

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Белорусская медицинская академия
последипломного образования
Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Г.В. Илюкевич В.М. Смирнов

**ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ
ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ
ИНФЕКЦИЙ**

Минск БелМАПО
2012

УДК 616.9-036.17-085.33(075.9)

ББК 55.14я73

И 49

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 4 от 20.04.2012 г.

Авторы:

Г.В. Илюкевич, В.М. Смирнов

Рецензенты:

кафедра анестезиологии и реаниматологии БГМУ
зав. отделом анестезиологии и реаниматологии РНПЦ трансплантации орга-
нов и тканей к.м.н. А.М. Дзядзько

Илюкевич Г.В.

И 49

Эмпирическая антибактериальная терапия тяжелых внебольнич-
ных инфекций: учеб-метод. пособие /Г.В. Илюкевич, В.М. Смирнов. –
Минск: БелМАПО, 2012. – 17с.

ISBN 978-985-499-583-0

В пособии для врачей изложены современные принципы и схемы эмпириче-
ской антибактериальной терапии тяжелых внебольничных инфекций. В зависимо-
сти от типа оперативных вмешательств определен вид периоперационной антибио-
тикопрофилактики. Даны рекомендации по выбору антимикробных средств для ле-
чения отдельных нозологических форм внебольничных инфекций с учетом их ус-
тойчивости к бета-лактамазам. Описана фармакодинамика, спектр антимикробной
активности и показания к применению современного антибиотика из группы кар-
бапенемовэртапенема.

Пособие предназначено для врачей анестезиологов - реаниматологов и хи-
рургов.

УДК 616.9-036.17-085.33(075.9)

ББК 55.14я73

ISBN 978-985-499-583-0

© Илюкевич Г.В., Смирнов В.М., 2012

© Оформление БелМАПО, 2012

Несмотря на значительные достижения современной медицины, проблема лечения инфекционных заболеваний, в том числе вызванных оппортунистической флорой, остается актуальной. Основой лечения внебольничных инфекций остается эмпирический характер антибактериальной терапии, основанный на данных разнообразных микробиологических мониторинговых исследований. От грамотного решения врача в выборе средств и методов стартовой терапии зависит, удастся ли остановить инфекционный процесс на начальной фазе его развития или же допустить его прогрессирование. Эмпирическое назначение антибактериальных лекарственных средств подразумевает их использование для антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии инфекций и направлено на ослабление или прекращение жизнедеятельности возбудителя.

Антибиотикопрофилактика

На развитие послеоперационных гнойных осложнений влияет ряд факторов: состояние иммунитета, характер предоперационной подготовки, техника выполнения операции, операционная травма тканей, кровопотеря. В то же время одним из основных факторов, влияющим на развитие данного процесса, является степень микробной обсемененности операционной раны и вирулентность микробной флоры. Становится очевидным и необходимым профилактическое (упреждающее) создание концентрации антибактериальных лекарственных средств в крови, лимфе, тканях и биологических жидкостях организма.

Под профилактическим (периоперационным) назначением антибиотиков понимают их предоперационное введение пациенту до микробной контаминации операционной раны или развития раневой инфекции, а также при наличии признаков контаминации и инфекции, когда первичным методом лечения является хирургическое вмешательство, с целью снижения риска развития послеоперационных гнойных осложнений, уменьшения стоимости и продолжительности лечения пациентов в стационаре. Другими словами, антибиотикопрофилактика подразумевает назначение антибактериального средства *при отсутствии активного инфекционного процесса и высоком риске развития инфекции* с целью предупреждения ее развития.

Выделены три типа оперативных вмешательств и соответствующие им виды ран и операций, и в зависимости от них определена периоперационная антибиотикопрофилактика (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.06.2011 года №615 «Об утверждении клинического протокола анестезиологического обеспечения»).

