



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



# Принципы антимикробной терапии тяжелых инфекций в ОРИТ

С.В.Яковлев

Сеченовский Университет

МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

# 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 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](http://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 ЛПУ РФ: исследование ЭРГИНИ

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

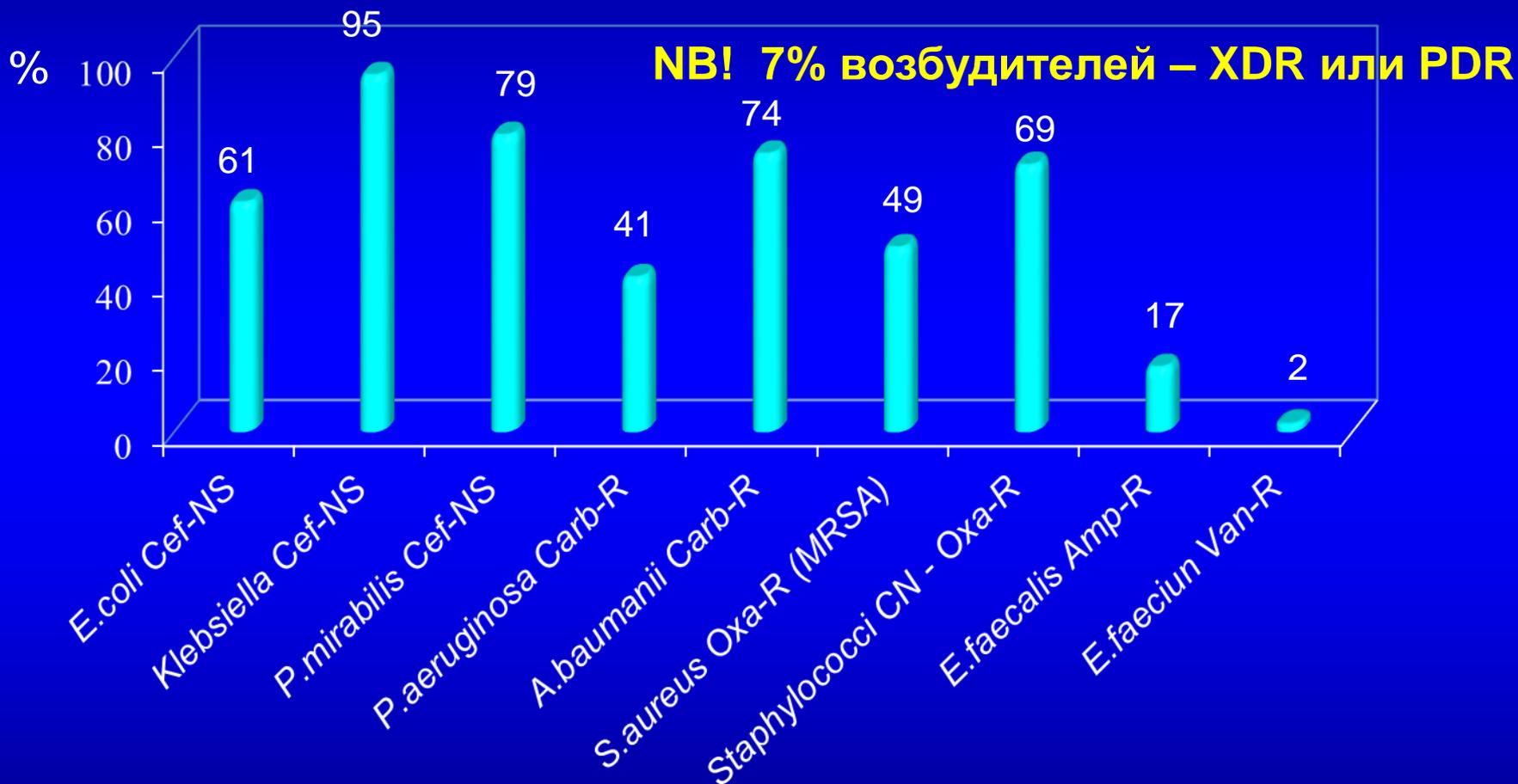
## Локализация

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

# ЭРГИНИ: Устойчивость возбудителей НИ к антибиотикам (%)



# 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

# Течение инфекции

---

**Локализованная инфекция (первичный локус)**



**Синдром системной воспалительной реакции (SIRS)**

(Т >38°C или <36°C; L >12 x10<sup>9</sup>/л или <4 x10<sup>9</sup>/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)

