

Антимикробная химиотерапия при септическом шоке:

«Подводные камни»

или пятнадцать мгновений *Surviving Sepsis Campaign* ...

IV Международный конгресс
«Black Sea Pearl»
Одесса, 23–25 мая 2017 г.



В. В. Кузьков, д. м. н.

Северный государственный
медицинский университет,

2017 г.



© CJ Kala

Антибиотикотерапия

Surviving sepsis campaign 2016

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL



Surviving Sepsis Campaign: *Intensive Care Med* International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

DOI 10.1007/s00134-017-4683-6

Andrew Rhodes^{1*}, Laura E. Evans², Waleed Alhazzani³, Mitchell M. Levy⁴, Massimo Antonelli⁵, Ricard Ferrer⁶, Anand Kumar⁷, Jonathan E. Sevransky⁸, Charles L. Sprung⁹, Mark E. Nunnally², Bram Rochwerg³, Gordon D. Rubenfeld¹⁰, Derek C. Angus¹¹, Djillali Annane¹², Richard J. Beale¹³, Geoffrey J. Bellinghan¹⁴, Gordon R. Bernard¹⁵, Jean-Daniel Chiche¹⁶, Craig Coopersmith⁸, Daniel P. De Backer¹⁷, Craig J. French¹⁸, Seitaro Fujishima¹⁹, Herwig Gerlach²⁰, Jorge Luis Hidalgo²¹, Steven M. Hollenberg²², Alan E. Jones²³, Dilip R. Karnad²⁴, Ruth M. Kleinpell²⁵, Younsuk Koh²⁶, Thiago Costa Lisboa²⁷, Flavia R. Machado²⁸, John J. Marini²⁹, John C. Marshall³⁰, John E. Mazuski³¹, Lauralyn A. McIntyre³², Anthony S. McLean³³, Sangeeta Mehta³⁴, Rui P. Moreno³⁵, John Myburgh³⁶, Paolo Navalesi³⁷, Osamu Nishida³⁸, Tiffany M. Osborn³¹, Anders Perner³⁹, Colleen M. Plunkett²⁵, Marco Ranieri⁴⁰, Christa A. Schorr²², Maureen A. Seckel⁴¹, Christopher W. Seymour⁴², Lisa Shieh⁴³, Khalid A. Shukri⁴⁴, Steven Q. Simpson⁴⁵, Mervyn Singer⁴⁶, B. Taylor Thompson⁴⁷, Sean R. Townsend⁴⁸, Thomas Van der Poll⁴⁹, Jean-Louis Vincent⁵⁰, W. Joost Wiersinga⁴⁹, Janice L. Zimmerman⁵¹ and R. Phillip Dellinger²²

Антибиотикотерапия

SSC 2016: Определения типов антибактериальной терапии

№	Тип АМТ	Определение
1.	Эмпирическая терапия	Начальная терапия в отсутствие определенного возбудителя. Может принадлежать к одному из следующих ниже классов
2.	Направленная / целевая терапия	Направлена на специфичного возбудителя (обычно, после лабораторной идентификации). Может быть моно- комбинация, но не широкого спектра
3.	Терапия широкого спектра	Один или большее число АМП с целью расширения перекрытия возбудителей (например, пиперациллин-тазобактам, ванкомицин, эхинокандины). При изоляции нескольких возбудителей может быть продолжена или, напротив, сужена
4.	Множественная (multidrug) терапия	Несколько противомикробных препаратов для проведения терапии широкого спектра в рамках эмпирической АМТ или для ускорения клиренса возбудителя. Включает комбинированную терапию!
5.	Комбинированная терапия	Использование множества антибиотиков (обычно различных классов) для покрытия известного или предполагаемого патогена для ускорения клиренса, но не расширения перекрытия (!). Например, снижение продукции токсина β -гемолитического стрептококка (клиндамицин + бета-лактамы) или иммуномодуляция при внебольничной пневмонии (макролиды + бета-лактамы)

Антибиотикотерапия

SSC 2016: Общие принципы

Luyt CE *et al.* Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Critical Care* 2014, 18:480

Рациональная антибиотикотерапия (“stewardship”):

1. Раннее выявление пациентов ОИТ с инфекционным заболеванием — прокальцитонин, С-РБ, прочие маркеры.
2. Рациональная эскалация терапии. Другими словами начало антибиотикотерапии. Как и чем ее проводить?
3. Быстрая идентификация возбудителя. Современные молекулярные и серологические методы.
4. Оптимизация фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика или нескольких препаратов. Индивидуально!
5. Сокращение длительности применения антибиотиков и деэскалация / прекращение терапии.
6. Внедрение структурированных протоколов антибиотикотерапии.

Антибиотикотерапия

1. SSC 2016: Начало (эскалация) антибактериальной терапии

1. Как при сепсисе, так и при септическом шоке рекомендуется внутривенно назначить антимикробные препараты как можно скорее после распознавания и в течение первого часа...

Сильная рекомендация, умеренное качество.

Но у думающего врача возникает ряд вопросов:

- Сколько времени прошло с начала заболевания?
- Дождаться ли распознавания сепсиса или септического шока?
- Не задерживаю ли я начало антимикробной терапии из-за диагностики?

