



Сеченовский Университет



ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА
ИМЕНИ С. С. ЮДИНА
СОЧУВСТВИЕ И СООТВЕТСТВИЕ

III съезд АААР

Санкт-Петербург, 5 сентября 2018 г.

Инфекционные осложнения в отделении интенсивной терапии: время смены парадигм

Яковлев С.В.

Сеченовский Университет

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов

Городская клиническая больница им. С.С.Юдина (№7) ДЗ Москвы

Декларация заинтересованности

Чтение лекций

Astellas, Bayer, bioMerieux, MSD, Pfizer

Экспертные консультации

Angelini, Astellas, MSD, Pfizer, Takeda, Р-Фарм, Alkemy Farma, Chiesi

Исследовательские гранты

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

Инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами

Внебольничные

(Community-acquired)

Связанные с оказанием медицинской помощи

(Healthcare-associated)

- **нозокомиальные инфекции**
- инфекции в домах длительного ухода
- инфекции у больных на гемодиализе
- инфекции у пациентов дневных стационаров поликлиник
- инфекции у медработников ЛПУ
- предшествующая антибиотикотерапия

ИСМП ≈ Антибиотикорезистентность

Цена, которую мы платим за резистентность

- ❑ Количество умирающих ежегодно по причине инфекций, вызванных полирезистентными бактериями:
 - ❑ **29 стран ЕС – 25000 ***
 - ❑ **США – 23000 ** (MRSA – 11285, EB ESBL – 1700, VRE – 1300)**

* ECDC/EMA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react. 2009. react. 2009.

** CDC Report: Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.

Россия

- ❑ Распространенность нозокомиальных инфекций в ЛПУ России
 - ❑ 7,6%
- ❑ Дополнительная летальность при нозокомиальных инфекциях
 - ❑ 13%
- ❑ Доля нозокомиальных инфекций, вызванных бактериями XDR и PDR
 - ❑ 5-7%
- ❑ Оценочное количество умерших пациентов в результате инфекций, вызванных XDR и PDR микробами
 - ❑ Около 25000 в год

Исследование ЭРГИНИ, 2013 г. [Антибиотики и химиотерапия, 2016, №5-6]

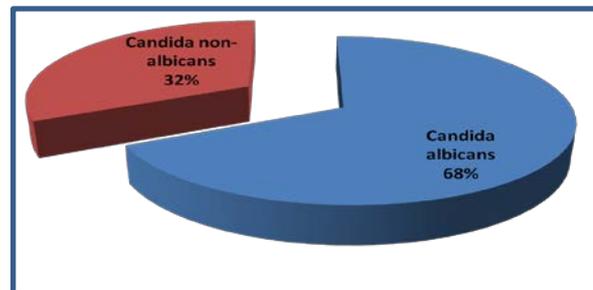
Локализация и этиология НИ в ОРИТ: исследование ЭРГИНИ

Локализация

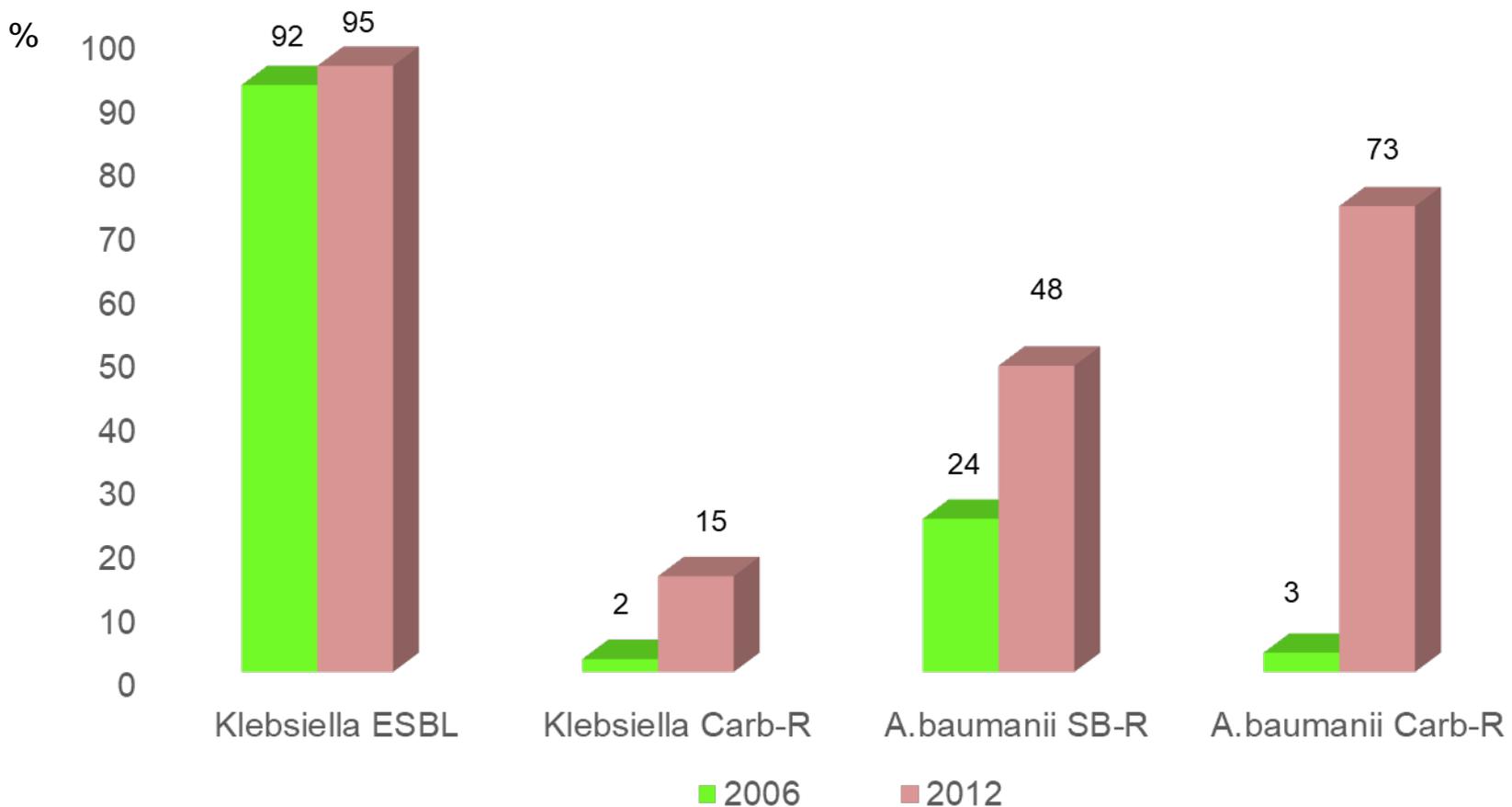
Нижние ДП	42.4%
МВП	19.0%
КиМТ	13.4%
Брюшная полость	11.4%
Ангиогенные	4.8%
Кости и суставы	3.1%
Верхние ДП	2.8%
ЦНС	2.1%
Кишечник (<i>C.difficile</i>)	1.0%

