы

+ *Peptostreptococcus sp.*

+ *Clostridium sp.*

+ *Bacteroides sp.*

БГКП



Карбокси- и уреидопенициллины, в том числе защищенные

Карбенициллин
Тикарциллин
Пиперациллин
Азлоциллин

потеряли
клиническое
значение

БГКП

НГОб

ТК/КК, ПИП/ТАЗ

грамположительные

+ *Streptococcus sp.*

+ *Enterococcus sp.*

+ *Staphylococcus sp.*

грамотрицательные

+ *Neisseria meningitidis*

+ *Haemophilus spp.*

+ *E. coli*

+ *Proteus sp.*

+ *Klebsiella sp.*

+ *Pseudomonas sp.*

+ *Acinetobacter sp.*

анаэробы

+ *Peptostreptococcus sp.*

+ *Clostridium sp.*

+ *Bacteroides sp.*

Аминопенициллины и защищенные аминопенициллины

ТК* во многих органах и тканях
ГЭБ -- хорошо при воспалении
В/глазная жидкость -- плохо
Проникают через плаценту

БД** (ампициллин) 35-40%
(амоксициллин) 75-95%

НЕ метаболизируются, кроме
клавуланата (около 50%)
сульбактама (до 25%)
уреидопенициллинов

Выводятся почками, необходима
коррекция дозы при почечной
недостаточности

Полностью удаляются при гемодиализе

Цефалоспорины: классификация

поколение

- I Цефалотин, Цефалоридин, Цефазолин
Цефалексин, Цефадроксил
 - II Цефуроксим, Цефокситин
Цефуроксим аксетил, Цефаклор
 - III Цефотаксим, Цефтриаксон, Цефтазидим, Цефоперазон
Цефтибутен, Цефиксим
 - IV Цефепим
 - V Цефтобипрол
-

Цефазолин, цефалексин

грамположительные

+ *Staphylococcus sp.*

▼ + () *Streptococcus sp.*

грамотрицательные

+ *E. coli*

БГКП

+ *Proteus mirabilis*

ТК* во многих органах и тканях
ГЭБ – практически не проникают
Проникают через плаценту

БД** (цефалексин) до 95%

НЕ метаболизируется

Выводится почками, необходима
коррекция дозы при почечной
недостаточности

ТК* -- терапевтические концентрации; БД** -- биодоступность

Цефуроксим

грамположительные
+ *Staphylococcus sp.*
+ *Streptococcus sp.*

грамотрицательные
+ *Haemophilus spp.*
+ *E. coli*
+ *Proteus mirabilis*
+ *Proteus vulgaris*
+ *Klebsiella spp.*

БГКП

ТК* во многих органах и тканях
ГЭБ – умеренно при воспалении
В/глазная жидкость -- хорошо

Цефуроксим ацетил хорошо
всасывается при приеме внутрь,
пища увеличивает всасывание

НЕ метаболизируется

Выводится почками, необходима
коррекция дозы при почечной
недостаточности

ТК* -- терапевтические концентрации

Цефалоспорины III поколения

Цефтриаксон, цефотаксим

грамположительные
+ *Streptococcus sp.*
+/- *Staphylococcus sp.*

грамотрицательные
+ *Neisseria meningitidis*
+ *Haemophilus sp.*

+ *E. coli*

+ *Proteus sp.*

+ *Klebsiella sp.*

+ *Enterobacter sp.*

+ *Citrobacter sp.*

+ *Acinetobacter sp.*

БГКП



Цефтазидим, цефоперазон

грамположительные
+/- *Streptococcus sp.*
+/- *Staphylococcus sp.*

грамотрицательные

+ *Haemophilus sp.*

+ *E. coli*

+ *Proteus sp.*

+ *Klebsiella sp.*

+ *Enterobacter sp.*

+ *Citrobacter sp.*

+ *Acinetobacter sp.*

+ *Ps. aeruginosa*

БГКП



НГОб



Цефалоспорины III поколения

высокие концентрации в органах и тканях, в том числе в костях

ГЭБ – хорошо при воспалении, за исключение цефоперазона

В/глазная жидкость – хорошо

Желчь – цефтриаксон, цефоперазон

Проникают через плаценту

НЕ метаболизируются (цефотаксим)

