



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



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

Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И.П.Павлова
13 ноября 2018 г.

Рациональная антимикробная терапия в многопрофильном стационаре

С.В.Яковлев

Сеченовский Университет

МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Дисклеймер

- Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).
- MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.
- В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.
- Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.
- Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу

Декларация заинтересованности

Чтение лекций

Astellas, bioMerieux, MSD, Pfizer

Экспертные консультации

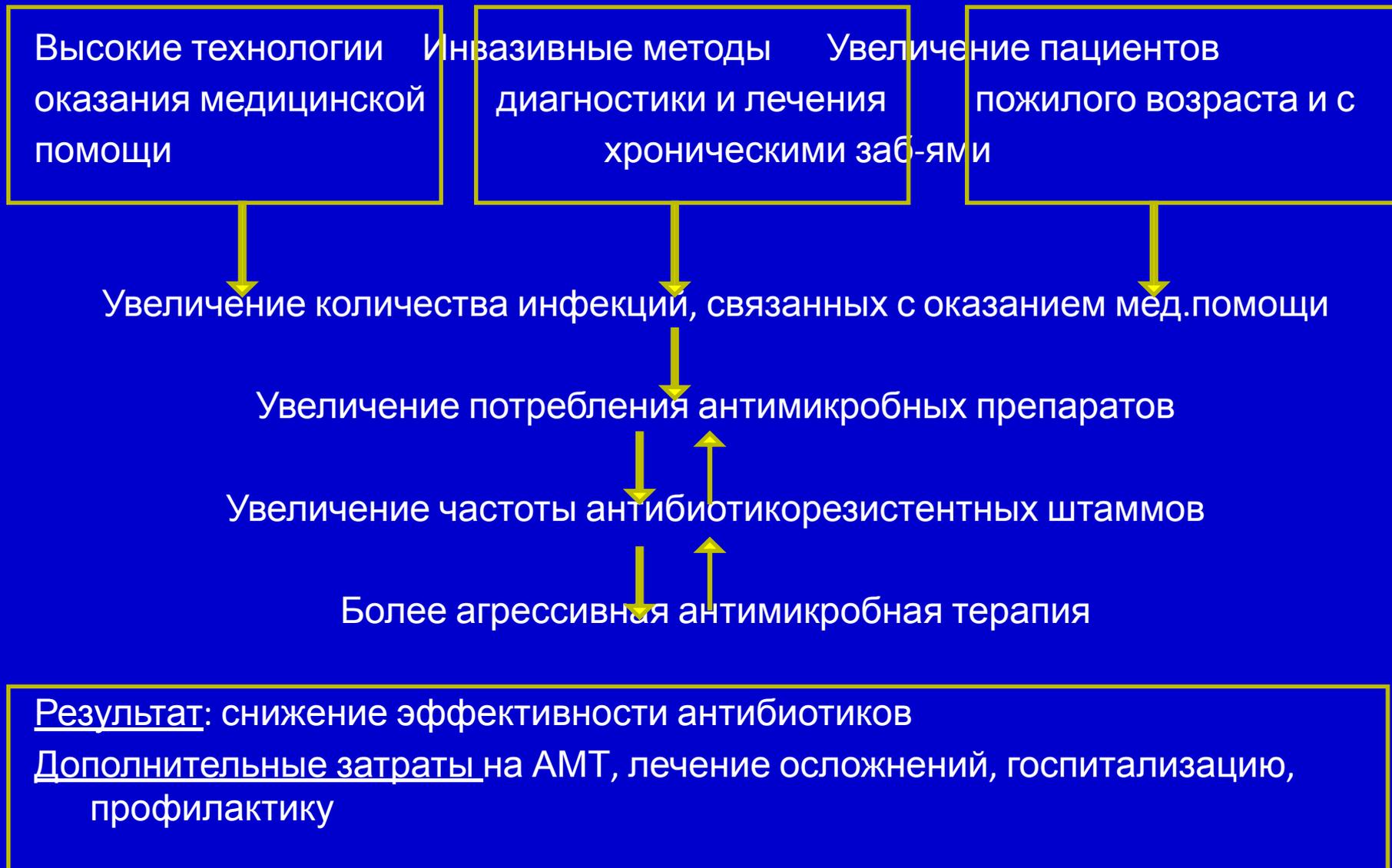
Angelini, Astellas, MSD, Pfizer, Р-Фарм, Алкеми Фарма

Исследовательские гранты

Pfizer

Данная презентация поддерживается компанией MSD

Объективные тенденции и закономерности современной медицины



Инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами

Внебольничные **Связанные с оказанием**
медицинской помощи

(Community-acquired) (Healthcare-associated)

- **нозокомиальные инфекции**
- инфекции в домах длительного ухода
- инфекции у больных на гемодиализе
- инфекции у пациентов дневных стационаров поликлиник
- инфекции у медработников ЛПУ
- предшествующая антибиотикотерапия

ИСМП ≈ Антибиотикорезистентность

Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в ЛПУ России – исследование ЭРГИНИ: основные результаты

Распространенность НИ: 7.61% (95%CI 6.81%, 8.50%)



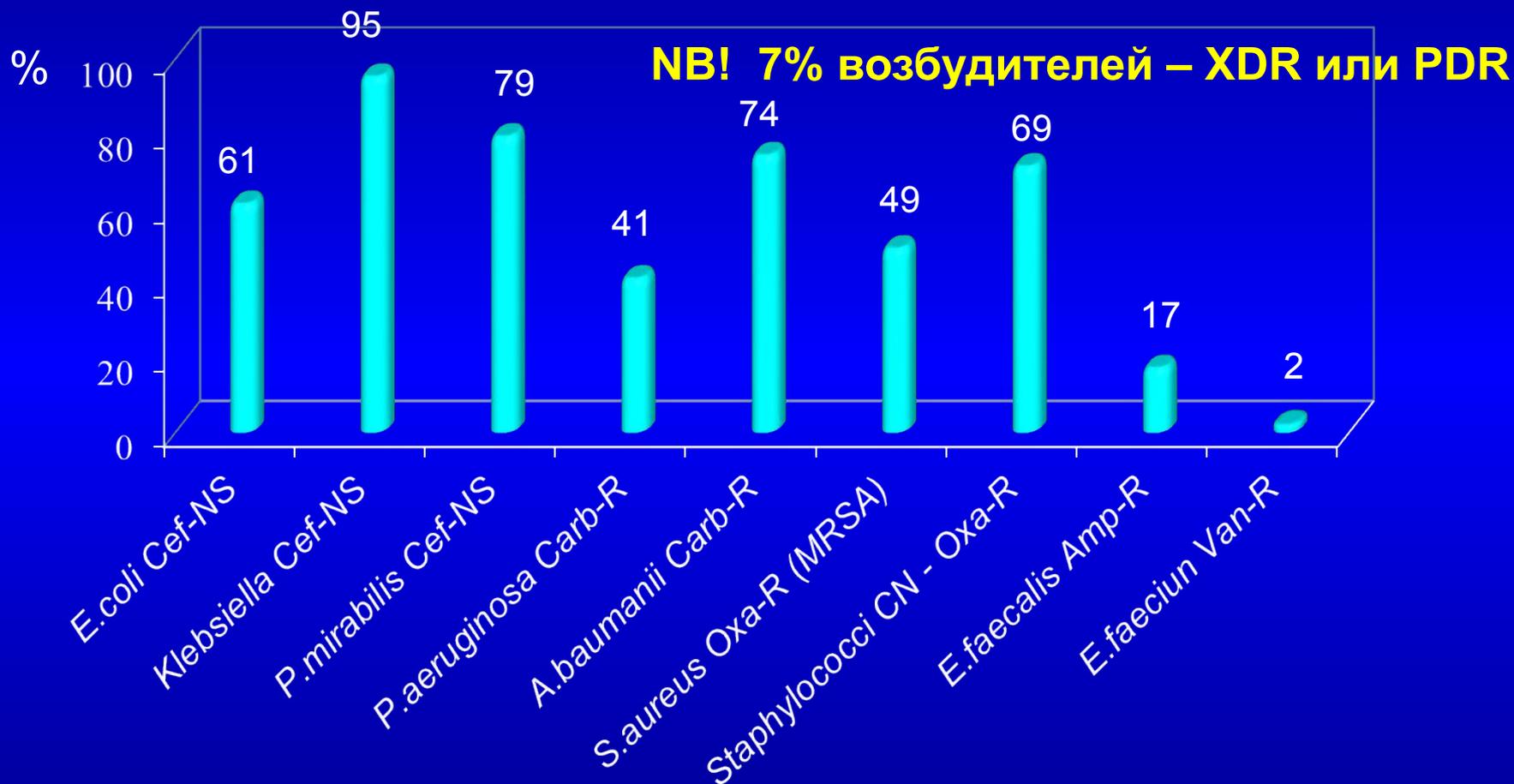
<u>Клиническое значение</u>	<u>НИ+</u>	<u>Нет НИ</u>
Летальность, %	16.5	3.0
Длит-ть госпитализации, дни	24.6±11.4	16.2±15.3

