



116-й Форум АААР, Екатеринбург, 17 октября 2019 г.
Секция: Тяжелые инфекции в ОРИТ и сепсис

Принципы антимикробной терапии тяжелых нозокомиальных инфекций в ОРИТ

С.В.Яковлев

Сеченовский Университет

МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Декларация заинтересованности

Чтение лекций

ALPHARMA, Astellas, bioMerieux, MSD, Pfizer

Экспертные консультации

ALPHARMA, Angelini, Astellas, MSD, Pfizer, Р-Фарм

Исследовательские гранты

Pfizer

Данная презентация поддерживается компанией Pfizer

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

Результат: снижение эффективности антибиотиков

Дополнительные затраты на АМТ, лечение осложнений, госпитализацию, профилактику

Российские клинические рекомендации 2017-18 г.

СЕПСИС: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение

4-е издание, дополненное и переработанное

*Под редакцией
академика РАН Б.Р. Гельфанда*



Медицинское информационное агентство
Москва
2017

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

www.antimicrob.net

Москва – 2018

Локализация и этиология НИ в ЛПУ РФ: исследование ЭРГИНИ

Распространенность НИ в стационарах России в среднем 7,61%,
распространенность в ОРИТ – 26,3%

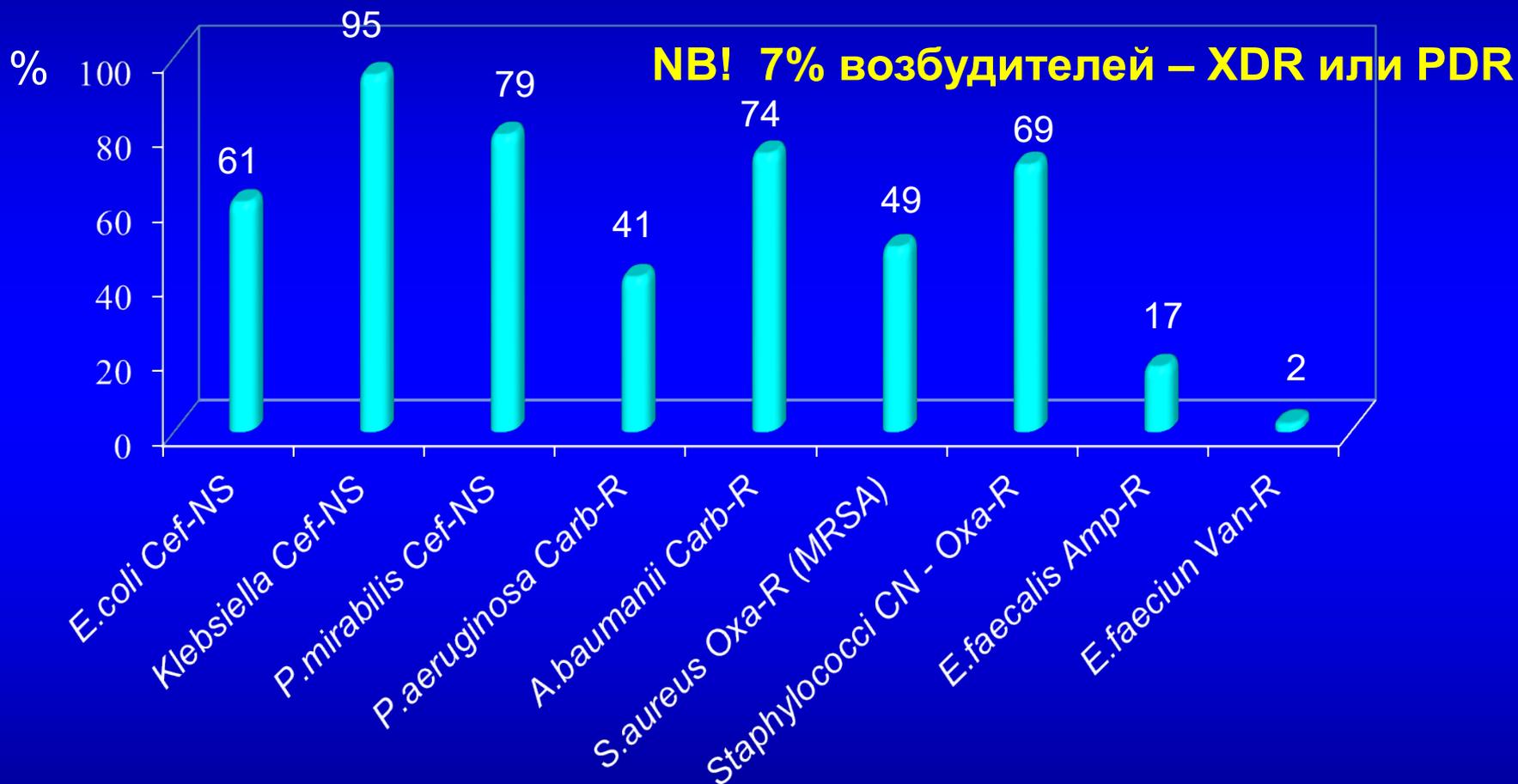
Локализация

Нижние ДП	42.4%
МВП	19.0%
КиМТ	13.4%
Брюшная полость	11.4%
Ангиогенные	4.8%
Кости и суставы	3.1%
Верхние ДП	2.8%
ЦНС	2.1%
Кишечник (<i>C.difficile</i>)	1.0%

Возбудители

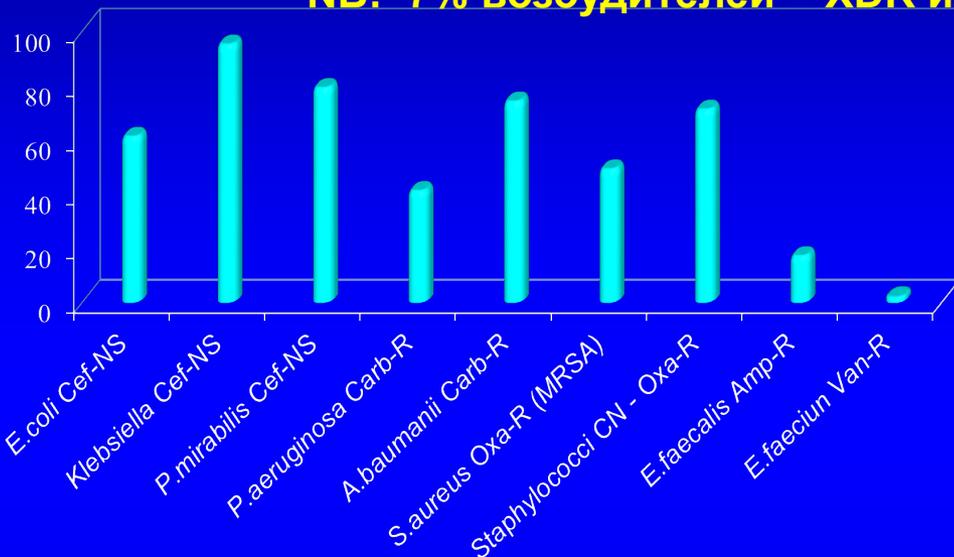
<i>Klebsiella spp.</i>	19.6%
<i>Escherichia coli</i>	12.2%
<i>Staphylococcus aureus</i>	11.3%
<i>Acinetobacter spp.</i>	10.9%
<i>Enterococcus faecalis</i>	7.4%
<i>P.aeruginosa</i>	7.1%
<i>Staphylococci CN</i>	5.1%
<i>Candida spp.</i>	8.4%

ЭРГИНИ: Устойчивость возбудителей НИ к антибиотикам (%)

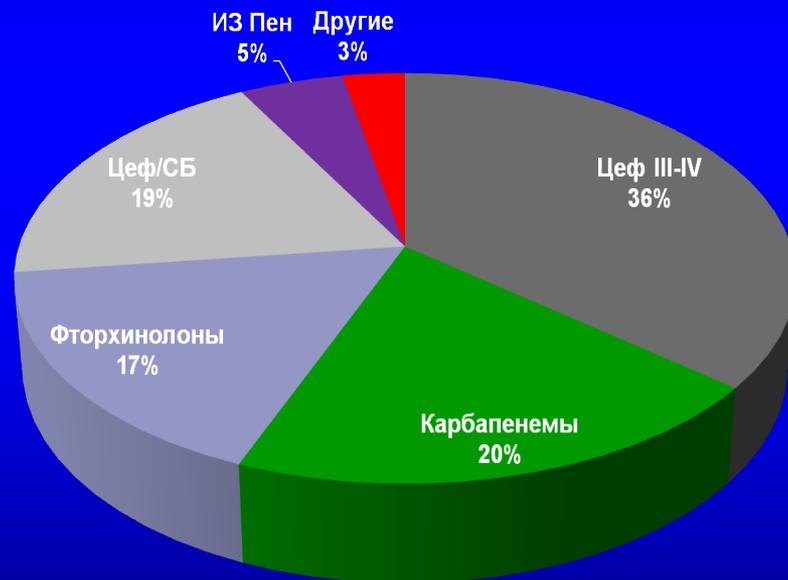


ЭРГИНИ: Устойчивость возбудителей НИ к антибиотикам (%)

