

УО «Белорусский государственный медицинский
университет»

Кафедра инфекционных болезней

**Критерии назначения адекватной
эмпирической и этиотропной
антибактериальной терапии пациентам с
резистентными формами ВБИ**

Н.В.Соловей, асс. кафедры

Ю.Л.Горбич, к.м.н., доц. кафедры

И.А.Карпов, д.м.н., проф., зав. кафедры

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и
микробиологии

24.04.2014

Риск смерти при тяжелой инфекции

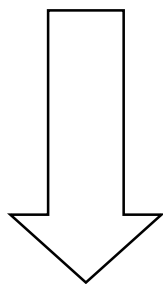
Позднее назначение АБТ
Неадекватный выбор АБП
Неправильный режим дозирования

Своевременное назначение АБТ
Адекватный выбор АБП
Неправильный режим дозирования

Своевременное назначение АБТ
Адекватный выбор АБП
Правильный (с ФК/ФД позиций) режим дозирования

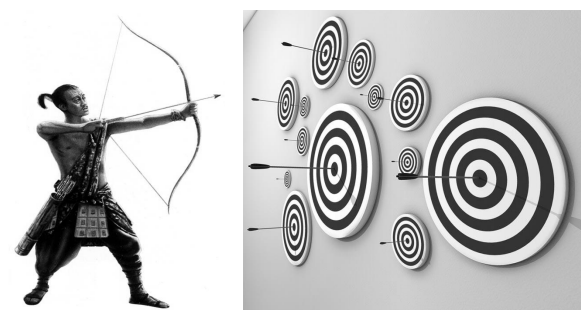
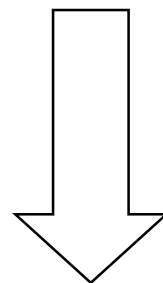
Своевременность, правильность и адекватность АБТ

Виды антибактериальной терапии



Эмпирическая

Применение АБП
до получения сведений
о возбудителе и его
чувствительности к
данным препаратам

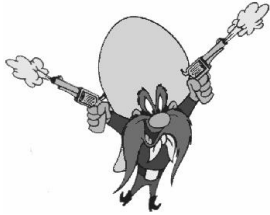


Этиотропная

Применение АБП
после получения сведений
о возбудителе и его
чувствительности к
данным препаратам

Эмпирическая АБТ

«Греческое слово эмпирическая означает не терапию, которая проводится наугад, а терапию, которая должна положить начало подавлению или уничтожению наиболее вероятных возбудителей (с предполагаемой на основе различных данных чувствительностью к АБ) при данном конкретном заболевании»



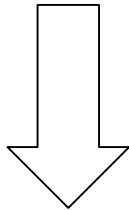
Этиотропная терапия

- «Золотой стандарт» антибиотикотерапии
- Ограничения:
 - для проведения микробиологических исследований требуется время !!!
 - трудно осуществима на амбулаторном уровне (но чаще это и не нужно)
 - не всегда возможно выделить возбудитель:
 - начало антибактериальной терапии до забора материала
 - неадекватный забор и доставка материала
 - трудно и долго культивируемый микроорганизм
 - ограниченная эффективность традиционных методов микробиологического исследования

В 75-90% клинических случаев мы назначаем антимикробный препарат эмпирически

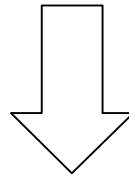
Классификация инфекций с ПОЗИЦИЙ КЛИНИЦИСТА

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ



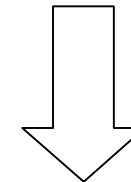
- ✓ развивается не ранее 48 ч от момента госпитализации
- ✓ более широкий спектр возбудителей
- ✓ полирезистентность возбудителей к АБ
- ✓ высокая летальность, часто развитие осложнений, длительные госпитализации

СВЯЗАННАЯ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ



- ✓ внебольничная по условиям возникновения
- ✓ внутрибольничная по сути: спектр возбудителей и уровень их устойчивости к АБ как при нозокомиальной инфекции
- ✓ высокая летальность, частые осложнения, длительные госпитализации