Антибиотикотерапия

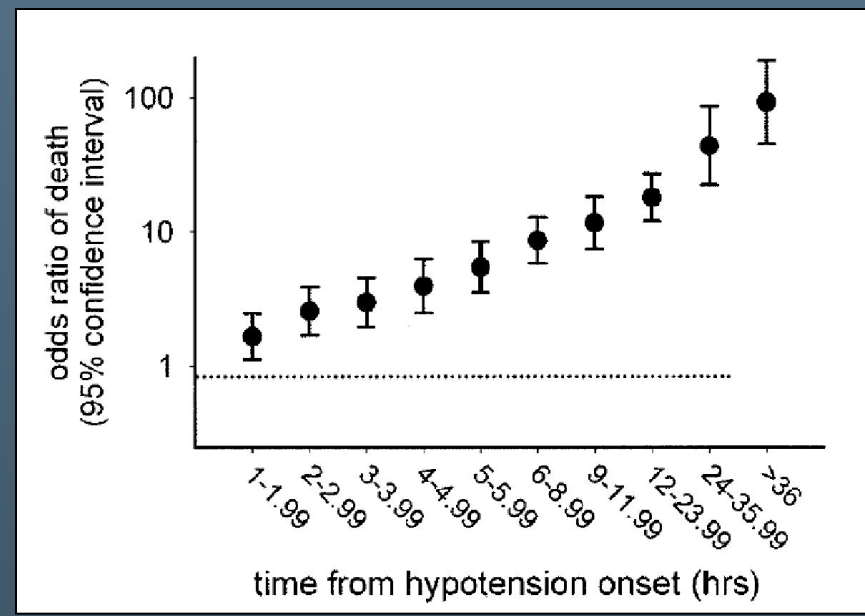
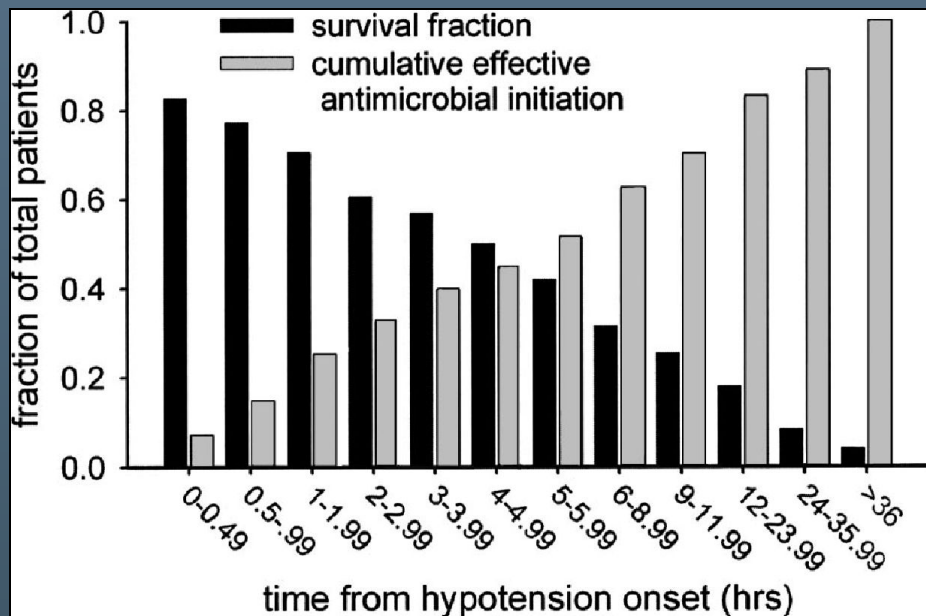
1. SSC 2016: Начало антибактериальной терапии

Feature Articles

Crit Care Med 2006; 34:1589–1596

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc



Антибиотикотерапия

1. SSC 2016: Начало антибактериальной терапии

- **Любая задержка с началом АБТ:** увеличение летальности, длительности пребывания в ОИТ, частоты ОПП и ОРДС, а также тяжести ПОН (SOFA).
- **Септический шок** — каждый час задержки повышает летальность на 8% (Kumar A. *et al.*, 2006). При сепсисе задержка с началом АБТ — единственный независимый фактор риска летального исхода!
- На задержку с началом АБТ влияет **множество факторов:** клинические, административные и логистические.

Антибиотикотерапия

1. SSC 2016: Типы стартовой антибиотикотерапии

Типы антибактериальной терапии — стратификация показаний:

Тип терапии	Время	Характер	Примечания
Экстренная	В течение часа после диагноза	Эмпирическая	Деэскалационная? АБ широкого спектра Непосредственная угроза жизни!
Срочная	6–8 часов	Эмпирическая Забор образцов Грам-окраска	АБ широкого спектра. Возможная угроза жизни!
Отсроченная	8–24 часа	Полное обследование Грам-окраска Прямая чувствительность	По прогнозируемому возбудителю. Эффективная терапия

Гемодинамическая нестабильность — пока сепсис не исключен, показана экстренная антибиотикотерапия!!!