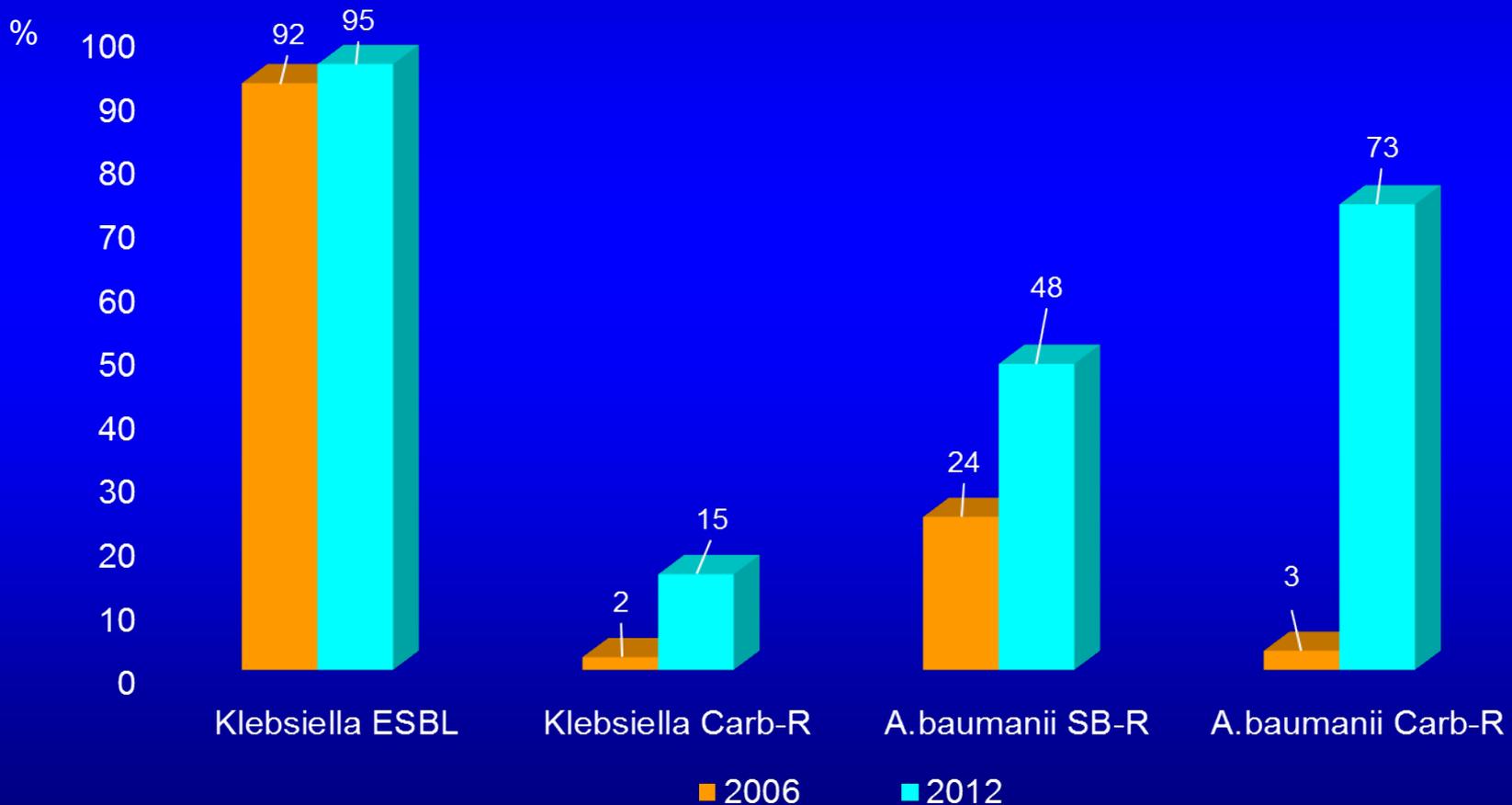
NB! 7% возбудителей – XDR или PDR



ЭРГИНИ 2013: Антибиотики в ОРИТ – 1-я линия терапии



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



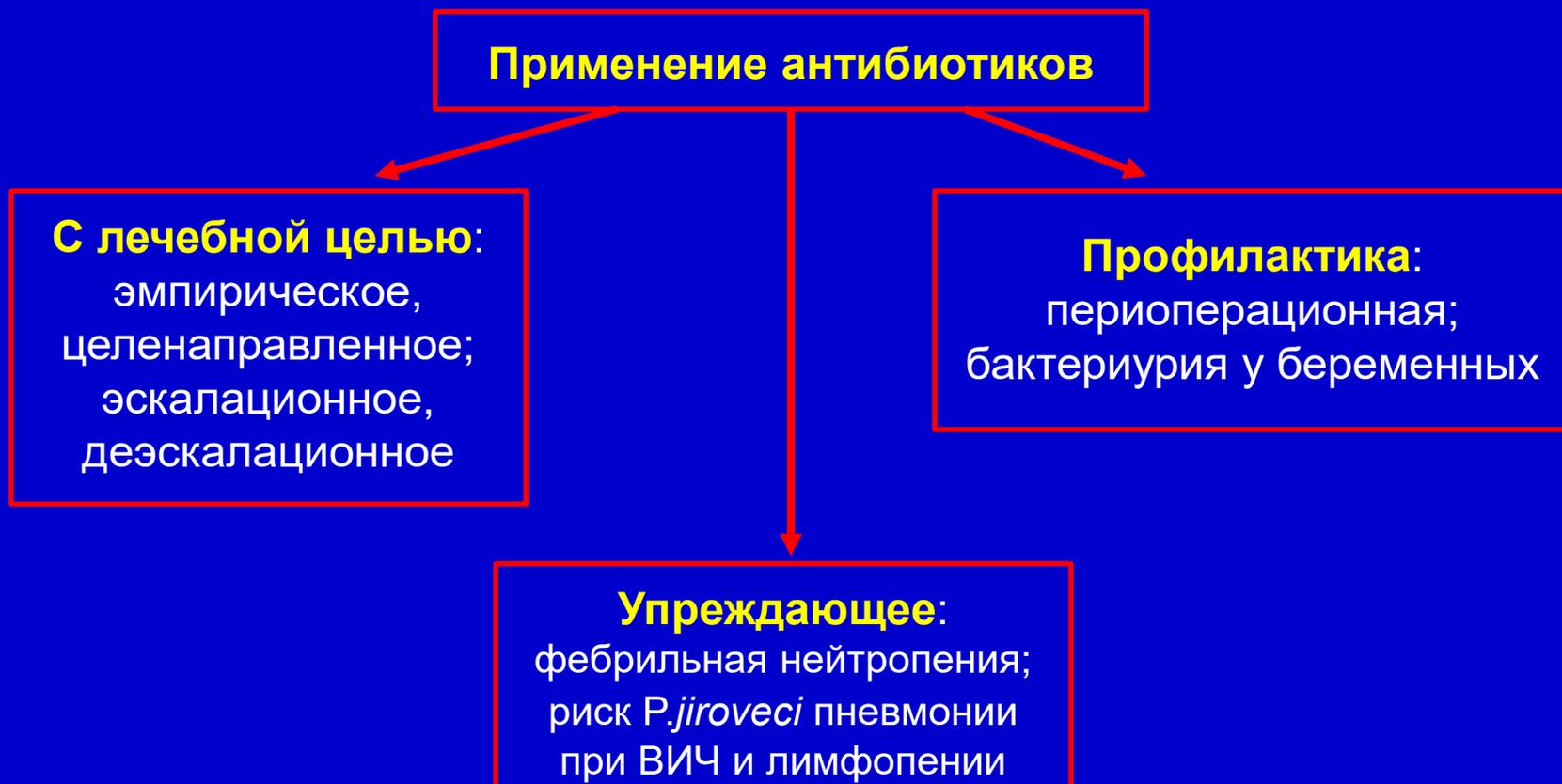
Условия достижения адекватной антимикробной терапии сепсиса

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

Диагностика инфекции

- Клинические признаки и симптомы
- ССВР (SIRS)
 - Высокая чувствительность, низкая специфичность
- Биохимические маркеры бактериальной инфекции
 - Прокальцитонин
 - Высокая специфичность, умеренная чувствительность
 - СРБ
 - Умеренная специфичность, высокая чувствительность
- Микробиологическая диагностика
 - Выделение патогена из стерильного локуса
 - Выделение из нестерильного локуса клинически значимого патогена в диагностическом количестве

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.