Выводятся почками (цефотаксим, цефтазидим, цефепим), нужна коррекция дозы при почечной недостаточности

Выводятся почками и печенью (цефтриаксон, цефоперазон), не нужна коррекция дозы при почечной недостат-ти

Цефалоспорины

«Пробелы» в спектре активности

- MRSA
 - Энтерококки
 - Внутриклеточные возбудители
-

Карбапенемы

Наличие активности против синегнойной палочки

- Имипенем/циластатин
- Меропенем

Без активности против синегнойной палочки

- Эртапенем

Карбапенемы

Меропенем,
имипенем/циластатин

грамположительные

+ *Streptococcus sp.*

+ *Staphylococcus sp.*

+/- *Enterococcus sp.*

грамотрицательные

+ *Haemophilus sp.*

+ *E. coli*

+ *Proteus sp.*

+ *Klebsiella sp.*

+ *Enterobacter sp.*

+ *Citrobacter sp.*

+ *Acinetobacter sp.*

+ *Ps. aeruginosa*

анаэробы

+ *Peptostreptococcus sp.*

+ *Clostridium sp.*

+ *Bacteroides sp.*

ТК* во многих органах и тканях
ГЭБ – меропенем хорошо при
воспалении

Выводятся почками, необходима
коррекция дозы при почечной
недостаточности

Карбапенемы: отличительные свойства

- ✓ Наиболее широкий спектр активности из всех известных антибиотиков
 - ✓ Устойчивы к действию хромосомных и плазмидных β -лактамаз
 - ✓ Низкая частота приобретённой резистентности
 - ✓ Отсутствие перекрёстной резистентности с пенициллинами и цефалоспорины
 - ✓ Выраженный постантибиотический эффект
 - ✓ Уменьшают высвобождение эндотоксина бактериями
-

Карбапенемы

«Пробелы» в спектре активности

- ✓ MRSA
 - ✓ *E. faecium*
 - ✓ Внутриклеточные возбудители
 - ✓ Микобактерии
-

Карбапенемы: не следует назначать

- ✓ При внебольничной инфекции
 - ✓ Как монотерапию тяжёлой синегнойной инфекции
 - ✓ Для лечения инфекции, вызванной MRSA
 - ✓ В качестве периоперационной профилактики
 - ✓ Имипенем при менингите.
-

Карбапенемы: нежелательные реакции

- Аллергические реакции
- Нейротоксичность*
- Тошнота, рвота, диарея
- Местные реакции: флебит, тромбофлебит, боль
- Гипотензия при быстром в/в введении
- Псевдомембранозный колит

* Судорги (Имипенем – антагонист ГАМК)

Эртапенем

Новый карбапенем с длительным периодом полувыведения, назначается в дозе 1 г 1 раз в сутки.

Не действует против *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, MRSA, внутриклеточных возбудителей. Недостаточно активен в отношении пневмококков, устойчивых к пенициллину.

Аминогликозиды

- Стрептомицин
- Неомицин
- Канамицин
- Гентамицин
- Амикацин
- Тобрамицин
- Нетилмицин

Аминогликозиды

Гентамицин, нетилмицин,
тобрамицин, амикацин

грамположительные

+ *Staphylococcus sp.*

+/- *Enterococcus sp.* (гентамицин)

грамотрицательные

+ *E. coli*

+ *Proteus sp.*

+ *Klebsiella sp.*

+ *Enterobacter sp.*

+ *Ps. aeruginosa*

БГКП

ТК* во многих органах и тканях
(высокие концентрации в моче,
почках, низкие в костях, желчи)
ГЭБ – умеренно при воспалении
В/глазная жидкость – плохо
Проникают через плаценту

Практически не всасываются при
приеме внутрь
Распределяются во внеклеточной
жидкости; не проникают в жировую
ткань

Узкий терапевтический интервал

- ↓ конц. в плазме при ↑ клет. жидкости (отеки, асцит, ожоги) или увеличении клиренса (наркоманы)
- ↑ конц. в плазме при снижении клиренса (новорожденные, пожилые), ожирение (объем внеклеточной жидкости меньше, чем ожидается при этом весе)

Вывод. почками в неизменном виде,
коррекция дозы при почеч. недостат.