Антибиотикотерапия

2. SSC 2016: Эскалация антибиотикотерапии

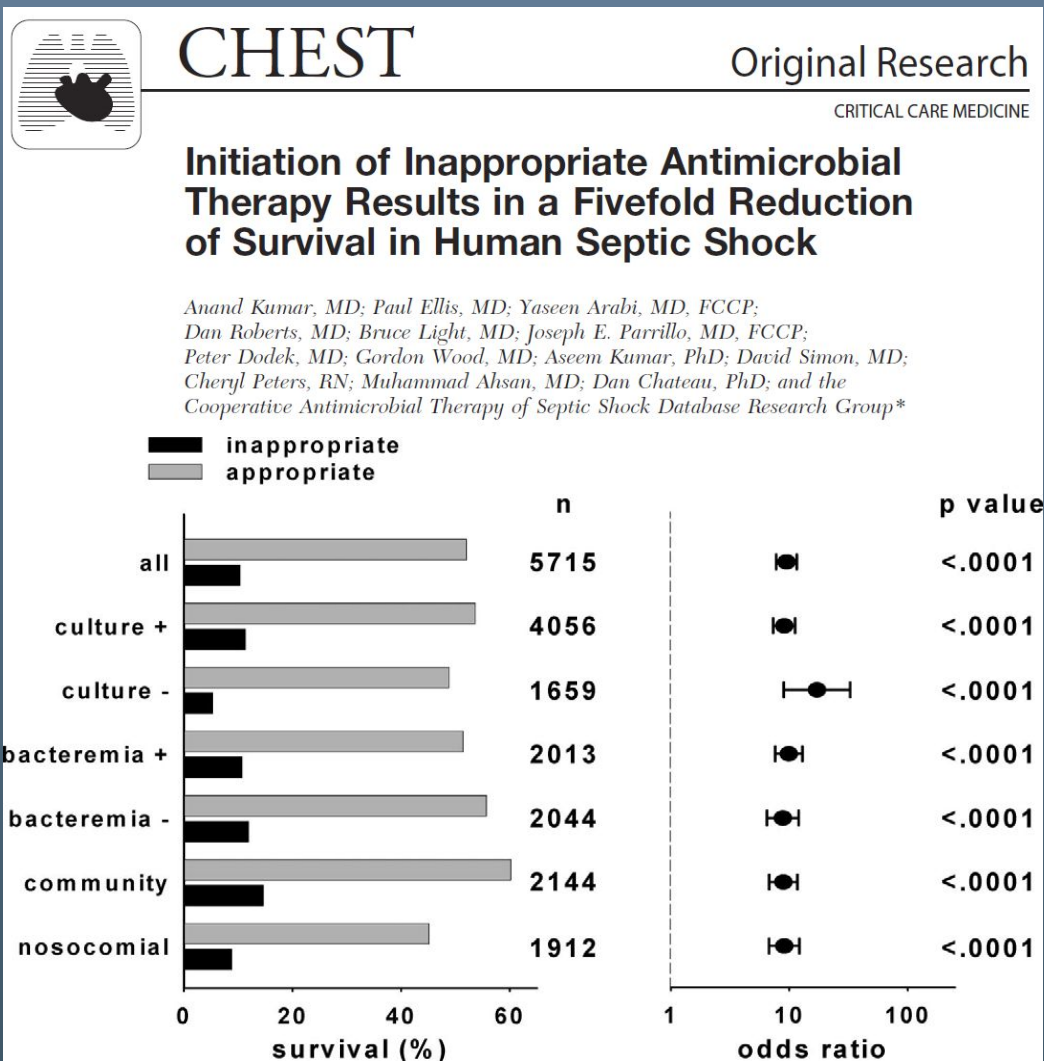
2. При сепсисе или септическом шоке рекомендуется эмпирическая терапия широкого спектра с назначением одного или большего числа антимикробных препаратов для перекрытия всех возможных возбудителей (включая антибактериальную и, потенциально, антифунгальную и противовирусную терапию)...

Сильная рекомендация, умеренное качество.

- **Не следует забывать, что сепсис бывает как внебольничный, так и связанный с нозокомиальными инфекциями!**
- Следует признать, что нозокомиальные инфекции «легче» и реже приводят к шоку...

