*Луганский государственный медицинский университет*

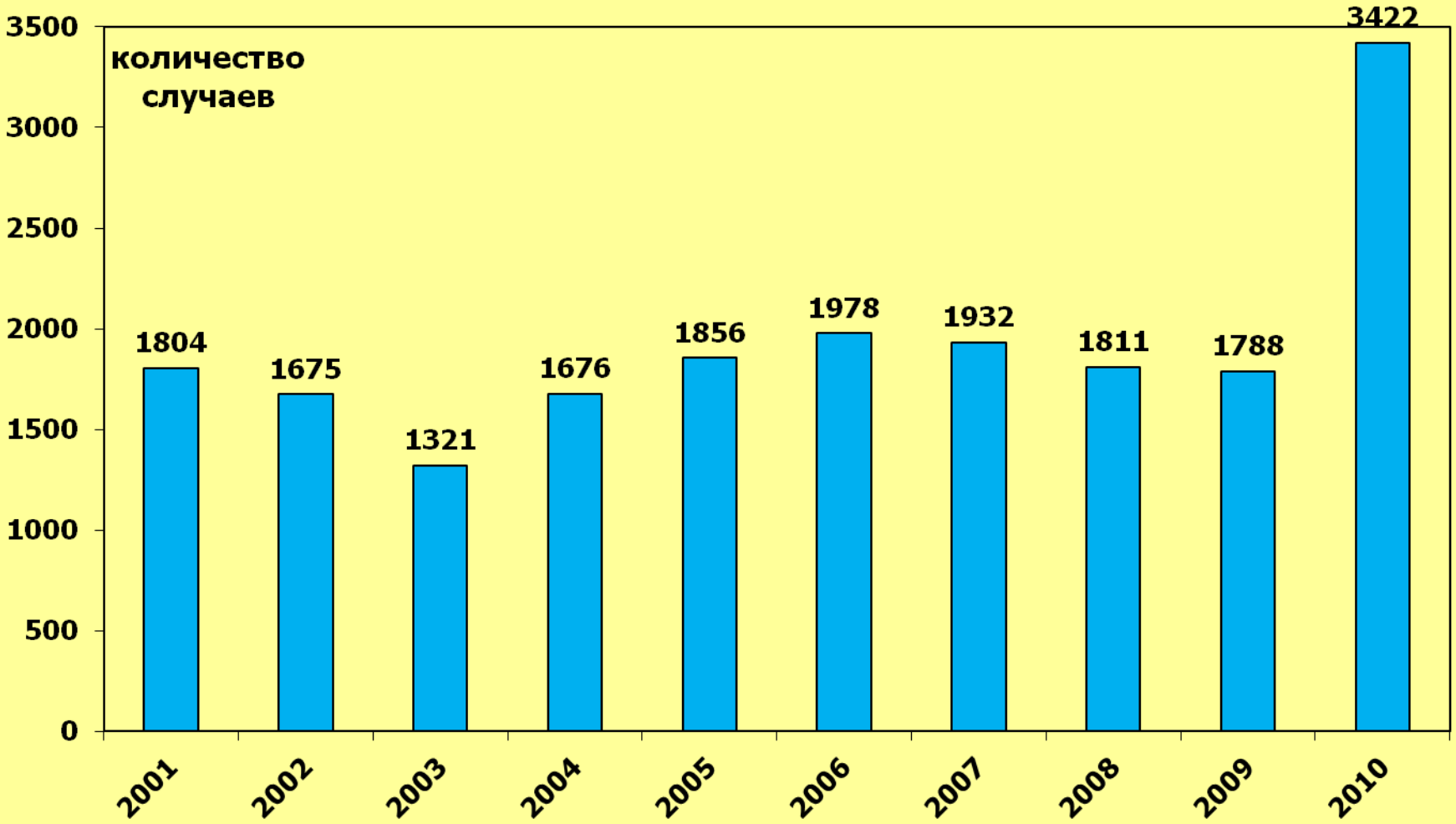
# Инфекции в ОИТ: антибиотики не главное