1. **Чистые хирургические операции, при которых не предполагается бактериальная контаминация тканей или использование имплантатов.** В эту группу включаются:

- нетравматичные плановые операции без признаков воспаления, которые не затрагивают ротоглотку, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт или мочеполовую систему, а также ортопедические операции,
- первично закрытые раны (мастэктомия, струмэктомия, грыжесечение, флебэктомия, операции на мошонке, щитовидной железе, пластические операции), выполненные без дефектов хирургической техники и короткой продолжительности. При данных типах оперативных вмешательств и видах ран *периоперационная антибиотикопрофилактика не показана.*

2. **Операции, в ходе которых рассекаются неинфицированные ткани, не вскрываются полые органы и не обнаруживаются признаки воспаления или инфекции, а также чистые хирургические операции с использованием имплантатов.**

Сюда входят:

- экстренные операции, выполненные при отсутствии проявлений инфекции и без нарушений правил асептики;
- плановые операции на пищеварительном тракте или дыхательных путях, гинекологические вмешательства, урологические и пульмонологические – без признаков сопутствующей инфекции (ларингэктомия, аппендэктомия, холецистэктомия, трансуретральная простатэктомия), тупые травмы;
- любые операции имплантации сосудистых протезов и протезов суставов, нейрохирургические и кардиохирургические операции, операции на молочной железе.

Периоперационная антибиотикопрофилактика включает назначение следующих антимикробных средств:

Цефазолин* 2,0 г внутривенно или

Цефутоксим* 1,5 г внутривенно или

Амоксициллин/клавулановая кислота* 1,2 г внутривенно.

3. **Хирургические вмешательства с высоким риском развития послеоперационных гнойных осложнений области хирургического вмешательства.** Сюда включены:

- проникающие ранения, операционные раны с признаками негнойного воспаления, при значительном забросе содержимого желудоч-

но-кишечного тракта, при наличии инфицированной мочи и желчи, операции на прямой кишке;

- операции на заведомо инфицированных органах и тканях, наличие сопутствующей (или предшествующей) инфекции, вовлечение ротоглотки, желчевыводящих или дыхательных путей, раны при перфорации органов желудочно-кишечного тракта;
- травматические раны с экссудативным нагноением, с выявленным септическим очагом, даже при отрицательных результатах бактериальных посевов, а также пролежни и инфицированные опухоли;
- операции трансплантации органов и тканей.

Периоперационная антибиотикопрофилактика:

Цефазолин* 2 г + **Метронидазол*** 0,5 г внутривенно или

Цефуроксим *1,5 г+ **Метронидазол*** 0,5 г внутривенно или

Амоксициллин/клавулановая кислота* 1,2 г внутривенно или

Эртапенем** 1,0 г внутривенно или

Ванкомицин*** 1,0 г внутривенно.

* - однократное внутривенное введение в разовой дозе за 30 мин до разреза обеспечивает адекватные концентрации в тканях в течение всего оперативного вмешательства. При длительности операции в 2 раза превышающей период полувыведения антибиотика вводится повторная доза антимикробного препарата. Проведение профилактической антибиотикотерапии в послеоперационном периоде не показано.

** - внутривенно в разовой дозе за 1 час до разреза в течение 30 минут (преимущественное использование при оперативных вмешательствах по поводу перфорации внутренних органов, на дыхательных путях и при трансплантации органов и тканей).

*** - в стационарах с высокой частотой метициллинрезистентных стафилококков (MRSA).

Антибиотикотерапия

Внебольничные инфекции встречаются в повседневной практике врачей большинства специальностей и являются наиболее частым показанием для назначения антибактериальных средств.

Исходя из общих принципов антибактериальной терапии, набор антибиотиков для лечения внебольничных инфекций должен основываться на учете следующих факторов:

- уровень природной активности антибиотиков в отношении наиболее вероятных возбудителей и распространение среди них приобретенной устойчивости;
- фармакологические, фармакодинамические и токсикологические свойства препаратов;
- наличие антибиотиков подтвержденной клинической эффективности;
- стоимость лечения;
- возможное влияние широкого применения антибиотиков на распространение резистентности.

Схема выбора антибактериального препарата для лечения тяжелых инфекций представлена на рисунке.

