

Деэскалационная терапия при вне- и внутрибольничных инфекциях:

когда важна каждая минута...

В. В. Кузьков

Кафедра анестезиологии
и реаниматологии

Северный государственный
медицинский университет,

2015 г.

Петрозаводск:

16–18 октября 2015 г.



Деэскалационная терапия

Типы стартовой антибиотикотерапии

Типы антибактериальной терапии — стратификация показаний:

Тип терапии	Время	Характер	Примечания
Экстренная	В течение 1 часа после диагноза	Эмпирическая	Деэскалационная? АБ широкого спектра Непосредственная угроза жизни!
Срочная	6–8 часов	Эмпирическая Забор образцов Грам-окраска	АБ широкого спектра. Возможная угроза жизни!
Отсроченная	8–24 часа	Полное обследование Грам-окраска Прямая чувствительность	По прогнозируемому возбудителю. Эффективная терапия

Гемодинамическая нестабильность пока сепсис не исключен!

Деэскалационная терапия

Экстренная деэскалационная антибиотикотерапия

Показания (должны восприниматься как ограниченные!):

1. Подозрение (подтвержденный) септический шок (каждый час задержки повышает летальность на 7,6% (Kumar A. *et al.*, 2006).
2. Подозрение (подтвержденный) сепсис. Задержка с началом АБТ — единственный независимый фактор риска летального исхода!

Молниеносно текущие инфекции:

1. Сепсис у пациентов после спленэктомии, или сепсис на фоне нейтропении (*Str. Pneumoniae!!!*).
2. Менингококцемия (начало АБТ на догоспитальном этапе!).
3. Бактериальный менингит — ранее 3 часов после диагностики! (Auburtin M *et al.*, 2006).

Деэскалационная терапия

Экстренная антибиотикотерапия

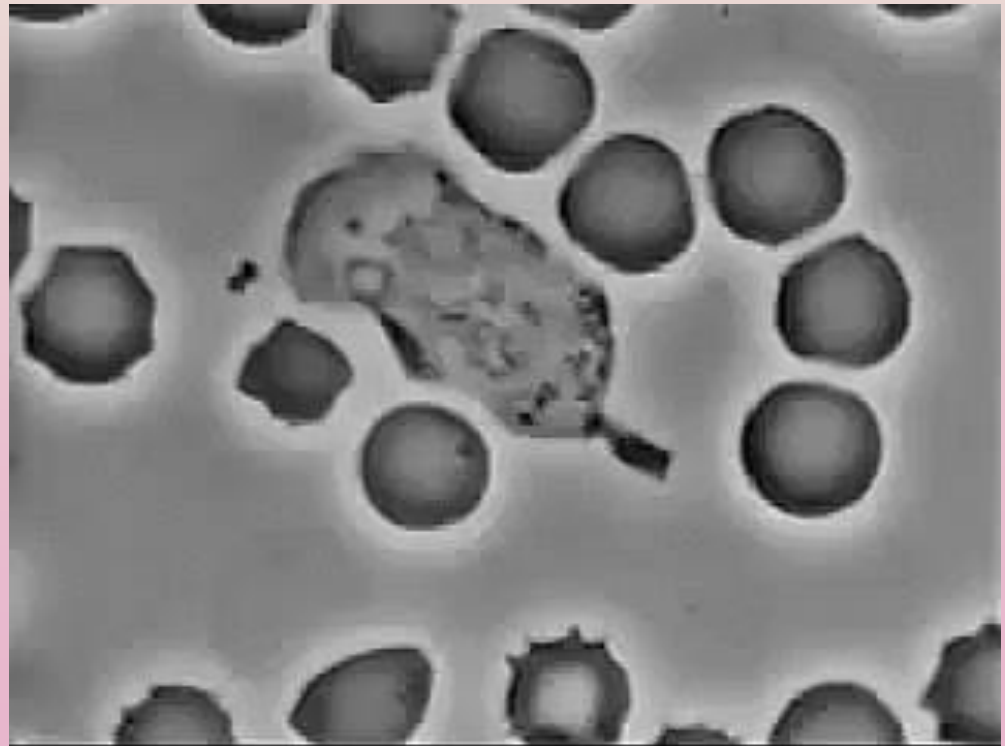
Деэскалационная терапия:

1. Максимально безопасные антибиотики **широкого спектра действия** — **бета-лактамы**: защищенные пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы.
2. **Клиндамицин** — тоже можно, но высокий риск клостридиального (псевдомембранозного) колита...
3. Подавление как **очага инфекции**, так и **бактериемии**...
4. При ряде инфекций (бактериальный эндокардит, пневмония, апостематозный нефрит — органы с высоким кровотоком — **бактериемия может быть ключевым фактором экспансии м/о и развития ПОН!**

Деэскалационная терапия

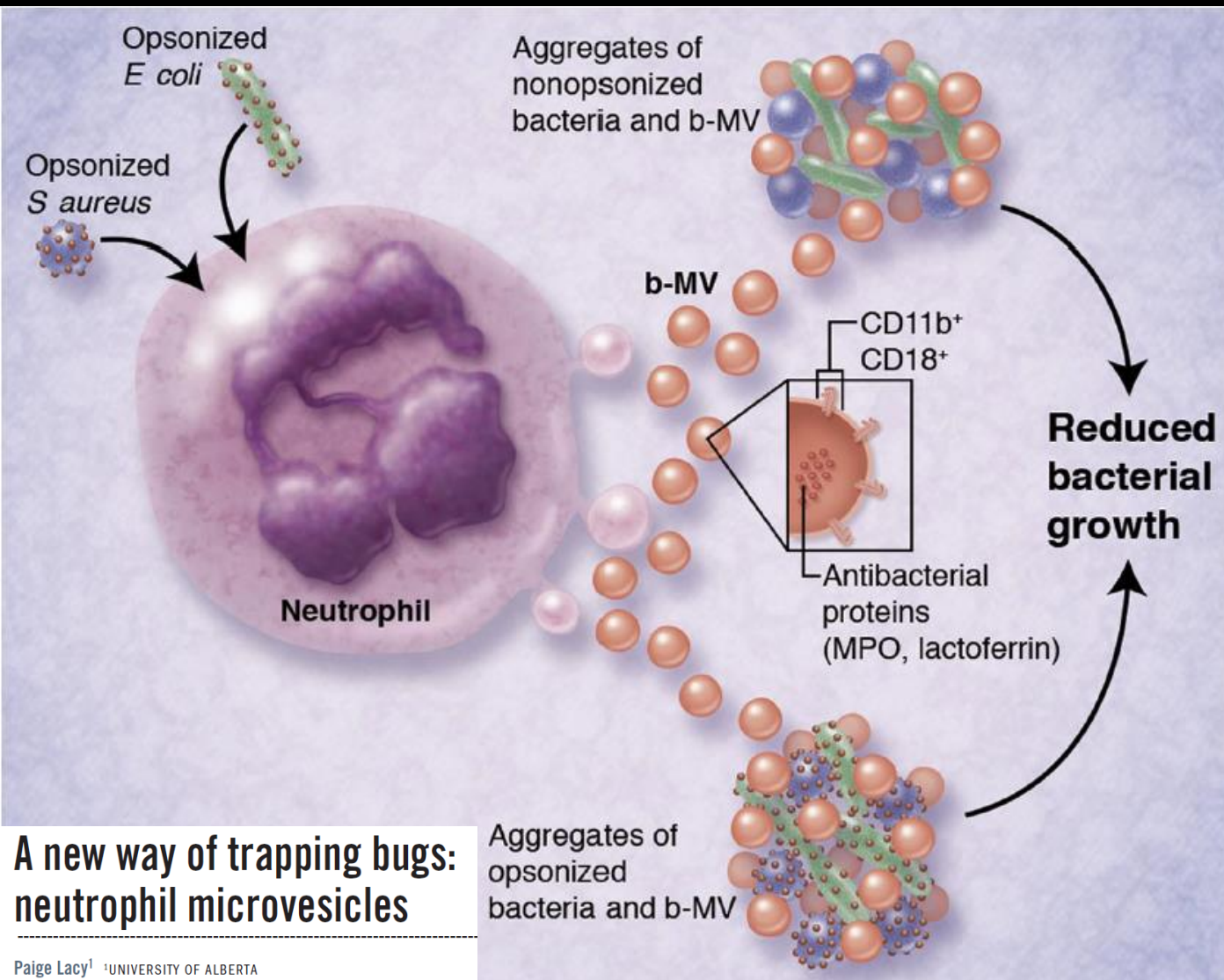
Бактериемия

При ряде инфекций (бактериальный эндокардит, пневмония, апостематозный нефрит: органы с высоким кровотоком) — бактериемия может быть ключевым фактором экспансии м/о и развития ПОН!



