

Диагностика и общие принципы лечения тяжелых инфекций

Денис Проценко

БОРИС РОМАНОВИЧ
ГЕЛЬФАНД
(11.05.1942 - 18.04.2017)



*Печаль и скорбь. И не унять
Утраты боль и скрытых слез.
И как поверить и понять,
Зачем принес я пару роз.
Никто еще не знает средства
От неожиданных смертей.
Все тяжелее груз наследства,
Все уже круг моих друзей.*

*Проф. Э.М. Николаенко,
18.04.2017*

4-е издание

СЕПСИС

классификация клинико-диагностическая концепция лечение

Под редакцией
Б.Р. ГЕЛЬФАНДА

СЕПСИС: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение

В практическом руководстве отражены достижения и мировой опыт ведения больных сепсисом. Изложены подходы и основные направления интенсивной терапии сепсиса с позиций доказательной медицины, а также современные представления о патогенезе и диагностике.

Задача руководства — улучшение результатов лечения и снижение летальности больных сепсисом.



РАСХИ
РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ
ИНФЕКЦИЯМ



**МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО**

Декларация заинтересованности

Отсутствует

Разный уровень образованности

Уровень знания врачей разных специальностей
избранным вопросам сепсиса

Анкетирование врачей ЛПУ

Июль – сентябрь 2017 года

Анонимное добровольное анкетирование

Тематические блоки		Количество вопросов	Коэффициент сложности
1	Микробиология	10	0,3
2	Клиническая фармакология антибиотиков	20	0,5
3	Антибиотикорезистентность	8	0,6
4	Локальная резистентность	8	0,7
5	Антимикробная терапия	10	0,9
6	Стратегия сдерживание резистентности	4	-

Анкетирование – примеры вопросов тематических блоков

Блок 1 – Микробиология

Синегнойная палочка – это

- 1) *Enterococcus faecalis*
- 2) *Enterobacter cloacae*
- 3) *Morganella morganii*
- 4) *Pseudomonas aeruginosa*
- 5) *Proteus mirabilis*

Блок 2 – Клиническая фармакология антибиотиков

• Карбапенем, не обладающий активностью против синегнойной палочки:

- 1) Имипенем
- 2) Меропенем
- 3) Дорипенем
- 4) Эртапенем
- 5) Все перечисленные обладают активностью

Анкетирование – примеры вопросов тематических блоков

Блок 3 – Антибиотикорезистентность

MRSA (метициллинорезистентный золотистый стафилококк) – это стафилококк

- 1) Резистентный к метициллину и ванкомицину
- 2) Резистентный к оксациллину, цефалоспорином, но чувствительный к карбапенемам
- 3) Резистентный ко всем бета-лактамам
- 4) Чувствительный только к ванкомицину
- 5) Чувствительный ко всем антибиотикам, кроме метицилина

Блок 4 – Локальная резистентность

Доля MRSA среди штаммов *S.aureus* в Вашем отделении составляет:

- 1) >75%
- 2) 50-70%
- 3) 25-50%
- 4) 10-25%
- 5) <10%

Анкетирование – примеры вопросов тематических блоков

Блок 5 – Антимикробная терапия

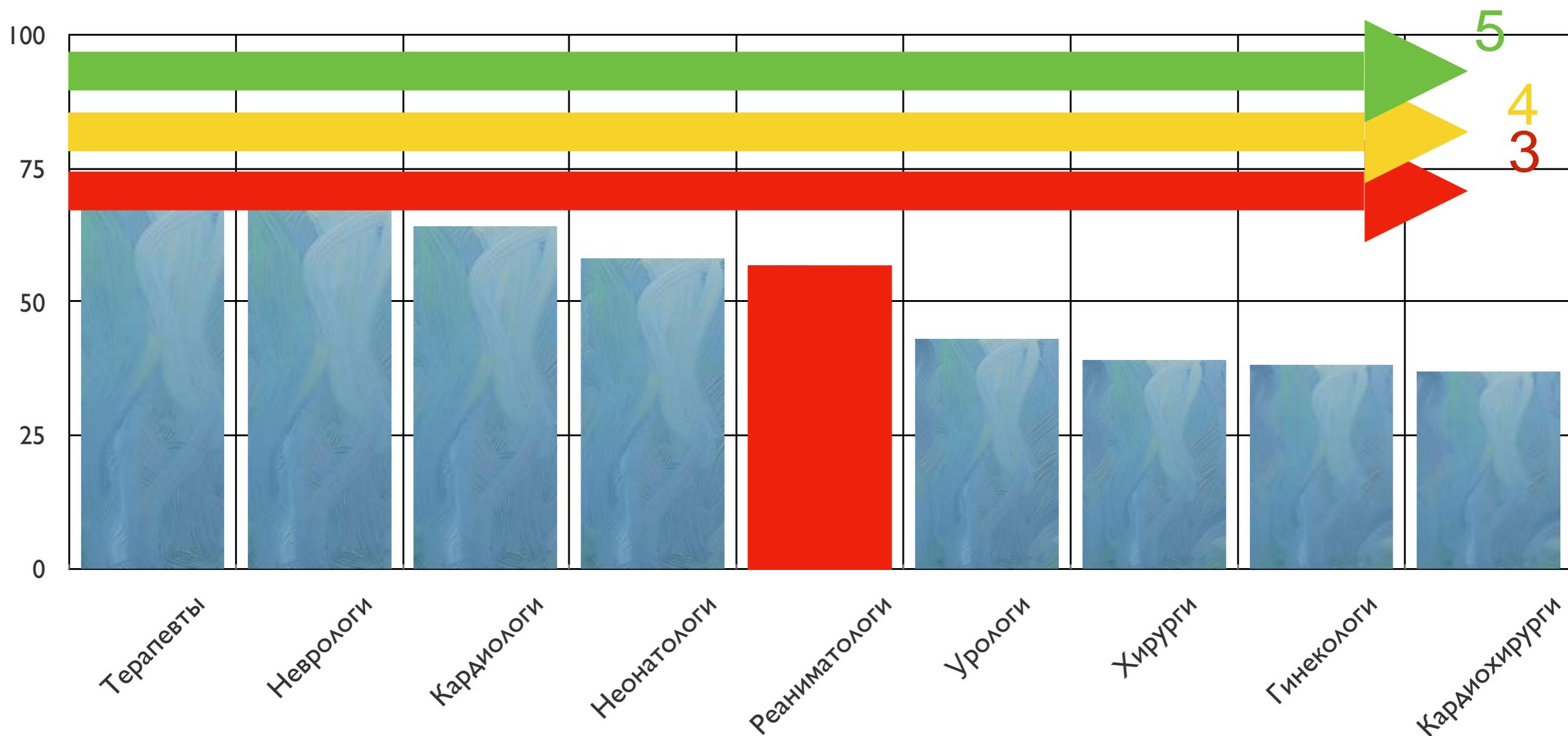
В какой ситуации показано профилактическое назначение антимикробных препаратов?

- 1) Пациент в ОРИТ с политравмой, которому произведена интубация трахеи и начата ИВЛ
- 2) Пациент с тяжелым обострением бронхиальной астмы для предупреждения пневмонии
- 3) Назначение антимикотика для предупреждения грибковой суперинфекции пациенту в хирургическом отделении при назначении антибиотиков широкого спектра и планируемой длительности терапии более 5 суток
- 4) Пациент, которому предстоит операция - холецистэктомия
- 5) Во всех ситуациях показано

Количество врачей по специальностям, принявших участие в анкетировании

Специальность	Кол-во анкет	%
Анестезиология и реаниматология	61	28,5
Хирургия	42	19,6
Акушерство и гинекология	25	11,7
Неонатология	18	8,4
Кардиохирургия и сосудистая хирургия	17	8,0
Терапия	16	7,5
Неврология	14	6,5
Урология	11	5,2
Кардиология	10	4,6
Всего:	214	100

Средний процент правильных ответов по всем темам

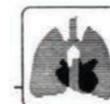


Средний % правильных ответов среди всех врачей - 53

Было:

Очаг инфекции + ССВО

- $T > 38^{\circ}$ или $< 36^{\circ}$
- ЧСС > 90 ударов/мин
- ЧДД > 20 или $PaCO_2 < 32$
- WBC $> 12,000$ or $< 4,000$



accp/sccm consensus conference

**Definitions for Sepsis and Organ Failure and
Guidelines for the Use of Innovative Therapies in
Sepsis**

THE ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE:

Roger C. Bone, M.D., F.C.C.P., Chairman
Robert A. Balk, M.D., F.C.C.P.
Frank B. Cerra, M.D.
R. Phillip Dellinger, M.D., F.C.C.P.

Alan M. Fein, M.D., F.C.C.P.
William A. Knaus, M.D.
Roland M. H. Schein, M.D.
William J. Sibbald, M.D., F.C.C.P.

Для чего новые критерии?

- Препные определения сепсиса не были абсолютно не совершенными
- Большой опыт и много исследований
- Их внедрение привело к снижению смертности от сепсиса с 40% до 20%

Проблема ССВО

- Низкая специфичность и высокая чувствительность - до 90% пациентов ОРИТ различной патологией могут иметь признаки СВР
- Природа системного воспаления и структура ПОН на инфекцию и стерильное повреждение принципиально не отличаются
- В любой непонятной ситуации - предполагавай “сепсис”

Проблемы критериев АССР\SCCM

А что в клинической практике?

Понятия «сепсис» и «тяжёлый сепсис» на практике
используют как взаимозаменяемые

Дефиниции сепсиса 2016

- Сепсис - это жизнеугрожающая дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию (SOFA +2 балла)
- Септический шок - частный вид сепсиса, при котором выявляют персистирующую артериальную гипотензию, требующую применения вазопрессоров для поддержания АД_{ср} \geq 65 мм рт.ст. в сочетании с уровнем лактата $>$ 2 ммоль/л несмотря на адекватную инфузионную терапию

Польза

- Более точное отражение патологического процесса
- Междисциплинарного понимание с позиций патофизиологии
- Где лечить? [определение места оказания помощи в стационаре]

Сепсис

- **Быстрое выявление**
- Неотложное начало лечения
- Действия в первые 3 часа
- Действия в первые 6 часов
- Построчная оценка показателей
- Мониторинг и целевая терапия

**Быстрое выявление -
что за этим стоит?**

Стало: экспресс-SOFA

qSOFA



Нарушение
сознания



Одышка



Гипотензия

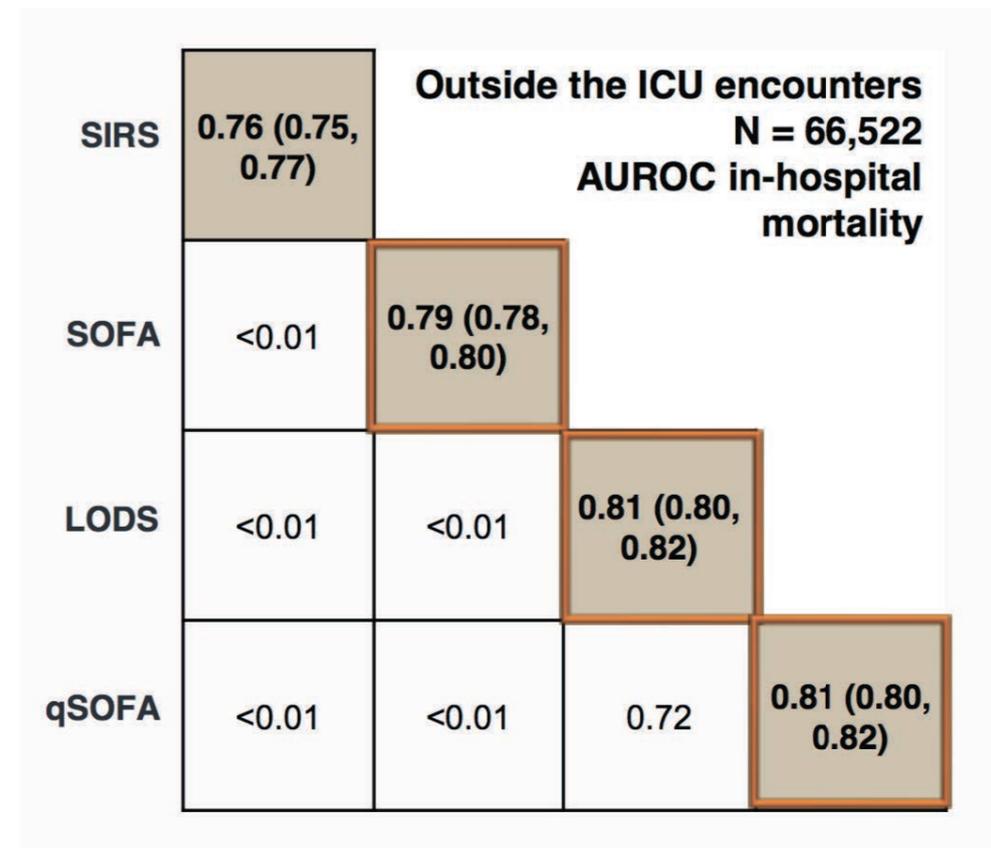
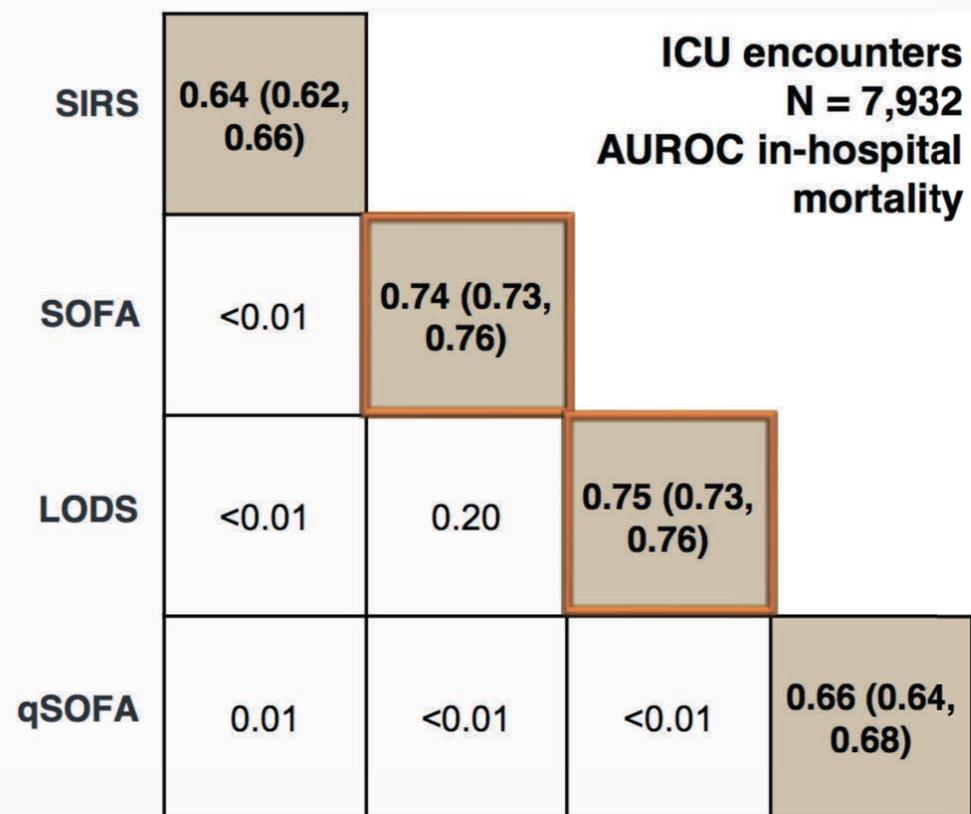
А как же лактат?