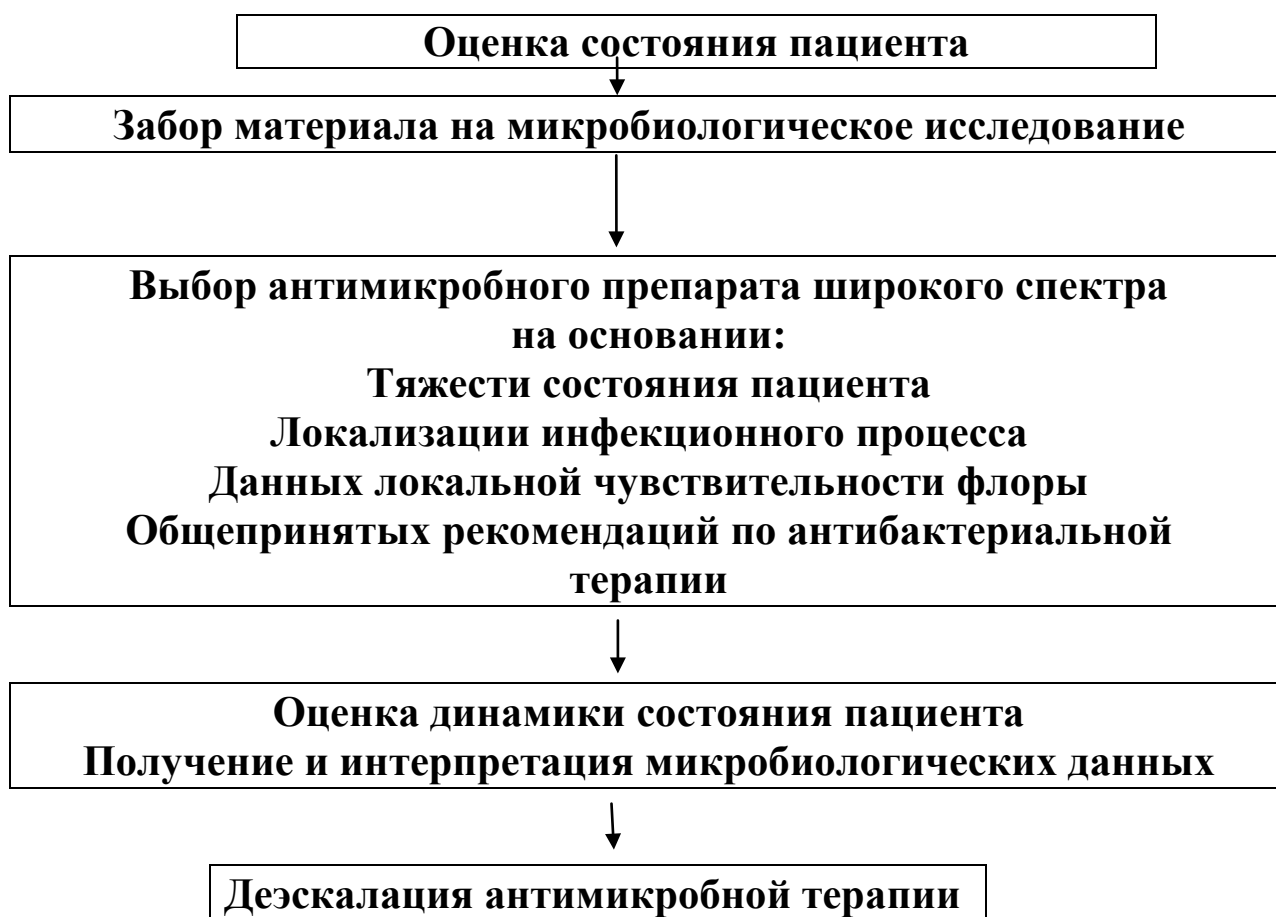


Схема выбора антибактериального препарата для лечения тяжелых инфекций

Правильная врачебная тактика обуславливает возможность борьбы с внебольничной условно-патогенной микрофлорой, тогда как ее недостаточная эффективность приводит к пролонгации пребывания больного в стационаре

и, соответственно, повышает риск присоединения внутригоспитальных патогенов, возможности борьбы с которыми более ограничены. Именно неадекватная антибиотикотерапия является неблагоприятным прогностическим фактором и достоверно увеличивает вероятность неблагоприятного исхода инфекции. Таким образом, эффективная стартовая антибиотикотерапия — это чрезвычайно важный фактор, от которого во многом зависит исход болезни.

Проблема лечения тяжелой внебольничной инфекции всегда несет в себе высокую вероятность неадекватной стартовой антибиотикотерапии. Проблема осложняется тем, что результаты микробиологического исследования, предпринятого даже на самых ранних этапах заболевания, могут быть реально получены не ранее чем через 24-72 часа. Задержка с назначением антибактериальной терапии — основного компонента лечения инфекций, не может быть объяснена ожиданием данных микробиологического исследования.

