межрегиональная общественная организация
альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов

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

Высокие технологии оказания медицинской помощи

Инвазивные методы диагностики и лечения

Увеличение пациентов пожилого возраста и с хроническими заб-ями

Увеличение количества инфекций, связанных с оказанием мед.помощи

Увеличение потребления антимикробных препаратов

Увеличение частоты антибиотикорезистентных штаммов

Более агрессивная антимикробная терапия

<u>Результат</u>: снижение эффективности антибиотиков

<u>Дополнительные затраты</u> на АМТ, лечение осложнений, госпитализацию, профилактику

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

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

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

ОРИТ	Неврология	Терапия	Хирургия	Урология
26.3%	13.7%	4.8%	4.1%	2.9%

Клиническое значение	НИ+	Нет НИ
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

Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., др. Антибиотики и химиотерапия 2016, №5-6, 32-42

Локализация и этиология НИ в ЛПУ РФ: исследование ЭРГИНИ

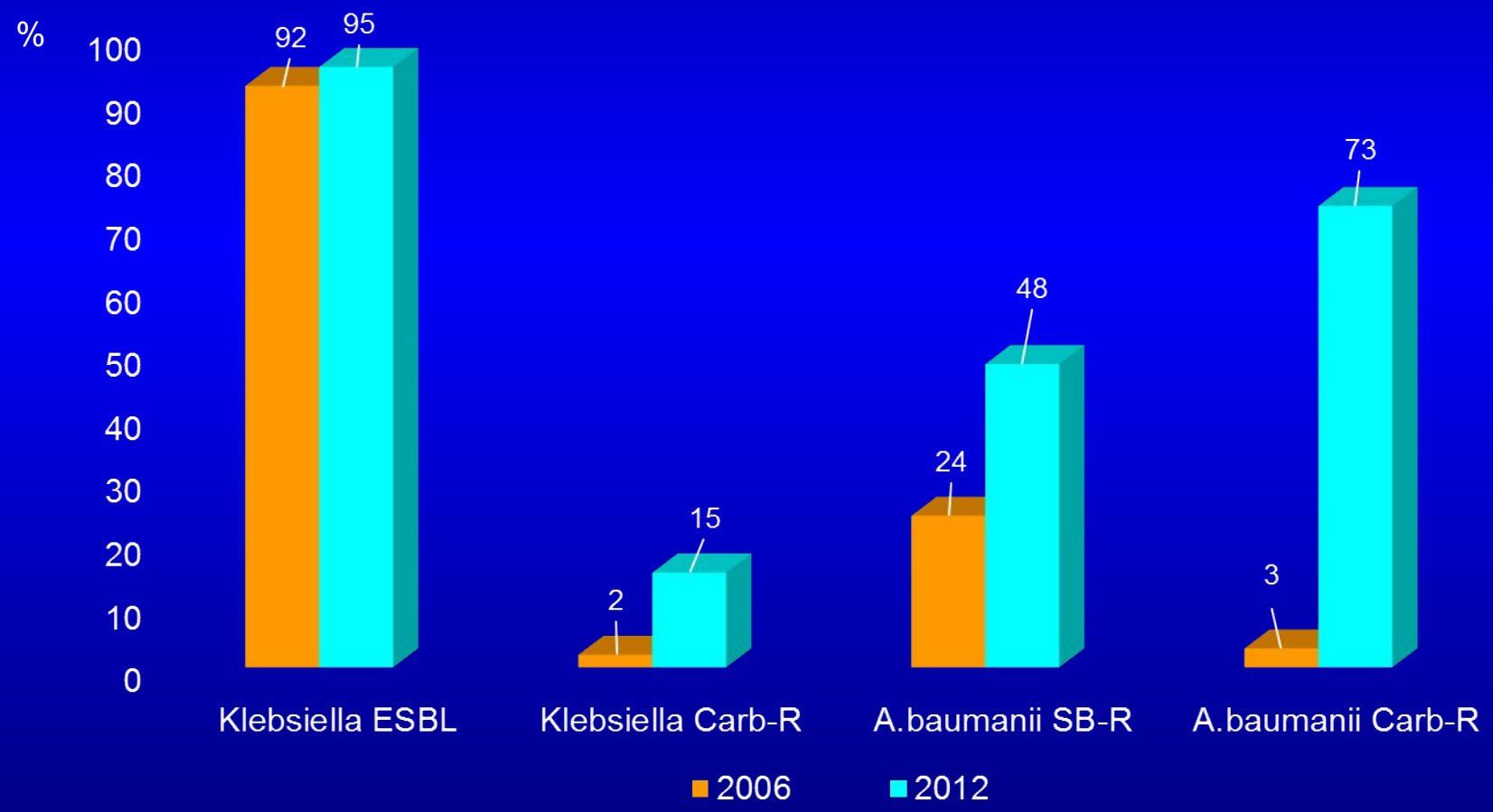
Локализация		Возбудители	
Нижние ДП	42.4%	*Klebsiella* spp.	19.6%
МВП	19.0%	*Escherichia coli*	12.2%
КиМТ	13.4%	*Staphylococcus aureus*	11.3%
Брюшная полость	11.4%	*Acinetobacter* spp.	10.9%
Ангиогенные	4.8%	*Enterococcus faecalis*	7.4%
Кости и суставы	3.1%	*P.aeruginosa*	7.1%
Верхние ДП	2.8%	*Staphylococci*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

Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., др. Антибиотики и химиотерапия 2016, №5-6, 32-42

ЭРГИНИ: Устойчивость возбудителей НИ антибиотикам (%)

Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., др. Антибиотики и химиотерапия 2016, №5-6, 32-42

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 baumanii* MDR
- *Streprococcus pneumoniae* MDR
- MRSA
- VRE
- *Candida* Fluconazole – R
- *Shigella, Salmonella* MDR

Потенциальные угрозы

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

CDC, 2013. http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013

Критически высокий уровень

Enterobacteriaceae – Carb-R

Pseudomonas aeruginosa Carb-R

Acinetobacter baumanii 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

Streprococcus 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 выбора 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

Контроля

Антимикробной

Терапии

в России с 2011 года

88 стационаров

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 (РАСХИ)

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

Richards GA. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11 Suppl 6:18-22.

Антибиотики

Эффективность vs. **Безопасность**

Эрадикация возбудителя

+/-

Клинический эффект

Фармакологическая

Экологическая

НЛР

Индивидуальная

Больница

Общество

Изменение микробиоты

Формирование резистентности

Селекция и формирование R штаммов

Яковлев С.В., 2018

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

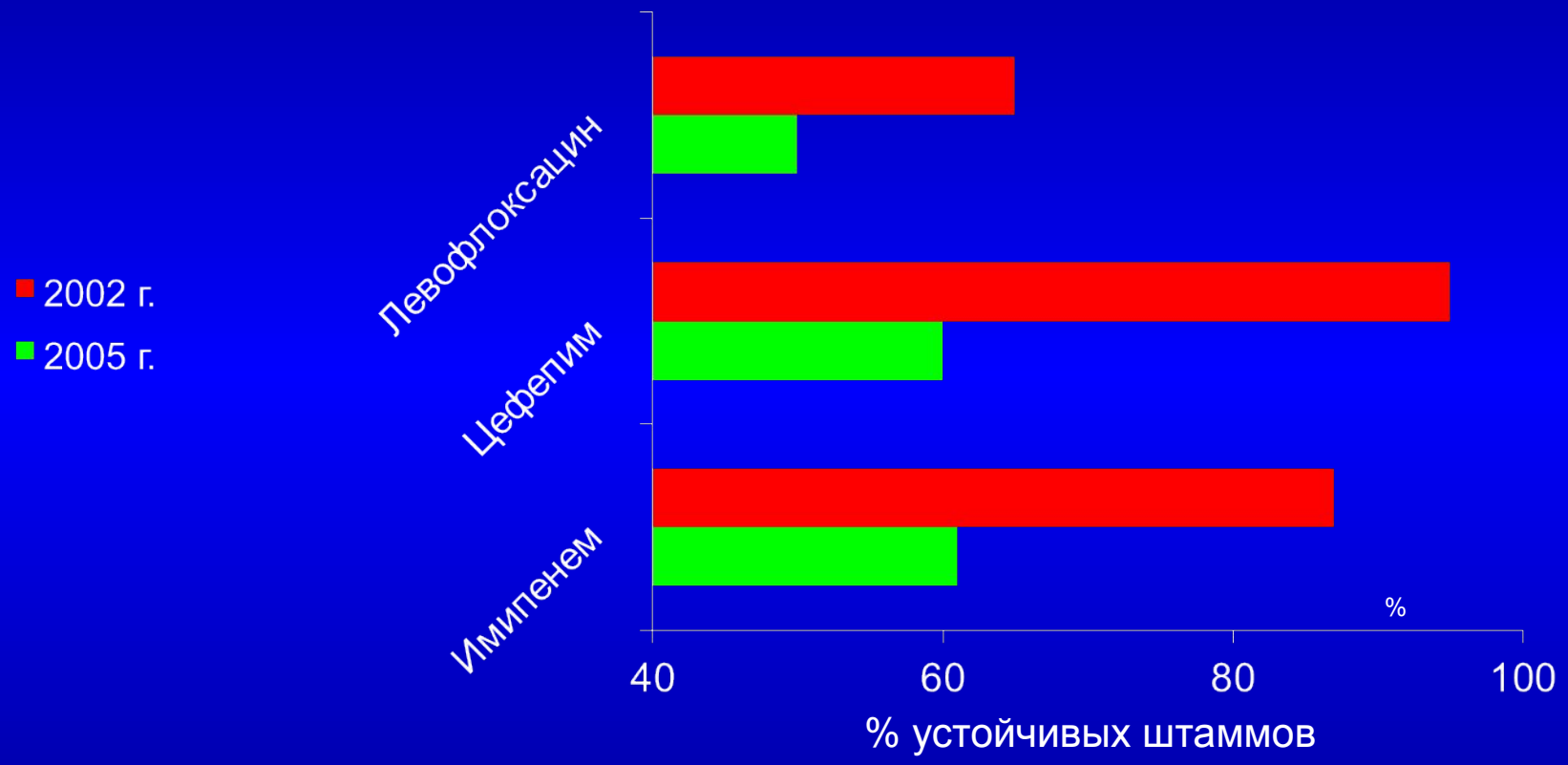
- Длительное нахождение в ОРИТ (> 5 суток), ИВЛ
- Иммуносупрессия (цитостатики, глюкокортикоиды, нейтропения)
- Бронхоэктазы
- Стернотомия
- Мочевой катетер

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 Цефтазидим, Цефепим**	**Цефтриасон, Цефотаксим**
Фторхинолоны	**Ципрофлоксацин Левофлоксацин**	**Офло-, Пефло-, Мокси**

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

Goldstein E.J.C. et al. 44th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA), 2006, abstract 280; Галкин Д.В. КМАХ, 2007, том 9, №2, стр. 133-152

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

Яковлев С.В., 2017

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.]

Применение антибиотиков

С лечебной целью:
эмпирическое,
целенаправленное;
эскалационное,
деэскалационное

Профилактика:
периоперационная;
бактериурия у беременных

Упреждающее:
фебрильная нейтропения;
риск P.*jiroveci* пневмонии
при ВИЧ и лимфопении

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°С или <36°С; L >12 x10^9/Л или <4 x10^9/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 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)

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

Эмпирическая таргетная в течение 1 часа

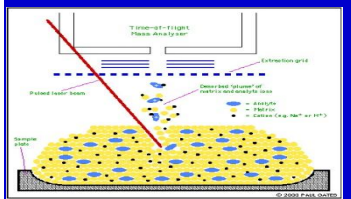
Микроскопия – ориентировочный диагноз: Грам+ или Грам-

