

II Пленум правления АААР.
Сателлитный симпозиум «Сепсис-3: реальный прогресс?»
(Памяти академика Б.Р.Гельфанда)
Москва, 29 октября 2017 г.

Принципы антимикробной терапии сепсиса

С.В.Яковлев

Сеченовский Университет

МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Условия достижения адекватной антимикробной терапии сепсиса

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

Российские клинические рекомендации 2016 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»
Автономная некоммерческая организация
«Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов»

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

Методические рекомендации

www.antimicrob.net

Москва - 2016

Сепсис в XXI веке: основные тенденции в структуре, этиологии и антибиотикорезистентности

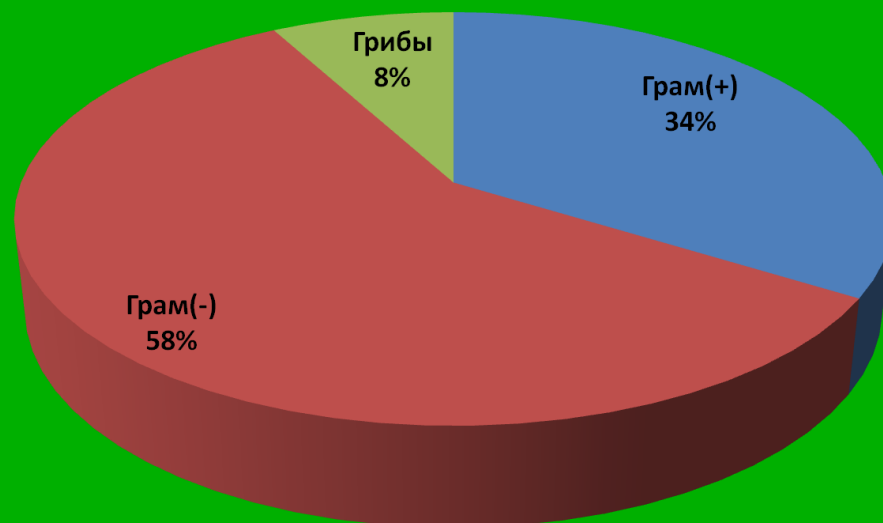
- Выход на ведущие позиции нижних дыхательных путей как причины нозокомиального сепсиса
- Увеличение этиологической значимости грамотрицательных микроорганизмов
- Рост антибиотикорезистентности среди грамотрицательных возбудителей сепсиса и некоторое снижение доли устойчивых грамположительных микроорганизмов