Проведенное статистическое моделирование позволило исключить его из qSOFA, так как несмотря на статистически значимое усиление шкалы в варианте “qSOFA+лактат” - изменения в классификации сепсиса были бы минимальные

А не изобрели ли?...



Не совсем



SOFA/LODS - для ОПИТ

qSOFA - для отделений

Nota bene

qSOFA - не является определяющим в диагнозе “сепсис”, но наличие двух и более критериев говорит о неблагоприятном исходе

qSOFA и SOFA - шкалы-предикторы смерти

Test	Area under ROC curve	Sensitivity for mortality	Specificity for mortality
SIRS ≥ 2	0.76	64%	65%
SOFA ≥ 2	0.79	68%	67%
qSOFA ≥ 2	0.81	55%	84%

Сомнения

Исследования: англоязычные исследования qSOFA, как предиктор госпитальной летальности (28- или 30-дневная) у взрослых с предполагаемой инфекцией в стационаре

Данные: 38 исследований (n = 385 333)

qSOFA чувствительность 60.8% (95% CI, 51.4% to 69.4%), специфичность 72.0% (CI, 63.4% to 79.2%)

SIRS чувствительность 88.1% (CI, 82.3% to 92.1%), специфичность 25.8% (CI, 17.1% to 36.9%)

Сепсис 1,2 = Очаг инфекции + ССВР

Сепсис 3 = Очаг инфекции + qSOFA/SOFA



Предикторы
летальности

qSOFA - что в итоге?

- qSOFA скорее предиктор неблагоприятного исхода
- В сравнении с ССВР - qSOFA более специфична (но менее чувствительна) для прогнозирования неблагоприятного исхода

Септический шок

Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, гиперлактатемией (лактат плазмы крови более 2 ммоль/л) и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов для поддержания СрАД более 65 мм рт. ст.

Оценка тяжести ПОН

Sepsis organ failure assessment –SOFA

Дисфункция\балл	1	2	3	4
ОДН, (pO ₂ \FiO ₂)	399 -300	299 -200	199 - 100	< 100
ОПечН, билирубин	20-32	33 - 101	102 - 204	>204
ОПН, креатинин, мкмоль\л	110 -170	171 - 299	300-440	>440
ССН , Допамин мкг\кг\мин	САД<70	< 5	5 – 15	> 15
Коагулопатия (тромбоциты)	150-100	99- 50	49 - 20	< 20
Энцефалопатия (GCS)	13 - 14	10 -12	6- 9	< 6

Что в [в Москве]?

- САРС
- Шкалы
- Новые тарифы ОМС на основе SOFA
- Учет (регистр)
- ЭКМЛ в ОМС
- Аудит

Новая форма отчета

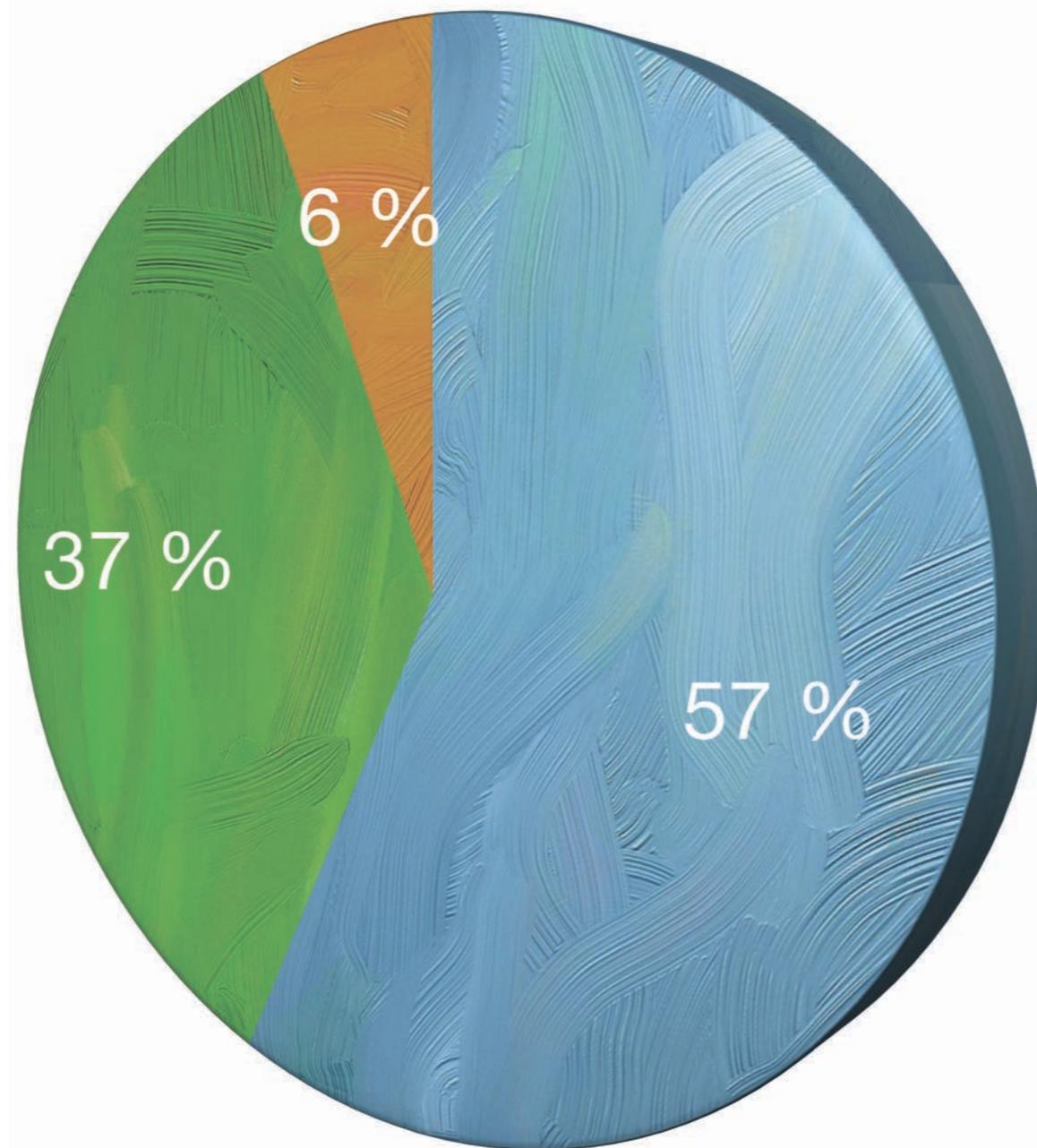
Шкалы (APACHE-II, SOFA, FOUR)

Регистр

Информатизация (МИС)

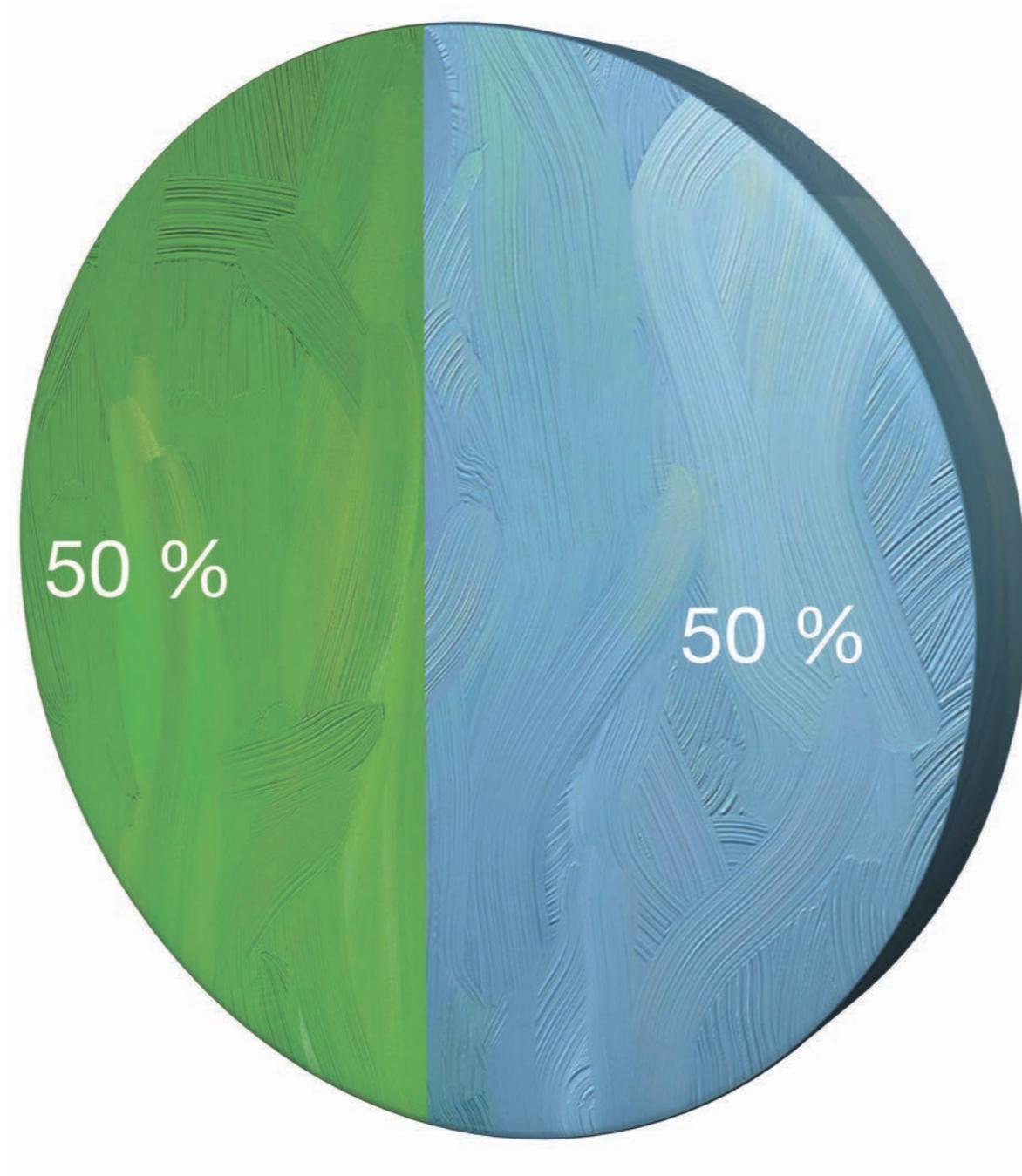
Критерии (сепсис-3)

МИС - реалии



- МИС отсутствует
- МИС больницы
- МИС отделения

Переход на критерии сепсис-3



- Перешли
- Не перешли

**Диагностика сепсиса: влияние
госпитальных инфекций на летальность в
ОРИТ, роль биомаркеров, особенности
хирургического сепсиса в зависимости от
первичного очага**

Инфекции в ОРИТ

	EPIC	Eurosepsis	SOFA	SOAP	EPIC II	ОРИТ №6
Число больных	10038	8353	1449	3147	14414	2100
Больные с инфекцией	45 %	43 %	44 %	37 %	51 %	38,8 %

В ожидании результатов



Исследование ЭРГИНИ:

Распространенность инфекций в ЛПУ

Пациенты	Распространенность НИ	95% ДИ
РФ	7,61 %	6,81; 8,50

Исследование ЭРГИНИ:

Распространенность НИ в ОРИТ - 35,3%

Показатель	НИ	без НИ
Летальность,%	18,6	3,1
Длительность госпитализации, сутки	22,7±11,1	16,1±16,5

RESEARCH

Open Access

Sepsis biomarkers: a review

Charalampos Pierrakos, Jean-Louis Vincent*

Прокальцитонин, Интерлейкин-6, Интерлейкин-8, LBP, Пресепсин, Лейкоцитоз, С – реактивный белок, Эндотоксин, Неоптерин, Глюканы, Маннан, Бактериальная ДНК, Бактериальный липопропротеин, Интерлейкины, Фактор некроза опухолей, Лептины, Макрофагальный интерстициальный фактор, HMG-I, Альфа I-антитрипсин, Преальбумин, Фибриноген, Оксид азота, Церамид, Эластаза, Миелопероксидаза, Лактоферрин, Тропонин I, Жирные кислоты, Пероксид водорода, Конъюгированные диены, Продукты деградации фибриногена, Фактор фон Виллебранда, Д-димеры, Тромбомодулин, Фибринопептид А, Ингибитор тканевого плазменогена-I, ТАТ Комплекс, Протеин С, Кортизол, sTREM-I, Эндокан...