## Сообщение 2

*Ю.И.Налапко*

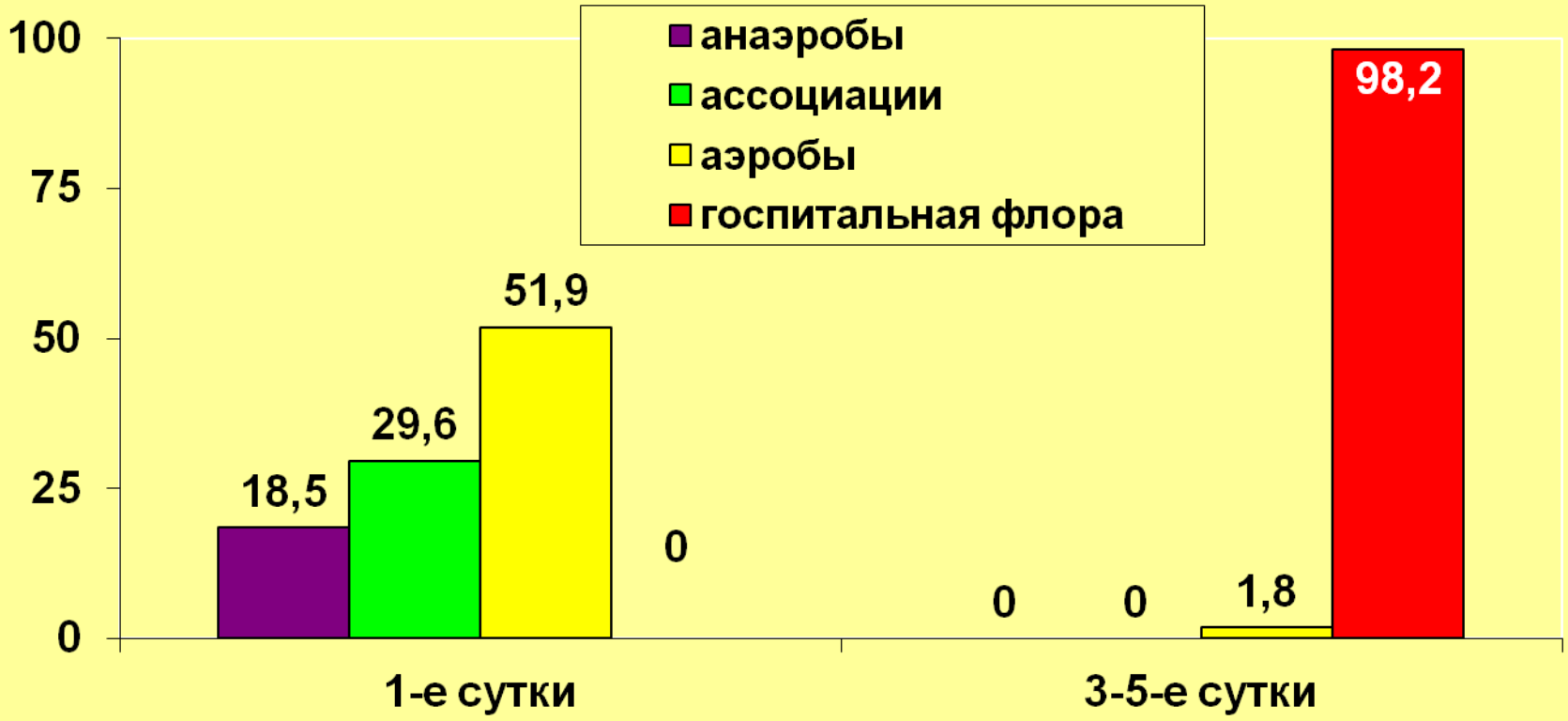
*Британско-Украинский симпозиум*
*Киев, 2012*

# ХИРУРГИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ В УКРАИНЕ ЗА 2001-2010 гг. (по данным ф.2 – годовая)




*А.Г.САЛМАНОВ, 2012*

# ДИНАМИКА МИКРОФЛОРЫ




*В.В.БОЙКО И СОАВТ., 2012*

# РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ

- 1929 – открытие пенициллина
- 1942 – серийное производство пенициллина
- 1942 – первые работы по резистентности
- 1999 – ЦРУ США: стремительное распространение антимикробной резистентности может угрожать безопасности и политической стабильности некоторых регионов мира
- 2008 – СНБО Украины: тема – антибиотикорезистентность