Локализация и этиология НИ в ОРИТ: исследование ЭРГИНИ

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%

Этиологическая структура НИ

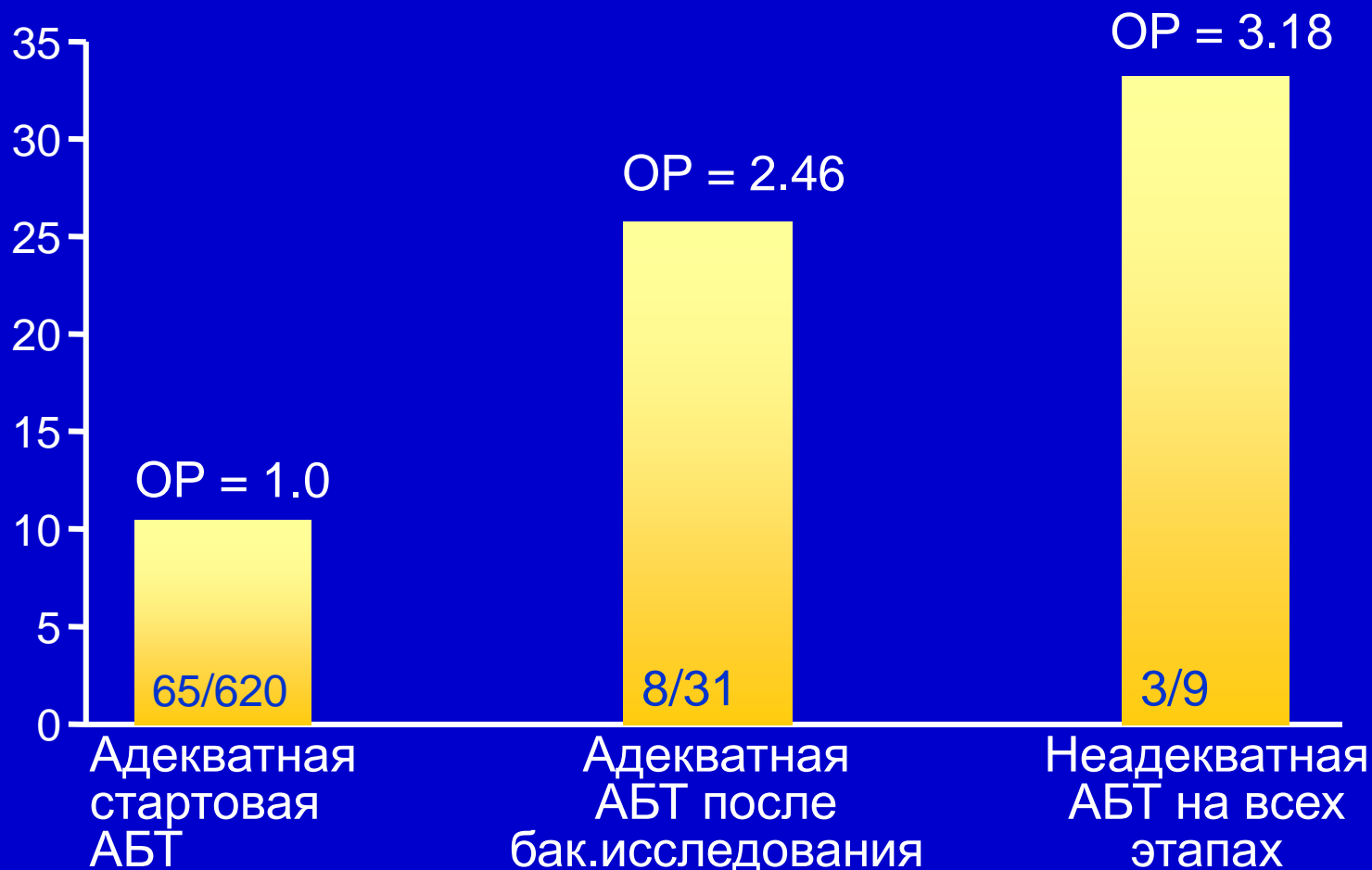


ЭРГИНИ: Устойчивость возбудителей НИ к антибиотикам (%)