Оценочное количество НИ в России ≈ 2,300,000 случаев в год

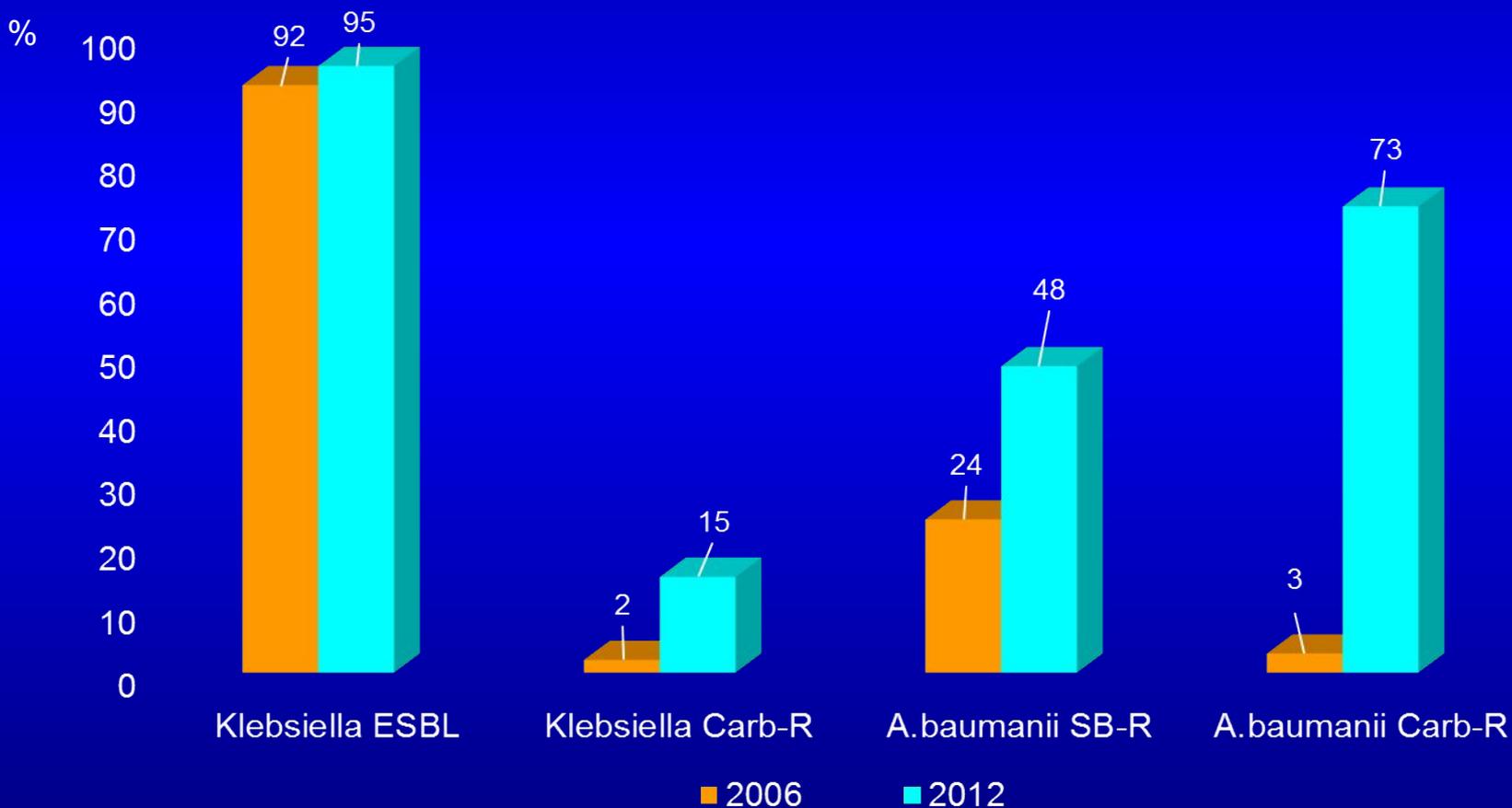
Локализация и этиология НИ в ЛПУ РФ: исследование ЭРГИНИ

<u>Локализация</u>		<u>Возбудители</u>	
Нижние ДП	42.4%	<i>Klebsiella</i> spp.	19.6%
МВП	19.0%	<i>Escherichia coli</i>	12.2%
КиМТ	13.4%	<i>Staphylococcus aureus</i>	11.3%
Брюшная полость	11.4%	<i>Acinetobacter</i> spp.	10.9%
Ангиогенные	4.8%	<i>Enterococcus faecalis</i>	7.4%
Кости и суставы	3.1%	<i>P.aeruginosa</i>	7.1%
Верхние ДП	2.8%	<i>Staphylococci</i> CN	5.1%
ЦНС	2.1%	<i>Candida</i> spp.	8.4%
Кишечник (<i>C.difficile</i>)	1.0%		

ЭРГИНИ: Устойчивость возбудителей НИ антибиотикам (%)



Динамика антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий, выделенных в 17 ОРИТ 15 стационаров РФ (ЭРГИНИ, 2013)



Оценка угроз антибиотикорезистентности CDC и приоритеты ВОЗ в разработки новых АМП

Неотложные угрозы

- Enterobacteriaceae – Carb-R
- *Clostridium difficile*
- *Neisseria gonorrhoeae*

Серьезные угрозы

- Enterobacteriaceae – ESBLs
- *Pseudomonas aeruginosa* MDR
- *Acinetobacter baumannii* MDR
- *Streptococcus pneumoniae* MDR
- MRSA
- VRE
- *Candida* Fluconazole – R
- *Shigella*, *Salmonella* MDR

Потенциальные угрозы

- VRSA
- *Streptococcus* gr. A Erythromycin – R
- *Streptococci* gr. B Clindamycin – R

Критически высокий уровень

Enterobacteriaceae – Carb-R
Pseudomonas aeruginosa Carb-R
Acinetobacter baumannii Carb-R

Высокий уровень приоритетности

VRE
MRSA, VISA, VRSA
Helicobacter pylori кларитромицин – R
Salmonella, *Campylobacter* фторхинолон– R
N.gonorrhoeae фторхинолон и ЦефIII – R

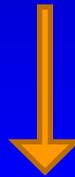
Средний уровень приоритетности

Streptococcus pneumoniae Pen-NS
Shigella фторхинолон – R
H.influenzae ампициллин - R

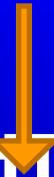
WHO, 2017

К этим терминам придется привыкать

Полирезистентность (MDR)



Высокая резистентность (XDR)



Панрезистентность (PDR)

Фенотипы *Klebsiella pneumoniae*

Антибиотики	Чувствительность				
Пенициллины	S	R	R	R	R
Цефалоспорины	S	S	R	R	R
Карбапенемы	S	S	S	R	R
Аминогликозиды	S	S	S	R	R
Фторхинолоны	S	S	R	R	R
Тетрациклины	S	S	S	R	R
Тигециклин	S	S	S	S	R
Колистин	S	S	S	S	R
Категория	S	R	MDR	XDR	PDR

Программы «Antibiotic Stewardship»

«Организованная интервенция, направленная на оценку и улучшение использования антибиотиков за счет способствованию выбору оптимальных режимов АБТ, включая выбор оптимальной дозы, пути введения АБТ, длительности терапии»

SHEA, IDSA, PIDS. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33(4):322-7

Стратегическая цель

1. Оптимизация применения АМП в стационарах
2. Сдерживание антибиотикорезистентности

Программа **СКАТ** – инструмент
внедрения рациональной АМТ
и сдерживания
антибиотикорезистентности в ЛПУ

Стратегия

в России с 2011 года

Контроля

88 стационаров

Антимикробной

Терапии

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

Российское общество хирургов

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2012

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСКИ)

Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ)

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной
химиотерапии (МАКМАХ)

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи

Российские клинические рекомендации

Москва – 2018

www.antimicrob.net
www.nasci.ru

Зачем нужна программа СКАТ ?

Возможные результаты реализации	Эффективность
Сдерживание антибиотикорезистентности	?
Актуализация проблемы резистентности и необходимость изменить стереотипы АМТ	ДА
Уменьшение расходов на АМП	НЕТ
Оптимизация расходов на АМТ	ДА
Стандартизация антимикробной терапии	ДА
Мультидисциплинарный подход к ведению пациента с инфекцией	ДА
Перманентное обучение врачей	ДА

Что нового в рекомендациях 2018 года?

- Данные о распространенности и клиническом значении нозокомиальных инфекций в стационарах России
- Проблемы антибиотикорезистентности, в т.ч. распространение карбапенемаз
- Больничный формуляр антимикробных средств
- Конкретные шаги по реализации программы СКАТ в стационаре
- Оценка эффективности внедрения программы СКАТ в МО
- Вопросы экологической безопасности антибиотиков
- Стратификация пациентов по риску антибиотикорезистентности для эмпирического выбора АМП – модификация
- Алгоритмы эмпирической АМТ

Оптимизация применения антибиотиков – баланс между интересами пациента и общества

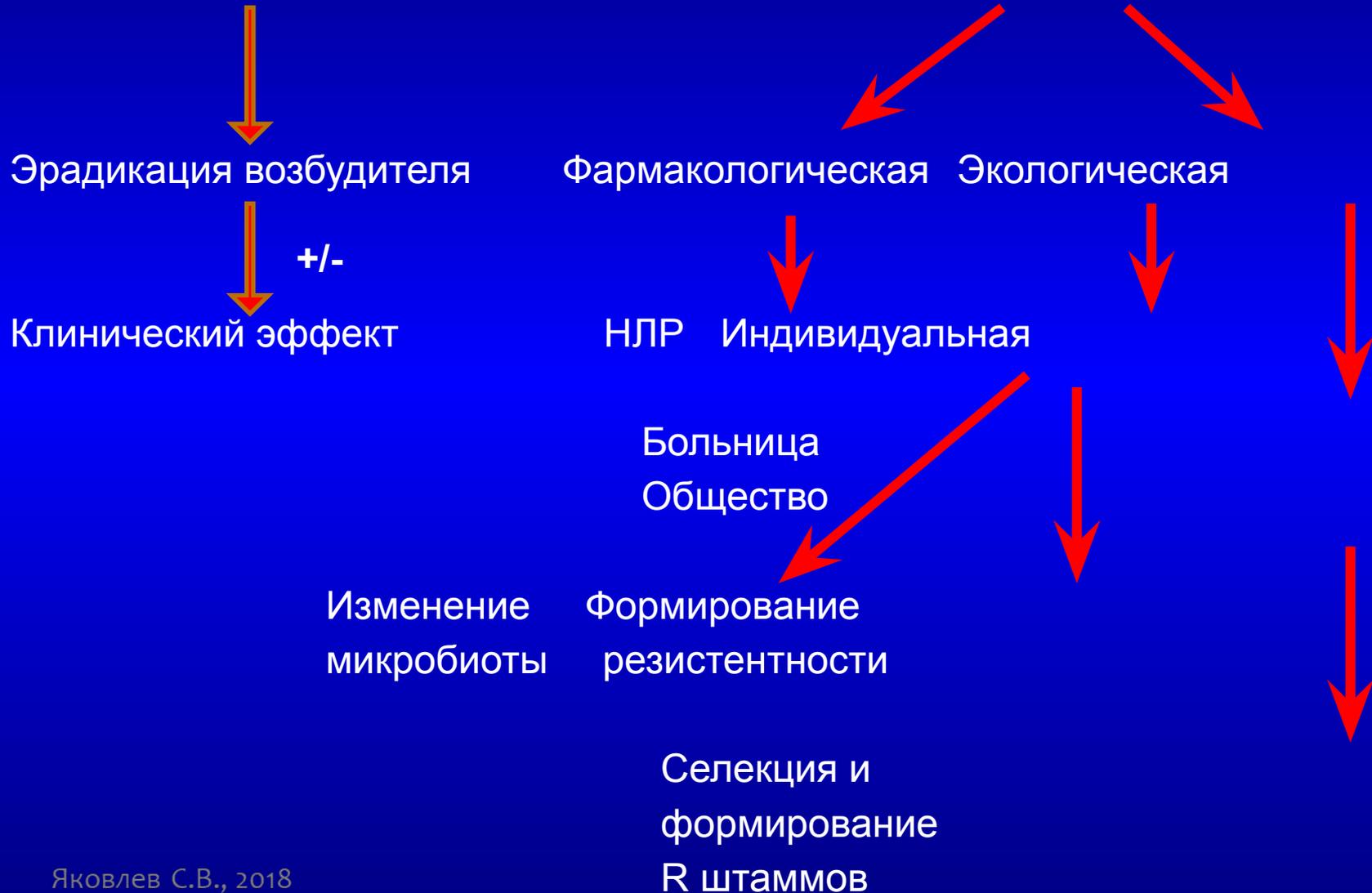
Неадекватная
стартовая
эмпирическая АБТ –
рост летальности