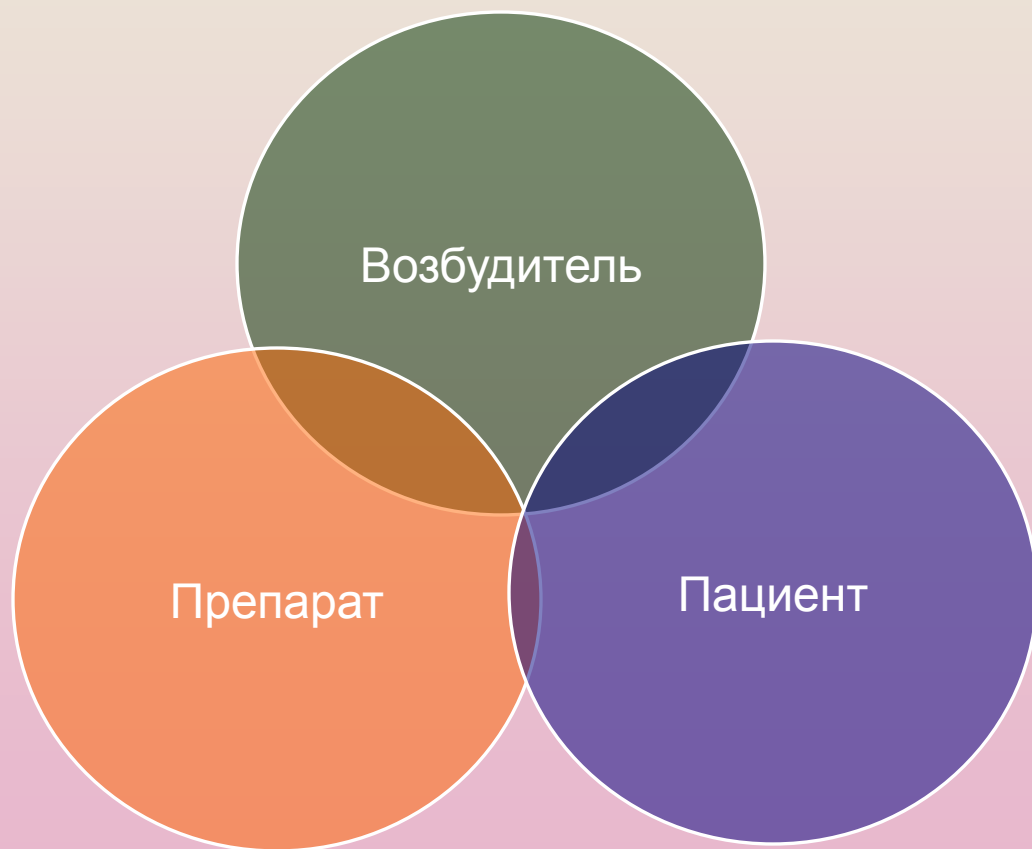
Деэскалационная терапия

Бактериемия



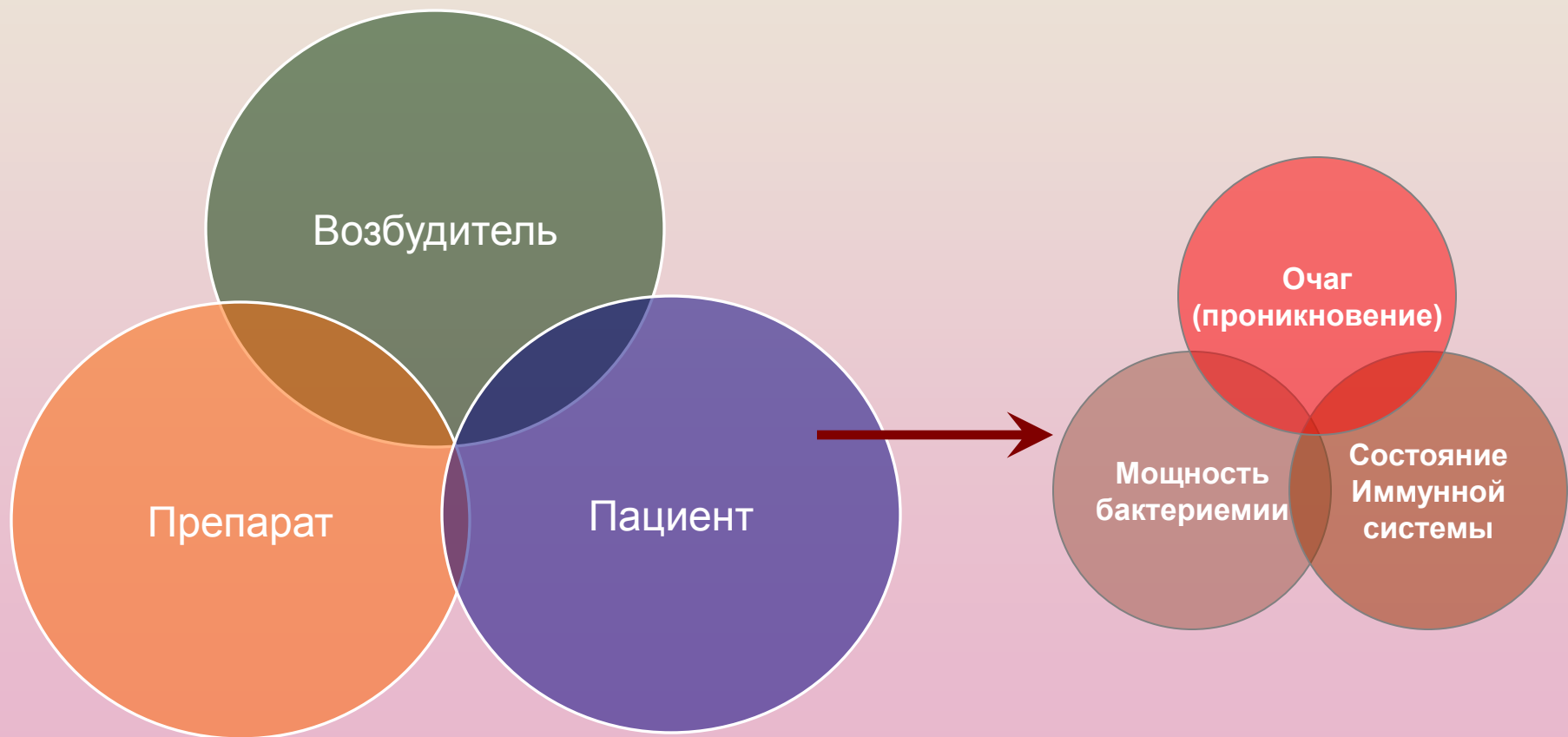
Деэскалационная терапия

Две триады антибактериальной терапии...



Деэскалационная терапия

Две триады антибактериальной терапии...



Деэскалационная терапия

Токсичность? Митохондриальная функция...

Adverse Effects of Antimicrobials via Predictable or Idiosyncratic Inhibition of Host Mitochondrial Components

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 4046–4051

August 2012 Volume 56 Number 8

Alison E. Barnhill, Matt T. Brewer, and Steve A. Carlson

Department of Biomedical Sciences, Iowa State University College of Veterinary Medicine, Ames, Iowa, USA

Mitochondrial pharmacogenomics: barcode for antibiotic therapy

David Pacheu-Grau¹, Aurora Gómez-Durán¹, Manuel J. López-Pérez¹, Julio Montoya¹ and Eduardo Ruiz-Pesini^{1,2}

Drug Discovery Today • Volume 15, Numbers 1/2 • January 2010



- Митохондрии **очень близки к бактериям** и содержат свой генетический аппарат и рибосомы.
- **Теория эндосимбиоза:** митохондрии — пробактерии, слившиеся с эукариотами.
- Антибиотики могут подавлять функцию митохондрий и усугублять дизоксию... **Клиническое значение?**

Деэскалационная терапия

Токсичность? Митохондриальная функция...

Antibiotic or antibiotic class	Adverse effect	Basis of the adverse effect	Reference(s)
Aminoglycosides	Nephrotoxicity	Permeabilization of cells in renal proximal tubular cells	38, 94, 108
Aminoglycosides	Neuromuscular blockade	Acetylcholine receptor antagonism	48, 53
Aminoglycosides	Ototoxicity	Inhibition of the 12S ribosomal subunit in mitochondria in cochlear and vestibular cells	35, 40
Chloramphenicol	Aplastic anemia	Inhibition of mitochondrial protein synthesis, resulting in decreased expression of the transferrin receptor	39, 50, 56, 59
<i>Erythromycin (and possibly other macrolides)</i>	<i>Intestinal hyperperistalsis</i>	<i>Activation of the motilin receptor that promotes intestinal kinetics</i>	14
Fluoroquinolones	Dysglycemia	Reduced GLUT1 gene expression	1, 22
Fluoroquinolones	Orthopedic anomalies	Inhibition of DNA gyrase and topoisomerase in mitochondria in chondrocytes, osteoblasts, and tenocytes	11, 13, 51, 69, 84, 101
Fluoroquinolones	Retinopathies	Fluoroquinolones absorbing UV light and creating radicals resulting in damage to lens proteins; histological changes in the outer nuclear layer as well as the photoreceptor inner and outer segments	16, 105
Ionophores	Myopathies	Ion channel dysregulation in myocytes	5, 37, 75
Isoniazid	Hepatitis	Generation of an electrophilic metabolic that precipitates proteins in hepatocytes	57
<i>Lincosamides</i>	<i>Neuromuscular blockade</i>	<i>Acetylcholine receptor inactivation</i>	48
Linezolid (and eperezolid, another oxazolidinone)	Hyperlactatemia, myelosuppression, neuropathy	Inhibition of mitochondrial protein synthesis	21, 55, 60, 61, 87
Metronidazole (nitroimidazole)	Serotonin syndrome	Monoamine oxidase inhibition for the serotonin syndrome	
Metronidazole	Reversible neuropathy	Dentate nucleus anomalies	30, 98
Metronidazole	Neoplasia	DNA damage	19
Rifampin and other antibiotics	Orange/red discoloration of skin and body fluids	Unclear, although it may be related to bilirubinemia	31
Sulfonamides	Stevens-Johnson syndrome	Immune mediated	20, 43
<i>Tetracyclines (not doxycycline)</i>	<i>Yellowing of the teeth</i>	<i>Chelation of dental calcium</i>	77, 79
<i>Tetracyclines</i>	<i>Vestibular problems</i>	<i>Otic osmotic changes</i>	45

^a For each side effect, the mechanistic basis is listed. Alterations in drug metabolism and gastrointestinal effects are not included due to the large numbers of these events. Those involving mitochondrial damage are shaded. Ribosomal inhibitors that do not damage mitochondria are italicized.



СКИЙ

Деэскалационная терапия

Ключевые фармакокинетические параметры

У пациентов находящихся в критическом состоянии есть широкий спектр нарушений, осложняющих подбор дозы антибиотика!

Знание фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика.

1. Изменения **объема распределения** антибиотика (V_d) и
2. Изменения **клиренса** антибиотика (CL).

Все эти факторы влияют на концентрацию а/б в области «мишени» — нужно создание минимальной подавляющей концентрации (МПК, MIC)!