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

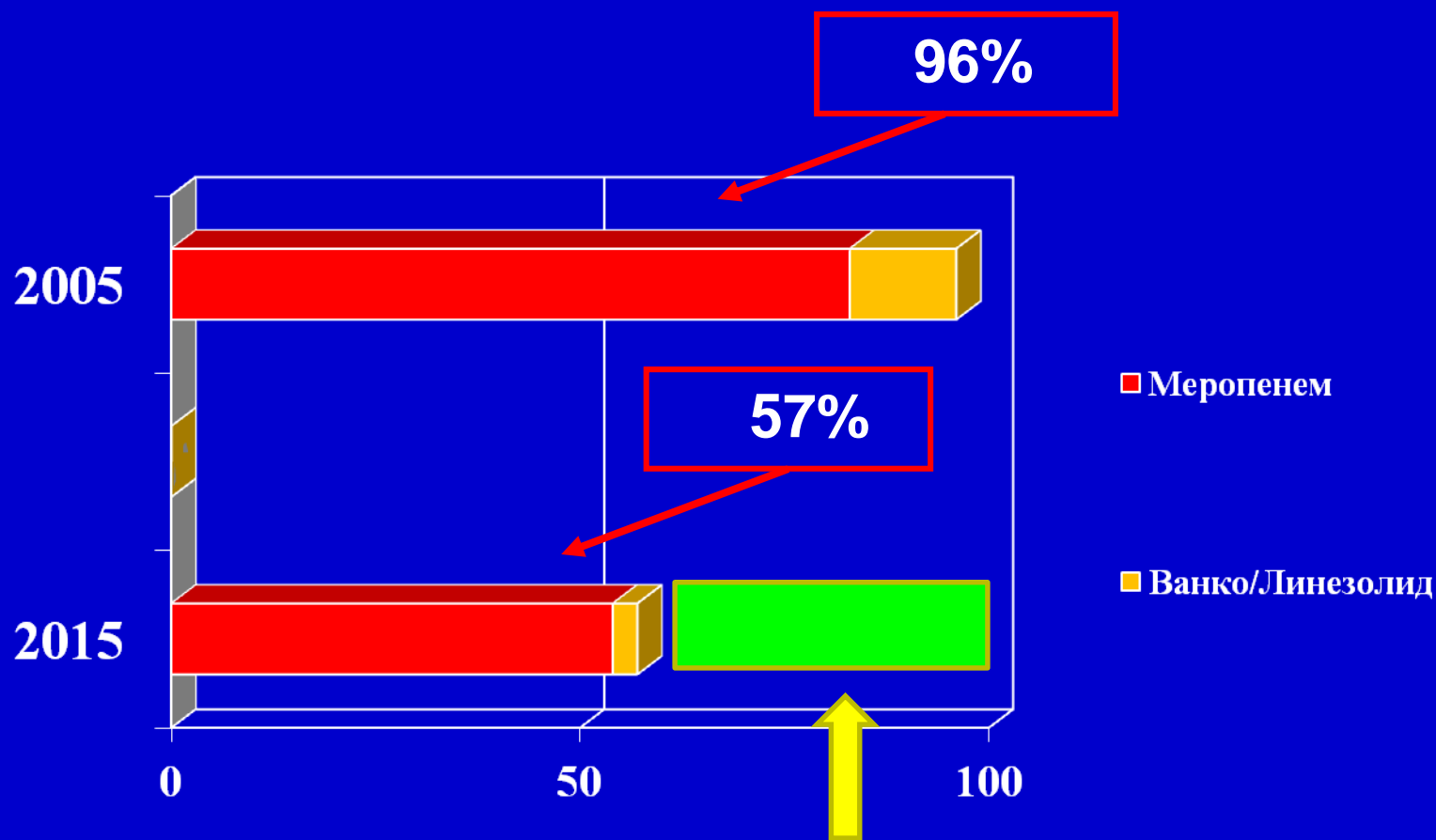
Адекватная антибактериальная терапия