Возбудители

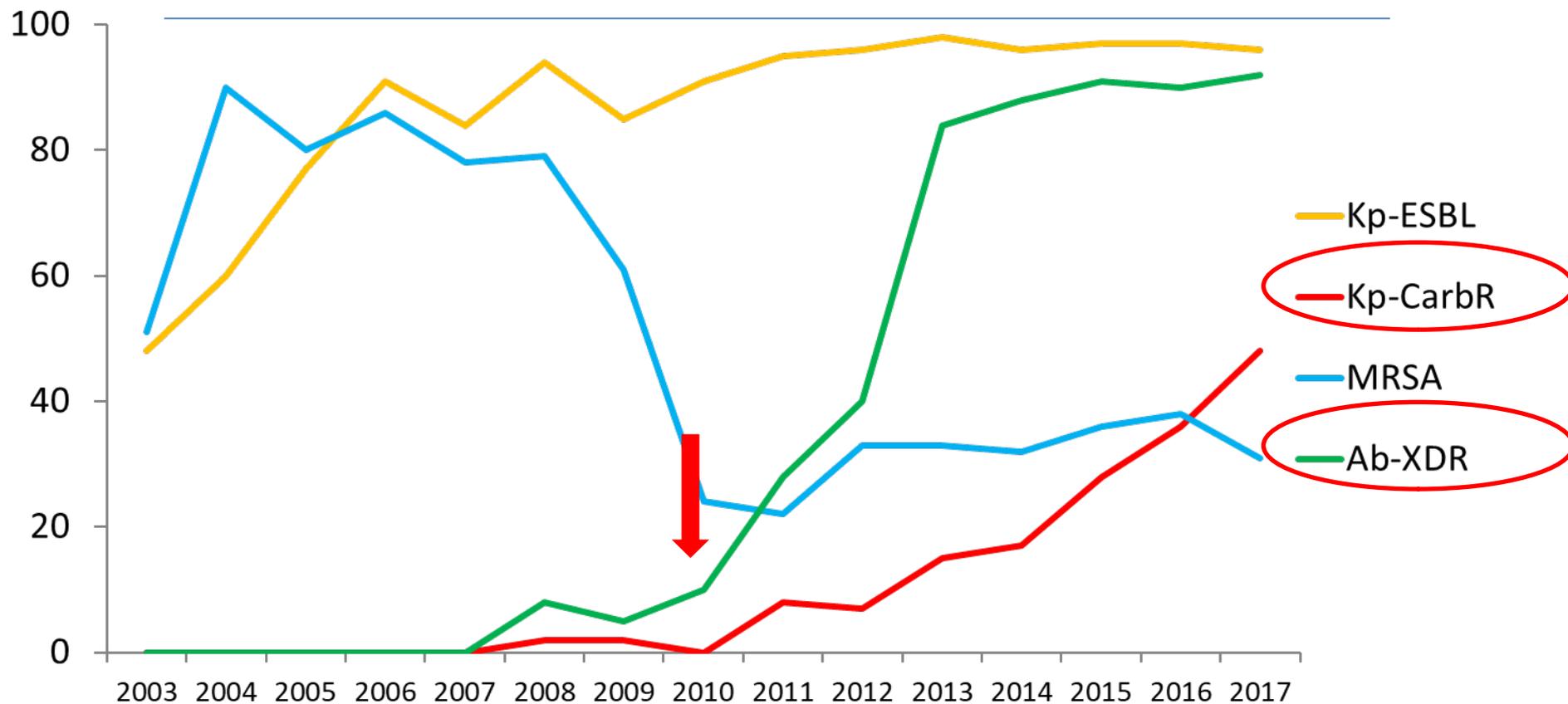
<i>Klebsiella</i> spp.	19.6%
<i>Escherichia coli</i>	12.2%
<i>Staphylococcus aureus</i>	11.3%
<i>Acinetobacter</i> spp.	10.9%
<i>Enterococcus faecalis</i>	7.4%
<i>P.aeruginosa</i>	7.1%
<i>Staphylococci</i> CN	5.1%
<i>Candida</i> spp.	8.4%



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



Ситуация с антибиотикорезистентностью в ОРИТ: Гемокультуры в ГКБ имени Юдина (№7) Москвы в 2003-2017 г.г. Общеввропейские тенденции