# ДОКТРИНА ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТОВ В ОИТ

## Направления:

- Организационное
- Технологическое
- Клиническое

# ДОКТРИНА ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТОВ В ОИТ

## Направления:

- Организаци
- Технологи
- Клиническое

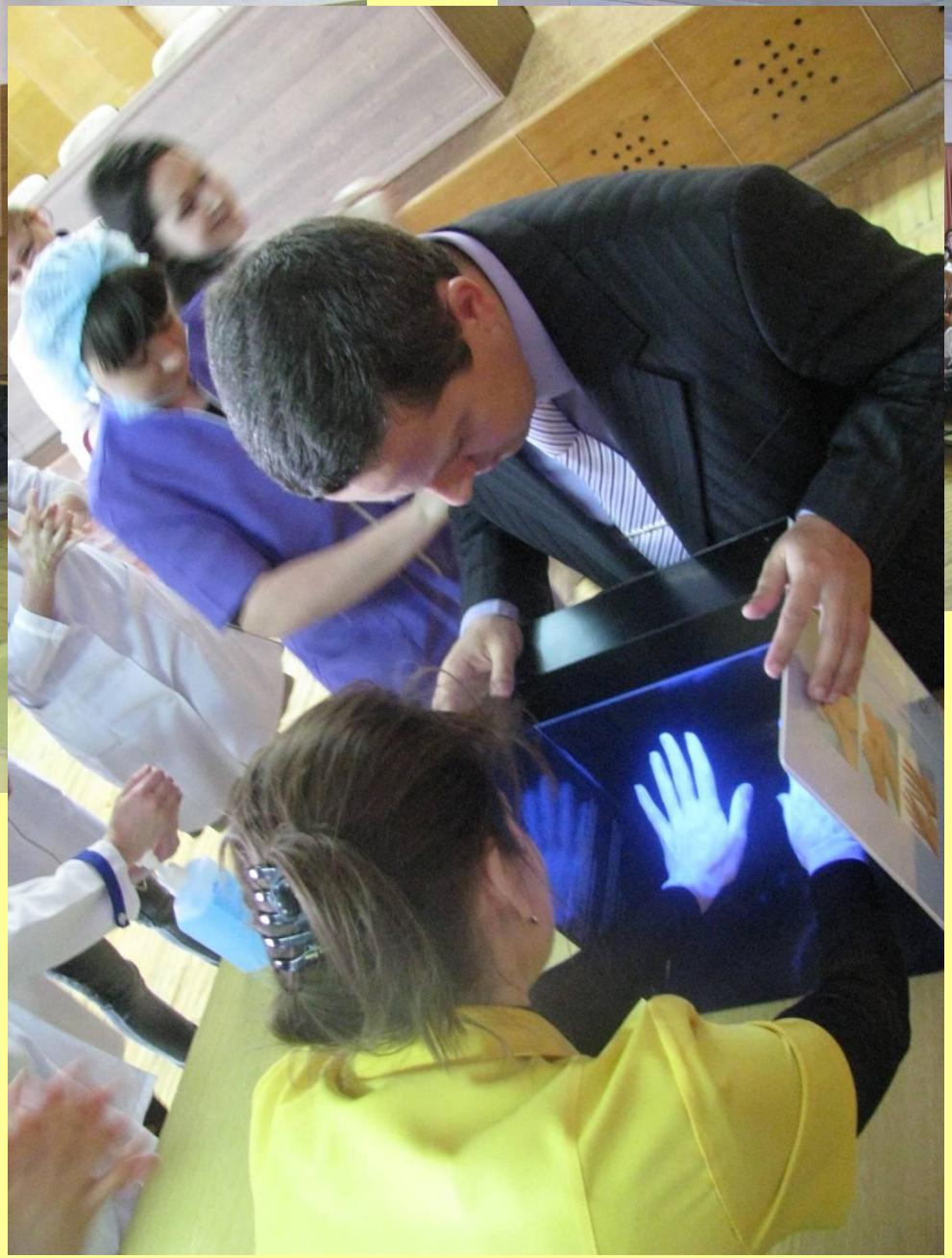
**Инфекции в ОИТ: антибиотики не главное**

Сообщение 1:

Одесса, май 2012

# ШКОЛА ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ В ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ

1. Инфекционный контроль как элемент госпитальной эпидемиологии
2. Гигиена рук – основа профилактики внутрибольничных инфекций
3. Методы инфекционной безопасности персонала



# АБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- Антисептики для рук
- Дыхательные фильтры
- Вытяжная вентиляция
- Санация ротовой полости
- Закрытые системы сбора мочи
- Минимизация центральных катетеров

# ДОКТРИНА ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТОВ В ОИТ

## Направления:

- Организационное
- Технологическое
- Клиническое

# ДОКТРИНА ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПАЦИЕНТОВ В ОИТ

## Направления:

- Организационное
- Технологическое
- Клиническое

- **Среди 89 одобренных новых лекарственных средств (2002 г.) – ни одного антибиотика**

- **Среди 506 новых лекарств, разрабатываемых крупнейшими компаниями, только 6 антибиотиков (2004 г.)**

# *Что вредит?*

- **Ингибиторы протонной помпы, Н2-блокаторы**
- **Неэффективные антибиотики**
- **Эффективные антибиотики**
- **Кортикостероиды**
- **Инфузии коллоидов**
- **Компоненты крови**
- **Интубационные трубки**
- **Центральные катетеры**
- **Дренажи**