Исходя из вышесказанного, начальная антибиотикотерапия тяжелых внебольничных инфекций носит характер эмпирической. Основные подходы для проведения подобной терапии:

1. Эмпирическая терапия должна проводиться в режиме монотерапии препаратом, обладающим широким спектром антибактериального действия или комбинацией препаратов, позволяющей максимально расширить антибактериальный спектр;
2. Для выбора адекватной терапии необходимо использовать данные локального микробиологического мониторинга и чувствительности флоры;
3. Выбор антибактериальных препаратов должен быть основан на определенных данных о пациенте, а именно локализации инфекции (указание на определенных спектр возбудителей), тяжести инфекции (количество возбудителей), возможности хирургической санации очага инфекции, прогноза развития и исхода инфекции, характере предшествующей антибактериальной терапии (резистентность флоры).

Сложность выбора адекватной эмпирической терапии подтверждена данными различных исследователей. Так неадекватный выбор стартовой антибактериальной терапии тяжелых инфекций согласно этим исследованиям широко варьировал от 24% до 73%. В условиях отсутствия адекватной антибактериальной терапии, т.е. невозможности контроля очага инфекции, существенно ухудшаются результаты лечения. Согласно имеющимся сводным клиническим данным эффективность эмпирической антибактериальной терапии оказывает существенное влияние на исход заболевания. Так, пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии, получавшие адекватную антибактериальную

терапию, имели примерно в два раза меньшую летальность по сравнению с пациентами, получившими неадекватную антибактериальную терапию

Еще одним важным фактором, влияющим на исход тяжелых инфекций, является своевременность назначения адекватной стартовой терапии. Было показано, что в группе пациентов с сепсисом, получивших адекватную стартовую антибактериальную терапию, летальность составила 11%, в группе получивших адекватную антибактериальную терапию после получения микробиологических данных, т.е. позже на несколько суток, летальность увеличилась до 26%. При этом относительный риск летального исхода увеличился в 2,5 раза. В группе, которая по разным причинам вовсе не получала адекватной антибактериальной терапии, летальность составила 34%, а относительный риск летального исхода по сравнению с первой группой вырос в 3,2 раза. Таким образом, у пациентов, которым антибактериальная терапия назначалась с задержкой или не назначалась вовсе, вероятность летального исхода оказалась близкой. То есть, не само по себе назначение антибактериальной терапии, а только назначение адекватной (эффективной) антибактериальной терапии оказывает существенное влияние на исходы тяжелых инфекций.

Несмотря на очевидность и простоту теоретических рекомендаций, их реализация на практике связана со значительными трудностями. Периодическое поступление на рынок новых препаратов, недостаточно четкие формулировки показания для назначения отдельных препаратов в некоторых инструкциях и руководствах, меняющиеся представления об этиологии инфекций и механизмах действия антибиотиков, а также распространение антибиотикорезистентности среди патогенов затрудняют выбор адекватного антибиотика, а значит и проведение адекватной антибактериальной терапии.

Одним из наиболее распространенных механизмов антибиотикорезистентности является продукция микроорганизмами бета-лактамаз, разрушающих бета-лактамное кольцо, являющееся основой структуры бета-лактамных антибиотиков. Как известно, в настоящее время в Республике Беларусь наиболее широко используемыми при лечении инфекций различной этиологии являются именно бета-лактамные антибактериальные средства (аминопенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы). Исходя из этого, назначение препаратов данных групп и их эффективность напрямую зависит от уровня бета-лактамазной активности микробной флоры, вызвавшей инфекцию. Способность к продукции бета-лактамаз в различных концентрациях имеется практически у всех бактерий как грам (+), так и грамм (-). Она может быть как природной (наличие соответствую-

щих генов в хромосоме), так и приобретенной (успешная трансдукция ДНК от другого микроорганизма в составе перевиваемых R-плазмид). Данная способность микроорганизмов продуцировать бета-лактамазы - ферменты, разрушающие бета-лактамы антибиотиков, является основным механизмом постоянно возрастающей резистентности бактерий к данному классу антибактериальных препаратов, что приводит к клинической неэффективности использования антибиотиков и связанному с этим возникновению осложнений, ухудшению прогноза заболеваний, удлинению сроков лечения и госпитализации пациентов.