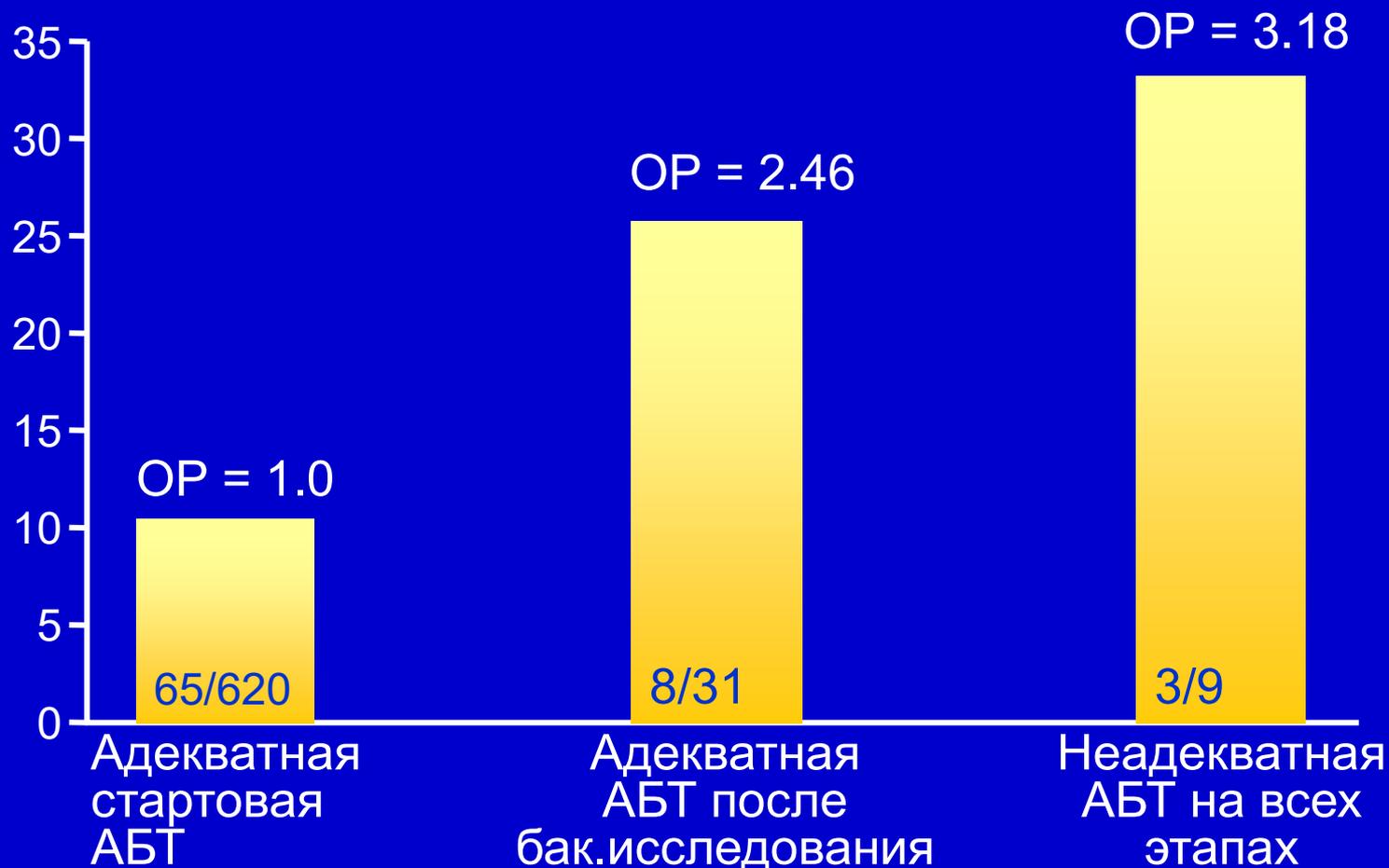
Моча: CNS, *Candida* spp.

Факторы, определяющие принятие решения:

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

Ранняя адекватная АБТ снижает летальность пациентов с ангиогенным сепсисом

Летальность (%)



OR = относительный риск смерти

Weinstein et al. Clin Infect Dis 1997;24:584–602

Основное правило антимикробной терапии сепсиса / септического шока

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

Как это реализовать?

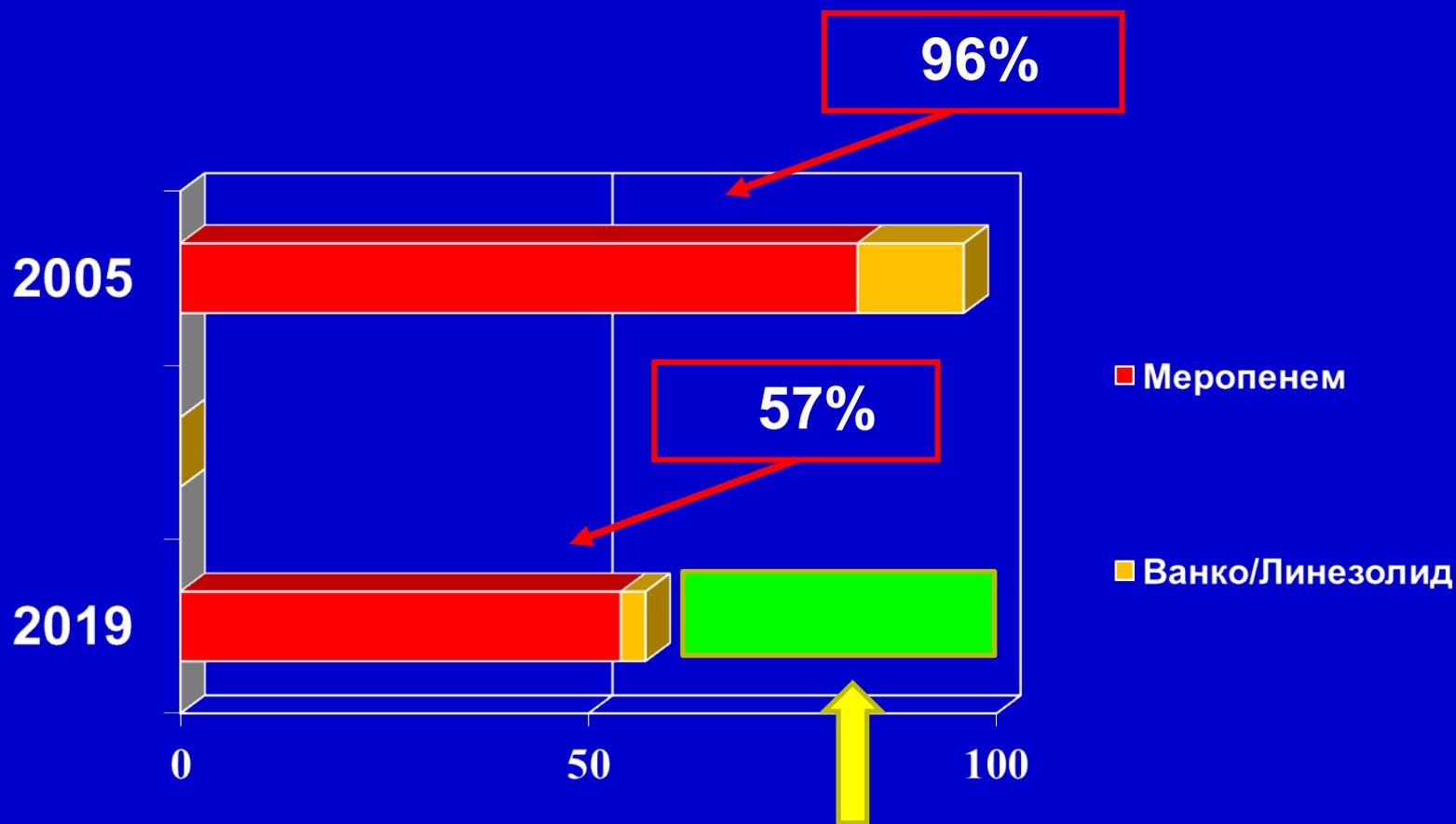
«Автомобиль может быть любого цвета, при условии, что этот цвет – черный»

Генри Форд

«При сепсисе можно назначить любой адекватный антибиотик, при условии, что этим антибиотиком будет карбапенем»

