



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра госпитальной терапии №2
Университетская терапевтическая клиника



ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА
ИМЕНИ С. С. ЮДИНА
СОЧУВСТВИЕ И СООТВЕТСТВИЕ

Основы рациональной антимикробной терапии

2020 год



Ассоциация врачей по содействию в повышении квалификации врачей-педиатров

МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»
Российское общество акушеров-гинекологов
МОО «Альянс оториноларингологов»

Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

Евразийские клинические
рекомендации

Москва
2016

www.antimicrob.net



Комплекс

Алгоритмов

Рациональной

Антимикробной

Терапии



ДОСТУПНО В
Google Play



Загрузите в
App Store

www.antimicrob.net/algorithmy
www.pulmodeti.ru/algorithmy

Что такое антибиотики?

- Антибиотики – лекарственные средства природного или синтетического происхождения, вызывающие гибель бактерий или подавляющие их рост и размножение
- Антибиотики обладают избирательным действием на бактерии (прокариотическую клетку)
- Антибиотики – мощное биологическое оружие, приводящее к серьезным нарушениям биоциноза на микро- и макроэкологическом уровне
- Антибиотики не влияют на иммунную систему человека
- Антибиотики не умеют снижать температуру тела, подавлять кашель и боли в горле, уменьшать количество лейкоцитов в крови и СОЭ

Аксиомы антимикробной терапии

- Показанием к назначению антибактериальных средств является документированная бактериальная инфекция, а не лихорадка или другие признаки ССВР
- Антибактериальные средства не следует назначать в качестве жаропонижающих, диагностических, противокашлевых средств
- Антибиотики не эффективны при вирусных инфекциях
- Назначение пробиотиков, пребиотиков, антифунгальных средств, антигистаминных препаратов вместе с антибиотиками не рекомендуется

Микроорганизмы – возбудители инфекций у человека

- Истинные бактерии - прокариоты
 - Грамположительные аэробные: стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки и др.
 - Грамотрицательные аэробные: энтеробактерии (*E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* и др.), синегнойная палочка, ацинетобактер, гемофильная палочка
 - Анаэробные: грамположительные – клостридии, грамотрицательные – бактероиды
- Атипичные бактерии - прокариоты
 - Хламидии, риккетсии, микоплазмы
- Грибы - эукариоты
 - Дрожжи: *Candida* spp.
 - Плесень: *Aspergillus* spp.
- Простейшие - эукариоты
 - Амеба, лямблия, плазмодии
- Вирусы (герпес-вирусы, респираторные, ВИЧ, др.)

Микроорганизмы – возбудители инфекций у человека

- Истинные бактерии - прокариоты
 - Грамположительные аэробные: стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки и др.
 - Грамотрицательные аэробные энтеробактерии (*E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* и др.), синегнойная палочка, ацинетобактер, гемофильная палочка
 - Анаэробные: грамположительные – клостридии, грамотрицательные – бактероиды
- Атипичные бактерии - прокариоты
 - Хламидии, риккетсии, микоплазмы
- Грибы - эукариоты
 - Дрожжи: *Candida* spp.
 - Плесень: *Aspergillus* spp.
- Простейшие - эукариоты
 - Амеба, лямблия, плазмодии
- Вирусы (герпес-вирусы, респираторные, ВИЧ, др.)

Сфера интереса антибиотиков!

Инфекционная характеристика бактерий

- Патогенность
 - Абсолютные патогены
 - *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella*
 - Условно-патогенные бактерии
 - Стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, клостридии
 - Непатогенные бактерии
 - Бифидо- и лактобактерии, большинство микробов почвы и воды
- Вирулентность
 - Степень патогенности – способность вызывать инфекцию; может различаться у разных штаммов
- Инвазивность
 - Способность микробов диссеминировать в организме, проникать в кровь и ткани