должна быть начата в течение

первого часа

после постановки диагноза

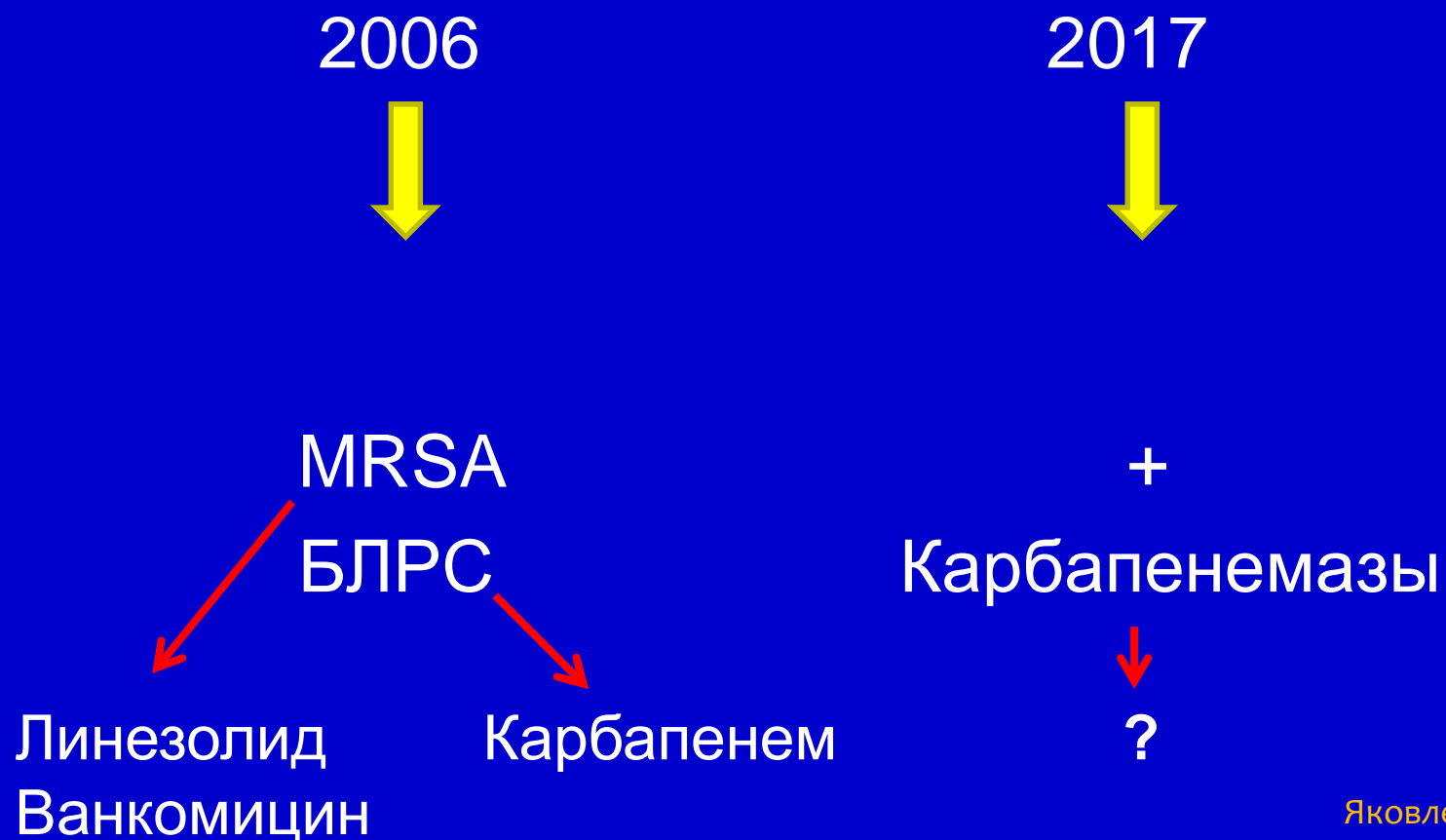
Как это реализовать?

