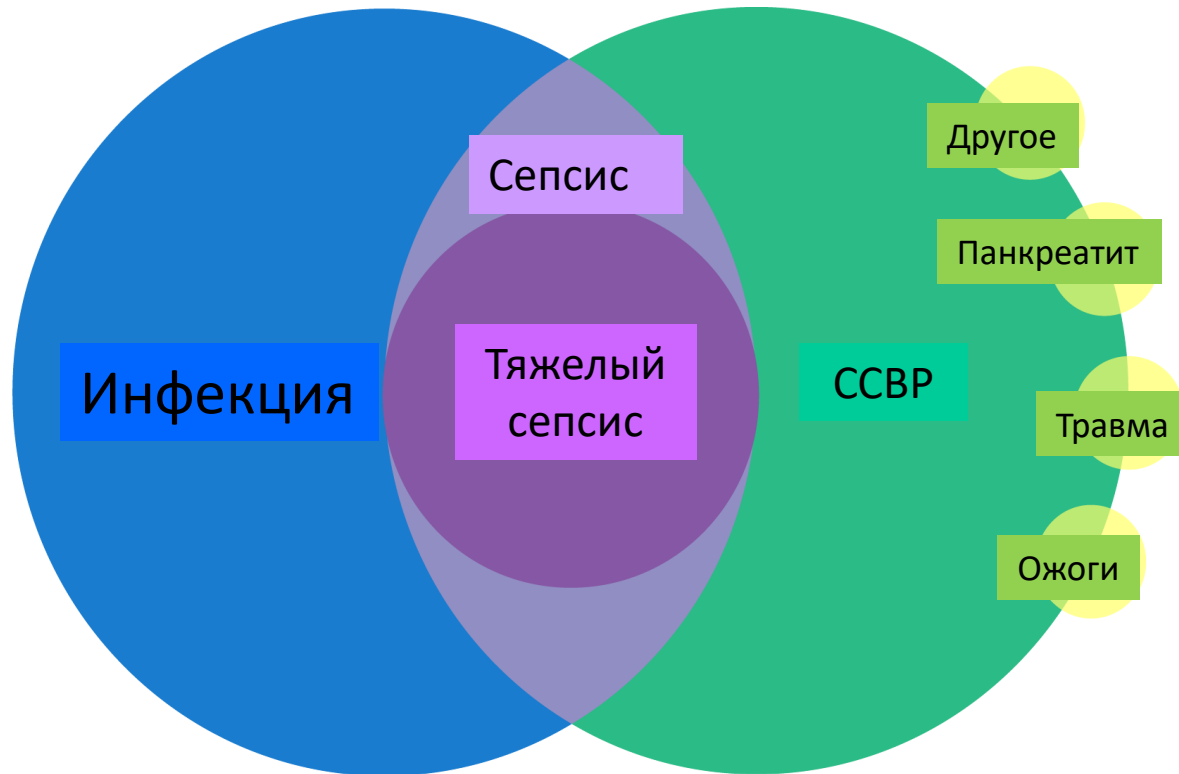


Антибактериальная терапия при
инфекционных заболеваниях у детей.
Принципы этиотропной терапии тяжёлых
инфекций и сепсиса.

Сепсис: комплексная патология



Лечение сепсиса

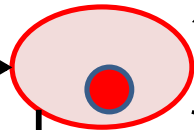
- **Антибиотики**
- Инфузионная терапия
- Механическая вентиляция
- Вазопрессоры
- Коррекция функции почек
- Седация/анальгезия
- Питание

Место АБ в терапии сепсиса



Антибактериальные препараты

Pathogen-associated molecular patterns (PAMP)
LPS, PGN, LP, TA, LTA, пориновые белки, ворсинки



Моноциты, нейтрофилы, эндотелий

Провоспалительные цитокины

TNF, IL-1, IL-6, IL-8

Продукция NO

Гипотензия
Гиповолемия
Угнетение миокарда
Проницаемость кишечника

Экспрессия адгезинов

Экстравазация фагоцитов
Нарушения микроциркуляции

Активация систем гемостаза и комплемента

Danger-associated molecular patterns (DAMP)
HMGB1
Фибронектин
Белки теплового шока



Адекватная антибактериальная терапия

- Определение – режим АБ терапии, обеспечивающий клиническое и бактериологическое выздоровление
- Требования адекватности АБ терапии
 - Спектр действия используемого АБ препарата соответствует вероятному возбудителю (возбудителям)
 - Используемый АБ препарат преодолевает имеющиеся у патогена механизмы приобретенной резистентности
 - Избранный режим дозирования обеспечивает создание в очаге инфекции, концентрации АБ препарата способствующие быстрому отмиранию патогенов

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

D. Антимикробная терапия

1. Целью терапии должно быть назначение внутривенных антибиотиков в течение первого часа после выявления септического шока и (grade 1B) тяжелого сепсиса (grade 1C).