***Что делать?***

***Промедление смерти подобно!***

***Не-антибиотики,***
***помогающие бороться с инфекцией***

1. ***Инсулин***
2. ***Норадреналин***
3. ***Глутоксим***
4. ***…***

## *Не-антибиотики, помогающие бороться с инфекцией*

1. ***Инсулин***
2. *Норадреналин*
3. *Глутоксим*
4. *…*

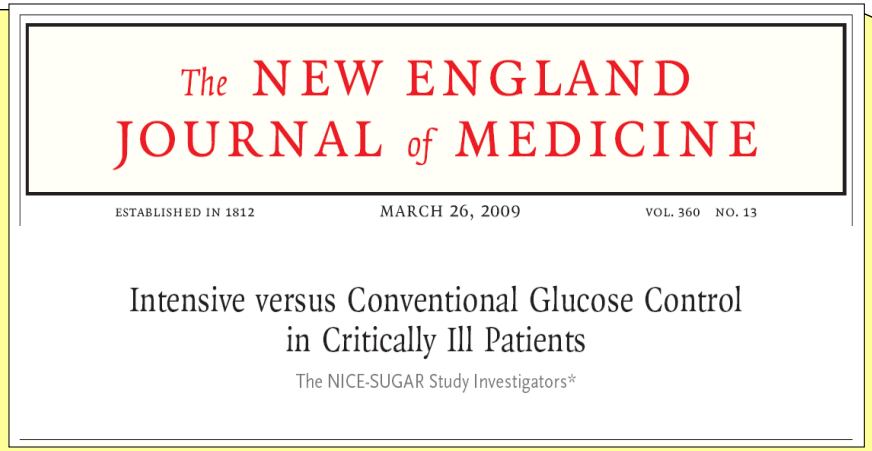
The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 345 NOVEMBER 8, 2001 NUMBER 19

INTENSIVE INSULIN THERAPY IN CRITICALLY ILL PATIENTS

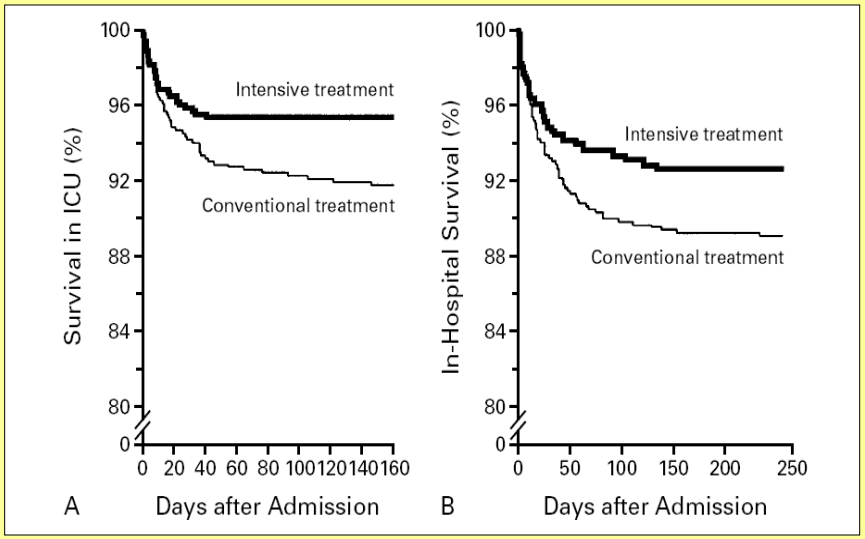
GREET VAN DEN BERGHE, M.D., PH.D., PIETER WOUTERS, M.SC., FRANK WEEKERS, M.D., CHARLES VERWAEST, M.D., FRANS BRUYNINCKX, M.D., MIET SCHETZ, M.D., PH.D., DIRK VLASSELAERS, M.D., PATRICK FERDINANDE, M.D., PH.D., PETER LAUWERS, M.D., AND ROGER BOUILLON, M.D., PH.D.