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



Что добавить ?

Условия достижения адекватной АБТ нозокомиальных инфекций в ОРИТ – преодоление полирезистентности



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

Сериновые бета-лактамазы



Класс А



KPC



Класс D



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

Металло-бета-лактамазы

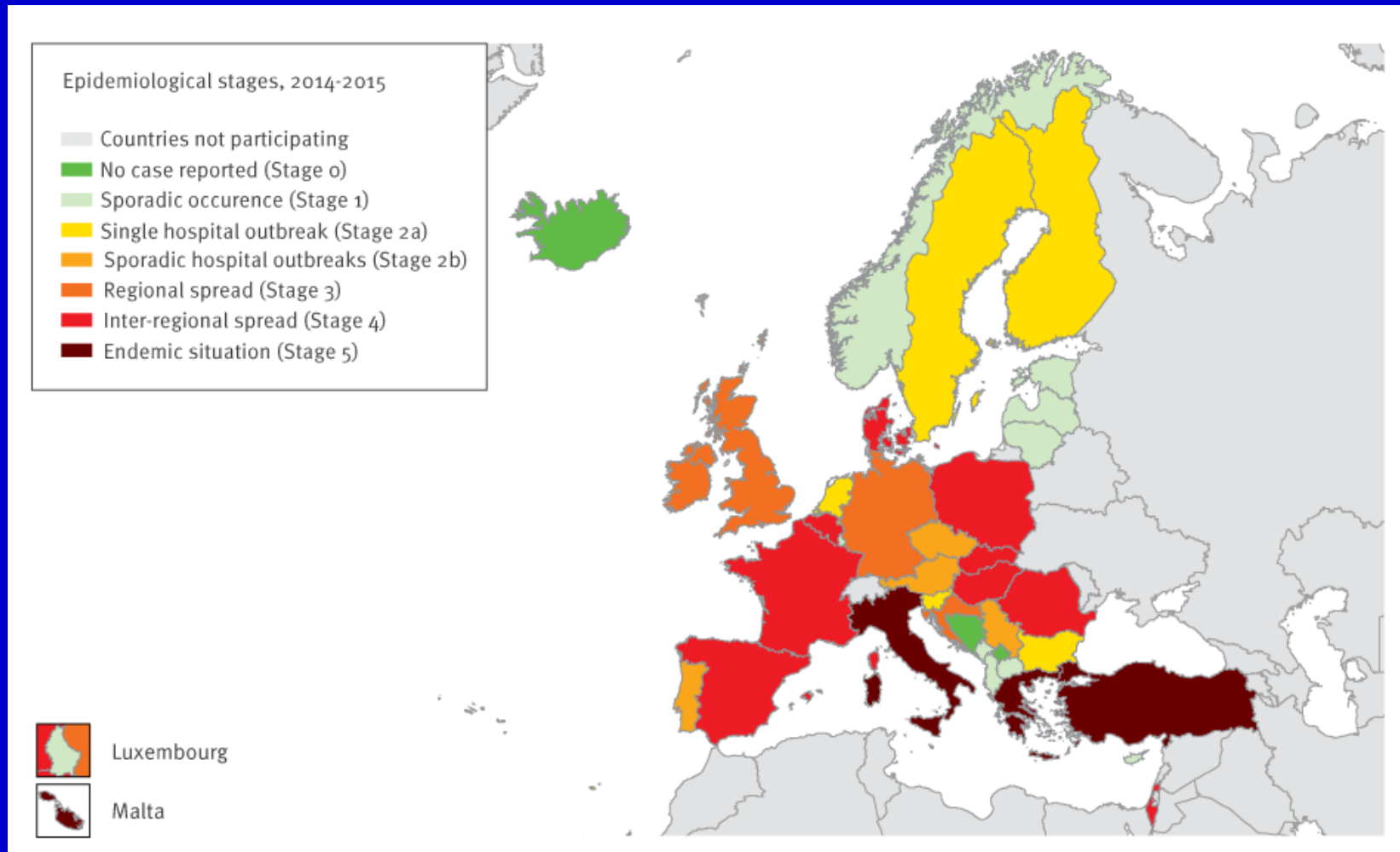


Класс B



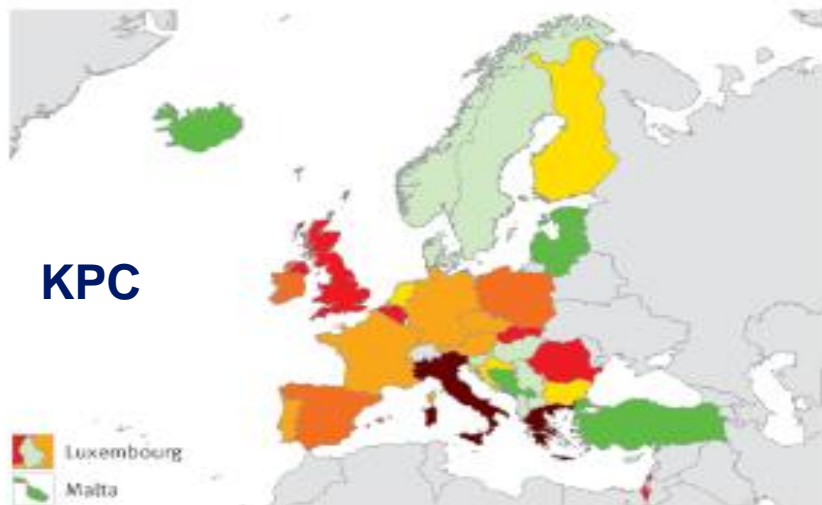
NDM-1
VIM-2, 4

Распространение карбапенемаз-продуцирующих Enterobacteriaceae в Европе

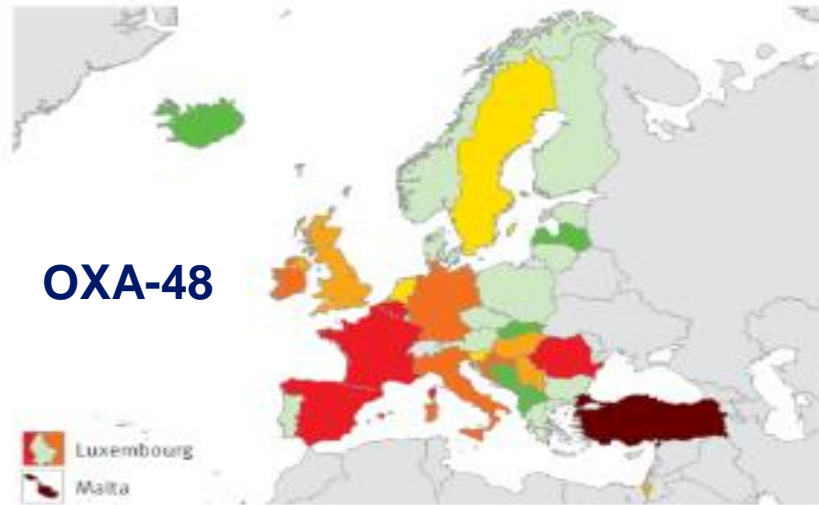