ПЦР – гены устойчивости

Эмпирическая таргетная АБТ: видовая или генотип R

MALDI-TOF – идентификация (без чувствительности)

Эмпирическая Грам+ или Грам- АБТ



Яковлев С.В., 2017

Оптимизация микробиологической диагностики

Классическая микробиология

- Более точная идентификация и чувствительность
  - Анализатор гемокультур – время
  - Автоматические анализаторы микробов и чувствительности
  - МПК – анализаторы и Е-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 A

Класс D

Класс B

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

Яковлев С.В., 2017

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

Яковлев С.В., 2017

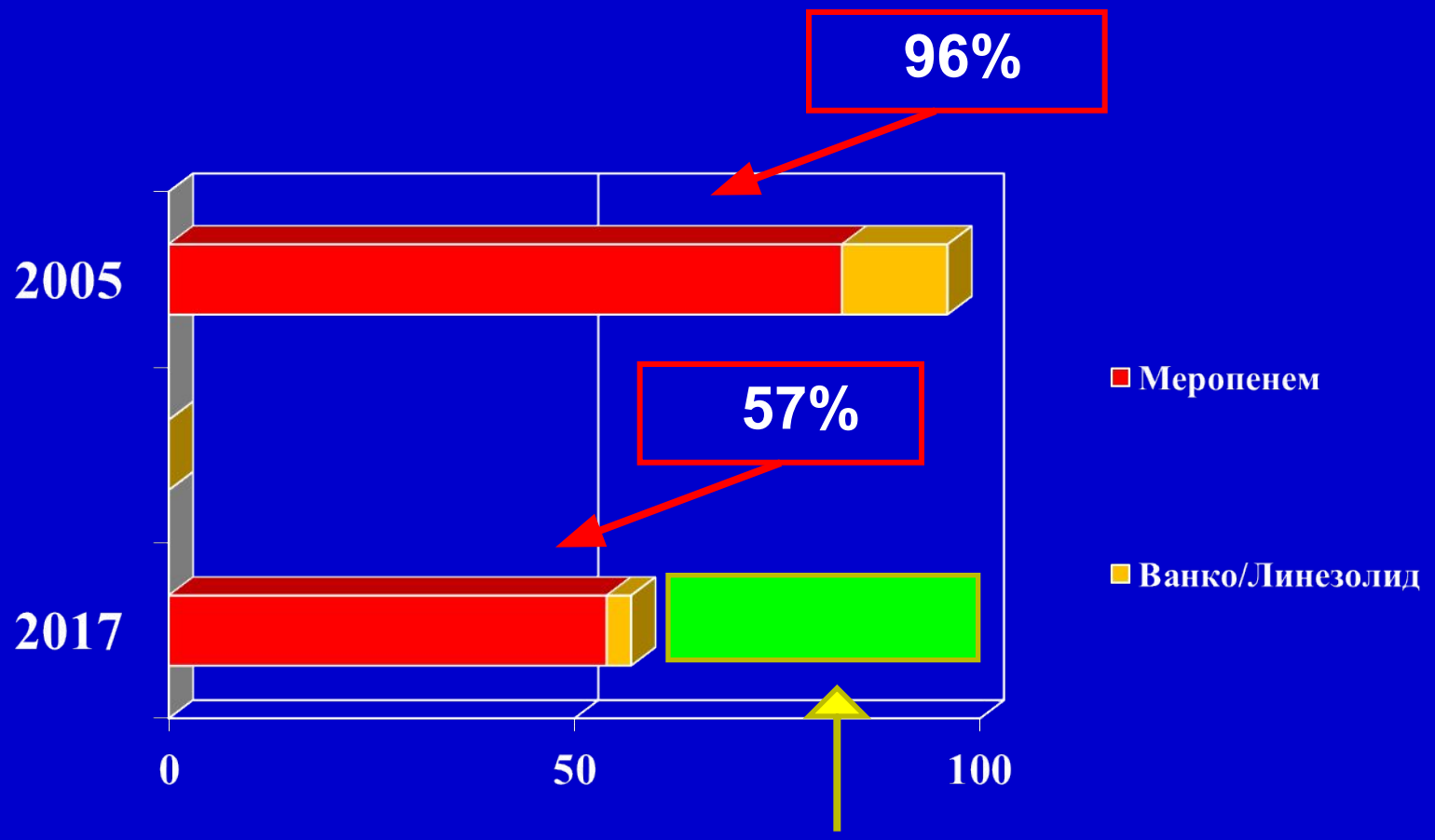
Основное правило антимикробной терапии сепсиса / септического шока