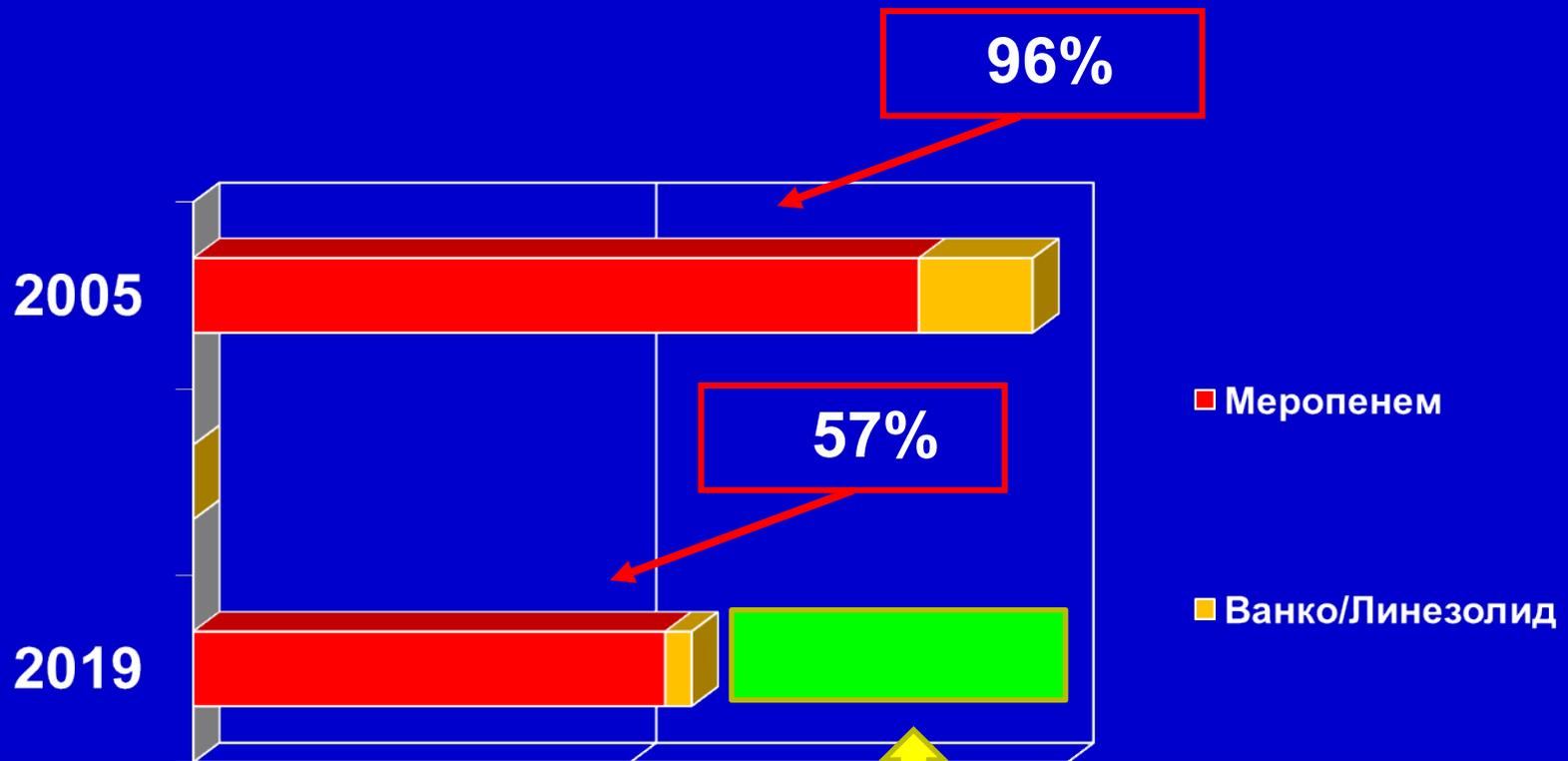
Врач акушер-гинеколог

Вероятность достижения адекватной эмпирической терапии 1-й линии карбапенемами тяжелого сепсиса в ОРИТ в 2005 г. (АСЭТ*) и в 2019 г. (прогноз)



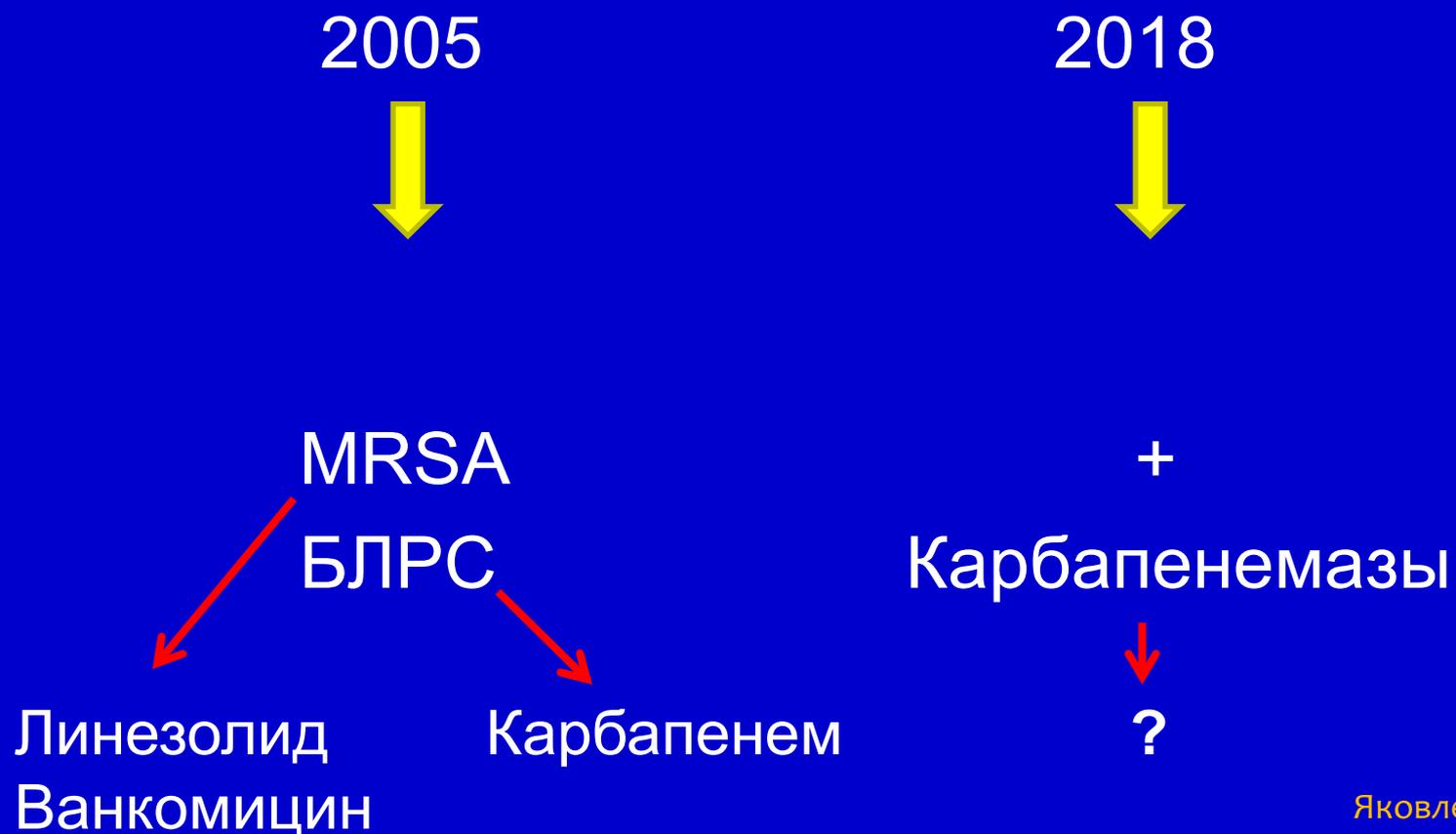
Что добавить ?

Вероятность достижения адекватной эмпирической терапии 1-й линии карбапенемами тяжелого сепсиса в ОРИТ в 2005 г. (АСЭТ*) и в 2019 г. (прогноз)



В 2019 году карбапенемы являются препаратами 1-й линии эмпирической терапии сепсиса в ОРИТ?