# Естественное течение инфекции

---

Диагностика сепсиса и оценка риска неблагоприятного исхода -  
Экспресс-SOFA (qSOFA)  $\geq 2$  балла:

Нарушение сознания (GCS  $\leq 13$ )  
Адсист  $\leq 100$  мм рт. ст.  
ЧД  $\geq 22$  /мин

**Сепсис = ПОН\*** (шкала SOFA)

(ОДН, ОПН, ОПечН, нарушение сознания, ОССН, тромбоцитопения)

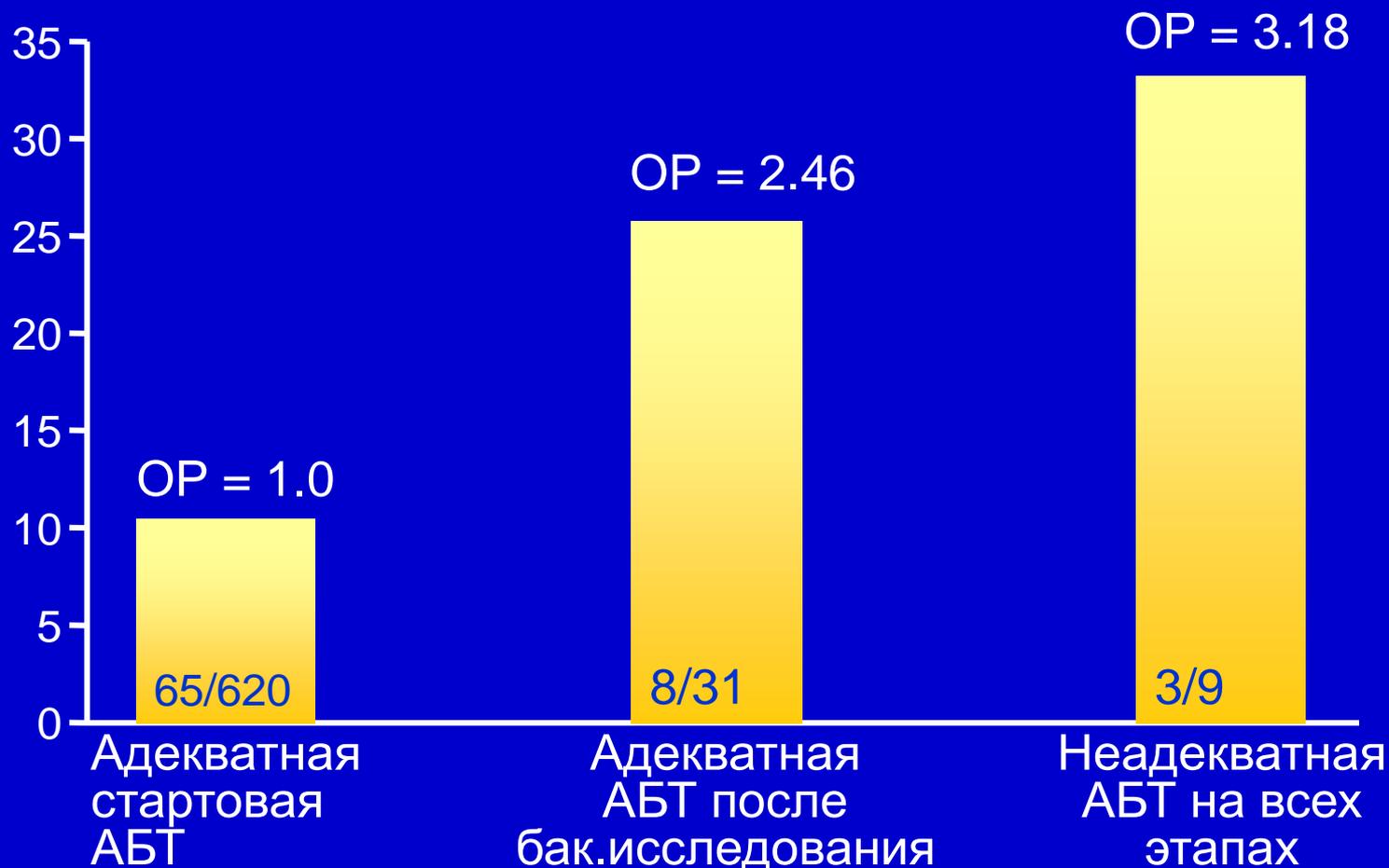


**Септический шок**

(рефрактерная гипотензия – Адсист  $< 90$  мм Hg и гипоперфузия тканей,  
лактат  $> 2$  ммоль/л)