В настоящее время в арсенале врачей в Республике Беларусь появилась уникальная возможность определения и количественной оценки бета-лактамазной активности бактериальной взвеси и биологических сред для решения вопроса о целесообразности применения бета-лактамов антибиотиков в лечении пациентов с тяжелыми инфекциями. С этой целью налажен промышленный выпуск тест-системы «БиоЛактам» (ТУ ВУ 391353648.001-2011). При помощи данной тест-системы можно с высокой степенью достоверности (чувствительность 70%, специфичность 90%) установить факт продукции клинически значимых количеств бактериальных бета-лактамаз, факт устойчивости микроорганизма к ингибитор-защищенным антибиотикам бета-лактамового ряда, факт продукции БЛРС данным штаммом. К преимуществам тест-системы «БиоЛактам» следует отнести небольшое время (0,5-1 час), необходимое для анализа, возможность выявлять бета-лактамазную активность без выделения культуры возбудителя, высокая воспроизводимость, простота постановки, возможность использования в клинике без бактериологической лаборатории, минимум финансовых затрат.

С учетом полученных данных по бета-лактамазной активности возбудителя эмпирическая терапия может включать бета-лактамы антибиотиков первой линии (низкая бета-лактамазная активность) или сразу же назначение карбапенемов (эртапенем). Применение данной методики определения бета-лактамазной активности позволяет уменьшить частоту необоснованного назначения неэффективных антибактериальных препаратов на 30%, что приводит к сокращению сроков госпитализации, снижению темпов антибиотикорезистентности и существенной экономии денежных средств.

Использование методики определения бета-лактамазной активности в биологических средах (сыворотке крови, мокроте, спинномозговой жидкости, моче) целесообразно и для своевременной коррекции проводимой антибактериальной терапии. Так, в течение 45 минут можно на основании полученных данных дать заключение о целесообразности продолжения данной антибактериальной терапии, увеличения дозы бета-лактамового антибиотика

или применения других (например, ингибиторзащищенных) антибиотиков или смене антибактериальной терапии. В этой ситуации тест-система позволяет установить причину отсутствия эффекта от антибактериальной терапии, изменить тактику лечения, обоснованно выбрать антибактериальный препарат, максимально устойчивый к действию бета-лактамаз (например, эртапенем).

Появившийся в 2002 году **эртапенем** представляет собой новый препарат из группы карбапенемов.

Классификация карбапенемов

Группа 1	Группа 2	Группа 3
Без активности по отношению к неферментирующим грамотрицательным бациллам (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp</i>)	Активность в отношении возбудителей внутрибольничных инфекций	Активность в отношении MRSA
Эртапенем	Имипенем Меропенем Дорипенем	В настоящее время не лицензируется

Он отличается от других препаратов, входящих в группу, как спектром антимикробной активности, включающим активность в отношении БЛРС- и AmpC-продуцирующих микроорганизмов, что меняет представление о карбапенемах как о препаратах резерва, так и улучшенными фармакокинетическими показателями, что позволяет назначать его один раз в сутки.

Эртапенем имеет схожую с меропенемом структуру, а также устойчивость к воздействию дегидропептидазы 1 типа. Более длительный период полувыведения, обусловленный высоким уровнем связывания с белками, позволяет назначать его один раз в сутки. Эртапенем имеет широкий спектр активности, включая аэробы и анаэробы, и устойчив к действию большинства β -лактамаз, однако он не обладает клинически значимой активностью в отношении энтерококков, *P. aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий. Эти особенности эртапенема делают его идеальным препаратом для лечения внебольничных инфекций, при отсутствии риска наличия *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp*.

Единственным структурным различием между меропенемом и эртапенемом является наличие метазамещенной группы бензойной кислоты во вто-

рой позиции у эртапенема. Эта замена обуславливает увеличение молекулярной массы и липофильности молекулы эртапенема, что влияет на фармакокинетику и спектр активности. Также она придает общий отрицательный заряд молекуле вследствие ионизации карбоксильной кислоты бензойного кольца, что приводит к большему связыванию эртапенема с белками плазмы и следовательно к увеличению периода полувыведения, благодаря чему эртапенем может назначаться один раз в сутки.

Необходимо отметить, что у пожилых отмечается более высокая концентрация препарата в плазме, а общее снижение плазменного клиренса эртапенема и незначительное увеличение периода полувыведения ($T_{1/2}$) связаны с увеличением средней площади под фармакокинетической кривой (ПФК): на 39% для общего и на 71% для несвязанного препарата (по сравнению с данным показателем у молодых добровольцев). У пожилых также отмечается немного более высокая доля свободного эртапенема (5-11% по сравнению с 5-8% у молодых). Большинство этих отличий, как предполагается, обусловлены снижением почечной функции и поэтому коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

При внутримышечном введении 1 г эртапенема биодоступность составляет 92%. Максимальная концентрация, которая достигается примерно через 2 часа после внутримышечного введения, составляет 70,6 мг/л, что ниже, чем после внутривенной инъекции, однако ПФК и период полувыведения в обоих случаях схожи, и время, в течение которого концентрация препарата в плазме выше 4 мг/л, составляет 18,1 и 16,9 часов для внутримышечного и внутривенного введения соответственно. Основываясь на этих данных, сделано заключение, что в/м и в/в пути введения могут взаимозаменяемо применяться в клинической практике.