Использование
АБП широкого
спектра – рост
устойчивости



Антибиотики

Эффективность vs. Безопасность



Рационализация применения антибиотиков

Ограничение использования антибиотиков,
провоцирующих селекцию
антибиотикорезистентных штаммов

Антибиотико-ассоциированная резистентность —

сопутствующий ущерб
(Collateral damage)

«Проблемные» антибиотики:

Рост резистентности:

Фторхинолоны

E.coli, M.tuberculosis

Цефалоспорины III

Enterobacteriaceae

Антипсевдомонадные карбапенемы

P.aeruginosa

Азитромицин

S.pneumoniae, H.pylori

Факторы риска *P.aeruginosa* и выбор АБТ

- Длительное нахождение в ОРИТ (> 5 суток), ИВЛ
- Иммуносупрессия (цитостатики, глюкокортикоиды, нейтропения)
- Бронхоэктазы
- Стернотомия
- Мочевой катетер

Cao B, e.a. J Hosp Inf 2004; 57:112-8

Rello J, e.a. Am O Respir Crit Care Med
1999;160:608-13

Рекомендации по выбору антибиотика

Антибиотики

Факторы риска *P.aeruginosa*

Есть

Нет

Карбапенемы

Ими-, Меро-, Дори-

Эртапенем

Цефалоспорины

Цефтолозан/тазобактам

Цефтриасон, Цефотаксим

Цефтазидим, Цефепим

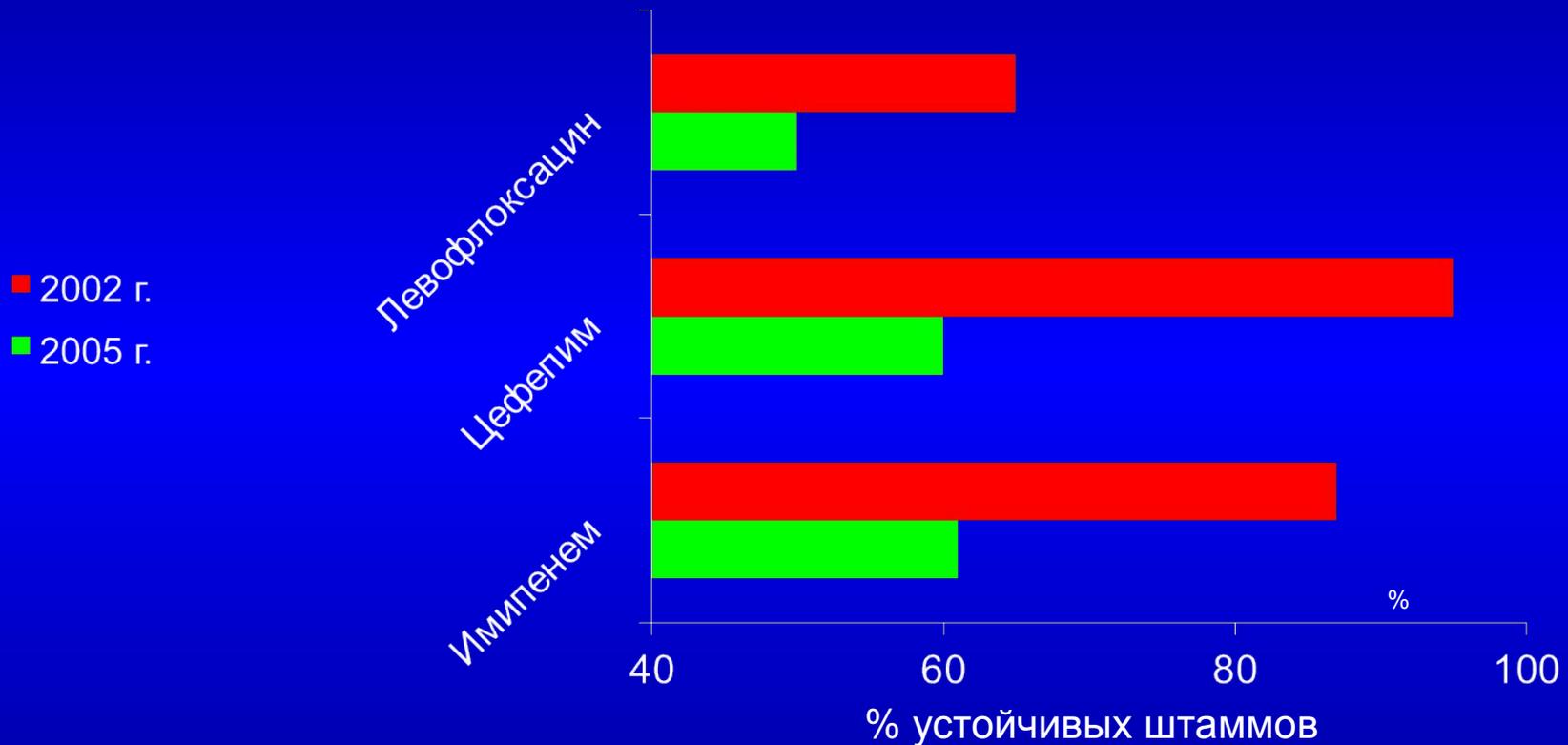
Фторхинолоны

Ципрофлоксацин

Офло-, Пефло-, Мокси

Левифлоксацин

Использование эртапенема позволяет уменьшить устойчивость *P. aeruginosa* к АП карбапенемам и другим АБП



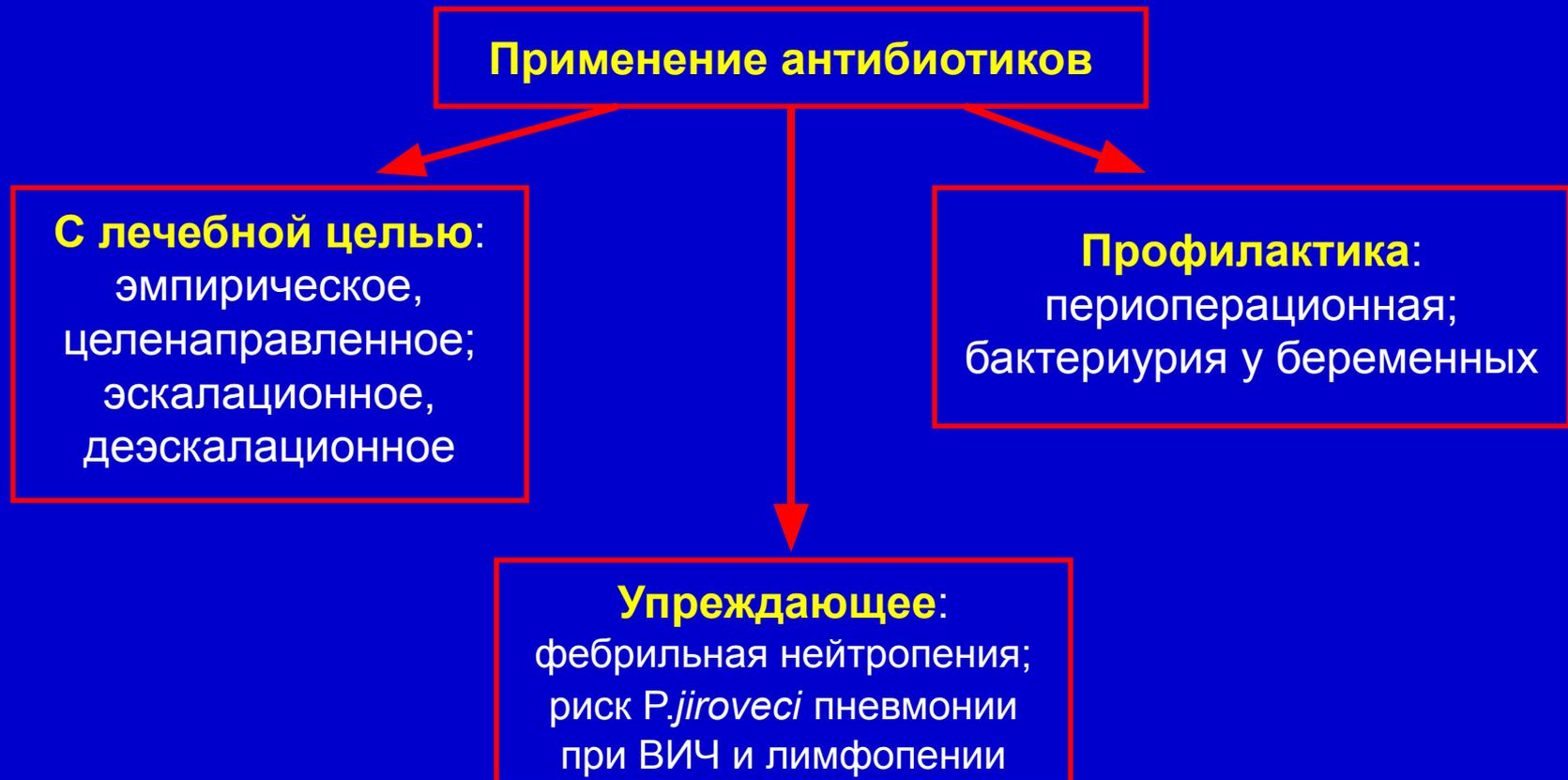
- Снижение частоты выделения резистентных штаммов *P. aeruginosa* (в %) после включения эртапенема в формуляр многопрофильного стационара

