

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Г.В. ИЛЮКЕВИЧ

**АНТИБИОТИКИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ УГРОЖАЮЩИХ
ЖИЗНИ ИНФЕКЦИЙ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2023

УДК 616.9-085.33-08-039.35(075.9)

ББК 55.14я73

И 49

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 8 от 23.11.2021

Автор

Илюкевич Г.В., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГУО
«Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор
медицинских наук, профессор

Рецензенты:

Дзядзько А.М., заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии
Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и
гематологии, доктор медицинских наук, доцент
Кафедра анестезиологии и реаниматологии УО «Белорусский
государственный медицинский университет»

Илюкевич Г.В.

И 49 Антибиотики в интенсивной терапии угрожающих жизни
инфекций: учеб.-метод. пособие / Г.В. Илюкевич. – Мн.: БелМАПО,
2023. – 62 с.

ISBN 978-985-584-661-2

В учебно-методическом пособии освещены вопросы, касающиеся основных аспектов использования антибиотиков в интенсивной терапии угрожающих жизни инфекций у пациентов ОИТР. Изложены характеристика основных возбудителей инфекций, составляющие антимикробной химиотерапии, дана классификация наиболее часто используемых антибиотиков, показания к их применению, побочные эффекты. Отдельный раздел посвящен особенностям антибактериальной терапии у пациентов ОИТР.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Анестезиология и реаниматология»; повышения квалификации врачей-анестезиологов-реаниматологов, врачей других специальностей.

УДК 616.9-085.33-08-039.35(075.9)

ББК 55.14я73

ISBN 978-985-584-661-2

© Илюкевич Г.В., 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
СОСТАВЛЯЮЩИЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ.....	5
КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ.....	11
ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ В ОИТР.....	17
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ В ИТР.....	21
НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ГРУППЫ АНТИБИОТИКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРОЖАЮЩИХ ЖИЗНИ ИНФЕКЦИЙ В ОИТР.....	24
Пенициллины.....	24
Монобактамы.....	26
Цефалоспорины.....	26
Карбапенемы.....	29
Фторхинолоны.....	30
Аминогликозиды.....	31
Макролиды.....	32
Линкосамиды.....	33
Оксазолидиноны.....	33
Гликопептиды и липопептиды.....	34
Полимиксины.....	35
Тетрациклины.....	36
Глицилциклины.....	37
Производные фосфоновой кислоты.....	37
Комбинированные препараты сульфаниламидов.....	37
ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ОИТР.....	38
ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ АБТ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ПРОБЛЕМНЫМИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ.....	41
ОБОСНОВАНИЕ НАЧАЛА, ПРЕКРАЩЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ.....	56
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ИНФЕКЦИИ COVID-19.....	59
ЛИТЕРАТУРА.....	61

ВВЕДЕНИЕ

Проблема **гнойно-септических заболеваний (ГСЗ)** является в той или иной степени актуальной для врачей всех специальностей и особенно для intensivистов. Риск развития инфекций у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) в 5-10 раз выше, чем в отделениях общего профиля. ГСЗ могут быть как основной причиной госпитализации пациентов в ОИТР (внебольничные инфекции), так и развиться у лиц, находящихся на лечении в отделении по поводу других заболеваний (внутрибольничные, госпитальные или нозокомиальные инфекции (НИ), частота которых в ОИТР составляет от 25 до 49%. По данным исследования ЭРГИНИ у 55% пациентов, находящихся на лечении в ОИТР России, была выявлена та или иная инфекция: у 28,5% - внебольничная, у 26,3% - НИ, приводящие к увеличению сроков госпитализации в 1,5 раза и летальности в 5,5 раза. При этом пациенты с ГСЗ в практике отделений интенсивной терапии и реанимации, несмотря на достижения медицины критических состояний, продолжают ассоциироваться с большим количеством заболевших пациентов, значительными экономическими затратами на их лечение, с высокой летальностью. Риск развития данных состояний возрастает в связи с использованием инвазивных медицинских технологий, бесконтрольным применением антибиотиков (АБ) широкого спектра действия, с увеличением антибиотикорезистентных возбудителей.

Одно из ведущих направлений комплексной интенсивной терапии угрожающих жизни инфекций в ОИТР, непосредственно влияющих на её результаты – проведение адекватной антимикробной терапии с использованием лекарственных средств - АБ, действие которых избирательно направлено на подавление жизнедеятельности возбудителей инфекций, таких как бактерии, грибы, простейшие, вирусы. Известно, что более 2/3 пациентов в ОРИТ получают антибактериальную терапию (АБТ), но при этом от 30% до 50% всех назначенных АБ, как выясняется, являются ненужными или неуместными. В отличие от других лекарств, мишенью их действия являются не ткани человека, а клетки микроорганизмов. Являясь одним из революционных открытий 20-го века, АБ спасли и продолжают спасать миллионы человеческих жизней. Однако начиная с 60-тых годов появились данные о штаммах микроорганизмов, резистентных к используемым АБ. Приходится констатировать, что в настоящее время многие АБ уже не эффективны даже против самых простых инфекций, что приводит к увеличению числа госпитализаций, большему количеству неудач в лечении и сохранению устойчивых к лекарствам патогенов. Особое беспокойство вызывают такие микроорганизмы, как устойчивые к метициллину

Staphylococcus aureus, *Clostridium difficile*, лекарственно устойчивые *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивые к карбапенему *Enterobacteriaceae* и бактерии, которые продуцируют β -лактамазы расширенного спектра, такие как *Escherichia coli*, и все это на фоне небольшого количества открытых новых и эффективных АБ. Спад в создании новых лекарственных антибактериальных средств обусловил изменение в представлении об эффективности и безопасности ранее используемых. Одна из причин развития антибиотикорезистентности – бесконтрольное, бессистемное и широкое профилактическое использование АБ. Для улучшения прогноза пациентов с угрожающими жизни инфекциями в ОИТР необходимо повышение знаний практических врачей в области клинической антибиотикотерапии и разработка стратегии антибактериальной терапии.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что улучшение результатов лечения пациентов в ОРИТ с угрожающими жизни инфекциями может быть достигнуто только с помощью продуманной политики назначения АБ, которая уравнивает преимущества АБТ для отдельного пациента с побочными эффектами АБ и будет препятствовать в дальнейшем формированию антибиотикорезистентности в ОРИТ у других пациентов. Вопрос рационального использования АБ у пациентов и принятия строгих мер инфекционного контроля для минимизации развития антибиотикорезистентности остается обязанностью всего коллектива ОРИТ.

СОСТАВЛЯЮЩИЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Антимикробная химиотерапия – раздел клинической фармакологии, изучающий взаимодействие 3 компонентов – возбудитель инфекции, макроорганизм (пациент) и лекарственное средство. Возбудителями ГСЗ в ОИТР могут быть бактерии, вирусы, простейшие и грибы. Терапия, целью которой является избирательное действие на любой из названных возбудителей, носит название **антимикробной терапии**; направленная на угнетение роста и размножения бактерий – **антибактериальной терапии**, являясь, таким образом, частью антимикробной химиотерапии.

Антибиотики (термин впервые предложен С.Ваксманом в 1942 г.) – химиотерапевтические вещества, образуемые микроорганизмами или полученные из иных природных источников, а также их производные и синтетические продукты, обладающие способностью избирательно подавлять в организме больного возбудителей заболевания или задерживать развитие злокачественных опухолей (в отличие от **антисептиков**, действующих на микроорганизмы не избирательно и в живых тканях и дезинфектантов,

неизбирательно уничтожающих микроорганизмы вне живого организма. Антибиотики - самая многочисленная группа лекарственных средств, насчитывающая в настоящее время более 30 различных их групп и более 200 наименований (без учета генериков). Всех их объединяет, несмотря на ряд специфических свойств, **избирательность действия** – активность только в отношении микроорганизмов при сохранении жизнеспособности клеток хозяина и действие не на все, а на определенные роды и виды возбудителей.

Рациональная антибактериальная химиотерапия основывается на многочисленных аспектах, объединенных в 4 большие группы (рис.1):

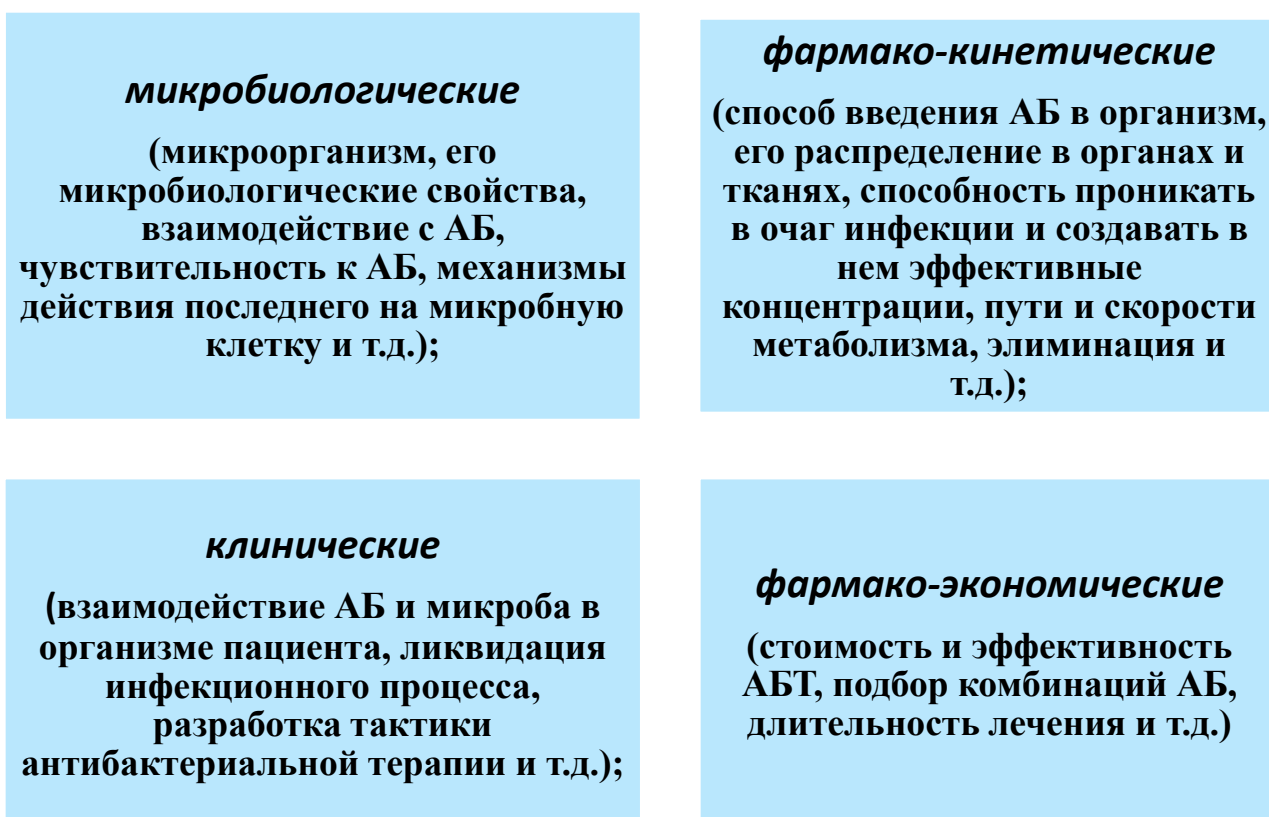


Рисунок 1- Аспекты антибактериальной химиотерапии

Различают 2 вида антибактериальной терапии (рис.2):

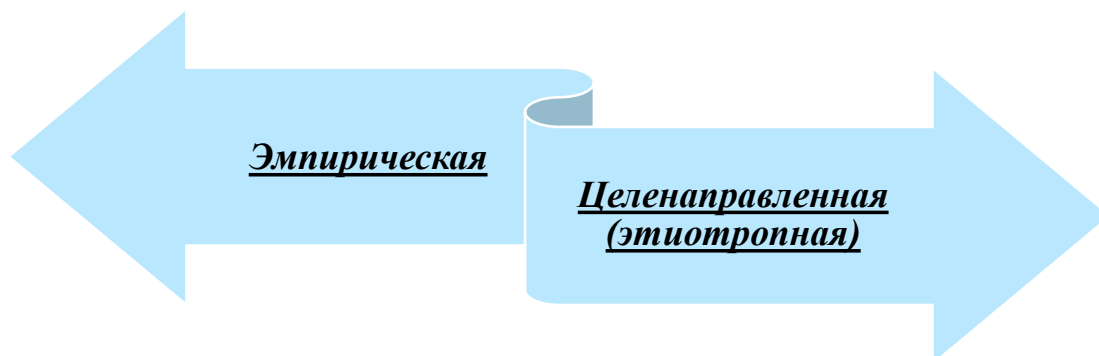


Рисунок 2 – Виды антибактериальной терапии

Эмпирическая антибиотикотерапия (назначаемая экспериментальным, опытным для каждой конкретной ситуации путем) – терапия, проводимая *ex juvantibus*, до идентификации возбудителя и без данных его антибиотикочувствительности, основанная на знании наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и их чувствительности в данном регионе или ЛУ и направлена против вероятной причины инфекционного заболевания. Как правило, назначаются АБ широкого спектра действия с исключением варианты естественной резистентности возбудителя к АБ. При этом особенно актуален контроль эффективности используемых антибактериальных средств. Необходимо использовать бактериологические методы выделения возбудителя, определение его чувствительности к АБ.

Выбор режима стартовой эмпирической терапии (ЭТ) основывается на следующих факторах: (рис. 3)

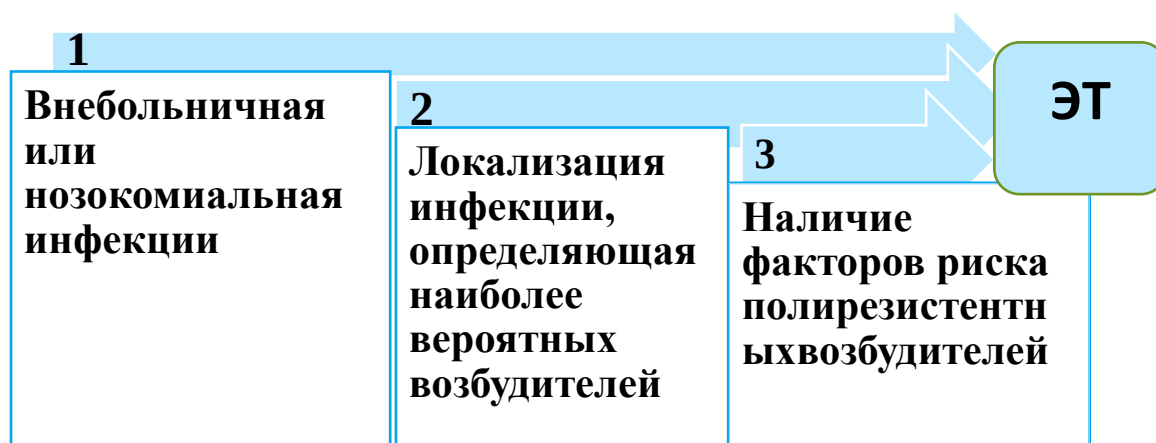


Рисунок 3 – Факторы выбора режима эмпирической терапии

Иногда, вследствие отсутствия данных по антибиотикорезистентности в конкретном ОИТР, приходится использовать достоверные данные других подобных отделений европейских стран и России. В дальнейшем с учетом клинических данных и получения результатов антибиотикограммы необходима обязательная коррекция АБТ.

Российские клинические рекомендации, 2017. «Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи » рекомендуют при эмпирическом назначении АБ пациентов с инфекциями стратифицировать на 4 типа:

- внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей – Т тип I;
- внебольничные инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей (риск БЛРС) - тип II;
- нозокомиальные инфекции - тип III: – IIIa: вне ОРИТ без предшествующего применения АМП (риск БЛРС); – IIIb: длительная госпитализация (> 7 дней)

и/или нахождение в ОРИТ > 3 дней и/или предшествующее применение АМП (риск БЛРС, CARB-R , НФГОВ , MRSA);

- нозокомиальные инфекции с риском инвазивного кандидоза - тип IV.

Целенаправленная (этиотропная) антибиотикотерапия – терапия, назначенная с учетом идентификации микробного возбудителя и его антибиотикочувствительности.

С целью количественной оценки воздействия АБ или сравнения их между собой используется показатель **минимальная подавляющая или ингибирующая концентрация (МПК или МИК, MIC)** – наименьшая концентрация антимикробного препарата (в мг/л или мкг/мл), которая за определенный период воздействия приостанавливает рост микроорганизмов *in vitro* в стандартных условиях (например, МПК₅₀ –данная концентрация АБ подавляет *in vitro* 50% штаммов определенного вида, МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация АБ для 90% исследованных штаммов). В определенной степени этот показатель характеризует АБ, поскольку, чем меньше значение МПК, тем чувствительнее микроб к тому или иному АБ.