# Ранняя адекватная АБТ снижает летальность пациентов с ангиогенным сепсисом

Летальность (%)



ОР = относительный риск смерти

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

# 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



Микроскопия – ориентировочный диагноз: Грам+ или Грам-

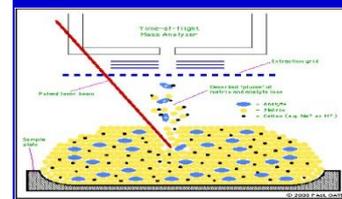
ПЦР – гены устойчивости

**Эмпирическая таргетная АБТ: видовая или генотип R**

**Эмпирическая таргетная в течение 1 часа**

**Эмпирическая Грам+ или Грам- АБТ**

MALDI-TOF – идентификация (без чувствительности)

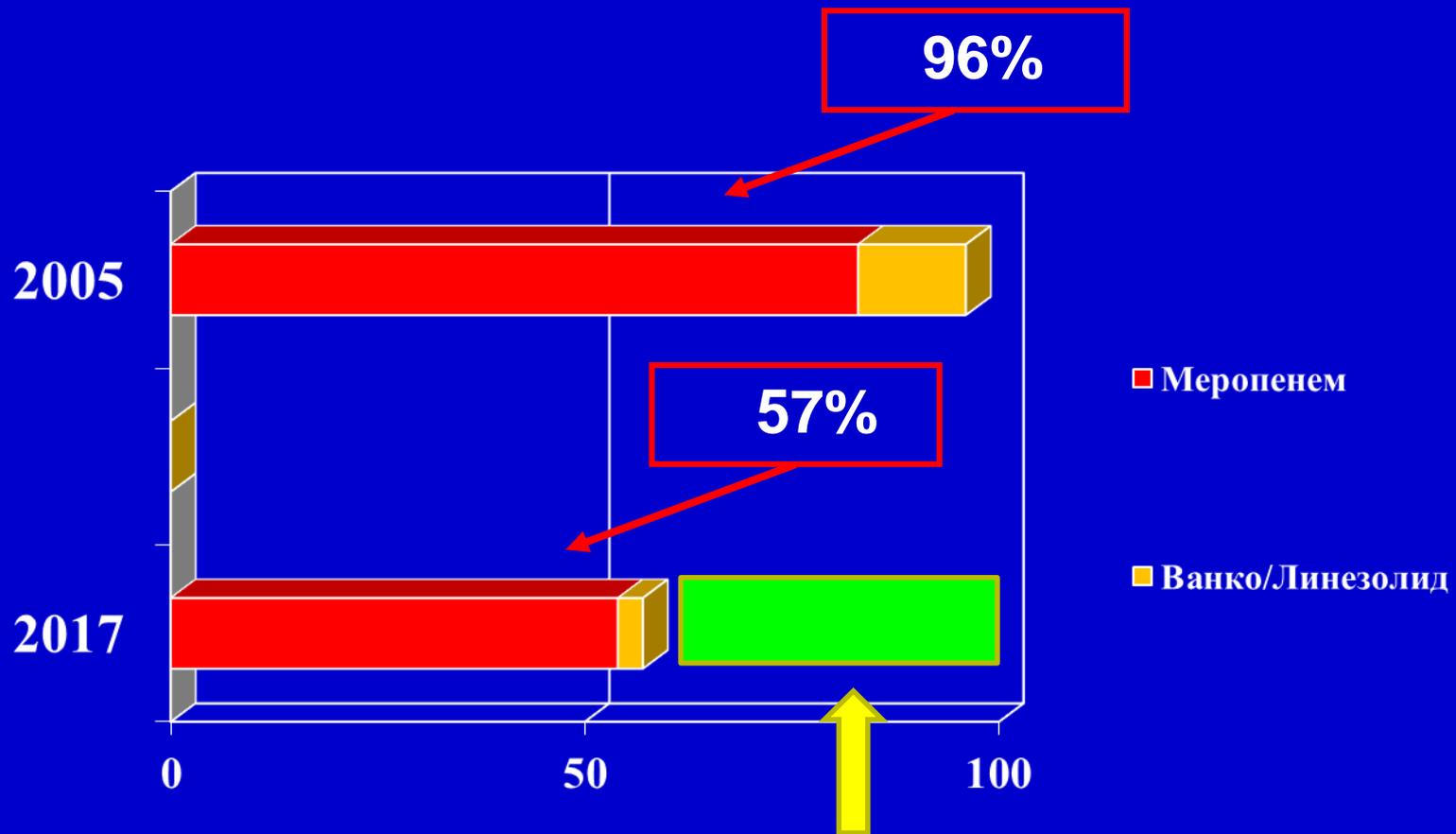


# **Основное правило антимикробной терапии сепсиса / септического шока**

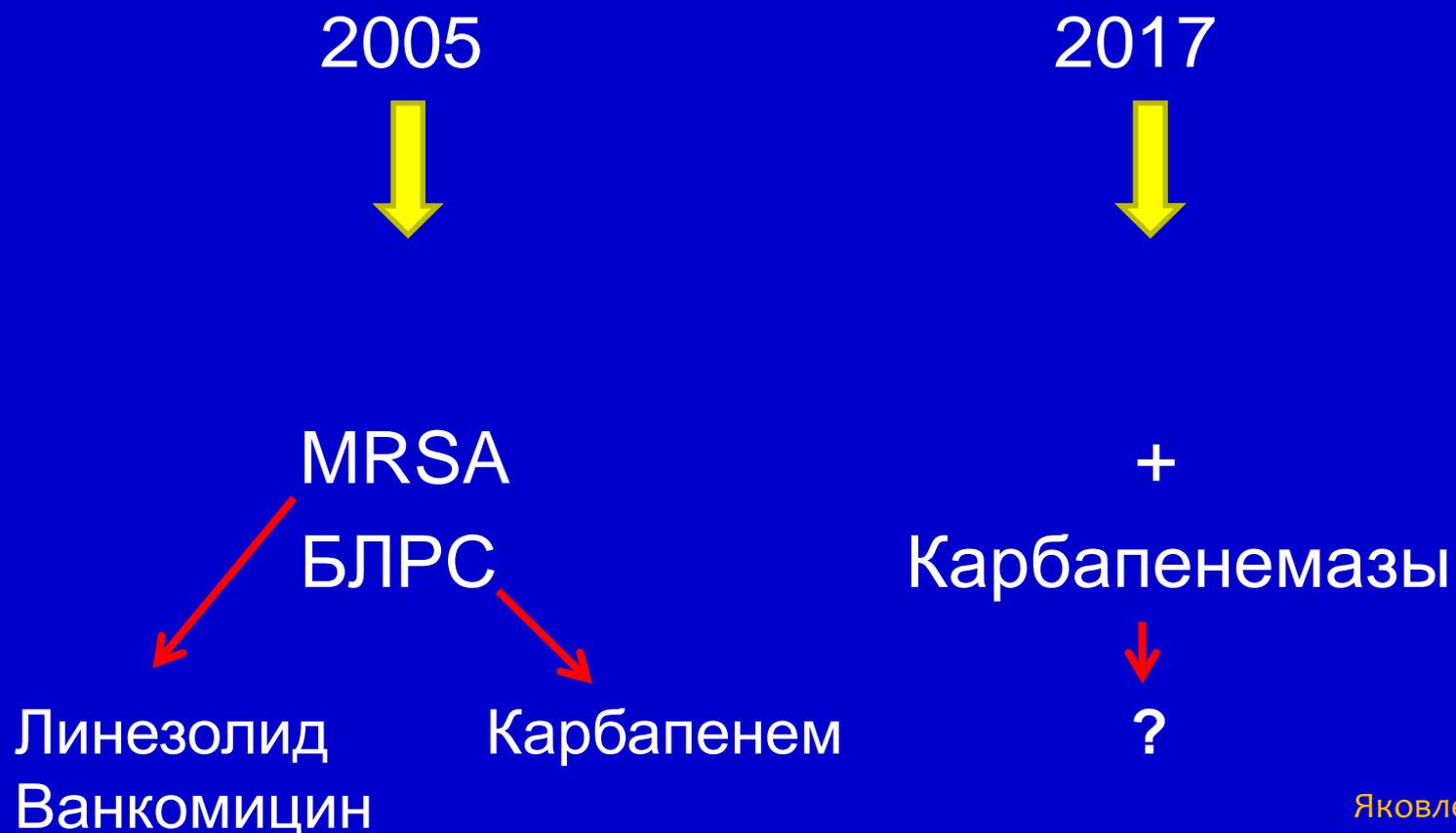
**Адекватная терапия должна быть  
начата в течение первого часа  
после постановки диагноза**