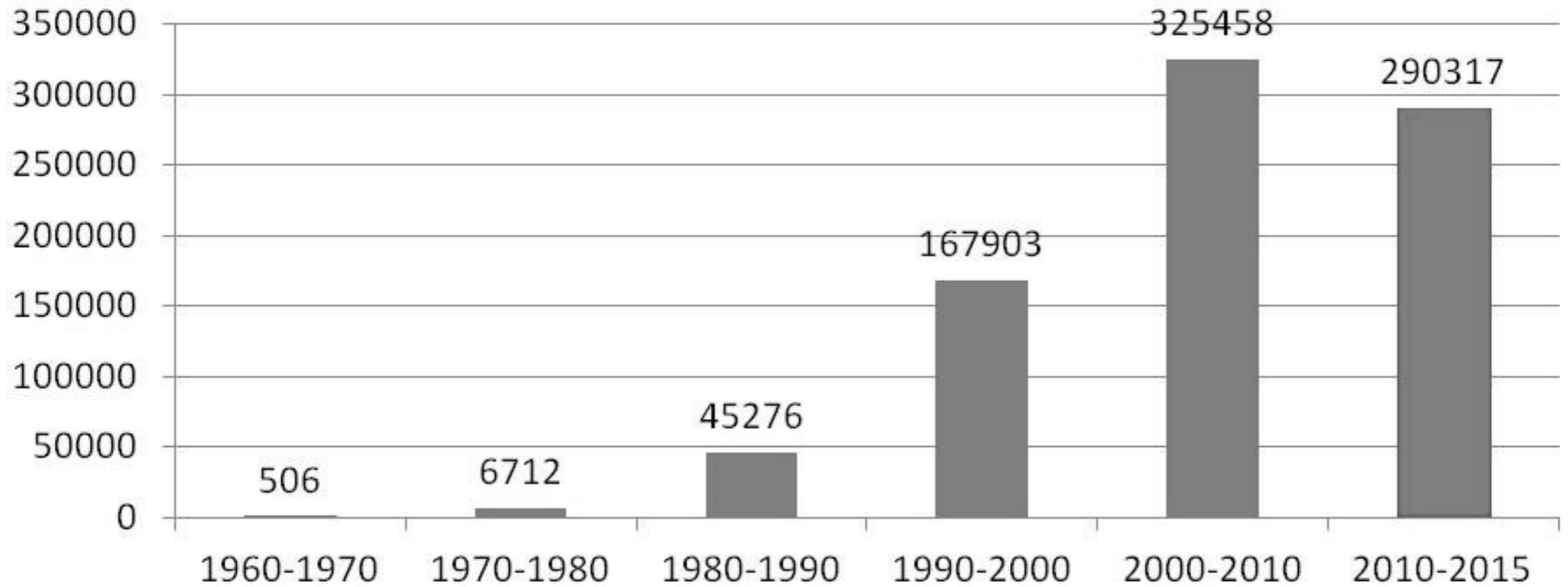


А что такое “биомаркер”?

... биохимический показатель, который может быть использован для:

- **диагностики**
- **дифференциальной диагностики**
- **мониторинга**
- **определения прогноза**

Биомаркеры



Биомаркеры сепсиса

Концепция SMART

S – specific and sensitive – чувствительность и специфичность

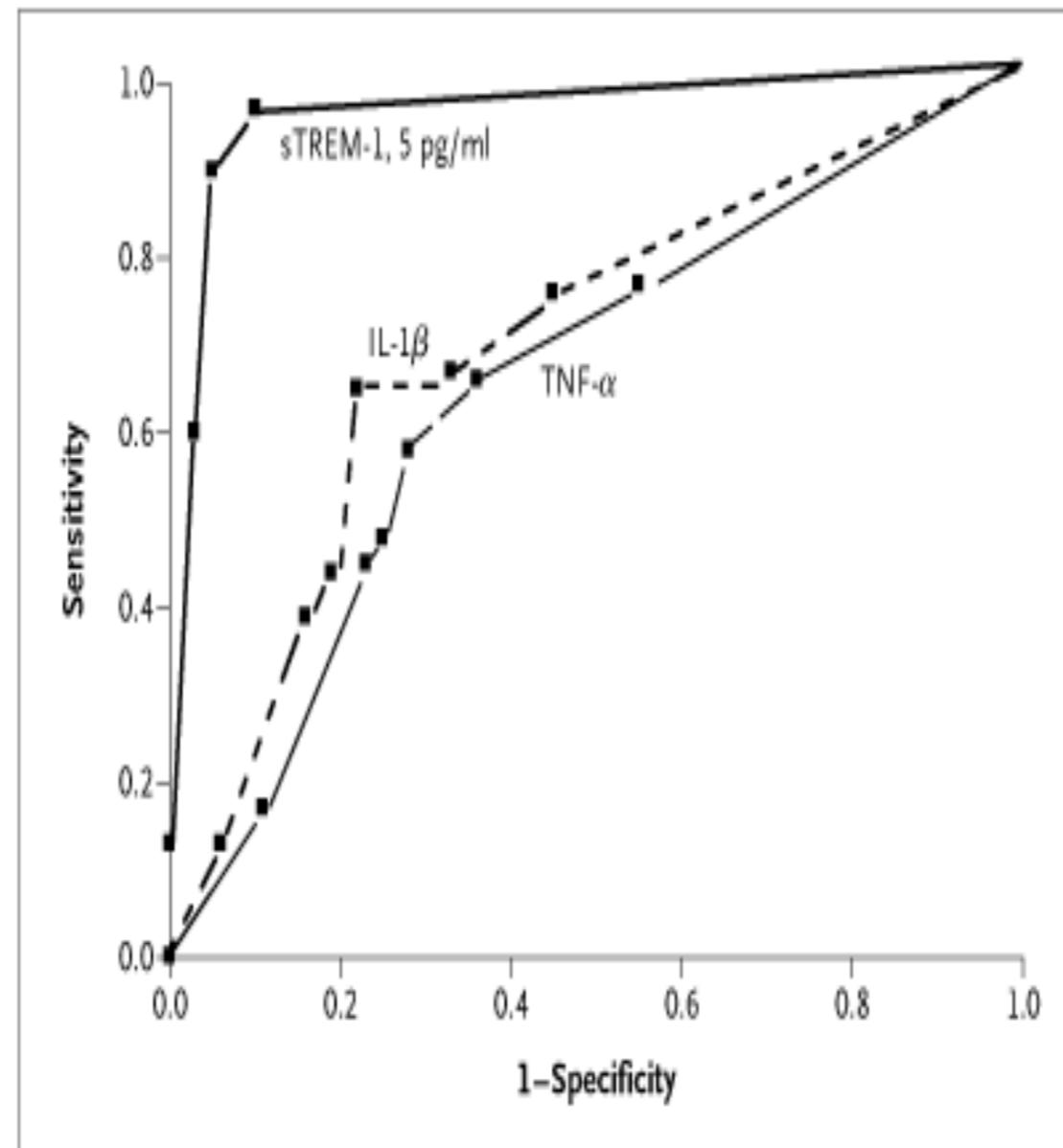
M – measurable – возможность измерения

A – available and affordable – доступность

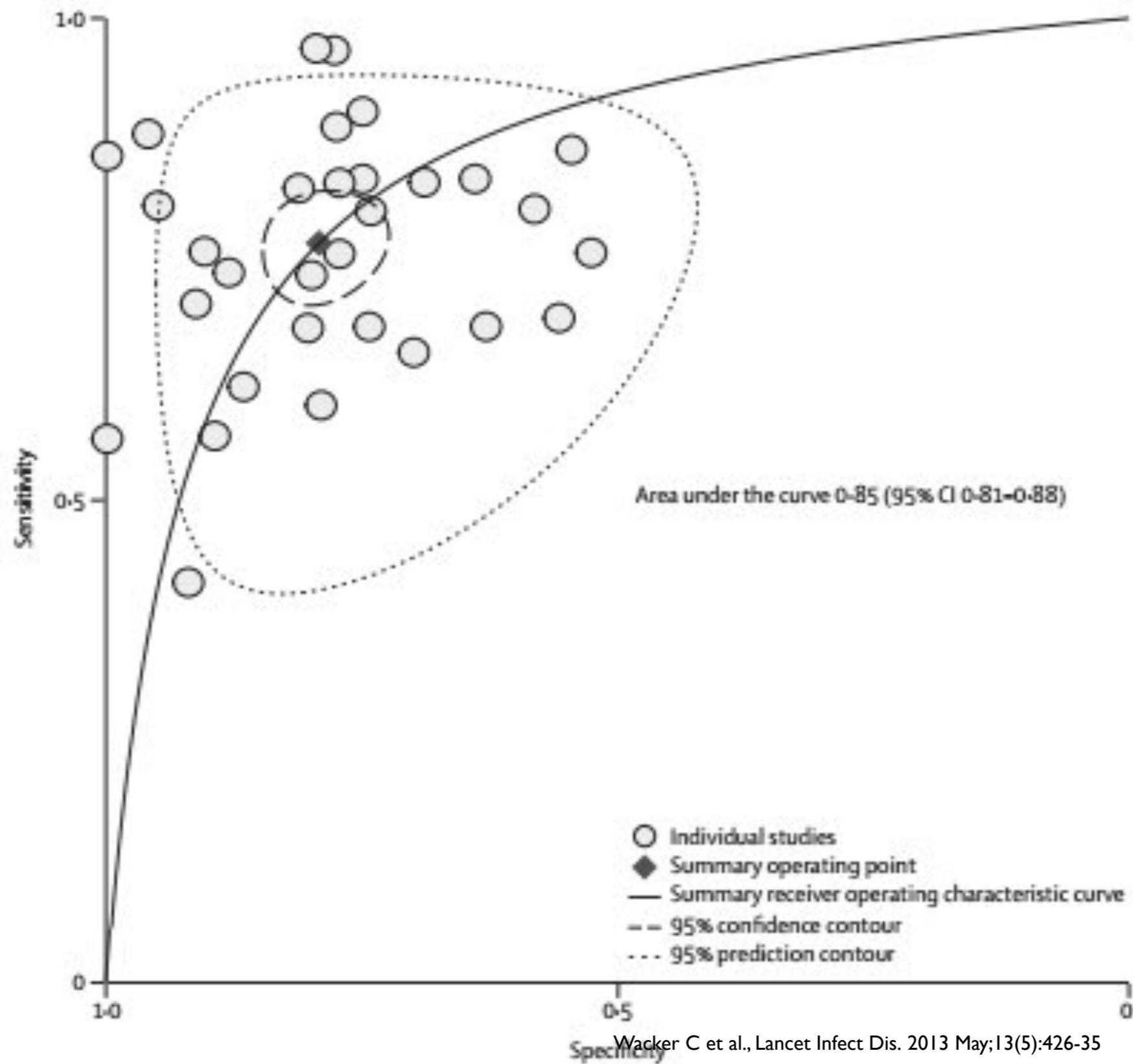
R – responsive and reproducible – воспроизводимость