Биодоступность – доля препарата (в %), попавшего в сосудистое русло при его введении любым внесосудистым способом – *per os*, в/мышечно, п/кожно и т.д. Биодоступность отдельных АБ при приеме *per os* представлена в табл.1.

Таблица 1 - Биодоступность антибактериальных средств при приеме внутрь

Антибиотик	Биодоступность (%)
Ампициллин	40%
Цефалексин	95%
Цефиксим	40-50%
Эритромицин	30-65%
Кларитромицин	50-63%
Ципрофлоксацин	70-80%
Левифлоксацин	100%

Концентрация АБ в крови зависит от всасывания – процесса поступления его из места введения в системный кровоток, на степень и скорость которого влияют химическая структура АБ, его физико-химические свойства, а также лекарственная форма, биофармацевтические свойства (пример различная скорость всасывания у натриевой и новокаиновой солей бензилпенициллина). В свою очередь биодоступность связана и зависит от

приема пищи, заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, одновременного приема с другими АБ и лекарственными средствами, а также от состояния кровотока в месте инъекции и т.д. Теоретически можно предположить, что при внутривенном введении АБ, основном, используемом в ОИТР пути, биодоступность составляет 100%.

Степень проникновения антибиотика – отношение (в %) тканевой концентрации антибиотика к сывороточной в один и тот же момент времени. На практике чаще всего даются значения концентраций АБ (в мг/л) в сыворотке крови и моче, что позволяет сравнивать степень проникновения ЛС в определенные ткани. Проникновение АБ в ткани и биологические жидкости представлено в табл.2.

Таблица 2 – Проникновение антибиотиков в ткани и биологические жидкости

Ткань, жидкость	Низкое	Удовлетворительное	Хорошее
Бронхиальный секрет	Аминогликозиды, Аминопенициллины	Цефалоспорины Ванкомицин	Макролиды Фторхинолоны
Поджелудочная железа	Аминогликозиды, Аминопенициллины Цефалоспорины I	Защищенные уреидопенициллины Цефалоспорины III	Карбапенемы, Цефалоспорины IV Фторхинолоны Метронидазол
Желчь	Аминогликозиды, Ванкомицин	Полусинтетические пенициллины	Цефоперазон Рифампицин Фторхинолоны

Как правило, большинство АБ хорошо проникают в плевральную, асцитическую, перикардальную жидкости, плохо – через гематоэнцефалический барьер. На распределение АБ в организме влияет ряд факторов: детский и старческий возрасты, беременность, голодание, нарушения обмена веществ, эндокринные заболевания и заболевания ЖКТ, почечная и печеночная недостаточность, ожоговая болезнь, сепсис и др.

Объем распределения – суммарный объем биологических жидкостей, в которых концентрация АБ равна его концентрации в крови. Ряд АБ хорошо растворимы в липидах, способны проникать в живые клетки и имеют высокий объем распределения, другие же мало растворимы в липидах и имеют не

высокий объем распределения. Группы АБ с высоким объемом распределения представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Объёмы распределения некоторых антибиотиков

Антибиотик	Объёмы распределения
Макролиды новые (азитромицин)	31,1 л/кг
Фторхинолоны	1,5-3,5 л/кг
Линезолид	1,0-1,2 л/кг
Тетрациклин	0,7 л/кг
Карбапенемы (меропенем)	0,25-0,35 л/кг
Цефалоспорины III-IV (цефепим)	0,2-0,4 л/кг
Монобактам (азтреонам)	0,18 л/кг
Даптомицин	0,1 л/кг

Связывание с белками плазмы крови – свойство АБ, непосредственно влияющее на распределение и выведение АБ – чем прочнее связь с белками, тем хуже его выведение с мочой. Большими антимикробной активностью и объемом распределения обладают несвязанные с белками фракции АБ, хотя и связь с белками у других АБ не прочная и обратима, что играет положительную роль при ряде патологических состояний (например, при воспалительных процессах). Связывание АБ с белками плазмы крови представлено в табл.4.

Таблица 4 - Связывание антибиотиков с белками плазмы крови

Антибиотики	Степень связывания с белками крови
Аминогликозиды	Низкая
Пенициллины	Низкая (кроме оксациллина)
Цефтазидим-авибактам	8-10%
Цефтаролин	20%
Карбапенемы	Низкая
Ванкомицин	30-55%
Тейкопланин	90%
Линезолид	31%
Клиндамицин	65-90%

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – время (часы), необходимое для снижения концентрации антибиотика в крови в 2 раза по сравнению с максимальной. Периоды полувыведения некоторых АБ у новорожденных и взрослых представлены в табл.5.

Таблица 5 – Периоды полувыведения некоторых антибиотиков

Антибиотик	Период полувыведения, ч	
	Новорожденные	Взрослые
Оксациллин	1,2	0,5-0,8
Ампициллин	1,7-2,8	1,1
Амоксициллин	2,0	1,0-1,5
Цефотаксим	2,1-3,0	1,0-1,5
Цефтазидим-авибактам	-	2,0
Цефтриаксон	9,0-12,0	5,8-8,5
Цефаперазон	5,0-7,0	1,6-3,0
Цефтазидим	3,0-5,0	1,9-2,0
Меропенем	2,0	1,0-1,2
Азтреонам	2,4	1,7
<u>Цефтаролин</u>	-	2,5
Гентамицин	3,0-3,5	2,0-4,0
Амикацин	4,0-6,0	2,0-4,0
Ванкомицин	3,0-10,0	4,0-6,0

Этот показатель позволяет охарактеризовать длительность циркуляции АБ в организме и кратность введения его для поддержания эффективной концентрации. Чем длиннее период полураспада АБ, тем длиннее сохраняется и его концентрации и реже кратность введения. Нужно помнить, что при ряде патологических состояний у пациентов ОИТР (почечной, печеночной и сердечной недостаточностях), а также у детей и пациентов пожилого возраста, период полувыведения может увеличиваться, что потребует увеличения интервала между введением АБ.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

По характеру воздействия на бактериальную клетку антибактериальные средства делятся на:

Бактерицидные АБ – необратимо связываются с клеточными мишенями, вызывая гибель чувствительных к ним микроорганизмов (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, ванкомицин, аминогликозиды, фторхинолоны, полимиксины, полиеновые и др.).

Бактериостатические АБ – ингибируют рост и размножение микробных клеток, но при удалении АБ жизнедеятельность возбудителей восстанавливается (макролиды, линкомицин, клиндамицин.).

АБ по происхождению/способу получения делятся на три группы: (табл.6).

Таблица 6 – Классификация антибиотиков по происхождению/способу получения

Способ получения	Продуцент	Антибиотики
Природные (биосинтетические)	Собственно бактерии	• Грамицидин С • Полимиксин
	Актиномицеты	• Стрептомицин • Эритромицин • Тетрациклины
	Грибы	• Бензилпенициллин • Цефалоспорины • Фузидиевая кислота
Полусинтетические (комбинация биосинтеза и химического синтеза)	Продукты модификации молекул природных антибиотиков	• Оксациллин • Ампициллин • Гентамицин • Рифампицин и др.
Синтетические	Аналоги природных антибиотиков	• Левомецетин • Амикацин

Классификация антибиотиков по химическому строению:

1. Бета-лактамы - пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы.
2. Макролиды и азалиды.
3. Аминогликозиды.
4. Тетрациклины.
5. Полимиксины.
6. Линкосамиды.
7. Рифампицины.
8. Гликопептиды.
9. Полиеновые.
10. Разные – левомецетин, фосфомицин, фузидин, ристомицин, грамицидин.

По направленности действия антибиотики подразделяются на 4 группы (рис.5):



Рисунок 5 – Классификация антибиотиков по направленности действия

По спектру действия АБ делятся на 3 класса (рис.6):

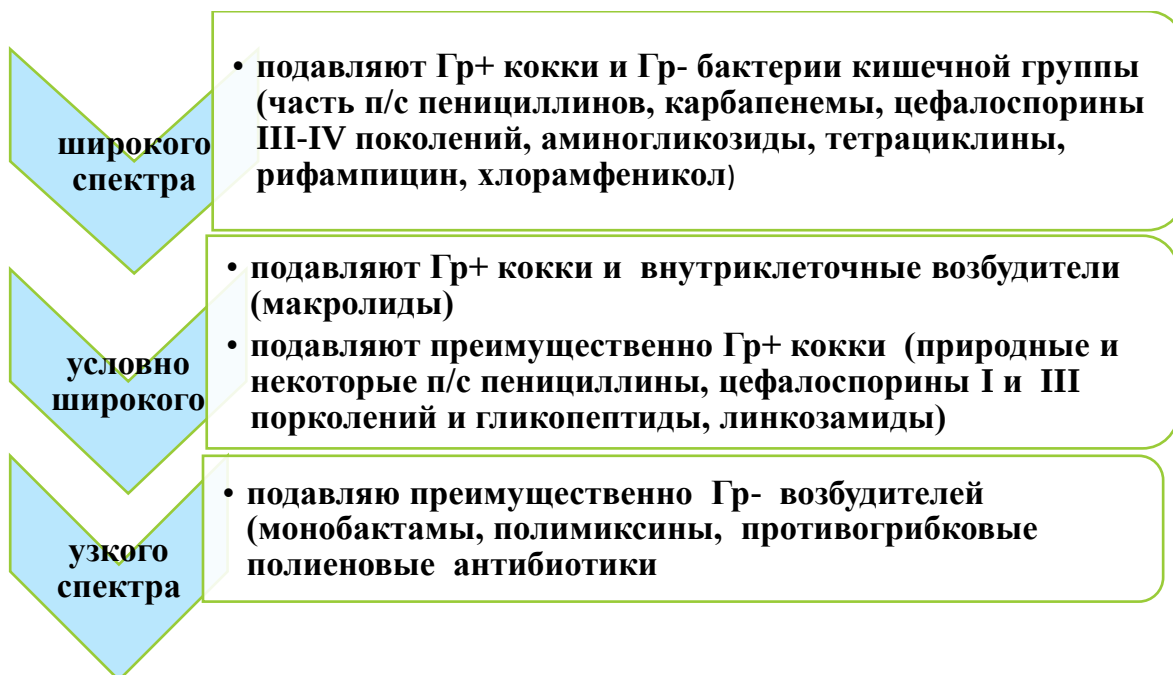


Рисунок 6 – Классификация антибиотиков по спектру действия

По механизму действия АБ делятся на: (рис.7)

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

I. АНТИБИОТИКИ, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

β-ЛАКТАМНЫЕ
• ПЕНИЦИЛЛИНЫ
• ЦЕФАЛОСПОРИНЫ
• КАРБАПЕНЕМЫ
• МОНОБАКТАМЫ
ГЛИКОПЕПТИДЫ

II. АНТИБИОТИКИ-ДЕТЕРГЕНТЫ, НАРУШАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

ПОЛИМИКСИНЫ
ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ
ГРАМИЦИДИН С

III. ИНГИБИТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И СИНТЕЗА мРНК

РИФАМПИЦИН
ФТОРХИНОЛОНЫ

IV. ИНГИБИТОРЫ ТРАНСЛЯЦИИ

• НА 30S СУБЪЕДИНИЦЕ
АМИНОГЛИКОЗИДЫ
ТЕТРАЦИКЛИНЫ
• НА 50S СУБЪЕДИНИЦЕ
МАКРОЛИДЫ
ХЛОРАМФЕНИКОЛ
ЛИНКОЗАМИДЫ



Рисунок 7 – Классификация антибиотиков по механизму действия

В зависимости от *фармакокинетики* выделяют 2 группы антибиотиков (табл.7):

Таблица 7 – Типы антибиотиков в зависимости от фармакокинетики

Тип	Общая фармакокинетика	Изменения фармакокинетики при критических состояниях	Антибиотики
Гидро-фильные	Низкий объем распределения. Преимущественно почечный клиренс. Плохая пенетрация в интерстиций.	Повышение объема распределения (капиллярная утечка). Клиренс повышается или снижается в зависимости от функции почек.	Бета-лактамы Аминогликозиды Гликопептиды Линезолид Колистин
Липо-фильные	Высокий объем распределения. Преимущественно печеночный клиренс. Хорошая пенетрация в интерстиций.	Объем распределения значимо не меняется. Клиренс повышается или снижается в зависимости от функции почек.	Фторхинолоны Макролиды Линкосамиды Тигециклин

Пьер Поль Эмиль Ру предложил разделять бактерии на основе дифференциальных свойств окрашивания по Граму на два класса: грамположительные (окрашиваются в сине-фиолетовый цвет) и грамотрицательные (окрашиваются в красный цвет). Разница в окрашивании связана с высоким содержанием пептидогликана (клеточной стенкой) у Грам (+), в отличие от Грам (-), где кристаллический фиолетовый легко вымывается бактериями. Некоторые Грам (+) бактерии способны образовывать споры, что позволяет им выживать в экстремальных условиях и привести к повторному заражению (например, *Clostridium difficile* и псевдомембранозный колит).

Грам (-) бактерии имеют меньший слой пептидогликана, но имеют дополнительную мембрану, внешнюю цитоплазматическую, которая создает дополнительный барьер проницаемости и приводит к необходимости транспортных механизмов. Основным компонентом цитоплазматической мембраны для Грам (-) бактерий является эндотоксин, который необходим для выживания бактерий. Грамотрицательные бактерии обладают высокой устойчивостью к АБ.

Неферментирующие Грам (-) бактерии вызывают тяжелые смертельные инфекции, особенно в условиях ОРИТ. Основными микроорганизмами данного класса являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas*., *Alcaligenes*, *Moraxella*.

Грам- отрицательные микроорганизмы – *Escherichia coli*, *Hemophilus influenza*, *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, *Proteus species*, *Pseudomonas species*, *Serratia species*.

Грам-положительные микроорганизмы – *Pneumococcus*, *Streptococcus* группы A, B, D, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*.

Анаэробы – *Bacteroides species*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium species*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*.

Выделяют также следующие группы АБ:

Концентрационно-зависимые – аминогликозиды, фторхинолоны, даптомицин, рифампицин, метронидазол.

Время-зависимые с минимальным постантибиотическим эффектом – бета-лактамы, фосфомицин, линезолид.

Время-независимые с выраженным постантибиотическим эффектом – макролиды, азитромицин, ванкомицин, сульбактам.

На выбор АБ влияет множество факторов, которые объединяются в так называемую триаду – «пациент-микроорганизм-лекарственное средство»

- **Факторы со стороны пациента** – сопутствующие заболевания, аллергические реакции, повышение проницаемости сосудов (например, септический шок), функция почек – снижение или повышение клиренса

креатинина (на фоне гипердинамии при СКФ > 130 мл/мин/1,73 м²), функция печени (снижение функции или индукция системы Р450), возраст (объем распределения), вес, взаимодействие с другими лекарственными средствами, факторы риска инфекции, вызванной микроорганизмами с приобретенной устойчивостью к антибиотикам (MRSA).

- **Факторы со стороны микроорганизма** – вероятная чувствительность, варианты местной устойчивости.

- **Факторы, связанные с антибиотиком** – адекватные, соответствующие тяжести инфекции путь введения, длительность терапии и доза АБ.

Одной из наиболее актуальных проблем АБТ в ОИТР является проблема **антибиотикорезистентности**. Под антибиотикорезистентностью (АБР) подразумевается способность микроорганизмов сохранять жизнедеятельность на фоне применения терапевтических доз АБ, созданных для их уничтожения.

Считается, что АБР – это неизбежное биологическое явление, предотвратить его практически невозможно. Действие АБ приводит к гибели чувствительных микроорганизмов, но резистентные виды выживают, происходит их селекция, а затем и распространение.