Условия достижения адекватной АБТ нозокомиальных инфекций в ОРИТ – преодоление полирезистентности



Стафилококковые инфекции

(длительность АБТ при бактериемии 14-28 дней)

Staphylococcus aureus

Чувств. к оксациллину

MSSA



Оксациллин

Цефазолин

Клиндамицин

Левифлоксацин

Эффективность ниже:

Цеф III пок., ванкомицин,

Ципрофлоксацин, АМО/КК

Устойч. к оксациллину

MRSA



Ванкомицин

Линезолид

Цефтаролин

Даптомицин

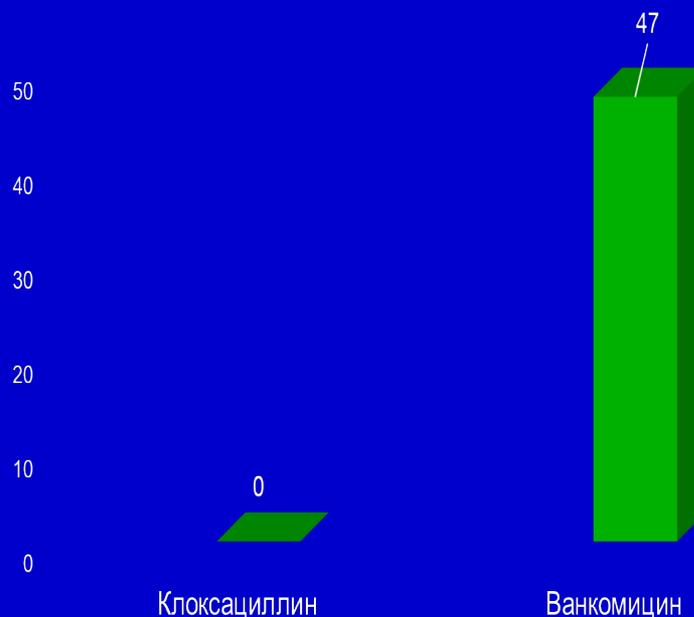
Тедизолид

Телаванцин

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

Летальность при терапии
клоксациллином и ванкомицином



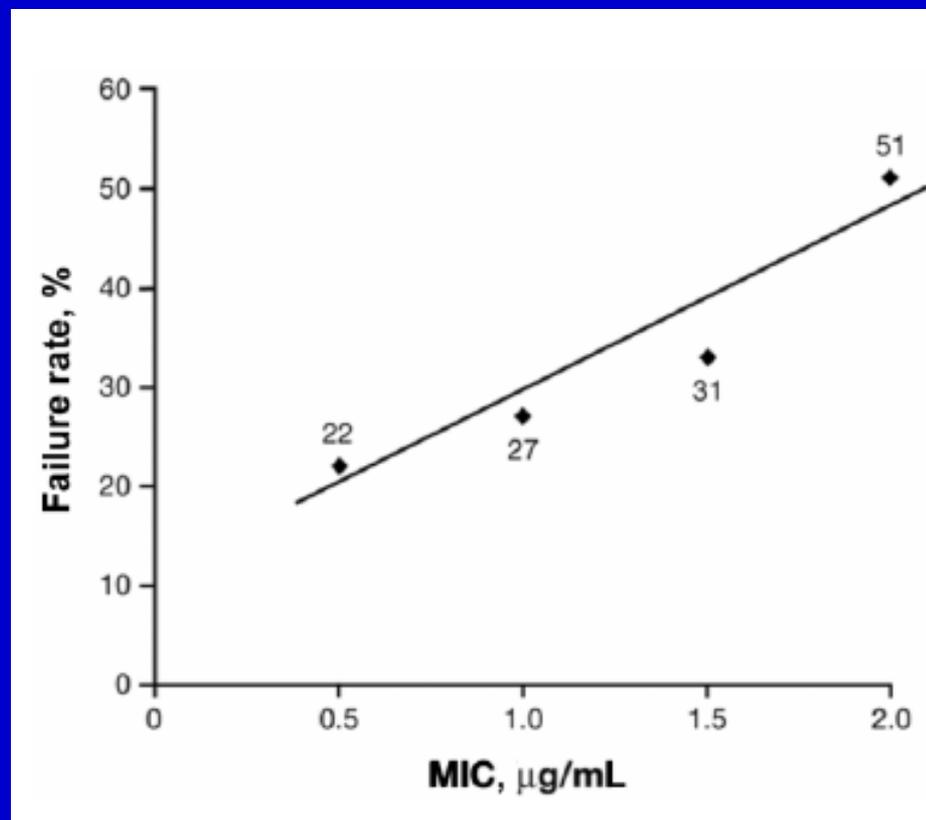
Вывод: Цефалоспорины III поколения, ингибитор-защищенные бета-лактамы и ванкомицин – не эффективные антибиотики при стафилококковом (Окса-S) сепсисе

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

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, цефтаролин, линезолид, тедизолид, телаванцин

Ограничения:

линезолид, тигециклин

даптомицин

Дополнительные факторы:

ОПН, ХПН – линезолид; цефтаролин 400 мг

Септический шок – цефтаролин, даптомицин

Пенетрация в ЦНС – линезолид

Условия достижения адекватной АБТ нозокомиальных инфекций в ОРИТ – преодоление полирезистентности



Проблемы устойчивости Enterobacteriaceae

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

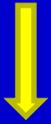
ESBL	}	цефалоспориназы	группа А
AmpC			группа С
KPC	}	карбапенемазы	группа А
VIM			группа В
NDM			группа В
OXA			группа D

Карбапенемазы Грам(-) бактерий и возможности АБТ

Сериновые карбапенемазы



Класс А



KPC (Kpn)



Класс D



OXA-48 (Kpn)
OXA-23, 40 (Ab)

Металло-карбапенемазы



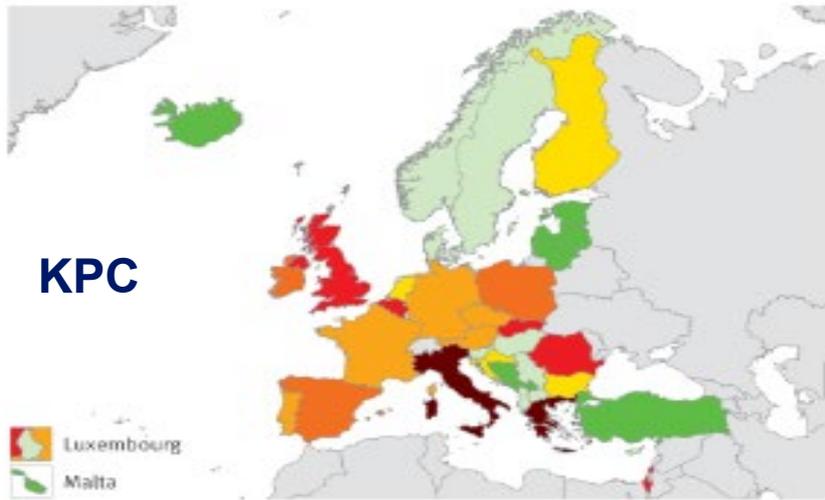
Класс B



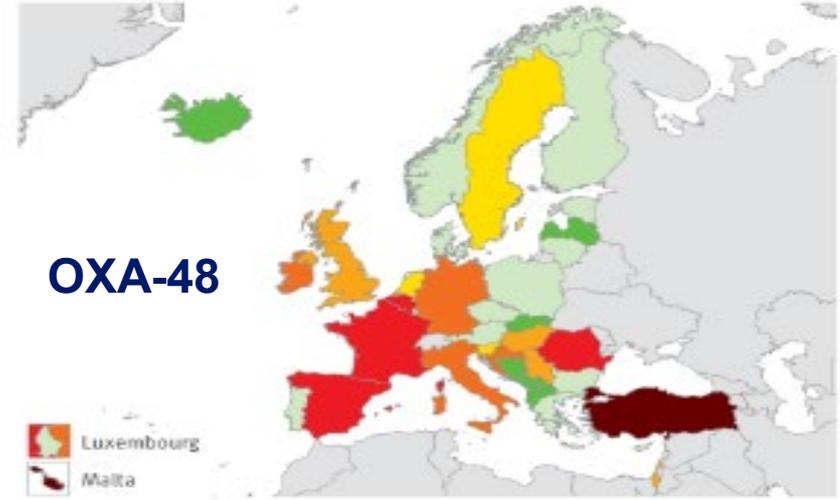
NDM-1 (Kpn, Ab)
VIM-2, 4 (P.aer)

Распространение основных карбапенемаз в Европе

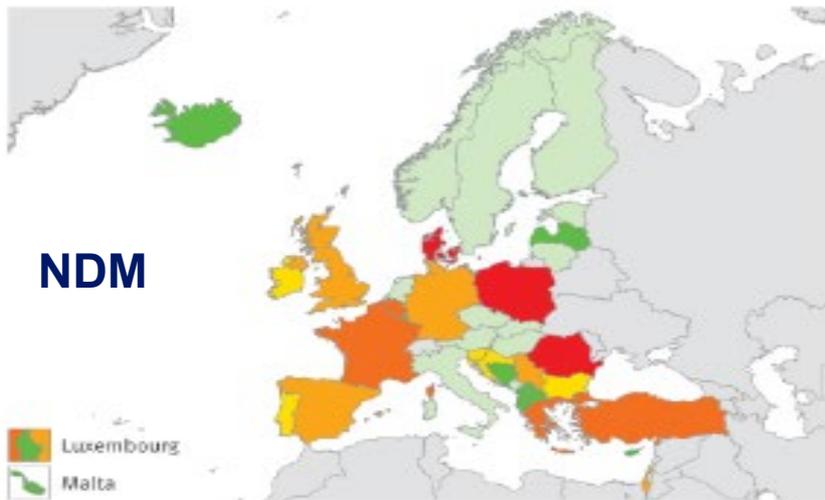
A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)