2a. Стартовая эмпирическая терапия должна включать один или два препарата активных в отношении вероятного возбудителя (бактерий, вирусов и грибов) и способных в очаге инфекции адекватные концентрации (grade 1B).

2b. Эффективность терапии должна оцениваться ежедневно с целью проведения деэскалации, снижения токсичности, стоимости лечения и предотвращения развития устойчивости (grade 1B).

3. Низкие уровни прокальцитонина или аналогичных маркеров целесообразно использовать как основание для прекращения антибактериальной терапии. (grade 2C).

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

4b. Длительность эмпирической комбинированной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом, как правило, не должна превышать 3 – 5 дней.

Де-эскалация до наиболее адекватного агента должна быть осуществлена как только будут получены данные о чувствительности патогена (grade 2B).

Монотерапию не рекомендуется использовать при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa* и для некоторых форм эндокардита, которые могут потребовать длительных курсов комбинированной терапии.

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

5. Длительность антибактериальной терапии должна составлять как правило 7 - 10 дней, более длительная терапия может быть показана пациентам с медленным клиническим ответом, бактериемией вызванной *S. aureus*; некоторыми бактериальными и вирусными инфекциями при иммунодефицитах включая нейтропению (grade 2C).

6. Пациентам с тяжелым сепсисом и септическим шоком вирусной природы противовирусную терапию необходимо начинать как можно раньше (grade 2C).

7. Пациентам с синдромом системной воспалительной реакции неинфекционной природы антибиотики не должны назначаться (UG).

Специальные дополнения для педиатрии

Antibiotics and Source Control

- 1. Эмпирическая терапия должна быть начата в течение 1 ч после диагностики тяжелого сепсиса. При возможности гемокультура должна быть получена до начала терапии, но не задерживать ее. Эмпирическая терапия должна учитывать эпид. ситуацию (grade 1D).
- 2. Клиндамицин при токсическом шоке (grade 2D).
- 3. Агрессивный контроль источника инфекции (grade 1D).
- 4. *Clostridium difficile* колит следует лечить оральными препаратами, предпочтительнее ванкомицином. (grade 1A).

Внебольничные инфекции

- Вероятная этиология в значительной степени определяется локализацией первичного очага
- Уровень устойчивости возбудителей к основным антибактериальным агентам предсказуем

Источники внебольничного сепсиса и эмпирическая терапия

Дыхательные пути	Брюшная полость	Кожа/ткани	Мочевыводящие пути	ЦНС
<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i> • <i>H. Influenzae</i> • <i>Legionella</i> spp. • <i>Chl. pneumoniae</i> • <i>P. carinii</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>E. coli</i> • <i>B. fragilis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pyogenes</i> • <i>S. aureus</i> • Enterobacteriaceae • <i>Clostridium</i> spp • Грам (+/-) анаэробы 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>E. coli</i> • <i>Klebsiella</i> spp. • <i>Enterobacter</i> spp. • <i>Proteus</i> spp. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i> • <i>N. meningitidis</i> • <i>L. monocytogenes</i>* • <i>E. coli</i> • <i>H. influenzae</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Цеф III + макролиды • Респираторные ФХ. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ам-клав +/- аминогликозид • Цеф III-IV+ метронидазол • Фторхинолон + метронидазол • Моксифлоксацин • Эртапенем 	<ul style="list-style-type: none"> • Ам-клав +/- аминогликозид • Цеф III-IV + метронидазол (клиндамицин) • Фторхинолон + метронидазол • Моксифлоксацин 	<ul style="list-style-type: none"> • Ципрофлоксацин/ офлоксацин/ левофлоксацин • Цеф III +/- аминогликозид 	<ul style="list-style-type: none"> • Цеф III • Цефепим • Меропенем