Факторами риска развития АБР являются: нецелесообразное, неадекватное (дозы!) и нерациональное использование АБ; продолжительная госпитализация в стационаре; «полустационарный» режим лечения (пациенты на гемодиализе); широкое применение инвазивных методик и устройств; неэффективный инфекционный контроль (передача инфекции – обработка рук персонала). Различают 2 вида антибиотикорезистентности (рис.8):

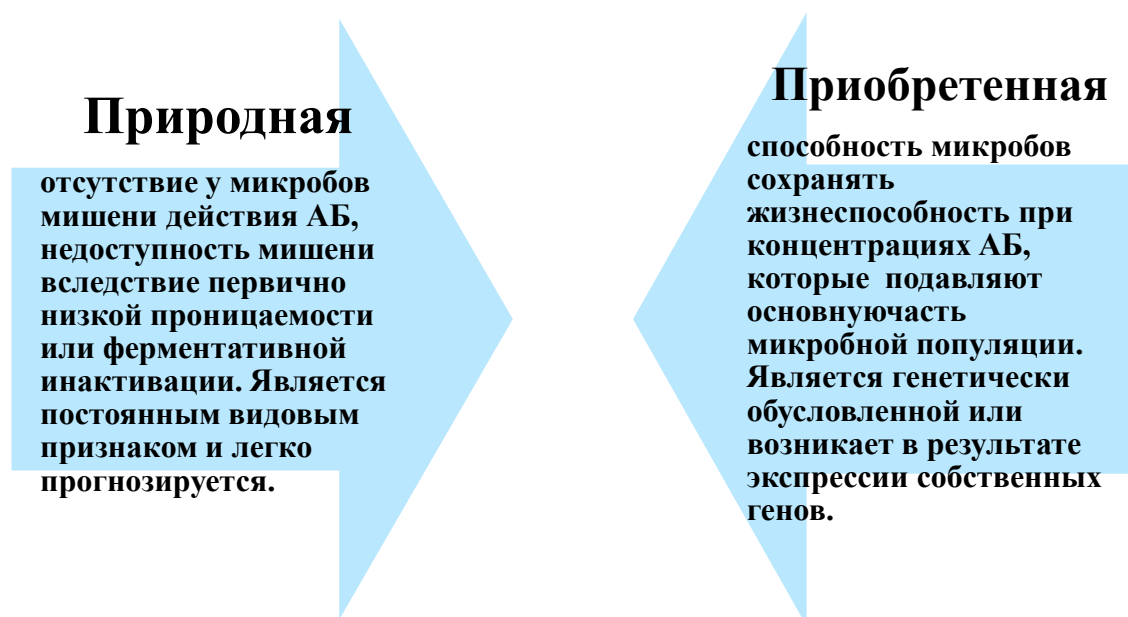


Рисунок 8 – Виды антибиотикорезистентности

Ситуация с АБР в ОИТР графически выглядит следующим образом (Waqlechner N., Wright G.D. Antibiotic resistance: it's bad, but why isn't it worse? // BMC, 2017 Sep 15;15(1):84) (рис.9):

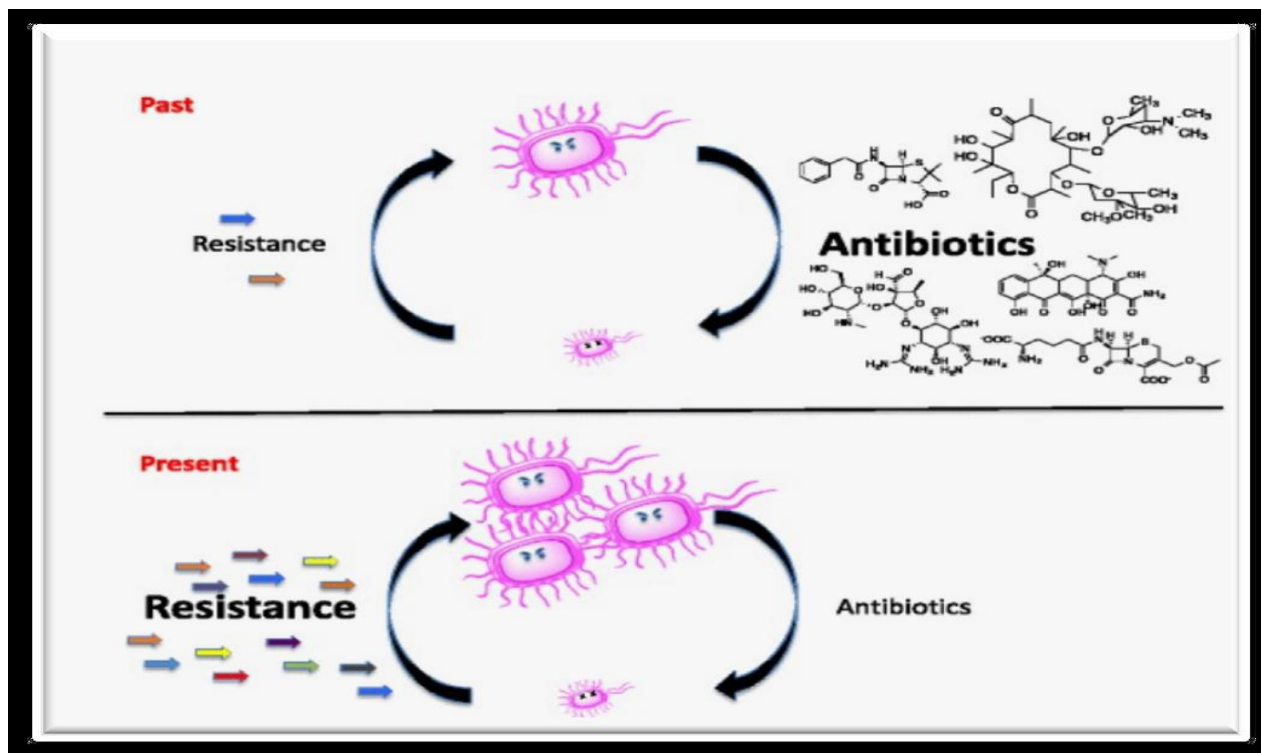


Рисунок 9 – Антибиотикорезистентность в ОИТР – прошлое и настоящее

АБР присутствует в каждом ОИТР, однако ее распространенность географически различна, как и встречающиеся микроорганизмы.

Основные механизмы формирования АБР в ОИТР:

- Выработка ферментов, расщепляющих антибиотики: бета-лактамазы, пенициллиназы, цефалоспорины, карбапенемазы, металло-бета-лактамазы;
- Мутации клеточной стенки (пенициллин-связывающие белки);
- Выработка белков теплового шока (устойчивость к антисептикам);
- Каналы откачки антибиотиков (efflux pump);
- Передача генов резистентности посредством плазмид (в т.ч. межвидовых);
- Выделение факторов цитотоксичности.

ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ В ОИТР

Наиболее распространенными в ОИТР высоко резистентными являются бактерии, объединенные в современной литературе в группу ESCAPE-«ускользающие» (англ.) от действия антибиотиков (рис.10):

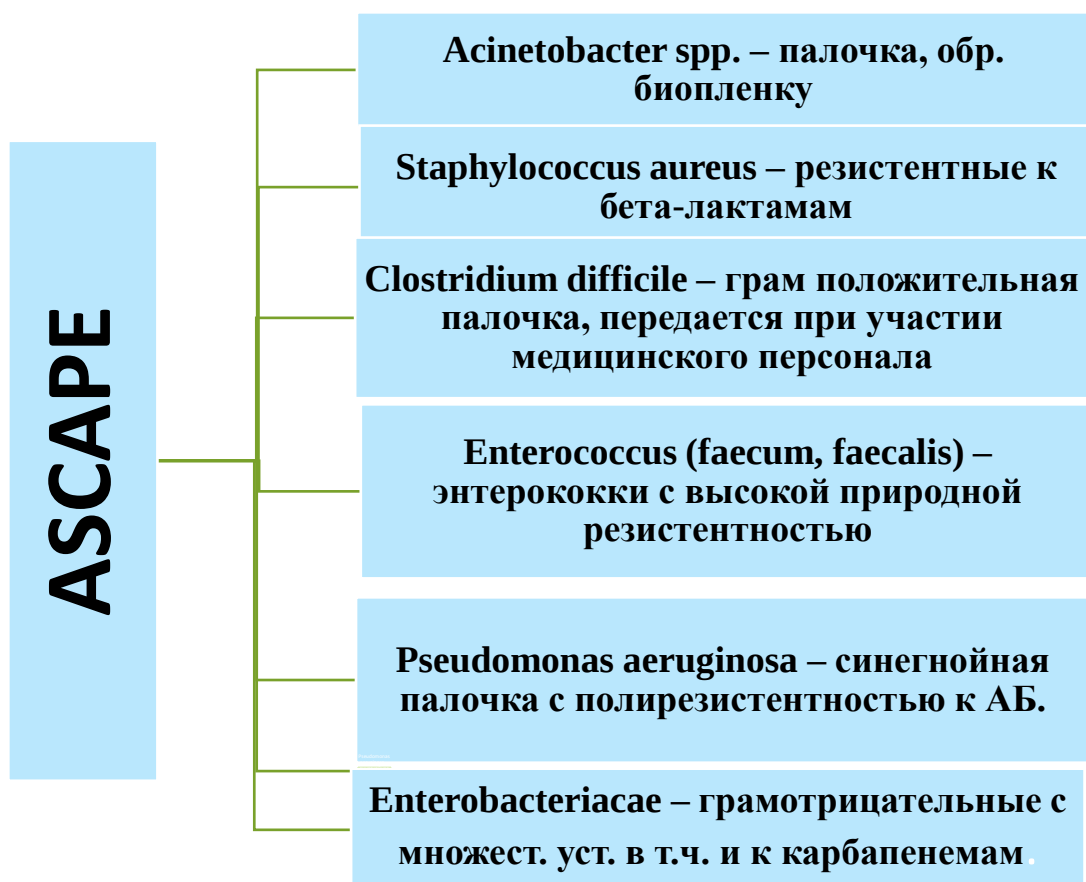


Рисунок 10 - Группа ESCAPE - высоко резистентные микроорганизмы

Микробиологическая характеристика возбудителей в ОИТР (группа ESCAPE) и особенности АБТ представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Основные возбудители (группа ESCAPE) и антибактериальная терапия инфекций в ОИТР

Возбудитель	Микробиологическая характеристика	Антибактериальная терапия
Enterococcus faecium	Грамположительные кокки, в норме–представители флоры кишечника, оппортунистически – у пациентов со сниженным иммунитетом (менингит, эндокардит, пневмонии). Резистентны к бета-лактамным антибиотикам. Встречаются энтерококки, резистентные к ванкомицину (гликопептидам)	Ванкомицин, линезолид, тигециклин

Staphylococcus aureus	Грамположительные коагулазопозитивные кокки, часто встречается носительство. Образуют биопленки, могут поражать практически все органы и ткани. Встречаются метициллинрезистентный (MRSA) и ванкомицинрезистентный (VRSA) золотистые стафилококки	При метициллин-чувствительном-стафилококке – бета-лактамы АБ, при метициллин-резистентных стафилококках – ванкомицин. Можно также использовать линезолид, даптомицин, цефалоспорины IV поколения.
Clostridium difficile	Нетипичный представитель кишечной микрофлоры, активно развивается на фоне терапии бета-лактамами, клиндамицином, антацидами. Устойчив во внешней среде (спорообразование), представитель внутригоспитальной инфекции	Препарат выбора – ванкомицин, высокая эффективность при пероральном применении. Чувствительна к рифаксиминому, метронидазолу, тигециклину
Acinetobacter baumannii	Грамотрицательный полирезистентный условный патоген, возбудитель нозокомиальной инфекции. Один из первых образует новые бета-лактамазы. Источник распространения – медицинская аппаратура и медицинский персонал	Препараты выбора – полимиксин, фосфомицин, колистин, тигециклин
Pseudomonas aeruginosa	Грамотрицательный возбудитель. Повсеместно распространен в воде и почве, условный патоген. Вызывает внебольничные (наружный отит, фолликулит) и госпитальные (пневмонии, нагноившиеся раны), ожоговые инфекции	К противосинегнойным препаратам очень быстро развивается устойчивость

Enterobacteriaceae	Возбудители инфекций мочевыделительной, дыхательной, кровеносной систем. Полирезистентны к антибиотикам. Источник развития самых тяжелых нозокомиальных инфекций	Препараты выбора – полимиксин В, фосфомицин, колистин, тигециклин
--------------------	--	---

По признакам общности спектров природной чувствительности к АБ и механизмов устойчивости возбудителей инфекций в ОИТР можно объединить в 4 группы:

1. *S. aureus* и подгруппа коагулазонегативных стафилококков;
2. *Enterococcus* spp. (преимущественно *E. faecalis*);
3. Представители семейства Enterobacteriaceae;
4. *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

Данные возбудители составляют около 80% всех случаев инфекций в ОИТР.

Развитию инфекции у пациентов ОИТР способствует ряд факторов:

- Длительность (> 48 ч) пребывания в стационаре;
- Длительность (>72ч) нахождения центрального венозного катетера;
- Длительность (>72 ч) нахождения мочевого катетера;
- Интубация и ИВЛ;
- Травмы и повреждения кожного барьера – раны, язвы, пролежни;
- Использование антацидов и блокаторов H₂ рецепторов;
- Профилактическое использование АБ;
- Эндогенные факторы – пожилой (>60 лет) возраст пациентов, коморбидность (например, сахарный диабет), тяжесть состояния пациентов (по шкале APACHE>15баллов) и др.
- Неэффективные меры инфекционного контроля.

Угрожающие жизни бактериальные инфекции в ОИТР характеризуются:

- Широким спектром возбудителей, в том числе и проблемных;
- Высоким уровнем устойчивости возбудителей к традиционным АБ и быстрым развитием устойчивости в процессе лечения;
- Нарушенной фармакокинетикой АБ, применяемых для ее лечения;
- Частыми рецидивами и суперинфекциями при и после проведения АБТ;
- Тяжестью состояния пациентов и наличием органных дисфункций.

Одним из ориентиров выбора эмпирического режима АБТ являются данные по первичной локализации очага инфекции.

В Российском Национальном руководстве по интенсивной терапии приведены данные по этиологическому значению микроорганизмов при инфекциях в ОИТР (табл. 9).

Таблица 9 – Первичный очаг и этиология инфекций у пациентов ОИТР

Микроорганизмы	Пневмонии		ИМП	АИ	КААИ	ИКМТ
	В/Б	НП _{ивл}				
Грамположительные						
Streptococcus pneumonia	+++	+	0	0	0	0
Staphylococcus aureus	++	+++	0	++	++	+++
Staph. коагулазонегативн.	0	0	++	+	+++	+
Enterococci spp.	0	0	++	++	++	+
Грамотрицательные						
Enterobacteriaceae	++	+++	+++	+++	+	++
Pseudomonas aeruginosa	+	+++	++	+	+	++
Acinetobacter spp.	0	++	0	+	0	+
Legionella pneumophila	+	+	0	0	0	0
Bacteroides spp.	0	0	0	+++	0	++

Примечание: В/Б – внебольничная пневмония; НП_{ивл} - нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ; ИМП – инфекции мочеполовой системы; АИ – острый распространенный перитонит, абсцесс брюшной полости, инфекции желчевыводящих путей, острый деструктивный панкреатит; КААИ – катетер-ассоциированные инфекции; ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ В ОИТР

Состояние проблемы лабораторной диагностики возбудителей инфекций в ОИТР может быть представлено следующим образом (рис.11):



Рисунок 11- Проблема лабораторной диагностики возбудителей инфекции в ОИТР

Сложилась ситуация, когда с одной стороны - необходимо точное и быстрое определения возбудителя с последующим максимально быстрым принятием решения по тактике антибактериальной терапии (известно, что при сепсисе и септическом шоке её задержка на один час повышает летальность на 8%) и с другой стороны – традиционные методы анализа недостаточно чувствительны и отнимают много времени. Только для одной детекции возбудителя необходимо 24-48 часов. В итоге обнаружение возбудителя занимает несколько дней и часто не дает необходимых результатов, что никак не соответствует принципу – правильный ответ в кратчайший срок!

Научные мировые поиски привели к созданию системы экспресс – идентификации инфекционных возбудителей и генов устойчивости методом автоматического мультипараметрического анализа (ПЦР ПЛАТФОРМА). Инновационный мультиплексный анализ FilmArray от мирового лидера BIOMERIEUX представляет собой автоматическую систему для обнаружения патогенных микроорганизмов и генов антибиотикорезистентности и совмещает в себе функции подготовки образцов для исследования, ампликации, детекции и анализа полученных результатов. Система включает сам анализатор и картридж со всеми необходимыми реагентами (рис.12).



Рисунок 12 – Анализатор BioFire FilmArray

В настоящее время в Республике Беларусь прошли регистрацию и используются в ряде ЛУ следующие панели:

■ **Менингит энцефалитная панель (ME)** позволяет в 200 мкл спинно-мозговой жидкости выявить в течение 1 часа этиологические агенты (6 видов бактерий, 8 видов вирусов, 1 вид грибов) внебольничного менингита и энцефалита с чувствительностью 94,2% и специфичностью 99,8%.

■ **Панель культур крови (BCID)** позволяет в 200 мкл крови выявить в течение 1 часа этиологические агенты (26 видов бактерий, 10 генов антибиотикорезистентности, 8 видов грибов) инфекций крови с чувствительностью 99,0% и специфичностью 99,8%.

■ **Респираторная панель (RP)** позволяет в 300 мкл мазка назофаренгального образца в транспортной среде выявить в течение 45 минут этиологические агенты (19 видов вируса (в том числе и (SARS-CoV-2) и 4 вида бактерий) респираторных инфекций с чувствительностью 97,4% и специфичностью 99,4%.