Инфекционный процесс

- Инфекция – клинический и микробиологический феномен, характеризующийся воспалительным ответом макроорганизма на присутствие микробов в нестерильных тканях или инвазией микроорганизмами стерильных тканей [R.Bone, 1992]
- Первичная инфекция
- Вторичная инфекция
 - Рецидив (та же локализация, тот же возбудитель)
 - Суперинфекция (любая локализация, другой возбудитель)
 - Оппортунистическая инфекция у иммунокомпрометированных пациентов

Течение инфекции

Локализованная инфекция (первичный локус)



Синдром системной воспалительной реакции (SIRS)

(Т >38°C или <36°C; L >12 x10⁹/л или <4 x10⁹/л; Чд > 20/мин; ЧСС >90/мин)



Сепсис = ПОН* (шкала SOFA)

(ОДН, ОПН, ОПечН, нарушение сознания, ОССН, тромбоцитопения)



Септический шок

(рефрактерная гипотензия – АДсист <90 мм Нг и гипоперфузия тканей, лактат > 2 ммоль/л)

* Sepsis-3 [Singer M, e.a. JAMA. 2016;315(8):801-810]

Течение инфекции

Диагностика сепсиса и оценка риска неблагоприятного исхода -
Экспресс-SOFA (qSOFA) ≥ 2 балла:

Нарушение сознания (GCS ≤ 13)
Адсист ≤ 100 мм рт. ст.
ЧД ≥ 22 /мин

Сепсис = ПОН* (шкала SOFA)

(ОДН, ОПН, ОПечН, нарушение сознания, ОССН, тромбоцитопения)



Септический шок

(рефрактерная гипотензия – Адсист < 90 мм Hg и гипоперфузия тканей,
лактат > 2 ммоль/л)

* Sepsis-3 [Singer M, e.a. JAMA. 2016;315(8):801-810]

Течение инфекции

Диагностика сепсиса и оценка риска неблагоприятного исхода -
Экспресс-SOFA (qSOFA) ≥ 2 балла:

Нарушение сознания (GCS ≤ 13)

Адсист ≤ 100 мм рт. ст.

ЧД ≥ 22 /мин

Сепсис = ПОН* (шкала SOFA)

(ОДН, ОПН, ОПечН, нарушение сознания, ОССН, тромбоцитопения)

Маркеры бактериальной инфекции/сепсиса:

Прокальцитонин $> 0,5$ нг/мл

С-реактивный белок > 24 мг/л

Инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами

Внебольничные

(Community-acquired)

Связанные с оказанием медицинской помощи

(Healthcare-associated)

- **нозокомиальные инфекции**
- инфекции в домах длительного ухода
- инфекции у больных на гемодиализе
- инфекции у пациентов дневных стационаров поликлиник
- инфекции у медработников стационара
- предшествующее применение антибиотиков или лечение ран на дому

ИСМП ≈ Антибиотикорезистентность

Определение нозокомиальной инфекции (CDC 2004, 2008)

- Инфекция, возникающая у
 - госпитализированных больных после 48 часов пребывания в стационаре
 - *признаков инфекции не было при поступлении*
 - *пациент не находился в инкубационном периоде*
- Инфекция проявившаяся после выписки из стационара, непосредственно связанная с пребыванием в стационаре и проведенным лечением
 - в течение 1 месяца
 - при имплантации сустава и в/с девайсов – в течение 1 года

Внебольничные и нозокомиальные инфекции

Внебольничные инфекции

- Региональное сходство в этиологии и чувствительности возбудителей к антибиотикам
- Предсказуемая резистентность – прогнозируемая эффективность антибиотиков

Нозокомиальные инфекции (госпитальные, внутрибольничные)

- Различия в этиологической структуре инфекций и чувствительности возбудителей к антибиотиков между стационарами и лечебными отделениями внутри стационара
- Возможность быстрой селекции устойчивых микробов в процессе лечения
- Эффективность антибиотиков менее прогнозируема и варьирует
 - Рекомендации по антибактериальной терапии возможны только по данным локального микробиологического мониторинга