**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)



# Условия достижения адекватной АБТ нозокомиальных инфекций в ОРИТ – преодоление полирезистентности



# Стафилококковые инфекции

# Стафилококковые инфекции

(длительность АБТ при бактериемии 21-28 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

# Терапия MSSA бактериемии («S» оксациллин = «S» все бета-лактамы)

Антибиотик	OR смерти (95% ДИ)	P
Оксациллин/Цефазолин	Референсный	
Цефуроксим	1,98 (0,98-4,01)	0,058
Цефтриаксон/Цефотаксим	2,24 (1,23-4,08)	0,008
Бета-лактамы + ингибитор	2,68 (1,23-5,85)	0,013

Цефалоспорины III и IV бета-лактамы – неадекватная терапия MSSA инфекций !

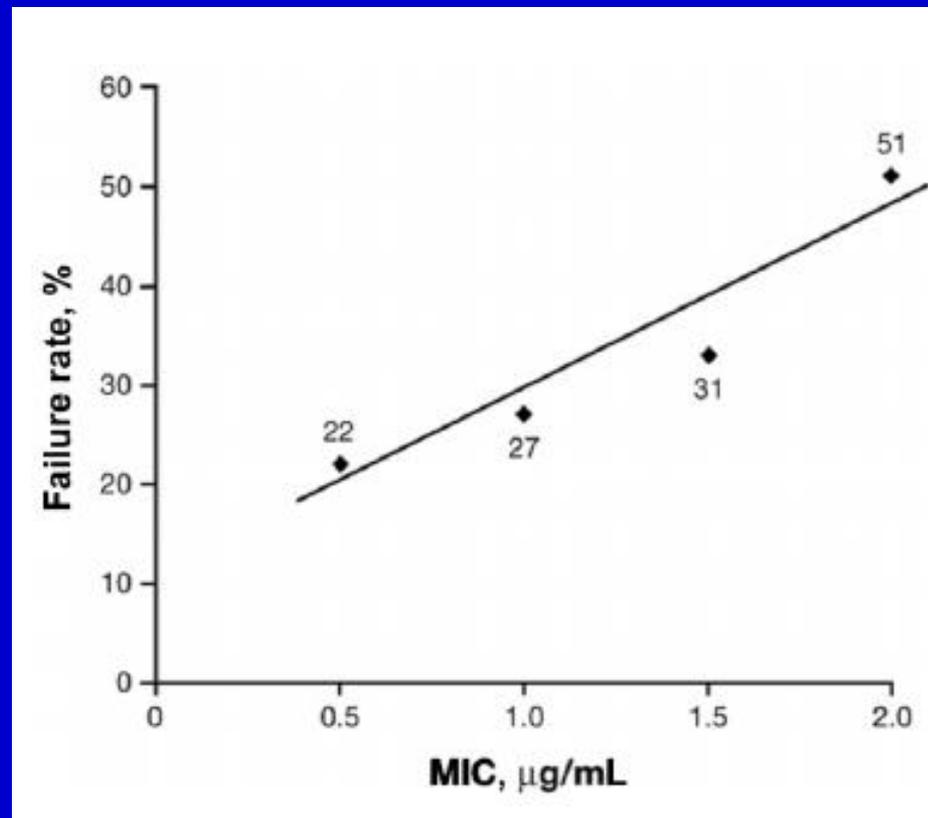
# Ванкомицин – субоптимальный антибиотик для лечения MRSA инфекций