Эртапенем имеет высокую степень связывания с белками плазмы, которая зависит от концентрации препарата. При концентрации эртапенема 50-150 мг/л степень связывания составляет 92-95%. При концентрации около 300 мг/л (как после назначения 2-3 доз эртапенема) связывание снижается примерно до 85%. Связывание с белками сыворотки не влияет на *in vivo* эффективность, так как эртапенем легко диссоциирует в свободное состояние, и белки плазмы выступают резервуаром препарата, высвобождая его в месте действия. Повышенное связывание с белками обуславливает увеличенный период полувыведения эртапенема до 4 часов по сравнению с имипенемом и меропенемом, у которых период полувыведения равен примерно 1 часу.

Эртапенем в основном выводится почками посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Увеличение ПФК у пациентов с легкой

(клиренс креатинина — КК равен 60-90 мл/мин/1,73 м²), средней (КК 31-69 мл/мин/0,73 м²), тяжелой (КК 5-30 мл/мин/1,73 м²) и терминальной (КК <5 мл/мин/1,73 м²) почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми составляло 7,53, 158 и 192% соответственно. Период полувыведения эртапенема при почечной недостаточности также увеличивался до 4,4, 6,1, 10,6 и 14,1 часов соответственно. На основании данного исследования при тяжелой и терминальной почечной недостаточности (КК <30 мл/мин/1,73 м²) было рекомендовано снижение дозы эртапенема до 500 мг в день. При назначении 1 г антибиотика непосредственно перед 4-часовым гемодиализом он вымывается примерно 30% дозы, поэтому при назначении 500 мг эртапенема менее, чем за 6 часов до гемодиализа, рекомендуется вводить дополнительно 150 мг эртапенема.

После в/в введения 1 г эртапенема концентрация общего и свободного препарата в крови остается выше МПК₉₀ для MSSA, стрептококков, энтеробактерий, *Moraxellacatarrhalis*, *Haemophilus influenzae* и большинства анаэробов (≤ 1 мг/л) в течение 24 и 8 часов соответственно, что соответствует 100 и 33% интервала дозирования.

В исследовании постантибиотического эффекта (ПАБЭ) эртапенема, имипенема и цефтриаксона через 2 часа после назначения антибиотиков в концентрации, равной 10 МПК, имипенем и эртапенем показали примерно равный и более длительный постантибиотический эффект в отношении *S. aureus*, чем цефтриаксон (1,3, 1,5 и 0,9 часов соответственно), в то время как цефтриаксон показал чуть более длительный ПАБЭ в отношении *S. pneumoniae*, чем имипенем и эртапенем (2,6 и 2,4 часа соответственно). Имипенем и эртапенем также продемонстрировали короткий ПАБЭ (0,3 часа) в отношении *Enterobacter cloacae*. Для всех исследуемых антибиотиков не отмечалось ПАЭ в отношении других грамотрицательных возбудителей.

Антибактериальные препараты других фармакологических групп также имеют ряд особенностей. Так, цефалоспорины в значительной степени накапливаются в легких, серозных полостях, проникают через плаценту. При менингите концентрация цефалоспоринов в ликворе составляет практически 50% от их концентрации в крови. Препараты выделяются преимущественно путем канальцевой секреции и клубочковой фильтрации, в незначительной степени — с желчью.

Цефалоспорины бактерицидное действие, нарушая синтез клеточной стенки делящихся бактерий вследствие ацетилирования мембранных транспептидаз. Основные различия между цефалоспорины разных поколений заключаются в спектре их действия и устойчивости к гидролизу бета-лактамазами.

Аминогликозиды – бактерицидные антибиотики широкого спектра действия. Наибольшую практическую значимость имеет их активность в отношении большого количества грамотрицательных возбудителей. Аминогликозиды неустойчивы в кислой среде и быстро разрушаются в желудке, поэтому внутрь их назначают для местного эффекта. Основной путь введения – парентеральный.