Kp – *Klebsiella pneumoniae*

Ab – *Acinetobacter baumannii*

XDR – R к имипенему, сульбактаму, ЦС, ФХ, АГ

Яковлев С.В., 2018, в печати

Инфекционные осложнения в ОРИТ: время смены парадигм

- Парадигма – это «признанные всеми научные достижения, которые в течение определенного времени дают научному сообществу модель постановки проблем и их решения» Т.Кун, 1977

В антимикробной терапии:

- Парадигма – это правила или традиции проведения антимикробной химиотерапии, принятые в настоящее время научным сообществом в качестве обязательных или незыблемых

Парадигма 1

- При проведении целенаправленной антибактериальной терапии можно назначить любой антибиотик, к которому микроб – возбудитель инфекции проявляет хорошую чувствительность (категория «S» или «Ч»); в качестве дополнительных факторов выбора антибиотика следует учитывать показатели безопасности

Пациент с ангиогенным сепсисом. Из крови в двух флаконах отмечен рост *Staphylococcus aureus* со следующим фенотипом чувствительности

Ампициллин	R
Ампициллин/сульбактам	S
Цефокситин	S
Оксациллин	S
Цефазолин	S
Цефтриаксон	S
Имипенем	S
Гентамицин	S
Эритромицин	S
Клиндамицин	S
Ципрофлоксацин	S
Ванкомицин	S
Линезолид	S

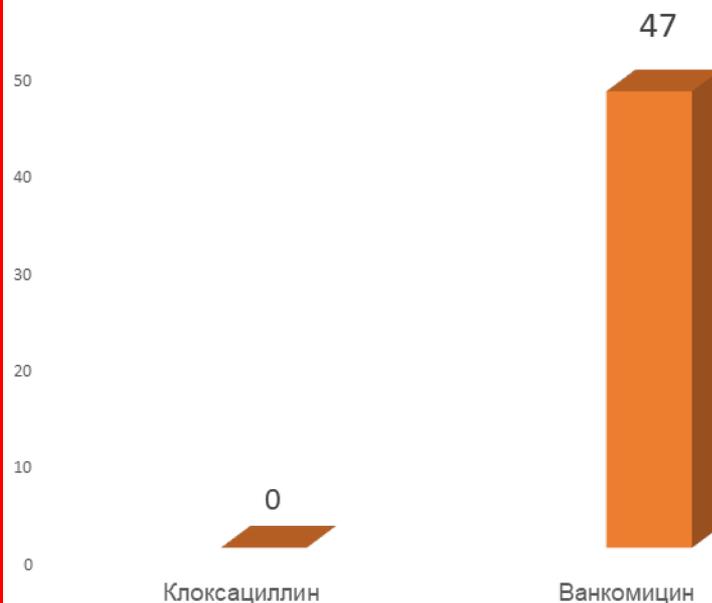
Какой антибиотик Вы назначите?

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

Paul M., et al., CMI, 2010

Летальность при терапии
клоксациллином и ванкомицином



Gonzales e.a., Clin Infect Dis 1999

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

Стафилококковые инфекции

(длительность АБТ при бактериемии 14-28 дней)

Staphylococcus aureus

Чувств. к оксациллину

MSSA



Оксациллин

Цефазолин

Клиндамицин

Левифлоксацин, моксифлоксацин

Карбапенем – макс. доза

Эффективность ниже:

Цеф III пок., ванкомицин,

Ципрофлоксацин, АМО/КК

Устойч. к оксациллину

MRSA



Ванкомицин

Даптомицин

Линезолид

Тедизолид

Телаванцин

Цефтаролин

Тигециклин

Стафилококковые инфекции

(длительность АБТ при бактериемии 14-28 дней)

Staphylococcus aureus

Чувств. к оксациллину

MSSA



Оксациллин

Цефазолин

Клиндамицин

Левифлоксацин, моксифлоксацин

Карбапенем – макс. доза

Эффективность ниже:

Цеф III пок., ванкомицин,

Ципрофлоксацин, АМО/КК

Устойч. к оксациллину

MRSA



Ванкомицин

Даптомицин

Линезолид

Тедизолид

Телаванцин

Цефтаролин

Тигециклин

Ванкомицин – субоптимальный антибиотик для лечения MRSA инфекций

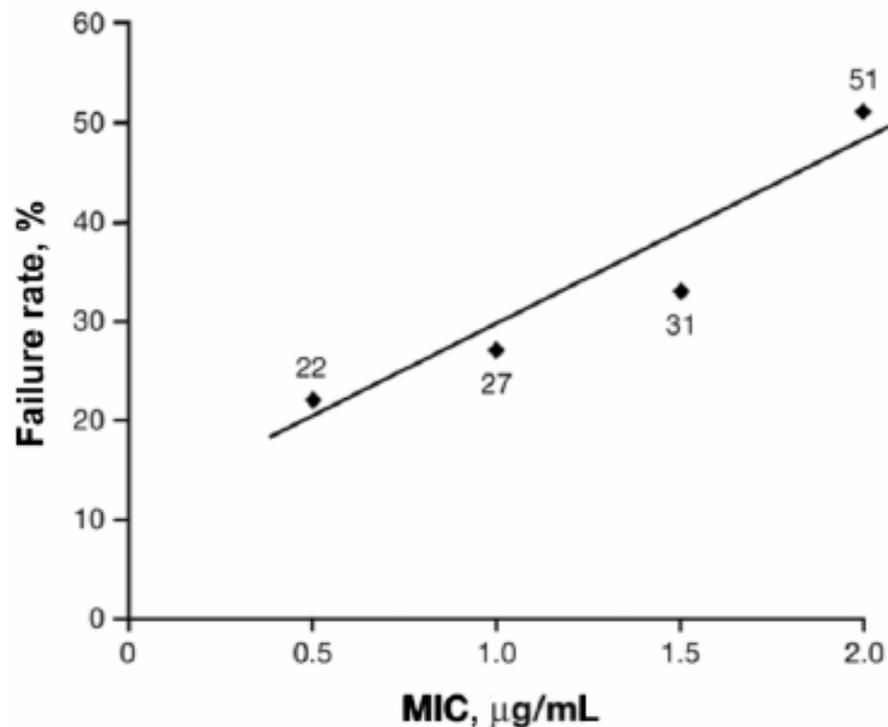
Критерии чувствительности к ванкомицину

- 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 (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
 - даптомицин, цефтаролин, линезолид, тедизолид, телаванцин

Дополнительные факторы:

ОПН, ХПН – линезолид, тедизолид; цефтаролин 400 мг

Септический шок – цефтаролин, даптомицин

Очаг + бактериемия – даптомицин, цефтаролин

Пенетрация в ЦНС – линезолид

Резюме по инфекциям *S.aureus*

- Не все антибиотики одинаково эффективны против MSSA
- При чувствительности к оксациллину/цефокситину лечение MSSA сепсиса проводить оксациллином или цефазолином; минимальная длительность терапии 14 дней
- При выделении MRSA из гемокультуры определять количественную чувствительность к ванкомицину (МПК)
- При МПК ванкомицина > 1 мкг/мл ванкомицин не использовать
- Альтернативные анти-MRSA антибиотики назначать дифференцированно в зависимости от локализации первичного очага и тяжести инфекции

Пациент с тяжелой внебольничной пневмонией. Из крови в двух флаконах отмечен рост *Streptococcus pneumoniae* со следующим фенотипом чувствительности

Пенициллин	R
Амоксициллин/клавуланат	R
Цефуроксим	R
Цефтриаксон	S
Цефотаксим	S
Цефтаролин	S
Эритромицин	R
Азитромицин	R
Клиндамицин	R
Левифлоксацин	S
Ванкомицин	S

Какой антибиотик Вы назначите?

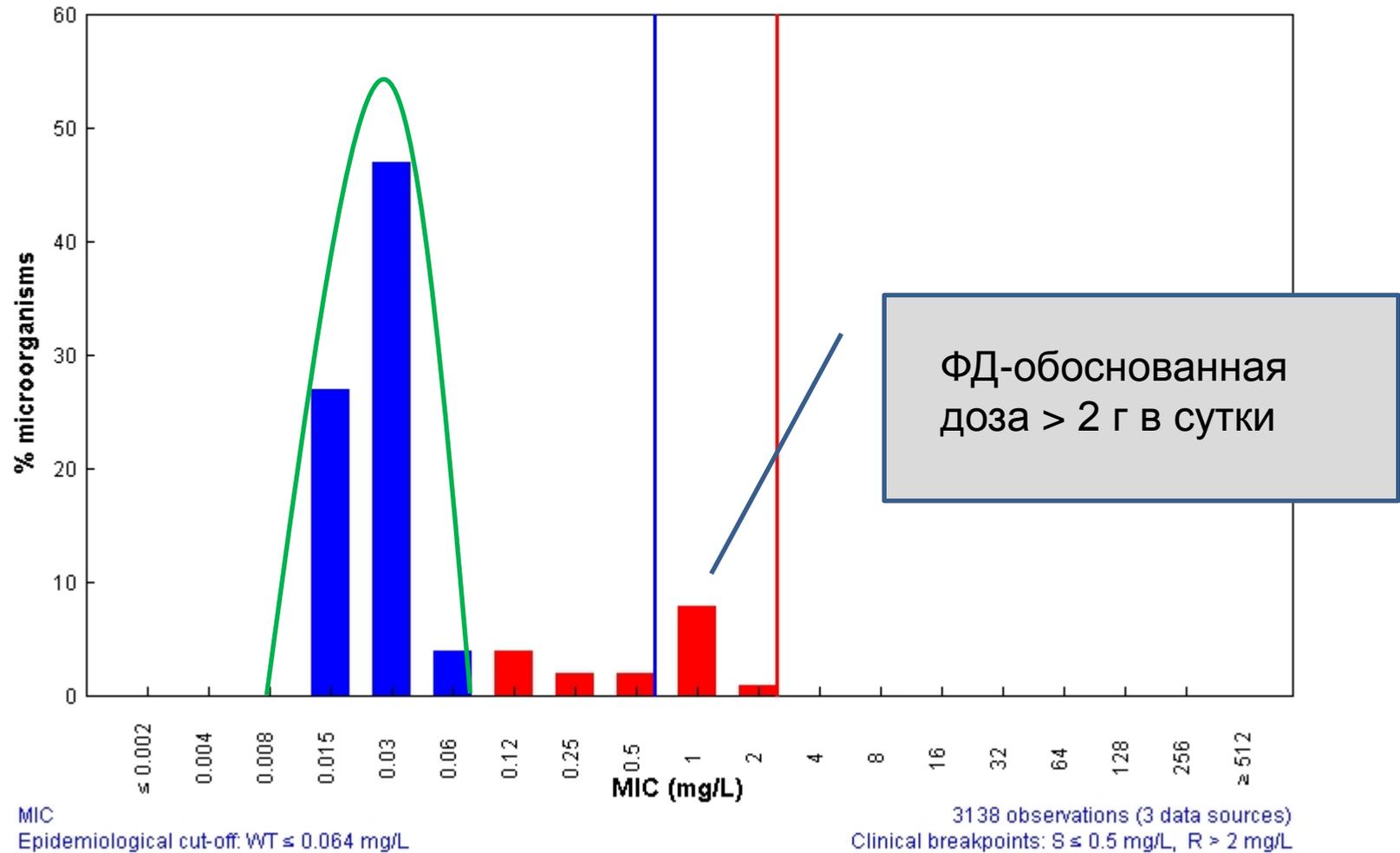
Антимикробная активность цефтаролина и цефтриаксона