■ **Гастроэнтеральная панель (GI)** позволяет в 200 мкл стула в транспортной среде Кэри-Блэира (Cary - Blair) выявить в течение 1 часа этиологические агенты (5 видов вирусов), (13 видов бактерий и 4 вида паразитов) инфекций желудочно-кишечного тракта с чувствительностью 98,5% и специфичностью 99,3%.

■ **Пневмонийная панель (Pneumonia panel)** позволяет в 200 мкл мокрота-подобных образцов (индуцированная или отхаркиваемая мокрота, или эндотрахеальные аспираты или образцы, полученные при проведении бронхоальвеолярного лаважа) выявить в течение 1 часа этиологические агенты (9 видов вирусов, 19 видов бактерий и 7 генов устойчивости) инфекций нижних дыхательных путей с чувствительностью 96,3% и специфичностью 97,2 - 98,3%.

■ **Костно-суставная панель (BJI panel)** позволяет в 200 мкл синовиальной жидкости выявить в течение 1 часа этиологические агенты (28 бактерий, 2 вида грибов и 9 генов устойчивости) инфекций костно-суставной системы с чувствительностью 90,6% и специфичностью 99,8%.

Таким образом, полученный в ходе автоматизированного анализа понятный и доступный результат в виде протокола позволяет:

- Совершенствовать ведение истории болезни пациента;
- Предотвращать вторичное инфицирование;
- Предотвращать ошибочное использование антибиотиков;
- Уменьшать стоимость, исключая лишние анализы;
- Делать лечение эффективным и сокращать его продолжительность;
- Сокращать время нахождения пациента в стационаре.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ АНТИБИОТИКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРОЖАЮЩИХ ЖИЗНИ ИНФЕКЦИЙ В ОИТР

Согласно Российским клиническим рекомендациям, 2017. «Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи» наиболее часто используются антибактериальные средства из следующих групп:

Пенициллины

Оксациллин (парентерально по 1-4 г каждые 6-8 часов) – полусинтетический антистафилококковый пенициллин, устойчивый к воздействию пенициллиназы грамположительной микробной флоры.

Применяется при лечении инфекций, вызванных устойчивыми к пенициллину, но метициллинчувствительными стафилококками – инфекции кожи и мягких тканей, хирургическая инфекция, инфекции верхних дыхательных путей, инфекционный эндокардит.

Побочные эффекты – нарушения функции желудочно-кишечного тракта, нарушения функции печени, гематологические нарушения, анафилаксия.

Амоксициллин/клавуланат (парентерально по 2-4 г каждые 6-8 часов) – комбинация аминопенициллина с ингибитором бета-лактамаз.

Применяется при инфекциях верхних (ВДП) и нижних дыхательных путей (НДП) - пневмония, бронхит, внебольничных абдоминальных инфекциях и инфекциях малого таза, нозокомиальных пневмониях вне ОИТР.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, желудочно-кишечные нарушения (спазмы, понос), нарушения функции печени (увеличение трансаминаз, холестаза), Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Ампициллин (парентерально по 2-5 г каждые 8 часов) – аминопенициллин с расширенным спектром антимикробного действия, имеющий свободную аминогруппу, увеличивающую его способность проникать через наружную мембрану грамотрицательных микроорганизмов.

Применяется при нетяжелых инфекциях НДП - пневмония, бронхит; инфекциях ЦНС; инфекционном эндокардите стрептококковой этиологии и других стрептококковых инфекциях; инфекциях, вызванных *E.faecalis*. При приеме внутрь – низкая биодоступность.

Побочные эффекты – кожные высыпания, тошнота, рвота, желудочно-кишечные нарушения (спазмы, понос), псевдомембранозный колит. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Ампициллин/сульбактам (парентерально по 1-3 г каждые 6-8 часов) – комбинация аминопенициллина ампициллина и ингибитора бета-лактамаз сульбактама в соотношении 2:1.

Применяется при инфекциях ВДП и НДП, внебольничных абдоминальных инфекциях и инфекциях малого таза, инфекциях, вызванных *Acinetobacter spp.*

Побочные эффекты – гематологические нарушения, нарушения функции печени, тошнота, рвота, желудочно-кишечные нарушения, флебит, анафилаксия, псевдомембранозный колит. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Тикациллин/клавуланат (парентерально по 3,1 г в течение 30 минут каждые 4-6 часов) – комбинация антисинегнойного карбоксипенициллина с клавуланатом в соотношении 30:1. Действует на синегнойную палочку и ряд нозокомиальных штаммов энтеробактерий, грамположительные кокки, грамотрицательные палочки и ряд анаэробов.

Применяется при лечении нозокомиальной пневмонии, инфекции дыхательных путей (при муковисцидозе), тяжелых внебольничных и нозокомиальных инфекциях мочевыделительной системы, интраабдоминальных и тазовых инфекциях, тяжелых инфекциях кожи и мягких тканей, сепсиса.

Побочные эффекты – нейротоксичность (тремор, судороги), гипернатриемия, гипокалиемия, нарушения агрегации тромбоцитов.

Пиперациллин/тазобактам (парентерально по 4,5-9,0 г в течение 30 минут каждые 8 часов) – комбинация антисинегнойного уреидопенициллина пиперациллина с тазобактамом в соотношении 8:1, наиболее мощный из ингибиторзащищенных пенициллинов. Действует на нозокомиальные штаммы энтеробактерий, грамположительные кокки, грамотрицательные палочки и ряд анаэробов.

Применяется при лечении нозокомиальной пневмонии, инфекции дыхательных путей (при муковисцидозе), тяжелых внебольничных и нозокомиальных инфекциях мочевыделительной системы, интраабдоминальных и тазовых инфекциях, тяжелых инфекциях кожи и мягких тканей, сепсиса.

Побочные эффекты – нейротоксичность (тремор, судороги), нарушения сердечно-сосудистой системы и ЦНС, гипернатриемия, гипокалиемия, нарушения агрегации тромбоцитов, псевдомембранозный колит. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Монобактамы.

Азтреонам (парентерально по 2 г каждые 6-8 часов) – представитель группы моноциклических бета-лактамов, имеет узкий спектр антибактериальной активности против грамотрицательной флоры, в том числе и синегнойной палочки, устойчив к действию бета-лактамаз. Используется в основном для терапии инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой.

Применяется при инфекциях дыхательных путей, особенно вызванных полирезистентной синегнойной палочкой, инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, интраабдоминальных и тазовых инфекциях, сепсисе, ожоговой и раневой инфекции, бактериальном менингите, нейтропенической лихорадке.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, желудочно-кишечные и гематологические нарушения, кожная сыпь, зуд.

Цефалоспорины.

Цефазолин (парентерально по 0,5-2 г каждые 8 часов) – наиболее распространенный цефалоспорин I поколения, обладающий преимущественно высокой активностью против грамположительных бактерий.

Применяется при инфекциях, вызванных стафилококками, чувствительными к оксациллину, периперационная антибиотико-профилактика, инфекционный эндокардит.

Побочные эффекты – кожные высыпания, зуд, гематологические нарушения, нарушения функции печени, анафилаксия. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Цефуроксим (парентерально по 1,5 г каждые 6-8 часов) – цефалоспорин II поколения, отличающийся от предыдущего более высокой активностью против грамотрицательной флоры.

Применяется для периперационной антибиотикопрофилактики, при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей.

Побочные эффекты – нарушения функции печени, гематологические нарушения, кожные высыпания, зуд, анафилаксия. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Цефотаксим (парентерально по 1-2 г каждые 8-12 часов) – первый «базовый» цефалоспорин III поколения.

Применяется при внебольничных пневмониях, инфекциях мочевыводящих путей, внебольничных абдоминальных инфекциях, нозокомиальных инфекциях вне ОИТР, инфекциях ЦНС

Побочные эффекты – кожные высыпания, зуд, гематологические нарушения, нарушения функции печени, анафилаксия. Не требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Цефтриаксон (парентерально по 1-2 г через 12-24 часа) – цефалоспорин III поколения из списка жизненно необходимых препаратов ВОЗ.

Применяется при инфекциях кожи и мягких тканей, инфекциях органов брюшной полости и малого таза, при лечении гнойного менингита (доза увеличивается до 2 г через 12 часов).

Побочные эффекты – кожные высыпания, зуд, гематологические нарушения, нарушения функции печени, холелитиаз. Не требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Цефепим (парентерально по 1-2 г через 8-12 часов) - цефалоспорин IV поколения, активен в отношении *P.aeruginosa* и многих штаммов, устойчивых к цефтазидиму.

Применяется при инфекциях дыхательных путей, в том числе и с не идентифицированной флорой, инфекциях мочевыводящих путей, интраабдоминальных инфекциях, инфекциях кожи и мягких тканей, ожоговой и раневой инфекциях, в качестве периперационной антибиотикопрофилактики.

Побочные эффекты – нарушения функции печени, гематологические нарушения, кожные высыпания, зуд, анафилаксия. При длительном использовании (>14 суток) может развиваться нейтропения. Не требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Цефтаролин, в начале 2021 года зарегистрирован в Республике Беларусь под названием **ЗИНФОРО / ZINFORO** (парентерально по 0,6 г через 8 - 12 часов вводится путем внутривенной инфузии длительностью от 5 до 60 минут для стандартной дозы или 120 минут для высокой дозы) - цефалоспорин V (IV+) поколения, бактерицидная активность в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая метициллинрезистентные стафилококки. *Применяется* для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грамположительными микроорганизмами (*Staphylococcus aureus* (включая метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, группа *Streptococcus anginosus* (включая *S. anginosus*, *S. intermedius* и *S. constellatus*), *Streptococcus dysgalactiae* и грамотрицательными микроорганизмами (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, а также внебольничной пневмонии, вызванных грамположительными микроорганизмами (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы) и

грамотрицательными микроорганизмами (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*). Является один из эффективных АБ для лечения инфекций и сепсиса у пациентов ОИТР.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, кожный зуд, повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто – гепатит, колит, вызванный *Clostridium difficile*, нарушения со стороны пищеварительной, нервной и сердечно-сосудистой систем, лихорадка. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Цефоперазон/сульбактам (парентерально по 2-4 г через 12 часов) – ингибиторзащищенный цефалоспорин, представляющий собой комбинацию цефоперазона (цефалоспорин III поколения) и ингибитора бета-лактамаз (сульбактама) в соотношении 1:1.

Применяется при тяжелых, преимущественно нозокомиальных инфекциях, вызванных полирезистентной и смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой. Лекарственное средство резерва.

Побочные эффекты – может вызывать нарушения свертывания крови, при употреблении алкоголя дисульфирамоподобный эффект. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Цефтазидим – авибактам, зарегистрирован в Республике Беларусь в мае 2021 г. под названием Завицефта (Zavicefta) (парентерально по 2,5 г цефтазидима – авибактама каждые 8 ч в течение 2 часов) является первым комбинированным АБ, состоящим из цефтазидима – цефалоспорины III поколения с расширенным спектром действия, активного в отношении энтеробактерий и *P. Aeruginosa* и способного связывать ПСБ, что приводит к лизису бактериальных клеток и авибактама – ингибитора бета-лактамаз, не имеющего бета-лактамного кольца с уникальным механизмом действия.

Применяется при осложненных интраабдоминальных инфекциях, осложненных инфекциях мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, нозокомиальных пневмониях, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких, инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями у взрослых пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии. Не требуется коррекции дозы у пожилых пациентов, с ожирением.

Побочные эффекты – тошнота и диарея. Требуется коррекции дозы при почечной недостаточности (средней и тяжелой степени).

Карбапенемы.

Имипенем/циластатин (парентерально по 1,0 г каждые 6 часов в виде 2-х часовых инфузий) – комбинация бета-лактаминового антибиотика имипенема и циластатина (ингибитора почечной дегидропептидазы I) в соотношении 1:1. Активен в отношении большинства клинически значимых грамположительных и грамотрицательных анаэробных и аэробных возбудителей возбудителей, кроме метициллинрезистентных стафилококков и некоторых штаммов *E.faecium* и *E.faecalis*.

Применяется при тяжелых, преимущественно нозокомиальных инфекциях, вызванных полирезистентной и смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой, при инфекциях нижних дыхательных путей и мочеполовой системы, интраабдоминальных инфекциях и инфекциях кожи и мягких тканей, костей и суставов, нейтропенической лихорадке и бактериальном эндокардите.

Побочные эффекты – кожные высыпания, зуд, нейротоксичность, гематологические нарушения, нарушения функции печени и почек, анафилаксия. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Меропенем (парентерально по 2,0 г каждые 8 часов в виде 3-х часовых инфузий) – бета-лактаминный антибиотик, не разрушается почечной дегидропептидазой, поэтому не требует, в отличие от имипенема, добавления циластатина. Спектр антимикробной активности близок к спектру имипенема, но более активен против грамотрицательной флоры, но уступает имипенему по действию на грамположительных возбудителей.

Применяется для лечения при тяжелых, преимущественно нозокомиальных инфекциях, вызванных полирезистентной и смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой, при инфекциях нижних дыхательных путей и мочеполовой системы, интраабдоминальных инфекциях и инфекциях кожи и мягких тканей, менингите (доза АБ может быть увеличена до 6 г в сутки), нейтропенической лихорадке.

Побочные эффекты – кожные высыпания, зуд, нейротоксичность, гематологические нарушения, нарушения функции печени и почек (у пациентов с поражением печени требуется контроль уровня билирубина и трансаминаз), анафилаксия.

Эртапенем (парентерально по 1г в течение 6 часов 1 раз в сутки) – синтетический карбапенем 1-й линии с широким спектром действия и активностью в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробных бактерий.

Применяется при лечении внебольничного и нозокомиального сепсиса при отсутствии риска *P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, а также при

абдоминальных инфекциях, инфекциях кожи и мягких тканей, мочеполовой системы, нозокомиальных инфекциях – перитонит, пневмония, послеродовый сепсис, периоперационная профилактика при высоком риске послеоперационных осложнений и риске резистентной флоры.

Побочные эффекты – кожные высыпания, зуд, нарушения функции печени, анафилаксия. Требуется коррекция дозы при увеличении массы тела. Пациентам с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется, однако при клиренсе креатинина <30 мл/мин рекомендуется снизить дозу до 500 мг/сут.

Дорипенем (парентерально по 0,5-1,0 г в виде 4-х часовых инфузий каждые 8 часов) - синтетический карбапенемовый антибиотик широкого спектра действия, структурно близкий к другим бета-лактамам антибиотикам. Дорипенем обладает выраженной активностью *in vitro* в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. По сравнению с имипенемом и меропенемом в 2-4 раза активнее в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Применяется при нозокомиальной пневмонии в ОИТР, абдоминальных инфекциях, тяжелом сепсисе, инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. При осложненных интраабдоминальных инфекциях вводится по 500 – 1000 мг в виде 4 часовой инфузии каждые 8 часов.

Побочные эффекты – кожные высыпания, зуд, нейротоксичность, гематологические нарушения, нарушения функции печени, тошнота, рвота, анафилаксия. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Фторхинолоны.

Ципрофлоксацин (парентерально по 0,4 г каждые 8-12 часов) - фторхинолон II поколения, «золотой стандарт» группы антибиотиков фторхинолонов, активный по действию на грамотрицательные микроорганизмы и синегнойную палочку, однако высокая устойчивость нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий лимитирует активное использование данного АБ. Спектр антимикробной активности включает грамотрицательные бактерии, грамположительные кокки и палочки, анаэробные и ряд внутриклеточных возбудителей, анаэробы и энтерококки - резистентны.

Применяется при нозокомиальных инфекциях различной локализации, инфекциях мочеполовой системы, кожи и мягких тканей, костей и суставов, инфекциях, вызванных чувствительными штаммами *P. Aeruginosa*.

Побочные эффекты – кожные высыпания, зуд, нейротоксичность, желудочно-кишечные нарушения, нарушения функции печени, тошнота,

рвота, нарушение кровообращения и сердечного ритма, анафилаксия может вызывать судороги. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Левифлоксацин (парентерально по 0,5-0,75 г каждые 12-24 часа) – основной представитель группы хинолонов III поколения («респираторных хинолонов»), отличающихся от хинолонов II поколения более высокой активностью против пневмококков (за что и получили свое название), микоплазм и хламидий.

Применяется при тяжелой или осложненной внебольничной и нозокомиальной пневмониях, инфекциях мочевыводящих путей, внебольничных осложненных абдоминальных инфекциях и инфекциях малого таза, внебольничных осложненных инфекциях кожи и мягких тканей.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, желудочно-кишечные нарушения, кожные высыпания, гематологические и сердечно-сосудистые нарушения, нарушения функции печени, нарушения ЦНС, гипогликемия. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Моксифлоксацин (парентерально по 0,4 г каждые 24 часа) – относительно новый монофторхинолоновый антибиотик из группы так называемых «респираторных фторхинолонов» (IV поколение), обладающий еще большей активностью против пневмококков и микоплазм.