Распространение основных карбапенемаз в Европе

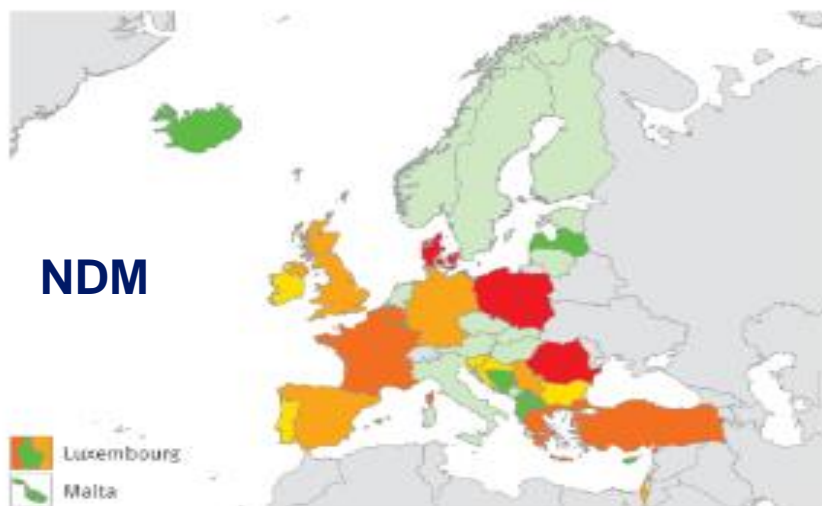
A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)



B. Oxacillinase-48 (OXA-48)



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



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



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

Как повысить вероятность адекватной терапии против Carb-R энтеробактерий?

Микробиологам:

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

Клиницистам

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

Карбапенемы против карбапенемаз: важно знать МПК!