Антимикробная терапия

- Лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы
- Цель антимикробной терапии - ?
 1. Ликвидация признаков системной воспалительной реакции
 2. Выздоровление пациента от инфекции
 3. Выздоровление пациента от инфекции и отсутствие рецидива или суперинфекции
 4. Эрадикация возбудителя

Антимикробная терапия

- Лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы
- Цель антимикробной терапии - ?
 1. Ликвидация признаков системной воспалительной реакции
 2. Выздоровление пациента от инфекции
 3. Выздоровление пациента от инфекции и отсутствие рецидива или суперинфекции
 - 4. Эрадикация возбудителя**

Отличительные особенности антибиотиков как лекарственных средств

- Мишень действия – микроорганизм (бактерии)
 - Антибиотики – таргетные препараты
- Избирательность действия на прокариотическую клетку
- Снижение антимикробной активности и клинической эффективности со временем из-за развития устойчивости бактерий к антибиотикам

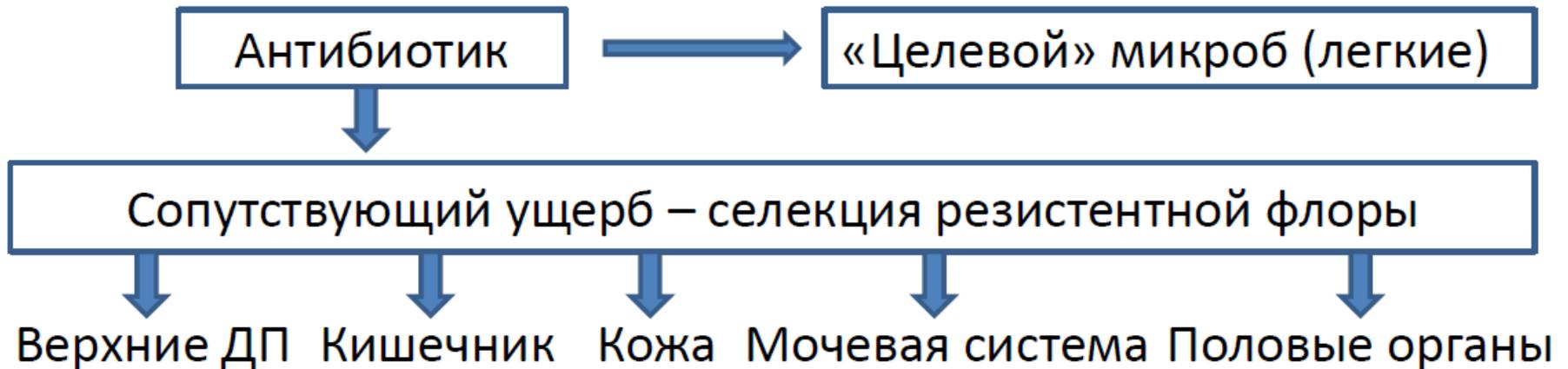
Антибиотики

Эффективность vs. Безопасность



Принцип минимальной достаточности при антибактериальной терапии

Теория «сопутствующего ущерба» на примере пневмонии



Принцип минимальной достаточности:

- при равной эффективности преимущество отдается антибиотикам более узкого спектра
- необходимо уменьшить назначение антибиотиков, провоцирующих селекцию резистентной флоры