Антибиотикотерапия

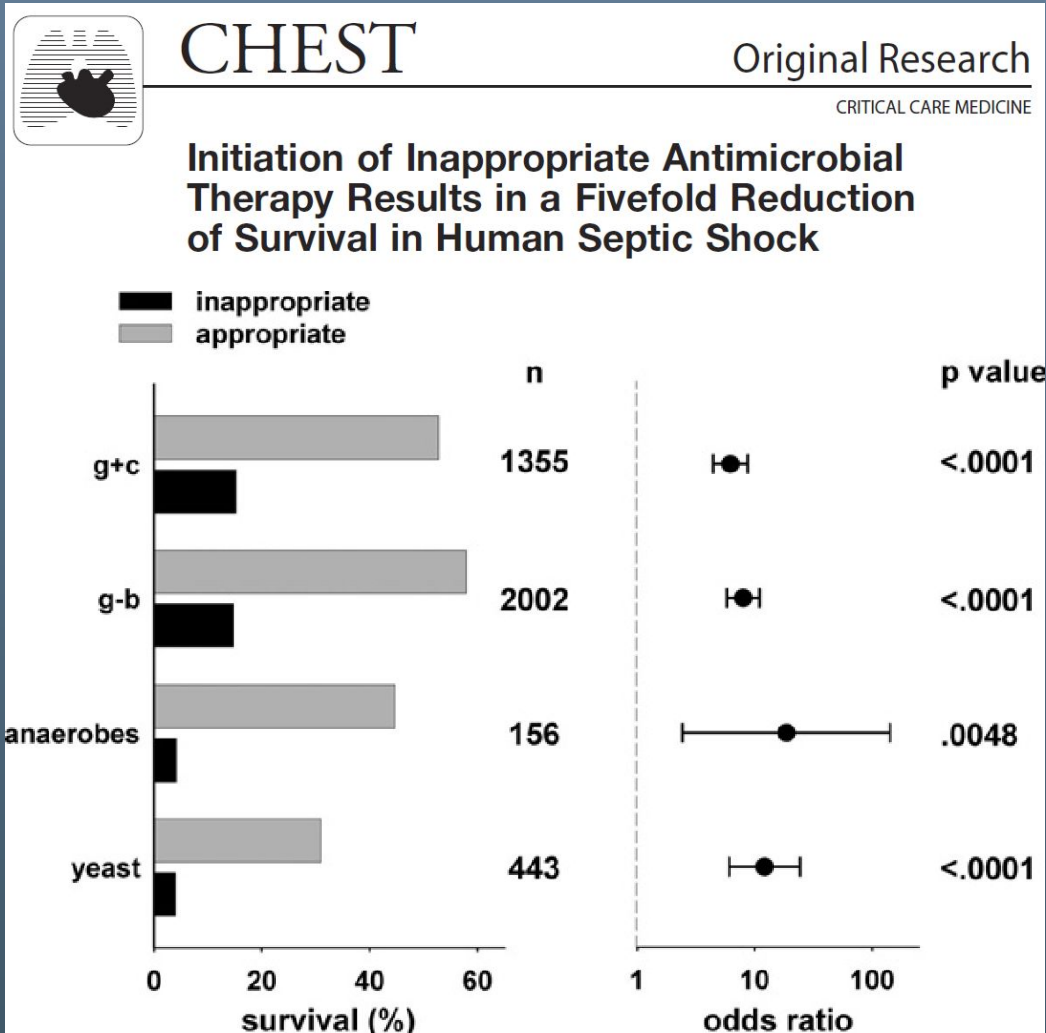
2. SSC 2016: Эскалация антибиотикотерапии



- Значительно опаснее неадекватная начальная терапия — увеличение летальности в пять раз!!!
- Риск неперекрывающей терапии слишком высок!
- **Внебольничные резистентные возбудители (CA-MDR)?**

Антибиотикотерапия

2. SSC 2016: Эскалация антибиотикотерапии



- Увеличение риска Грамотрицательной бактериемии.
- Особенно опасны анаэробы и грибы?
- Принцип «избыточного перекрытия» (“over-inclusiveness”).
- **«...Рекомендация «стандартного режима» АБТ при сепсисе или септическом шоке невозможна...»**

Антибиотикотерапия

3. SSC 2016: Деэскалация антибиотикотерапии

3. Рекомендуется сужение эмпирической антибактериальной терапии, как только выполнена идентификация возбудителя и определена его чувствительность и/или состояние пациента улучшается.

Оптимальная практическая рекомендация (BPS).

Pseudomonas aeruginosa

И прочие Гр- MDR, дополнительный анти-Гр-препарат

MRSA

При подозрении — противостафилококковый препарат

Legionella spp.

При подозрении — фторхинолон или макролид

Candida spp.

Факторы риска: эхинокандины при септическом шоке!

Антибиотикотерапия

4. SSC 2016: Воздерживаться от профилактики?

4. Не рекомендуется системная антимикробная профилактика у пациентов с тяжелыми воспалительными состояниями неинфекционного генеза (напр., тяжелый панкреатит, ожоги)...

Оптимальная клиническая рекомендация

Чего мы достигнем при отказе от профилактики?

- Снижение риска инфицирования полирезистентными м/о.
- Уменьшение риска побочных эффектов антибиотиков.
- При высоком подозрении на сепсис у пациента с тяжелым ССВО несептического генеза антибиотикотерапия показана.

Антибиотикотерапия

5. SSC 2016: Дозирование АМП?

5. При сепсисе или септическом шоке рекомендовано оптимизировать дозирование антимикробных препаратов, основываясь на общепринятых фармакокинетических и фармакодинамических принципах, а также специфических свойствах препарата...

Оптимальная клиническая рекомендация.

Антибактериальная терапия

5. SSC 2016: Триада антибактериальной терапии...



Антибактериальная терапия

Ключевые свойства, определяющие эффективность...