КРС

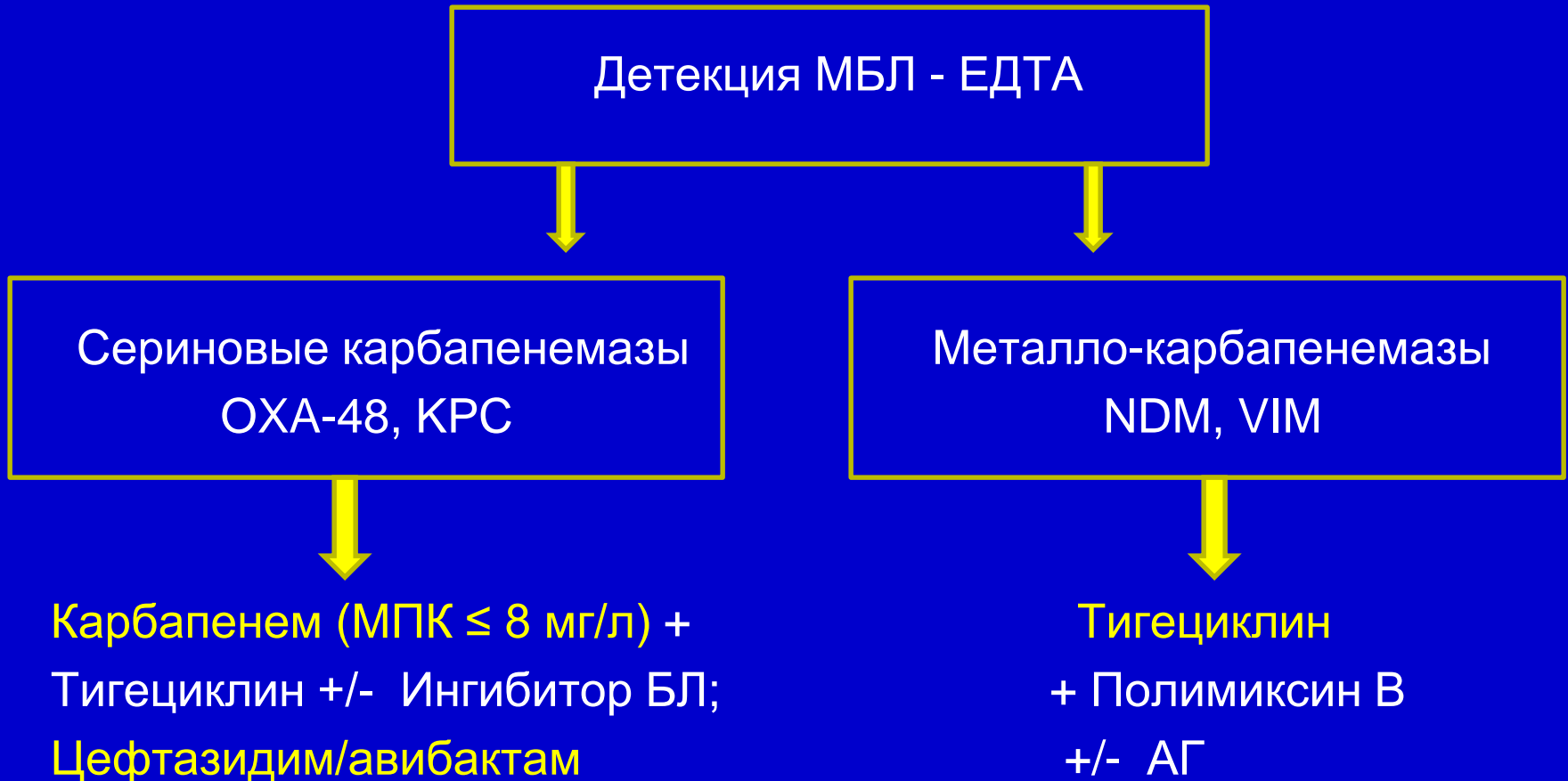
<u>МПК, мкг/мл</u>	<u>% неуспеха</u>
1,0	29,4
2,0	25,0
4,0	28,6
8,0	33,3
>8	75,0

КРС или VIM –

имипенем + другой АБП

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

Возможности повышения эффективности АБП НПивл и сепсиса – детекция металло-бета-лактамаз



Цефтазидим/авибактам и другие АБП при инфекциях, вызванных CRE (КРС)

- 109 пациентов с бактериемией CRE
- Время начала адекватной АБТ – 58 часов
- 90-дневная выживаемость:
 - Цефтазидим/авибактам 92% (моно – 87,5%, комб. – 100%)
 - Другие антибиотики 55%
- **Развитие ОПН на 7 день терапии:**
 - Цефтазидим/авибактам 9%
 - Карбапенем + АГ 17%
 - Карбапенем + колистин 43%
 - Другие комбинации 12%

Цефтазидим/авибактам vs. Колистин при инфекциях, вызванных CRE

Проспективное, наблюдательное, многоцентровое исследование

Результаты

	Цефтазидим/ авибактам	Колистин	Δ	P
30-дн.летальность	9%	32%	23% (95%ДИ 9-35%)	.0012

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

Стратификация госпитализированных пациентов по риску антибиотикорезистентности и инвазивного кандидоза

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

Внебольничный сепсис - факторы риска резистентных возбудителей (БЛРС)

- Предшествующая антибактериальная терапия
- Госпитализация в течение 2-х и более дней в предшествующие 90 дней
- Перевод пациента из другого стационара
- Пребывание в домах длительного ухода (дом престарелых, инвалидов)
- Гемодиализ
- ? Поездка в регион с высоким распространением антибиотико-резистентных микроорганизмов (ESBL, CRE, CA-MRSA)