ТК* -- терапевтические концентрации

Режим дозирования аминогликозидов

(1) Рассчитать клиренс креатинина (у пожилых и при заб. почек):

$$M \left[(140 - \text{возраст}) * \text{ИМТ (кг)} \right] / \left[0,8 * \text{креатинин сыворотки (ммоль/л)} \right]$$

$$Ж \left(\left[(140 - \text{возраст}) * \text{ИМТ (кг)} \right] / \left[0,8 * \text{креатинин сыворотки (ммоль/л)} \right] \right) * 0,85$$

(2) Идеальная масса тела (ИМТ):

$$M \quad 50 \text{ кг} + 0,9 * (\text{рост} - 152)$$

$$Ж \quad 45,5 \text{ кг} + 0,9 * (\text{рост} - 152)$$

(3) При ожирении:

Если ИМТ больше фактической (ФМТ) на 30%, то масса = ИМТ + 0,4*(ФМТ – ИМТ)

МНН	Режимы терапии	пиковые (ПК) и остаточные (ОК) конц-ции в сыворотке
Гентамицин	3-5 мг/кг/сут в 3 введения	ОК 1-2 мкг/мл ПК 4-10 мкг/мл
Тобрамицин	5мг/кг/сут в 1 введение	ОК 1 мкг/мл ПК 16-24 мкг/мл
Амикацин	15 мг/кг в 2 введения	ОК 5-10 мкг/мл ПК 15-30 мкг/мл
	15 мг/кг в 1 введение	ОК 1 мкг/мл ПК 56-64 мкг/мл

Путь введения аминогликозидов

При в/м введении всасываются быстро и полностью (предпочтителен)
[м. б. нарушено у тяжелых пациентов с нарушенной перфузией органов
(н-р, тяжелый сепсис, шок)]

При в/в болюсе - риск нервно-мышечной блокады,

При в/в инфузии – риск недостаточных или избыточных концентраций в
плазме [рекомендуемая длительность инфузий в разных странах от
20 мин (*Великобритания*) до 1,5-2 часов (*США, Россия*)]

Аминогликозиды: профилактика НЛР

Максимальный срок лечения без перерыва составляет 7 дней (перерыв не менее 2-х недель)

Проведение терапевтического лекарственного мониторинга

Контроль за функцией почек:
определение КФ каждые 3 дня

Контроль слуха и вестибулярного аппарата

Не назначать два аминогликозида одновременно,
не комбинировать с полимиксином

Фторхинолоны

- Норфлоксацин
- Ципрофлоксацин
- Офлоксацин
- Левофлоксацин
- Моксифлоксацин
- Спарфлоксацин
- Гатифлоксацин

Фторхинолоны

Ципрофлоксацин
грамположительные

+ *Staphylococcus sp.*

+/- - *Streptococcus sp.*

+/- - *Enterococcus sp.*

грамотрицательные

+ *Haemophilus sp.*

+ *E. coli*

+ *Proteus sp.*

+ *Klebsiella sp.*

+ *Enterobacter sp.*

+ *Citrobacter sp.*

+ *Acinetobacter sp.*

++ *Ps. aeruginosa*

в/клеточные

+/- - *Chlamidia sp.*

+/- - *Mycoplasma sp.*

Левифлоксацин
грамположительные

+ *Staphylococcus sp.*

+ *Streptococcus sp.*

+* *Enterococcus sp.*

грамотрицательные

+ *Haemophilus sp.*

+ *E. coli*

+ *Proteus sp.*

+ *Klebsiella sp.*

+ *Enterobacter sp.*

+ *Citrobacter sp.*

+ *Acinetobacter sp.*

+ *Ps. aeruginosa*

в/клеточные

+ *Chlamidia sp.*

+ *Mycoplasma sp.*

Фторхинолоны

Высокие концентрации в органах и тканях, в том числе в костях
(искл. норфлоксацин – МВП, предстательная железа, кишечник)