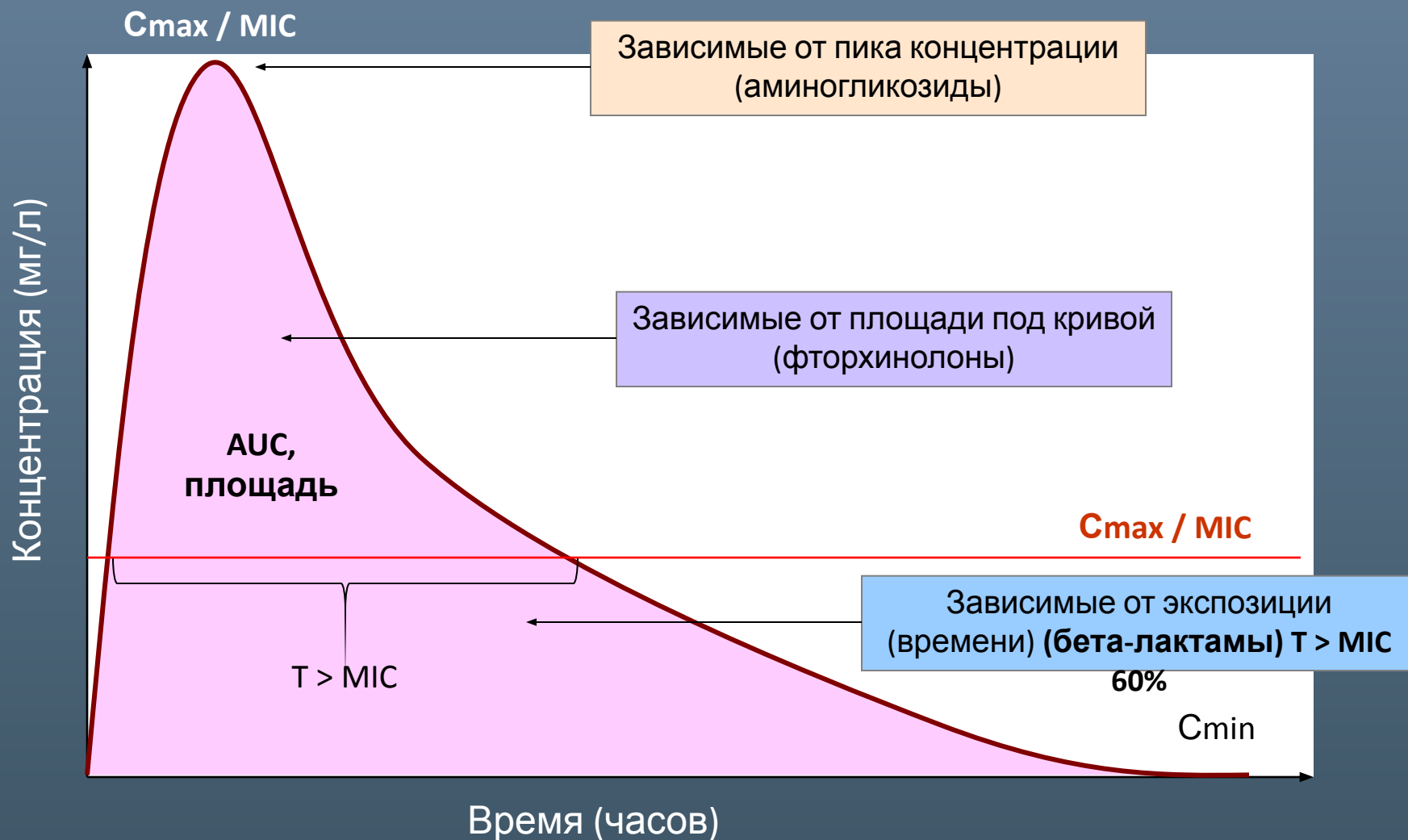
Roberts J. A. *et al.* Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37

Антибиотики	<ul style="list-style-type: none">• Бета-лактамы• Карбапенемы• Линезолид• Эритромицин• Кларитромицин• Линкосамиды	<ul style="list-style-type: none">• Аминогликозиды• Метронидазол• Фторхинолоны• Даптомицин	<ul style="list-style-type: none">• Фтрохинолоны• Аминогликозиды• Азитромицин• Тетрациклины• Гликопептиды• Тигециклин• Линезолид
Фармакодинамическая характеристика подавления	Зависимость от экспозиции (времени)	Зависимость от пиковой концентрации	Зависимость от изменения концентрации во времени
Оптимальный фармакодинамический профиль	$T > MIC$ 40–60%	$C_{max} : MIC$	$AUC_{0-24} : MIC$