Режимы терапии внебольничного сепсиса с неустановленным очагом

- Активность в отношении *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., анаэробов

Режимы, основанные на бета- лактамах

- **Амокси/клав + аминогликозид**
- **Цефотаксим + метронидазол**
- **Цефтриаксон + метронидазол**
- **Цефепим + метронидазол**
- **Эртапенем ?**

Режимы, основанные на фторхинолонах

- **Ципрофлоксацин + метронидазол**
- **Офлоксацин + метронидазол**
- **Левифлоксацин + метронидазол**
- **Моксифлоксацин**

Динамика состава микробиоты во время госпитализации

Нормальная микрофлора

- *Streptococcus spp.*
- *Haemophilus spp.*
- *Moraxella spp.*
- *Staphylococcus spp.*
- Грам (+) и (-) анаэробы

Госпитальная микрофлора

- *Enterobacteriaceae*
- *P. aeruginosa*
- *S. aureus*



- Длительность пребывания в стационаре
- Антибактериальная терапия
- Снижение противoinфекционной резистентности
- Нарушение барьерных функций

Факторы повышения частоты нозокомиальных инфекций в ОРИТ

- Увеличение выживаемости пациентов за счет совершенствования медицины критических состояний
- Увеличение популяции пациентов:
 - Экстремальных возрастных групп
 - Со сниженным иммунным статусом
 - Получавших ранее АБТ
 - Имеющих имплантированные медицинские устройства

Возбудители госпитального сепсиса

Дыхательные пути

- *S. pneumoniae*
- Enterobacteriaceae
- *P. aeruginosa*
- *S. aureus*

Живот

- Enterobacteriaceae
- *P. aeruginosa*
- *S. aureus*
- Анаэробы

Кожа/ткани

- *S. aureus*
- Enterobacteriaceae
- *P. aeruginosa*
- Анаэробы

Мочевыводящие пути

- Enterobacteriaceae
- *P. aeruginosa*
- *Enterococcus* spp.

ЦНС

- Enterobacteriaceae
- *P. aeruginosa*
- *Staphylococcus* spp.

Катетер-ассоциированный

- *Staphylococcus* spp.
- *S. aureus*
- *Enterococcus* spp.
- *Candida* spp.

Госпитальные инфекции

- Сходство этиологии при различной локализации первичного очага
- Высокий уровень и непредсказуемость приобретенной резистентности возбудителей

Эмпирическая терапия госпитального сепсиса

Сепсис

- Пиперациллин/тазобактам ± аминогликозиды ± ванкомицин
- Цефепим ± аминогликозиды ± ванкомицин

Тяжелый сепсис, септический шок

- Карбапенемы ± ванкомицин или линезолид
- Цефоперазон/сульбактам ± ванкомицин или линезолид

Препараты не рекомендуемые для лечения госпитального сепсиса

- Тетрациклины, макролиды, ко-тримоксазол, хлорамфеникол
- Защищенные и незащищенные пенициллины
- Цефалоспорины I – II поколений
- Защищенные аминопенициллины
- Цефотаксим,
- Цефтриаксон
- Комбинации аминопенициллинов и аминогликозидов
- Монотерапия
- Фторхинолоны
- Аминогликозиды

Горячие точки резистентности Грам (+) патогенов

Вызов

Ответ

S. aureus

Пенициллин

Sau бета-лактамазы

Оксациллин

Цефалоспорины

Защищенные пенициллины

Sau новый ПСБ (MRSA)

Ванкомицин, тейкопланин

VRE, VISA, VRSA

Линезолид

Даптомицин

Тигециклин

Цефтаролин

Этиотропная терапия стафилококковых инфекций

- «Дикие» штаммы *S. aureus* – природная чувствительность к большинству антибактериальных препаратов
 - Препараты выбора – природные и аминопенициллины
 - Однако – «диких» штаммов не более 10% - 30%
- Продуценты бета-лактамаз класса А - 70% – 90% штаммов
 - In vitro активны
 - Пенициллиназостабильные пенициллины - оксациллин
 - Защищенные аминопенициллины
 - Цефалоспорины I – IV
 - Карбапенемы

Сравнительная эффективность бета-лактамов при *Sau* бактериемии

Ретроспективное когортное исследование (n = 541)