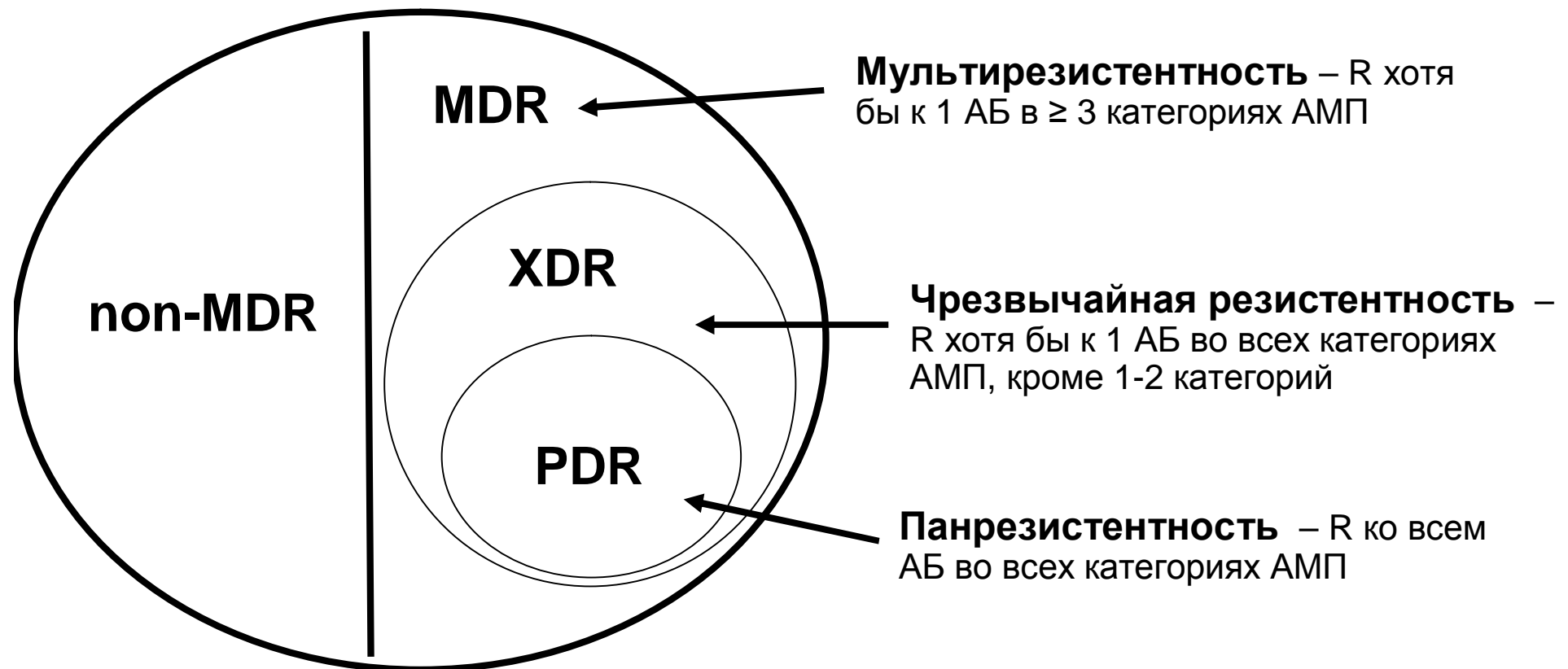
ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ



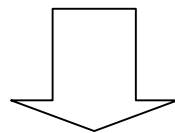
- ✓ развивается во внебольничных условиях или в первые 48 ч после госпитализации
- ✓ строго определенный спектр возбудителей
- ✓ нет сюрпризов с чувствительностью к антибиотикам

Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance

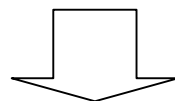
A.-P. Magiorakos¹, A. Srinivasan², R. B. Carey², Y. Carmeli³, M. E. Falagas^{4,5}, C. G. Giske⁶, S. Harbarth⁷, J. F. Hindler⁸, G. Kahlmeter⁹, B. Olsson-Liljequist¹⁰, D. L. Paterson¹¹, L. B. Rice¹², J. Stelling¹³, M. J. Struelens¹, A. Vatsopoulos¹⁴, J. T. Weber² and D. L. Monnet¹