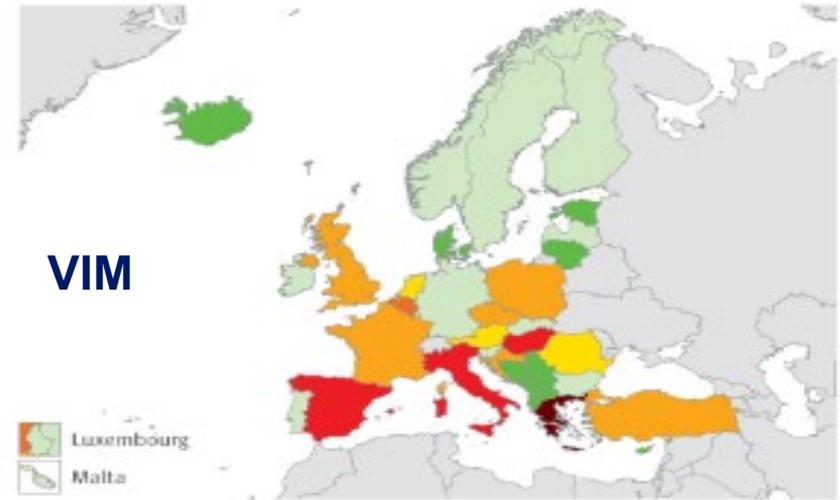
B. Oxacillinase-48 (OXA-48)



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

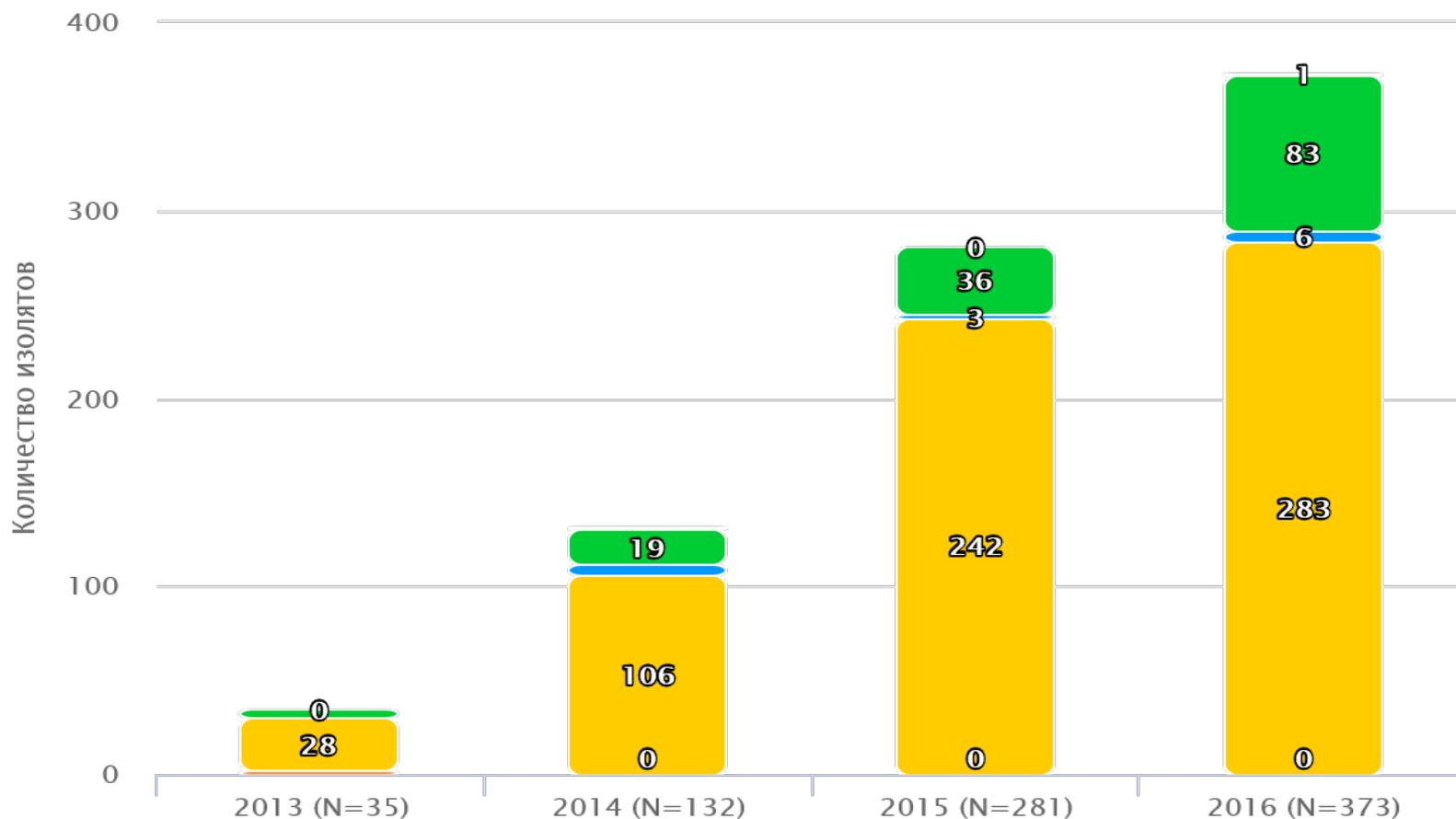


D. Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM)



Распространение основных типов карбапенемаз у *Klebsiella pneumoniae* в России

Абсолютное кол-во изолятов (N=821)



Генетические маркеры:

● КРС ● NDM ● NDM+OXA-48-гp. ● OXA-48-гp. ● VIM

Цена антибиотикорезистентности: высокая летальность в отсутствии надежных опций лечения

Микроорганизм	Карбапенемазы	Фенотип устойчивости	Адекватная ЭТ	Летальность
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=17)	OXA-48	Меропенем – I/R (МПК 2->32) Амикацин – S/r (81%) Тигециклин – S/r (88%) Полимиксин – S/r (94%) Цефтазидим/ави – S (100%)	5,6%	70,6%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=2)	NDM + OXA-48	Меропенем – R (МПК > 32) Амикацин – R Тигециклин – S и R (50%) Полимиксин – S и R (50%)	0	2/2
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=18)	OXA-40	Меропенем – R (МПК 8-64) Амикацин – R Тигециклин – S/r (S = 85%) Полимиксин – S (100%)	5,3%	66,6%

Адекватная целенаправленная терапия у 80% пациентов была назначения > 3 суток от возникновения сепсиса

Как повысить вероятность адекватной терапии против Carb-R энтеробактерий?

Микробиологам:

- 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

Возможности АБТ инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями

Базовые антибиотики

Меропенем и дорипенем

Имипенем 4 г/сут

Тигециклин

Полимиксин В 2,5 мг/кг/сут

Полимиксин Е (колистин)