ГЭБ – хорошо при воспалении

Проникают через плаценту

БД** (ципро- и левофлоксацин) 90-95%
(норфлоксацин)

Метаболизм в печени: наибольший у ципро-, наименьший у лево- (менее 5%)

Выведение почками (лево-), почками и печенью (ципро-), необходима коррекция дозы при почечной недостаточности (в меньшей степени для ципро-)

При гемодиализе удаляется менее 10%

Макролиды

Линкозамиды

14-членные

- Эритромицин
- Кларитромицин

- Линкомицин
- Клиндамицин

15-членные

- Азитромицин

16-членные

- Джозамицин
- Мидекамицин
- Спирамицин

Макролиды

грамположительные

+ *Streptococcus sp.*

+ *Staphylococcus sp.*

грамотрицательные

+ *Haemophilus spp.* (только азитро- и кларитромицин)

в/клеточные

+ *Chlamidia sp.*

+ *Mycoplasma sp.*

ТК* во многих органах и тканях
ГЭБ – не проникают

БД** зависит от конкретного антибиотика

Метаболизм в печени (цитохром Р 450)

Выводятся печенью (преимущественно) и почками (5-10%)

Коррекция дозы при почечной недостаточности только для кларитромицина

Коррекция дозы при тяжелой печеночной недостаточности или воздержаться от применения

Гликопептиды

Ванкомицин
грамположительные

+ *Streptococcus sp.*

+ *Enterococcus sp.*

+ *Staphylococcus sp.*

анаэробы

+ *Clostridium difficile*

Для лечения инфекций,
вызванных устойчивыми
грамположительными
микробами,
И

псевдомембранозного
колита
(внутри)

ГЭБ – хорошо при воспалении

Не всасывается при приеме
внутри

Не метаболизируется

Выведение только почками

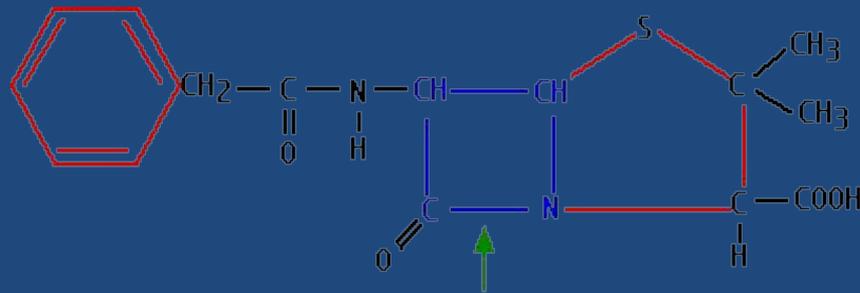
При гемодиализе не удаляется !!!

АНТИБИОТИКИ С АКТИВНОСТЬЮ ПРОТИВ АНАЭРОБНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

- Ампициллин/сульбактам
- Амоксициллин/клавуланат
- Тикарциллин/клавуланат
- Пиперациллин/тазобактам
- Цефоперазон/сульбактам
- Меропенем
- Имипенем/циластатин
- Не целесообразна комбинация с *метронидазолом*

Бета-лактамы

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы



Penicillin G

- перекрестные аллергические реакции (возможны)
- перекрестная резистентность у некоторых микробов (*Staphylococcus sp.*)

Антимикробный спектр карбапенемов

Устойчивые микроорганизмы

- *MRSA*
- *Enterococcus faecium*
- *S. maltophilia*

«Проблемные» микроорганизмы

- *P. aeruginosa*
- *Enterococcus faecalis*

Чувствительные микроорганизмы

- *MSSA*
- *Streptococci*
- *Enterobacteriaceae*
- *Acinetobacter*
- *H. influenzae*
- Анаэробы

Стрептококки

Str. pneumoniae

резистентность к пенициллину от 2 до 8%
пневмония, бронхит, отит, синусит

Str. pyogenes, str. группы A

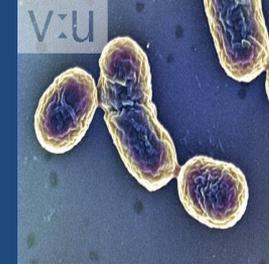
резистентных к пенициллину штаммов не выявлено
ангина, стрептодермия, рожистое воспаление

