Глава 23

ВЫБОР АНТИБИОТИКОВ

Philip S. Barie, MD, MBA и Soumitra R. Eachempati, MD

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция остается ведущей причиной осложнений и летальности госпитализированных пациентов. Основой лечения служит антимикробная терапия, но широкое распространение избыточного и ошибочного применения антибиотиков привело к пугающему распространению полирезистентных к антибиотикам патогенов. Новые препараты могут сократить длительность терапии и профилактики, что желательно как с клинической, так и с экономической точек зрения.

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Эффективное лечение без токсических проявлений требует понимания принципов абсорбции препарата, его распределения и метаболизма, то есть фармакокинетики.[1] На соотношение доза/реакция влияют доза, интервал между введениями и сам путь введения. На концентрацию препарата в плазме и тканях влияют абсорбция, распределение и элиминация, которая, в свою очередь, зависит от метаболизма препарата и экскреции. Корреляция между концентрацией препарата в плазме и тканях зависит от проницаемости тканей. Взаимоотношения между локальной концентрацией препарата и эффектом определяются принципами фармакодинамики (см. ниже).[2]

К основным понятиям фармакокинетики (ФК) относится биодоступность, т.е. процент от дозы введенного препарата, достигающий системы циркуляции. После внутривенного введения биодоступность составляет 100%, но после перорального введения препарата она варьирует, так как на нее влияют абсорбция, время прохождения по кишечнику и выраженность печеночного метаболизма первой волны. Время полувыведения ($T_{1/2}$) – это время, необходимое для снижения концентрации препарата вдвое, оно отражает как клиренс, так и объемное распределение (V_D).[1] Время полувыведения используется для определения достижения стабильной концентрации препарата и для интерпретации данных о его концентрации. Пропорциональность константы V_D применяется для определения концентрации препарата в плазме, которая может быть достигнута при введении данной дозы. Будучи расчетным и не зависящим от клиренса или $T_{1/2}$ параметром,

при различных патологических состояниях V_D может довольно широко варьировать. Снижение V_D вызывает повышение концентрации препарата в плазме, в то же время перегрузка жидкостью или гипоальбуминемия (со снижением способности препаратов к связыванию) повышают V_D, чем существенно затрудняют дозирование.

Клиренсом называют объем жидкости, из которого препарат полностью элиминируется за единицу времени за счет распределения в тканях, метаболизма, либо собственно элиминации; этот показатель важен для определения дозы препарата, необходимой для поддержания стабильной концентрации. Элиминация препарата может осуществляться за счет экскреции, метаболизма и диализа. Большинство лекарств метаболизируются в печени и в конечном итоге выводятся почками либо за счет фильтрации, либо за счет активного или пассивного транспорта. Степень фильтрации зависит от размера молекулы и ее заряда, а также от числа функционирующих нефронов. В общем, если более 40% введенного лекарственного препарата или его активных метаболитов элиминируются с мочой в неизмененном виде и функция почек снижена, требуется коррекция дозы.

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Фармакодинамика (ФД), отражающая связь между концентрацией препарата и достигнутым им действием, в антибиотикотерапии сложна, так как приходится учитывать взаимодействие лекарство–пациент, лекарство–микроорганизм и микроорганизм–пациент.[2] Важными факторами являются физиология микроорганизма, прививочный материал, фаза микробного роста, механизм резистентности, факторы микросреды (такие как pH в зоне инфицирования) и иммунная реакция. В связи с резистентностью простое назначение препарата может не привести к бактерицидному эффекту. Причинами резистентности могут быть инактивирующие препарат энзимы, изменения поверхностных клеточных рецепторов-мишеней, снижение проницаемости мембран бактерий для проникновения антимикробных агентов. Для взаимодействия микроорганизм–пациент крайне важно состояние иммунной системы, а также факторы взаимодействия препарат–пациент, которые могут влиять на ФД.