T – timely – своевременность

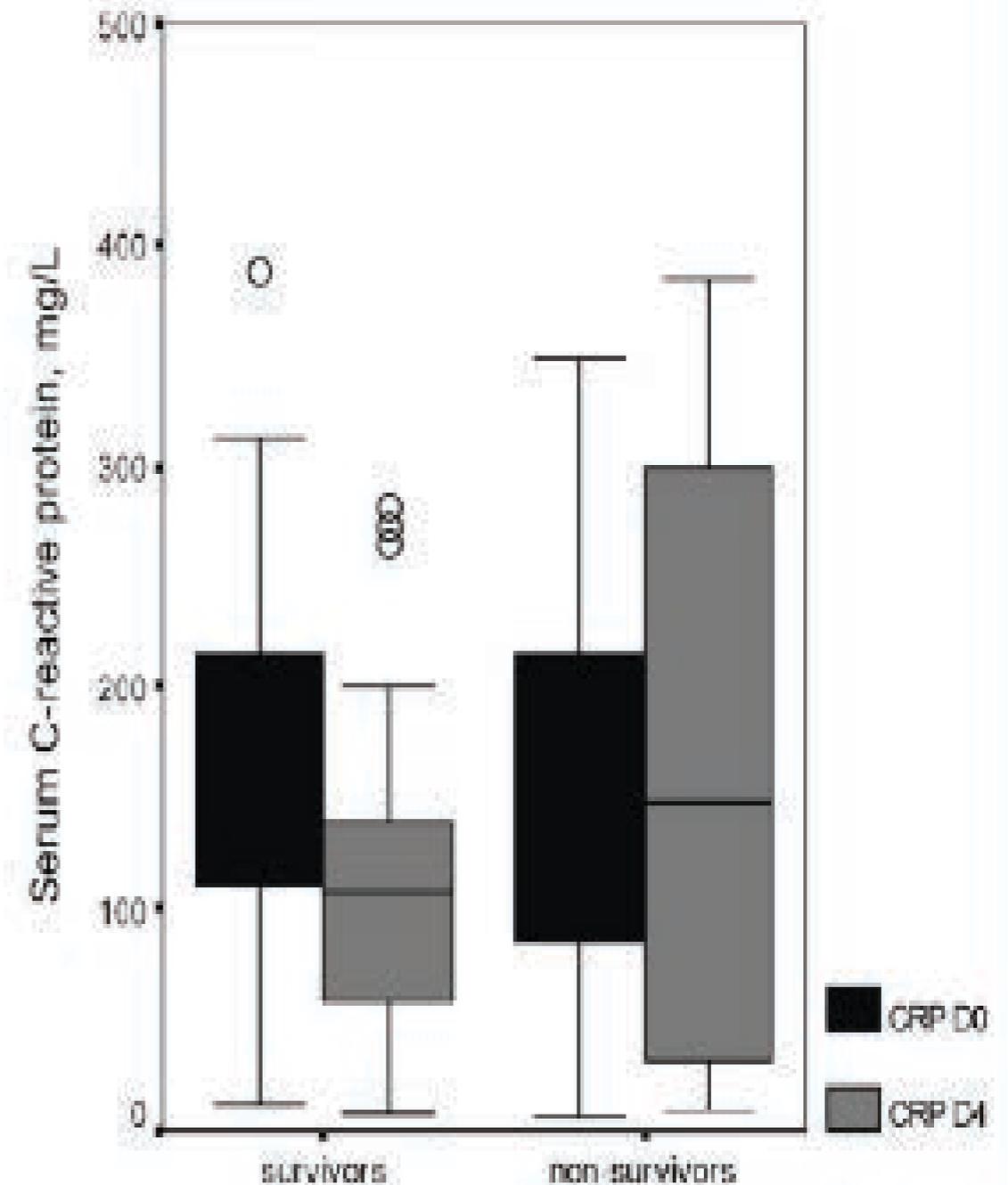
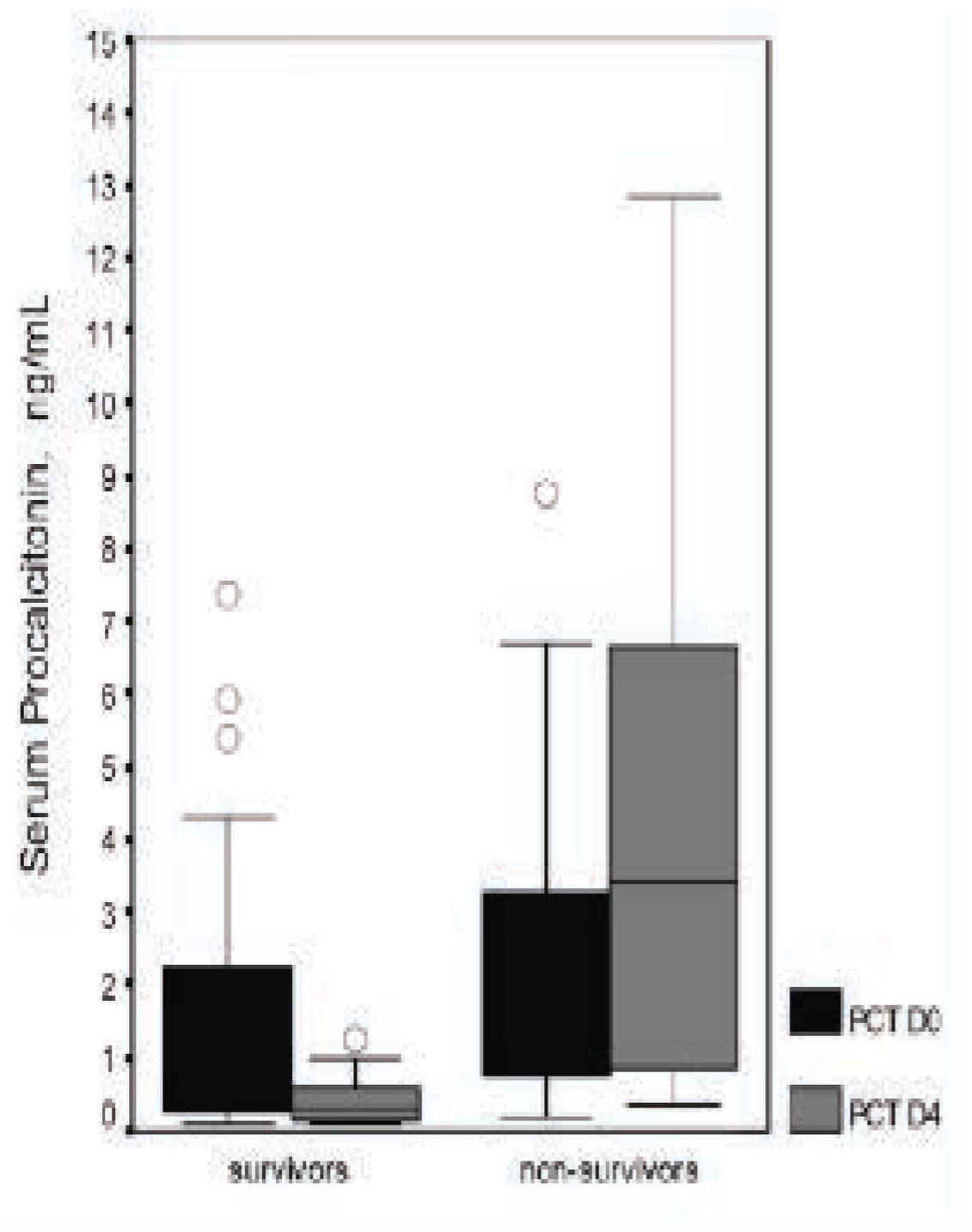
TREM-1