**Множественная и чрезвычайная устойчивость
к антибиотикам**

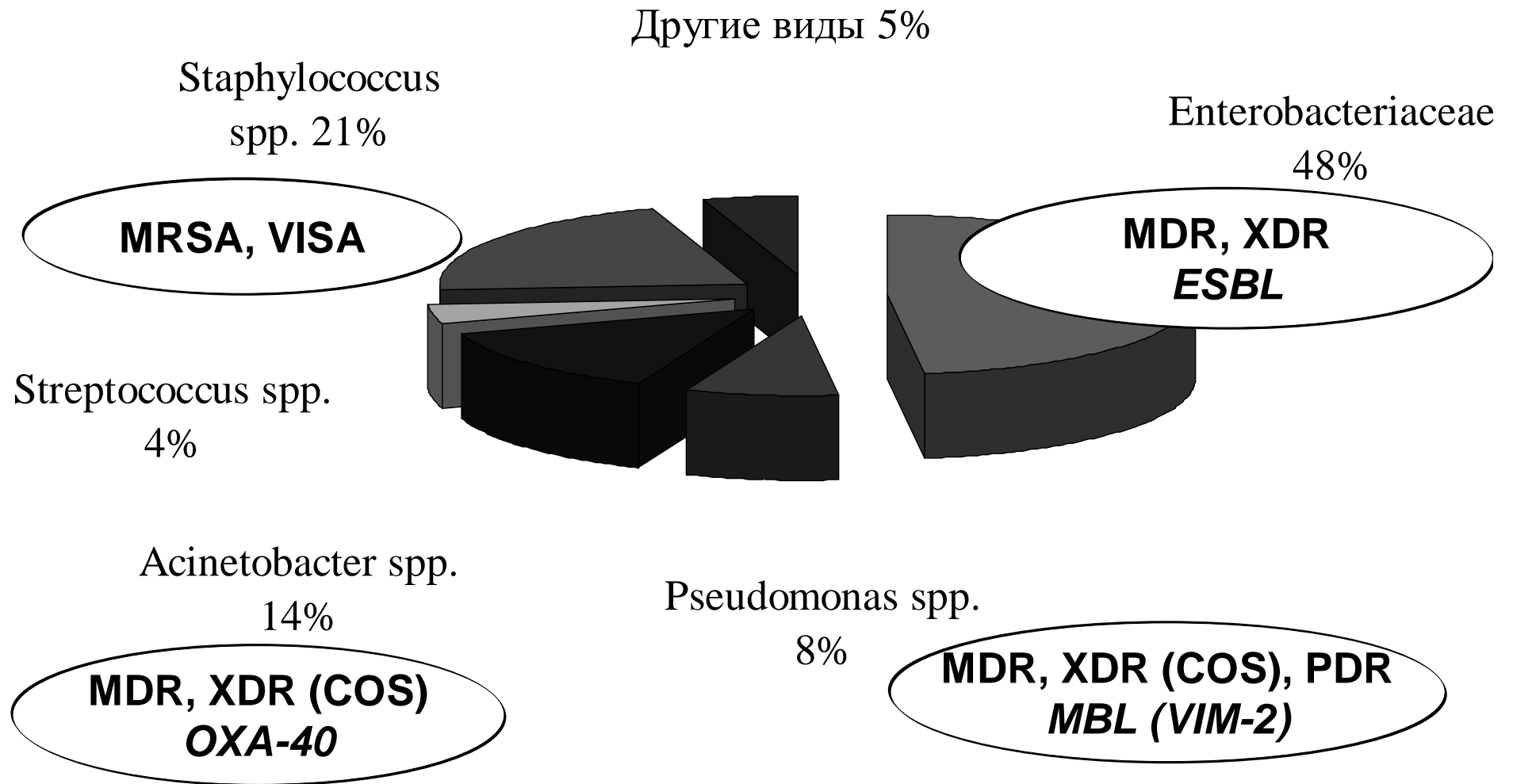


**Неадекватная антибактериальная
терапия (прежде всего эмпирическая!)**



1. Высокая летальность
2. Длительные госпитализации (в т.ч. в ОРИТ)
3. Большая частота осложнений
4. Необходимость в дополнительных высокотехнологичных лечебно-диагностических вмешательствах
5. Значимые экономические потери