Микроорганизмы	МПК ₉₀ , мкг/мл	
	<u>Цефтаролин</u>	<u>Цефтриаксон</u>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,015	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	≤0,015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,5	0,06
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,12

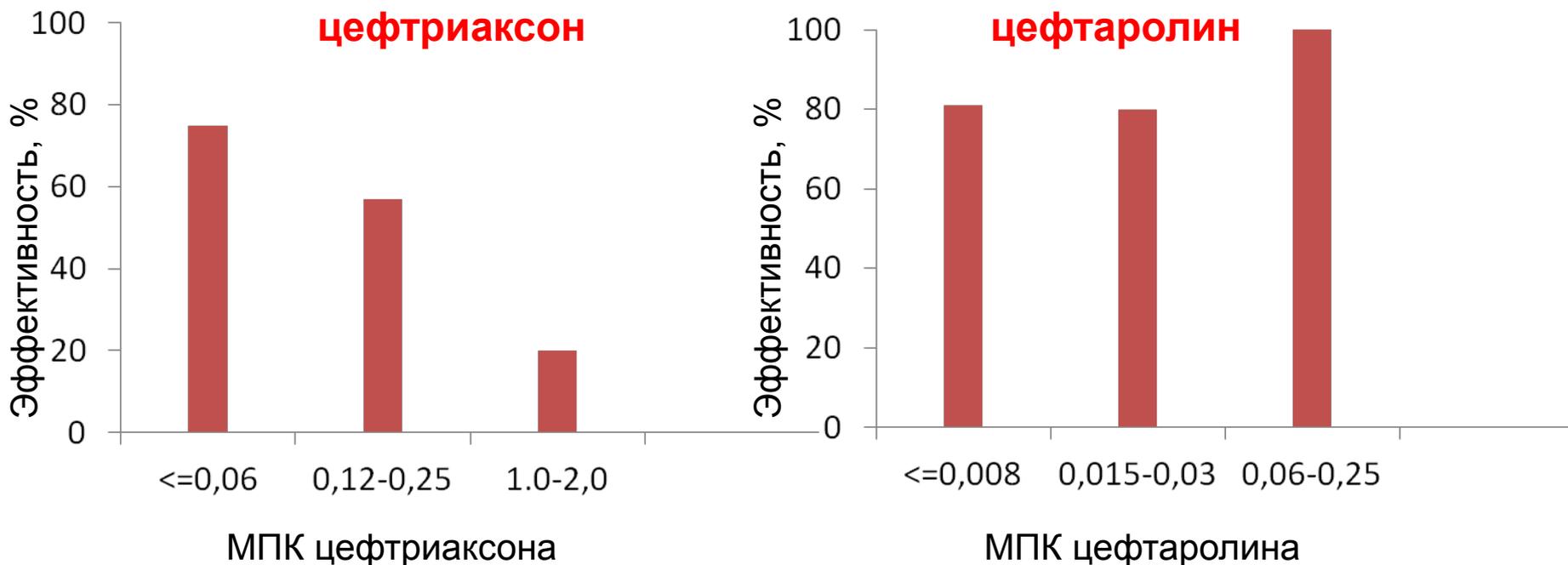
File TM, e.a. CID 2010;51(12):1395-405

Ceftriaxone / Streptococcus pneumoniae
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-06-26

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



Клиническая эффективность цефтриаксона и цефтаролина при пневмококковой пневмонии в зависимости от МПК