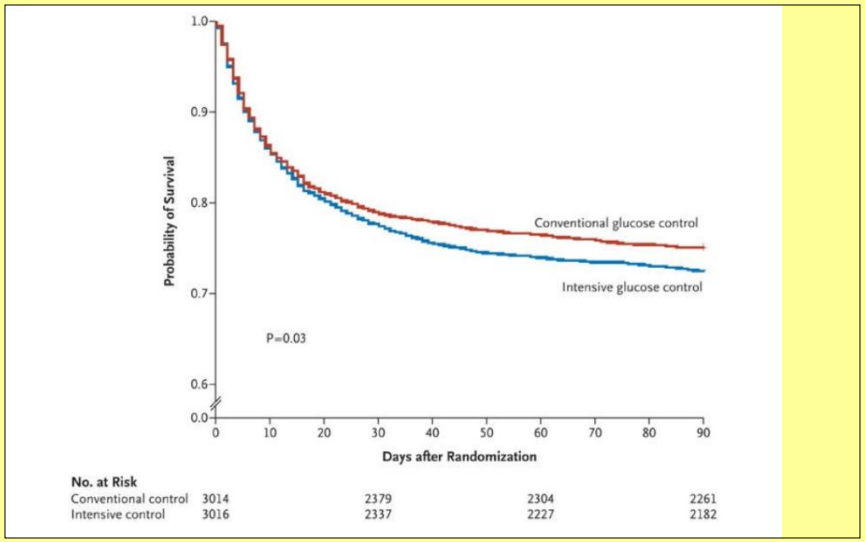

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 26, 2009 VOL. 360 NO. 13

Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators*




**Выраженность стресс-индуцированной гипергликемии коррелирует с высоким риском смерти**

**Van den Berghe G., 2001**

**Гипергликемия у пациентов в критическом состоянии способствует развитию тяжелого сепсиса, СПОН и смерти**

**G. Van den Berghe, 2006**

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 345 NOVEMBER 8, 2001 NUMBER 19

INTENSIVE INSULIN THERAPY IN CRITICALLY ILL PATIENTS

GREET VAN DEN BERGHE, M.D., PH.D., PIETER WOUTERS, M.SC., FRANK WEEKERS, M.D., CHARLES VERWAEST, M.D., FRANS BRUYNINCKX, M.D., MIET SCHETZ, M.D., PH.D., DIRK VLASSELAERS, M.D., PATRICK FERDINANDE, M.D., PH.D., PETER LAUWERS, M.D., AND ROGER BOUILLON, M.D., PH.D.

**2001**

**Поразительные результаты**

**2006**

**Неоднозначные результаты**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 2, 2006 VOL. 354 NO. 5

Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU

Greet Van den Berghe, M.D., Ph.D., Alexander Wilmer, M.D., Ph.D., Greet Hermans, M.D., Wouter Meersseman, M.D., Pieter J. Wouters, M.Sc., Ilse Milants, R.N., Eric Van Wijngaerden, M.D., Ph.D., Herman Bobbaers, M.D., Ph.D., and Roger Bouillon, M.D., Ph.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 26, 2009 VOL. 360 NO. 13

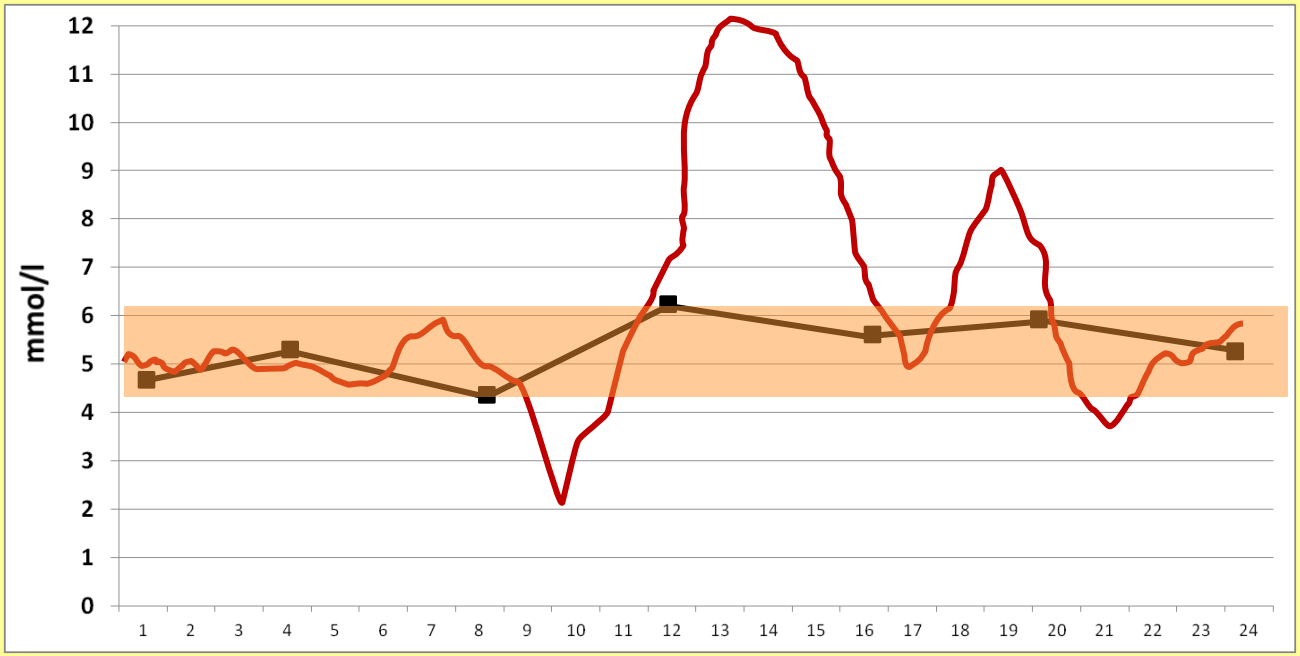
Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators*