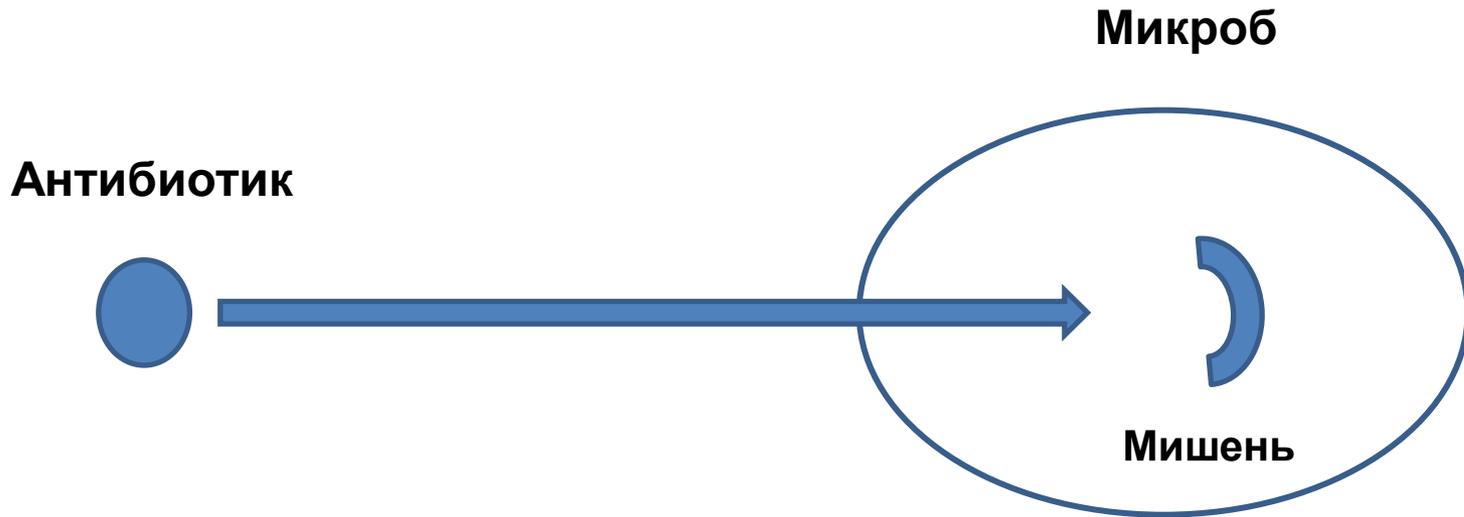
Нетяжелая внебольничная пневмония и обострение ХОБЛ в амбулаторной практике

- Равная эффективность против *S.pneumoniae*:
 - Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, азитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин
- Антибиотик 1-й линии терапии?
- Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки (40-60 мг/кг/сут)
 - Риск резистентных пневмококков
 - Амоксициллин 1000 мг 3 раза в сутки (80-90 мг/кг/с)
 - Коморбидность – риск *S.aureus*, *Klebsiella*
 - Амоксициллин/клавуланат 875 мг 3 р/с или 1 г 2 р/с
 - Риск *Mycoplasma pneumoniae*
 - + Макролид (джозамицин 1 г 2 р/с)

Резистентность (устойчивость) микроорганизмов к антибиотикам

- Природная (генетическая)
 - Легко прогнозируется (ИМП, справочники)
 - Абсолютная неэффективность антибиотика
- Приобретенная
 - Первичная (до начала лечения антибиотиком)
 - Вторичная (на фоне лечения)
 - Индукция резистентности
 - Селекция резистентных штаммов
 - Мутации
 - Сложно прогнозировать

Возможные механизмы формирования у микробов устойчивости к антибиотикам



Механизмы резистентности

- **Ферментативная инактивация** антибиотика
 - Бета-лактамазы (*S.aureus*, грамотрицательные энтеробактерии)
- **Модификация мишени действия антибиотика**
 - Пенициллинсвязывающие белки (ПСБ)
 - Устойчивость стафилококков к оксациллину
 - Устойчивость пневмококков к пенициллину
- **Нарушение проницаемости** внешних структур микробной клетки – утрата поринового канала
 - Устойчивость *P.aeruginosa* к имипенему
- **Активное выведение** антибиотика из микробной клетки (эффлюксные помпы)
 - Устойчивость *S.pneumoniae* к азитромицину

Что обозначает MRSA ?

Что обозначает MRSA ?