АБП для комбинаций

Гентамицин и амикацин

Цефепим/сульбактам

Фосфомицин 16 г/сут

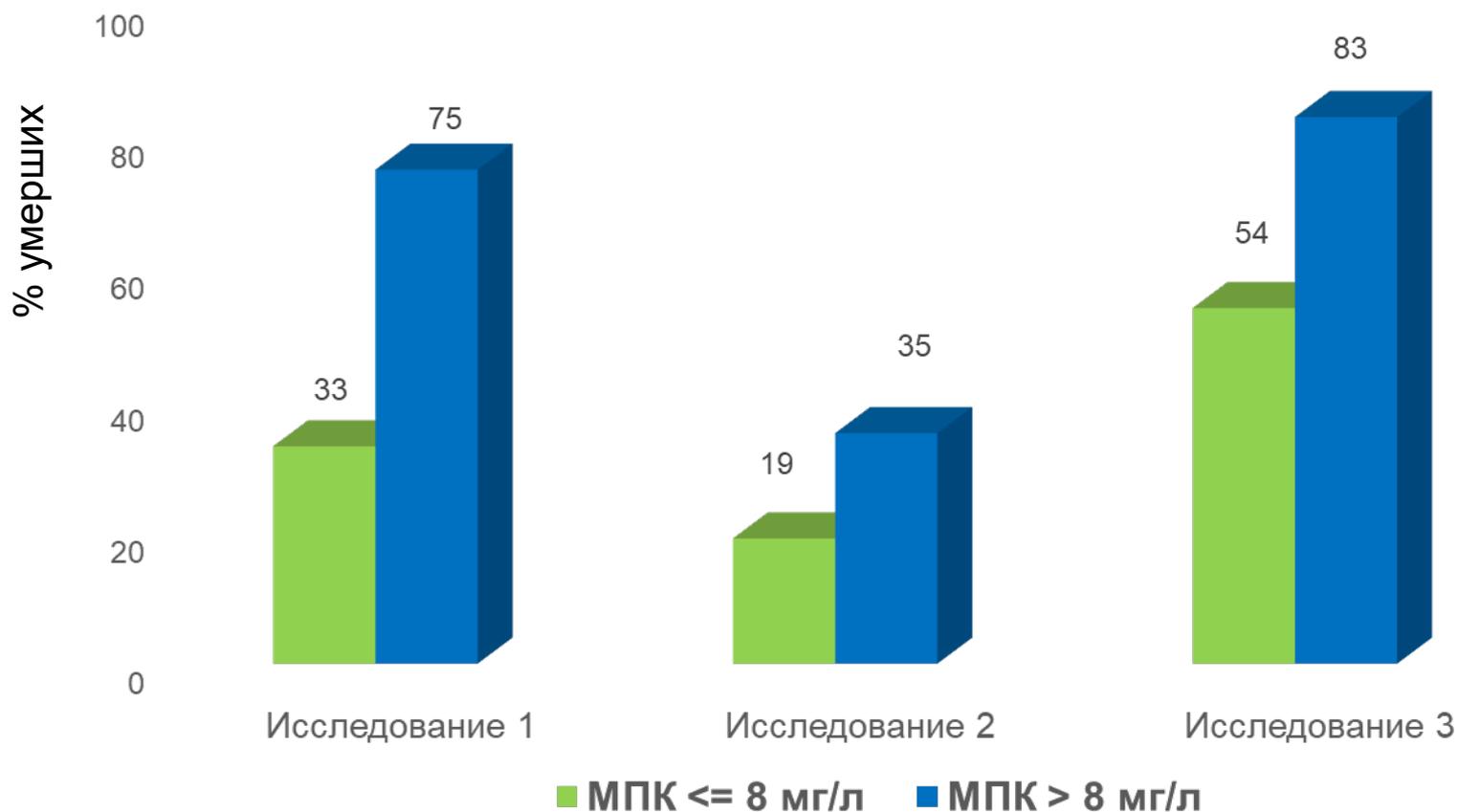
Азтреонам

Эртапенем

Возможности монотерапии

Цефтазидим/авибактам

Летальность при инфекциях, вызванных *K.pneumoniae*, продуцирующей ОХА карбапенемазы, в зависимости от МПК меропенема

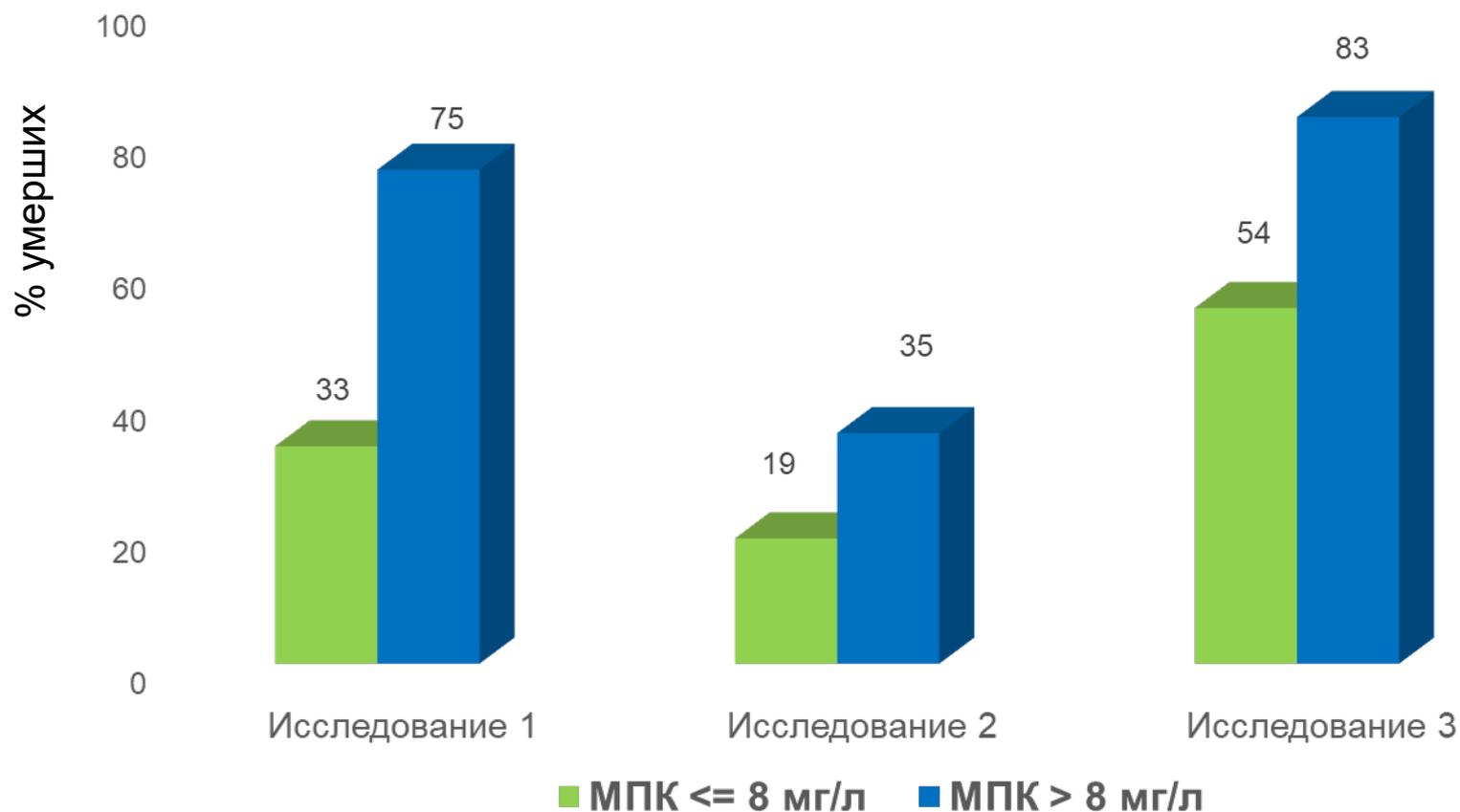


Исследование 1: [Tzouvelekis L, e.a. CMI 2012;25:682-707](#)

Исследование 2: [Daikos, AAC 2014;58\(4\):2322-8](#)

Исследование 3: [Bykov A, Suvorova M, Sychev I, e.a. ECCMID 2019, P0920](#)

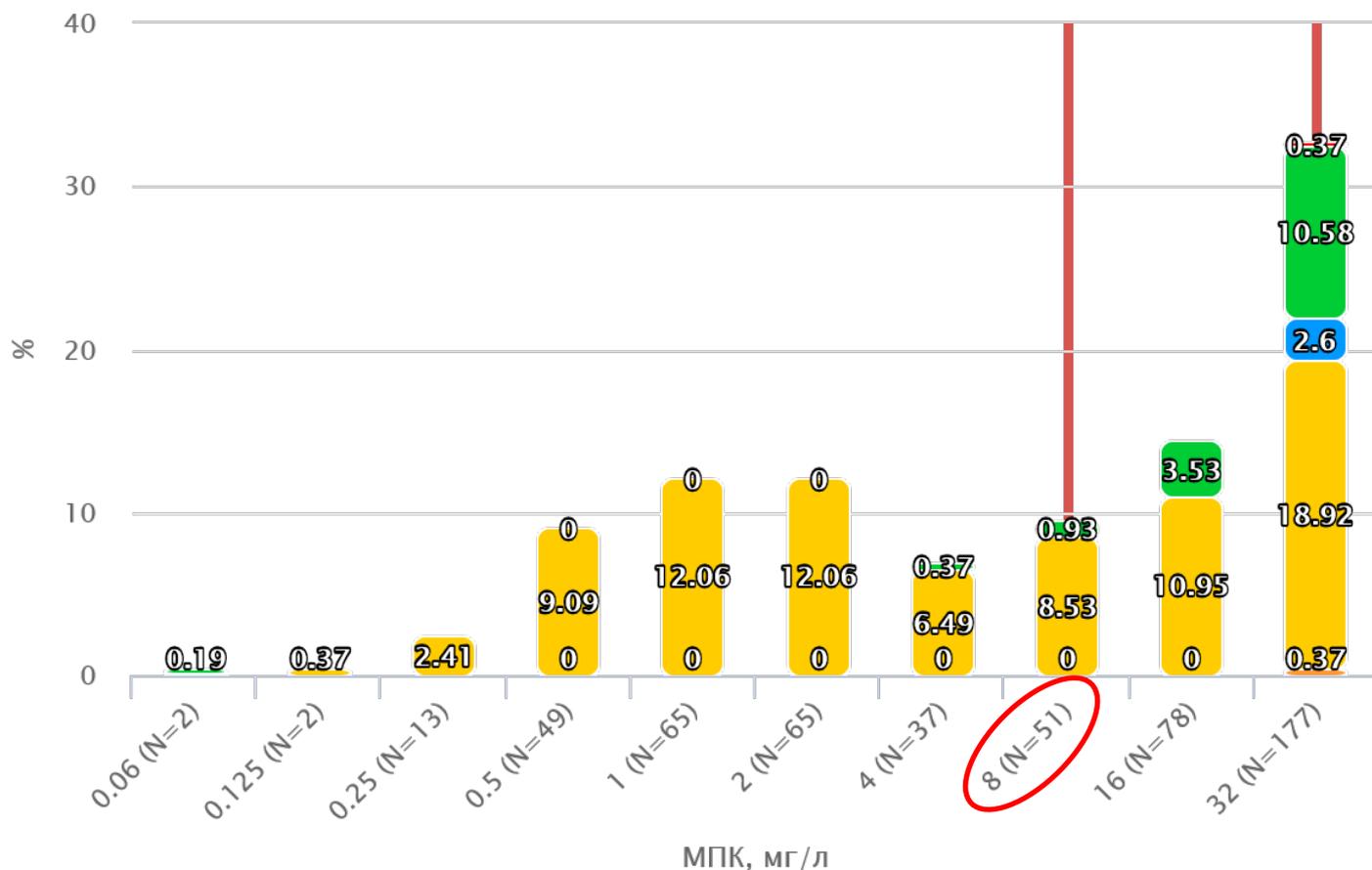
Летальность при инфекциях, вызванных *K.pneumoniae*, продуцирующей ОХА карбапенемазы, в зависимости от МПК меропенема