Str. viridans group

эндокардит, бактериемия

основной механизм устойчивости: модификация мишени действия с неполной перекрестной устойчивостью к бета-лактамам

В России большинство штаммов до настоящего времени сохраняют чувствительность к бензилпенициллину, который выпускается с 1942 года



I ряда

Бензилпенициллин

Ампициллин

Макролиды (уст. 6-9 %)

II ряда

(пенициллинрезистентные пневмококки)

Цефтриаксон, цефотаксим

Левифлоксацин, моксифлоксацин

Ванкомицин

Стафилококки



Staphylococcus aureus

единичные случаи внебольничных инфекций, вызванных стафилококками, резистентными к оксациллину

флегмона, абсцесс, мастит, нагноение послеоперационных ран, остеомиелит
деструктивная пневмония, апостематозный пиелонефрит (распад тканей);

Staphylococcus epidermidis

полимерассоциированные инфекции

Быстро выработали устойчивость к пенициллинам (выработка бета-лактамаз) –
свыше 80% стафилококков разрушают бензилпенициллин и ампициллин.

В 60-х годах разработаны пеницилиназоустойчивые антибиотики.

Оксациллин, цефалоспорины I поколения, макролиды, гентамицин

Метициллин (оксациллин)-резистентные стафилококки - **MRSA**

- **Methicillin** = оксациллин = цефокситин
- **Resistant**
- **Staphylococcus**
- **Aureus / Epidermidis**
- **MRSA / MRSE** устойчивы ко всем бета-лактамам
- Механизм устойчивости – появление нового ПСБ 2a
- Частота в ОРИТ 20-50% и выше

ВАНКОМИЦИН

рифампицин, фузидиевая кислота (85 - 95%)
ципрофлоксацин, ко-тримоксазол (50 – 80%)

Энтерококки

Enterococcus faecalis

природная устойчивость к большинству антибиотиков
к ампициллину чувствительны 90% штаммов

Enterococcus faecium

природная устойчивость к большинству антибиотиков
к ампициллину чувствительны 50% штаммов

Бактериальный эндокардит, пиелонефрит

Инфекции в гнойной хирургии (параректальный абсцесс, перитонит), сепсис

Маловирулентный микроорганизм

1 ряда

Бензилпенициллин ± гентамицин

Ампициллин ± гентамицин

Ванкомицин ± гентамицин

Линезолид

Ципрофлоксацин, левофлоксацин (ИМВП)

Гемофилы

Haemophilus influenzae

внебольничные пневмонии, хронические бронхиты, отиты, синуситы

уровень устойчивости к аминопенициллинам 4 - 6%

основной механизм устойчивости:

преимущественно продукция бета-лактамаз (пенициллиназы, БШС) – чувст. к АМО/КК

модификация мишени действия (крайне редко) – нечувствит. к АМО/КК



Препараты выбора

аминопенициллины

Препараты II ряда:

защищенные пенициллины (уст. 0%)

цефалоспорины II поколения (уст. 1-2%)

цефалоспорины III поколения (уст. 0%)

офлоксацин (уст. 0%)

Моракселлы

Moraxella catarrhalis – хронические бронхиты

около 90% штаммов продуцируют бета-лактамазы

Препараты выбора

защищенные пенициллины,
цефалоспорины II поколения

Препараты II ряда:

макролиды

Бактерии группы кишечной палочки



Escherichia coli, *Klebsiella sp.*

пиелонефрит, цистит

инфекции в абдоминальной хирургии

деструктивная пневмония

внутрибольничные инфекции: пневмонии, ИМВП, абдоминальные и раневые инфекции, сепсис

основной механизм устойчивости: продукция бета-лактамаз, в том числе (у госпитальных штаммов) бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и металло-бета-лактамаз (МБЛ)

устойчивость во внебольничных условиях: к ампициллину от 33-50% (*E.coli*) до 70% (*Klebsiella sp.*), достаточно хорошая чувствительность к цефалоспорином 2/3