Условия достижения адекватной антимикробной терапии сепсиса

1. Принятие решения о назначении антибиотика
 - Диагностика инфекции – оценка SIRS, SOFA, qSOFA, маркеры, ПОН
2. Правильная микробиологическая диагностика
 - Критический анализ результата бактериологического исследования
3. Эмпирическая АБТ
 - Сроки назначения
 - Учет локализации первичного очага (превалирующие возбудители)
 - Условия возникновения (внебольничная, нозокомиальная)
 - Оценка риска антибиотикрезистентности – ИСМП
 - Предшествующие антибиотики, госпитализация и др.
5. Целенаправленная АБТ
 - Знания основных механизмов антибиотикорезистентности и механизмов действия антибиотиков
6. Адекватность дозирования антибиотика

Принятие решения о назначении антибиотика

- Показанием для назначения АБП является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция или высокий риск ее возникновения (при доказанной эффективности профилактики)
[Рациональная антимикробная терапия, 2-е издание, 2015 г.]



Принятие решения о назначении антибиотика

- Показанием для назначения АБП является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция или высокий риск ее возникновения (при доказанной эффективности профилактики)
[Рациональная антимикробная терапия, 2-е издание, 2015 г.]

В инструкции по медицинскому применению антибиотиков отсутствуют такие показания:

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

Течение инфекции

Локализованная инфекция (первичный локус)



Синдром системной воспалительной реакции (SIRS)

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



Сепсис = ПОН* (шкала SOFA)

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



Септический шок

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

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

Естественное течение инфекции

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

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

Сепсис = ПОН* (шкала SOFA)

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



Септический шок

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

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

Естественное течение инфекции

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

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

Сепсис = ПОН* (шкала SOFA)

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

Маркеры бактериальной инфекции/сепсиса:

Прокальцитонин $> 0,5$ нг/мл
С-реактивный белок > 24 мг/л

В какие сроки Вы хотели бы получить результат
микробиологического исследования
(микроб и чувствительность)?

- 5 дней
- 3 дня
- 48 часов
- 24 часа
- 6 часов
- 1 час

Время до этиологического диагноза и целенаправленной АБТ

ССВР → ПОН → exitus letalis

Эмпирическая АБТ

Целенаправленная АБТ

Взятие материала

24-48 час

Выделение чистой культуры

+ 24 часа

Идентификация и чувствительность

? Часы/дни

Доставка результата до врача



Микроскопия – ориентировочный диагноз: Грам+ или Грам-

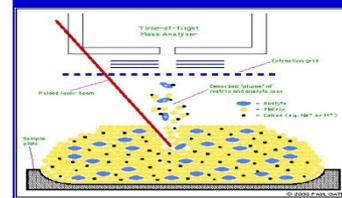
ПЦР – гены устойчивости

Эмпирическая таргетная АБТ: видовая или генотип R

MALDI-TOF – идентификация (без чувствительности)

Эмпирическая таргетная в течение 1 часа

Эмпирическая Грам+ или Грам- АБТ



Оптимизация микробиологической диагностики

Классическая микробиология

- Более точная идентификация и чувствительность
 - Анализатор гемокультур – время
 - Автоматические анализаторы микробов и чувствительности
 - МПК – анализаторы и E-тест

Молекулярная микробиология

- Время получения результата
 - Протеомика – MALDI-TOF: микроб
 - ПЦР в реальном времени от 1 до 6 часов
 - Микроб или ген резистентности

Карбапенемазы Грам(-) бактерий и возможности АБТ

Сериновые карбапенемазы

Металло-карбапенемазы

↓
Класс А

↓
Класс D

↓
Класс В

↓
KPC (Kpn)

↓
OXA-48 (Kpn)
OXA-23 40 (Ab)

↓
NDM-1 (Kpn, Ab)
NDM + OXA-48 (Kpn)

↓
Цефтазидим/авибактам

↓
Тигециклин + полимиксин

1. Цефтазидим/авибактам
2. Меропенем + тигециклин

↓
Цефтазидим/авибактам + азтреонам
Тигециклин + полимиксин +....?

Наиболее надежные режимы антибактериальной терапии

Условия достижения адекватной антимикробной терапии сепсиса

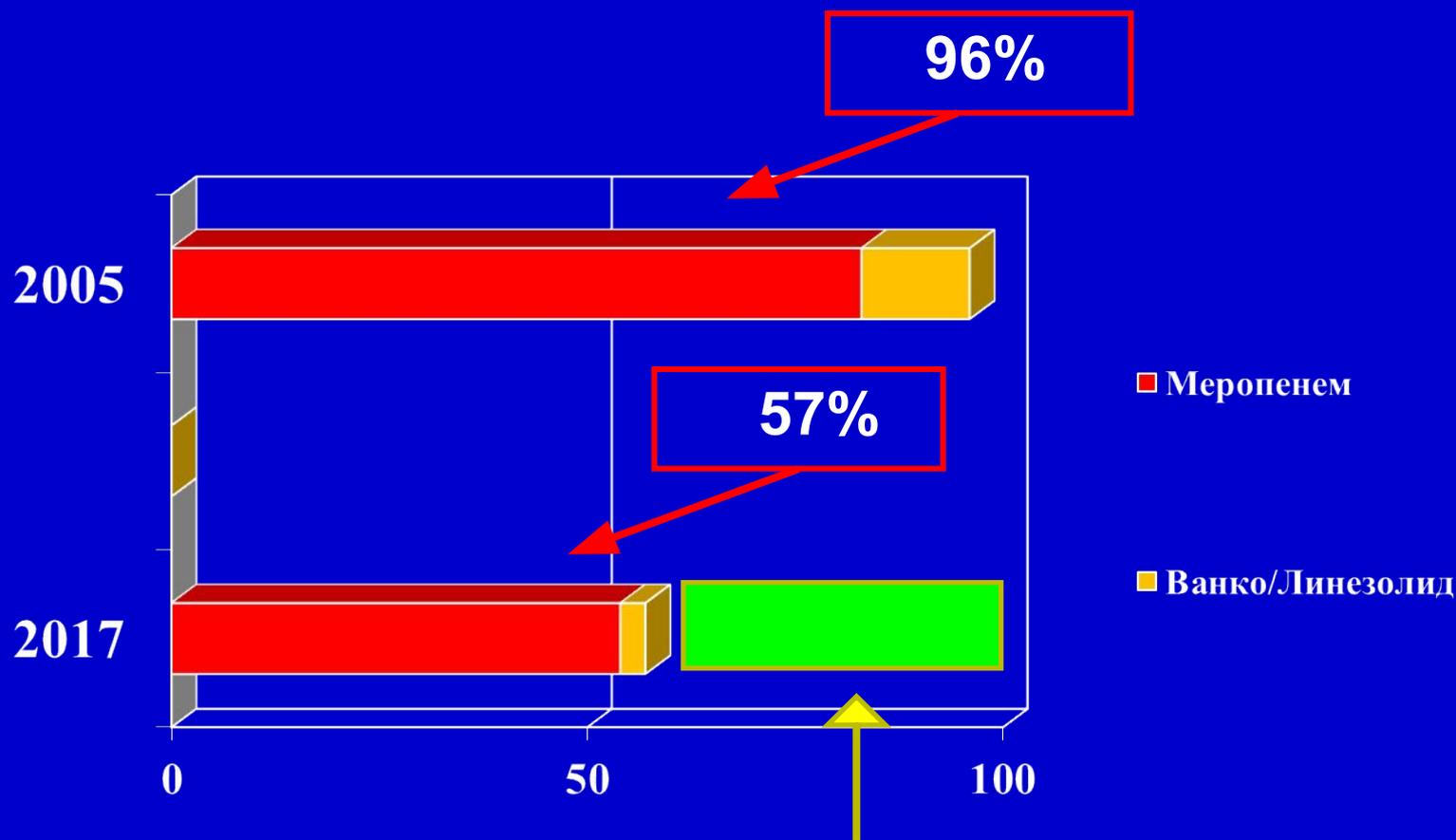
1. Принятие решения о назначении антибиотика
 - Диагностика инфекции – оценка SIRS, SOFA, qSOFA, маркеры, ПОН
2. Правильная микробиологическая диагностика
 - Критический анализ результата бактериологического исследования
3. Эмпирическая АБТ
 - Сроки назначения
 - Учет локализации первичного очага (превалирующие возбудители)
 - Условия возникновения (внебольничная, нозокомиальная)
 - Оценка риска антибиотикрезистентности – ИСМП
 - Предшествующие антибиотики, госпитализация и др.
5. Целенаправленная АБТ
 - Знания основных механизмов антибиотикорезистентности и механизмов действия антибиотиков
6. Адекватность дозирования антибиотика

Основное правило антимикробной терапии сепсиса / септического шока

**Адекватная терапия должна быть
начата в течение первого часа
после постановки диагноза**

Как это реализовать?

Вероятность достижения адекватной эмпирической терапии 1-й линии карбапенемами тяжелого сепсиса в ОРИТ в 2005 г. (АСЭТ*) и в 2017 г. (прогноз)



Что добавить ?