Критерии чувствительности к ванкомицину

- EUCAST
  - чувствительные  $\leq 2$  мкг/мл
  - устойчивые  $> 2$  мкг/мл

Ванкомицином можно вылечить MRSA инфекции с МПК  $\leq 1$  мкг/мл

Для штаммов MRSA из гемокультуры следует определять МПК (Е-тест)



# 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
  - цефтаролин, линезолид, тедизолид, даптомицин, телаванцин

## Дополнительные факторы:

ОПН, ХПН – линезолид; цефтаролин 400 мг

Септический шок – цефтаролин; [линезолид]

Очаг + бактериемия – цефтаролин

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

## Сериновые бета-лактамазы



Класс А



KPC (Kpn)



Класс D



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

## Металло-бета-лактамазы



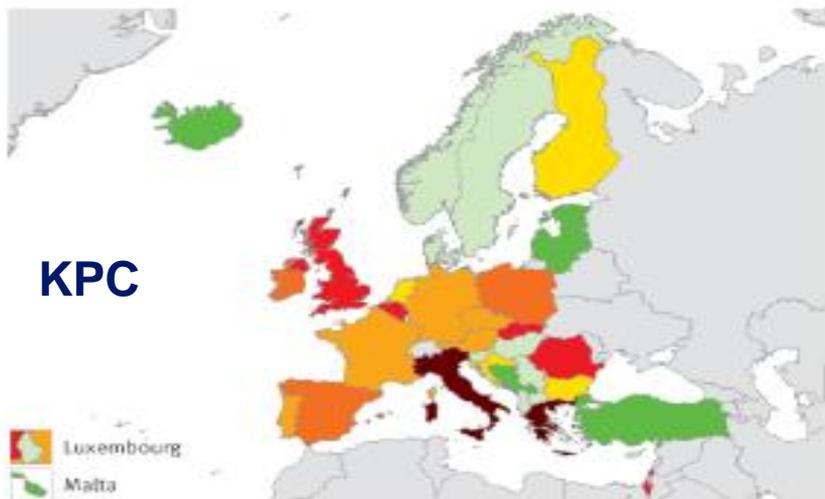
Класс B



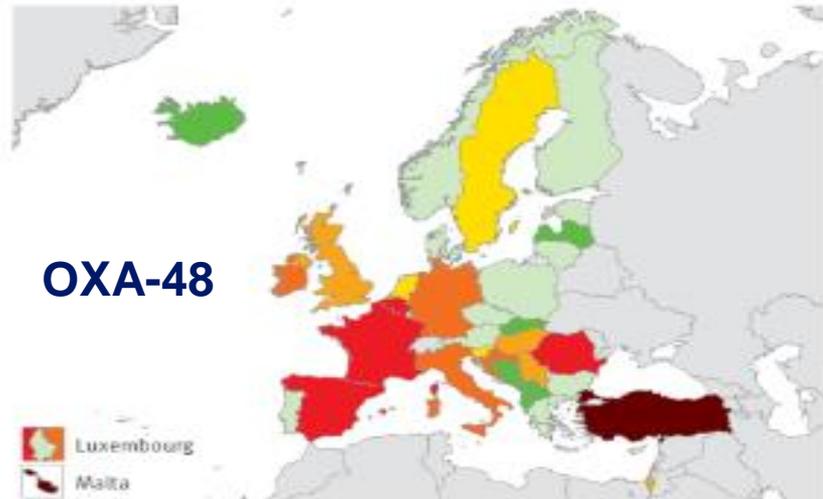
NDM-1 (Kpn, Ab)  
VIM-2, 4 (P.aer)