ФД антибиотиков определяют лабораторно. Анализ *in vitro* включает *минимальную подавляющую концентрацию* (МПК), самую низкую концентрацию препарата в плазме, подавляющую рост бактерий ($МПК_{90}$ означает 90%-е подавление). Однако некоторые антибиотики могут подавлять рост бактерий в концентрациях ниже ингибирующих (постантибиотический эффект, ПАЭ). Ощутимый ПАЭ наблюдается у аминогликозидов и флюорохинолонов при их воздействии на грамотрицательные микроорганизмы, и у бета-лактамов (особенно карбапенемов) в отношении *Staphylococcus*

aureus. Однако исследование МПК может не выявить резистентные виды бактерий (особенно «гетерорезистентные» грамположительные бактерии, в частности *S. aureus*).[3, 4] Более того, результаты *in vitro* могут не отражать конкретную клиническую ситуацию, особенно если бактерия была ингибирована *in vitro* только такими концентрациями препарата, которых невозможно достичь в клинических условиях.

Современные стратегии анализа используют как ФД, так и ФК, например, при определении пиковой концентрации в плазме: коэффициент МПК, длительность сохранения концентрации в плазме выше МПК и площадь под кривой концентрации в плазме/время выше МПК («площадь под кривой»).[5] В процессе таких анализов для некоторых препаратов (например, аминогликозидов) была выявлена зависимость способности убивать бактерии и концентрации, то есть чем выше концентрация, тем выше эффективность уничтожения бактерий (до определенного уровня).[6, 7] Большинство бета-лактамов обладают бактерицидностью, не зависящей от концентрации; в этом случае эффективность препарата скорее определяется длительностью периода, в течении которого его концентрация превышает МПК.[8] Некоторые бета-лактамы с коротким $T_{1/2}$ действуют эффективнее, если вводятся постоянной инфузией.[9, 10] Некоторые препараты (например, флюорохинолоны) обладают обоими свойствами; бактерицидность усиливается по мере увеличения концентрации до точки насыщения, после чего эффект становится независимым от концентрации.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Проводить антибиотикотерапию необходимо с осторожностью. Неразумная терапия может стать причиной отсутствия положительного результата лечения выявленной инфекции или лечения без надобности пациента, у которого есть только воспалительный ответ и колонизация; в обоих случаях возможны неблагоприятные последствия. Неадекватное лечение (например, начатое с запозданием, не соответствующее обычной или резистентной флоре) неизбежно ведет к росту летальности.[11–14]

Для оптимизации назначения антибиотиков предложен ряд подходов: на основе предписания врача, на основе компьютерного анализа,[15] решение с использованием протоколов (например, заранее определенный препарат или схема),[16–20] и формальные программы (табл. 23-1). В связи с ростом числа резистентных микроорганизмов, вызывающих серьезные инфекции, для первичной эмпирической антибиотикотерапии чрезвычайно важны: направленность на наиболее вероятную флору; применение доз, достаточных для уничтожения бактерий (насколько это возможно), с постепенным сужением спектра (так называемая деэскалационная терапия);[21] скорейшее получение микробиологического подтверждения и наблюдение за

Таблица 23-1. Описательные подходы к назначению антибиотикотерапии.
Монотерапия
Комбинированная терапия
Гетерогенность
Терапия по протоколам
Синергичная терапия
Решение на основе компьютерного анализа
Цикличность
Деэскалация
Формальное сужение

клиническим эффектом; продолжение лечения не дольше, чем это необходимо. Правильное назначение антибиотика важно не только для лечения пациента, но и для защиты микробиологической среды в отделении.[22, 33]

Планируя эмпирическую терапию, необходимо ответить на несколько вопросов. Показан ли антибиотик вообще? В итоге ответ может быть отрицательным, но решение о лечении нестабильного пациента часто может быть необходимо еще до получения определенной информации. Решение начать эмпирическую антибиотикотерапию основывается на вероятности наличия инфекции или ее источника и предположении о возможных неблагоприятных последствиях при задержке лечения. Результаты лечения серьезных инфекций значительно улучшаются при своевременном, раннем назначении антибиотиков. В то же время только 50% эпизодов гипертермии у госпитализированных пациентов вызваны инфекцией[24] (табл. 23-2). Многие возможные причины системного воспалительного ответа не связаны с инфекционными процессами (например, аспирационный пневмонит,