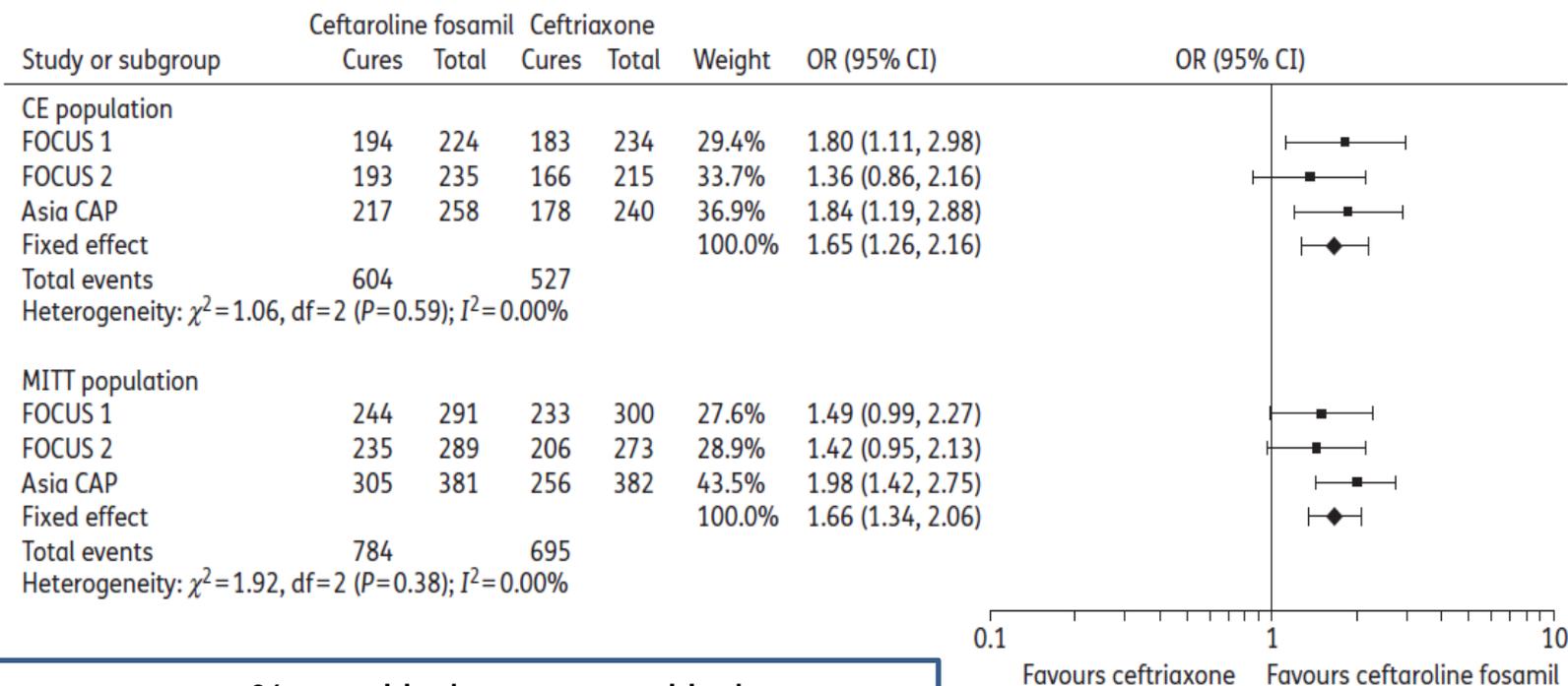


Данные из исследований FOCUS I & FOCUS II

Shorr AF, e.a. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;75:298-303

Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia: individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials

Maria Taboada^{1*}, David Melnick^{2†}, Joseph P. Iaconis³, Fang Sun⁴, Nan Shan Zhong⁵, Thomas M. File^{6,7}, Lily Llorens^{8‡}, H. David Friedland^{8§} and David Wilson¹



<u>Эффективность, %</u>	<u>Цефтаролин</u>	<u>Цефтриаксон</u>
<i>S.pneumoniae</i>	85,9	73,0
<i>S.aureus</i>	75,9	54,8
<i>K.pneumoniae</i>	88,9	78,6

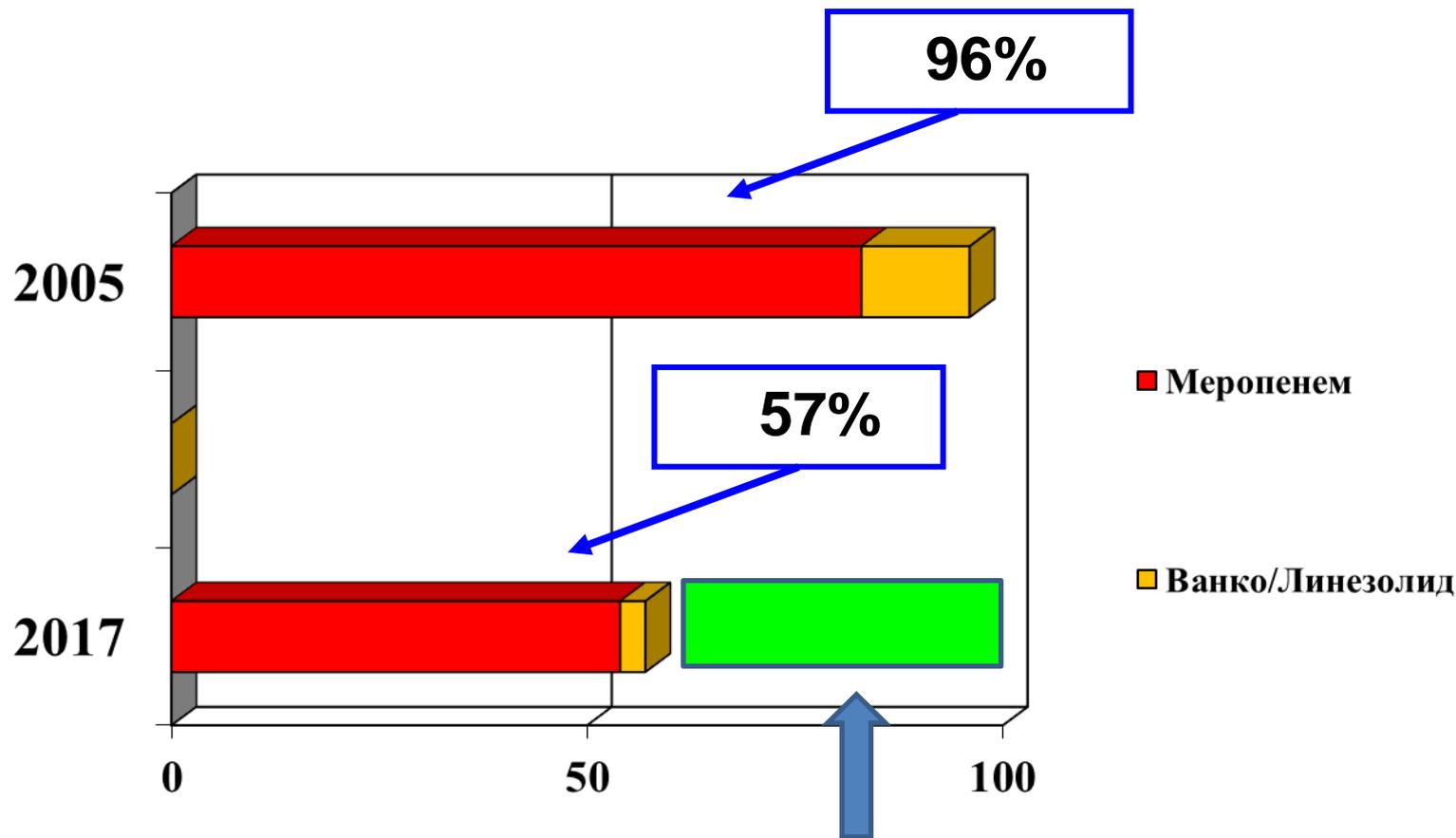
Резюме по инвазивным пневмококковым инфекциям