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

Как это реализовать?

Surviving Sepsis Campaign. Rhodes A, e.a. Intensive Care Medicine 2017

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



Что добавить ?

Яковлев СВ, Сидоренко С.В., Белобородов В.Б. и др.. Клин Фарм Тер 2006;15(2):14-20

Условия достижения адекватной АБТ нозокомиальных инфекций в ОРИТ – преодоление полирезистентности

2005 2018

MRSA +

БЛРС Карбапенемазы

Линезолид Карбапенем ?

Ванкомицин

Яковлев С.В., 2017

Карбапенемазы в ОРИТ стационара Москвы (2017 год)

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

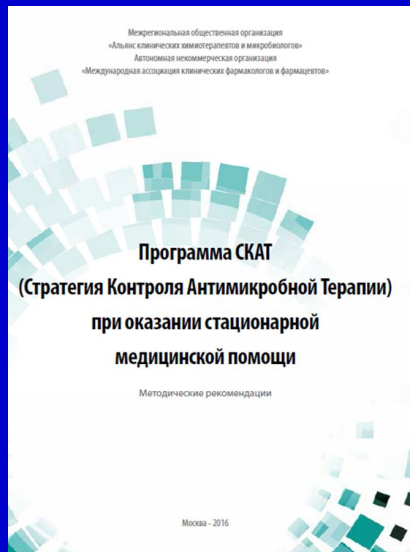
Яковлев С.В., 2018, в печати

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

Рекомендации СКАТ 2018

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

Цефалоспорин 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.

Программа СКАТ 2018

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

Яковлев С.В., 2017

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

Яковлев С.В., 2017

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 <0,5х10^9/Л

+ сохранение ССВР на фоне 5 дней адекватной АБТ

Аспират трахеи: *Acinetobacter baumanii* 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

Яковлев С.В., 2017

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

Яковлев С.В., 2018

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

<u>Положительная гемокультура *S.aureus* (однократно!)</u>

Немедленная АБТ, мин. 14 дней

Повторные исследования гемокультуры через 2-3 дня

Обследование для уточнения первичного локуса и метастатических очагов

Решение вопроса об удалении в/с катетеров

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

Cosgrove S & Fowler V. Clin Infect Dis 2008;46(Suppl 5):386-93 (мод.)

Предикторы осложненной стафилококковой бактериемии (формирование вторичных очагов)

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

Fowler V, e.a. Arch Intern Med 2003;163:2066-72

Предикторы осложненной стафилококковой бактериемии (формирование вторичных очагов)

Факторы риска	Относительный риск
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	

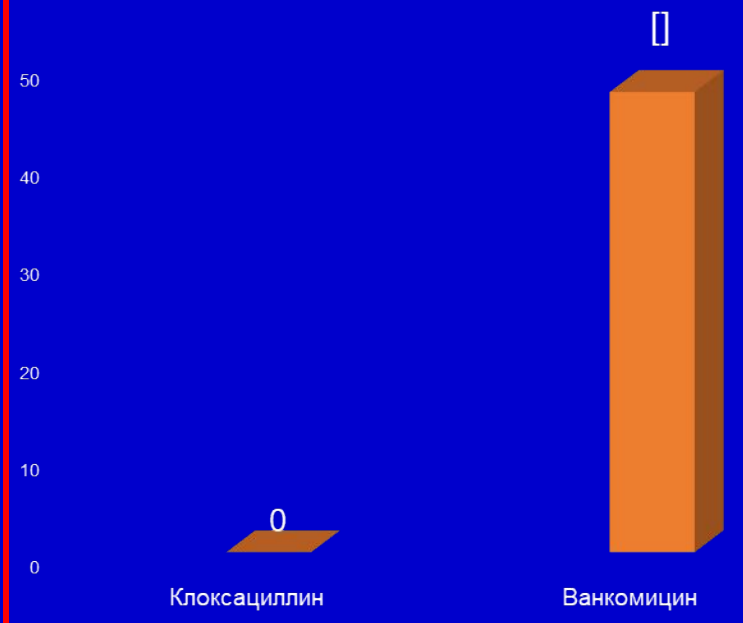
Какой антибиотик Вы назначите?