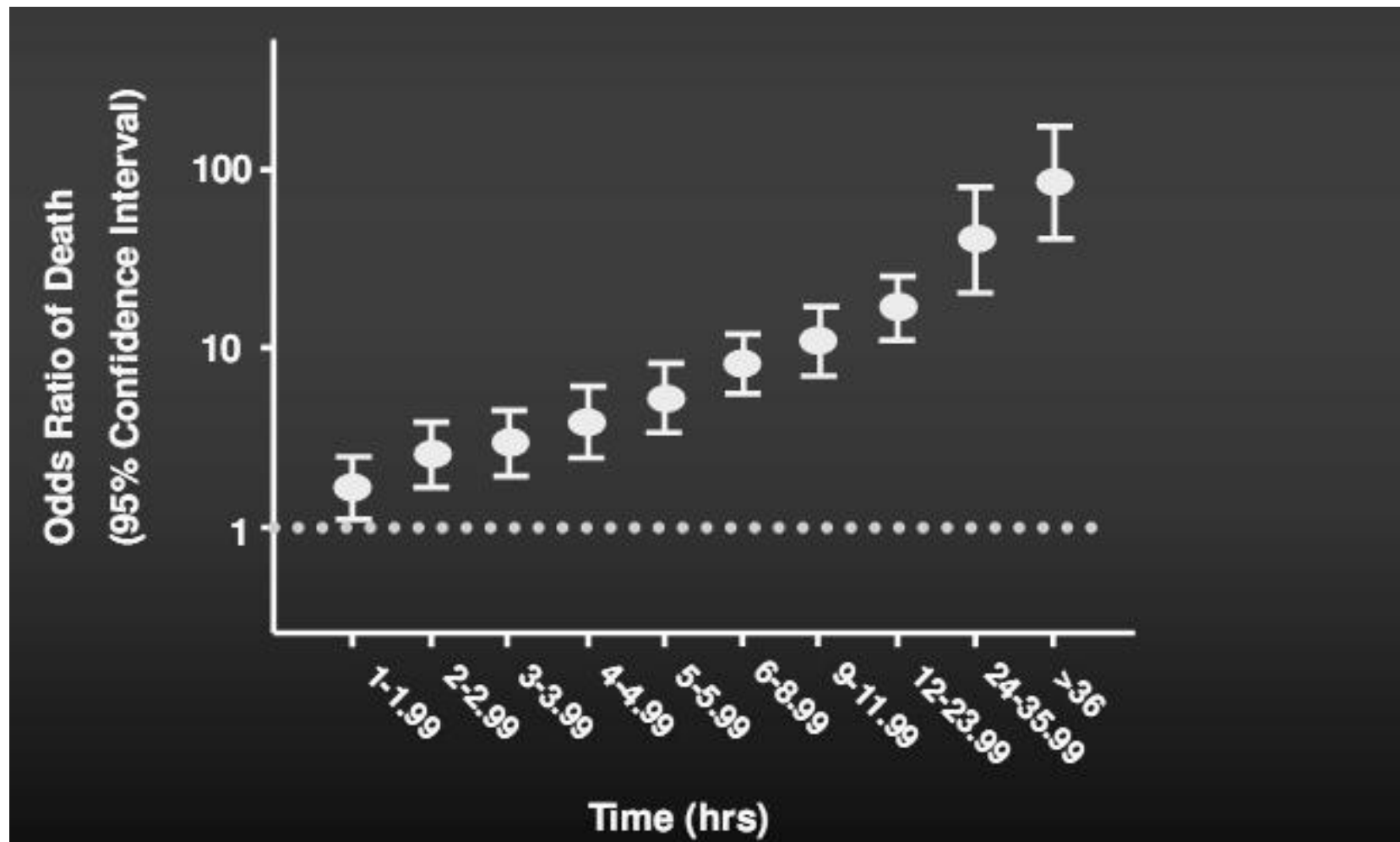
Удельный вес основных таксономических групп бактерий в этиологической структуре ГСИ



Критерии назначения адекватной
антибактериальной терапии тяжелых
полирезистентных нозокомиальных инфекций

- 1. Как можно более быстрое назначение АБТ,
особенно пациентам в критическом состоянии**