Деэскалационная терапия

Ключевые фармакокинетические параметры

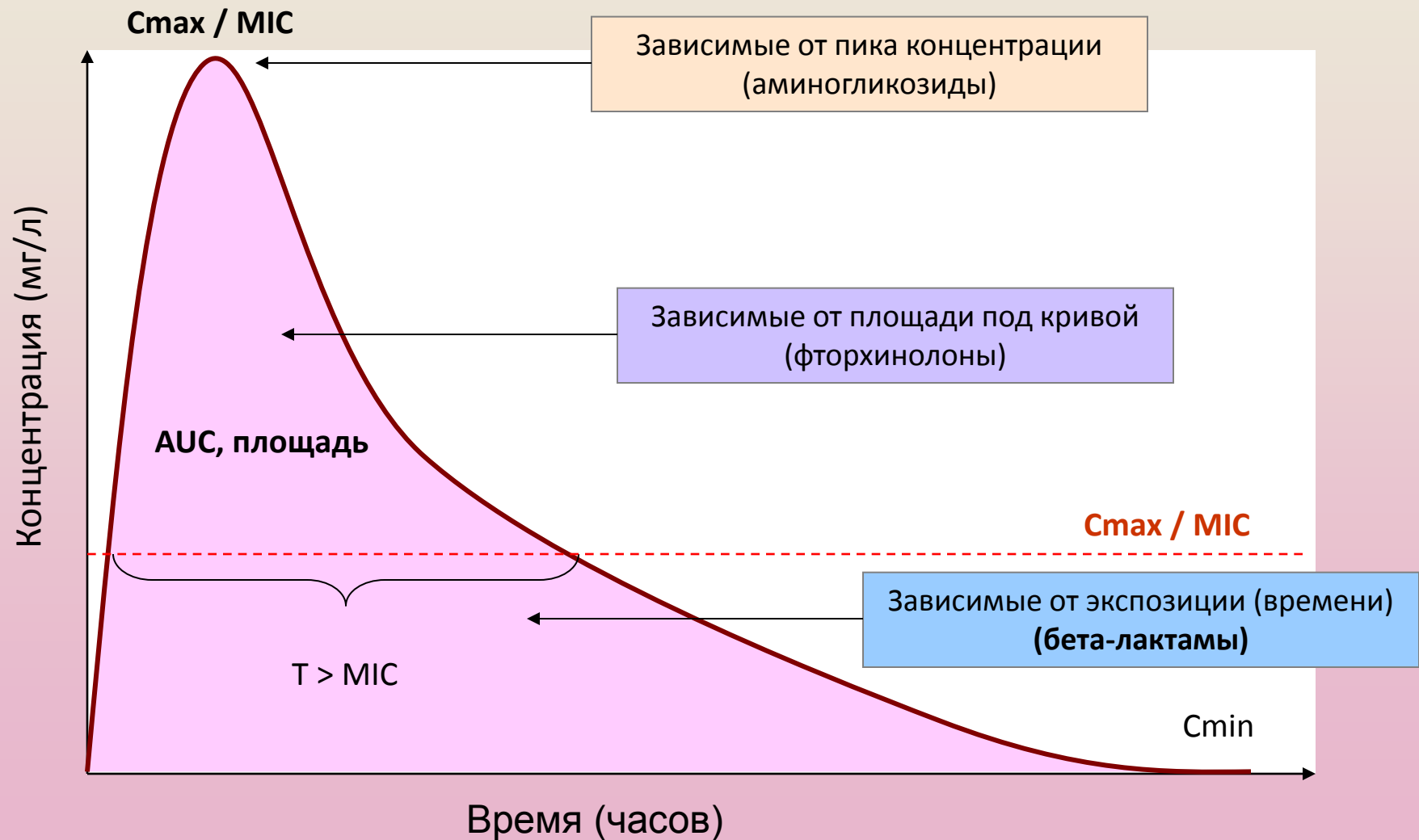
Основная фармакодинамическая характеристика, отвечающая за способность антибиотика уничтожать или подавлять рост м/о варьирует:

1. Зависимый от **пика концентрации**: Максимальная концентрация (C_{max}).
2. Зависимый от **площади под кривой концентрации** (*area under curve* AUC : МПК).
3. Зависимый от **экспозиции** — интервала времени, в течении которого концентрация удерживается выше МПК.

Деэскалационная терапия

Ключевые фармакокинетические параметры

Roberts J. A. *et al.* Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37



Деэскалационная терапия

Ключевые свойства, определяющие эффективность

Roberts J. A. *et al.* Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37

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

Деэскалационная терапия

Гидрофильность и липофильность

Roberts J. A. *et al.* Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37

Тип антибиотика	Общая фармакокинетика	Изменения фармакокинетики при критических состояниях	Примеры
Гидрофильные	<ul style="list-style-type: none">• Низкий Vd• Преимущественно почечный CL• Плохая пенетрация в интерстиций	<ul style="list-style-type: none">• Повышение Vd!• CL повышается или снижается, в зависимости от функции почек.	Бета-лактамы аминогликозиды, гликопептиды, линезолид, колистин
Липофильные	<ul style="list-style-type: none">• Высокий Vd• Преимущественно печеночный CL• Хорошая пенетрация в интерстиций	<ul style="list-style-type: none">• Vd значимо не меняется!• CL повышается или снижается в зависимости от функции печени	Фторхинолоны, макролиды линкосамиды, тигециклин

Деэскалационная терапия

Фармакокинетика: что с ней при критических состояниях?

Факторы со стороны препарата и заболевания:

- **Препарат:** липофильность и гидрофильность молекулы, объем распределения (V_d) и клиренс (CL).
- **Синдром капиллярной утечки** («третье пространство») повышает V_d гидрофильных препаратов, что снижает их концентрацию в плазме.
- На объем распределения **гидрофильных препаратов** влияет ИВЛ, гипоальбуминемия, методы ЗПП, плазмоферез, ИК. Ожоги и хирургические дренирование.
- V_d липофильных высок (жировая ткань). Изменения V_d едва ли серьезно повлияют на концентрацию липофильного антибиотика.

Деэскалационная терапия

Фармакокинетика: что с клиренсом (выведением)?

Изменения времени полувыведения антибиотика:

- Период полувыведения напрямую зависит от клиренса и Vd:

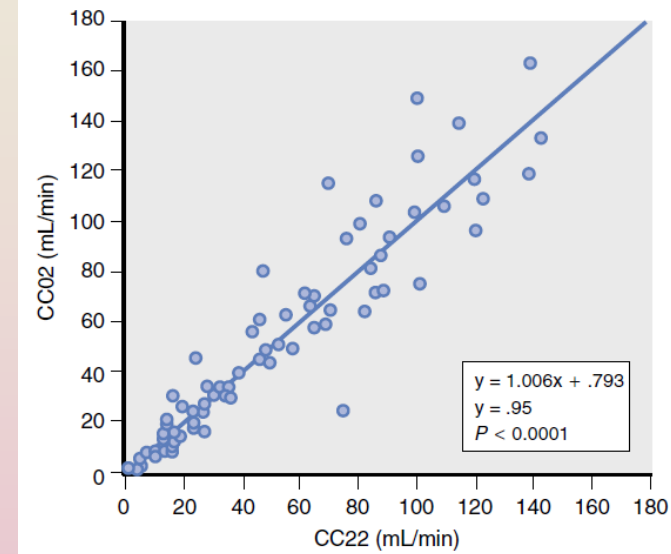
$$T_{1/2} = 0,69 \times Vd / C_L$$

- Терапия гипотензии / **гипердинамия** — повышение сердечного индекса — ускорение клиренса (уменьшение CL). Повышение почечной перфузии и ускорение клиренса при отсутствии ОПП и ПОН.
- Клиренс может быть снижен на фоне ИВЛ.
- **Коррекция дозы гидрофильных антибиотиков по клиренсу креатинина (м.б. повышение!).**

Деэскалационная терапия

Фармакокинетика: как выявить усиленный клиренс?

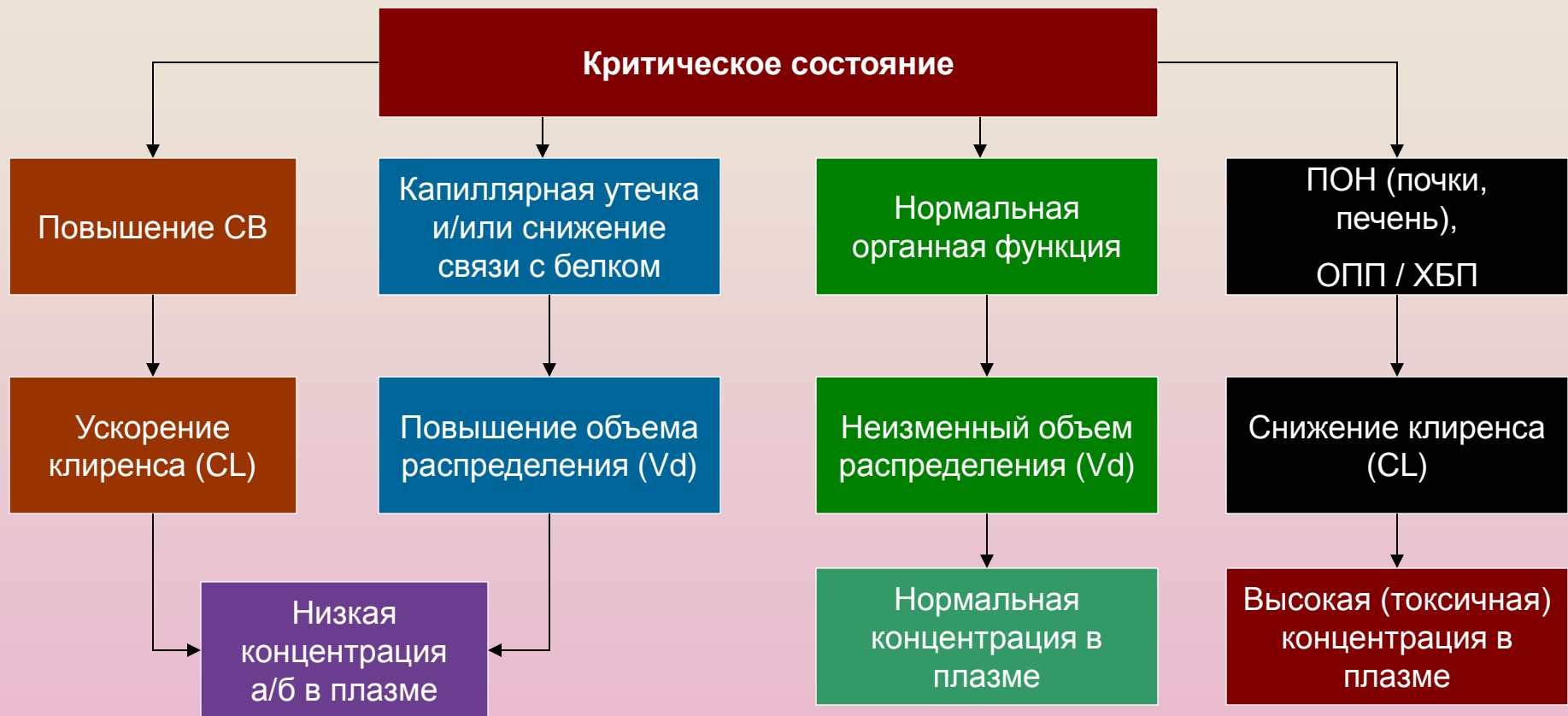
- Наиболее целесообразна оценка клиренса за 8, 12 или 24 часа (сбор мочи) [Pong S. *et al.*, 2005], но можно и **два часа** [Herrera-Gutierrez ME *et al.*, 2007].
- Уравнения MDRD и EPI скорее всего будут неточными — необходимо прямое измерение концентрации креатинина в моче!
- У пациентов ОИТ клиренс креатинина может быть повышен даже при нормальной концентрации креатинина в крови. Как следствие — снижение $T_{1/2}$ препаратов, выводимых почками.



Деэскалационная терапия

Фармакокинетика: что с ней при критических состояниях?