Применяется при тяжелой или осложненной внебольничной и нозокомиальной пневмониях, внебольничных осложненных абдоминальных инфекциях и инфекциях малого таза, внебольничных осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, ожоговой и раневой инфекциях и их инфекционных осложнениях.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, желудочно-кишечные нарушения, кожные высыпания, гематологические и сердечно-сосудистые нарушения, нарушения функции печени, нарушения ЦНС (судорожный синдром), рабдомиолиз и ухудшение тяжелой миастении. Вызывает фотосенсибилизацию, не показан у детей в период формирования костно-суставной системы. Не требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Аминогликозиды.

Тобрамицин (парентерально 3-5-7 мг/кг массы тела каждые 24 часа) аминогликозид II поколения.

Применяется при нозокомиальных инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях кожи и мягких тканей, абдоминальных и тазовых инфекциях.

Проявляет синергизм в отношении ряда возбудителей при использовании с пенициллинами и цефалоспоридами. Применяется однократно в сутки, многократно только при лечении эндокардита у пациентов с нейтропенией.

Побочные эффекты – нефро-, ото- и нейротоксичность, тошнота, рвота, гипокалиемия, анафилаксия. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Амикацин (парентерально 15-20 мг/кг массы тела в течение 1 часа каждые 24 часа) – полусинтетический аминогликозид III поколения, активен в отношении грамотрицательных штаммов, в том числе и синегнойной палочки.

Применяется при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями – инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, интраабдоминальные и тазовые инфекции, сепсис и септический эндокардит, ожоговая и раневая инфекции, бактериальный менингит. При нозокомиальных пневмониях может применяться ингаляционно. Профиль действия амикацина зависит от максимальной (пиковой) концентрации, обладает значимым постантибиотическим эффектом по предупреждению возобновления роста бактерий.

Побочные эффекты – нефро-, ото- и нейротоксичность, тошнота, рвота, нервно-мышечная блокада, анафилаксия. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности

Макролиды.

Эритромицин (парентерально по 0,5-1,0 г каждые 6 часов) – первый природный 14-членный (по количеству атомов углерода в кольце) макролид, относящийся к наименее токсичным АБ. Оказывает преимущественно бактериостатическое действие, активен в отношении грамположительных кокков, отсутствует перекрестная аллергия с бета-лактамами антибиотиками.

Применяется в комбинированной терапии тяжелой внебольничной пневмонии.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые нарушения, нарушения функции печени. Не требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Кларитромицин (парентерально по 0,5 -1,0 г каждые 12 часов) – полусинтетический 14-членный макролид.

Применяется в комбинированной терапии тяжелой внебольничной пневмонии, инфекций малого таза, хламидийных и микоплазменных инфекций.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые нарушения, нарушения ЦНС. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Азитромицин (парентерально по 0,5 г каждые 24 часа в течение 3-5 дней) – полусинтетический 15-членный макролид с более широким спектром антибактериального действия по сравнению с природными.

Применяется в комбинированной терапии инфекций малого таза, хламидийных и микоплазменных инфекций, инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов, особенно у пациентов с непереносимостью пенициллинов.

Побочные эффекты - диарея, тошнота, боль в животе и рвота, нервозность, кожные реакции и анафилаксия, может вызывать аномальные изменения в электрической активности сердца, которые могут привести к потенциально фатальному нарушению сердечного ритма. Не требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Линкосамиды.

Клиндамицин (парентерально по 0,6-1,2 г каждые 8-6 часов) – полусинтетический линкосамид, обладающий наибольшей среди представителей данной группы антистафилококковой активностью. АБ выбора при MSSA инфекциях у пациентов с анафилаксией на бета-лактамы.

Применяется в комбинированной терапии осложненной внебольничной пневмонии, стафилококковых инфекциях, инфекциях кожи и мягких тканей, в том числе некротических, инфекциях костей и суставов.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, желудочно-кишечные нарушения, кожные высыпания, нарушения функции печени, псевдомембранозный колит. Требуется корректировка дозы при почечной и печеночной недостаточностях.

Оксазолидиноны.

Линезолид (парентерально по 0,6 г каждые 12-24 часа) – первый представитель нового класса синтетических антибиотиков для лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками и является АБ выбора для лечения ряда жизнеугрожающих заболеваний.

Применяется для лечения тяжелой стафилококковой, энтерококковой и пневмококковой инфекций, вызванных штаммами MRSA и устойчивыми к ванкомицину и другим АБ. А также при их непереносимости –внебольничная и госпитальная (в том числе и ИВЛ-ассоциированная) пневмонии, абсцесс легкого, инфекции кожи и мягких тканей, сепсис (в том числе катетер-ассоциированный и у пациентов на гемодиализе), септический эндокардит, интраабдоминальные инфекции, бактериальный менингит, фебрильная

нейтропения, профилактика бактериального эндокардита у пациентов высокого риска.

Побочные эффекты – желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые нарушения, при продолжительном использовании (>28 суток) может наблюдаться периферическая нейропатия и поражение зрительного нерва. Не требуется корректировка дозы при почечной и печеночной недостаточности.

Гликопептиды и липопептиды.

Ванкомицин (парентерально по 1,0-2,0 г каждые 8-12 часов) – природный АБ группы гликопептидов с узким спектром действия против полирезистентных (в том числе и MRSA) грамположительных кокков. Является "золотым стандартом» в лечении гематогенных инфекций, бактериального эндокардита, катетер-ассоциированных инфекций.

Применяется для лечения тяжелой стафилококковой, энтерококковой и пневмококковой инфекций, вызванных штаммами MRSA и устойчивыми к другим АБ, а также при их непереносимости –внебольничная и госпитальная (в том числе и ИВЛ-ассоциированная) пневмонии, абсцесс легкого, инфекции кожи и мягких тканей, сепсис (в том числе катетер-ассоциированный и у пациентов на гемодиализе), септический эндокардит, интраабдоминальные инфекции, бактериальный менингит, фебрильная нейтропения, профилактика бактериального эндокардита у пациентов высокого риска. Снижение чувствительности MRSA к ванкомицину лимитирует эффективное использование АБ при эндокардите, пневмонии, менингите (доза увеличивается до 35-40 мг/кг/сут).

Побочные эффекты – кожные высыпания, зуд, гематологические и почечные нарушения. Необходимо медленное введение АБ в связи с риском гистаминолиберации («синдром красного человека»). Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Тейкопланин (парентерально вначале по 0,4 г каждые 12 часов, затем по 0,4 г каждые 24 часа) – по параметрам близок к ванкомицину. Однако менее активен против коагулозонегативных стафилококков, действует на некоторые штаммы *E. faecium*, устойчивые к ванкомицину. АБ имеет длительный период полураспада (40-70 часов), что делает возможным однократное в течение суток введение.

Применяется для лечения тяжелой стафилококковой, энтерококковой и пневмококковой инфекций, вызванных штаммами MRSA и устойчивыми к ванкомицину и другим АБ, а также при их непереносимости –внебольничная и госпитальная (в том числе и ИВЛ-ассоциированная) пневмонии, абсцесс легкого, инфекции кожи и мягких тканей, сепсис (в том числе катетер-

ассоциированный и у пациентов на гемодиализе), септический эндокардит, интраабдоминальные инфекции, бактериальный менингит, фебрильная нейтропения, профилактика бактериального эндокардита у пациентов высокого риска.

Побочные эффекты – кожные высыпания, зуд, нарушения функции ЦНС, не вызывает развития синдрома «красного человека»). Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Телаванцин (парентерально по 10 мг/кг каждые 24 часа) – АБ группы липогликопептидов, по свойствам близок к ванкомицину.

Применяется при лечении инфекций различной локализации, вызванных MRSA, а также штаммами со сниженной чувствительностью к ванкомицину, при инфекциях кожи и мягких тканей, нозокомиальной и ИВЛ-ассоциированной пневмониях.

Побочные эффекты – нефротоксичность, не используется при беременности. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Далтомицин (парентерально по 4,0-6,0 г каждые 24 часа) – АБ из группы циклических липопептидов. Обладает уникальным механизмом антимикробного действия, что делает менее вероятным перекрестную устойчивость с другими АБ. Активен в отношении метициллин-, ванкомицин- и линезолидрезистентных грамположительных изолятов. Проявляет бактерицидное действие и в отношении микробов, находящихся в биопленке.

Применяется при лечении ангиогенных инфекций, осложненных инфекций кожи и мягких тканей (в том числе с вовлечением кости и импланта сустава), инфекционном эндокардите трикуспидального клапана. Не используется при лечении пневмонии из-за инактивации сурфактантом. Эффективность АБ повышается при увеличении дозы до 10 мг/кг без существенного увеличения миотоксичности.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, кожные высыпания, зуд. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Полимиксины.

Полимиксин (парентерально по 1,5-2,0 мг/кг каждые 12 часов) – представитель группы полипептидов, обладает бактерицидным действием на грамотрицательную флору, включая полирезистентные штаммы *E.coli*, *Klebsiella spp*, *P.aeruginosa*.

Применяется для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными возбудителями, в том числе и устойчивыми к карбапенемам – инфекциях ЦНС, пневмониях, бактериемии, инфекции мочевых путей и ЛОР-органов. В процессе терапии возможно

быстрое развитие резистентности. При нозокомиальной пневмонии возможно ингаляционное введение, при нозокомиальном менингите – интратекальное.

Побочные эффекты – выраженная токсичность (нефро- и нейро- и гематотоксичность, нервно-мышечная блокада), гипокальциемия, гипокалиемия. Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Колистин (колистиметат натрия, колистат) (парентерально загрузочная доза 9 млн МЕ, поддерживающая доза 4,5 млн МЕ каждые 12 ч; ингаляционно взрослым 1-2 млн МЕ (на 3 мл 0,9% NaCl) каждые 8 часов, максимальная суточная доза 6 млн МЕ; интравентрикулярно/ интратекально - 125.000 МЕ каждые 24 часа) - концентрационно-зависимый АБ с умеренным постантибиотическим эффектом, оказывающий бактерицидное действие только в отношении определенных (!) грамотрицательных возбудителей, в том числе со множественной и чрезвычайной устойчивостью к другим классам АБ - *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Haemophilus influenza*.

Применяется при лечении вентилятор-ассоциированной и других нозокомиальных пневмониях, при инфекциях мочевыводящих путей, интраабдоминальных инфекциях, инфекциях костей и суставов, включая инфекции протезированных суставов, диабетическую стопу, при сепсисе, менингите и раневой инфекции.

Побочные эффекты – нефротоксичность, нейротоксичность (парестезии, периферические нейропатии, головокружение, слабость, нарушения психики), местные реакции (флебит и тромбофлебит в месте введения), зуд кожи, дерматозы, желудочно-кишечные расстройства, гематотоксичность (лейкопения). Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Тетрациклины.

Доксициклин (парентерально по 0,2 г в течение 1 часа каждые 24 часа) – полусинтетический АБ, активный в отношении аэробных грамположительных стафилококков (в т. ч. продуцирующих пенициллиназу), стрептококков, анаэробных и аэробных грамотрицательных бактерий.

Применяется при инфекционных заболеваниях, вызванных чувствительными к доксициклину микроорганизмами - инфекции органов дыхания и ЛОР-органов, инфекции ЖКТ, гнойные инфекции кожи и мягких тканей, в том числе угревая сыпь, инфекции органов мочеполовой системы, болезнь Лайма (клещевой боррелиоз), сыпной тиф, бруцеллез, трахома, хламидиоз, анаплазмоз, риккетсиоз, сибирская язва, холера.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, сердечно-сосудистые нарушения, кожные высыпания, зуд, фотодерматоз, нарушения ЦНС, противопоказан при тяжелой миастении. Не требуется корректировка дозы при почечной и печеночной недостаточности.

Глицилциклины.

Тигециклин (парентерально вначале 100 мг, затем по 50 мг в виде 30 минутной инфузии каждые 12 часов) - первый и единственный АБ класса глицилциклинов, структурно сходному с тетрациклинами. Активен в отношении *Klebsiella* spp. *Escherichia* spp. *Serratia* spp. *Enterobacter* spp. *Citrobacter* spp. *Proteus* spp. *Morganella* spp. *Providencia* spp.

Применяется только при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей, абдоминальных инфекциях, внебольничной пневмонии, не рекомендован для лечения внутрибольничной пневмонии.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, желудочно-кишечные нарушения, кожные высыпания, зуд. Не требуется корректировка дозы при почечной и печеночной недостаточности.

Производные фосфоновой кислоты.

Фосфомицин (парентерально по 3-5 г каждые 8-12 часов) - антибиотик широкого спектра действия. Оказывает сильное и быстро наступающее бактерицидное действие преимущественно на грамотрицательную флору, включая полирезистентные штаммы *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp. Механизм действия связан с подавлением первого этапа синтеза клеточной стенки бактерий.

Применяется при лечении инфекций мочевыводящих путей (цистит, бактериурия, в том числе и у беременных), а также для лечения инфекций других локализаций, вызванных полирезистентными возбудителями.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, нарушения функции печени, ЦНС, аллергические реакции (редко). Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

Комбинированные препараты сульфаниламидов.

Сульфаметоксазол/триметоприм (ко-тримоксазол) (парентерально по 0,16-0,8 г каждые 8 часов) – комбинированный препарат из списка, рекомендуемого ВОЗ и состоящий из сульфаметоксазола (сульфаниламид средней продолжительности действия) и триметоприма. Обладает бактериостатическим действием на широкий спектр возбудителей, в том числе

и на некоторые резистентные возбудители, включая MRSA. Действует на высокорезистентные возбудители – *Stenotrophomonas maltophilia* и *E.coli*.

Применяется при лечении легких и умеренно тяжелых внебольничных инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, а также ряда кишечных инфекций (шигеллез, сальмонеллез, бруцеллез, токсоплазмоз).

Побочные эффекты – тошнота, рвота, тяжелые реакции со стороны кожи (крапивница, синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла). Требуется корректировка дозы при почечной недостаточности.

ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ОИТР

Нозологическая структура НИ в ОИТР:

- Инфекции дыхательных путей – тяжелые пневмонии, в том числе нозокомиальные и пневмонии, связанные с проведением ИВЛ;
- Нозокомиальный трахеобронхит;
- Инфекции мочевыводящих путей;
- Инфекции кровотока;
- Интраабдоминальные инфекции;
- Инфекции мягких тканей;
- Инфекции области хирургического вмешательства;
- Нозокомиальный синусит;
- Менингиты.

Признаки угрожающих жизни инфекций в ОИТР представлены на рис.13.

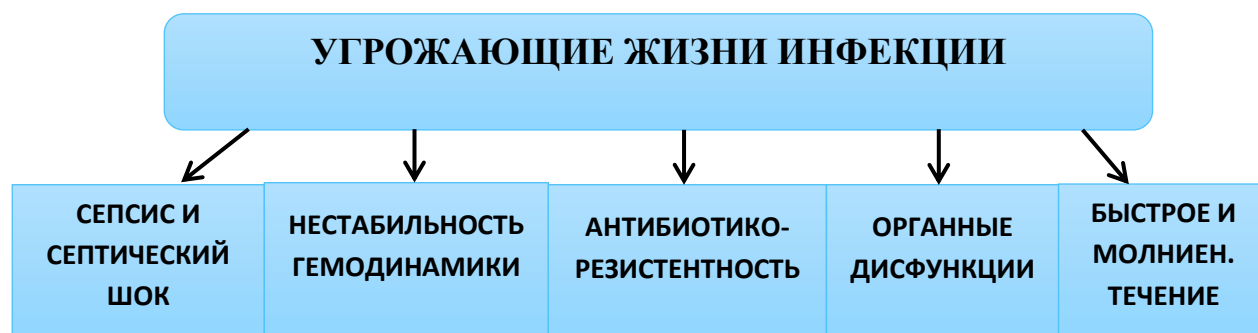


Рисунок 13 – Признаки угрожающих жизни инфекций

Рациональный подход к АБТ в ОИТР основывается на признании 2 основных положений (рис.14).