устойчивость внутрибольничных штаммов: высокий уровень продукции БЛРС, частая потребность в назначении карбапенемов

Citrobacter sp., *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.*

госпитальные инфекции

защищенные пенициллины, цефалоспорины II-III поколения,
фторхинолоны, аминогликозиды, карбапенемы

Бета-лактамазы расширенного спектра

- Косвенные признаки:
 - Госпитальный штамм *Klebsiella* spp. или *E.coli*
 - Устойчивость *in vitro* хотя бы к одному из ЦС III
 - Увеличение зоны подавления роста в присутствии клавуланата
- Клинически не эффективны ЦС III и АГ

Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб)



Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.

внутрибольничные инфекции: пневмонии, ИМВП, абдоминальные и раневые инфекции, сепсис

способность быстро формировать различные механизмы устойчивости к любому антибиотику, в том числе в процессе антибактериальной терапии (необходимость повторного тестирования на чувствительность к антибиотикам в процессе терапии с интервалом в 4-5 суток)

высокие/максимальные дозы антибиотиков + антибиотики хорошего качества

Синегнойная палочка –

цефтазидим, цефепим, ципрофлоксацин, амикацин, тобрамицин, имипенем, меропенем, дорипенем, полимиксины

Ацинетобактер –

сульбактам (чувст. 100%), цефоперазон/сульбактам, карбапенемы, (+/-) цефалоспорины III – IV поколения, фторхинолоны

Основные принципы применения антибактериальных средств

Необходимо ли назначение антибиотика?

Показано при наличии клинических признаков инфекции:
Обоснование начала терапии (!)

- местных, например, целлюлит, гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей, дизурические явления при цистите
- системных, например, повышение температуры, озноб, тахикардия, снижение давления

Не показано в случае бактериологического выделения микроорганизмов при отсутствии признаков инфекции

- выделение потенциальных патогенов
(например, стафилокока из трофической язвы нижних конечностей при отсутствии признаков местного или системного воспаления)
- бактериурия у пациентов с мочевыми катетерами без системных признаков инфекции
- применение антибиотиков с профилактической целью (!)

Нет симптомов, нет лечения

- ***Бактериологическое исследование до начала антибактериальной терапии !!!***
- Выбор антибактериального препарата
 - в начале лечения эмпирический
 - ✓ охват всех наиболее вероятных возбудителей
 - ✓ вероятность наличия резистентных возбудителей
 - внебольничная или внутрибольничная инфекция
 - терапия антибактериальными средствами (какими!)
 - ✓ проникновение антибиотика к очагу инфекции
 - ✓ адекватные дозы антибактериальных средств
 - оценка правильности эмпирически выбранного антибиотика при получении результатов бактериологического исследования
 - (замена на антибиотик более узкого спектра действия; различать колонизацию, контаминацию, инфекцию)

- Путь введения

- внутрь предпочтителен
- внутривенно начальный этап терапии среднетяжелых или тяжелых инфекций, а также глубокорасположенных инфекций (сепсис, эндокардит, остеомиелит, менингит)
- местно применение должно быть ограничено, исключение - конъюнктивит, эрадикация MRSA при носительстве

- Когда возможен переход с внутривенного введения на прием внутрь?
 - в случае, если пациент не страдает *инфекционным эндокардитом, менингитом, остеомиелитом, септическим артритом*, у больного нет *иммуносупрессии* или других противопоказаний для приема внутрь
 - клиническое улучшение:
 - температура 36-38 С в течение 24-48 часов,
 - лейкоциты 4-10*10/л,
 - частота сердечных сокращений менее 100 ударов в минуту
 - частота дыхания менее 24 в минуту
 - нет признаков нарушения всасывания

- Причины отсутствия ответа на антимикробную терапию
 - инфекция вызвана микроорганизмами, резистентными к выбранному антибиотику (сменить на антибиотик другого класса)
 - присутствует абсцесс или другое скопление гноя, требующее хирургического вмешательства и дренажа
 - присутствуют инфицированные имплантаты (искусственный сустав, венозный катетер)
 - недостаточная доза (инфекции ЦНС, бактериальный эндокардит, синегнойная палочка)
 - неверный путь введения (внутри для лечения тяжелых инфекций)

- Длительность ориентировочно в большинстве случаев 5-7 дней

исключения

- острый цистит у женщин 3 дня
- пиелонефрит 10-14 дней
- эндокардит 4-6 недель
- остеомиелит 6 недель
- абсцесс мозга 4 недели после хир. вмеш.