- Не все антибиотики, к которым отмечена чувствительность *in vitro* *S.pneumoniae*, одинаково клинически эффективны при лечении инвазивных пневмококковых инфекциях с бактериемией
- Более надежная эрадикация и клинический эффект наблюдаются при применении антибиотиков с более высокой природной активностью против *S.pneumoniae*
- Микробиологические критерии чувствительности *S.pneu* к антибиотикам требуют пересмотра в соответствии с ФД и клиническими данными

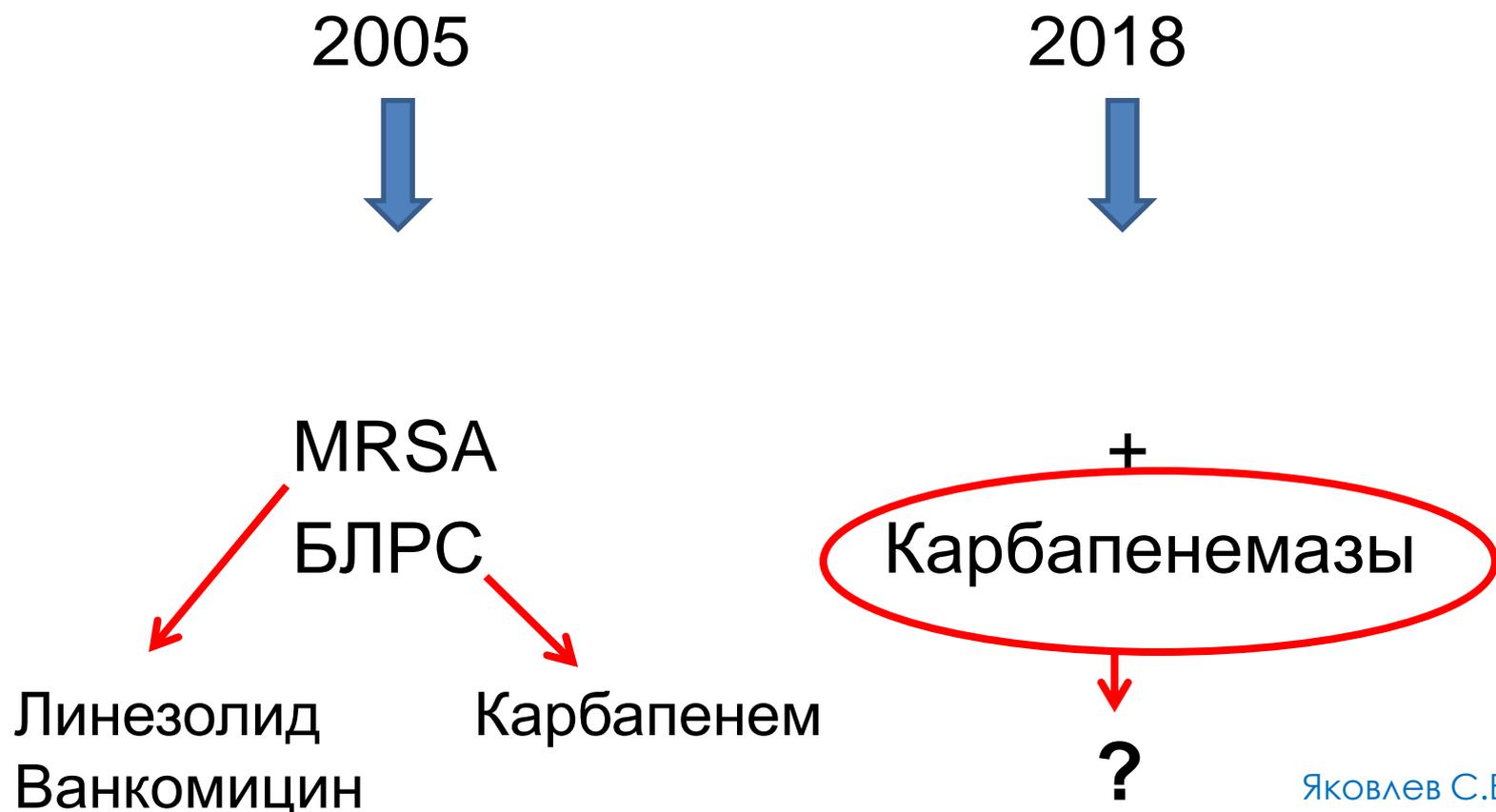
Парадигма 2

- У пациентов с сепсисом рекомендован деэскалационный режим антибактериальной терапии: наиболее обосновано назначение на первом этапе терапии комбинации карбапенема и анти-MRSA антибиотика