Условия достижения адекватной АБТ нозокомиальных инфекций в ОРИТ – преодоление полирезистентности



Карбапенемазы в ОРИТ стационара Москвы (2017 год)

Микроорганизм	Карбапенемазы	Фенотип устойчивости	Летальность
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48	Меропенем – I (МПК 8) Амикацин – R/S (50%) Тигециклин – S (88%) Полимиксин – S (100%)	67%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM + OXA-48	Меропенем – R (МПК 32) Амикацин – R Тигециклин – R Полимиксин – S	1/1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-40	Меропенем – R (МПК 32) Амикацин – R Тигециклин – S/r (S = 73%) Полимиксин – S (100%)	60%

Стратификация госпитализированных пациентов по риску антибиотикорезистентности и инвазивного кандидоза – повышение вероятности адекватной эмпирической АМТ

Типы пациентов для выбора эмпирической терапии

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

Программа СКАТ при оказании стационарной медицинской помощи.



Факторы риска резистентных возбудителей

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

Тип I и II - Внебольничные инфекции

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

Инфекции МВП:

Фторхинолон

Цефтриаксон, цефотаксим

Гентамицин

Интраабдоминальные инфекции:

Ампициллин/сульбактам

Цефалоспорины III + метронидазол

Фторхинолон + метронидазол

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

Инфекции МВП:

Карбапенем I группы – Эртапенем

Цефотаксим/сульбактам

Интраабдоминальные инфекции:

Карбапенем I группы – Эртапенем

Тигециклин

Цефотаксим/сульбактам

Цефоперазон/сульбактам

Тип III - Нозокомиальные инфекции

IIIa: НИ ранние, вне ОРИТ, без предшествующих АБП – риск БЛРС

Инфекции МВП:

Эртапенем

Цефотаксим/сульбактам

Интраабдоминальные инфекции:

Эртапенем

Тигециклин

Цефоперазон/сульбактам

Цефотаксим/сульбактам

IIIb: НИ поздние, в ОРИТ, предшествующие АБП – риск БЛРС + **MRSA, Carb-R, НФГОБ**

Инфекции МВП:

Карбапенем II группы (имипенем, меропенем, дорипенем)

Цефтолозан/тазобактам

Цефепим/сульбактам

Интраабдоминальные инфекции:

Карбапенем II группы (имипенем, меропенем, дорипенем)

Тигециклин +/- Цефепим/СБ

Цефтазидим/авибактам

Цефтолозан/тазобактам

Факторы риска инвазивного кандидоза – показание для эмпирического назначения антифунгальных средств (1 + 2 +/- 3)

1. Лихорадка длительностью более 4 суток у пациента, получающего адекватную антибактериальную терапию в стационаре в связи с нозокомиальной инфекцией
2. Наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза:
 - В/в катетер
 - Хирургическое вмешательство на органах брюшной полости
 - Полное парентеральное питание
 - Применение ГКС или иммуносупрессантов
3. Распространенная (от 2 локусов) колонизация *Candida spp.*

Условия достижения адекватной антимикробной терапии сепсиса

1. Принятие решения о назначении антибиотика
 - Диагностика инфекции – оценка SIRS, SOFA, qSOFA, маркеры, ПОН
2. Правильная микробиологическая диагностика
 - Критический анализ результата бактериологического исследования
3. Эмпирическая АБТ
 - Сроки назначения
 - Учет локализации первичного очага (превалирующие возбудители)
 - Условия возникновения (внебольничная, нозокомиальная)
 - Оценка риска антибиотикрезистентности – ИСМП
 - Предшествующие антибиотики, госпитализация и др.
5. Целенаправленная АБТ
 - Знания основных механизмов антибиотикорезистентности и механизмов действия антибиотиков
6. Адекватность дозирования антибиотика

Правила целенаправленной АБТ

1. Оценка клинической значимости выделенного микроорганизма
2. Знание основных механизмов антибиотикорезистентности
3. Выбор оптимального антибиотика из доступных для лечения в антибиотикограмме

Сложности оценки клинической значимости условно-патогенных бактерий с низкой вирулентностью

Кровь: CNS, *Corynebacterium* spp.

Аспират трахеи/БАЛ: *Candida* spp., *H.parainfluenzae*

Рана: CNS, *Enterococcus* spp.

Моча: CNS, *Candida* spp.

Факторы, определяющие принятие решения:

- Количество положительных проб
- Время роста
- Количество микроорганизмов
- Инвазивность взятия материала из нестерильных локусов
- Характеристика макроорганизма
 - Иммуносупрессия
- Предшествующая антимикробная терапия

Оценивать микроорганизм и пациента!

БАЛ: *Candida albicans* 10^8 КОЕ/мл в монокультуре; сохранение ССВР на фоне антибиотиков

Рекомендации СКАТ 2018 г.: «*Candida*, выделенная из респираторного секрета в любом количестве не рассматривается как клинически значимый возбудитель... у иммунокомпетентных пациентов»

БАЛ: *Candida albicans* 10^3 КОЕ/мл

Пациент с агранулоцитозом – нейтрофилы $<0,5 \times 10^9$ /л
+ сохранение ССВР на фоне 5 дней адекватной АБТ

Аспират трахеи: *Acinetobacter baumannii* 10^6 КОЕ/мл

Нет ССВР, СРБ < 24 мг/л, прокальцитонин $< 0,5$ нг/мл

Рана: *Staphylococcus epidermidis* 10^6 КОЕ/мл

В 4-х последовательных пробах в монокультуре

Пациент с диабетической ангиопатией и ишемией конечности

Сложности лечения стафилококковых инфекций

- Клиническая эффективность антистафилококковых антибиотиков не всегда коррелирует с данными чувствительности *in vitro*
- Формирование вторичных очагов инфекции
 - Мягкие ткани, кость, клапаны сердца, легкие
- Неадекватное дозирование и длительность терапии – осложнения и рецидивы инфекции
- Формирование биопленок на имплантах

Тактика ведения больных с первичной или вторичной *S.aureus* бактериемией

Положительная гемокультура *S.aureus* (однократно!)



Немедленная
АБТ,
мин. 14 дней

через 2-3 дня

Повторные
исследования
гемокультуры

ких очагов

Обследование для
уточнения первичного
локуса и метастатичес-

Решение вопроса об удалении в/с катетеров

При повторной положительной гемокультуре на фоне АБТ – обследование для исключения ИЭ !!!

Предикторы осложненной стафилококковой бактериемии (формирование вторичных очагов)

<u>Факторы риска</u>	<u>Относительный риск</u>
Внебольничная бактериемия	3.08
Кожная сыпь	1.80
(+) Гемокультура через 48-96 ч после начала АБТ	4.94
Лихорадка > 72 часов	2.00

Предикторы осложненной стафилококковой бактериемии (формирование вторичных очагов)

<u>Факторы риска</u>	<u>Относительный риск</u>
Внебольничная бактериемия	3.08
Кожная сыпь	1.80
(+) Гемокультура через 48-96 ч после начала АБТ	4.94
Лихорадка > 72 часов	2.00

При риске осложненной *S.aureus* бактериемии – антибактериальная терапия в течение 21-28 дней

Пациент с ангиогенным сепсисом. Из крови в двух флаконах отмечен рост *Staphylococcus aureus* со следующим фенотипом чувствительности

Ампициллин	R	
Ампициллин/сульбактам	S	
Цефокситин	S	
Оксациллин	S	
Цефазолин	S	
Цефтриаксон	S	
Имипенем	S	
Гентамицин	S	
Эритромицин	S	
Клиндамицин	S	
Ципрофлоксацин	S	
Ванкомицин	S	
Линезолид	S	

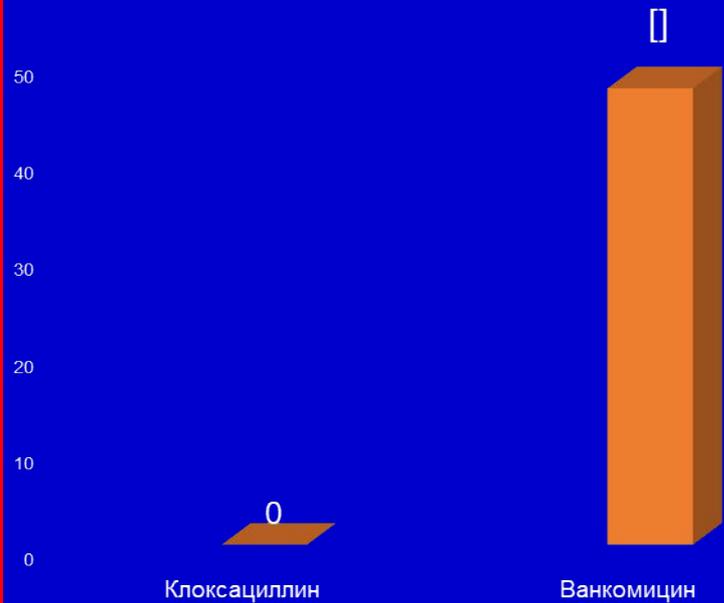
Какой антибиотик Вы назначите?