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-лактам+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 – <u>не эффективные</u> антибиотики при стафилококковом (Окса-S) сепсисе

Стафилококковые инфекции
(длительность АБТ при бактериемии 14-28 дней)

Staphylococcus aureus

Чувств. к оксациллину

MSSA

Оксациллин

Цефазолин

Клиндамицин

Левофлоксацин, моксифлоксацин

Карбапенем – макс. доза

<u>Эффективность ниже</u>:

Цеф III пок., ванкомицин,

Ципрофлоксацин, АМО/КК

Устойч. к оксациллину

MRSA

Ванкомицин

Даптомицин

Линезолид

Тедизолид

Телаванцин

Цефтаролин

Тигециклин

Яковлев С.В., 2018

MRSA

M **M**ethicillin
R **R**esistant
S **S**taphylococcus
A **A**ureus

Устойчивость к метициллину
= устойчивость к оксациллину
= устойчивость ко всем бета-лактамам (кр. цефтаролина)
= устойчивость к большинству классов антибиотиков
(кроме гликолипопептидов, оксазолидинонов, тетрациклинов)

Анти-MRSA антибиотики

1. Ванкомицин
2. Телаванцин
3. Далбаванцин

Гликопептиды

4. Линезолид
5. Тедизолид

Оксазолидиноны

6. Даптомицин

Липопептид

7. Цефтаролин

Цефалоспорин

8. Тигециклин

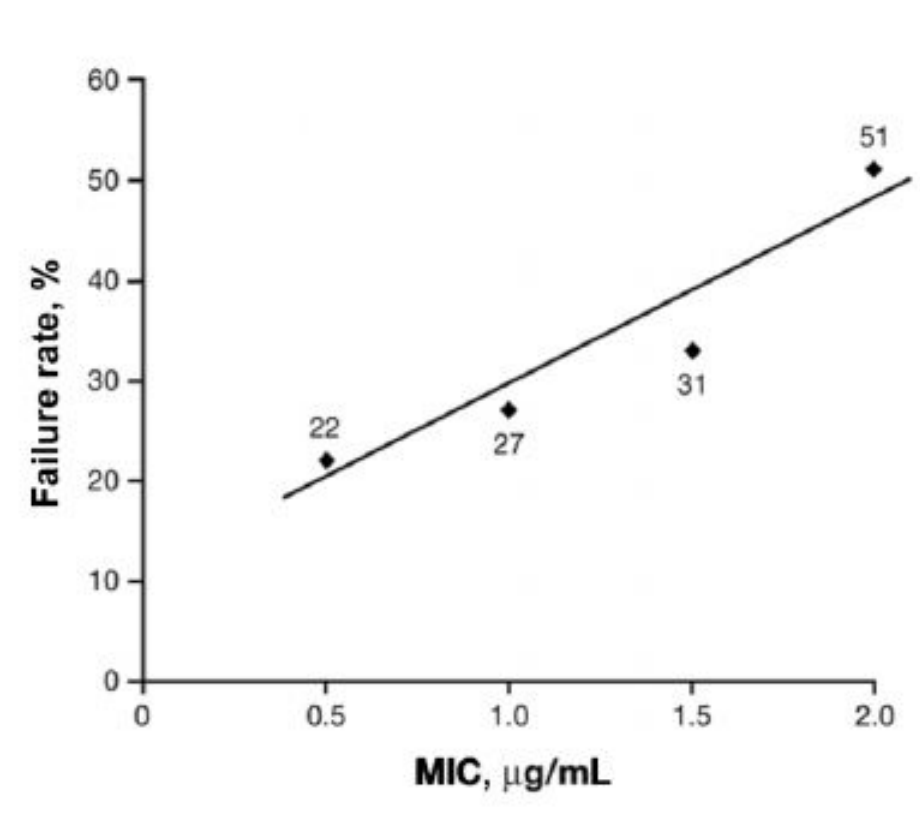
Глицилциклин

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)

Clinical Infectious Diseases 2004; 38:1700–5

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

Локализация инфекции – первичный очаг

Ограничения:

линезолид, тигециклин

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

Дополнительные факторы:

ОПН, ХПН – линезолид, тедизолид; цефтаролин 400 мг

Септический шок – цефтаролин, даптомицин

Очаг + бактериемия – даптомицин, цефтаролин

Пенетрация в ЦНС – линезолид

Яковлев С.В., 2018

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

2005 2017

MRSA +

БЛРС Карбапенемазы

Линезолид Карбапенем

Ванкомицин ?

Яковлев С.В., 2017

Проблемы устойчивости Enterobacteralis

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

ESBL	цефалоспориназы	группа A
AmpC		группа C
KPC	карбапенемазы	группа A
VIM		группа B
NDM		группа B
OXA		группа D

Карбапенемазы Грам(-) бактерий

Сериновые карбапенемазы

Металло-карбапенемазы

Класс A

Класс D

Класс B

KPC (Kpn)

OXA-48 (Kpn)

OXA-23, 40 (Ab)

NDM-1 (Kpn, Ab)

VIM-2, 4 (P.aer)

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

Клинические свойства	Ambler 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:	++	++	++	+/–	++	–		Пл
		TEM	++	++	++	+/–	++	–		
		SHV	++	++	++	++	++	–		
		CTX-M								
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	++	++	++	++-	–	++		