# Распространение основных карбапенемаз в Европе

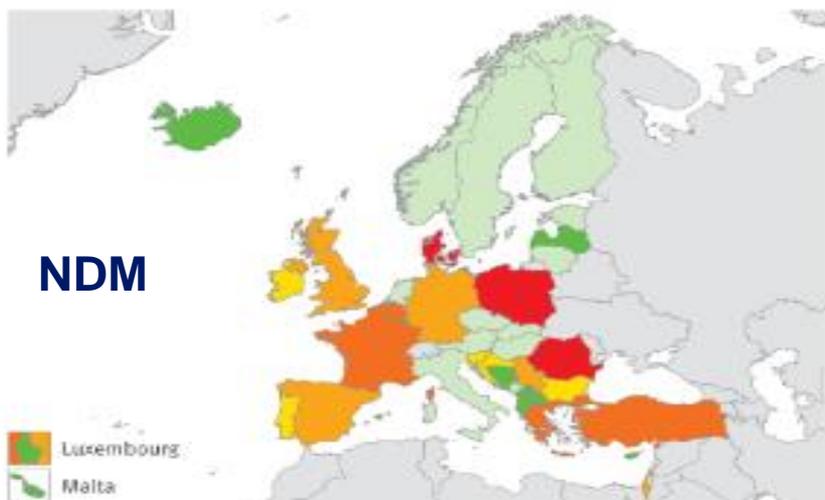
A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)



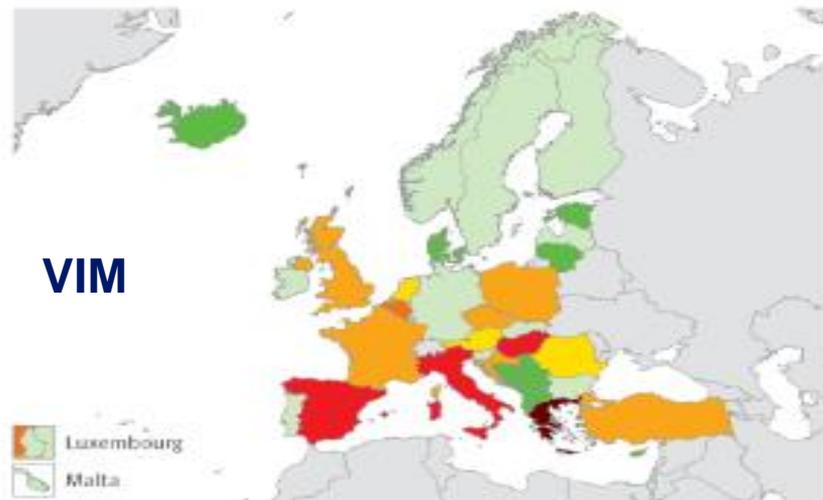
B. Oxacillinase-48 (OXA-48)



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



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



# Карбапенемазы в России, данные профессора С.В.Сидоренко, СПб, 2017

Город	Гены карбапенемаз	Вид бактерий	ST (сиквенс-тип)
Санкт-Петербург	NDM-тип	<i>K. pneumoniae</i>	ST340, ST101, ST395, ST11, ST147, ST292, ST48, ST258
		<i>E. coli</i>	НД*
		<i>A. nosocomialis</i>	НД
	КРС-2, -3	<i>K. pneumoniae</i>	ST258, ST307, ST395, ST273
	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	ST395, ST377
	NDM-тип+ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
	VIM-4	<i>E. cloacae</i>	НД
	ОХА-40-тип	<i>A. baumannii</i>	ST208, ST450, ST1100, ST 348, ST1167, ST944
ОХА-40-тип+ ОХА-23-тип	<i>A. baumannii</i>	ST 348	
Москва	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	ST147
	NDM-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
	NDM-тип+ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
	ОХА-40-тип	<i>A. baumannii</i>	НД
Курган	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
Вологда	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
Красноярск	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
Ижевск	NDM-тип	<i>P. mirabilis</i>	НД
	ОХА-40-тип+ ОХА-23-тип	<i>A. baumannii</i>	НД
Мурманск	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
Пермь	ОХА-40-тип+ ОХА-23-тип	<i>A. baumannii</i>	НД
Екатеринбург	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
Краснодар	ОХА-48-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД
		<i>S. marcescens</i>	НД
	NDM-тип	<i>K. pneumoniae</i>	НД

# 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 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

# Косвенные признаки карбапенемазы ОХА-48

Амоксициллин/клавуланат	R	
Цефотаксим	R	
Цефтриаксон	R	
Цефтазидим	R	
Цефепим	R	
Цефтазидим + клавуланат	S/r-R	
Эртапенем	R	} Признак!
Имипенем	S	
Меропенем	S	
Амикацин	R/s	
Гентамицин	R/s	
Ципрофлоксацин	R	
Тигециклин	S	
Полимиксин В	S	