Methicillin

Resistant

Staphylococcus

Aureus

Клиническое значение метициллин-резистентности

MRSA – Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus

- **Устойчивость к метициллину**
= **устойчивость к оксациллину**
= **устойчивость ко всем бета-лактамам (кроме цефтаролина)**
= **устойчивость ко многим классам антибиотиков (аминогликозиды, макролиды, линкозамиды, фторхинолоны, тетрациклины)**
- **Механизм: синтез дополнительного пенициллин-связывающего белка 2a типа, не имеющего сродства к бета-лактамному кольцу**
- **Антибиотики, эффективные против MRSA:**
 - **Гликопептиды и липопептиды (ванкомицин, даптомицин)**
 - **Оксазолидиноны (линезолид, тедизолид)**
 - **Цефалоспорин V поколения - цефтаролин**

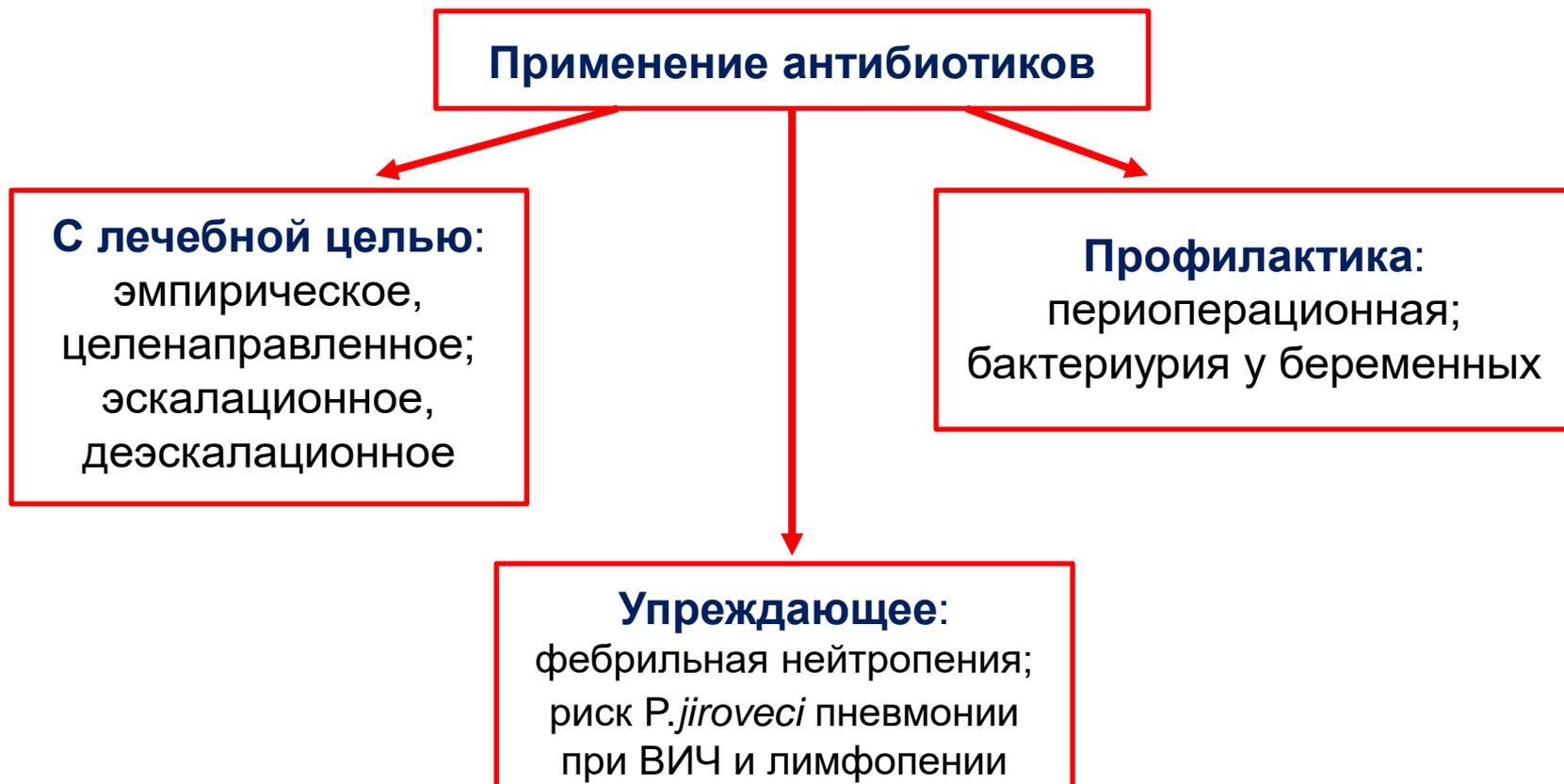
Порядок принятия решения о назначении антибиотика