Roberts J. A. *et al.* Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37

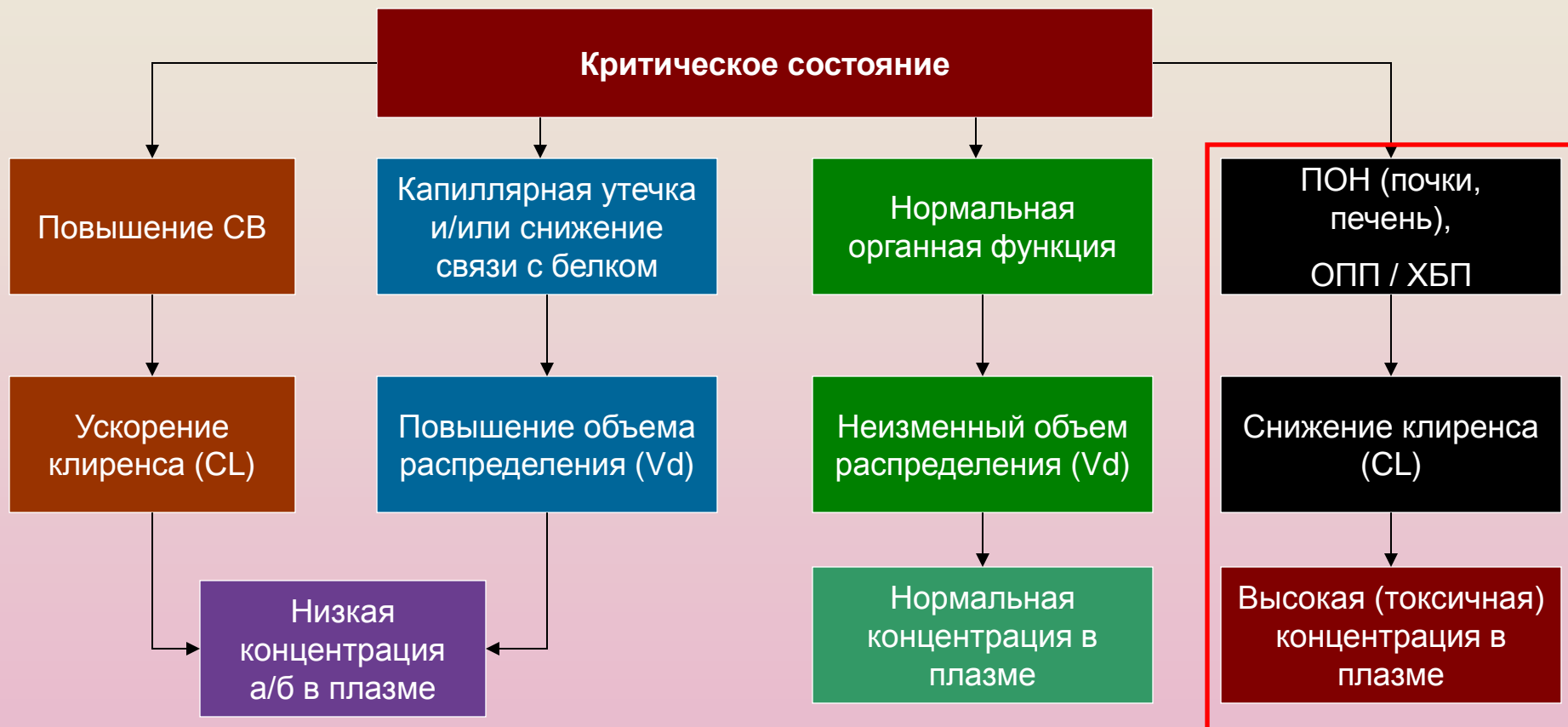


Феномен усиленного почечного клиренса (ARC) — повышение СКФ выше 130 мл/мин/1,73 м² поверхности тела — усиление выведения гидрофильных антибиотиков (бета-лактамы, тигециклин!).

Деэскалационная терапия

Фармакокинетика: что с ней при критических состояниях?

Roberts J. A. *et al.* Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37

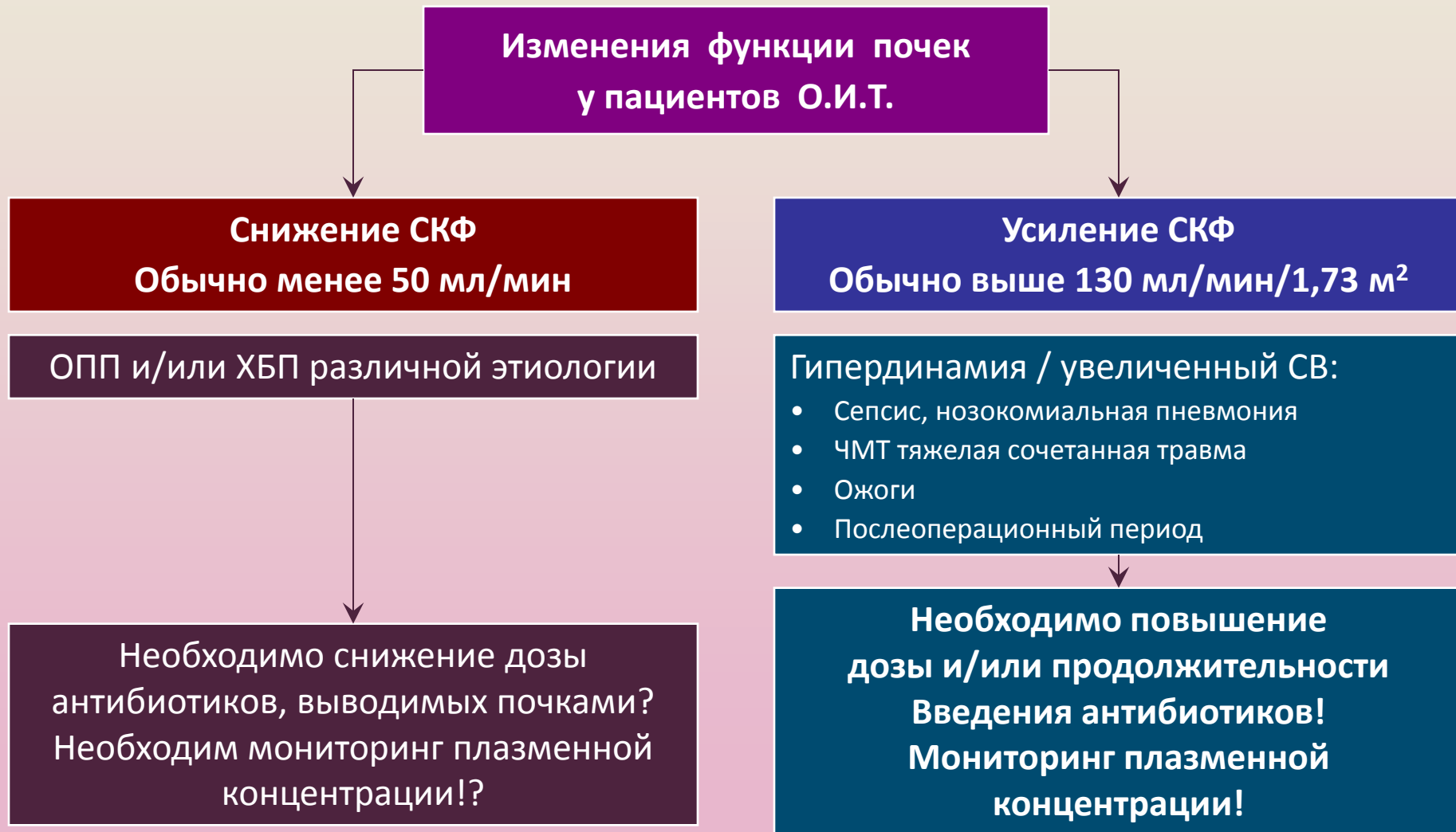


Феномен усиленного почечного клиренса (ARC) — повышение СКФ выше 130 мл/мин/1,73 м² поверхности тела — усиление выведения гидрофильных антибиотиков (бета-лактамы, тигециклин!).

Деэскалационная терапия

Что может быть с клиренсом антибиотика?

Shorr AF. Antibiotics in the critically ill: the bug, drug, host triad, Chest 2012; 142: 8-10



Деэскалационная терапия

Феномен усиленного почечного клиренса (ARC)!!!

Udy AA, *et al.* Augmented renal clearance in the ICU:. Crit Care Med. 2014; 42: 520-527.

Udy AA, *et al.* Crit Care. 2013; 17: R35.

- Значимость **феномена ARC** может оставаться недооцененной – многие пациенты с пониженной концентрацией креатинина (**см. нижнюю границу нормы!**).
- Ускорение выведение может влиять как на MIC так и на длительность ее поддержания (экспозиция – время выше MIC).
- По данным Udy *et al.* феномен ARC встречается у **57% пациентов с сепсисом** и даже чаще при сочетанной травме.
- Чаще при низкой оценке по SOFA и у более молодых пациентов.
- Чаще в течении первой недели нахождения в ОИТ. До 65% больных имели хотя бы один эпизод ARC. **Если выявлен в первые сутки, обычно сохраняется неделю.**

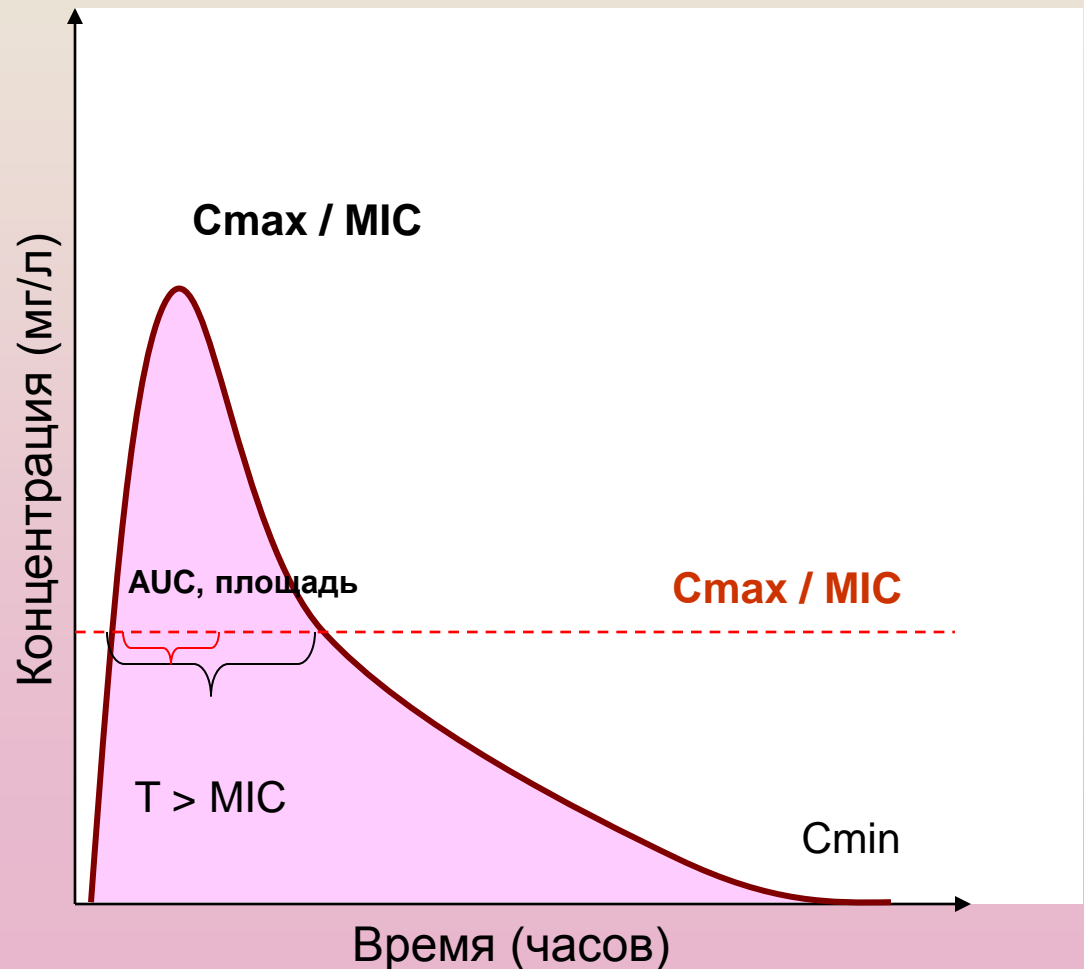
Деэскалационная терапия

Феномен усиленного почечного клиренса (ARC)!!!