Антибактериальная терапия

Ключевые фармакокинетические параметры

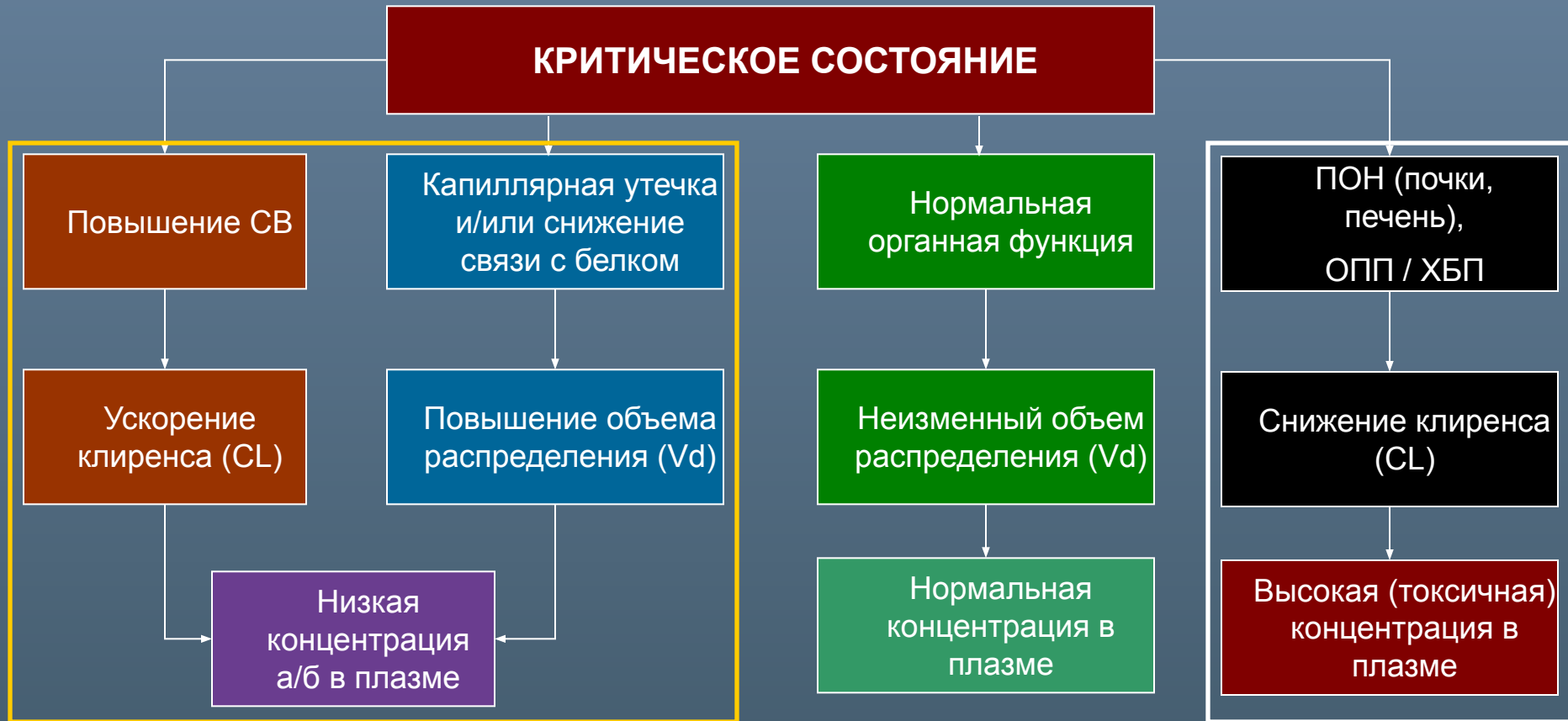
Roberts J. A. *et al.* Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37



Антибактериальная терапия

Фармакокинетика: что с ней при критических состояниях?

Roberts J. A. *et al.* Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37



Феномен усиленного почечного клиренса (ARC) — повышение СКФ выше 130 мл/мин/1,73 м² поверхности тела — усиление выведения гидрофильных антибиотиков (бета-лактамы, ванкомицин!).

Антибиотикотерапия

5. SSC 2016: Дозирование АМП?

- Ранняя индивидуальная оптимизация фармакокинетики улучшает исходы!
- Самый важный фактор — утечка антибиотика вследствие повышения объема распределения (*antimicrobial sink*) — капиллярная утечка на фоне активной инфузионной терапии!
- Полная, высокая, нагрузочная доза АБП!
Терапевтический мониторинг?
- Тенденция к увеличению доз.
Использование липофильных АБП?