**2009**

**Отрицательные результаты**

# Время для определения уровня глюкозы



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIALS

1 June 2009

# Glucose Control in the ICU — How Tight Is Too Tight?

Silvio E. Inzucchi, M.D., and Mark D. Siegel, M.D.

**Table 1.** Summary Data from Randomized Clinical Trials of Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients.*

| Trial Name (Source)† | No. of Patients | Type of ICU | Blood Glucose Level Targeted | | Blood Glucose Level Achieved‡ | | Primary Outcome | Rate of Outcome | | Odds Ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Intensive Glucose Control | Conventional Glucose Control | Intensive Glucose Control | Conventional Glucose Control | | Intensive Glucose Control | Conventional Glucose Control | |
| | | | *milligrams per deciliter* | | | | | *percent* | | |
| Leuven 1 (Van den Berghe et al.[3]) | 1548 | Surgical | 80–110 | 180–200 | 103 | 153 | Death in ICU | 4.6 | 8.0 | 0.58 (0.38–0.78) |
| Leuven 2 (Van den Berghe et al.[4]) | 1200 | Medical | 80–110 | 180–200 | 111 | 153 | Death in hospital | 37.3 | 40.0 | 0.94 (0.84–1.06) |
| Glucontrol (Devos et al.,[5] Preiser J.C.: personal communication) | 1101 | General | 80–110 | 140–180 | 118 | 144 | Death in ICU | 16.7 | 15.2 | 1.10 (0.84–1.44) |
| VISEP (Brunkhorst et al.[6])§ | 537 | General | 80–110 | 180–200 | 112 | 151 | Death at 28 days | 24.7 | 26.0 | Not reported |
| NICE-SUGAR[7] | 6104 | General | 81–108 | 144–180 | 118 | 145 | Death at 90 days | 27.5 | 24.9 | 1.14 (1.02–1.28) |

* To convert the values for blood glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. ICU denotes intensive care unit.

† ClinicalTrials.gov numbers are NCT00115479 for the Leuven 2 study, NCT00135473 for the Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis (VISEP) study, NCT00107601 for the Glucontrol study, and NCT00220987 for the Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) study. The Leuven 1 study was not registered.

‡ The achieved blood glucose levels reported are the mean morning levels, except for those for the Glucontrol study, which are mean overall blood glucose levels.

§ The patients in the VISEP study were patients with sepsis. Although the odds ratio was not reported, it was reported that the two groups did not differ significantly in the rate of death at 28 days (P=0.74).

**59 пациентов (ISS = 32 ±3,9 )**

| Эугликемия | Гипергликемия |
| --- | --- |
| 32 | 27 |

Частота инфекционных осложнений
Количество инфекционных осложнений на 1 пациента
Летальность

# *Результаты исследования*

| | Эугликемия | Гипергликемия |
|---|---|---|
| Количество пациентов | 32 | 27 |
| Частота инфекционных осложнений | 23 | 114 |
| Количество на 1 пациента | 0,72 | 4,2 |
| Летальность | 6 (18,8%) | 11 (40,7%) |

# Гликемический контроль – что делать?

1. Опасна как гипер-, так и гипогликемия
2. Оптимальные уровни глюкозы варьируют в зависимости от нозологии и органных дисфункций
3. У пациентов ОИТ оптимальным уровнем считается концентрация 6,0 – 8,0 ммоль/л, избегать гипо- и гипер!
4. Ишемия миокарда и повреждения мозга особенно зависимы от эугликемии и чувствительны к гипогликемии
5. Требуются дальнейшие исследования по различным нозологиям

**Глюкоза 4,1 – 6,0 – слишком жесткие границы**
**Умеренный гликемический контроль – 6,0 – 8,0 ммоль/л**

***Не-антибиотики, помогающие бороться с инфекцией***

1. ***Инсулин***
2. ***Норадреналин***
3. ***Глутоксим***
4. ***…***

**98 пациентов (ISS = 16-66)**

**Не требовали АМП - 63**

**Требовали АМП - 35**

Частота инфекционных осложнений
Количество инфекционных осложнений на 1 пациента
Летальность