Аминогликозиды хорошо проникают в ткани и серозные полости, достигают терапевтических концентраций в отделяемом ран, гное, грануляциях. В очаг воспаления проникают только во время острой фазы, в СV: проникают в терапевтических концентрациях при менингите. Выводятся в неизмененном виде путем канальцевой секреции и клубочковой фильтрации. Большая часть аминогликозидов выводится в неизмененном виде, что создает в моче большую концентрацию препарата, чем в крови.

Аминогликозиды оказывают нефро и нейротоксическое действие (избирательное поражение VIII пары черепно-мозговых нервов). Наиболее опасны ототоксические нарушения и вестибулярные расстройства. Поражения почек (протеинурия, гематурия) обратимы. Вероятность нефротоксических реакций существенно увеличивается при сочетании аминогликозидов с метициллином, сульфаниламидами, фуросемидом.

Макролиды – бактериостатические антибиотики широкого спектра действия. Антибактериальное действие проявляется в щелочной среде при pH 8,0-8,5, при pH 6,0-7,0 их активность снижается в 10 раз.

Препараты кислотоустойчивы, могут назначаться внутрь. Для достижения высоких плазменных концентраций используют внутривенный и внутримышечный пути введения, однако, следует учитывать, что внутримышечное введение макролидов наиболее болезненно.

Макролиды хорошо проникают в печень, легкие, бронхиальный секрет, мышцы, костную ткань, предстательную железу, семенную жидкость. Несколько хуже – в серозные полости (25-30% плазменной концентрации), слабо проходят гематоэнцефалический барьер, во внутриглазную жидкость. Макролиды имеют невысокий почечный клиренс и в значительной степени выводятся с желчью, создавая в ней высокую концентрацию.

Среди полимиксинов особое значение имеют полимиксин В и колистин, являясь препаратами резерва для лечения инфекций, вызванных синегнойной палочкой (сепсиса, менингитов, пневмоний и др.). При инфекциях, вызванных другой флорой, эти препараты могут применяться только при резистентности к антибиотикам других групп.

Полимиксин В при внутримышечном введении быстро всасывается, Стах в крови достигается через 2 часа. При повторных введениях в суточной

дозе 2-4 мг/кг концентрация в крови составляет 1-8 мкг/л. Препарат незначительно связывается с белками крови, плохо проникает через гематические барьеры, быстро инактивируется в гное. Для создания эффективных концентраций необходимо введение препарата непосредственно в очаг инфекции. Метаболизируется в печени. Почками выводится 60% введенной дозы, при этом концентрация в моче в 20-30 раз выше, чем в плазме крови.

Из побочных действий отмечают нейротоксичность, нефротоксичность, проявления нейромышечной блокады (после применения миорелаксантов, на фоне ХПН, миастении).

Ванкомицин – гликопептидный антибиотик для лечения грамположительных инфекций. Наиболее эффективен при pH 8.0, при pH 6.0 эффективность значительно снижается.

Основной путь введения – внутривенный. Средняя терапевтическая концентрация сохраняется в крови в течение 8-10 часов после введения. С белками плазмы связывается в незначительной степени. При длительном применении кумулируется. Хорошо проникает в полости перикарда, плевры, синовиальную и асцитическую жидкости. В легкие, бронхиальный секрет проникает плохо. При менингитах концентрация в ликворе составляет 10-20% от концентрации в плазме крови. Основной путь выведения – клубочковая фильтрация. При ХПН дозу препарата снижают.

Фторхинолоны подавляют бактериальную ДНК-гиразу, участвующую в репликации ДНК бактерий. Активны в отношении делящихся грамположительных и покоящихся и делящихся грамотрицательных возбудителей.

Ципрофлоксацин быстро всасывается после перорального приема, хорошо распределяется в тканях. Содержание ципрофлоксацина в тканях в 2-12 раз выше, чем в плазме крови. С_{max} в плазме отмечают через 30-90 минут после перорального приема. Период полувыведения равен примерно 4 часа. Метаболизму в печени подвергается 10-20% дозы препарата, до 75% выводится почками.

Метронидазол – производное нитоимидазола, эффективное при лечении инфекций, вызванных спорообразующими анаэробами, устойчивыми к другим препаратам, трихомонадами, лямблиями, лейшманиями, амебами, кампилобактериями.

Метронидазол хорошо всасывается при приеме внутрь, пища не влияет на биодоступность. После приема 750 мг. метронидазола С_{max} определяют в плазме крови через 30-60 минут. T_{1/2} составляет 8 часов (при внутривенном введении – 7,3 часа). Препарат связывается на 20% с белками плазмы крови, выводится в основном желчью, после чего опять всасывается в кишке. Хорошо проникает в ткани, абсцессы, через ГЭБ, плаценту.