# 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  $\leq 8$  мкг/мл

# Рекомендация

**Выделение карбапенем-резистентных  
энтеробактерий или ацинетобактерий –  
показание для комбинированной АБТ !**

# Возможности АБТ инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями

## Базовые антибиотики

Меропенем и дорипенем

Тигециклин

Полимиксин В

Полимиксин Е (колистин)

## АБП для комбинаций

Гентамицин и амикацин

Сульбактам + бета-лактам

Фосфомицин

Эртапенем

## Перспективы монотерапии ?

Цефтазидим/авибактам

# Активность ингибиторов бета-лактамаз

Класс бета-лактамаз	Цефалоспорины	Карбапенемы	Сультбактам 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

# 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 или меропенем +  
другой АБП

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

# Возможности повышения эффективности АБП сепсиса – детекция карбапенемаз

Детекция МБЛ – ЕДТА, ПЦР  
(NDM, VIM)

Сериновые карбапенемазы  
ОХА-48, КРС

Металло-карбапенемазы  
NDM, VIM

1. Карбапенем (МПК  $\leq 8$  мг/л) +  
Тигециклин +/- Ингибитор БЛ;

**2. Цефтазидим/авибактам**

Тигециклин  
+ Полимиксин В  
+/- АГ

# 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

# Цефтазидим/авибактам (Завицефта): позиционирование



# 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. При МПК меропенема  $\leq 8$  мкг/мл карбапенемы остаются антибиотиками 1-й линии комбинированной терапии инфекций, вызванных CRE
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.  
[www.antimicrob.ru](http://www.antimicrob.ru)

Яковлев С.В., 2017



# Внебольничный сепсис - факторы риска резистентных возбудителей (БЛРС)

1. Предшествующая антибактериальная терапия
  2. Госпитализация в течение 2-х и более дней в предшествующие 90 дней
  3. Перевод пациента из другого стационара
  4. Пребывание в домах длительного ухода (дом престарелых, инвалидов)
  5. 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

**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**

# Оптимизация дозирования антибиотиков у тяжелых пациентов

- Назначать максимально рекомендуемую дозу АБП
  - Увеличение дозы при клиренсе креатинина  $> 120$  мл/мин
- Увеличить Ст<sub>ах</sub> 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

# Новые антибиотики в XXI веке

Антибиотик	Год, FDA	Класс	Целевой микроб	Оптимизация ФК/ФД	Преодоление R
<b>Тигециклин (Тигацил)</b>	2005	Тетрациклины	CRE, Acinetobacter MDR	-	<b>ДА</b>
<b>Дорипенем (Дорипрекс)</b>	2007	Карбапенемы	Enterobacteriaceae, <i>P.aeruginosa</i>	+	-
<b>Телаванцин (Вибатив)</b>	2008	Гликопептид	MRSA	-	+/-
<b>Цефтаролин (Зинforo)</b>	2010	Цефалоспорин	MRSA	-	+/-
Далбаванцин (Ксидалба)	2014	Гликопептид	MRSA	+	-
Оритаванцин (Орбактив)	2014	Гликопептид	MRSA	+	-
<b>Тедизолид (Сивекстро)</b>	2014	Оксазолидинон	MRSA, VRE	+	+/-
Цефтолозан/тазобактам (Зербакса)	2015	Цефалоспорин/и ингибитор БЛ	<i>P.aeruginosa</i>	-	<b>ДА</b>
<b>Цефтазидим/авибактам (Завицефта)</b>	2016	Цефалоспорин/и ингибитор БЛ	CRE	-	<b>ДА</b>
Фидаксомицин (Дифицид)	2017	Макроциклический	<i>Clostridium difficile</i>	+	-



# ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 25 сентября 2017 г. № 2045-р

МОСКВА

1. Утвердить прилагаемую Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (далее - Стратегия).

2. Минздраву России совместно с заинтересованными федеральными органами исполнительной власти в 6-месячный срок представить в Правительство Российской Федерации план мероприятий по реализации Стратегии.

3. Рекомендовать органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации учитывать в своей деятельности положения Стратегии.

Председатель Правительства  
Российской Федерации

Д.Медведев

# Программа СКАТ в ЛПУ России

Яковлев

Сергей Владимирович

antimicrob@yandex.ru