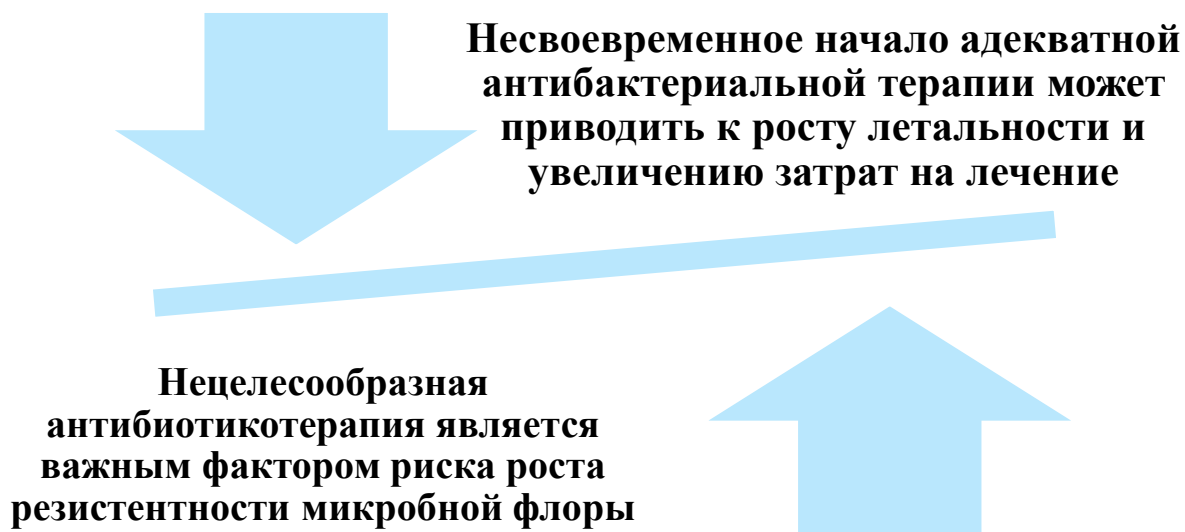


Рисунок 14 –Рациональный подход к антибактериальной терапии в ОИТР

Этапа проведения АБТ у пациентов ОИТР при угрожающих жизни инфекциях представлены на рисунке 15.

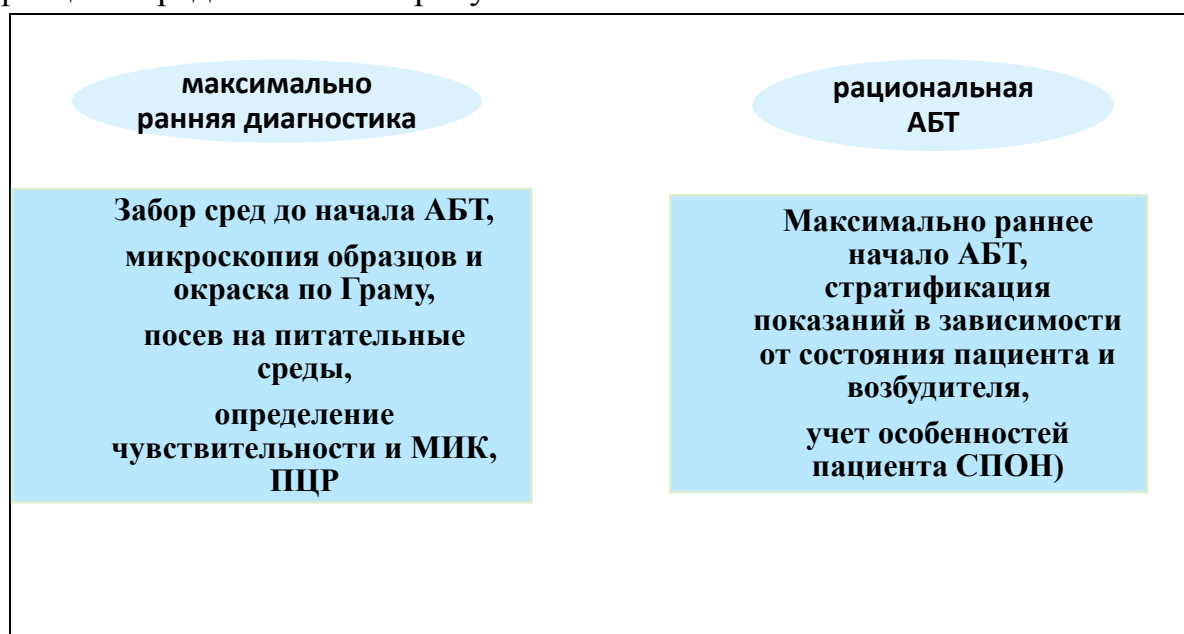
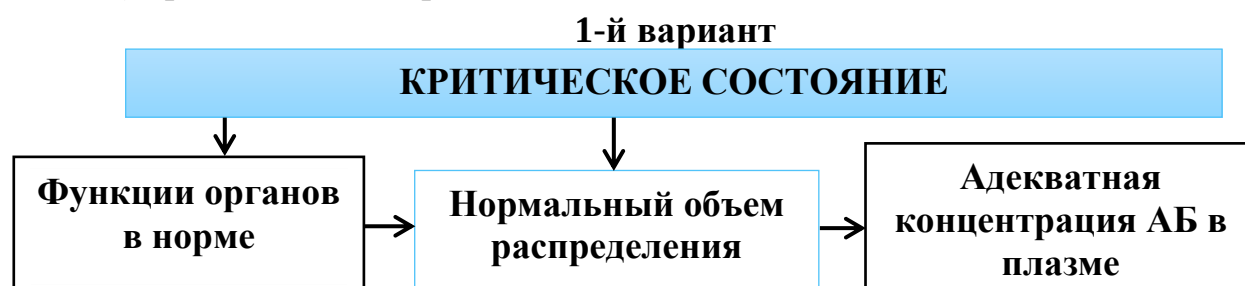


Рисунок 15 – Этапа проведения АБТ у пациентов ОИТР

Фармакокинетика и 3 варианта исходов использования антибиотиков при угрожающих жизни инфекциях у пациентов ОИТР (концентрация АБ в плазме) представлены на рис. 16.



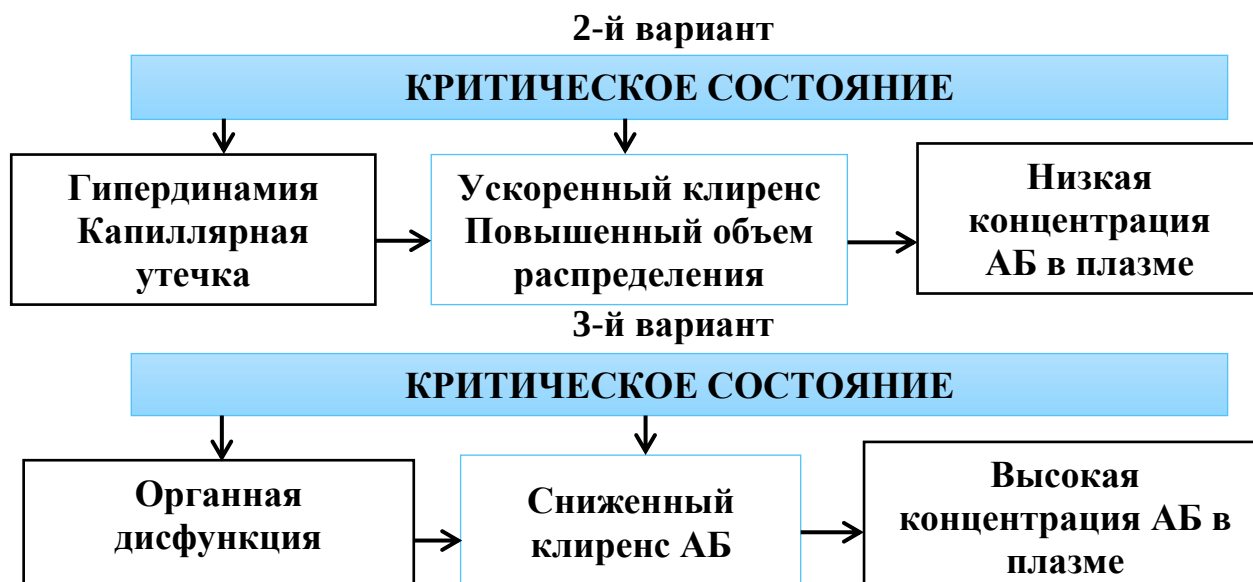


Рисунок 16 – Варианты исходов антибактериальной терапии у пациентов ОИТР

В Российских национальных рекомендациях «Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России» определены следующие **принципы рационального применения АБ в ОИТР**:

1. АБТ должна начинаться сразу же после диагностики инфекции, не дожидаясь результатов бактериологического исследования;
2. *Выбор стартового эмпирического режима должен основываться на учете вероятного спектра возбудителей, факторов риска резистентности, данных локального мониторинга антибиотикорезистентности;*
3. Через 48-72 часа после начала АБТ должна быть проведена *оценка эффективности данной терапии*, если положительный эффект отсутствует, то необходима её корректировка;
4. У пациентов ОИТР для оценки эффективности АБТ помимо клинических данных необходимо *использовать такие показатели как индекс оксигенации, СПОД, интегральные шкалы оценки состояния пациентов, из лабораторных показателей – СРБ и прокальцитонин.*
5. При отсутствии клинических признаков инфекции *не целесообразно* в послеоперационном периоде или при проведении ИВЛ профилактическое применение АБ;
6. *Основными путями введения АБ должны быть внутривенный, внутримышечный и оральный. Эндолимфатический, артериальный, внутрибрюшной, эндотрахеальный пути не имеют доказанных преимуществ.*

Данные исследования ЭРГИНИ (Россия, 2013г) по структуре НИ с наибольшей частотой встречаемости представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Этиологическая структура нозокомиальных инфекций

Грамотрицательные микробы/%		Грамположительные микробы/%	
Klebsiella pneumoniae	19,6	Staphylococcus aureus	11,3
Escherichia coli	12,2	Enterococcus faecalis	7,4
Acinetobacter baumannii	10,9	Staphylococci коагулазонегат.	5,1
Pseudomonas aeruginosa	7,1	Enterococcus faecium	3,2
Proteus mirabilis	4,5	Streptococcus spp.	2,9
Enterobacter spp.	1,9	Streptococcus pyogenes	1,3
Другие	2,6	Другие	1,6

ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ АБТ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ПРОБЛЕМНЫМИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

- метициллинрезистентными стафилококками (MRSA), «трудно поддающейся лечению» синегнойной палочкой, энтеробактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) и карбапенемрезистентными энтеробактериями.

1. Метициллинрезистентные стафилококки (MRSA) (название от АБ, которого использовали в качестве маркера устойчивости, в настоящее время это цефокситин) обладают особым механизмом устойчивости к бета-лактамным антибиотикам (дополнительный пенициллин-связывающий белок 2а (ПСБ2а), что делает лечение инфекций, вызванных ими, серьезной проблемой, связанной с формированием антибиотикорезистентности.

Факторами риска развития инфекций, вызванных MRSA, являются:

- Предшествующая (в теч. 3 мес.) госпитализация с выполнением хирургических вмешательств и инвазивных процедур;
- Применение АБ широкого спектра действия (фторхинолонов, цефалоспоринов III – IV поколений);
- Назальное носительство MRSA;
- Наличие внутрисосудистого катетера, в/венная наркомания;
- Наличие трофических язв и пролежней;
- Высокая распространенность MRSA в отделении.

Хотя метициллинрезистентные стафилококки и являются возбудителями преимущественно госпитальных инфекций (в ОИТР России более 60%), в настоящее время они все чаще стали причиной тяжелых внебольничных инфекций кожи и мягких тканей, деструктивных пневмоний.

Выбор анти-MRSA АБ определяется, прежде всего, локализацией очага инфекции (табл. 11).

Таблица 11 – Выбор АБ для лечения MRSA-инфекции по локализации очага

Антибиотик	АИ	ИКиМТ	ИАИ	НП	ВП	ИЦНС
Ванкомицин	+	+	+	+	-	+
Телаванцин	-	+	-	+	-	-
Далбаванцин	-	+	-	-	-	-
Линезолид	-	+	-	+	+	+
Тедизолин	-	+	-	-	-	-
Даптомицин	+	+	-	-	-	-
Тигециклин	-	+	+	-	+	-
Цефтаролин	-	+	-	-	+	-

Примечание. АИ – ангиогенные инфекции; ИКиМТ – инфекции кожи и мягких тканей; ИАИ – интраабдоминальные инфекции; НП – нозокомиальные пневмонии в.ч. и пневмонии у пациентов на ИВЛ; ВП – внебольничная пневмония, ИЦНС – инфекции ЦНС.

Гликопептидные АБ (ванкомицин, телаванцин и далбаванцин) рассматриваются как средства выбора для лечения инфекций, вызванных MRSA. Как серьезную альтернативу гликопептидам при лечении инфекций, вызванных MRSA, можно рассматривать группу оксазолидинонов, представленную линезолидом и тедизолидом. Они обладают достаточно высокой активностью и эффективностью в отношении всех стафилококков, в том числе и устойчивым к другим АБ и сниженной чувствительностью к гликопептидам. Даптомицин характеризуется уникальным механизмом антимикробного действия, что позволяет ему не иметь перекрёстную устойчивость с другими АБ. Высокой природной активностью против стафилококков, включая и MRSA, обладает и тигециклин, однако из-за своего широкого антимикробного спектра не может рассматриваться как АБ выбора при лечении MRSA-инфекции. Из группы бета-лактамов цефтаролин может рассматриваться как один из надежных и эффективных АБ (частота устойчивых к цефтаролину MRSA не более 5%).

2. «Трудно поддающаяся лечению» синегнойная палочка (*P.aeruginosa*) - грамотрицательный микроб, развивающий резистентность ко всем имеющимся АБ с формированием её и в процессе терапии.

Факторами риска развития инфекций, вызванных *P.aeruginosa*, являются:

- Длительность нахождения в ОИТР;
- ИВЛ >4 суток;
- Стернотомия;
- Наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
- Наличие уретрального катетера;
- Высокая распространенность *P.aeruginosa* в отделении.

АБ с антипсевдомонадной активностью представлены в табл.12.

Таблица 12 – Антибиотики с антипсевдомонадной активностью

Группы	Антибиотики
Карбапенемы	Меропенем Дорипенем Имипенем/циластатин
Цефалоспорины III-IV поколений	Цефтазидим, Цефепим
Защищенные бета-лактамы	Пиперациллин/тазобактам Цефаперазон/сульбактам Цефтазидим/авибактам Цефтолозан/тазобактам
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин Левифлоксацин
Аминогликозиды	Амикацин, Тобрамицин
Полимиксины	Полимиксин В, Колистин
Другие	Фосфомицин, Азтреонам

Для лечения инфекций, вызванных *P.aeruginosa*, используется комбинированная АБТ с включением двух-трех АБ (табл. 13).

Таблица 13 - Лечение инфекций, вызванных резистентной синегнойной палочкой (Рекомендации IDSA 2020)

Локализация	АБ выбора	Альтернативные АБ	Не рекомендуются
Неосложненный цистит	Цефтолазон/тазобактам, Цефтазидим/авибактам, Имипенем/циластатин/ релебактам, цефидерокол	Колистин (не полимиксин В)	Пероральный фосфомицин
Пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей	имипенем/циластатин/ релебактам, цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам, цефидерокол	Аминогликозиды (однократно, после оценки риска нефротоксичности)	Пероральный Фосфомицин
Другие инфекции	Цефтолазон/тазобактам, Цефтазидим/авибактам, Имипенем/циластатин/ релебактам, Аминогликозиды (однократно)	Цефидерокол, аминогликозиды	

3. Основное клиническое значение среди энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) (ESBL-E) играют бактерии рода *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *proteus*, *Providencia*, *morganella*. Частота распространения БЛРС среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* в ОИТР России составляет более 90%. Данные бактерии устойчивы не только к бета-лактамам, но и проявляют ассоциативную устойчивость к АБ других групп – фторхинолонам и аминогликозидам.

Факторами риска развития инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, являются:

- Предшествующая терапия цефалоспорином III поколения или фторхинолоном;
- Предшествующая (в теч. 3 месяцев) госпитализация;
- ИВЛ более 4 суток;
- Длительная госпитализация.

Рекомендации IDSA по лечению инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Лечение инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими энтеробактериями

Локализация	АБ выбора	Альтернативные АБ	Не рекомендуются
Неосложненный цистит	Нитрофурантоин, Тиметоприм/ сульфаметоксазол	Амоксициллин/ клавуланат, Аминогликозиды (однократно), Фосфомицин (перорально)	Фторхинолоны и карбапенемы (при наличии другой альтернативы), Доксициклин (низкая почечная экскреция)
Пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей	Эртапенем, имипенем/ циластатин, меропенем, Левифлоксацин, ципрофлоксацин, Тиметоприм/ сульфаметоксазол		Нитрофурантоин и пероральный Фосфомицин (недостат.концентр) Доксициклин (низкая почечная экскреция)
Другие инфекции	Карбапенемы	Фторхинолоны пероральные и Тиметоприм/ сульфаметоксазол (при	Нитрофурантоин и фосфомицин, Доксициклин, Амоксициллин/ клавуланат

		чувствительн. у гемодинамически стаб.пациентов, при контроле над очагом инфекции и без проблем с всасыванием из кишечника)	
--	--	--	--

4. Карбапенемарезистентные энтеробактерии (CRE) способны продуцировать карбапенемазы различных типов, что и обусловило их устойчивость не только к карбапенемовым АБ, но и к фторхинолонам, аминогликозидам, нередко сохраняя чувствительность к тигециклину, полимиксидам и фосфомицинам.