- Диагностика инфекции – принятие решения о необходимости назначения антибиотика
- Микробиологическая диагностика (до введения антибиотика)
- Учетные факторы выбора режима эмпирической АБТ
 - Локализация первичного очага инфекции – превалирующие возбудители
 - Условия возникновения инфекции – внебольничная или нозокомиальная
 - Факторы риска резистентных возбудителей
 - Тяжесть инфекции и пациента – эскалационная или деэскалационная терапия
- Целенаправленная терапия – анализ клинического значения выделенного микроба

Принятие решения о назначении антибиотика

- Показанием для назначения АБП является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция или высокий риск ее возникновения (при доказанной эффективности профилактики)

[Рациональная антимикробная терапия, 2-е издание, 2015 г.]



Принятие решения о назначении антибиотика

- Показанием для назначения АБП является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция или высокий риск ее возникновения (при доказанной эффективности профилактики)

[Рациональная антимикробная терапия, 2-е издание, 2015 г.]

В инструкции по медицинскому применению антибиотиков отсутствуют такие показания:

- Гипертермия
- Лейкоцитоз
- Лейкоцитурия
- Увеличение СОЭ или СРБ
- Кашель
- Хрипы в легких
- ИВЛ
- Катетеры и дренажи

Диагностика инфекции – принятие решение о назначении антибиотика

- Первая аксиома антимикробной терапии: показанием для назначения антибиотика является документированная или обоснованно предполагаемая бактериальная инфекция
- Диагностика инфекции:
 - Оценка наличия и выраженности синдрома системной воспалительной реакции – ССБР, SIRS (высокая чувствительность и низкая специфичность):
лейкоцитоз $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$; температура $> 38^\circ\text{C}$ или $< 36^\circ\text{C}$; ЧСС $> 90/\text{мин}$; частота дыхания $> 20/\text{мин}$
 - Бальная шкала экспресс-SOFA в диагностике сепсиса:
1. нарушение сознания; 2. частота дыхания $> 22/\text{мин}$; 3. АДсист < 100 мм рт.ст.
При наличии 2 или 3 баллов – высокий риск сепсиса
 - Биомаркеры бактериального воспаления
 - С-реактивный белок > 24 мг/л (высокая чувствительность, умеренная специфичность)
 - Прокальцитонин $> 0,5$ нг/мл (высокая специфичность, умеренная чувствительность)

Порядок принятия решения о назначении антибиотика

- Диагностика инфекции – принятие решения о необходимости назначения антибиотика
- Микробиологическая диагностика (до введения антибиотика)
- Учетные факторы выбора режима эмпирической АБТ
 - Локализация первичного очага инфекции – преобладающие возбудители
 - Условия возникновения инфекции – внебольничная или нозокомиальная
 - Факторы риска резистентных возбудителей
 - Тяжесть инфекции и пациента – эскалационная или деэскалационная терапия
- Целенаправленная терапия – анализ клинического значения выделенного микроба

Факторы риска резистентных возбудителей

- При внебольничных инфекциях
 - Применение антибиотиков в предшествующие 3 месяца
 - Госпитализация в течение 2 и более дней в предшествующие 3 месяца
 - Пациенты из учреждений длительного пребывания (дом престарелых, дом ребенка, хоспис)
 - Гемодиализ
- При нозокомиальных инфекциях
 - Нахождение в ОРИТ более 3 суток
 - Длительная госпитализация
 - Предшествующая антибактериальная терапия

Стратификация госпитализированных пациентов по риску антибиотикорезистентности и инвазивного кандидоза