Терапия бактериемии - *S.aureus*, чувствительный к оксациллину (= S ко всем бета-лактамам и ванкомицину)

Антибиотик	OR смерти	P
Оксациллин/ цефазолин	Референсные	
Цефуроксим	1.98	.06
Цефтриаксон/ цефотаксим	2.24	.008
β-лактамы+ингибитор	2.68	.001

Paul M., et al., CMI, 2010

Летальность при терапии
клоксациллином и ванкомицином



Gonzales e.a., Clin Infect Dis 1999

Вывод: Цефалоспорины III поколения, ингибитор-защищенные бета-лактамы и ванкомицин – не эффективные антибиотики при стафилококковом (Окса-S) сепсисе

Стафилококковые инфекции

(длительность АБТ при бактериемии 14-28 дней)

Staphylococcus aureus

Чувств. к оксациллину

MSSA



Оксациллин

Цефазолин

Клиндамицин

Левифлоксацин, моксифлоксацин

Карбапенем – макс. доза

Эффективность ниже:

Цеф III пок., ванкомицин,

Ципрофлоксацин, АМО/КК

Устойч. к оксациллину

MRSA



Ванкомицин

Даптомицин

Линезолид

Тедизолид

Телаванцин

Цефтаролин

Тигециклин

MRSA

M Methicillin

R Resistant

S Staphylococcus

A Aureus

Устойчивость к метициллину

= устойчивость к оксациллину

= устойчивость ко всем бета-лактамам (кр. цефтаролина)

= устойчивость к большинству классов антибиотиков

(кроме гликолипептидов, оксазолидинонов, тетрациклинов)

Анти-MRSA антибиотики

1. Ванкомицин

2. Телаванцин

Гликопептиды

3. Далбаванцин

4. Линезолид

Оксазолидиноны

5. Тедизолид

6. Даптомицин

Липопептид

7. Цефтаролин

Цефалоспорины

8. Тигециклин

Глицилциклин

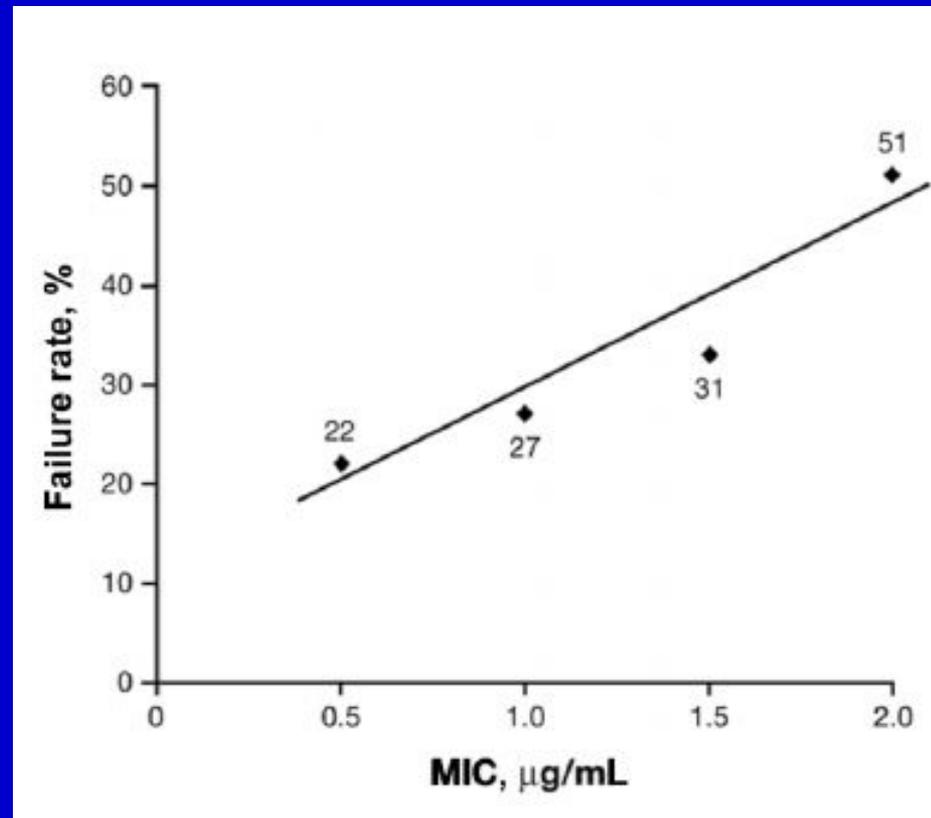
Эффективность других антибиотиков, проявляющих анти-MRSA активность, не документирована в монотерапии (ко-тримоксазол, рифампицин, фузидовая к-та)

Ванкомицин – субоптимальный антибиотик для лечения MRSA инфекций

Критерии чувствительности к ванкомицину

- EUCAST
 - чувствительные ≤ 2 мкг/мл
 - устойчивые > 2 мкг/мл

Ванкомицином можно вылечить MRSA инфекции с МПК ≤ 1 мкг/мл



Для штаммов MRSA из гемокультуры следует определять МПК (Е-тест)

Лечение MRSA сепсиса – альтернатива ванкомицину при МПК > 1 мкг/мл

Локализация инфекции – первичный очаг

- Ангиогенный сепсис/эндокардит
 - даптомицин
- Пневмония
 - линезолид, телаванцин; цефтаролин (ВП)
- Абдоминальный сепсис
 - линезолид, тигециклин
- Кожа и мягкие ткани
 - даптомицин, линезолид, тедизолид, цефтаролин, телаванцин

Ограничения:

линезолид, тигециклин

Дополнительные факторы:

ОПН, ХПН – линезолид, тедизолид; цефтаролин 400 мг

Септический шок – цефтаролин, даптомицин

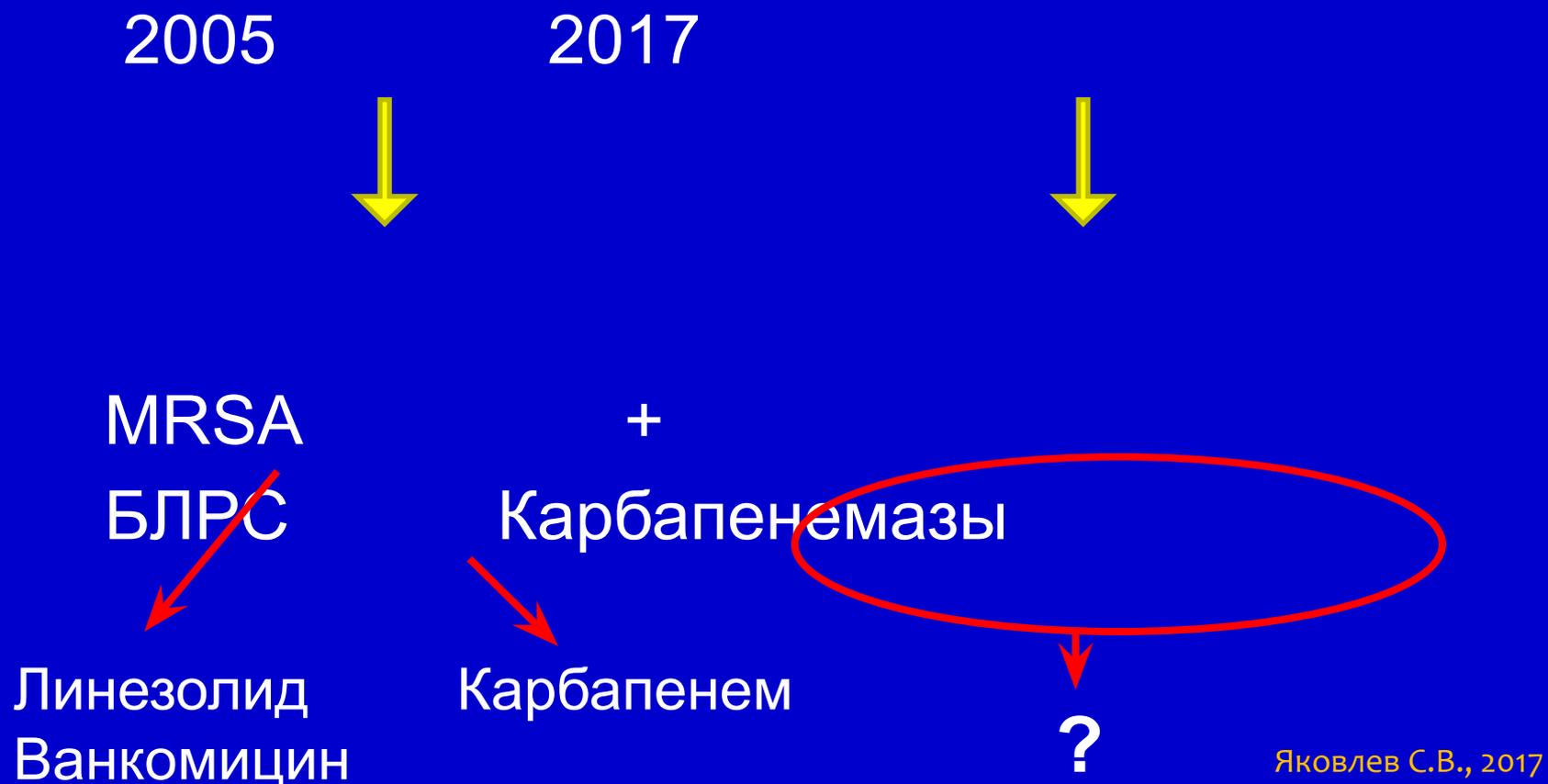
Очаг + бактериемия – даптомицин, цефтаролин

Пенетрация в ЦНС – линезолид

Тедизолид vs. Линезолид

Характеристики	Линезолид (Зивокс)	Тедизолид (Сивекстро)
Интервал дозирования	12 час	24 час
МПК ₉₀ для MRSA, мкг/мл	2	0,25
МПК ₉₀ для VRE, мкг/мл	0,5	2
Суточная доза, мг	1200	200
Равная эффективность	10 дней	6 дней
Тромбоцитопения, %	11	5
Риск лекарственных взаимодействий: Адреналин, допамин, добутамин, ингибиторы ОЗС	ЕСТЬ	НЕТ

Условия достижения адекватной АБТ нозокомиальных инфекций в ОРИТ – преодоление полирезистентности



Проблемы устойчивости *Enterobacterialis*

Наиболее важные бета-лактамазы *Klebsiella pn.* & *E.coli*

ESBL
AmpC

цефалоспорины

группа А
группа С

```
graph LR; ESBL --- C[ ]; AmpC --- C; C --- CS[цефалоспорины]; CS --- GA[группа А]; CS --- GC[группа С];
```