Факторы риска развития инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями:

- Предшествующее использование карбапенемов;
- Высокая распространенность карбапенемазопродуцирующих бактерий в конкретном отделении.

В связи с отсутствием исследований режимы АБТ инфекций, вызванных карбапенемапродуцирующими бактериями, практически отсутствуют. В Российских национальных клинических рекомендациях предлагается следующая схема АБТ (табл. 15).

Таблица 15 – Схема антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями

Возбудители	Рекомендуемая АБТ
Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Acinetobacter spp.	Меропенем или дорипенем+полимиксины или тигециклин; Цефтазидим-авибактам
	Полимиксины+тигециклин±аминогликозиды±фосфомицин Эртапенем±меронем; Цефтазидим-авибактам
	Карбапенемы; тигециклин; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; Фосфомицин; аминогликозид; Цефтазидим-авибактам+азтреонам

Рекомендации IDSA по лечению инфекций, вызванных карбапенемарезистентными энтеробактериями, представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Лечение инфекций, вызванных карбапенемарезистентными энтеробактериями (Рекомендации IDSA по лечению инфекций, вызванных карбапенемарезистентными энтеробактериями)

Локализация	АБ выбора	Альтернативные АБ	Не рекомендуются
Неосложненный цистит	Ципрофлоксацин, Левифлоксацин; Нитрофурантоин, Тиметоприм/ сульфаметоксазол; Аминогликозиды (однократно); Меропенем	Цефтазидим- авибактам; Меропенем- ваборбактам (н/р); Имипенем/ циластатин- релебактам (н/р); Колистин	Меропенем; Полимиксин
Пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей	Цефтазидим- авибактам; Имипенем/ циластатин- релебактам, Меропенем- ваборбактам, Цефидеракол (н/р); Меропенем (при чувст. к меропенему)	Аминогликозиды (1 раз/сут); Плазомицид (н/р)	Меропенем (при положительном тесте на карбапенемазы); Фосфомицин
Другие инфекции (при резистентности к эртапенему и меропенему)	Цефтазидим- авибактам; Меропенем- ваборбактам; Имипенем/циластатин- релебактам	Цефидерокол; Тигециклин (ИАИ); Эравациклин (ИАИ) (н/р)	Тигециклин и эравациклин (если не ИАИ)
Инфекции вне МВП (при наличии карбапенемазы)	Цефтазидин- авибактам; Меропенем- ваборбактам	Цефтазидин- авибактам;	Цефтазидин- авибактам; Азтреонам Цефидеракол

Примечание н/р – нет регистрации в Республике Беларусь

В Российских методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (2020 г.) приведена схема АБТ инфекций, вызванных нозокомиальными штаммами микроорганизмов, обладающих множественной устойчивостью к антибиотикам (табл.17).

Таблица 17 – Схемы антибактериальной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами

Инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами		
<i>Инфекции, вызванные MRSA</i>		
Антибиотик	Схема АБТ	Примечания
Ванкомицин	1,0 г х 2 р/сут в/в в течение 1 ч	Возможно увеличение дозы: нагрузочная 25-30 мг/кг, затем 15-20 мг/кг с интервалом 8-12 ч; Низкая активность в отношении MSSA
Линезолид	600 мг х 2 р/сут в/в	При бактериемии и инфекционном эндокардите не оптимально
Цефтаролина фосамил	600 мг х 2 р/сут в/в в течение 1 ч	При сепсисе и септическом шоке доза может быть увеличена до 600 мг х 3 р/сут
Даптомицин	6 мг/кг х 1р/сут в/в струйно в течение 2 мин или в/в инфузия в течение 30 мин	При бактериемии и бакэндокардите доза может быть увеличена до 8-12 мг/кг в сутки; Возможна комбинация с цефтаролином
Тигециклин	Нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг х 2 р/сут в течение 1 ч	Возможно применение в виде монотерапии при смешанных инфекциях, вызванных чувствительными к тигециклину микроорганизмами
Телаванцин	10 мг/кг х 1 р/сут в/в в течение 1 ч	
<i>Инфекции, вызванные ванкомицинрезистентными энтерококками (VRE)</i>		
Линезолид	600 мг х 2 р/сут в/в	При бактериемии и инфекционном эндокардите не оптимально
Тигециклин	Нагрузочная доза 100 мг в/в в течение	Возможно применение в виде монотерапии при смешанных

	1 ч, затем по 50 мг х 2 р/сут в течение 1 ч	инфекциях, вызванных чувствительными к тигециклину микроорганизмами
Даптомицин	10-12мг/кг х 1р/сут в/в струйно в течение 2 мин или в/в в течение 30 мин	Превышение дозы, рекомендованной в инструкции (консилиум)!!!
Телаванцин	10 мг/кг х 1 р/сут в/в в течение 1 ч	Может назначаться после определения чувствительности к препарату
Инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами		
<i>Инфекции, вызванные карбапенемрезистентными штаммами Enterobacterales (Klebsiella spp., Escherichia coli, Enterobacter spp. и др)</i>		
<i>Базовые препараты</i>		
Цефтазидим/авибактам	По 2,5 г х 3 р/сут в/в в виде 100 мл инфузии в теч. 2 ч	В зависимости от продукции карбапенемаз возможна как моно, так и комбинированная терапии
Цефтолозан/тазобактам	По 1,5 г х 3 р/сут в/в в течение 60 мин	Дозировка при нозокомиальной пневмонии 3 г х 3 р/сут в/в
Тигециклин	Нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг х 2 р/сут в течение 1 ч	Возможна комбинация с карбапенемами; при сепсисе и септическом шоке нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг х 2 р/сут
Меропенем	2 г в/в инфузия в течение 3 ч х 3 р/сут (перед первой инф. нагрузочная доза – 2 г в/в болюсно)	Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки (консилиум)!!!
Дорипенем	По 1 г в течение 4 ч х 3 р/сут в/в (перед первой инфузией нагрузочн. доза 1 г в/в болюсно)	Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки (консилиум)!!!
Имипенем/циластатин	По 1 г х 4 р/сут	При инфекциях, вызванных Enterobacterales с чувствительностью и при увеличенной экспозиции
<i>Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами</i>		
Азтреонам	По 2 г х 3-4 р/сут в/в	При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующих металло-бета-лактамазы

Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут в/в, доза делится на 2 введения	
Амикацин	20-30 мг/кг/сут в/в в течение 30 мин	Превышение дозировки, указанной в инструкции (консилиум)!!!
Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 ч х 4 р/сут	При сепсисе и септич. шоке 6 г в/в инфузия в течение 1 ч х 4 р/сут под контролем Na крови и с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью (консилиум)!!!
Эртапенем	1 г х 1 р/сут в/в	Может быть добавлен к меропенему при инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы
Инфекции, вызванные карбапенемрезистентной P.aeruginosa (схема АБТ включает 2 и более приведенных ниже АБ)		
<i>Базовые препараты</i>		
Цефтолозан/тазобактам	По 1,5 г в/в х 3 р/сут в течение 60 мин	При лечении нозокомиальной пневмонии доза 3 г х 3 р/сут каждые 8 ч в/в
Цефтазидим/авибактам	По 2,5 г в/в х 3 р/сут в 100 мл инфузии в теч.120 мин	При наличии чувствительности возможно проведение монотерапии
Меропенем	По 2 г в/в в течение 3 ч х 3 р/сут (в первые сутки перед первой инфузией нагрузочная доза – 2 г в/в болюсно)	Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки (консилиум)!!!
Дорипенем	По 1 г в течение 4 ч х 3 р/сут в/в (в первые сутки перед первой инфузией нагрузочная доза 1 г в/в болюсно)	Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки (консилиум)!!!
Имипенем/циластатин	По 1 г х 4 р/сут в/в	При инфекциях, вызванных P.aeruginosa с чувствительностью и при увеличенной экспозиции

<i>Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами</i>		
Фосфомицин	4 г х 4 р/сут в/в инфузия в течение 1 ч	При сепсисе и септическом шоке 6 г в/в инфузия в течение 1 ч х 4 р/сут (контр. На крови) и с осторожностью у пациентов с ССН (консилиум)!!!
Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут в/в, доза делится на 2 введения	
Азтреонам	По 2 г х 6 р/сут в/в	При инфекциях, вызванных <i>P.aeruginosa</i> , продуцирующих карбапенемазы. Превышение макс. сут. дозы в первые сутки (консилиум)!!!
Амикацин	20-30 мг/кг/сут в/в в течение 30 мин	Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки (консилиум)!!!
Инфекции, вызванные карбапенемрезистентной <i>Acinetobacter spp.</i>		
<i>Базовые препараты</i>		
Меропенем	По 2 г в/в в теч. 3 ч х 3 р/сут (в первые сутки перед введением первой инфузии нагрузочная доза – 2 г в/в болюсно)	Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки (консилиум)!!!
Дорипенем	По 1 г в течение 4 ч х 3 р/сут в/в (в первые сутки перед первой инфузией нагрузочная доза 1 г в/в болюсно)	Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки (консилиум)!!!
Имипенем/циластатин	По 1 г х 4 р/сут	При инфекциях, вызванных <i>Acinetobacter spp.</i> с чувствительностью и при увеличенной экспозиции
Тигециклин	Нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг х 2 р/сут в течение 1 ч	Возможна комбинация с карбапенемами. При сепсисе и септическом шоке нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг х 2 р/сут Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки (консилиум)!!!

Цефепим/ сульбактам	По 2 г (по сульбактаму) х 2 р/сут в/в	Только в составе комбинированной терапии
Ампициллин / сульбактам	По 1 г (по сульбактаму) х 4 р/сут в/в	Только в составе комбинированной терапии
<i>Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами</i>		
Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут в/в, доза делится на 2 введения	
Ко- тримоксазол	160 мг (по триметоприму) х 2 р/сут в/в в теч. 1,5-2 ч	При сепсисе и септическом шоке применение не оптимально
Тобрамицин	3-5 мг/кг х 1 р/сут в/в	
Амикацин	20-30 мг/кг/сут в/в в течение 30 мин	Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки (консилиум)!!!

Согласно приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.12.2015 года № 1301 рекомендуется следующая схема эмпирической и этиотропной терапии внутрибольничного сепсиса в зависимости от локализации предполагаемого первичного очага инфекции (табл. 18) и выделенного возбудителя (табл.19).

Таблица 18 – Схема эмпирической антибактериальной терапии сепсиса в зависимости от локализации предполагаемого первичного очага инфекции

Предполагаемый источник сепсиса	Эмпирическая терапия
Неизвестный	Антисинегнойные карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) + линезолид или ванкомицин или даптомицин; Цефоперазон/сульбактам + линезолид или ванкомицин или тейкопланин или даптомицин ± колистин
Катетер- ассоциированная инфекция кровотока	Даптомицин ±антисинегнойные карбапенемы; Линезолид ± антисинегнойные карбапенемы; Ванкомицин ±антисинегнойные карбапенемы; Тейкопланин + антисинегнойные карбапенемы ± колистин

Ранняя ВАП (≤ 4 дней)	Цефалоспорины III – IV поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим); Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин); Ингибитор-защищенные бета-лактамы (амоксциллин/клавуланат); Карбапенемы без синегнойной активности (эртапенем)
Поздняя ВАП (≥ 5 дней)	Антисинегнойные карбапенемы $\pm$ линезолид или ванкомицин; Цефоперазон/сульбактам $\pm$ линезолид или ванкомицин $\pm$ колистин
Интраабдоминальные инфекции и инфекции малого таза	Антисинегнойные карбапенемы $\pm$ линезолид или тейкопланин или ванкомицин; Цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам $\pm$ линезолид или ванкомицин или тейкопланин или ванкомицин $\pm$ колистин
Инфекции мочевыводящих путей (в т. ч. с использованием мочевых катетеров)	Антисинегнойные карбапенемы $\pm$ аминогликозиды II-III поколения; Цефоперазон/сульбактам + аминогликозиды II-III поколения $\pm$ колистин
Инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов	Линезолид или даптомицин или тейкопланин или ванкомицин + антисинегнойные карбапенемы; Линезолид или даптомицин или тейкопланин или ванкомицин + цефоперазон/сульбактам; Тигециклин
Инфекции ЦНС (гнойный менингит, абсцесс мозга и т.д.) после хирургических вмешательств	Антисинегнойные карбапенемы $\pm$ линезолид или ванкомицин; Цефоперазон/сульбактам + линезолид или ванкомицин $\pm$ колистин

Таблица 19 – Оптимальная этиотропная терапия внутрибольничного сепсиса в зависимости от выделенного возбудителя

Микроорганизмы	Антибиотики этиотропной терапии
БЛРС – <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P.mirabilis</i>	Цефалоспорины III-IV поколений без антисинегнойной активности; Пиперациллин/тазобактам или Цефоперазон/сульбактам; Фторхинолоны II-III поколений
БЛРС+ <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P.mirabilis</i>	Карбапенемы без антисинегнойной активности (эртапенем); Цефоперазон/сульбактам; Тигециклин; Колистин
<i>Enterobacter spp</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Providencia spp.</i> , <i>Morganella spp.</i>	Карбапенемы; Цефоперазон/сульбактам; Тигециклин; Колистин
<i>P.aeruginosa</i>	Карбапенемы с антисинегнойной активностью + колистин или Ципрофлоксацин/ Левифлоксацин +колистин (в случае чувствительных только к колистину изолятов); Карбапенемы с антисинегнойной активностью; Цефалоспорины III-IV поколений с антисинегной активностью ± аминогликозиды II-III поколений; Ципрофлоксацин/левофлоксацин ± аминогликозиды II-III поколений
<i>Acinetobacter spp.</i>	Карбапенемы с антисинегнойной активностью + сульбактам; Цефоперазон/сульбактам ± аминогликозиды II-III поколений; Ампициллин/сульбактам ±

	аминогликозиды II-III поколений; Карбапенемы с антисинегнойной активностью ± аминогликозиды II-III поколений; Тигециклин; Колистин + карбапенемы с антисинегнойной активностью (в случае чувствительных только к колистину); Колистин + цефоперазон/сульбактам (в случае чувствительных только к колистину изолятов)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ко-тримоксазол; Тикарциллин/клавуланат; Тигециклин
Метициллин-чувствительный <i>S.aureus</i> (MSSA)	Оксациллин + аминогликозиды II-III поколений; Ингибитор-защищенные пенициллины ± аминогликозиды II-III поколений; Линкозамиды; Тигециклин
Метициллин-резистентный <i>S.aureus</i> (MRSA)	Линезолид; Даптомицин; Тигециклин; Ванкомицин; Тейкопланин
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ампициллин + гентамицин; Ванкомицин + гентамицин; Тейкопланин; Линезолид
<i>Enterococcus faecium</i>	Ванкомицин + гентамицин; Линезолид; Даптомицин; Тигециклин
Анаэробы	Метронидазол; Карбапенемы; Моксифлоксацин; Клиндамицин; Ингибитор-защищенные бета-лактамы

Сформулированы **общие принципы АБТ** у пациентов ОИТР:

1. Не использовать профилактическую АБТ (для предотвращения развития инфекций - у пациентов на ИВЛ, интубированных и трахеостомированных, при наличии мочевого и/или центрального венозного катетера, при дренировании плевральной полости, при ушибе легких, при асептическом панкреонекрозе, у большинства пациентов с открытыми ранами, при закрытой ЧМТ, при бессимптомной бактериурии, исключение - периоперационная антибиотикопрофилактика).
 2. Провести детальный сбор анамнеза (с обязательным выяснением сроков и предшествующей АБТ).
 3. Признать приоритетным и первоочередным хирургическое удаление очагов инфекции.
 4. Отдать предпочтение местному лечению (пролежни, трофические язвы, циститы и др.).
 5. Уточнить микроорганизм, с наибольшей вероятностью вызывающий инфекцию (происхождение, антибиотикограмма и т.д.).
 6. Уточнить микробиологический пейзаж отделения.
 7. Определить очаг и входные ворота инфекции с целью проведения своевременного хирургического вмешательства.
 8. Взять микробиологические посевы – один обязательный венепункцией.
 9. Начать смену АБТ по данным антибиотикограмм.
 10. При потере эффекта АБТ – заподозрить суперинфекцию.
 11. Избегать полипрагмазию и возможность назначения АБ по симптомам воспаления.
 12. Не упускать время. Отсрочка – жизнь пациента при угрожающих жизни инфекциях (сепсис).
 13. Выбирать адекватную дозу и режим дозирования АБ.
 14. Проводить мониторинг плазменной концентрации антибиотика.
 15. Учитывать клинику - окончательный критерий эффективности.
 16. По возможности сокращать длительность курса АБТ.
- Различают 3 типа антибактериальной терапии (рис.17).