Таблица 23-2. Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии.
ТИПИЧНЫЕ
Пневмония
Инфекции, связанные с катетерами
Внутрибрюшные (в хирургии)
Мочеполовые пути
Кожа/мягкие ткани
Пролежни
Инфекция в области операционной раны
НЕ ТИПИЧНЫЕ
Синуситы
Эмпиема
Эндокардит
Эндофтальмит
Паротит
Гнойный флебит

ожоги, травма, панкреатит), хотя позднее они могут осложниться присоединением инфекции.[25] Синдром полиорганной недостаточности может прогрессировать даже после того, как причинная инфекция остановлена – из-за нарушений иммунного ответа.[26]

Необходимо ли назначать антибиотики немедленно? Если предполагаемая инфекция не носит дестабилизирующего характера, следует принять во внимание общее состояние пациента: возраст, уровень сознания, функцию печени и почек, иммунный статус. Лучше всего взять посевы до начала антибиотикотерапии, для некоторых сред (например, кровь, спинномозговая жидкость) это принципиально важно. Тем не менее, при многих вариантах инфекции (например, бактериемия, внутрибрюшная инфекция, пневмония) для улучшения результатов лечения активную антибиотикотерапию следует начинать как можно раньше.[14, 27, 28]

Какой микроорганизм вызвал инфекционный процесс и какова вероятность его резистентности? Необходимо проанализировать клинические обстоятельства (госпитальная/догоспитальная, например, дом престарелых или приобретенная в домашних условиях инфекция, антибиотикотерапия в недавнем прошлом), а равно и окружающую пациента обстановку (госпитализация в недавнем прошлом, наличие резистентной флоры в отделении и положительные результаты посевов в недавнем прошлом).

Достаточно ли будет одного антибиотика? Ответ зависит от предполагаемого диагноза и микроорганизма (табл. 23-3 и 23-4). При подозрении на грамположительную флору (например, хирургическая или связанная с катетерами инфекция, инфицирование имплантированных устройств, пневмония), и эндемичном метициллинрезистентном *S. aureus*, эмпирически подходит ванкомицин (или линезолид). Некоторые авторы рекомендуют лечить серьезные инфекции, вызванные *Pseudomonas*, двумя препаратами,

Таблица 23-3. Порядок значимости ключевых возбудителей инфекций в ОРИТ (по частоте).

	Инфекция кровотока	Инфекция мочевыводящих путей	Пневмония
Грам-положительная	1: Коагулаза-негативные стафилококки 2: *Enterococcus* 3: *S. aureus*	1: *Enterococcus* 2: Коагулаза-негативные стафилококки 3: *S. aureus*	1: *S. aureus*
Грам-отрицательная	1: *Enterobacter* 2: *P. aeruginosa* 3: *K. pneumoniae* 4: *E. coli*	1: *E. coli* 2: *P. aeruginosa* 3: *K. pneumoniae* 4: *Enterobacter*	1: *P. aeruginosa* 2: *Enterobacter* 3: *K. pneumoniae* 4: *E. coli*

Таблица 23-4. Флора при различных типах внутрибрюшной инфекции.

Первичная (мономикробная)	Вторичная (полимикробная)	Третичная (полимикробная)
E. coli	Группа *B. fragilis*	*S. epidermidis*
Klebsiella spp.	Другие анаэробы	Энтерококки
K. pneumoniae	*E. coli*	*P. aeruginosa*
Энтерококки	*Klebsiella spp*	*Candida spp.*
Анаэробы редко	Другие кишечные энтерококки	

но эффективность такого подхода не доказана.[29] Важно использовать два антибиотика для эмпирического лечения любой инфекции, которая могла быть вызвана либо грамположительной, либо грамотрицательной флорой (например, нозокомиальная пневмония)[30] (рис. 23-1 и 23-2).