KPC
VIM
NDM
OXA

карбапенемы

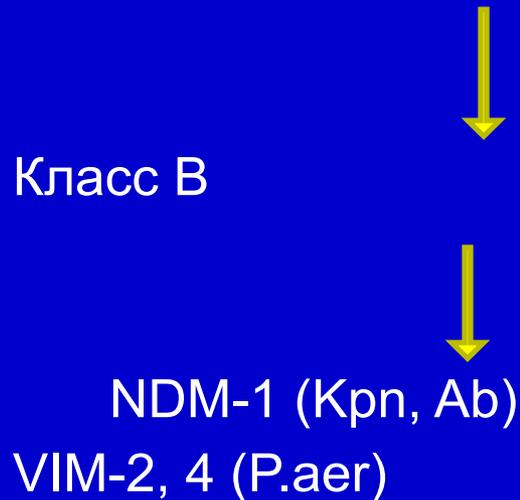
группа А
группа В
группа В
группа D

```
graph LR; KPC --- C[ ]; VIM --- C; NDM --- C; OXA --- C; C --- CP[карбапенемы]; CP --- GA[группа А]; CP --- GB[группа В]; CP --- GD[группа D];
```

Карбапенемазы Грам(-) бактерий

Сериновые карбапенемазы

Металло-карбапенемазы



**Характеристика наиболее распространенных бета-лактамаз у энтеробактерий
(Nordmann P., 2012, 2013; Livermore D., 2012; Агеев В.А., 2013)**

Клинические свойства	Amber класс	Ферменты	Спектр гидролитической активности						Ингибиторы	Локализация
			Цефалоспорины I поколения	Цефалоспорины II поколения	Цефалоспорины III поколения	Цефалоспорины IV поколения	Азтреонам	Карбапенемы		
Цефалоспориназы	C	Ampc	++	++	++	-	++	-	Авибактам, БК	Хр
	A	Широкий спектр: TEM-1,2 SHV-1	++	+/-	-	-	-	-	Клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам, авибактам	Пл
		БЛРС: TEM SHV CTX-M	++	++	++	+/-	++	-		Пл
			++	++	++	++	++	-		
Карбапенемазы		IMI, NMC, SME	++	-	+	+	-	+		Хр, Пл
		KPC	++	-	++	++	+	++	Те же+БК	Пл
	D	OXA-48	++	+	+/-	+/-	-	+	Авибактам, NaCl	Пл, Хр
	B (МБЛ)	IMP	++	++	++	++	-	++	ЭДТА	Пл
		VIM-2	++	++	++	++	-	++		
		NDM-1	++	++	++	++-	-	++		

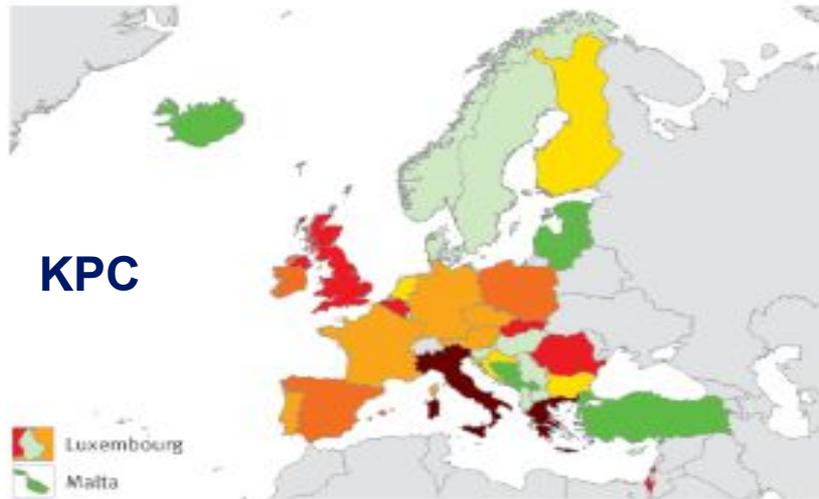
Примечание. Гидролитическая активность: ++ сильная; + умеренная; +/- слабая или отсутствует; - отсутствует.

Активность ингибиторов бета-лактамаз

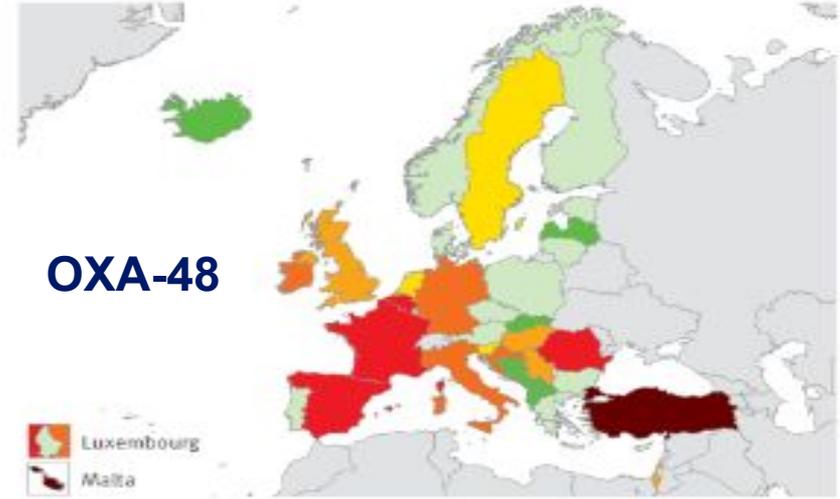
Класс бета-лактамаз	Цефалоспорины	Карбапенемы	Сульбактам Клавуланат Тазобактам	Авибактам
A	БЛРС	KPC	+/-	+
B	-	NDM, VIM	-	-
C	AmpC	-	-	+
D	-	OXA-48	-	+/-

Распространение основных карбапенемаз в Европе

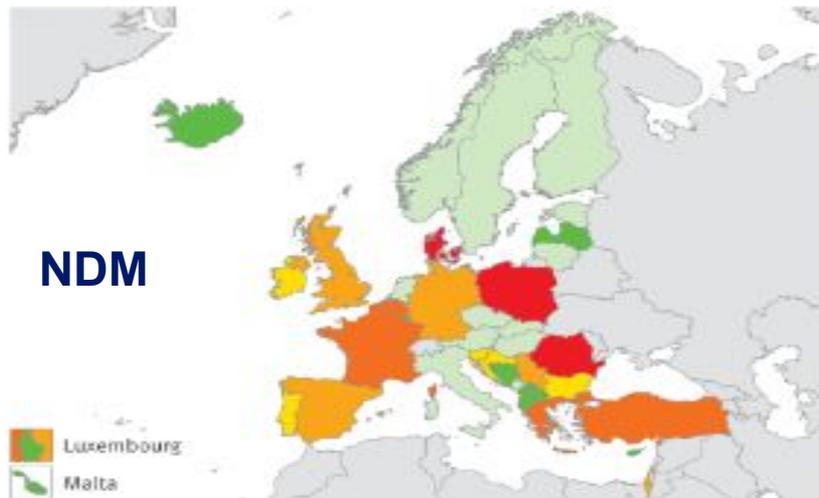
A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)



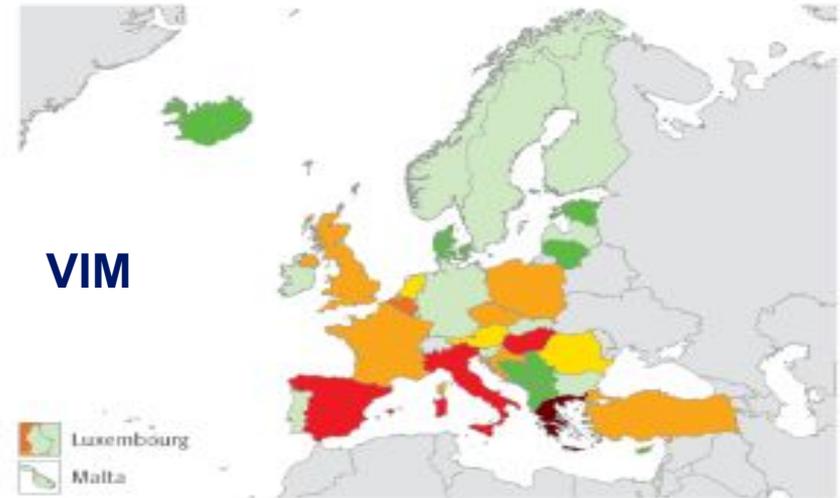
B. Oxacillinase-48 (OXA-48)



C. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)



D. Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM)



CRE и летальность

- Нозокомиальная пневмония с бактериемией, вызванная Kpn NDM-1+
 - Общая летальность 72%
 - Атрибутивная летальность 50%

Bores A, e.a. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:972-6

- Нозокомиальные инфекции, вызванные Kpn
 - Летальность при NDM-1 40%
 - Летальность при Carb-S 20%

Patel G, e.a. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1099-106

- Ангиогенные инфекции, вызванные MDR *K.pneumoniae*
 - KPC 48%
 - ESBL 22%
 - Чувствительные 17% [Ben-David D, *CMI* 2017doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x]

-
- Фактор риска летальности – отсроченная (>24 ч) адекватная АБТ

CRE и летальность

**Атрибутивная летальность
при нозокомиальных инфекциях,
вызванных энтеробактериями,
продуцирующими KPC и NDM карбапенемазы
составляет 40-50% !**

- Фактор риска летальности – отсроченная (>24 ч) адекватная АБТ

Как повысить вероятность адекватной терапии против Carb-R энтеробактерий?

Микробиологам:

- При оценке чувствительности использовать правила EUCAST
- Фенотипическая и молекулярная детекция карбапенемаз
- Дифференцировка металло-карбапенемаз и сериновых карбапенемаз
- Количественное определение чувствительности для меропенема и полимиксина – МПК (E-тест)

Клиницистам

- Консультация специалиста по антимикробной терапии
- Комбинированная АБТ
- Максимальные дозы антибиотиков

Карбапенемы против карбапенемаз: важно знать МПК!

КРС

МПК, мкг/мл % неуспеха

1,0 29,4

2,0 25,0

4,0 28,6

8,0 33,3

>8 75,0

КРС или VIM –

имипенем + другой АБП

МПК, мкг/мл Летальность, %

≤ 8 мкг/мл 19,3%

> 8 мкг/мл 35,5%

Карбапенемы против карбапенемаз: важно знать МПК!