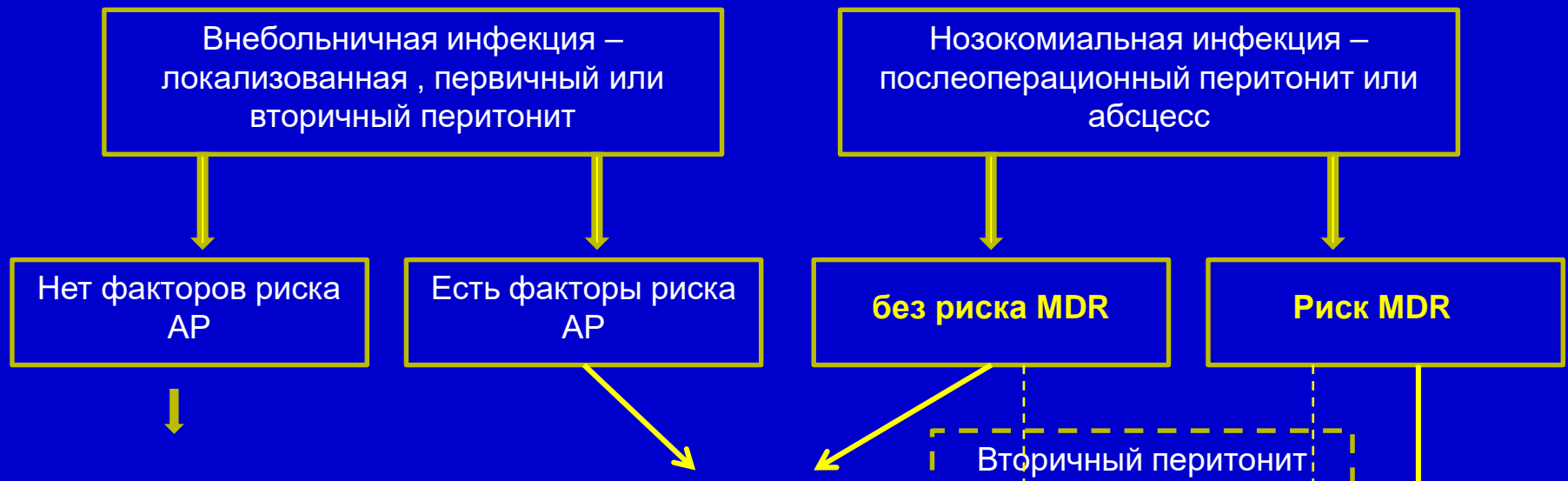
Нозокомиальный сепсис – факторы риска полирезистентных возбудителей

- **MRSA**
 - Назальное носительство MRSA
 - Внутрисосудистые катетеры
 - Фторхинолоны
 - Высокий уровень MRSA в отделении
- ***Pseudomonas aeruginosa***
 - ИВЛ > 4 суток
 - Длительное нахождение в ОРИТ
 - Стернотомия
 - Бронхоэктазы
 - Терапия глюкокортикоидами
- ***Klebsiella* – карбапенемазы**
 - Предшествующая терапия карбапенемами
 - Высокий уровень CRE в отделении
 - Тяжесть пациента

Абдоминальный сепсис



Абдоминальный сепсис



**В определении режимов АБТ
необходимы локальные данные
антибиотикорезистентности !**

**Адекватная доза антибиотика при
сепсисе?**

Дозирование антибиотиков: особые категории пациентов

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

Инструкция МП

- ОРИТ
- Сепсис
- Гипоальбуминемия
- ЗПТ

?

Изменение ФК антибиотиков при тяжелом сепсисе

Патофизиологические изменения

Увеличение
сердечного выброса

Синдром «капиллярной
утечки»;
Гипоальбуминемия

Нарушение функции
экскреторных органов
(почки, печень)

Увеличение Cl

Увеличение V_d

Уменьшение Cl

Низкие концентрации
в плазме

Высокие концентрации
в плазме

Снижение эффекта

Токсичность

The DALI Study

Discussion – PK and PK/PD

- Vd – commonly 2 x healthy volunteers
- CL – highly variable – in >25% of patients is double that seen in healthy volunteers
- Beta-lactams
 - 20% of patients don't achieve 50% $fT_{>MIC}$
 - 50% don't achieve 50% $fT_{>4xMIC}$
- Vancomycin
 - 55% of patients don't achieve AUC/MIC 400

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

Оптимизация дозирования антибиотиков у тяжелых пациентов

- Назначать максимально рекомендуемую дозу АБП
 - Увеличение дозы при клиренсе креатинина > 120 мл/мин
- Увеличить Ст_{ах} 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 при проведении ЗПТ

Стратификация госпитализированных пациентов по риску антибиотикорезистентности и инвазивного кандидоза

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