Пациент X, 21 год

Диагноз: Сепсис. Острый одонтогенный остеомиелит. Флегмона дна полости рта и шеи.

Поступил на 8 сутки от момента заболевания из дома, АБТ не получал
Т 38,5 С, тахикардия 90-100 уд. в минут, лейкоциты $20 \cdot 10^9/\text{л}$; выраженный отек лица, шеи и верхней части грудной клетки

Удаление зуба, вскрытие дренирование флегмоны, трахеостома
Цефоперазон/сульбактам по 2 г 2 раза в сутки в/в струйно медленно +
амикацин по 0,5г 3 раза в сутки в/м

3ьи сутки от момента поступления в стационар: Т 37,8 - 38,0 С, тахикардия
90 уд. в минут, лейкоциты $15-17 \cdot 10^9/\text{л}$; сохраняется отек лица, шеи и
верхней части грудной клетки

Меропенем???

Спектр действия антибиотиков

	Цеф/Сб	Амикацин
<i>анаэробы</i>	+	-
<i>streptococcus sp.</i>	+/-	-
<i>S. aureus</i>	+/-	+
БГКП	+	+

✓ Ведущие возбудители

✓ *анаэробы*

streptococcus sp.

у пациентов с тяжелым течением могут присутствовать

БГКП и S. aureus

Пациентка X, 56 лет

Диагноз: ОНМК по ишемическому типу. Двусторонняя ИВЛ-ассоциированная пневмония, тяжелое течение.

15 е сутки в ОРИТ, 15 е сутки на ИВЛ через трахеостому.

В/венный катетер 2е сутки. Мочевой катетер.

T 38.8 -39.0 С, лейкоциты 15-18*10⁹/л, обильная гнойная мокрота, ослабление дыхания с обеих сторон больше справа, рентгенологически «свежее» диффузное затенение в нижне-базальных отделах обоих легких

АБТ: цефтриаксон в течение 11 дней. После установления диагноза пневмонии в течение 5 дней получала меропенем по 1 г 3 раза в сутки в/в струйно без эффекта.

Бак. посевы эндотрахеального аспирата (предварительно Гр-), мочи, образцов крови из вены и в/сосудистого катетера в работе

Дальнейшая тактика?

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25-30%
<i>Enterobacteriaceae</i> sp.	15-20%
<i>E. coli</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Enterobacter</i> sp.	
<i>Staphylococcus</i> sp.	15-35% (10%)
Анаэробы	10-30%

Процент резистентных штаммов

	<i>Ps.aerug</i>	БКГП	<i>S. aureus</i>
Гентамицин	75%	74%	
Ципрофлоксацин	65%	37%	
Цефепим	59%	61%	
Цефтазидим	48%	57%	
Амикацин	42%	31%	
Меропенем	41%	0%	
Имипенем	41%	0%	
Полимиксин	6%	?	
Цефокситин=оксациллин			40% (15%)
Ванкомицин			0%

Новые возможности антимикробной терапии

КЕТОЛИДЫ

Телитромицин – полусинтетический производный эритромицина А.

Высокая активность против пенициллин- и макролидрезистентных штаммов м/о, внутриклеточных патогенов.

Принимается 800 мг внутрь 1 раз в сутки.

Наиболее частая НЛР – диарея.

Новые возможности антимикробной терапии

ГЛИЦИЛЦИКЛИНЫ

Тайгециклин – производное миноциклина.

Высокая активность против Гр+ м/о, включая MRSA, Гр- м/о.

Не действует против с/г палочки.

Наиболее часто возникают НЛР со стороны ЖКТ, системы крови, кожный зуд.

Общее число НЛР достигает 82%.