# Результаты исследования

| | Пациенты без адреномиметической поддержки | Пациенты, которым проводилась адреномиметическая поддержка |
|---|---|---|
| Количество пациентов | 63 | 35 |
| Частота инфекционных осложнений | 81 | 74 |
| Количество на 1 пациента | 1,3 | 2,1 |
| Летальность | 24 (38,1%) | 23 (65,7%) |

# Инотропы и/или вазопрессоры

**СИ – 3,5 – 4 л/мин/м$^2$**
**$SvO_2$ > 70%**

↓

Допамин или норадреналин

**СИ < 3,5 л/мин/м$^2$**
**$SvO_2$ < 70%**

↓

Добутамин (если САД <70 мм рт ст – в комбинации с норадреналином или допамином)

**ССВР**

Под действием норадреналина снижались синтез и секреция TNF-α активированными макрофагами

***Не-антибиотики, помогающие бороться с инфекцией***

1. ***Инсулин***
2. ***Норадреналин***
3. ***Глутоксим***
4. ***…***

# Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives

**Donna M. Easton[1], Anastasia Nijnik[1], Matthew L. Mayer[1,2] and Robert E.W. Hancock[1]**

[1] Centre for Microbial Diseases & Immunity Research, Department of Microbiology & Immunology, Room 232, 2259 Lower Mall Research Station, University of British Columbia, Vancouver, BC Canada V6T 1Z4
[2] Faculty of Medicine, 317-2194 Health Sciences Mall, Woodwarc
Vancouver, BC Canada V6T 1Z4

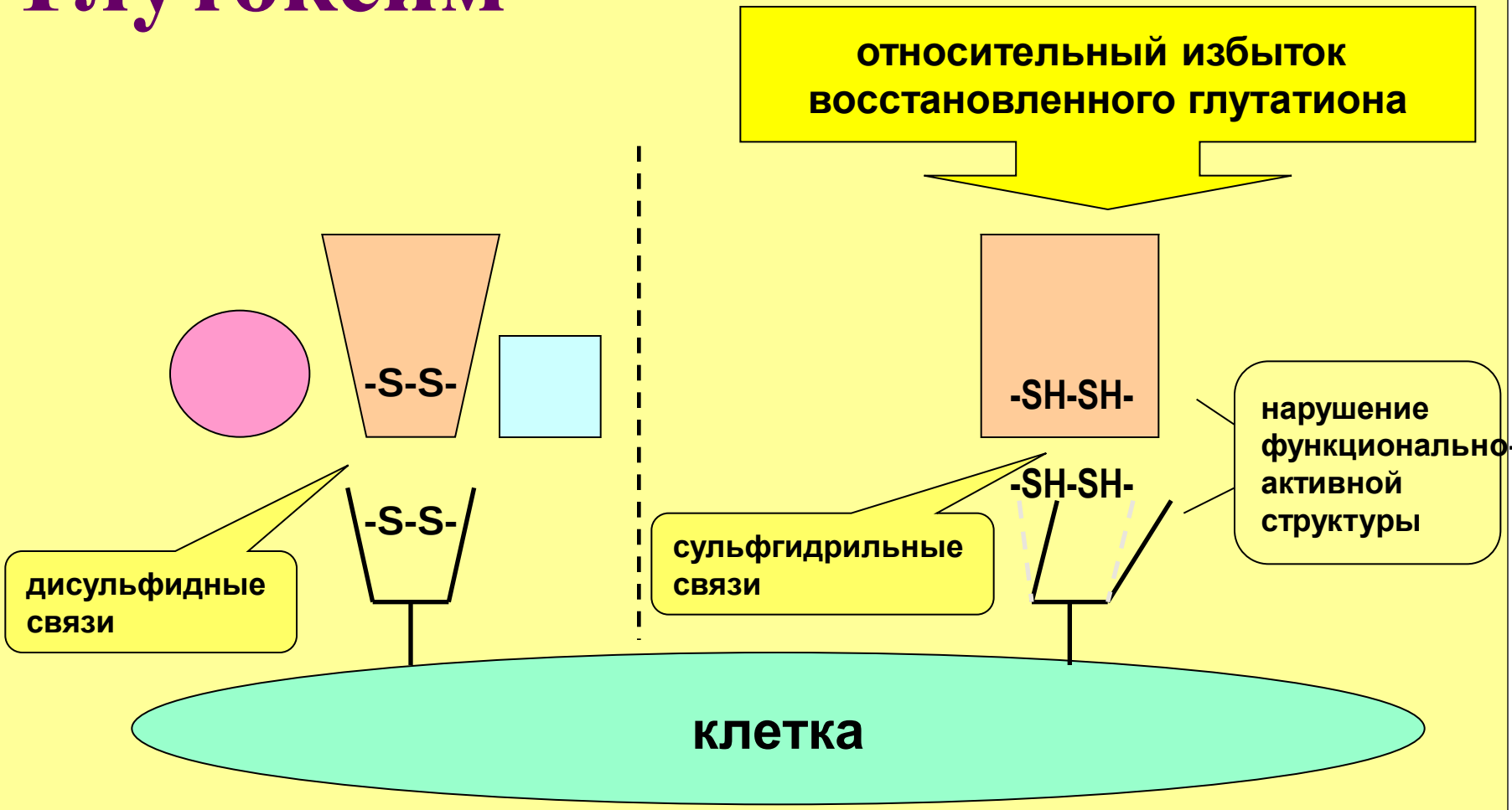
**Table 2. Immunomodulatory peptides in clinical trials**