ВЫБОР АНТИБИОТИКА

Выбор антибиотика/ов основывается на нескольких взаимосвязанных факторах (табл. 23-5). Главное – активность в отношении установленного или предполагаемого (при эмпирической терапии) возбудителя, при этом

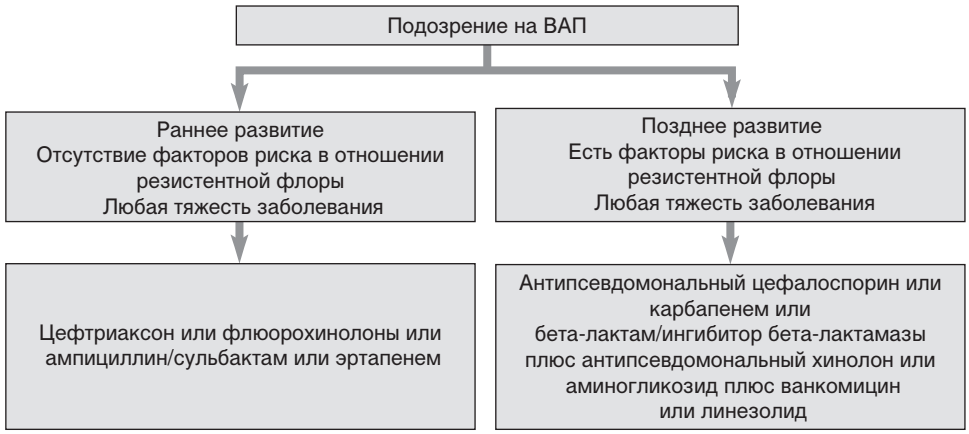

Рисунок 23-1. *Алгоритм выбора первичной антимикробной терапии при подозрении на вентилятор-ассоциированную пневмонию. Раннее развитие: пневмония в течение первых пяти дней после начала механической вентиляции. ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония. Адаптировано из American Thoracic Society. Guedelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator associated, and health care associated pneumonia. Am J Resp Crit Care Med 2005; 171:388-416.*