БЫСТРЕЕ, ВЫШЕ, СИЛЬНЕЕ



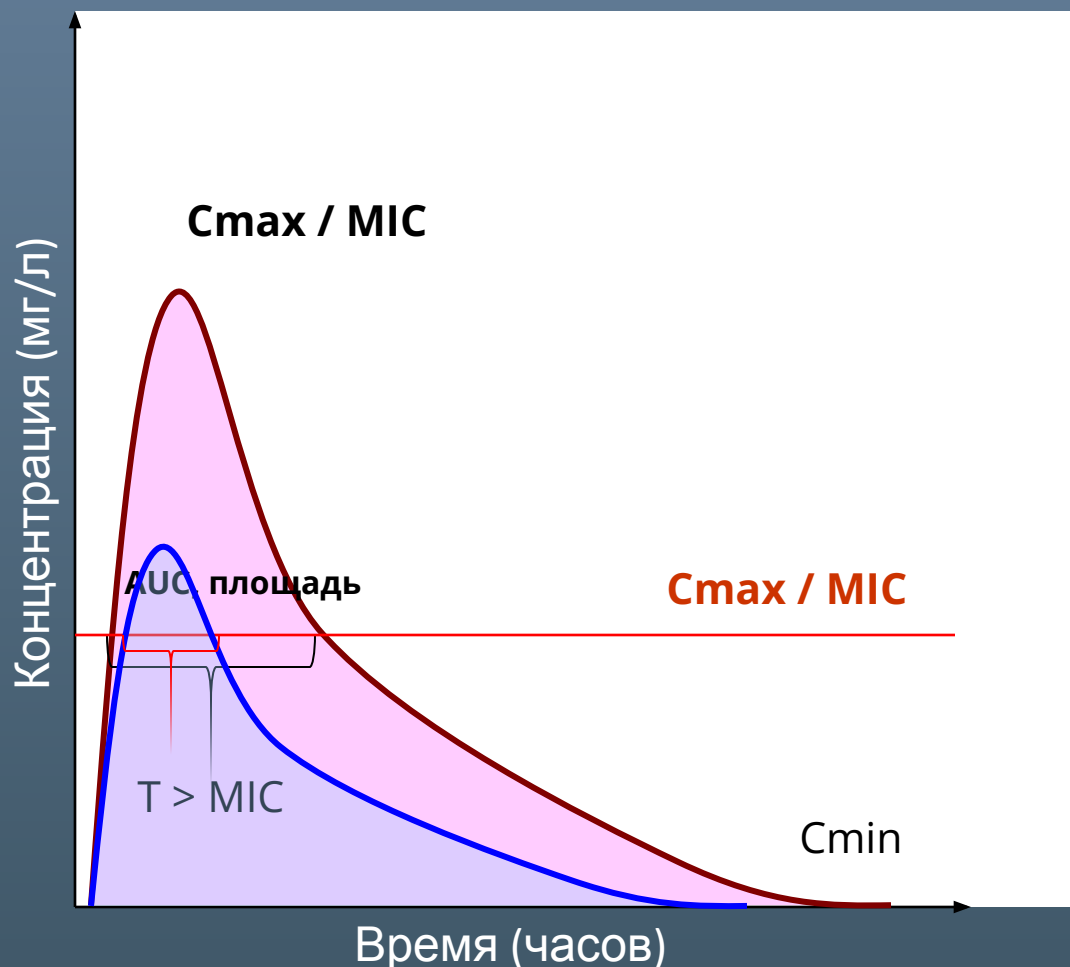
Антибактериальная терапия

Феномен усиленного почечного клиренса (ARC)!!!

Udy AA, *et al.* Augmented renal clearance in the ICU. Crit Care Med. 2014; 42: 520-527.

Udy AA, *et al.* Crit Care. 2013; 17: R35.

- При транзиторном синдроме ARC вероятность неэффективности АБТ 27%, при постоянном ARC — до 33% при его отсутствии — всего 13%.
- Увеличение дозы и продолжительности введения (бета-лактамы). Off-label!



Антибактериальная терапия

Пациенты с ожирением?

- Расчет дозы гидрофильных а/б на идеальную, а липофильных — на реальную массу тела?
- Жир на 30% состоит из воды! При капиллярной утечке антибиотика он активно теряется в ткани, снижается плазменная концентрация.
- Влияние ожирения на летальность при сепсисе? Противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект (липокин и адипонектин)?



Антибиотикотерапия

6. SSC 2016: Комбинированная антибактериальная терапия

6. При начальном лечении септического шока предлагается эмпирическая комбинированная терапия (с использованием, по меньшей мере, двух антибиотиков различных классов), направленная на наиболее вероятного бактериального возбудителя...

Слабая рекомендация, низкое качество.

Антибиотикотерапия

6. SSC 2016: Комбинированная антибактериальная терапия

Тяжелая пневмония (пациенты ОИТ)

Америка (IDSA/ ATS)		Великобритания (NICE/BTS)		Европейские	
Базовая	Альтернатива	Базовая	Альтернатива	Базовая	Альтернатива
Бета-лактамы + макролиды	Бета-лактамы + респираторный фторхинолон	Бета-лактамы + макролиды	Респираторный фторхинолон	Цефалоспорины III поколения + макролиды	Респираторный фторхинолон ± цефалоспорины III поколения

Вторичный перитонит...

Антибиотик	Тяжесть от легкой до умеренной	Тяжелое течение (тяжелый сепсис, шок)
Монотерапия	Моксифлоксацин, Тигециклин	Меропенем, имип./циластатин Пиперациллин/тазобактам
Режим комбинации	Цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим + ципро (лево) флоксацин*	Цефипим + ципро (лево) флоксацин*
+ Метронидазол (до 5 суток)		

Антибиотикотерапия

7, 8. SSC 2016: Монотерапия в большинстве случаев сепсиса?

7. Предлагается не применять комбинированную терапию на рутинной основе для продленного лечения большинства прочих тяжелых инфекций, включая бактериемию и сепсис без признаков шока...

Слабая рекомендация, низкое качество.

8. Не рекомендована комбинированная терапия для рутинной терапии сепсиса/бактериемии на фоне нейтропении...

Сильная рекомендация, умеренное качество.

Антибиотикотерапия

9. SSC 2016: Деэскалация комбинированной АБТ?

9. При начальной комбинированной АБТ септического шока рекомендована деэскалация с прекращением комбинированной терапии в течение первых нескольких суток в ответ на улучшение клинического состояния и/или данных в пользу разрешения инфекции.

Это относится как к направленной (подтвержденный возбудитель), так и к эмпирической комбинированной терапии.

Оптимальная клиническая рекомендация.

Антибиотикотерапия

10, 11. SSC 2016: Стандартная длительность АБТ?

10. Предлагается считать продолжительность антибактериальной терапии 7–10 суток адекватной для большинства случаев серьезных инфекций, ассоциированных с сепсисом и септическим шоком...

(слабая рекомендация, низкое качество)

11. Предлагается считать целесообразным более длительные курсы терапии у пациентов с медленным клиническим ответом, недренированными очагами инфекции, бактериемией, вызванной *S. aureus*, некоторыми фунгальными или вирусными инфекциями, а также иммунодефицитом, включая нейтропению...