Udy AA, *et al.* Augmented renal clearance in the ICU: Crit Care Med. 2014; 42: 520-527.

Udy AA, *et al.* Crit Care. 2013; 17: R35.

- При транзиторном синдроме ARC вероятность неэффективности АБТ 27%, при постоянном ARC до 33% при его отсутствии всего 13%.
- **Возможно имеет смысл увеличивать дозу и продолжительность введения (бета-лактамов) антибиотиков. Off label!** Может быть необходимо дополнительное согласие.



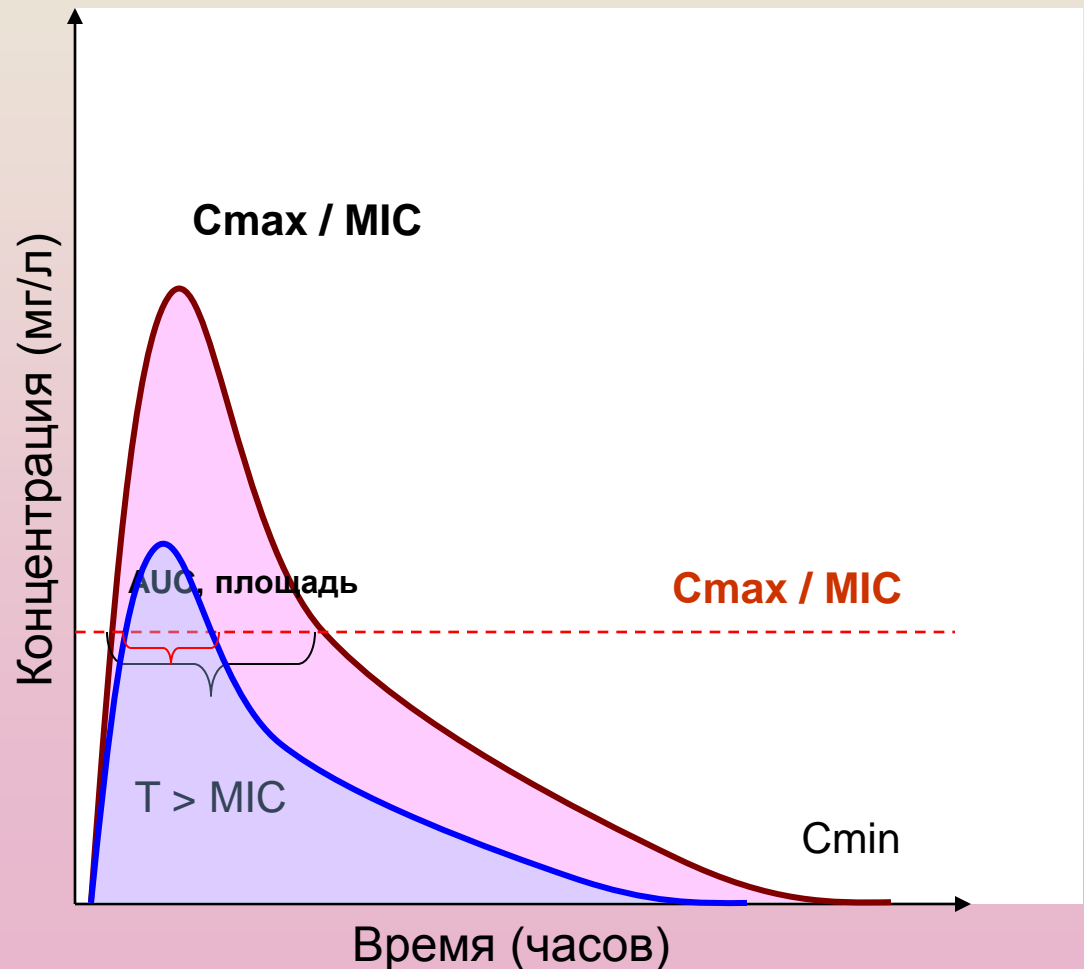
Деэскалационная терапия

Феномен усиленного почечного клиренса (ARC)!!!

Udy AA, *et al.* Augmented renal clearance in the ICU: Crit Care Med. 2014; 42: 520-527.

Udy AA, *et al.* Crit Care. 2013; 17: R35.

- При транзиторном синдроме ARC вероятность неэффективности АБТ 27%, при постоянном ARC до 33% при его отсутствии всего 13%.
- **Возможно имеет смысл увеличивать дозу и продолжительность введения (бета-лактамов) антибиотиков. Off label!** Может быть необходимо дополнительное согласие.



Деэскалационная терапия

Гипоальбуминемия и ПОН...

- **Связывание с белком влияет на V_d и CL многих антибиотиков.**
- **При гипоальбуминемии CL и V_d растут, вопрос в том, какой из показателей растет сильнее (цефтриаксон, тейкопланин, оксациллин).**
- **Снижение сердечного выброса при ПОН, печеночная и почечная дисфункция** ведут к снижению CL и усилению токсичности антибиотиков (метаболитов).
- **Перемещение места клиренса** (напр., ципрофлоксацин при ОПН метаболизируется в тканях).
- **Проникновение в ткани (пенетрация)** — снижение при сепсисе? Необходимо ли увеличение дозы при шоке?

Деэскалационная терапия

А что делать при почечном повреждении?

- Клинический пример – ванкомицин...

Препарат	Нормальная функция почек	Умеренная, тяжелая почечная дисфункция	Диализ	НВВГФ (CVVH)
Ванкомицин	<ul style="list-style-type: none">• 30–40 мг/кг/сутки (1 грамм каждые 12 ч) желательно до достижения целевой концентрации C_{min} (15–20 мг/л).• Может быть использована продленная инфузия когда нужно достигнуть C_{min}.	Повышенная доза в 1-й день (полная доза). Подбор дозы по концентрации (вслепую – по клиренсу креатинина CrCL): CrCL 50–90: 1г через 12 ч CrCL 10–50: 1г за 24–96 ч CrCL < 10: 1г за 4–7 дней	1 грамм за 4–7 дней	500 мг один раз в 24–48 ч. Контроль концентрации!

Деэскалационная терапия

А что делать при почечном повреждении?

- Клинический пример – ванкомицин...

Препарат	Нормальная функция почек	Умеренная, тяжелая почечная дисфункция	Диализ	НВВГФ (CVVH)
Ванкомицин	<ul style="list-style-type: none">30–40 мг/кг/сутки (1 грамм каждые 12 ч) желательно до достижения целевой концентрации C_{min} (15–20 мг/л).Может быть использована продленная инфузия когда нужно достигнуть C_{min}.	<p>Повышенная доза в 1-й день (полная доза). Подбор дозы по концентрации (вслепую – по клиренсу креатинина CrCL):</p> <p>CrCL 50–90: 1г через 12 ч CrCL 10–50: 1г за 24–96 ч CrCL < 10: 1г за 4–7 дней</p>	1 грамм за 4–7 дней	500 мг один раз в 24–48 ч. Контроль концентрации!

Деэскалационная терапия

Нозокомиальные инфекции: типичные возбудители

Boucher HW, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1–12

Возбудители с множественной устойчивостью (MDR):

Группа ESCAPE:

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Clostridium difficile

Acinetobacter spp.

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacteriaceae...

MDR-патогены

Выработка **ESBL**
– бета-лактамаз
расширенного
спектра
действия...

Деэскалационная терапия

Нозокомиальные инфекции: типичные возбудители

Boucher HW, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1–12

Возбудители с множественной устойчивостью (MDR):

Группа ESCAPE:

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Clostridium difficile

Acinetobacter spp.

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacteriaceae...

MDR-патогены

Выработка **ESBL**
– бета-лактамаз
расширенного
спектра
действия...

Деэскалационная терапия

Нозокомиальные инфекции: типичные возбудители

Boucher HW, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1–12

Возбудители с множественной устойчивостью (MDR):

Группа ESCAPE:

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Clostridium difficile

Acinetobacter spp.

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacteriaceae...