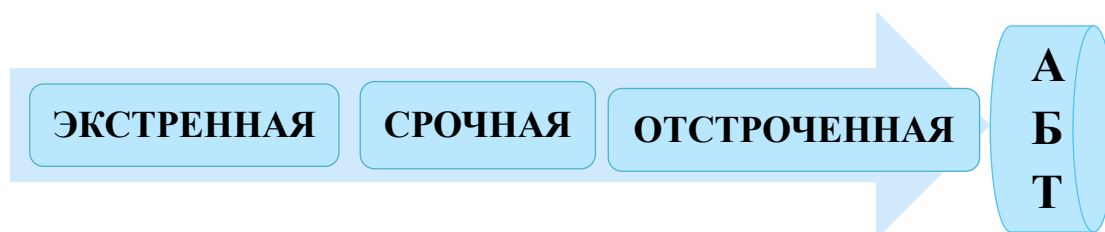


Рисунок 17 – Типы антибактериальной терапии

Основные характеристики типов АБТ представлены в табл. 20.

Таблица 20 – Основные характеристики типов антибактериальной терапии

Тип АБТ	Время	Характер	Примечания
Экстренная	В теч. 1 ч после установки диагноза	Эмпирическая, деэскалационная	АБ широкого спектра (бета-лактамы). Непосредственная угроза жизни
Срочная	6-8 часов	Эмпирическая, забор образцов, окраска по Граму	АБ широкого спектра. Возможная угроза жизни
Отстроченная	8-24 часа	Полное обследование, окраска по Граму, Прямая увствительность	АБ по прогнозируемому или известному возбудителю

ОБОСНОВАНИЕ НАЧАЛА, ПРЕКРАЩЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В качестве лабораторного критерия начала АБТ может быть уровень прокальцитонина (исключая ситуации, требующие экстренного назначения АБ - септический шок, гнойный менингит) (рис. 18).

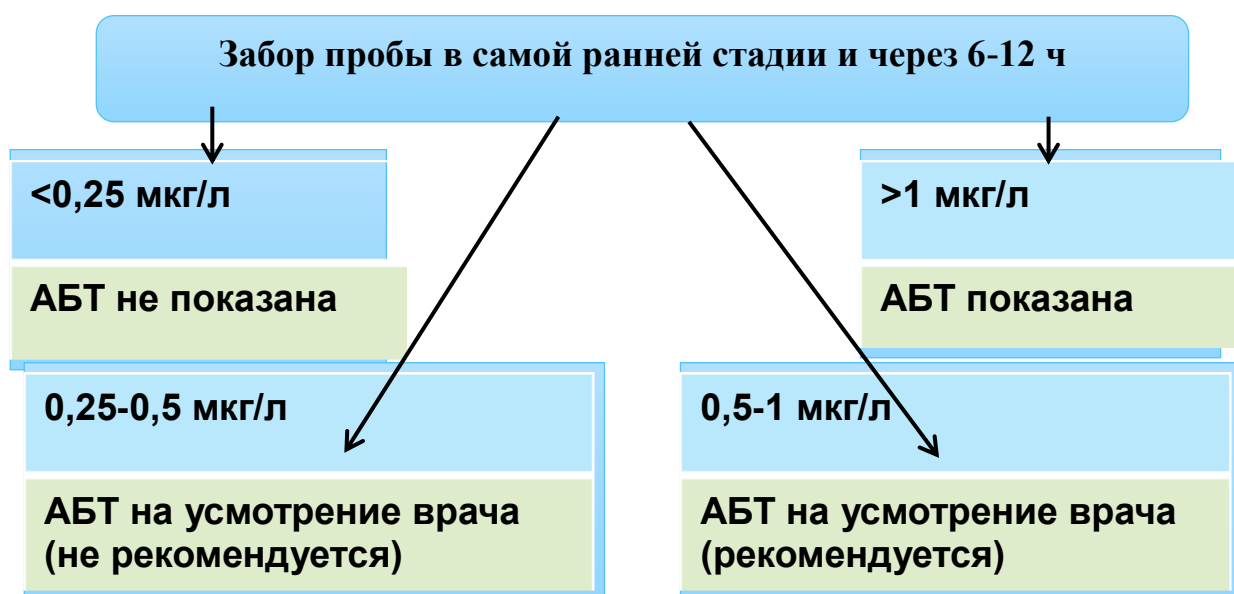


Рисунок 18 – Начало антибактериальной терапии в зависимости от уровня прокальцитонина

АБТ проводится до достижения стойких положительных изменений в состоянии пациента и исчезновении признаков инфекции, однако абсолютные критерии для ее прекращения не существуют. Выделяют 2 группы **критериев прекращения АБТ**:

✓ **Общеклинические признаки** (нормализация температуры ($<37,5^{\circ}\text{C}$), положительная динамика основных симптомов инфекции, отсутствие органных дисфункций, связанных с инфекцией и т.д.);

✓ **Лабораторные маркеры** – снижение лейкоцитоза, нейтрофилеза, уменьшение сдвига лейкоцитарной формулы влево, эрадикация возбудителей из крови или других стерильных локусов, уменьшение количества бактерий в нестерильном локусе.

Сохранение отдельных признаков инфекции (субфебрильная температура, умеренный лейкоцитоз без сдвига, повышение СОЭ, небольшое количество гнойного трахеального секрета, наличие дренажей в брюшной полости или катетера в мочевых путях, остаточная инфильтрация на рентгенограмме, персистирование первоначального возбудителя в малом количестве (10^2 - 10^3 КОЕ/мл) в нестерильном локусе (трахеальный аспират, отделяемое из раны, моча) или выделение нового микроорганизма при отсутствии клинических признаков инфекции не является безусловным обоснованием продолжения АБТ.

Разработаны лабораторные критерии (уровень прокальцитонина) прекращения АБТ, представленные на рисунке 19.

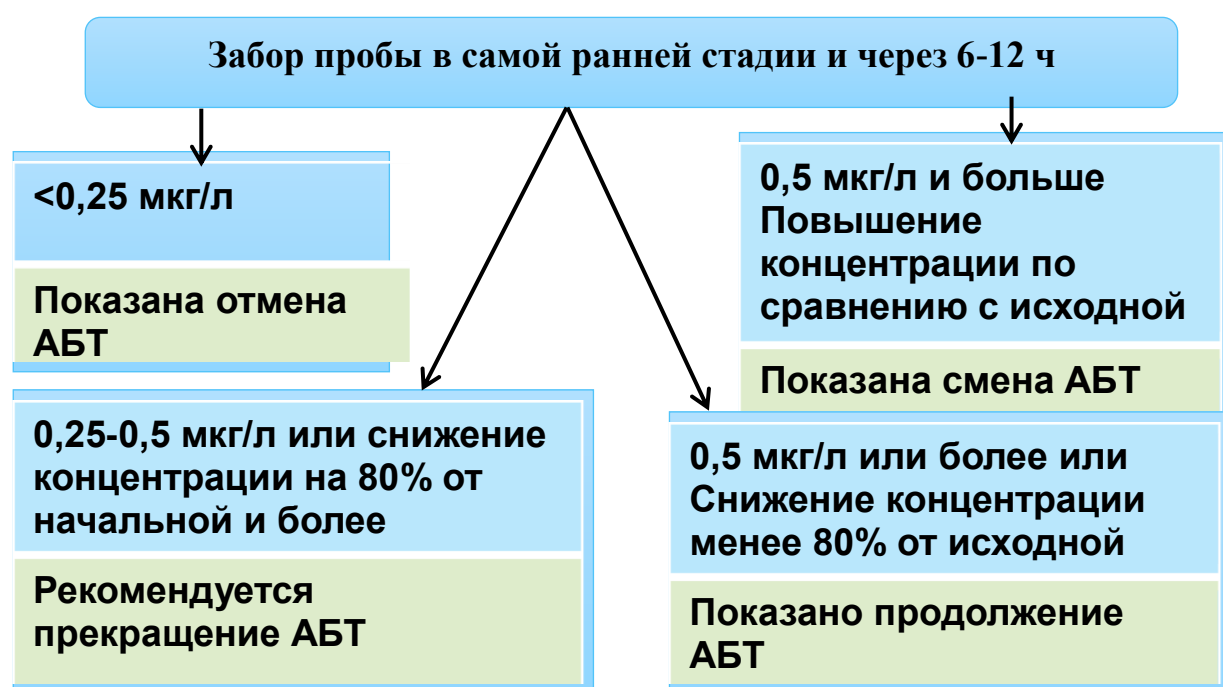


Рисунок 19 – Прокальцитонин как лабораторный критерий прекращения антибактериальной терапии

Продолжительность антибактериальной терапии у пациентов ОИТР в зависимости от локализации очага представлена в табл. 21.

Таблица 21 – Продолжительность антибактериальной терапии в зависимости от локализации очага инфекции

Локализация инфекции	Длительность АБТ
Внебольничная пневмония, вызванная <i>S.pneumoniae</i>	8 дней
Вентилятор-ассоциированная пневмония	8 дней
Вентилятор-ассоциированные пневмонии на фоне иммуносупрессии	14 дней
Пневмонии, вызванные <i>Legionella pneumoniae</i>	21 день
Деструктивная (некротическая) пневмония	≥28 дней
Внебольничный перитонит	<8 дней
Послеоперационный перитонит	14 дней
Менингококцемия	<8 дней
Менингит, вызванный <i>S.pneumoniae</i>	10-14 дней
Менингит, вызванный <i>L.monocytogens</i>	21 день
Послеоперационный менингит, вызванный <i>S.aureus</i> или <i>P.aeruginosa</i>	21 день
Послеоперационный менингит, вызванный <i>S.epidermidis</i> или <i>Enterobacteriaceae</i>	14 дней
Абсцесс мозга	≥28 дней
Катетер-обусловленные неосложненные инфекции (бактериемия), вызванные <i>S.epidermidis</i> или <i>Enterobacteriaceae</i>	<8 дней
Катетер-обусловленные неосложненные инфекции (бактериемия), вызванные <i>S.aureus</i> , <i>Candida spp.</i>	14 дней
Катетер-обусловленные осложненные инфекции (бактериемия), вызванные <i>S.aureus</i>	≥28 дней

Клиническая эффективность АБТ может быть оценена как:

Выздоровление – полное исчезновение всех исходных симптомов и признаков заболевания; улучшение состояния, но без полного исчезновения симптомов и признаков заболевания при отсутствии необходимости дополнительной АБТ.

Отсутствие эффекта – отсутствие динамики на фоне терапии, потребность в назначении дополнительной или другой АБТ.

Рецидив – выздоровление или улучшение состояния к концу лечения с последующим ухудшением или повторным появлением инфекции.

Невозможно оценить – при прекращении лечения по любой причине меньше, чем через 48 ч от начала лечения или при прогрессировании другого патологического состояния.

Причины **неэффективной антибактериальной терапии**:

1. Неадекватный выбор АБ с позиций фармакодинамики и кинетики.
2. Несоблюдение режима дозирования препаратов (способ введения, доза, интервал между введениями).
3. Позднее начало адекватной антимикробной терапии.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.07.2021 года №900 «Об утверждении Рекомендаций (временных) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 и признании утратившими силу отдельных приказов Министерства здравоохранения или их структурных элементов»:

10.1. При лечении пациентов со среднетяжелой или тяжелой степенью тяжести пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19, в стационарных условиях, с учетом сопутствующих заболеваний, могут назначаться антибактериальные лекарственные средства - только при невозможности исключить бактериальный компонент пневмонии на основании клинических и лабораторных данных.

10.2. Медицинская помощь пациентам с бактериальной пневмонией оказывается в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения пневмоний, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 июля 2012 г. № 768. Учитывая превалирующее значение *K.pneumoniae* в развитии осложнений у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии и реанимации или находящихся в больничной организации здравоохранения >5 суток и получающих респираторную поддержку (инсуфляция кислорода, высокопоточная вентиляция), оптимальными схемами стартовой АБТ при подозрении на развитие бактериальной пневмонии являются:

- ✓ карбапенем (меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин) + колистиметат натрия или
- ✓ карбапенем (меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин) + тигециклин или
- ✓ двойная терапия карбапенемами (меропенем или дорипенем в сочетании с эртапенемом, используется только в случае панрезистентной клебсиеллезной инфекции, нечувствительной ни к одному из резервных

антибактериальных лекарственных средств - колистиметату натрия и тигециклину).

- ✓ При подозрении на полирезистентную грамположительную флору к вышеуказанным схемам (кроме схем, содержащих тигециклин) могут быть добавлены оксазолидиноны (линезолид) или гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин).

Всем пациентам, которым назначено антибактериальное лечение, выполняется бактериологическое исследование мокроты и крови. После получения результатов бактериологического исследования проводится деэскалация схемы антибактериальной терапии на основании выделенного микроорганизма и результатов исследования его чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам.

Решение о продолжении или отмене антибиотикотерапии принимается с учетом определения прокальцитонина крови ($< 0,5$ нг/мл - низкий риск бактериальной инфекции, системная инфекция маловероятна; от $0,5$ до 2 нг/мл - есть риск бактериальной инфекции; для уточнения диагноза повторить измерение в течение 6-24 часов; > 2 нг/мл - высокий риск бактериальной инфекции (чувствительность 85%, специфичность 93%. При уровне прокальцитонина крови $>0,25$ и $<0,5$ нг/мл вопрос о назначении антибиотиков следует решать индивидуально; при $<0,25$ нг/мл лечение антибиотиками должно быть прекращено), а также другими данными клинико-диагностических и лабораторных исследований.

В Российских Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) указывается, что у отдельных категорий пациентов (недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ) целесообразно эмпирическое назначение препаратов, обладающих антистафилококковой активностью (цефтаролина фосамил, линезолид, ванкомицин) в комбинации с азитромицином в/в или кларитромицином в/в, или респираторным фторхинолоном в/в.

В случае клинической неэффективности АБТ, развитии нозокомиальных осложнений, выбор режима АБТ необходимо осуществлять:

- ✓ на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей.
- ✓ с учетом анализа предшествующей АБТ.
- ✓ с учетом результатов микробиологической диагностики: пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Рекомендаций (временных) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 и признании утратившими силу отдельных приказов Министерства здравоохранения или их структурных элементов [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 21 июля 2021 г., № 900. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=331114. – Дата доступа: 04.01.2022.
2. О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 29 дек. 2015 г., № 1301. – Режим доступа: <https://normativka.by/lib/document/75168>.
3. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи : Российские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. – М.: Издательство «Перо», 2018. – 156 с.
4. Гельфанд, Б.Р. Абдоминальная хирургическая инфекция : Российские национальные рекомендации / Б.Р. Гельфанд, А.И. Кириенко, Н.Н. Хачатрян. – М., 2018. – 168 с.
5. Илюкевич, Г.В. Антимикробная химиотерапия в хирургии / Г.В. Илюкевич. – Мн.: Бел. Навука. – 2003. – 150 с.
6. Заболотских, И.Б. Интенсивная терапия : национальное руководство / под ред. И.Б. Заболотских, Д.Н. Проценко. // в 2 т. – 2-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – Т.2.- 1136 с.
7. Козлов, С.Н. Современная антимикробная химиотерапия : руководство для врачей / С.Н. Козлов, Р.С. Козлов. – 3-е изд. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2017. – 400 с.
8. Основы интенсивной терапии и анестезиологии в схемах и таблицах : учебное пособие / под ред. М.Ю. Кирова, В.В. Кузькова. – 5-е изд., перераб. и доп. – Архангельск : Северный государственный медицинский университет. – 2018. – 256 с.
9. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. — 4-е изд., доп. и перераб. — Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. — 408 с.

Учебное издание

Илюкевич Георгий Владимирович

**АНТИБИОТИКИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ УГРОЖАЮЩИХ ЖИЗНИ
ИНФЕКЦИЙ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 23.11.2021. Формат 60х84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,81. Уч.- изд. л. 3,01. Тираж 70. Заказ 8.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Г.В. ИЛЮКЕВИЧ

**АНТИБИОТИКИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
УГРОЖАЮЩИХ ЖИЗНИ ИНФЕКЦИЙ**

Минск, БелМАПО
2023

ISBN 978-985-584-661-2