Отношение шансов 30-дневной летальности

Различий между оксациллином и цефазолином не выявлено

Препарат	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Оксациллин/цефазолин	Референтные	
Цефуроксим	1.98 (0.98 – 4.01)	0.058
Цефотаксим/цефтриаксон	2.24 (1.23 – 4.08)	0.008
Защищенные бета-лактамы	2.68 (1.23 – 5.85)	0.13
Другие цеф./карбапенемы	0.81 (0.23 – 1.9)	0.629

Традиционное Лечение MRSA инфекций

Гликопептиды: ванкомицин, тейкопланин

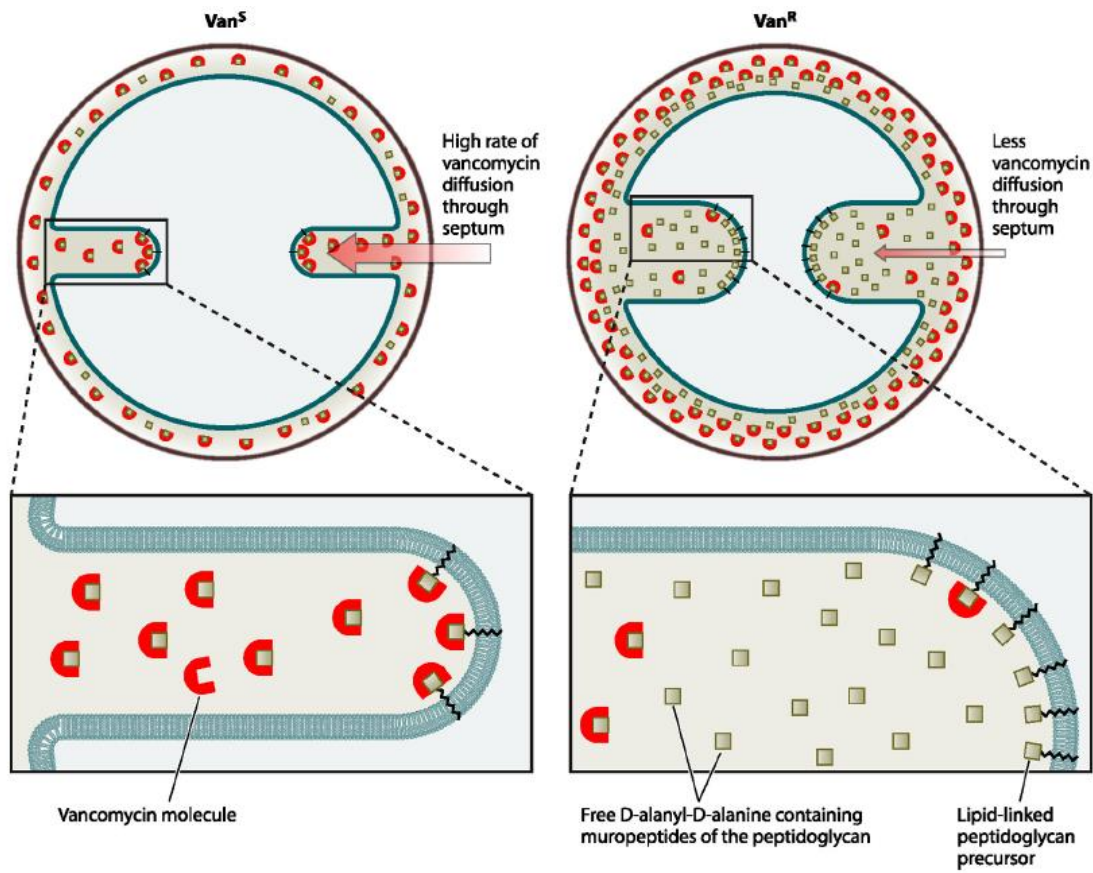
Ванкомицин.