ВВ! Карбапенемы сохраняют клиническую эффективность при CRE инфекциях с МПК ≤ 8 мкг/мл

Распределение МПК меропенема для *Klebsiella pneumoniae* в зависимости от типа карбапенемазы

Генетические маркеры vs. МПК (Меропенем; N=539)



Генетические маркеры:

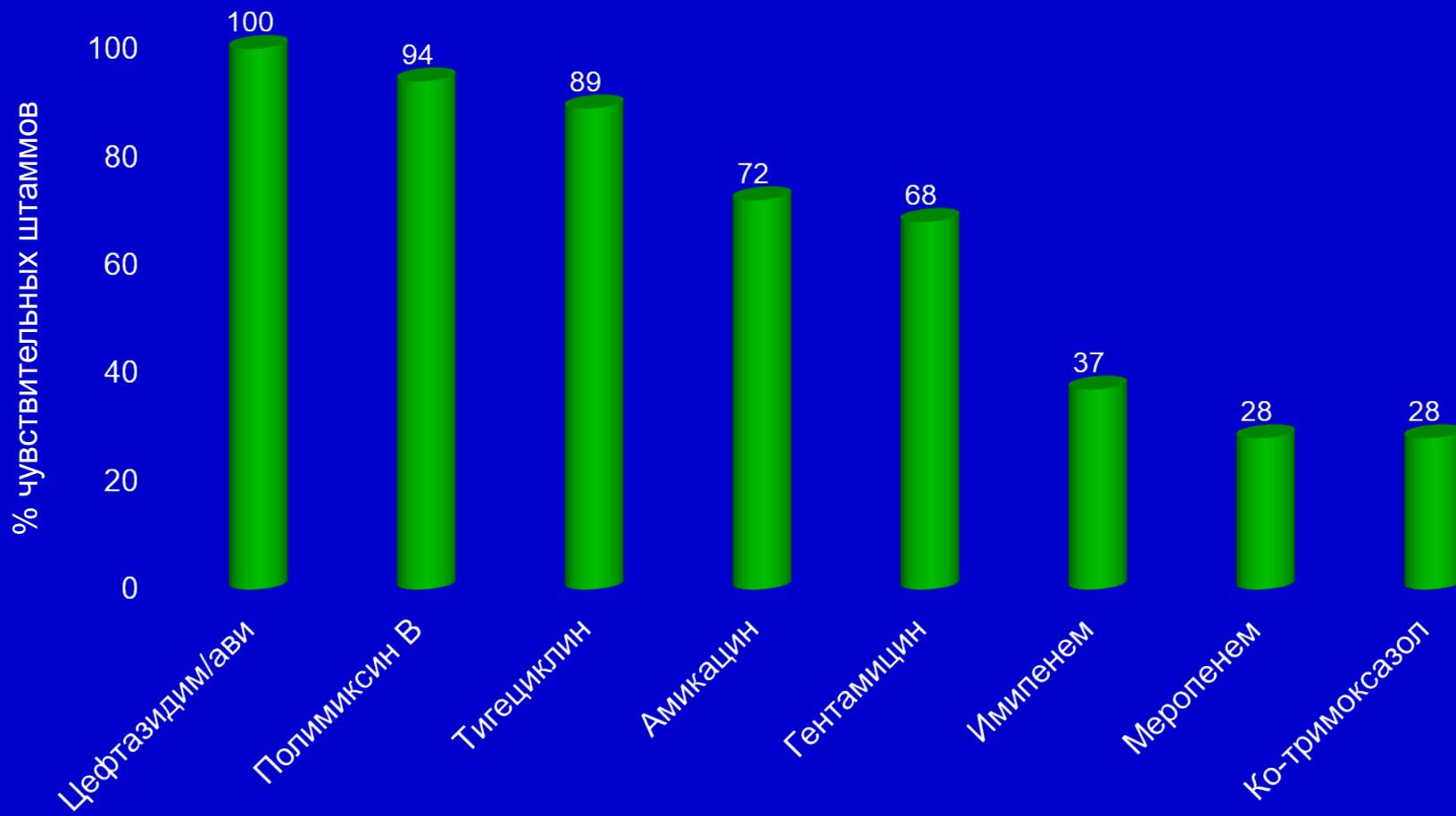
- КПС
- NDM
- NDM+OXA-48-гр.
- OXA-48-гр.
- VIM

Активность ингибиторов бета-лактамаз

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

Цефтазидим/авибактам (Завицефта) – первый антибиотик, зарегистрированный FDA и EMA для лечения инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями

Чувствительность к антибиотикам *K. pneumoniae*, продуцирующей OXA-48





Review

Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis

Han Zhong^{a,1}, Xian-Yuan Zhao^{b,1}, Zai-Li Zhang^a, Zhi-Chun Gu^a, Chi Zhang^a, Yuan Gao^{b,*}, Min Cui^{a,*}

^a Department of Pharmacy, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, 160 Pujian Road, Shanghai 200127, China

^b Department of Critical Care, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, 160 Pujian Road, Shanghai 200127, China



Подгруппа пациентов с инфекцией, вызванной CRE

- Вероятность (относительный риск – RR) достижения клинического эффекта и летальности при лечении цефтазидим/авибактамом в сравнении с другими режимами антибактериальной терапии

Показатели	RR	95%ДИ
Клинический эффект	1,61	1,13 – 2,29
Летальность	0,29	0,13 – 0,63

Алгоритм выбора АБП при CRE

Выделение CRE – энтеробактерий, устойчивых к карбапенемам (*Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*, *Proteus ssp.*, *Enterobacter ssp.*, другие)

Детекция МБЛ – ЕДТА, ПЦР

Сериновые карбапенемазы
ОХА-48, KPC

МПК меропенема или
дорипенема

≤ 8 мкг/мл

>8 мкг/мл или
нет данных

Карбапенем
+ Тигециклин

Цефтазидим/авибактам

Не уточнено, или
NDM+ОХА-48

Цефтазидим/авибактам +
Азтреонам
или Тиге + ПМК + другой АБП

Металло-карбапенемазы
NDM, VIM

Тигециклин + Полимиксин
+/- Фосфомицин или АГ

Заключение по карбапенемам

1. С целью оптимизации АБТ инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам энтеробактериями, целесообразно проводить детекцию вида карбапенемаз, металло-карбапенемаз и определять МПК меропенема
2. Выделение карбапенем-резистентных энтеробактерий – показание для комбинированной АБТ !
 - 2 или 3 антибиотика
3. Цефтазидим/авибактам – наиболее надежный антибиотик против карбапенем-резистентных энтеробактерий, эффективность доказана в монотерапии
4. При МПК меропенема или дорипенема > 8 мкг/мл препаратом 1-й линии является цефтазидим/авибактам, а в случае детекции металло-карбапенемаз (NDM или VIM) – тигециклин в сочетании с полимиксином В
5. Для достижения ранней адекватной эмпирической АБТ необходимо оценивать риски антибиотикорезистентности

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 SKAT при оказании стационарной медицинской помощи.



СКАТ: выбор АБП по типу пациентов

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

Ампициллин/сульбактам
Амоксициллин/клавуланат
Цефотаксим; ФХ

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

Цефепим/сульбактам
Тигециклин
Эртапенем

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

Тигециклин
Цефотаксим/СБ или ПИП/ТАЗО
Эртапенем

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

Карбапенем II группы
Цефтазидим/авибактам ± азтреонам
Цефепим/СБ; Цефоперазон/СБ
(все +/- тиге-/колистин/линезолид)

Программа СКАТ в ЛПУ России

Яковлев

Сергей Владимирович

antimicrob@yandex.ru