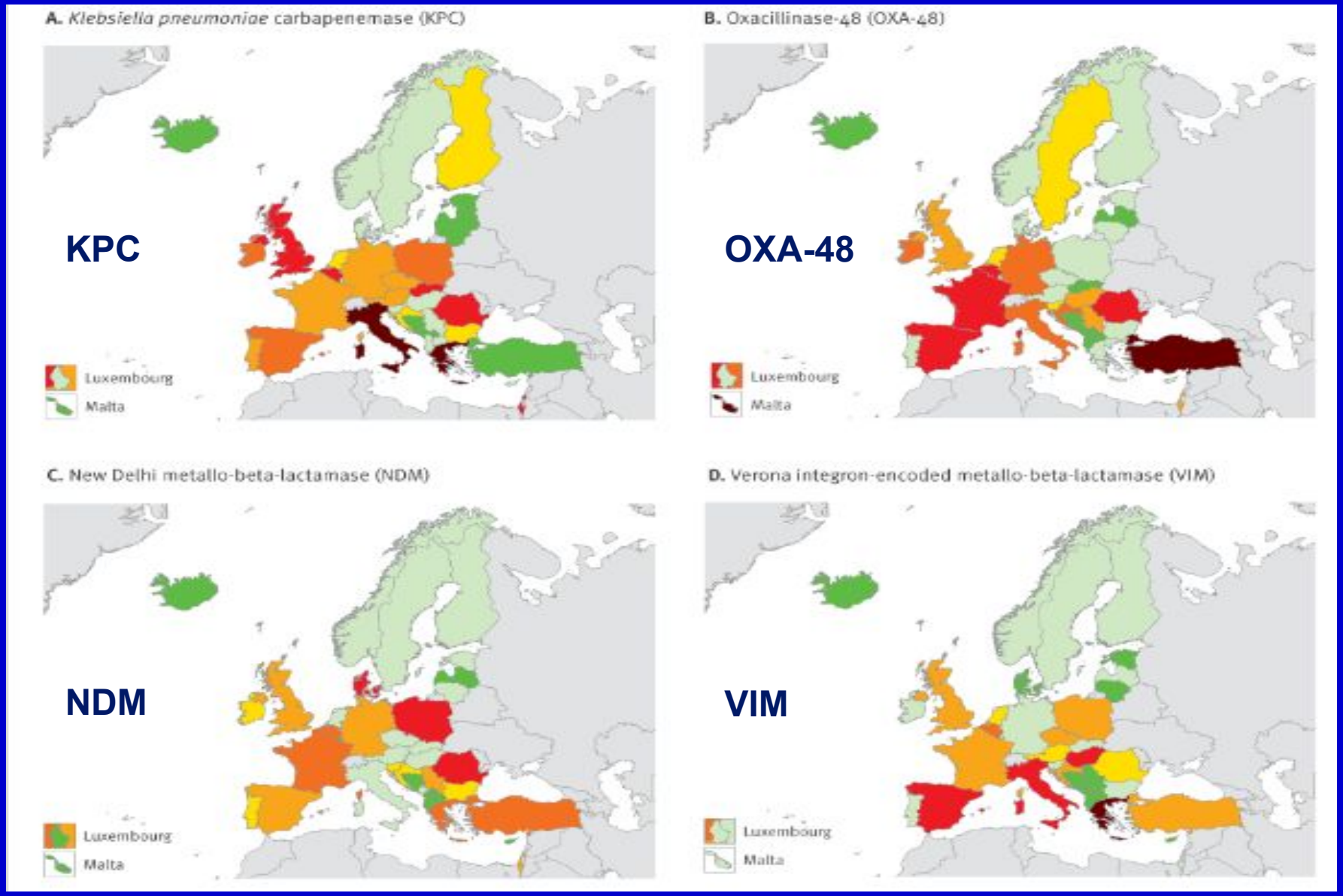
Примечание. Гидролитическая активность: ++ сильная; + умеренная; +/– слабая или отсутствует; – отсутствует.

Активность ингибиторов бета-лактамаз

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

Яковлев С.В., 2017

Распространение основных карбапенемаз в Европе



Euro Surveill. 2015

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 (Е-тест)

Клиницистам

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

Яковлев С.В., 2017

Карбапенемы против карбапенемаз: важно знать МПК!

KPC

МПК, мкг/мл	% неуспеха
1,0	29,4
2,0	25,0
4,0	28,6
8,0	33,3
>8	75,0

Tzouvelekis L, e.a. CMI 2012;25:682-707

KPC или VIM –
имипенем + другой АБП

МПК, мкг/мл	Летальность, %
≤ 8 мкг/мл	19,3%
> 8 мкг/мл	35,5%

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

Карбапенемы против карбапенемаз: важно знать МПК!

KPC

МПК, мкг/мл	% неуспеха
1,0	29,4
2,0	25,0
4,0	28,6
8,0	33,3
>8	75,0

KPC 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	АБП для комбинаций
Меропенем и дорипенем	Гентамицин и амикацин
Тигециклин	Сульбактам + бета-лактам
Полимиксин В	Фосфомицин
Полимиксин Е (колистин)	Эртапенем
Цефтазидим/авибактам	

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 Enterobacteralis

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

Яковлев С.В., 2017

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

Увеличение сердечного выброса → Увеличение Cl → Низкие концентрации в плазме → Снижение эффекта

Синдром «капиллярной утечки»; Гипоальбуминемия → Увеличение Vd → Низкие концентрации в плазме → Снижение эффекта

Нарушение функции экскреторных органов (почки, печень) → Уменьшение Cl → Высокие концентрации в плазме → Токсичность

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: [Т > МПК] ≥ 50% интервала дозирования

Увеличение соотношения T_f > 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 Cmax 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 Vd 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 (мытье 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

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»
Автономная некоммерческая организация
«Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов»

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

Методические рекомендации

Москва - 2016