- Продуцент *Streptomyces orientalis* выделен из образца почвы с острова Борнео в 1952 г.
- Разрешен к медицинскому применению в 1958 г. как препарат для лечения *Sau*, продуцирующих бета-лактамазы
- Первоначально был потеснен метициллином
- С начала 80-х потребление начало быстро возрастать

Снижение чувствительности к ванкомицину

- VRSA – Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus*
– МПК $\geq 16 \mu\text{g/mL}$
- VISA – Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*
– МПК 4–8 $\mu\text{g/mL}$
- hVISA – hetero- Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*
– Гетерогенная популяция, содержащая VISA штаммы с частотой $10^{-5} - 10^{-6}$

Механизм устойчивости стафилококков к гликопептидам



hVISA не выявляются в рутинных тестах



Vancomycin MIC, 0.5 µg/mL

Zone diameter, 17 mm

Vancomycin MIC, 2 µg/mL

Zone diameter, 17 mm

Vancomycin MIC, 8 µg/mL

Zone diameter, 17 mm

Альтернативы ванкомицину

Линезолид

Даптомицин

Тигециклин

Цефтаролин

Новые гликопептиды

Грамположительные бактерии

Бактерии	Тетрациклин		Доксициклин		Тигециклин	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.1	> 25	1.6	> 25	0.5	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.8	8	0.4	0.4	0.25	0.5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.8	6.3	0.4	0.8	0.6	0.6
<i>Streptococcus agalacticae</i>	1.6	> 25	0.8	25	0.12	0.25
<i>Enterococcus spp.</i>	> 25	> 25	> 25	> 25	0.25	0.5
Анаэробы						
<i>Clostridium perfringens</i>	2.0	> 32	0.5	16	1	1
<i>Peptostreptococcus</i>	4.0	32	2.0	8.0	0.06	0.12
<i>Bacteroides fragilis</i>	16	> 32	2.0	16	2	8
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	0.5	8.0	0.5	2.0		

Эволюция резистентности Грам(-) патогенов

Вызов	Ответ
<i>E. coli</i> и др.	Ампициллин Аминогликозиды Цефалоспорины I
<i>P. aeruginosa</i>	Карбокси-, уреидопенициллины Аминогликозиды Цефалоспорины III
Бета-лактамазы широкого спектра	Цефалоспорины II-IV Фторхинолоны
Бета-лактамазы расширенного спектра	Карбапенемы
Карбапенемазы	Частично Полимиксин Тигециклин Фосфомицин

Механизмы устойчивости Грам-бактерий к бета-лактамам

- Ферментативная инактивация: бета-лактамазы
 - Крайнее разнообразие субстратной специфичности
 - Выраженная в различной степени способность гидролизовать карбапенемы обнаруживается среди бета-лактамаз всех классов
- Нарушение экспрессии и/или структуры пориновых каналов
- Активное выведение

Молекулярные классы бета-лактамаз различаются по особенностям гидролитической активности

Классы А, С и D

- В активном центре ферментов аминокислота серин
- Имеют общего предшественника с ПСБ

Класс В

- В активном центре фермента атомы цинка
- Выделяют 3 подгруппы В1, В2 и В3
- Широко распространены среди свободно живущих бактерий

Субстратный профиль наиболее распространенных бета-лактамаз

	Цеф I	Цеф II	Цеф III	Цеф IV	Карб
Класс C	+	+	+	-	-
Класс A					
• Стафилококковые	+/-	-	-	-	-
• Широкий спектр	+	-	-	-	-
• Расширенный спектр					
– TEM-type	+	+	+	+/-	-
– SHV-type	+	+	+	+/-	-
– CTX-type	+	+	+	+/-	-
• NmсA, Sme, Imi	-	-	-	+	
Класс D					
• OXA-type (кроме 2 и 10)	+	+	?	+/-	
Класс B	+	+	+	+	+

Возможности терапии

- Длительная инфузия максимальны доз карбапенемов
- Комбинации
 - Полимиксина (колистина)
 - Тигециклина
 - Фосфомицина

Монотерапия карбапенемами

MIC of carbapenem ($\mu\text{g/ml}$)	No. of patients	No. of successes	No. of failures	% Failure
≤ 1	17	12	5	29.4
2	12	9	3	25.0
4	7	5	2	28.6
8	6	4	2	33.3
Subtotal	42	30	12	28.6 ^b
> 8	8	2	6	75.0 ^b
Total	50	32	18	36

Комбинированная терапия КарбапенемR

- Колистин – Тигециклин
- Тигециклин – Фосфомицин
- Колистин – Фосфомицин
- Колистин – Гентамицин
- Колистин - Рифампицин
- Карбапенем – Полимиксин
- Карбапенем – Тигециклин
- Тигециклин – Амикацин
- Тигециклин – Колистин – Карбапенем
- Тигециклин – Гентамицин – Карбапенем
- Колистин – Гентамицин – Карбапенем
- Карбапенем – Колистин – Тигециклин - Амикацин