КРС

МПК, мкг/мл % неуспеха

1,0 29,4

2,0 25,0

4,0 28,6

8,0 33,3

>8 75,0

КРС или VIM –

имипенем + другой АБП

МПК, мкг/мл Летальность, %

≤ 8 мкг/мл 19,3%

> 8 мкг/мл 35,5%

**Карбапенемы сохраняют эффективность
при значениях МПК до 8 мкг/мл**

Ретроспективный анализ результатов лечения инфекций, вызванных *K.pneumoniae* – КРС и/или VIM

[Daikos, AAC 2014;58(4):2322-8]

- 205 пациентов; 28-дневная летальность: 40%
- Целенаправленная терапия
 - Моно: 44,4%
 - Комб: 27,2% P=0,018
- Монотерапия – летальность (%)
 - Тигециклин 40,4
 - Колистин 54,5
 - Карбапенем 58,0
- Комбинированная терапия – летальность (%)
 - Карбапенем* + другой АБП 19,3
 - Карбапенем + 2 АБП (Тиге + ПМК или АГ) - 0
 - Другие антибиотики 30,6

* МПК меропенема ≤ 8 мкг/мл

Рекомендация

**Выделение карбапенем-резистентных
энтеробактерий или ацинетобактерий –
показание для комбинированной АБТ !**

Возможности АБТ инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями

Базовые антибиотики

Меропенем и дорипенем

Тигециклин

Полимиксин В

Полимиксин Е (колистин)

Цефтазидим/авибактам

АБП для комбинаций

Гентамицин и амикацин

Сульбактам + бета-лактам

Фосфомицин

Эртапенем

Pseudomonas aeruginosa – перспективы АБТ

Цефтолозан/тазобактам (Зербакса)

- Зарегистрирован в РФ ноябрь 2018
- Преодолевает большинство механизмов устойчивости *P.aeruginosa*, связанных с
 - продукцией бета-лактамаз (кроме VIM)
 - утратой пориновых каналов
 - активацией эффлюксных помп
- Устойчивость *P.aeruginosa* в РФ не превышает 10%
- Стабилен к БЛРС *Enterobacterialis*

Условия достижения адекватной антимикробной терапии сепсиса

1. Принятие решения о назначении антибиотика
 - Диагностика инфекции – оценка SIRS, SOFA, qSOFA, маркеры, ПОН
2. Правильная микробиологическая диагностика
 - Критический анализ результата бактериологического исследования
3. Эмпирическая АБТ
 - Сроки назначения
 - Учет локализации первичного очага (превалирующие возбудители)
 - Условия возникновения (внебольничная, нозокомиальная)
 - Оценка риска антибиотикрезистентности – ИСМП
 - Предшествующие антибиотики, госпитализация и др.
5. Целенаправленная АБТ
 - Знания основных механизмов антибиотикорезистентности и механизмов действия антибиотиков
6. Адекватность дозирования антибиотика

Дозирование антибиотиков: особые категории пациентов

- Дети
- Почечная недостаточность
- Печеночная недостаточность
- Ожирение или дефицит массы тела
- Лечение гемодиализом

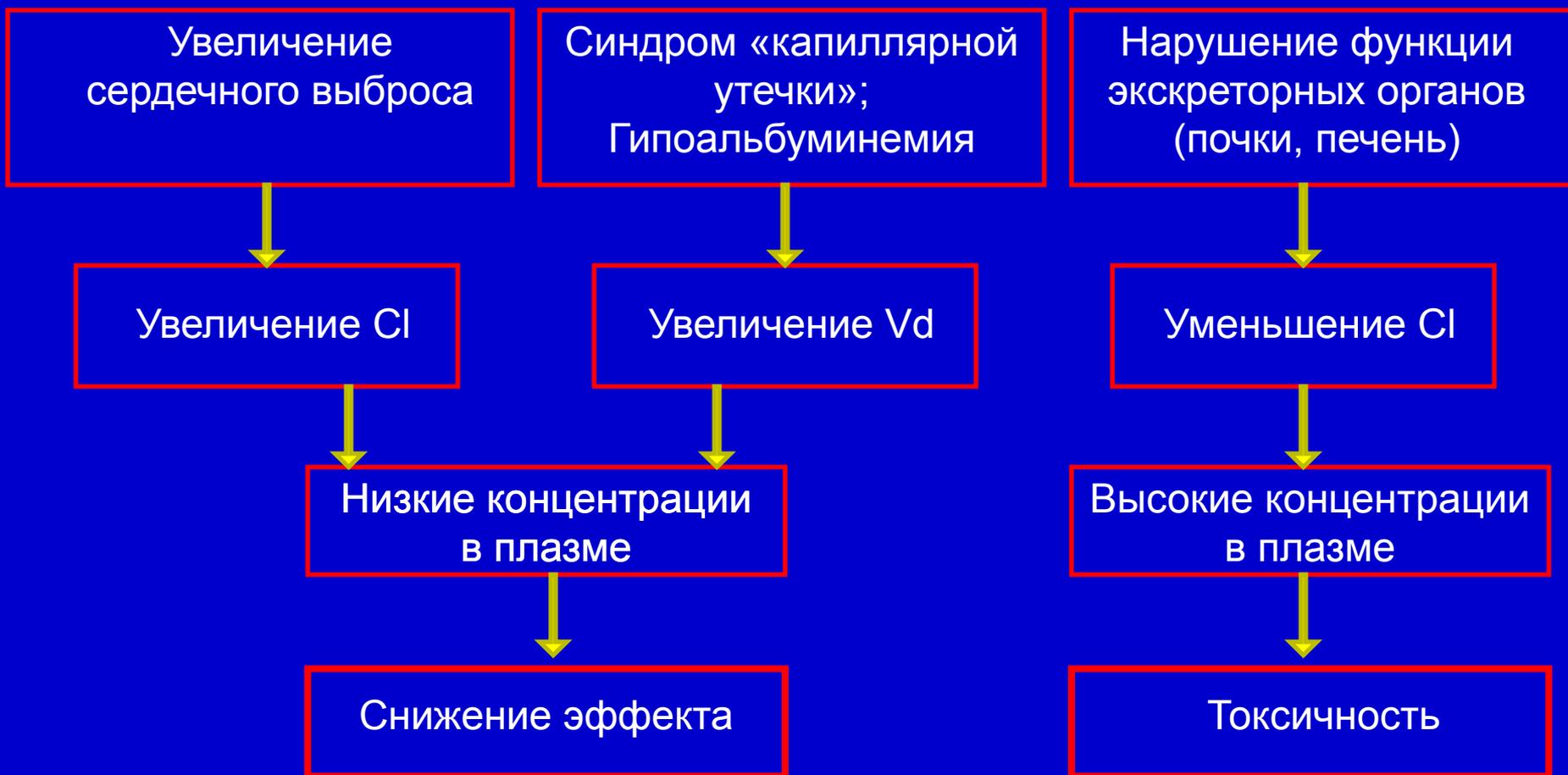


ИМП

- ОРИТ
- Тяжелый сепсис
- Гипоальбуминемия
- ЗПТ (продленная вено-венозная гемофильтрация)

Изменение ФК антибиотиков при тяжелом сепсисе

Патофизиологические изменения



The DALI Study

**Вывод: стандартное дозирование
антибиотика (ИМП) в ОРИТ
не позволяет достичь целевого
параметра фармакодинамики у
половины пациентов**

Тяжелый сепсис: эндотелиальная дисфункция – синдром капиллярной утечки

Дозу каких антибиотиков следует увеличить?

Пенициллины
Цефалоспорины
Карбапенемы
Аминогликозиды
Ванкомицин

Низкий объем
распределения –
увеличение дозы

Линезолид
Тигециклин
Фторхинолоны
Макролиды

Высокий объем
распределения –
обычные дозы

Знание фармакодинамики – оптимизация применения антибиотиков

- Бета-лактамы – время зависимые антибиотики
 - Предиктор эффекта: $[T > \text{МПК}] \geq 50\%$ интервала дозирования

Увеличение соотношения $T_f > \text{МПК}$

- Сокращение промежутков между введениями
- Увеличение продолжительности инфузии

Оптимизация дозирования антибиотиков у тяжелых пациентов

- Назначать максимально рекомендуемую дозу АБП
 - Увеличение дозы при клиренсе креатинина > 120 мл/мин
- Увеличить C_{max} концентрационно-зависимых антибиотиков – аминогликозидов, фторхинолонов, ванкомицина
- Увеличить кратность введения бета-лактамов или использовать продленные инфузии
- + Дополнительное увеличение дозы при тяжелом сепсисе из-за увеличения объема распределения
- + Учитывать увеличение клиренса АБП с небольшим V_d при проведении ЗПТ

Факторы, способствующие росту антибиотикорезистентности в ЛПУ

1. Избыточное использование антибиотиков в стационаре
 - Превалирование необоснованной профилактики
 - Продленные курсы АБТ («сложно остановиться»)
 - Назначение АБП при неинфекционном диагнозе
 - Застойная или инфарктная пневмония
 - ССВР
 - Катетер-асс. бактериурия, микробная колонизация трахеи интубированных пациентов
2. Нерациональное применение антибиотиков
 - Превалирование антибиотиков, способствующих селекции полирезистентных штаммов (Цеф III, ФХ)
3. Отсутствие микробиологического мониторинга и слабая микробиологическая диагностика по выявлению механизмов резистентности
 - Микробиологический паспорт отделения
4. Неадекватные сан-эпид. мероприятия

Факторы, способствующие росту антибиотикорезистентности в ЛПУ

1. Сложности изоляции пациентов, колонизованных полирезистентными штаммами бактерий
2. Недостаток среднего медперсонала в ОРИТ
3. Низкая комплаентность мер ограничения контактной передачи (мытьё рук, смена перчаток и др.)
4. Новые резервуары полирезистентных штаммов в отделении
 - мобильные телефоны
 - компьютеры – клавиатура и мышь
 - датчики УЗ аппаратов
 - фонендоскопы

4. Неадекватные сан-эпид. мероприятия

Программа СКАТ в ЛПУ России

Яковлев

Сергей Владимирович

antimicrob@yandex.ru