(слабая рекомендация, низкое качество)

Антибиотикотерапия

10. SSC 2016: Стандартная длительность АБТ?

Локализация инфекции	Длительность АБТ
Инфекции легких	
Внебольничная пневмония, вызванная <i>S. Pneumoniae</i>	8 дней
Вентилятор-ассоциированная пневмония	8 дней
Вентилятор-ассоциированная пневмония на фоне иммуносупрессии	14 дней
Пневмония, вызванная <i>Legionella pneumophila</i>	21 день
Деструктивная (некротическая) пневмония	≥ 28 дней
Абдоминальные инфекции	
Внебольничный перитонит	< 8 дней
Послеоперационный перитонит	14 дней
Инфекции центральной нервной системы	
Менингококцемия	< 8 дней
Менингит, вызванный <i>S. Pneumoniae</i>	10-14 дней
Менингит, вызванный <i>L. monocytogenes</i>	21 день
Послеоперационный менингит, вызванный <i>S. epidermidis</i> или <i>enterobacteriaceae</i>	14 дней
Послеоперационный менингит, вызванный <i>S. aureus</i> или <i>P. aeruginosa</i>	21 день
Абсцесс мозга	≥ 28 дней
Катетер-ассоциированные инфекции	
Неосложненные, вызванные <i>S. epidermidis</i> или <i>Enterobacteriaceae</i>	< 8 дней
Неосложненные, вызванные <i>S. aureus</i> , <i>Candida spp.</i>	14 дней

Антибиотикотерапия

12,13 SSC 2016: Стандартная длительность АБТ?

12. Предлагается считать, что у некоторых пациентов целесообразны более короткие курсы терапии, в частности, при быстром разрешении после эффективного контроля очага инфекции при абдоминальном или урологическом сепсисе и анатомически неосложненном пиелонефрите.

Слабая рекомендация, низкое качество

13. У пациентов с сепсисом и септическим шоком рекомендуется ежедневная оценка на предмет возможной деэскалации антимикробной терапии.

Оптимальная клиническая рекомендация

Антибиотикотерапия

13. SSC 2016: Длительность АБТ?

Sawyer RG et al. NEJM 2015; 372: 1996-2005 (STOP-IT)

Исследование, сравнивающее исходы у пациентов с оИАИ при антибиотикотерапии (STOP-IT):

- Адекватный контроль источника инфекции.*
- Первая группа: два дня после разрешения лихорадки, лейкоцитоза и энтеропатии.
- Вторая группа: фиксированный курс (4 ± 1 день) ($n = 257$).
- Сочетанные цели терапии: поверхностная хир. инфекция, рецидив ИАИ или смерть в течение 30 суток после контроля источника.

Исход	Длительный курс ($n = 260$; медiana 8 суток)	Короткий курс ($n = 257$; медiana 4 суток)	<i>p</i>
Поверхностная хир. инфекция	8,8	6,6	0,40
Рецидив ИАИ	13,8	15,6	0,45
Смерть	0,8	1,2	0,68
Сочетание вышеназванных	21,8	22,3	0,83

Антибиотикотерапия

13. SSC 2016: Длительность АБТ?

Eckmann C. Antimicrobial therapy of intra-abdominal infections in the era of multiresistance. *Chirurg* 2016; 87: 26–33.

	Время	Критерий	Пример	АБТ
I	Однократное введение “Single shot”	Нет перфорации и перитонита Внебольничный вариант Гемодинамически стабилен Нет риска резистентн. м/о	Флегмонозный аппендицит	Цефазолин, цефтриаксон, ципрофлоксацин + метронидазол Амоксиклав, амп/сульб
II	3 суток	Свежая перфорация Локальный перитонит Внебольничный. Гемодинамически стабилен. Нет риска резистентн. м/о	Перфоративный холецистит. Эпигастральный перитонит	Цефазолин, цефтриаксон Ципро- или левофлоксацин + метронидазол Амоксиклав, амп/сульб

Chirurg 2016 · 87:26–32
DOI 10.1007/s00104-015-0106-9
Online publiziert: 17. November 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

C. Eckmann

Klinik für Allgemein, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Peine GmbH, Peine, Deutschland

Antibiotikatherapie intraabdomineller Infektionen im Zeitalter der Multiresistenz



Антибиотикотерапия

15. SSC 2016: «Прокальцитонин для укорочения/отмены АБТ?»

14. Предлагается измерение концентрации прокальцитонина для уменьшения продолжительности антимикробной терапии у пациентов с сепсисом...

Слабая рекомендация, низкое качество

15. Прилагается использовать уровни прокальцитонина для поддержки решения о прекращении эмпирической антибиотикотерапии у пациентов с исходным подозрением на сепсис, но с ограниченными данными в пользу инфекции в последующем...

Слабая рекомендация, низкое качество

Антибактериальная терапия

Выводы

- Помимо очага инфекции нужно помнить о подавлении бактериемии — **концепция «первого удара»!**
- Необходимо на раннем этапе определять факторы влияющие на фармакокинетику антибиотиков: **капиллярную утечку, синдром усиленного почечного клиренса и почечную дисфункцию!**
Увеличение дозы и нагрузочная доза!
- С учетом **разнонаправленных изменений**, наблюдающихся у критических больных, коррекция дозы антибиотика при ОПП / ХБП должна осуществляться обдуманно!
- Необходимо учитывать подавление иммунного ответа, наличие бактериемии и фактор избыточной массы тела!

Спасибо за внимание!