| Drug | Description | Intended use | Progress | Ref./Reg. no.[a] |
|---|---|---|---|---|
| **Immunomodulatory anti-infective peptides lacking antimicrobial action** | | | | |
| EA-230 (Exponential Biotherapies) | Oligopeptide fragment from β-hCG (4-mer, LQGV) | Sepsis | Phase II | [80] |
| Glutoxim/NOV-002 (Pharma BAM/Novelos) | Hexapeptide with a stabilized disulfide bond [bis-(γ-L-glutamyl)-L-cysteinyl-bis-glycine disodium salt] | Tuberculosis, non small cell lung cancer | Market (Russia), phase III (N. America) | [46] NCT00347412 |
| IMX942 (Inimex) | Synthetic cationic host defense peptide, derivative of IDR-1 and indolicidin | Nosocomial infections, febrile neutropenia, | Phase IA | Website[b] |
| **Immunomodulatory anti-infectives with antimicrobial action** | | | | |
| hLF1-11 (AM-Pharma) | Cationic peptide, human lactoferricin (amino acid fragment 1–11) | Bacteremia and fungal infections in immunocompromised hematopoetic stem cell transplant recipients | Phase 1/II | NCT00509938 |
| Omiganan [MX-226] (Migenix) | Synthetic cationic host defense peptide (12-mer), indolicidin derivative | Topical antiseptic, acne vulgaris, papulopustular rosacea | Phase III | NCT00000435, NCT00027248 |
| Opebacan (Xoma) | 21-amino-acid peptide derivative of bactericidal/permeability-increasing protein | Endotoxemia in hematopoetic stem cell transplant recipients | Phase I/II | NCT00454155 |
| XOMA-629 (Xoma) | 9-amino-acid peptide derivative of bactericidal/permeability-increasing protein | Impetigo | Phase IIA | Website[c,d] |
| **Immunomodulatory peptides** | | | | |
| DiaPep277 (DeveloGen) | HSP60 derivative (24-mer peptide) that induces T regulatory cells | Type 1 diabetes mellitus | Phase III | NCT00644501 |
| RDP58 (Genzyme) | Semisynthetic D-amino acid decapeptide derived from HLA class I B2702 | Inflammatory bowel disease | Post phase II | [42], website[e] |
| **Anti-infective peptides with unknown immunomodulatory activity[f]** | | | | |
| PAC-113 (Pacgen Biopharmaceuticals) | Synthetic cationic host defense peptide (12-mer), histatin derivative | Antifungal | Phase II | NCT00659971 |
| PMX-30063 (PolyMedix) | Defensin structural mimetic, non-peptide, small molecule/copolymer | Antibiotic | Phase IB | Website[g] |
| HB-1345 (Helix BioMedix) | Lipohexapeptide | Acne | Pre-phase I | Website[h] |
| Pexiganan acetate [MSI-78] (MacroChem) | Synthetic cationic host defense peptide (22-mer), magainin derivative | Topical antibiotic | Phase III | NCT00563433, NCT00563394 |
| Iseganan [IB-367] (Ardea Biosciences) | Synthetic protegrin-1 derivative (17 amino acids) | Oral mucositis in radiation therapy patients | Phase III | NCT00022373 |

**Глутоксим –**

**препарат из группы низкомолекулярных пептидов - регуляторов систем внутренней защиты организма (IDR).**

# Глутоксим




**Дисульфидные связи – в структуре мембранных рецепторов, интерлейкинах и др.**

# Глутоксим

**Являясь фармакологическим аналогом окисленного глутатиона, при парентеральном введении в дозе 10-60 мг в течение короткого времени (10-15 мин) достигает пика концентрации во внеклеточном пространстве, переводит сульфгидрильные группы в дисульфидные, тем самым восстанавливая функционально-активную структуру рецепторов и биорегуляторов.**

**ЦЕЛИ ДОСТИЖИМЫ!**

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**