При применении эртапенема в режиме стартовой монотерапии для лечения тяжелых неспецифических инфекций сохраняется возможность последующего (после 3-5 дня) перехода на любой узкоспектральный антибактериальный препарат, к которому микробиологически была выявлена чувствительность данного микроба. Эта возможность объясняется современным отсутствием данных в мировой литературе о наличии перекрестной резистентности эртапенема с другими антибиотиками, включая карбапенемы 2 группы.

Антимикробные средства выбора для лечения тяжелой внегоспитальной инфекции представлены в таблице

Анатомическое расположение/ диагноз	Этиология	Эмпирическая терапия		Комментарии
		Первичный выбор	Альтернативный выбор	
Жёлчный пузырь (холецистит, холангит, жёлчный сепсис)	Enterobacteriaceae, Enterococci, Bacteroides, Clostridium spp.	Эртапенем	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим+метронидазол; фторхинолоны+ метронидазол	В тяжелых случаях требуется адекватное дренирование
ЖКТ (дивертикулит, аппендицит)	Enterobacteriaceae, Enterococci, Bacteroides	Эртапенем	Цефалоспорины II-III+ метронидазол +/- аминогликозиды, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам; цефоперазон/сульбактам	Спектр антибактериального препарата покрывает грамотрицательные аэробы, анаэробы
Поджелудочная железа (некротизирующий панкреатит, абсцесс)	Enterobacteriaceae, Enterococci, S.aureus, S.epidermidis, анаэробы, Candida	Эртапенем	Карбапенемы (меропенем, имипенем, дорипенем), цефоперазон/сульбактам+ метронидазол, цефепим + метронидазол; фторхинолоны + аминогликозиды + метронидазол	При пиелонефрите АБ назначаются внутривенно до нормализации температуры, затем перорально
Почки, мочевого пузыря (пиелонефрит, уретрит, цистит)	E.coli	Эртапенем	Фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефалоспорины II-IV, цефоперазон/сульбактам	Эртапенем может комбинироваться с азитромицином или кларитромицином для влияния на атипичных возбудителей.
Дыхательные пути (внебольничная пневмония)	Pneumococcus, S.aureus, H.influenzae, Legionella	Эртапенем	Амоксициллин/клавуланат; левофлоксацин + цефтриаксон; азитромицин+ цефтриаксон.	Эртапенем может комбинироваться с азитромицином или кларитромицином.
Системные синдромы (сепсис вне-	Грамположительные и грамотрицательные кокки,	Эртапенем	Цефалоспорины II-III поколения, фторхинолоны, + аминогликозиды III поколе-	

больничной этиологии неустановлен- ным источни- ком)	грамотрицатель- ные палочки.		ния) + ванкомицин; ампицил- лин/сульбактам + амино- гликозиды III + ванкомицин; цефоперазон/сульбактам + ванкомицин.	
--	---------------------------------	--	--	--

Причинами неадекватного выбора антибактериальных препаратов и проведения неадекватной эмпирической терапии могут быть:

1. Отсутствие действия антибактериального средства на возбудителя инфекции вследствие того, что:
 - Инфекция имеет полимикробную этиологию;
 - Возбудитель инфекции имеет природную или приобретенную резистентность к выбранному режиму антибактериальной терапии;
 - Не применяется комбинированная антибактериальная терапия, если она показана.
2. Недостаточное проникновение антибактериального средства в очаг инфекции, что связано с тем, что:
 - Препарат используется в неправильной дозе или не выдерживается правильно промежутки между введением антибактериального препарата;
 - Изменяется фармакокинетика препарата под влиянием инфузионной терапии, форсированного диуреза, экстракорпоральных методов детоксикации;
 - Наблюдается гипопротеинемия (дефицит транспортных белков), нарушение системного и транспортного кровотока, pH плазмы крови и среды очага инфекции.

Учебное издание

Илюкевич Георгий Владимирович
Смирнов Владислав Михайлович

**ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ
ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ
ИНФЕКЦИЙ**

учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Илюкевич Г.В.

Подписано в печать 11. 07. 2012. Формат 60х84/16. Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,06. Уч.- изд. л. 0,77. Доп. тираж 300 экз. Заказ 203.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул.П. Бровки, 3.