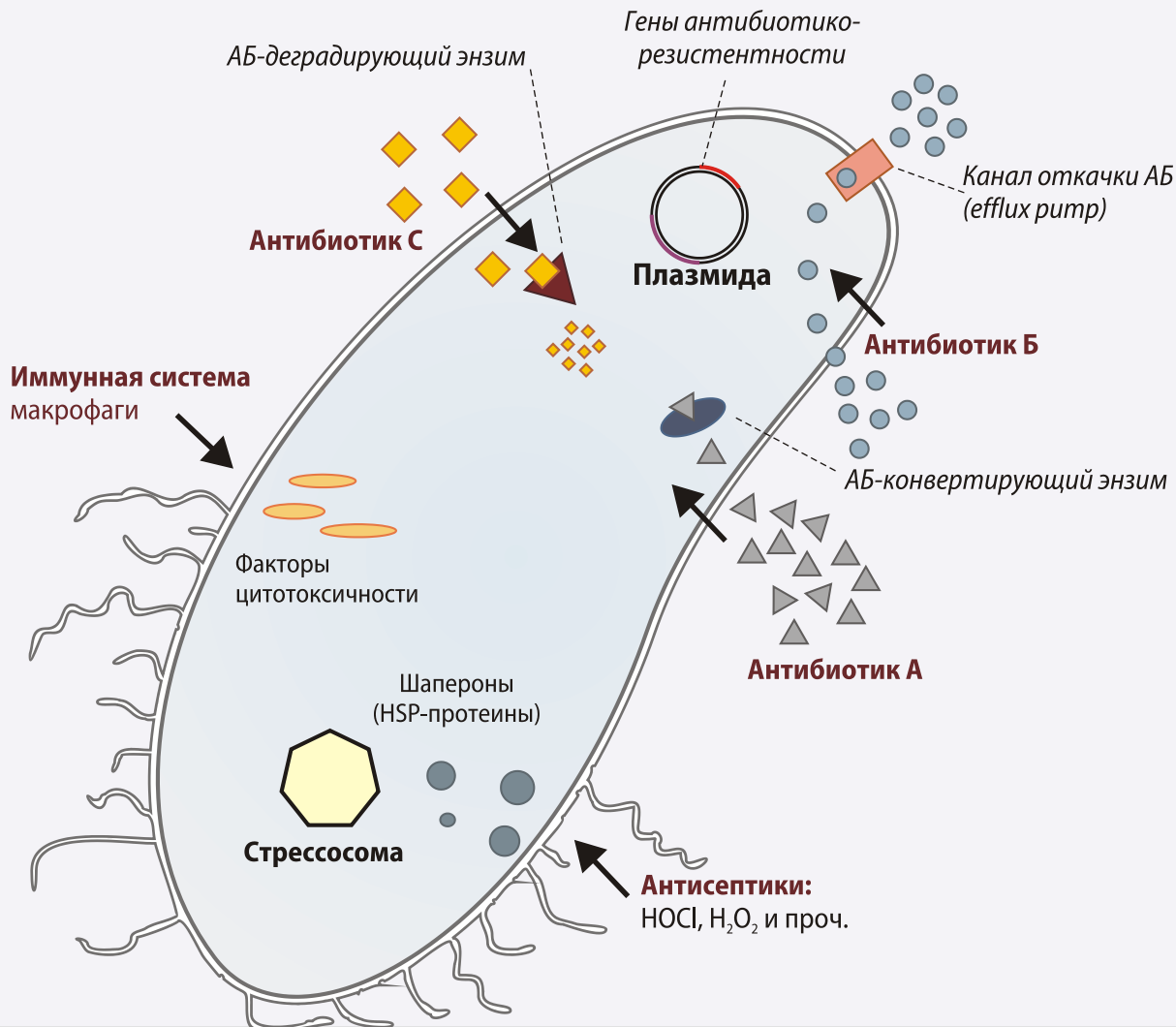
MDR-патогены

Выработка **ESBL**
– бета-лактамаз
расширенного
спектра
действия...

Деэскалационная терапия

Нозокомиальные инфекции: типичные локализации

Boucher HW, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! Clin Infect Dis 2009; 48: 1–12



- Выделение бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL) - металло-бета-лактамаз (содержат цинк), карбапенемаз (*Klebsiella*, KPC).
- Каналы откачки антибиотиков и антисептиков (тяжелые металлы).
- Мутация ДНК-гиразы.
- Мутация и утолщение клеточной стенки (PBP).
- Образование биопленок и чувство кворума.
- Высокая устойчивость во внешней среде!
- Клеточные токсины.

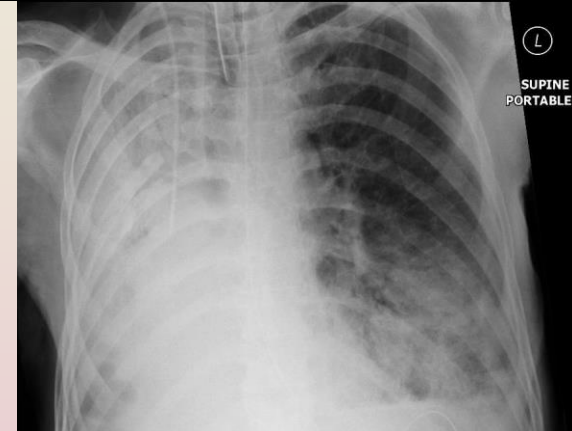
Деэскалационная терапия

Нозокомиальные инфекции: типичные локализации

Boucher HW, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1–12

Типичные локализации госпитальных инфекций:

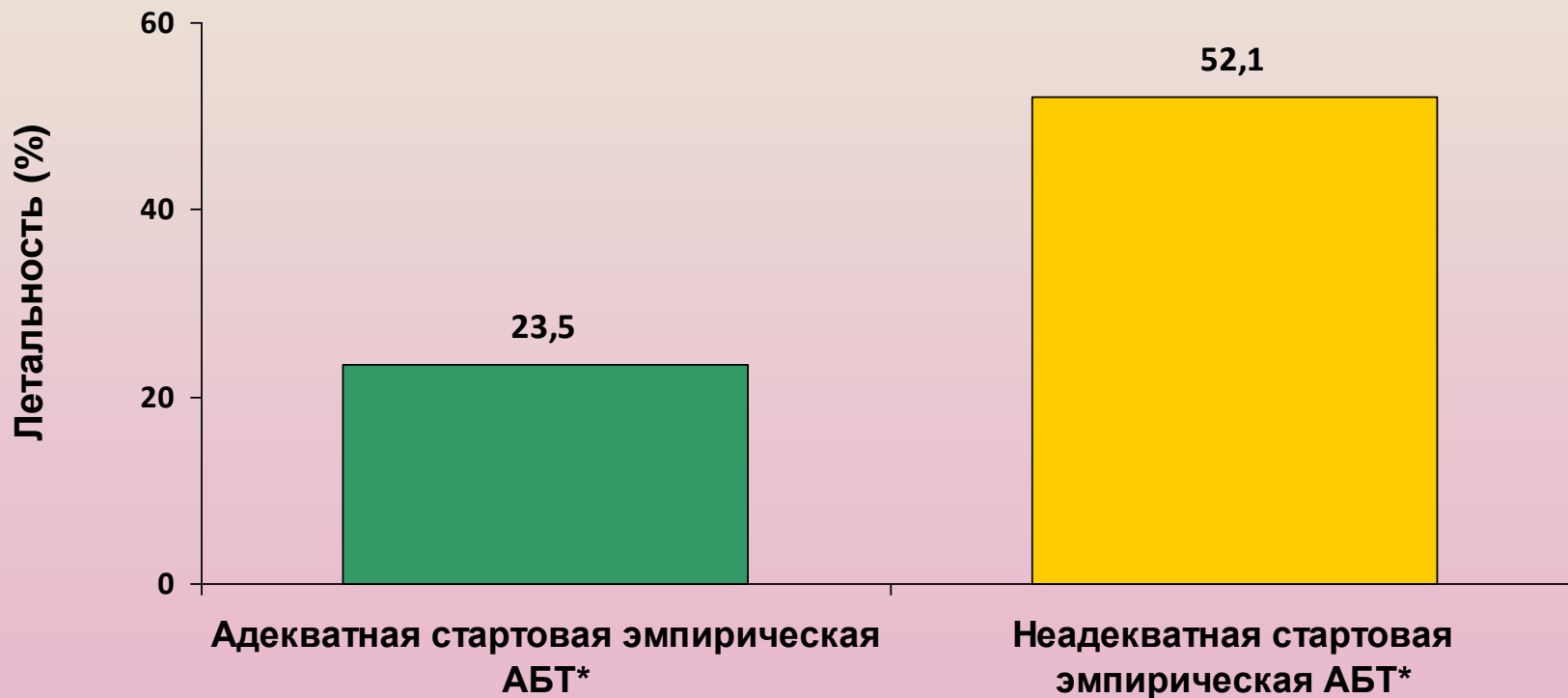
- Нозокомиальная (вентилятор-ассоциированная) пневмония.
- Катетер-обусловленные инфекции.
- «Третичный» перитонит.
- Клостридиальный («псевдомембранозный») колит.
- Инфекции кожи и мягких тканей.



Деэскалационная терапия

Стартовая терапия

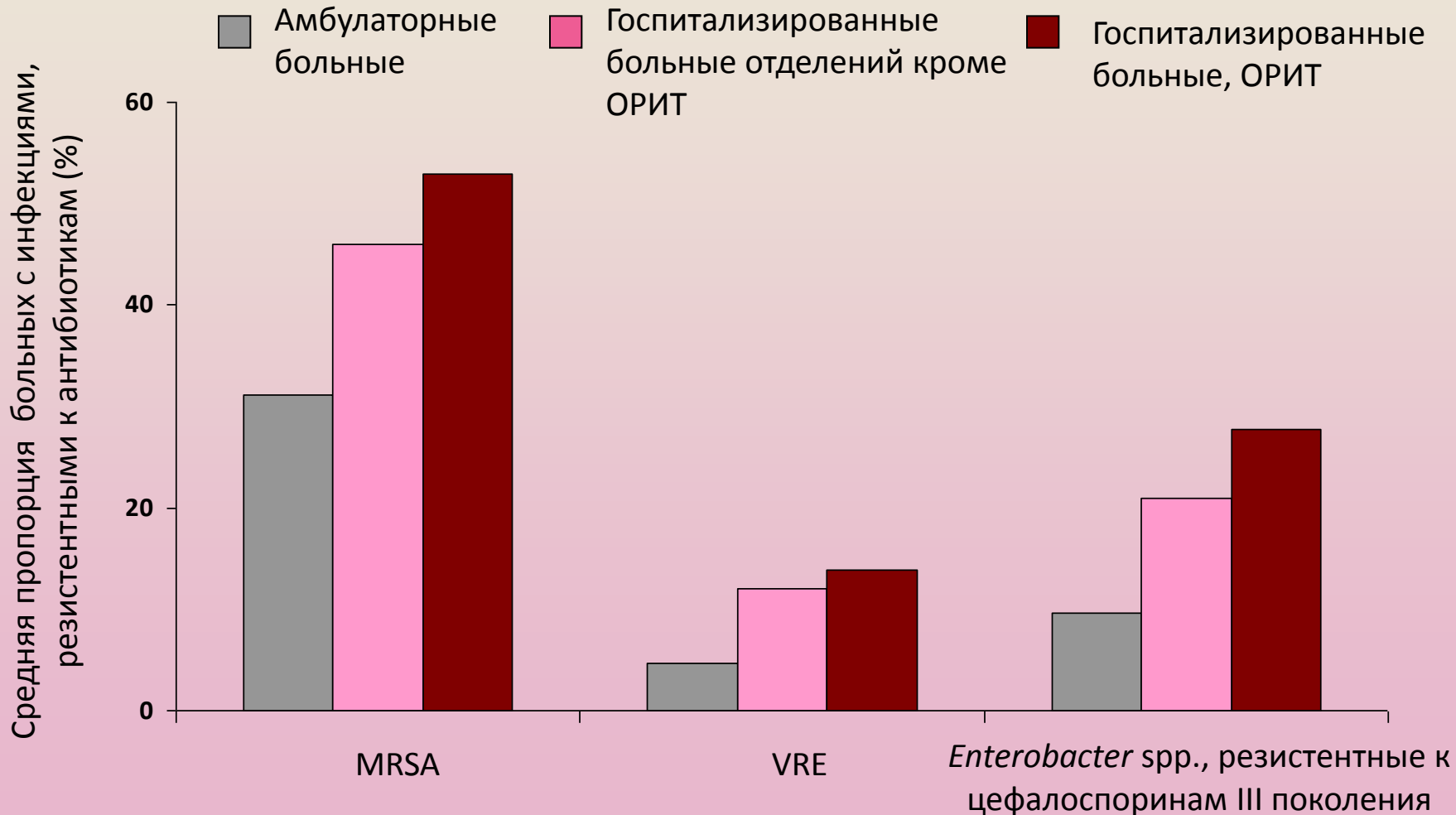
Kollef MH, et al. Chest. 1999;115:462-474.