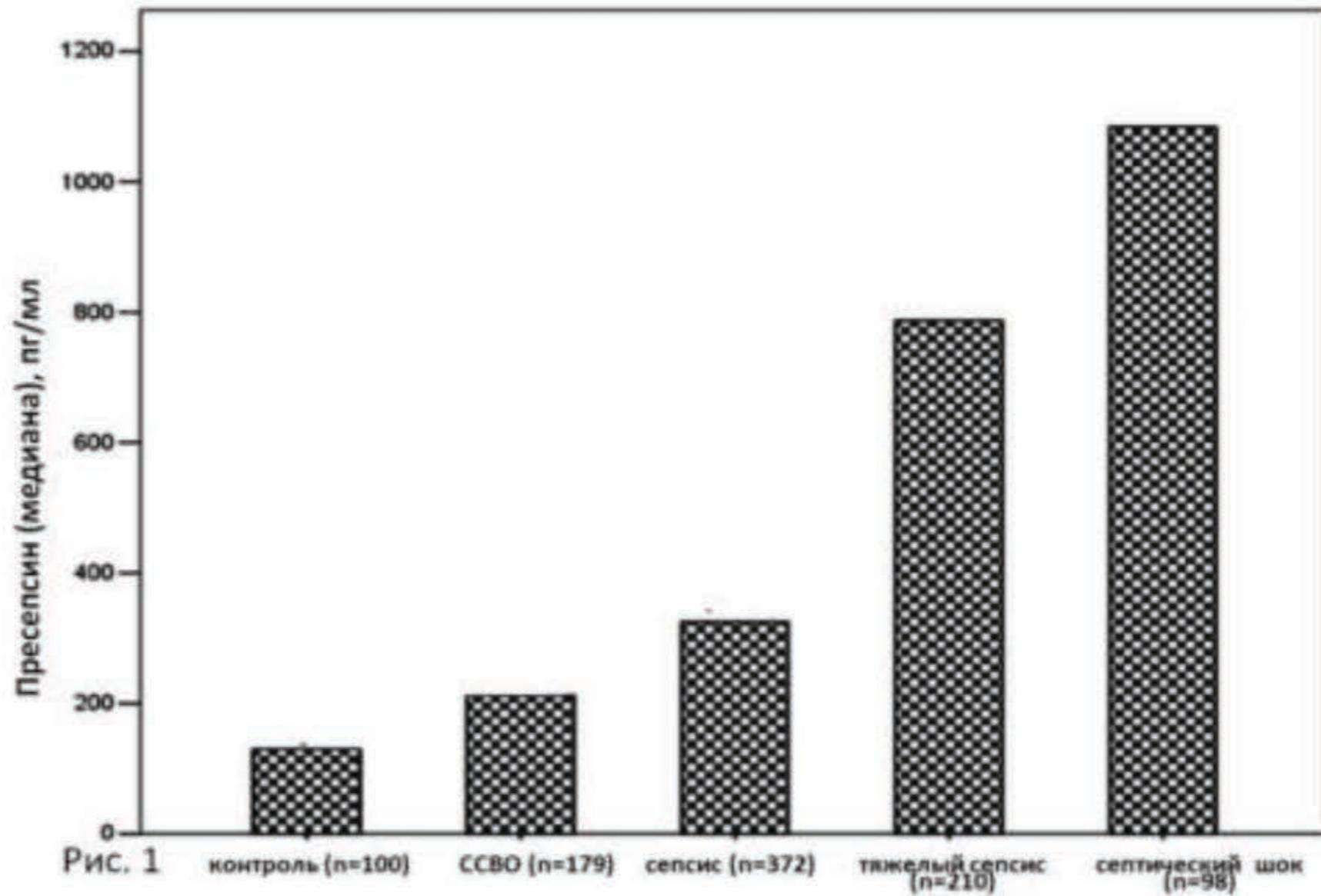
РСТ: мета-анализ



Снижение PCT и CRP – факторы благоприятного исхода



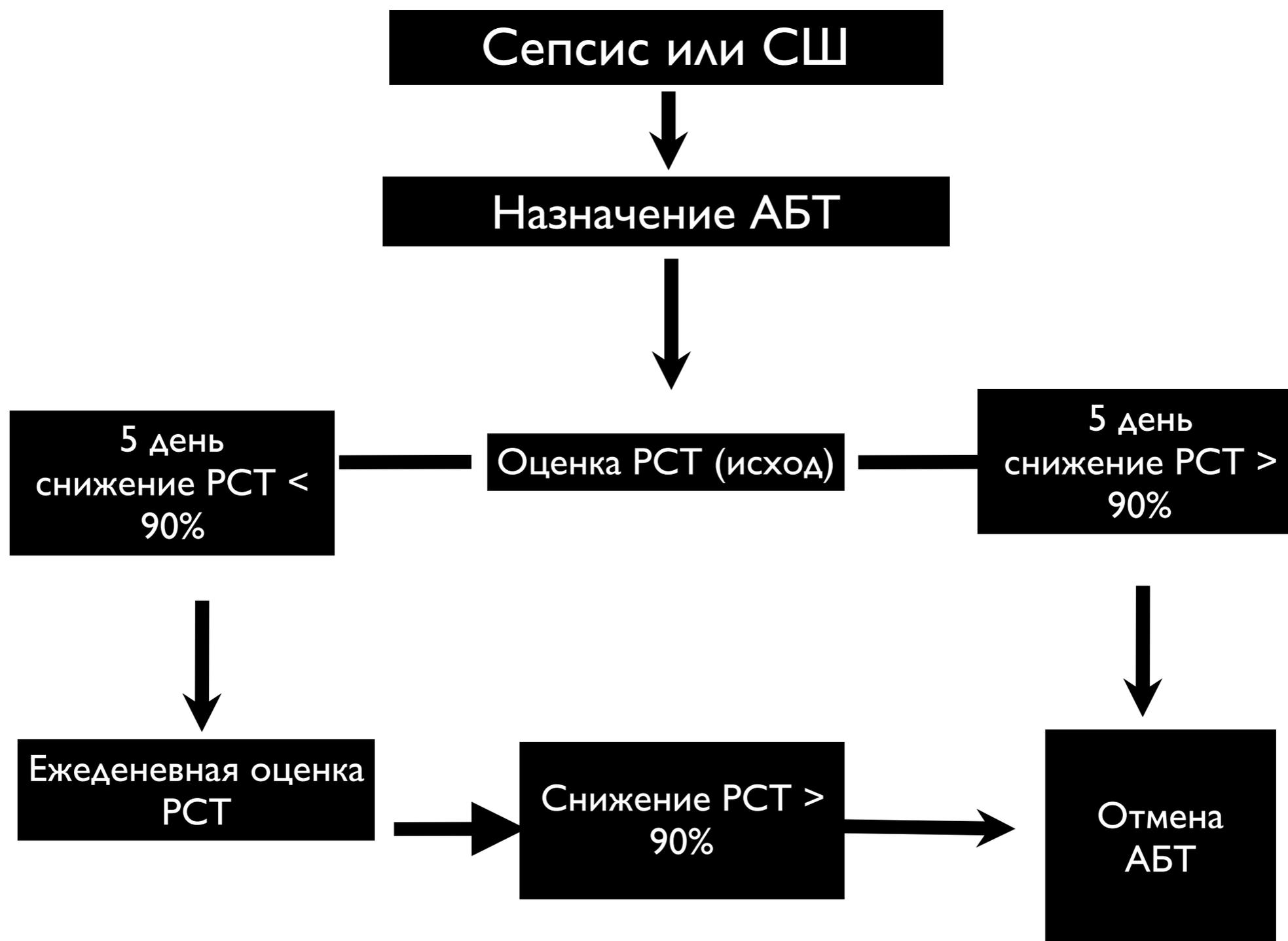
Пресепсин



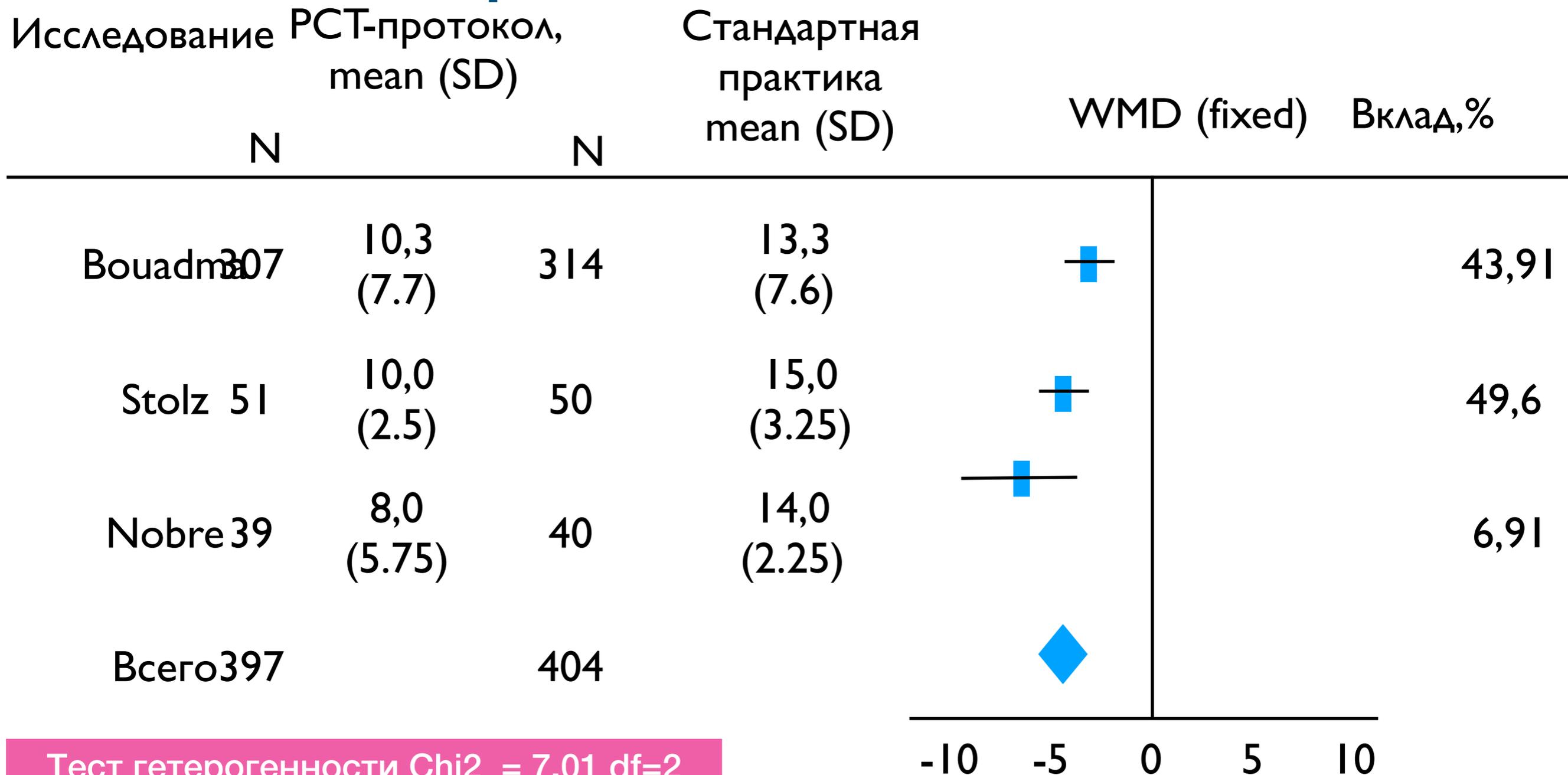
Диагностика

89% стационаров Москвы - РСТ и/или пресепсин

Определение длительности АБТ: прокальцитонин?

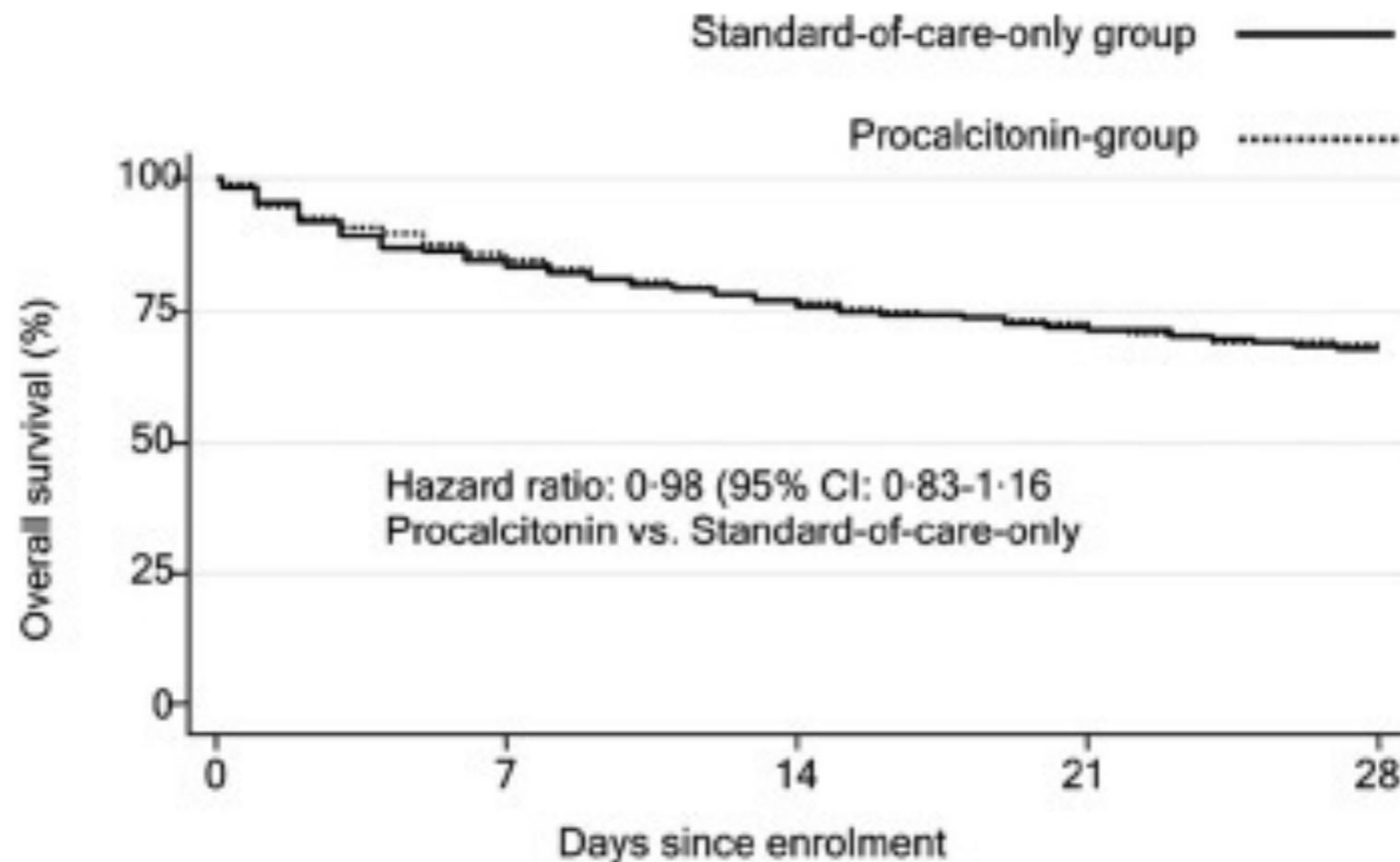


Определение длительности АБТ: прокальцитонин?



Тест гетерогенности $\text{Chi}^2 = 7.01$ $\text{df}=2$
($p=0.03$)

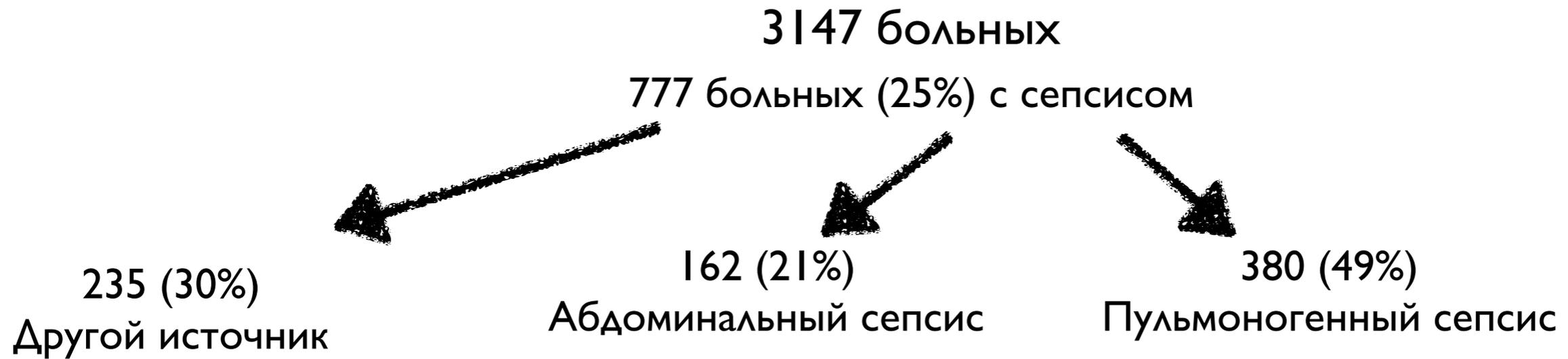
Прокальцитонин-ориентированный протокол не увеличивает летальность



Number at risk:

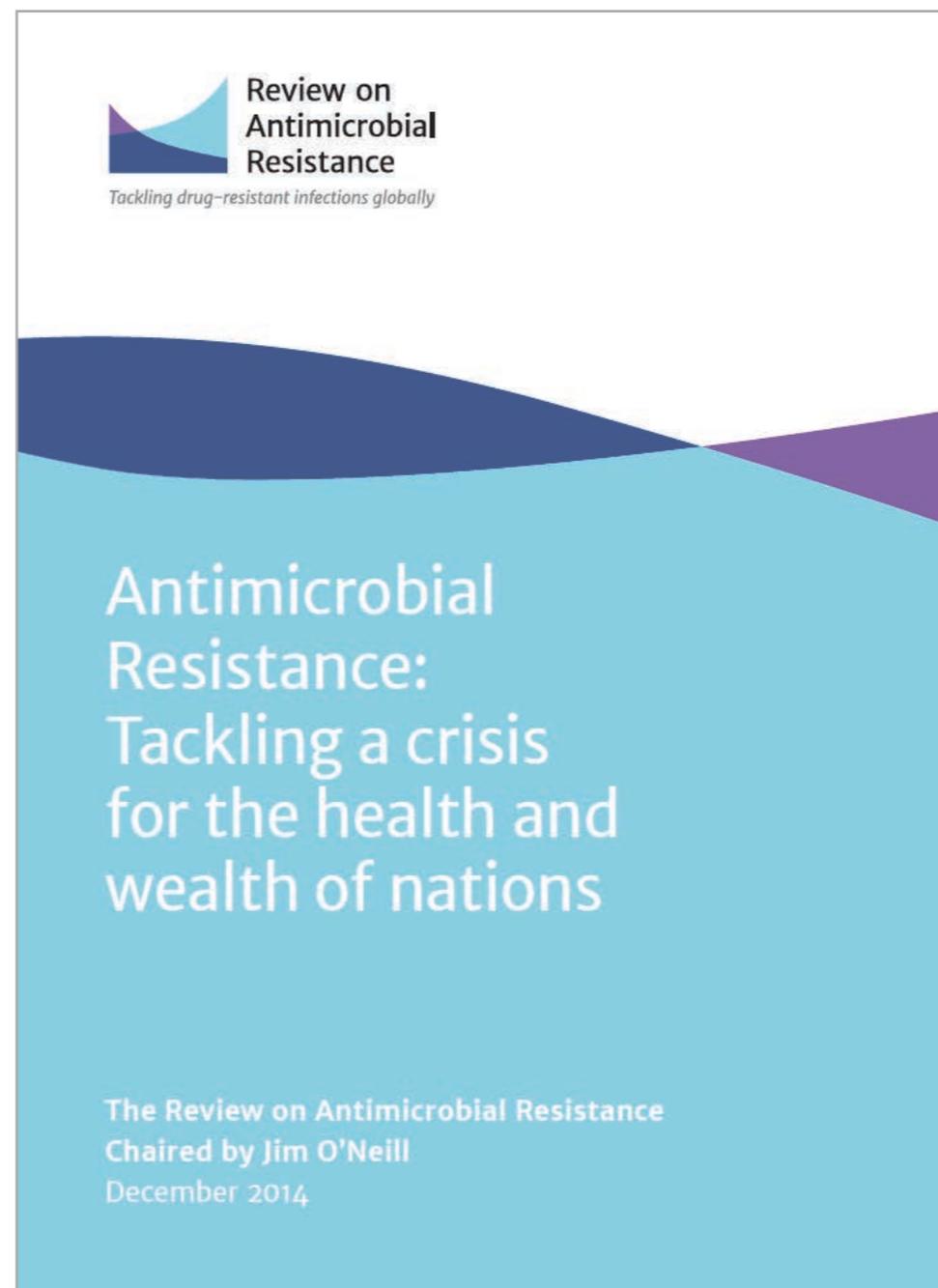
	0	7	14	21	28
Procalcitonin	604	518	466	436	414
Standard-of-care	596	505	458	429	405