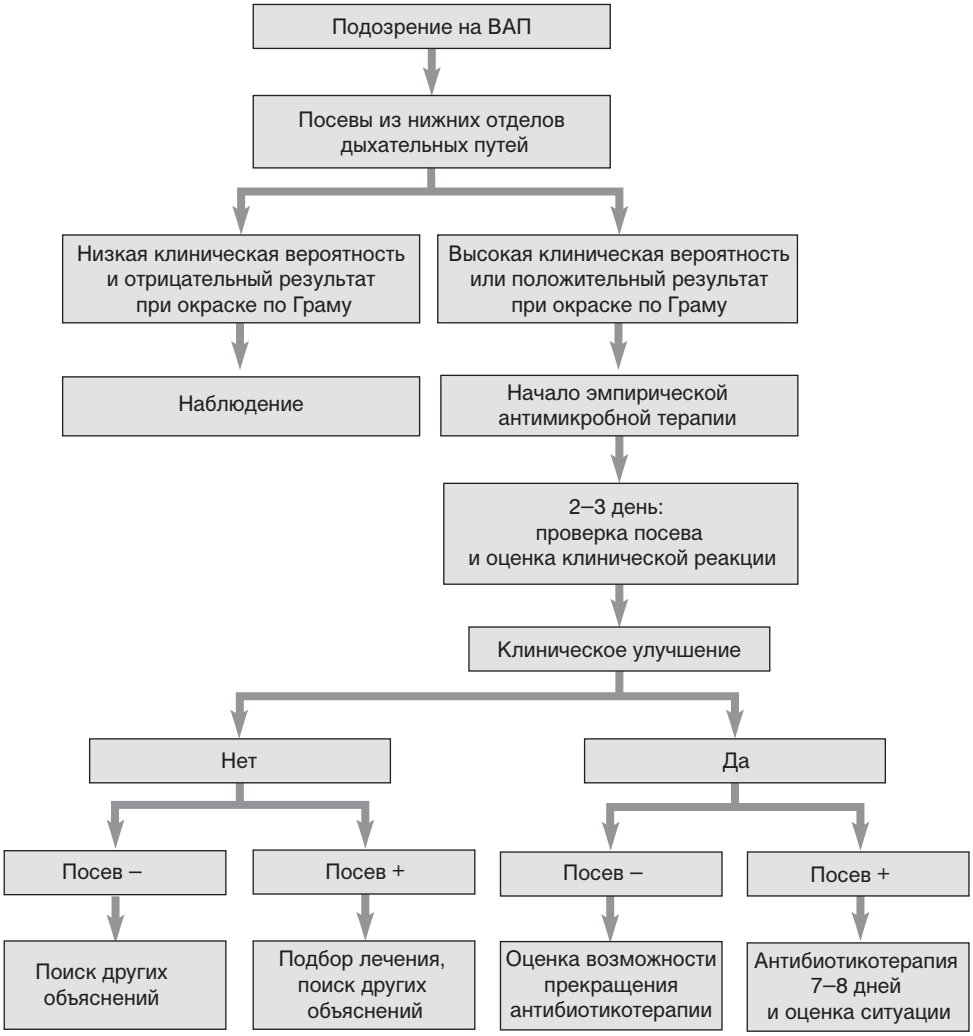

Рисунок 23-2. *Алгоритм ведения вентилятор-ассоциированной пневмонии. ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония. Адаптировано из American Thoracic Society. Guedelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator associated, and health care associated pneumonia. Am J Resp Crit Care Med 2005; 171:388-416.*

следует помнить, что инфицирующий и колонизирующий микроорганизмы могут быть разными, и что всегда желательно возможно более точное покрытие микробного спектра. Определение вероятного возбудителя зависит от патологического процесса, который считается причиной нынешнего состояния пациента, от того, госпитальная эта инфекция или нет, от наличия среди возбудителей резистентных микроорганизмов и близости

Таблица 23-5. Факторы, влияющие на выбор антибиотиков.
Активность в отношении известного/предполагаемого возбудителя
Предполагаемое причинное заболевание
Отличие инфекции от колонизации
Наиболее благоприятно покрытие узкого спектра
Структура антимикробной резистентности
Специфические факторы пациента Тяжесть заболевания Возраст Снижение иммунитета Органная дисфункция Аллергии
Руководства/ограничения учреждения

к другим инфицированным пациентам. Знание структуры антимикробной резистентности очень важно, особенно флоры данной клиники или отделения. Важны также и специфические факторы пациента, такие как возраст, общее состояние, иммуносупрессия, функция внутренних органов, аллергии и другие побочные реакции в анамнезе, лечение антибиотиками в недавнем прошлом. Важны и факторы учреждения, такие как наличие специфических руководств, перечней доступных специфических препаратов и программ контроля за антибиотикотерапией. Для антибиотикотерапии существует множество препаратов (табл. 23-6).[31, 32] Препарат можно выбрать также исходя из спектра его действия, широкого либо целевого (например, антипсевдомональные, антианаэробные препараты).

ПРОТИВОГРИБКОВАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ

За последние десятилетия частота инвазивных грибковых инфекций удвоилась, особенно у пациентов в критических состояниях. Прогностическими критериями инвазивных грибковых осложнений при критических состояниях являются несколько условий (как зависимых от пациента, так и специфических для заболевания): длительность пребывания в ОРИТ, выраженность осложнений, изменения иммунного ответа и необходимость подключения дополнительных медицинских технологий. Нейтропения, сахарный диабет, впервые начатый гемодиализ, полное парентеральное питание, лечение антибиотиками широкого спектра действия, катетеризация мочевого пузыря, азотемия, диарея и лечение кортикостероидами тоже ассоциируются с инвазивными грибковыми инфекциями. [33, 34]

Рост *Candida* spp. во множественных зонах колонизации (при отсутствии симптомов) был связан с высокой вероятностью инвазивного кандидоза.