Деэскалационная терапия

Нозокомиальные инфекции: типы возбудителей

NNIS. Am J Infect Control. 2004;32:470-485.



Деэскалационная терапия

Нозокомиальные инфекции: MDR

Zavascki AP, et al. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 ;11:1333-53

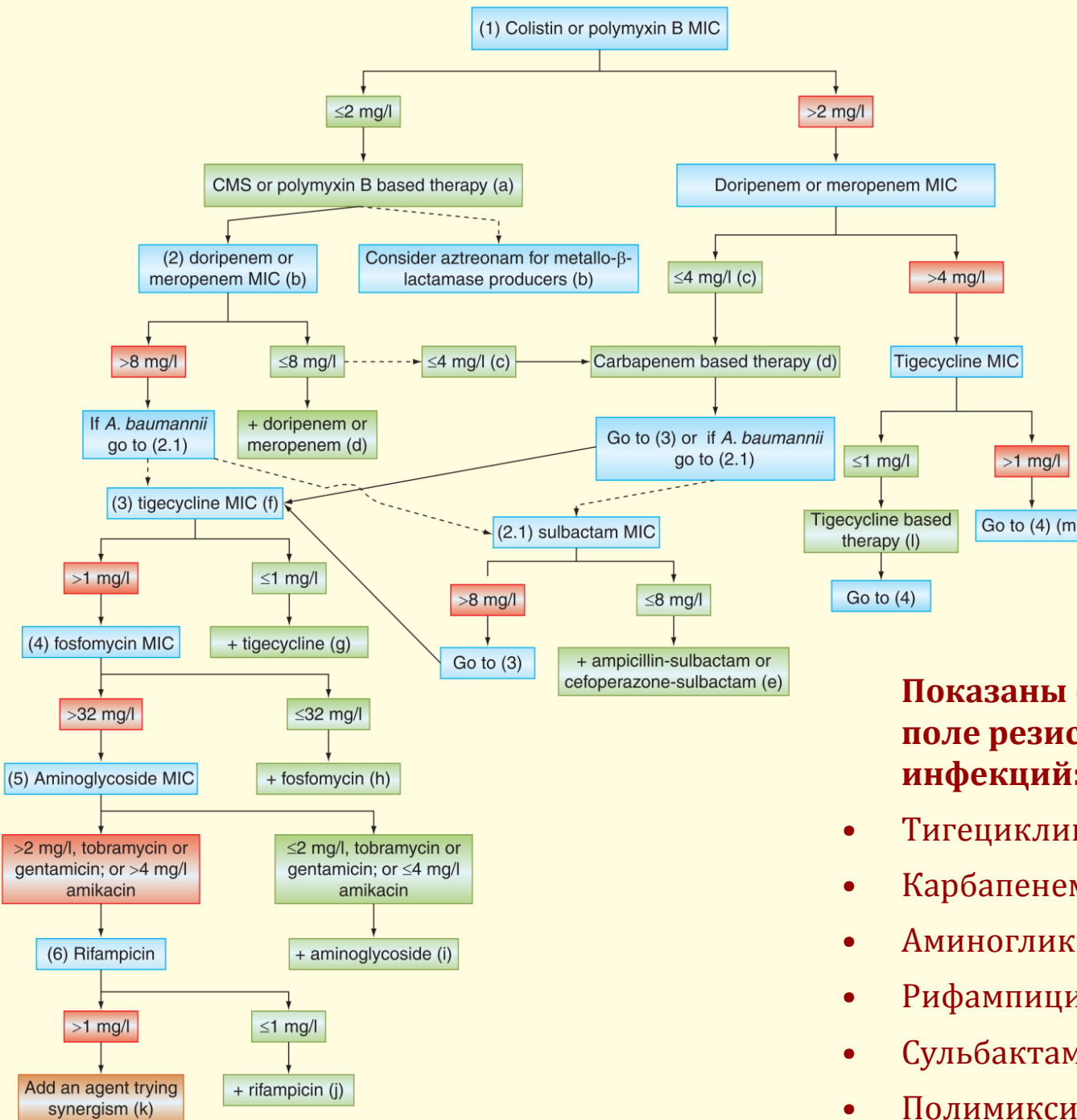
Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE):



По определению ЦКИЗ США:

- **Нечувствительны** по крайней мере к одному из следующих а/б: дорипенем, меропенем или имипенем ***и***
- **Устойчивы ко всем из следующих цефалоспоринов III поколения:** цефтриаксон, цефотаксим и цефтазидим (Примечание: чувствительность *Enterobacteriaceae* должна проверяться ко всем перечисленным препаратам первично!).
- Инфекции, вызванные CRE сопровождаются высокой летальностью — в некоторых исследованиях до 40–50%)!
- Помимо резистентности к бета-лактатам и карбапенемам часто проявляют значимую устойчивость к другим антибиотикам, что значительно ограничивает терапевтические возможности!
- Были зарегистрированы «Панрезистентные штаммы», продуцирующие карбапенемазу *K. pneumoniae* (KPC).

MDR штаммы



Показаны основные игроки на поле резистентных больничных инфекций:

- Тигециклин,
- Карбапенемы,
- Аминогликозиды,
- Рифампицин,
- Сульбактам,
- Полимиксин (колистин)

Деэскалационная терапия

Доступные препараты для лечения нозокомиальных инфекций

Zavascki AP, et al. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 ;11:1333-53

Антибиотик	Грам–	Грам+	Рез. Гр –	Рез. Гр+	<i>P. aeruginosa</i>	Анаэробы
Бета-лактамы + ингиб.	■	■	■	■	■	■
Цефалоспорины III пок.	■	■	■	■	■	■
Гликопептиды	■	■	■	VRSA	■	■
Карбопенемы	■	■	■	MRSA(SE)	■	■
Фторхинолоны	■	■	■	■	■	■
Тигециклин	■	■	■	■	■	■

Препаратов не так много:

1. Учет **фармакокинетики** и потенциальной токсичности.
2. Прогнозирование **резистентности** и учет **локальных характеристик флоры**.
3. **Комбинирование** для усиления эффекта и **перекрытия возможного спектра** резистентных внутрибольничных возбудителей.

Деэскалационная терапия

Доступные препараты для лечения нозокомиальных инфекций

Антибиотик	Механизм действия	Спектр активности											Комментарии	
		MSSA	MRSA	Бета-гемолитический стрептококк	<i>Str. viridans</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Str. pneumoniae</i>	Колиформы	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	Продуценты ESBLs	Продуценты NDMs		Анаэробы
Цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалексин)	Подавление синтеза клеточной стенки	+	-	+			+ ¹	+/-	-	-	-	-	-	TDK, используются при аллергии к пенициллинам (сыпь). В основном активны против Г+ м/о
Цефалоспорины II поколения (цефуроксим)		+	-	+		-	+ ¹	+/-	-	-	-	-	-	Усиленное действие против Г+ и Г- м/о
Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим)		+	-	+		-	+ ²	+/-	+/- ³	-	-	-	-	Преимущественно активны против Г- м/о
Цефалоспорины IV поколения (цефипим)		+	-	+		-	+ ²	+/-	+/- ³	-	-	-	+/- ³	Расширена активность против резистентной Гр- флоры
Цефалоспорины V поколения (цефтаролин)		+	+ ⁶	+		-	+ ²	+/-	+/-	-	-	-	+/- ³	Цефтаролин демонстрирует активность против MRSA
Карбапенемы		TDK, используются при аллергии к пенициллинам (при легких формах, например, сыпь)												
Имипенем		+	-	+		+ ⁴		+	+ ⁵	-	+	-	+	Лучше покрытие Г+ м/о
Меропенем	+	-	+		+ ⁴		+	+ ⁵	-	+	-	+	Лучше покрытие Г- м/о	
Эртапенем	+	-	+				+	-	-	+	-			

Г+ грамположительная флора, Г- грамотрицательная флора. + чувствительный; - резистентный; "+/-" чувствительность варьирует.

¹ покрывает только изоляты, чувствительные к пенициллину. ² препараты выбора для пенициллинрезистентных штаммов, вызывающих опасные инфекции. ³ в данной группе только цефтазидим обладает противосинежной активностью. ⁴ *E. faecalis* чувствителен; ⁵ меропенем имеет лучшую активность против *P. aeruginosa*, чем имипенем. ⁶ цефтаролин фозамил используется для лечения инфекций, вызванных MRSA. **TDK** — зависящее от времени уничтожение (для наступления эффекта требуется определенное время связи с микроорганизмом).

Деэскалационная терапия

Доступные препараты для лечения нозокомиальных инфекций

Антибиотик	Механизм действия	Спектр активности											Комментарии		
		MSSA	MRSA	Бета-гемолитический стрептококк	<i>Str. viridans</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Str. pneumoniae</i>	Колiformы	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	Продуценты ESBLs	Продуценты NDMs		Анаэробы	
Цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалексин)	Подавление синтеза клеточной стенки	+	-	+			+ ¹	+/-	-	-	-	-	-	-	TDK, используются при аллергии к пенициллинам (сыпь). В основном активны против Г+ м/о
Цефалоспорины II поколения (цефуроксим)		+	-	+		-	+ ¹	+/-	-	-	-	-	-	-	Усиленное действие против Г+ и Г- м/о
Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим)		+	-	+		-	+ ²	+/-	+/- ³	-	-	-	-	-	Преимущественно активны против Г- м/о
Цефалоспорины IV поколения (цефипим)		+	-	+		-	+ ²	+/-	+/- ³	-	-	-	-	+/- ³	Расширена активность против резистентной Гр- флоры
Цефалоспорины V поколения (цефтаролин)		+	+ ⁶	+		-	+ ²	+/-	+/-	-	-	-	-	+/- ³	Цефтаролин демонстрирует активность против MRSA
Карбапенемы		TDK, используются при аллергии к пенициллинам (при легких формах, например, сыпь)													
Имипенем		+	-	+		+ ⁴		+	+ ⁵	-	+	-	+	+	+
Меропенем	+	-	+		+ ⁴		+	+ ⁵	-	+	-	+	+	+	Лучше покрытие Г- м/о
Эртапенем	+	-	+				+	-	-	+	-				

Г+ грамположительная флора, Г- грамотрицательная флора. + чувствительный; - резистентный; "+/-" чувствительность варьирует.

¹ покрывает только изоляты, чувствительные к пенициллину. ² препараты выбора для пенициллинрезистентных штаммов, вызывающих опасные инфекции. ³ в данной группе только цефтазидим обладает противосинегнойной активностью. ⁴ *E. faecalis* чувствителен; ⁵ меропенем имеет лучшую активность против *P. aeruginosa*, чем имипенем. ⁶ цефтаролин фозамил используется для лечения инфекций, вызванных MRSA. **TDK** — зависящее от времени уничтожение (для наступления эффекта требуется определенное время связи с микроорганизмом).