Сепсис: источник имеет значение

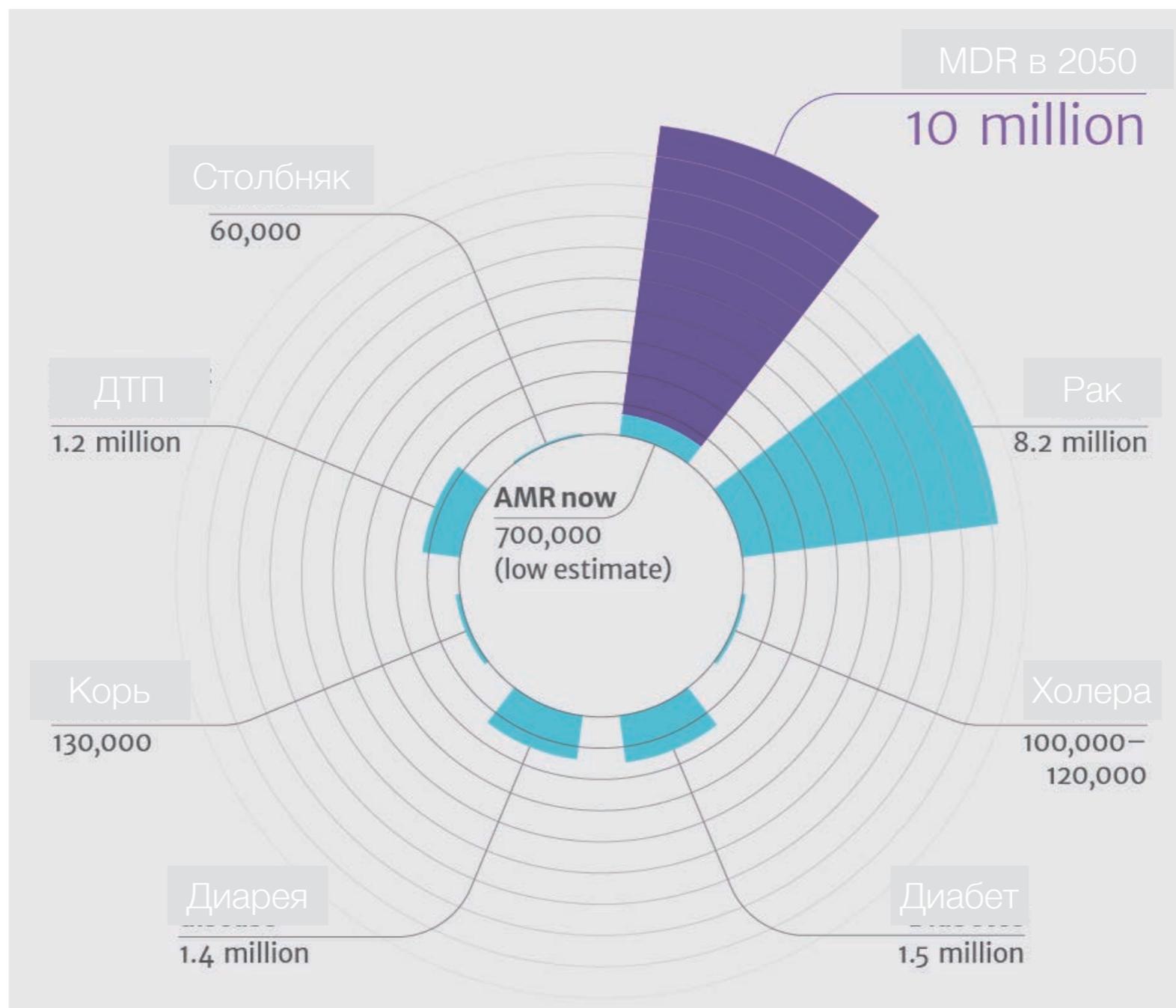


Септический шок	40,1%	29,5%	0,02
Нарушения коагуляции	17,3%	9,5%	0,01
Почечная недостаточность	38,3%	29,5%	0,05
ЗПТ	17,9%	10,5%	0,02
Энцефалопатия	9,9%	30,5%	0,01
Летальность в ОРИТ	29%	29%	
Госпитальная летальность	38%	38%	

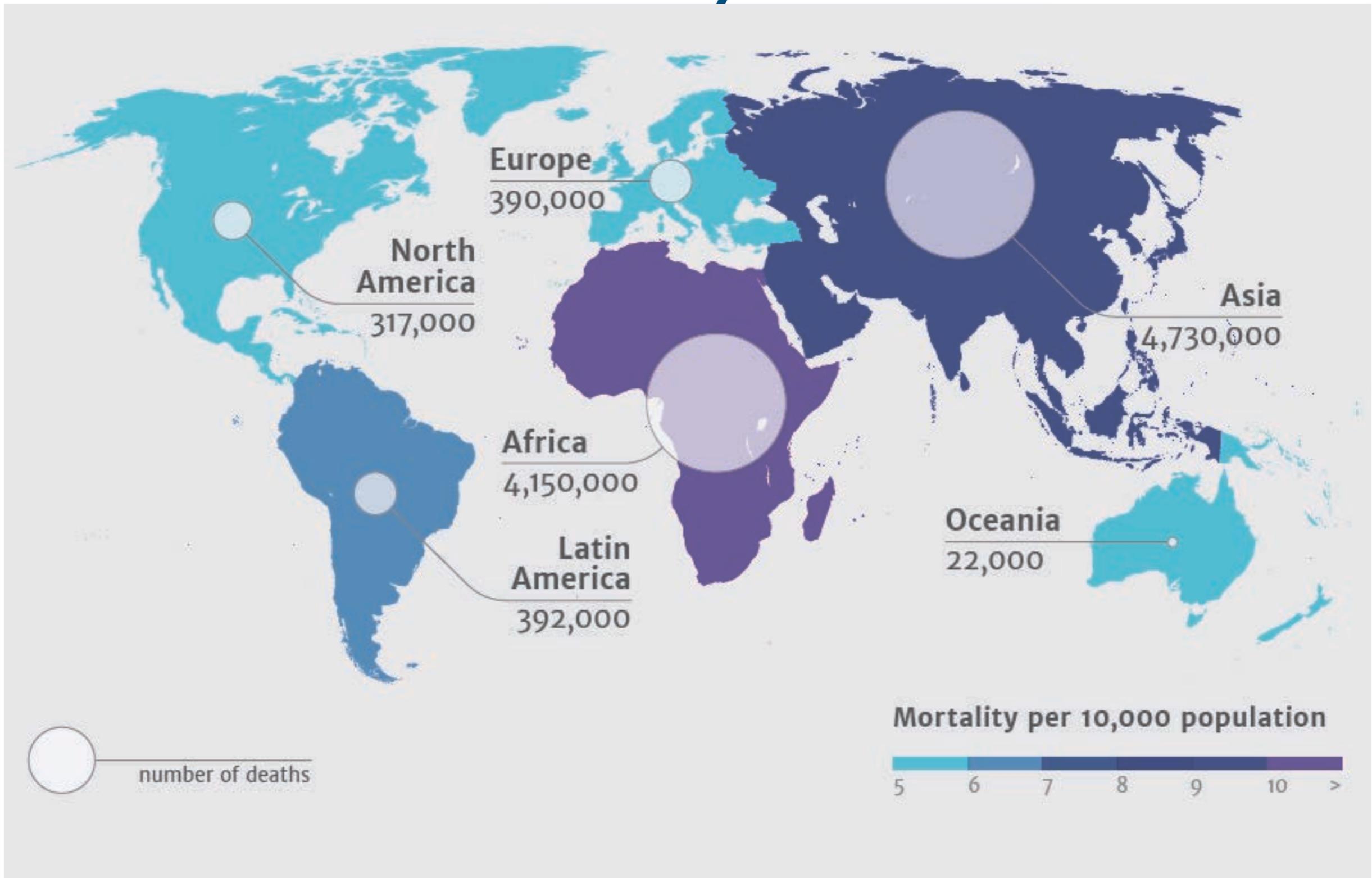
Резистентность бактерий - угроза человечеству



Атрибутивная летальность от MDR возбудителей



Атрибутивная летальность от MDR возбудителей



Основы эмпирической антибактериальной терапии

- Локализация очага (нозологическая характеристика)
- Наиболее вероятный возбудитель
- Выбор антибиотиков, эффективность которых установлена в доказательных исследованиях
- Конкретные данные о резистентности микроорганизмов (локальный микробиологический мониторинг)
- Факторы риска и тяжесть состояния больного

ЭРГИНИ: Динамика резистентности Acinetobacter spp., выделенной в ОРИТ (17 ОРИТ, 1599 штаммов)

Антибиотики	Кровь (%NS)		НДП (%NS)	
	2006	2012	2006	2012
Цефтазидим	95,1	90,5	90,2	83,5
ЦЕФ/СБ	23,9	46,1	27,2	49,5
Цефепим	92,3	88,9	86,5	82,6
Имипенем	2,0	65,3	7,9	60,6
Меропенем	2,9	72,5	12,1	77,6
АМП/СБ	54,5	73,3	53,2	79,6
Амикацин	55,9	74,1	62,1	84,0
Ципрофлокс.	96,1	94,0	90,5	89,8
Тигециклин	-	13,5	-	6,4

Максимальный принцип стартовой эмпирической терапии

- Жизнеспасающая стратегия
 - Рекомендуемые режимы терапии тяжелой госпитальной инфекции:
Тигециклин + Меропенем/Имипенем
Цефтазидим/авиабактам
- 2-й этап: + ванкомицин/телаванцин или линезолид
- Риск грибов: + эхинокандины/флуконазол

Что делать?

Разработка и внедрение программы «СКАТ»

Стратегия использования АМП

- Очаг инфекции
- Факторы риска инфицирования резистентными штаммами
- Микробиологический «пейзаж»
- Эскалация, Де-эскалация или Максимальная АБТ

Кто определяет стратегию?

- Лечащий врач
- Заведующий отделением
- Клинический фармаколог
- Врач-эпидемиолог
- Врач-микробиолог

Кто определяет стратегию?

- Лечащий врач
- Заведующий отделением
- Клинический фармаколог
- Врач-эпидемиолог
- Врач-микробиолог

Команда -
“infection team”

СКАТ

Тип пациента	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип IIIb	Тип IV
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска продуцентов БЛРС	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ИК
Обращение за медицинской помощью или госпитализация	Не было обращений за медицинской помощью в последние 3 месяца	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождения в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в последние 3 месяца	Длительность нахождения в стационаре ≤ 7 дней (вне ОРИТ), отсутствие оперативных вмешательств,	Длительность нахождения в стационаре > 7 дней (в ОРИТ > 3 дней) или инфекция, возникшая после оперативных вмешательств	Пациенты III типа с лихорадкой $> 38,0^{\circ}\text{C}$ более 6 дней, сохраняющейся на фоне адекватной антибактериальной терапии и санированным очагом инфекции при наличии следующих факторов:
Терапия антибиотиками > 1 суток	Не было АБТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)	Не получал АБТ или антибактериальную профилактику более 24 часов	Предшествующая антибактериальная терапия	1. Распространенная (2 и более локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> 2. Наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза:
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)	Любые пациенты	Тяжелое течение основного заболевания или наличие тяжелой ко-морбидности	- в/в катетер; - лапаротомия; - полное парентеральное питание; - применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов
Дополнительные факторы риска ПРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ	Нет	Факторы риска MRSA, <i>P.aeruginosa</i>	Предшествующая терапия/профилактика азолами

Де-эскалация

Тип пациента	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип IIIb	Тип IV
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска продуцентов БЛРС	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ИК
Обращение за медицинской помощью или госпитализация	Не было обращений за медицинской помощью в последние 3 месяца	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождения в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в последние 3 месяца	Длительность нахождения в стационаре ≤ 7 дней (вне ОРИТ), отсутствие оперативных вмешательств,	Длительность нахождения в стационаре > 7 дней (в ОРИТ > 3 дней) или инфекция, возникшая после оперативных вмешательств	Пациенты III типа с лихорадкой $> 38,0^{\circ}\text{C}$ более 6 дней, сохраняющейся на фоне адекватной антибактериальной терапии и санированным очагом инфекции при наличии следующих факторов:
Терапия антибиотиками > 1 суток	Не было АБТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)	Не получал АБТ или антибактериальную профилактику более 24 часов	Предшествующая антибактериальная терапия	1. Распространенная (2 и более локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> 2. Наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза:
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)	Любые пациенты	Тяжелое течение основного заболевания или наличие тяжелой ко-морбидности	- в/в катетер; - лапаротомия; - полное парентеральное питание; - применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов
Дополнительные факторы риска ПРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ	Нет	Факторы риска MRSA, <i>P.aeruginosa</i>	Предшествующая терапия/профилактика азолами

Де-эскалация?

Де-эскалация

Нет консенсуса экспертов

Де-эскалация –

максимально широкий спектр АМТ на старте с возможным переходом на целенаправленную терапию на основании м/б данных

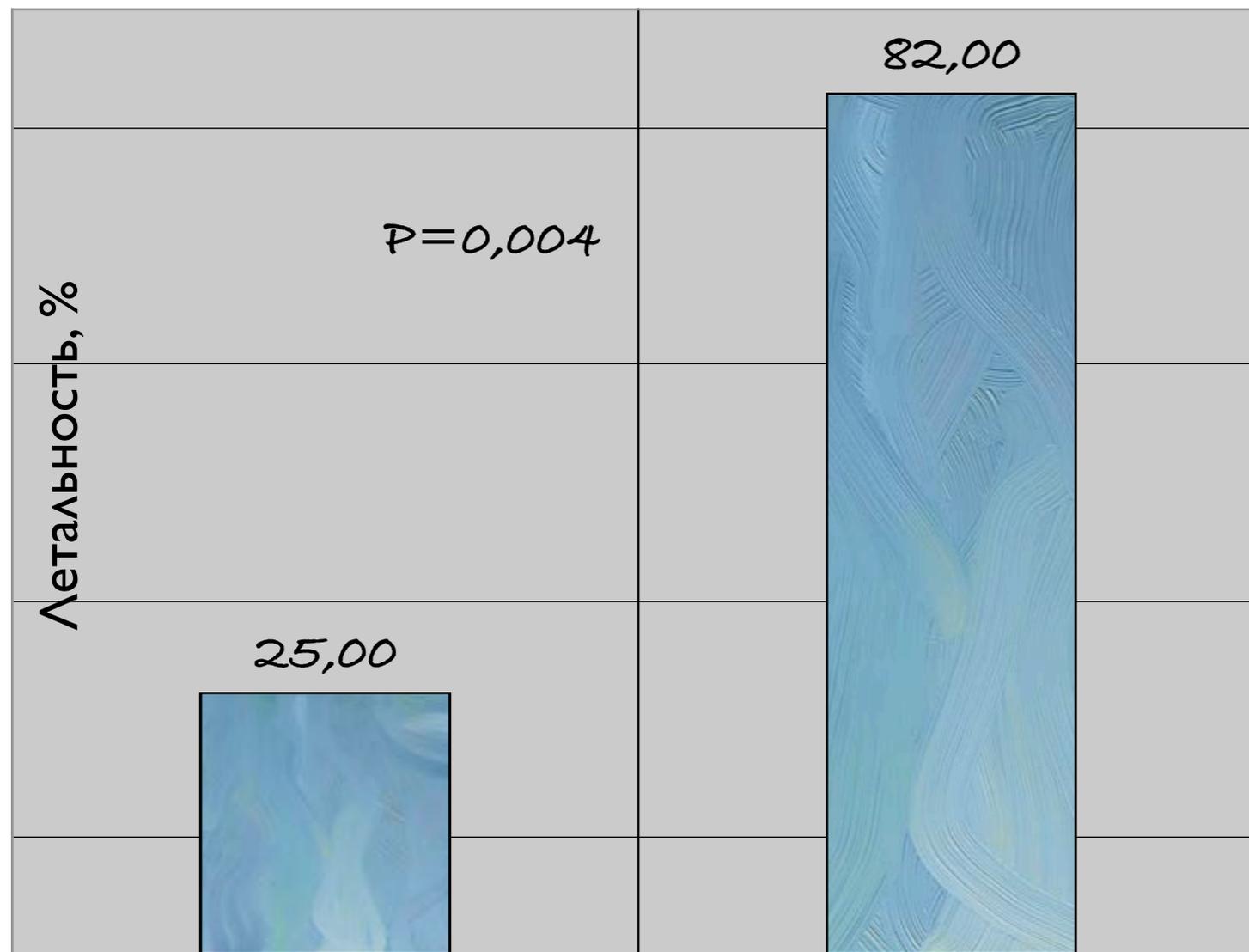
Показания к де-эскалационной АМТ:

- НП, в т.ч. НПИВЛ
- Тяжелая внебольничная пневмония
- Ангиогенная инфекция
- Менингит
- Тяжелый сепсис и септический шок

Необходимые условия:

- Наличие качественной микробиологической лаборатории
- Получение адекватного материала для исследования
- Проведение локального микробиологического мониторинга

Де-эскалационная терапия. Год 2005



Тяжелая травма

Контрольная группа
ЦС 3 или ФТОРХИНОЛОН
Смена терапии в соответствии
с микробиологическими данными

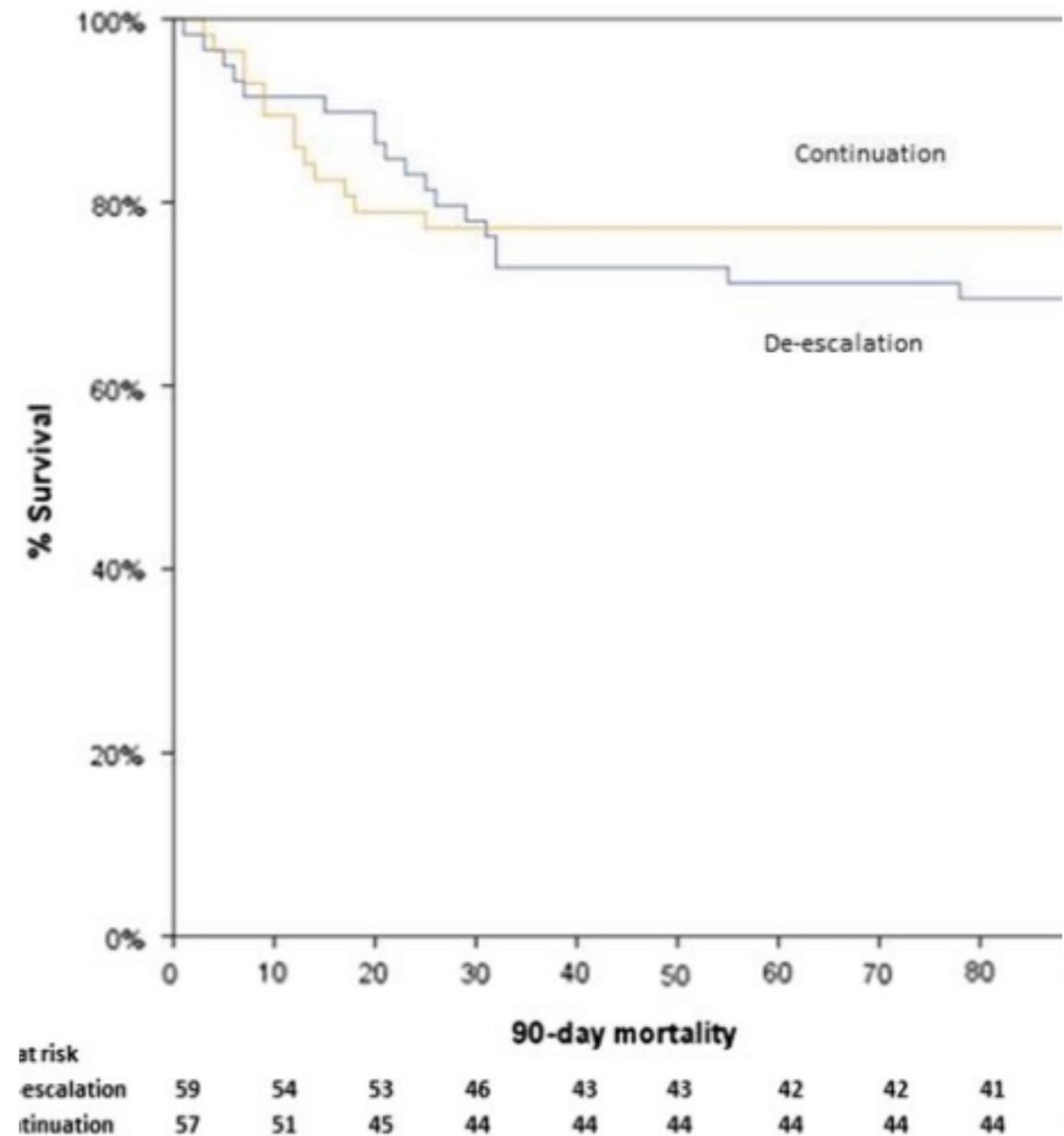
Максимальная терапия
Меропенем ± Ванко

Максимальная
терапия

Контроль

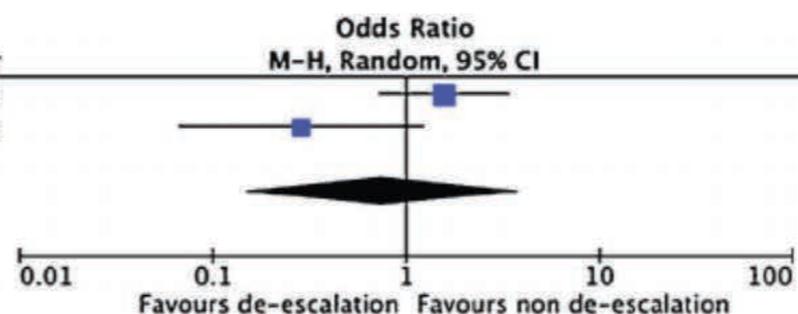
Де-эскалация или продолжение АБТ?

- RCT, n=116, тяжелый сепсис
- Де-эскалация (n = 59) или продолжение эмпирической АБТ (n = 57).
- Длительность лечения в ОРИТ 9 vs.8 (P = 0.71). Средняя разница 3.4 дня (95 % CI -1.7 to 8.5)
- Суперинфекция 27 % vs. 11 % (P = 0.03)
- Длительность АБТ 9 [7–15] vs. 7.5 [6–13], (P = 0.03)



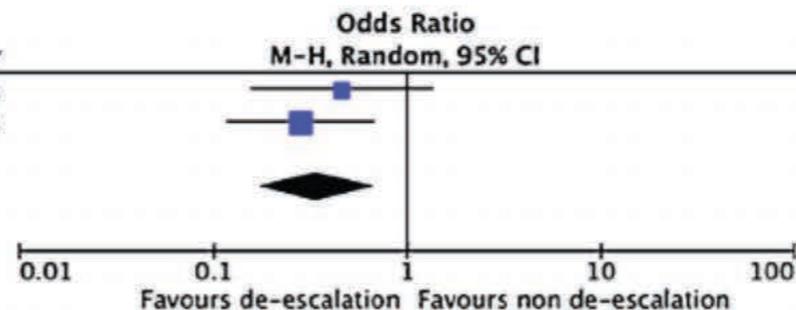
Де-эскалация Мета-анализ

Study or Subgroup	De-escalation		Non de-escalation		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Kim 2012	23	53	18	55	56.8%	1.58 [0.72, 3.45]	2012
Khasawneh 2014	3	33	7	27	43.2%	0.29 [0.07, 1.24]	2014
Total (95% CI)		86		82	100.0%	0.75 [0.14, 3.96]	
Total events	26		25				
Heterogeneity: Tau ² = 1.10; Chi ² = 4.06, df = 1 (P = 0.04); I ² = 75%							
Test for overall effect: Z = 0.33 (P = 0.74)							



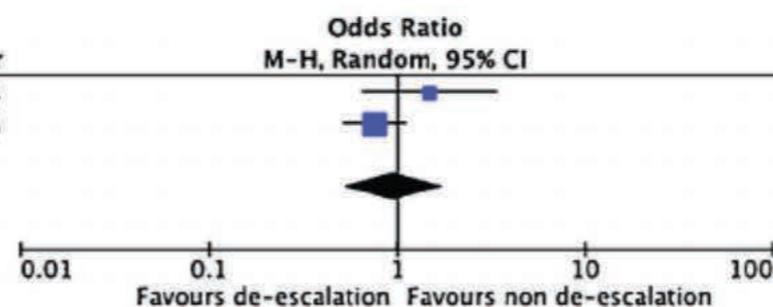
Нозокомиальная
пневмония

Study or Subgroup	De-escalation		Non de-escalation		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Álvarez-Lerma 2006	7	56	9	38	39.6%	0.46 [0.15, 1.37]	2006
Knaak 2013	11	73	17	44	60.4%	0.28 [0.12, 0.68]	2013
Total (95% CI)		129		82	100.0%	0.34 [0.17, 0.68]	
Total events	18		26				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.47, df = 1 (P = 0.49); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 3.06 (P = 0.002)							



ВАП

Study or Subgroup	De-escalation		Non de-escalation		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Leone 2014	18	59	13	57	34.4%	1.49 [0.65, 3.41]	2014
Garnacho-Montero 2014	62	219	84	246	65.6%	0.76 [0.51, 1.13]	2014
Total (95% CI)		278		303	100.0%	0.96 [0.51, 1.79]	
Total events	80		97				
Heterogeneity: Tau ² = 0.11; Chi ² = 2.03, df = 1 (P = 0.15); I ² = 51%							
Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.89)							



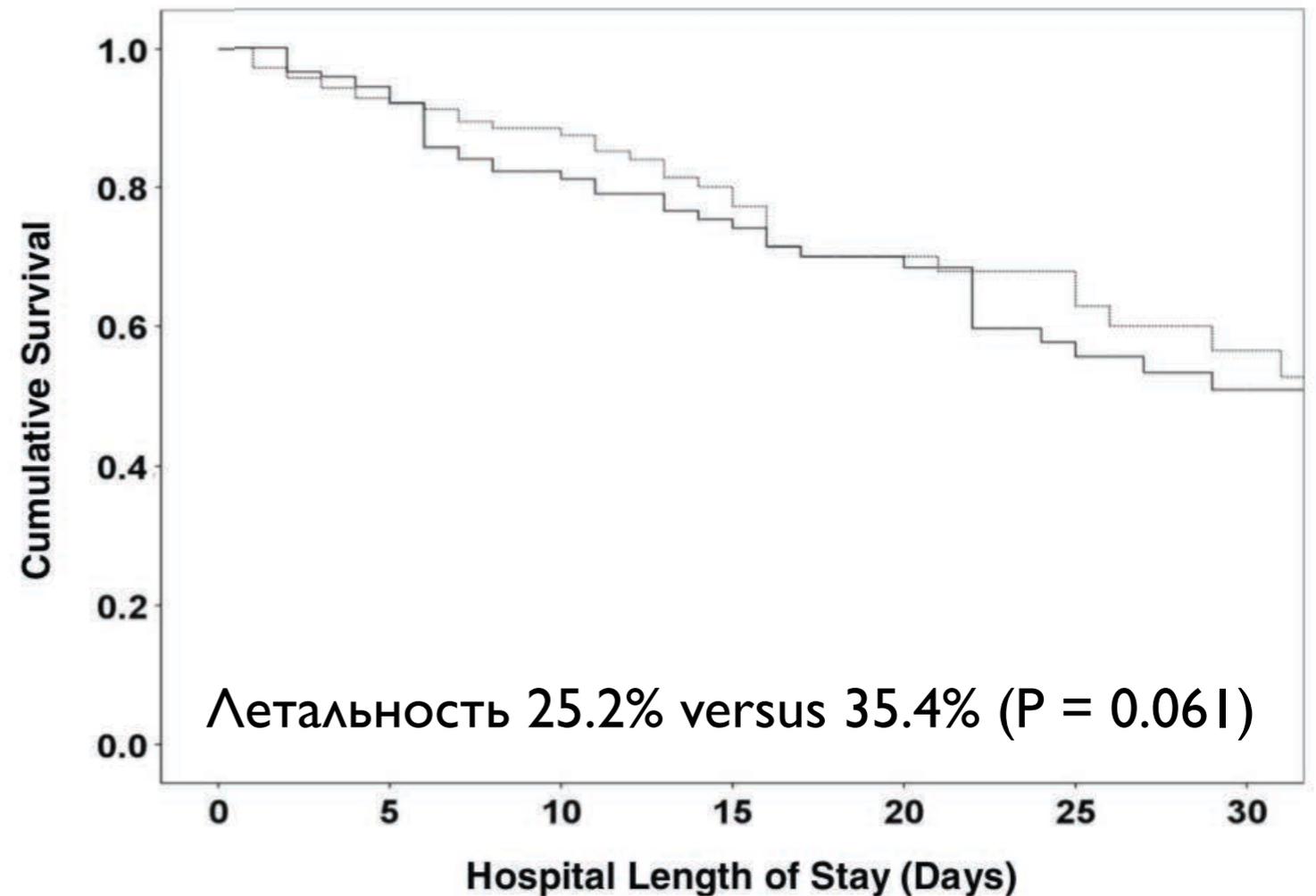
Сепсис

Де-эскалация, 2017

Table 3 Pneumonia classification

	Enhanced antibiotic de-escalation (<i>n</i> = 144)	Routine antibiotic management (<i>n</i> = 139)	<i>P</i> value
Pathogen-negative	51 (35.4)	49 (35.3)	0.592
Viral	21 (14.6)	28 (20.1)	
Ceftriaxone-resistant	31 (21.5)	22 (15.8)	
Ceftriaxone-sensitive	19 (13.2)	21 (15.1)	
Non-infectious etiology	22 (15.3)	19 (13.7)	