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



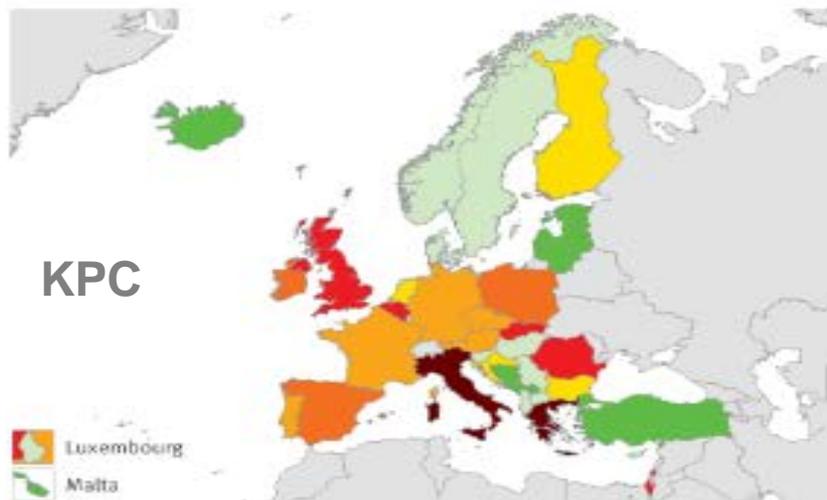
Проблемы устойчивости Enterobacterialis

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

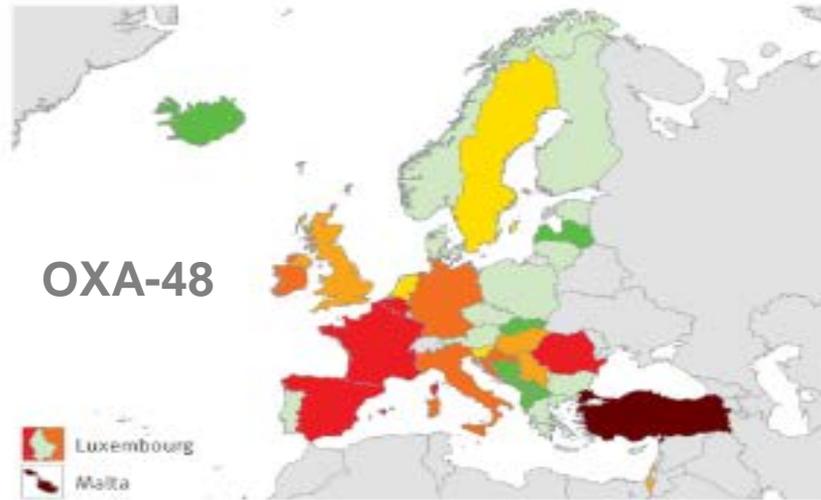
ESBL	}	цефалоспориназы	группа А
AmpC			группа С
KPC	}	карбапенемазы	группа А
VIM			группа В
NDM			группа В
OXA			группа D

Распространение основных карбапенемаз в Европе

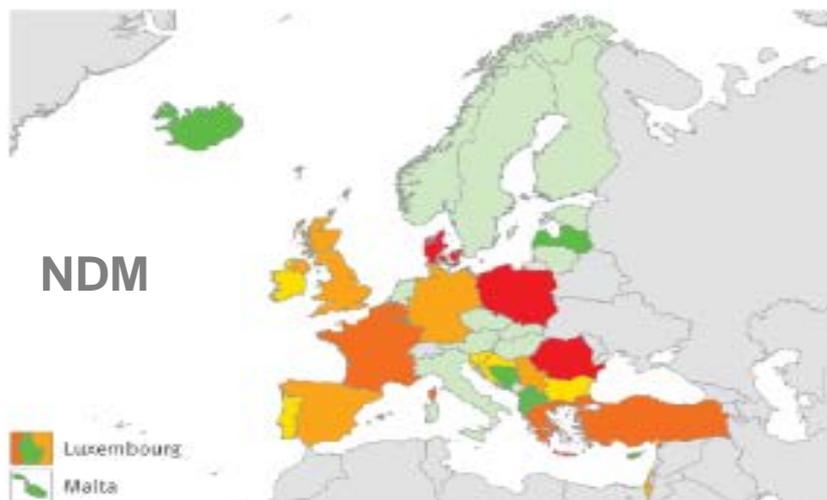
A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)



B. Oxacillinase-48 (OXA-48)



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



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

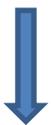


Карбапенемазы Грам(-) бактерий и возможности АБТ

Сериновые карбапенемазы



Класс А



KPC (Kpn)



Цефтазидим/авибактам

1. Меропенем + тигециклин
2. Цефтазидим/авибактам



Класс D



OXA-48 (Kpn)



OXA-23, 40 (Ab)



Тигециклин + полимиксин

Металло-карбапенемазы



Класс B



NDM-1 (Kpn, Ab)

VIM-2, 4 (P.aer)



Тигециклин + полимиксин +....?

Наиболее надежные режимы антибактериальной терапии

Активность ингибиторов бета-лактамаз

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

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

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

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
± АГ

Цефтазидим/авибактам

Не уточнено, или
NDM+ОХА-48

Цефтазидим/авибактам +/-
Азтреонам
или Тиге + ПМВ + другой АБП

Металло-карбапенемазы
NDM, VIM

Тигециклин + ПМВ +/-
Фосфомицин или АГ

Заключение

- Смена парадигмы происходит во время «научных революций». Т.Кун, 1977
- В XXI веке отмечено появление суперрезистентных микробов – возбудителей инфекции человека, устойчивых к большинству антибиотиков, и глобализация антибиотикорезистентности, что оказало серьезное влияние на эффективность АБТ
- Революционные изменения в антибиотикорезистентности определяют необходимость кардинальных изменений в парадигмах антимикробной терапии