Типы пациентов для выбора эмпирической терапии

- **Тип I**
 - Внебольничные инфекции без риска ПРВ
- **Тип II**
 - Внебольничные инфекции с риском ПРВ (БЛРС)
- **Тип III**
 - **IIIa**: НИ ранние, вне ОРИТ, без предшествующих АБП – риск БЛРС
 - **IIIb**: НИ поздние, в ОРИТ, предшествующие АБП – риск БЛРС + MRSA, Carb-R, НФГОб
- **Тип IV**
 - НИ с риском инвазивного кандидоза

Тип I и II - Внебольничные инфекции

Тип I: Внебольничные инфекции без риска полирезистентных возбудителей (БЛРС)

Инфекции МВП:

Фторхинолон

Цефтриаксон, цефотаксим

Гентамицин

Интраабдоминальные инфекции:

Ампициллин/сульбактам

Цефалоспорины III + метронидазол

Фторхинолон + метронидазол

Тип II: Внебольничные инфекции с риском полирезистентных возбудителей (БЛРС)

Инфекции МВП:

Карбапенем I группы – Эртапенем

Цефотаксим/сульбактам

Цефепим/сульбактам

Интраабдоминальные инфекции:

Карбапенем I группы – Эртапенем

Тигециклин

Цефепим/сульбактам

Сроки оценки эффективности антибактериальной терапии

- Первоначальная – 48-72 часа после начала терапии
 - Критерии основные
 - Снижение лихорадки и интоксикации
 - Дополнительные
 - Результат бактериологического исследования: эрадикация возбудителя или снижение количества
 - Снижение концентрации прокальцитонина

Оценка эффективности антибактериальной терапии

- Окончательная – принятие решения о завершении антибактериальной терапии
 - **Критерии достаточности антибактериальной терапии**
 - Нормализация температуры (макс. $T < 37,5^{\circ}\text{C}$)
 - Отсутствие интоксикации
 - Положительная динамика основных симптомов инфекции
 - Прокальцитонин $< 0,5$ нг/мл и С-реактивный белок < 24 мг/л или снижение этих показателей на 90% и более от исходного уровня
 - У оперированных больных – восстановление функции ЖКТ

Оценка эффективности антибактериальной терапии

- Не обосновывают продления антибактериальной терапии сохранение следующих симптомов и состояний:
 - Субфебрильная температура
 - Сухой кашель
 - Сухие хрипы в легких
 - Увеличение СОЭ
 - Остаточная инфильтрация на рентгенограмме после перенесенной пневмонии (полное разрешение следует ожидать в течение 2 месяцев)
 - Наличие дренажей и катетеров

Длительность антибактериальной терапии

- В большинстве ситуаций достаточно 5-7 дней лечения, тяжесть инфекции не является обоснованием пролонгированных курсов терапии
- Исключения:
 - А-стрептококковый тонзиллит – 10 дней
 - Инфекции, вызванные *S.aureus* с бактериемией – 14-28 дней
 - «Труднодоступная» для антибиотиков локализация инфекции
 - ЦНС – 10-21 день
 - Клапаны сердца – 28-42 дня
 - Кость, импланты – 28 дней и более
 - Неосложненный цистит – 3-5 дней (фосфомицин – 1 доза)

Незавершение предписанного курса лечения антибиотиком – риск персистирования возбудителя и формирования устойчивости

Причины досрочного прекращения приема антибиотика

- Хорошее самочувствие к 3-4 дню лечения
 - Нет симптомов – нет стимула лечения
 - Боязнь пациентами антибиотиков
 - Остаток антибиотика «на всякий случай»
- Осложнения
 - Изменение характера стула и диарея (до ½ случаев)
 - Появление «новых» симптомов
 - Тошнота, слабость, нарушение сна, головная боль, судороги и др.

Возможности повышения приверженности пациентов лечению антибиотиком

- Объяснение пациенту цели лечения и необходимости соблюдать почасовой график приема препарата
- Удобная лекарственная форма антибиотика
- Применение антибиотика вне зависимости от приема пищи
- Хорошая переносимость
- В педиатрии – хорошие органолептические характеристики