Values expressed as number (percent)



Цефтазидим/авибактам vs. КОЛИСТИН

Проспективное, обсервационное, многоцентровое исследование

Цефтазидим/авибактам vs. Колистин при инфекциях, вызванных CRE

30-дневная летальность 9% vs. 32% (95%ДИ 9-35%), $p=0.0012$

Вероятность выздоровления при лечении цефтазидим/авибактамом была на 64% выше (95% ДИ 57-71%) по сравнению с колистином

Де-эксалация сегодня

- Стратификация риска: тип IIIb или IV
- Карбапенем + колистин + антиMRSA
- Карбапенем + тигециклин + антиMRSA
- Карбапенем + колистин + антиMRSA ± антимикотик
- APACHE > 15
- Локальный бакмониторинг
- Увеличение выживаемости?
- Макс дозирование?
- Проблемы резистентности

Причины неэффективности антимикробной терапии

- Несанированный очаг хирургической инфекции
- Тяжесть состояния больного (APACHE II > 25)
- Высокая антибиотикорезистентность возбудителей
НИ
- Персистенция проблемных возбудителей

Причины неэффективности антимикробной терапии

- Неадекватный выбор препарата с позиций фармакодинамики и фармакокинетики
- Несоблюдение режима дозирования препаратов (способ введения, доза, интервал между введениями)
- Позднее начало адекватной антимикробной терапии

Органная дисфункция и выбор АМП

- Септический шок
- Лактат-ацидоз
- Капиллярная утечка
- ОПН
- ЗПТ



Важны ли ФК/ФД для анестезиолого-реаниматолога?

Исследование DALI (Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients) Оценка ФК/ФД антимикробных препаратов N=500, 70 ОРИТ

Дозировка антибиотиков у больных ОРИТ должна отличаться от стандартной в силу проведения инфузионной терапии, наличия СПОН, увеличения объёма распределения и не может быть идентичной рекомендуемой, так как ФК/ФД на начальном этапе изучается у здоровых добровольцев. Изучение концентрации антибиотиков у больных в ОРИТ демонстрирует, что для достижения эффекта дозу необходимо увеличивать на 74% от рекомендуемой

Физико-химические свойства

Растворимость — способность вещества образовывать с другими веществами однородные системы

Гидрофильные

- - Низкий V_d , Почечный клиренс (CL)
- - Плохая пенетрация в ткани
- - В-лактамы, Ванко/Дапто, Аминогликозиды

Гидрофобные

- - Большой V_d , Почечный клиренс (CL)
- - Хорошая пенетрация в ткани
- - Фторхинолоны, Макролиды, Тигециклин
- Линкозамиды

Максимальная АМТ

- Госпитальная (нозокомиальная) инфекция
- APACHE > 15
- Локальный микробиологический мониторинг
- Увеличение выживаемости
- Проблемы резистентности
- Программа СКАТ

Поддерживающая терапия сепсиса

Определение

Поддерживающая (адьювантная) терапия – это методы лечения и/или ЛС, используемые в качестве дополнения к этиологической терапии сепсиса

Современные тенденции

гетерогенность популяции пациентов с сепсисом является основанием для поиска подходов, аргументирующих дифференцированный выбор терапии, как в исходном состоянии, так и на различных фазах патологического процесса у конкретного больного

Поддерживающая терапия

Введение понятия терагностика

Ее краеугольным камнем является диагностический тест, помогающий идентифицировать среди пациентов с конкретной нозологией субпопуляцию лиц, в наибольшей степени подверженных к проявлению позитивного или негативного эффекта от фармакологического средства, что в результате обеспечивает возможность проведения целенаправленной лекарственной терапии

Стартовая интенсивная терапия

Эффективное восстановление объёма жидкости является критическим для стабилизации вызванной сепсисом недостаточной перфузии ткани

- Глюкокортикостероиды
- Антитромбин III
- Селен
- Контроль уровня глюкозы
- Профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей
- Профилактика развития стрессовых язв
- Иммуноглобулины

Глюкокортикостероиды

- Использование гидрокортизона со схемой дозирования в 200-300 мг/сут внутривенно инфузионно у больных с септическим шоком, которые не отвечают на адекватную инфузионную и вазопрессорную терапию. (2A)
- Применение глюкокортикостероидов (ГКС) в больших дозах не рекомендуется при лечении пациентов с сепсисом или септическим шоком (2D)

Антитромбин III

внутривенное введение препаратов антитромбина-III в дозе 30 тыс. ед в течение 4-х суток подряд у пациентов с ДВС-синдромом (подтвержденным по критериям ISTH) не получавших гепарина (2А)

Селен

Не использовать препараты селена для лечения пациентов с сепсисом или септическим шоком (2С)

Контроль уровня глюкозы

- Проводить внутривенное инфузионное введение инсулина с целью снижения повышенных уровней глюкозы крови в случае, когда в двух последовательных анализах крови получено значение $>10,1$ ммоль/л (1А).
- Уровень глюкозы следует контролировать каждые 1–2 часа, до тех пор пока уровень глюкозы и скорость инфузии инсулина не стабилизируются, затем каждые 4 часа (1С).
- Анализ глюкозы, полученных из капиллярной крови, следует интерпретировать с осторожностью, так как его значение не всегда коррелирует с уровнем глюкозы в плазме или артериальной крови.

Профилактика тромбоза глубоких вен

- Пациенты с сепсисом должны ежедневно получать фармакологическую тромбопрофилактику (IV). Она должна проводиться с использованием однократного (либо двухкратного) подкожного введения низкомолекулярных гепаринов (IV). Допустимо с этой целью применение нефракционированного гепарина
- У пожилых пациентов, либо при клиренсе креатинина <30 мл/мин, следует использовать НМГ с низким почечным метаболизмом (далтепарин) (IA)
- У пациентов с сепсисом следует использовать комбинацию фармакотерапии с перемежающейся пневматической компрессией (при возможности) (2C)

Профилактика тромбоза глубоких вен

Пациенты, имеющие противопоказания к гепарину (например, тромбоцитопения, тяжелая коагулопатия, продолжающееся кровотечение, недавнее внутримозговое кровоизлияние), не получают фармакологическую тромбопрофилактику (1B), у них следует использовать механические средства профилактики, такие, как компрессионные чулки или устройства для перемежающейся пневматической компрессии (2C), если к ним нет противопоказаний. При снижении риска следует начать фармакологическую тромбопрофилактику (2C)

Профилактика развития стрессовых язв

- Проведение профилактики стрессовых язв у больных с сепсисом и септическим шоком (1А)
- Для профилактики рецидивов кровотечения следует использовать ингибиторы протонной помпы (1А).

Концепция ROSE[D]

Resuscitation - спасение

Optimization - оптимизация

Stabilization - стабилизация

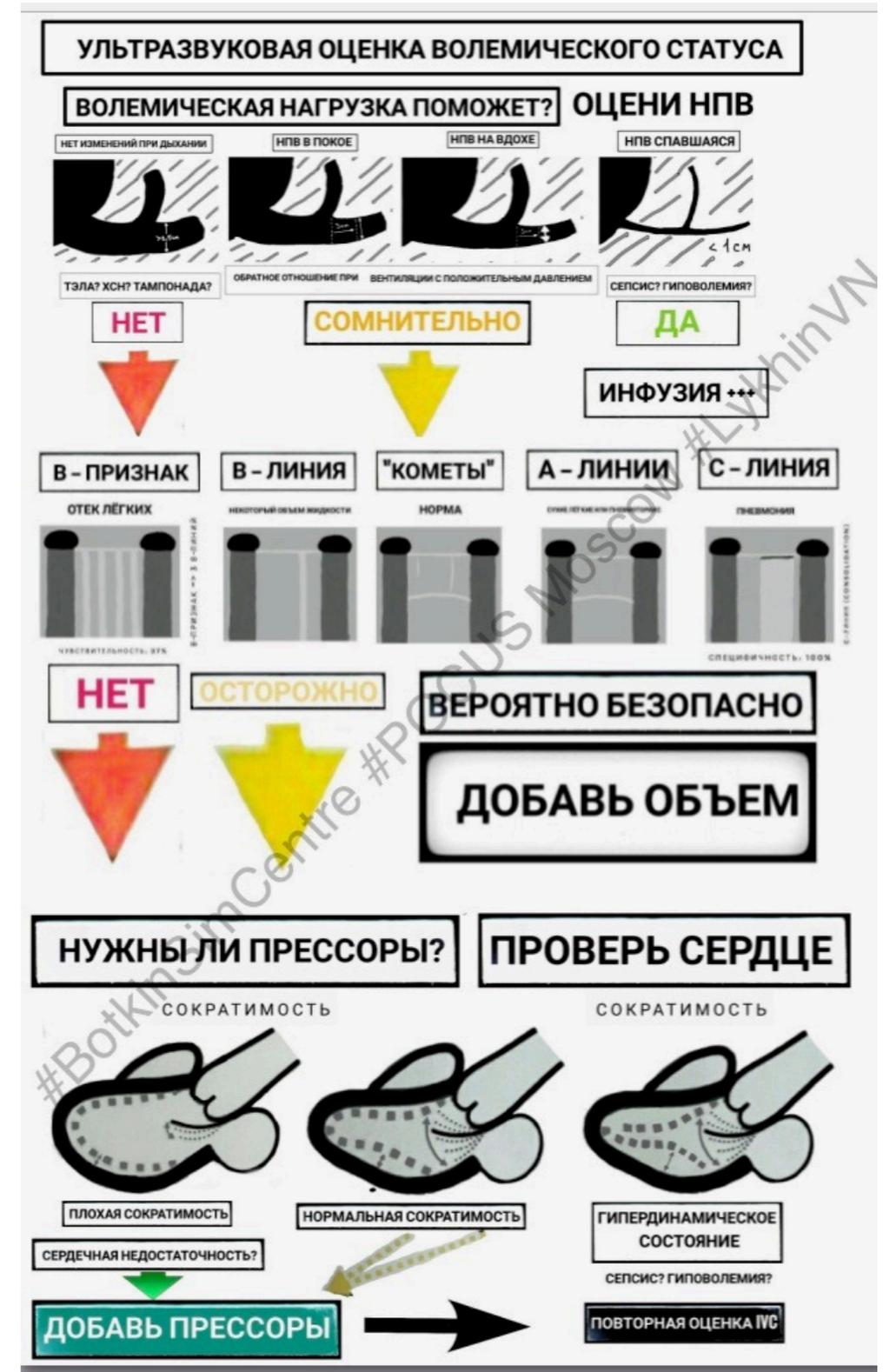
Evacuation - эвакуация

De-escalation - де-эскалация

Характеристика	Стадия			
	R	O	S	E (D)
Принципы	Спасение жизни	Спасение органной функции	Поддержка органной функции	Восстановление органов
Цели	Коррекция шока	Оптимизация и поддержание перфузии	Нулевой или отр. гидробаланс	Мобилизация жидкости
Время (обычно)	Минуты	Часы	Дни	Дни и недели
Проявления	Тяжелый шок	Нестабильное состояние	Стабильное состояние	Восстановление
Инфузионная терапия	Быстро, болюсно	Титрование, функциональные тесты	Минимальное поддержание	Избегать в/в введения

Инфузионная терапия

- Начальная инфузионная терапия с использованием кристаллоидных растворов {1B}
- Дополнительное назначение альбумина пациентам, требующим массивной инфузионной нагрузки кристаллоидами для поддержания адекватных показателей АДсред. {2C}
- Избегать назначения гидроксипропилкрахмалов (ГЭК) {1C}
- Начальная инфузионная нагрузка кристаллоидами в объеме 30 мл.кг^{-1} у больных с сепсис-индуцированной тканевой гипоперфузией и предполагаемой гиповолемией {1C}
- Тест с инфузионной нагрузкой, базирующийся на динамических или статических показателях преднагрузки, до улучшения гемодинамики (без градации)



Вазопрессорная терапия

- Использование норэпинефрина (норадреналина) в качестве вазопрессора первой линии для поддержания АД_{сред.} ≥ 65 мм рт. ст. при септическом шоке {1С}
- Использование эпинефрина (адреналина) в случае рефрактерной гипотензии {2В}
- Допамин не рекомендован для применения за исключением ряда состояний (брадикардия) {2С}

“НОВОЕ”

July 22, 2013

“Less Is More” in Critically Ill Patients Not Too Intensive

Matthijs Kox, PhD^{1,2,3}; Peter Pickkers, MD, PhD^{1,3}

» Author Affiliations

JAMA Intern Med. 2013;173(14):1369-1372. doi:10.1001/jamainternmed.2013.6702

Основной принцип лечения сепсиса!



Принцип Мэрилин Монро