Деэскалационная терапия

Доступные препараты для лечения нозокомиальных инфекций

Антибиотик	Механизм действия	Спектр активности											Комментарии		
		MSSA	MRSA	Бета-гемолитический стрептококк	<i>Str. viridans</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Str. pneumoniae</i>	Колiformы	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	Продуценты ESBLs	Продуценты NDMs		Анаэробы	
Цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалексин)	Подавление синтеза клеточной стенки	+	-	+			+ ¹	+/-	-	-	-	-	-	-	TDK, используются при аллергии к пенициллинам (сыпь). В основном активны против Г+ м/о
Цефалоспорины II поколения (цефуроксим)		+	-	+		-	+ ¹	+/-	-	-	-	-	-	-	Усиленное действие против Г+ и Г- м/о
Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим)		+	-	+		-	+ ²	+/-	+/- ³	-	-	-	-	-	Преимущественно активны против Г- м/о
Цефалоспорины IV поколения (цефипим)		+	-	+		-	+ ²	+/-	+/- ³	-	-	-	-	+/- ³	Расширена активность против резистентной Гр- флоры
Цефалоспорины V поколения (цефтаролин)		+	+ ⁶	+		-	+ ²	+/-	+/-	-	-	-	-	+/- ³	Цефтаролин демонстрирует активность против MRSA
Карбапенемы		TDK, используются при аллергии к пенициллинам (при легких формах, например, сыпь)													
Имипенем	+	-	+		+ ⁴		+	+ ⁵	-	+	-	+	+	+	Лучше покрытие Г+ м/о
Меропенем	+	-	+		+ ⁴		+	+ ⁵	-	+	-	+	+	+	Лучше покрытие Г- м/о
Эртапенем	+	-	+				+	-	-	+	-				

Г+ грамположительная флора, Г- грамотрицательная флора. + чувствительный; - резистентный; "+/-" чувствительность варьирует.

¹ покрывает только изоляты, чувствительные к пенициллину. ² препараты выбора для пенициллинрезистентных штаммов, вызывающих опасные инфекции. ³ в данной группе только цефтазидим обладает противосинегнойной активностью. ⁴ *E. faecalis* чувствителен; ⁵ меропенем имеет лучшую активность против *P. aeruginosa*, чем имипенем. ⁶ цефтаролин фозамил используется для лечения инфекций, вызванных MRSA. **TDK** — зависящее от времени уничтожение (для наступления эффекта требуется определенное время связи с микроорганизмом).

Деэскалационная терапия

Доступные препараты для лечения нозокомиальных инфекций

Антибиотик	Механизм действия	Спектр активности											Комментарии	
		MSSA	MRSA	Бета-гемолитический стрептококк	<i>Str. viridans</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Str. pneumoniae</i>	Колиформы	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	Продуценты ESBLs	Продуценты NDMs		Анаэробы
Тетрациклины (доксциклин)	Тормозит синтез протеина (подтип 30S)		+/-	+/-			+/-	-	-	-	-	-	-	Активен в отношении атипичных бактерий (хламидии)
Глицилциклины (тигекциклин)		+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+/-	+	Весьма напоминает тетрациклины
Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин)	Тормозит синтез нукл. кислот	+/-	+/-	+/-			+/-	+/-	+/-	-		+/-	-	CDK , продуценты ESBL резистентны
Нитроимидазолы (метронидазол)	Пролекарственный препарат, действует на синтез белка, нукл. кислоты	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Используют для лечения инфекций, вызванных <i>C. difficile</i>
Триметоприм	Тормозит бактериальную DHFR	+/-	+/-					+/-	+/-		+/-	+/-	-	Используют для лечения пневмоцистной пневмонии (PCP)
Оксазолидиноны (линезолид)	Тормозит синтез белка	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	Бактериостатическое действие против G+ возбудителей
Хлорамфеникол (левомицетин)	Тормозит синтез белка						+		-					По чувствительности. Хорошо проникает в ликвор, альтернатива пенициллину у пациентов с аллергией в лечении менингитов. Может вызывать дозозависимое угнетение костного мозга.

Деэскалационная терапия

Доступные препараты для лечения нозокомиальных инфекций

Антибиотик	Механизм действия	Спектр активности											Комментарии	
		MSSA	MRSA	Бета-гемолитический стрептококк	<i>Str. viridans</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Str. pneumoniae</i>	Колиформы	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	Продуценты ESBLs	Продуценты NDMs		Анаэробы
Тетрациклины (доксциклин)	Тормозит синтез протеина (подтип 30S)		+/-	+/-			+/-	-	-	-	-	-	-	Активен в отношении атипичных бактерий (хламидии)
Глицилциклины (тигециклин)		+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+/-	+	Весьма напоминает тетрациклины
Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин)	Тормозит синтез нукл. кислот	+/-	+/-	+/-			+/-	+/-	+/-	-		+/-	-	CDK , продуценты ESBL резистентны
Нитроимидазолы (метронидазол)	Пролекарственный препарат, действует на синтез белка, нукл. кислоты	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Используют для лечения инфекций, вызванных <i>C. difficile</i>
Триметоприм	Тормозит бактериальную DHFR	+/-	+/-					+/-	+/-		+/-	+/-	-	Используют для лечения пневмоцистной пневмонии (PCP)
Оксазолидиноны (линезолид)	Тормозит синтез белка	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	Бактериостатическое действие против G+ возбудителей
Хлорамфеникол (левомицетин)	Тормозит синтез белка						+		-					По чувствительности. Хорошо проникает в ликвор, альтернатива пенициллину у пациентов с аллергией в лечении менингитов. Может вызывать дозозависимое угнетение костного мозга.

Деэскалационная терапия

Доступные препараты для лечения нозокомиальных инфекций

Антибиотик	Механизм действия	Спектр активности											Комментарии	
		MSSA	MRSA	Бета-гемолитический стрептококк	<i>Str. viridans</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Str. pneumoniae</i>	Колиформы	<i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i>	Продуценты ESBLs	Продуценты NDMs		Анаэробы
Тетрациклины (доксицилин)	Тормозит синтез протеина (подтип 30S)		+/-	+/-			+/-	-	-	-	-	-	-	Активен в отношении атипичных бактерий (хламидии)
Глицилциклины (тигециклин)		+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+/-	+	Весьма напоминает тетрациклины
Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин)		+/-	+/-	+/-			+/-	+/-	+/-	-		+/-	-	CDK , продуценты ESBL резистентны
Нитроимидазолы (метронидазол)		Пролечивающий препарат действует на синтез белков нукл. кислот												
Триметоприм	Тормозит биосинтез тетрагидропиримидиновой кислоты													Используют для лечения пневмоцистной пневмонии (PCP)
Оксазолидиноны (линезолид)	Тормозит синтез белка													Бактериостатическое действие против G+ возбудителей
Хлорамфеникол (левомицетин)	Тормозит синтез белка						+		-					По чувствительности. Хорошо проникает в ликвор, альтернатива пенициллину у пациентов с аллергией в лечении менингитов. Может вызывать дозозависимое угнетение костного мозга.

RESEARCH **Open Access**

Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates collected in the USA between 2005 and 2011 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.)

Gerald A Denys^{1*}, Steven M Callister² and Michael J Dowzicky³

Denys GA et al. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2013, 12:24

Деэскалационная терапия

Нозокомиальные инфекции: представители *Enterobacteriaceae*

Zavascki AP, et al. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 ;11:1333-53

Антибиотик	<i>E. coli</i> ^{*†}	<i>Klebsiella pneumoniae</i> [*]	<i>Enterobacter cloacae</i> [*]	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Амикацин	99 %	99	99	100	78
Амокс/Клав	79	87	4	1	NA
Цефепин	99	98	95	97	40
Цефтриаксон	97	97	77	92	28
Имипинем	100	99	99	99	81
Левифлоксацин	79	94	93	95	43
Миноциклин	84	84	85	91	87
Пип/Тазобактам	96	94	82	95	68 %
Тигециклин [‡]	100	94	94	97	NA

Продемонстрирована клиническая эффективность в отношении чувствительных штаммов, выделенных у больных с оИАИ(*) и оИКМТ(†).

[‡]Применительно к Enterobacteriaceae пограничное значение для чувствительности ≤2 мкг/мл, промежуточное 4 мкг/мл, резистентность отмечается при ≥8 мкг/мл.

Деэскалационная терапия

Пример лечения нозокомиальной пневмонии

WFSA Intensive Care Manual 2012

Вариант	Эмпирическая антибактериальная терапия	Пример
Раннее начало	Цефалоспорины II–III поколения <i>или</i>	Цефуроксим / цефтриаксон
	Бета-лактамы / ингибиторы бета-лактамаз <i>или</i>	Амоксициллин + клавулановая кислота
	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин / левофлоксацин
Позднее начало <i>или</i> наличие факторов риска полирезистентной флоры (комбинированная терапия)	Цефалоспорины с антисинегнойной активностью <i>или</i>	Цефтазидим
	Антисинегнейные карбопенемы <i>или</i>	Меропенем
	Бета-лактамы / ингибиторы бета-лактамаз широкого спектра	Пиперацилин-тазобактам
	В комбинации со следующими препаратами (!)	
	Аминогликозиды <i>или</i>	Гентамицин
	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин / левофлоксацин
	При подозрении на MRSA (!)	
	Гликопептиды / липогликопептиды <i>или</i>	Ванкомицин / телаванцин ¹
Оксазолидиноны	Линезолид ²	

¹ Одобрен для лечения нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной пневмонии.

² При ВАП линезолид лучше проникает в ткани, чем ванкомицин.

Напоминает химиотерапию... Три препарата!!!

Деэскалационная терапия

Внебольничный и послеоперационный перитонит

Roehrborn A, e.a. Clin Infect Dis 2001;33:1513-9

Перитонит	Послеоперационный	Внебольничный	<i>p</i>
<i>Enterococci</i>	21	5	0,001
<i>Escherichia coli</i>	19	36	0,005
<i>Enterobacter spp.</i>	12	3	< 0,05
<i>Bacteroides spp.</i>	7	10	
<i>Klebsiella spp.</i>	7	7	
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	1	< 0,05
<i>Staphylococci CN</i>	5	1	< 0,05
<i>P.aeruginosa</i>	6	2	
<i>Streptococci</i>	4	17	< 0,05

При развитии третичного (внутрибольничного) перитонита на первый план выходят тигециклин, цефоперазон-сульбактам, ванкомицин...

Деэскалационная терапия

Выводы

- Помимо очага инфекции нужно помнить о подавлении бактериемии — **концепция «первого удара»...**
- Необходимо на раннем этапе определять факторы влияющие на фармакокинетику антибиотиков для деэскалации: **синдром усиленного почечного клиренса и почечную дисфункцию.**
- С учетом **разнонаправленных изменений**, наблюдающихся у критических больных, коррекция дозы антибиотика при ОПП / ХБП должна осуществляться обдуманно...
- Необходимо учитывать **подавление иммунного ответа** и потенциальное ингибирование митохондриальной функции.
- При эмпирической терапии **нозокомиальных инфекций, угрожающих жизни** — комбинированная терапия.

Спасибо за внимание!