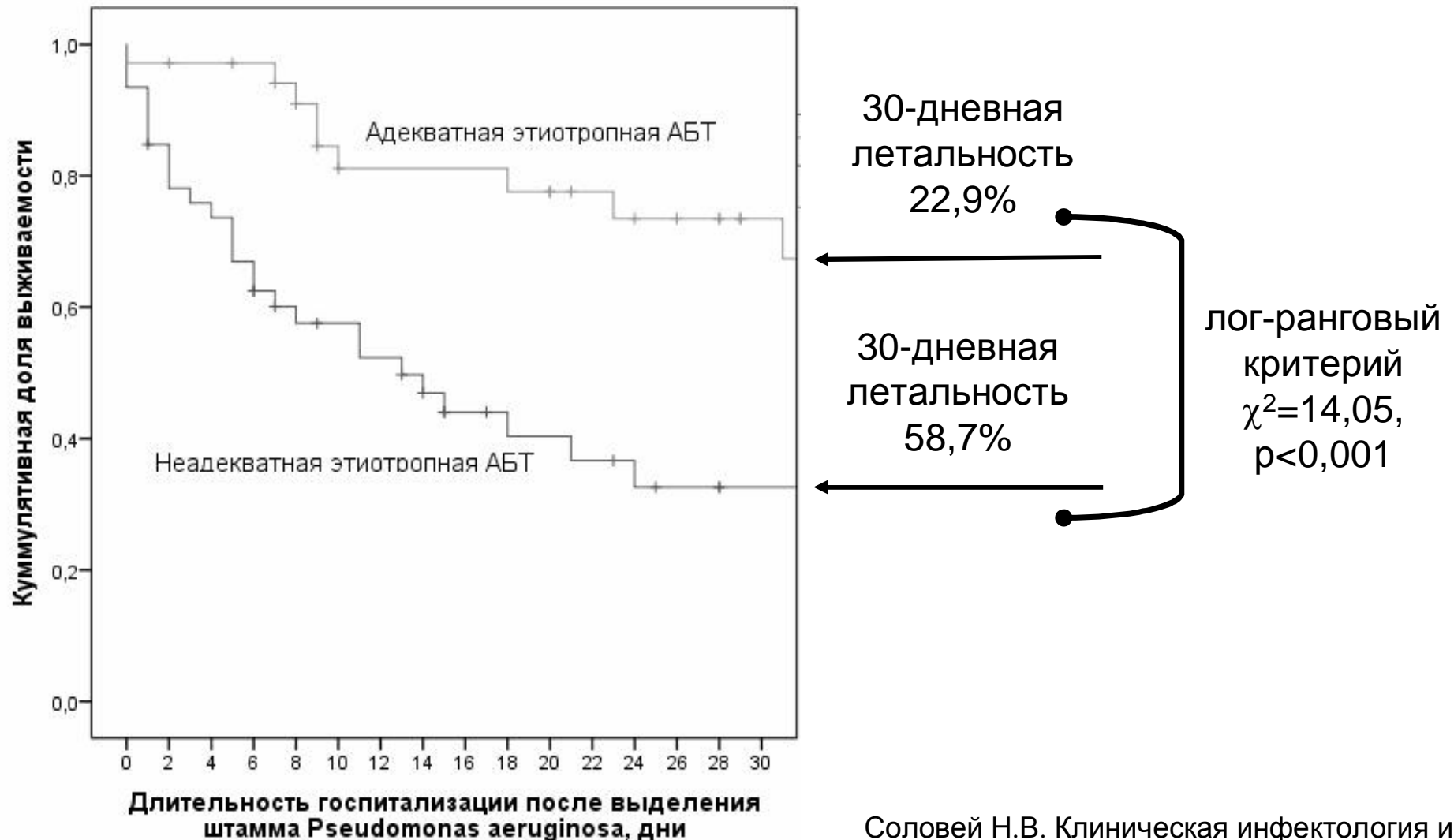
Увеличение риска летального исхода у септических пациентов с гипотензией в зависимости от времени инициации адекватной антимикробной терапии



Критерии назначения адекватной антибактериальной терапии тяжелых полирезистентных нозокомиальных инфекций

1. Как можно более быстрое назначение АБТ,
особенно пациентам в критическом состоянии
2. **Правильный выбор АБ (-ов),
демонстрирующего активность как *in vitro*, так
и *in vivo***

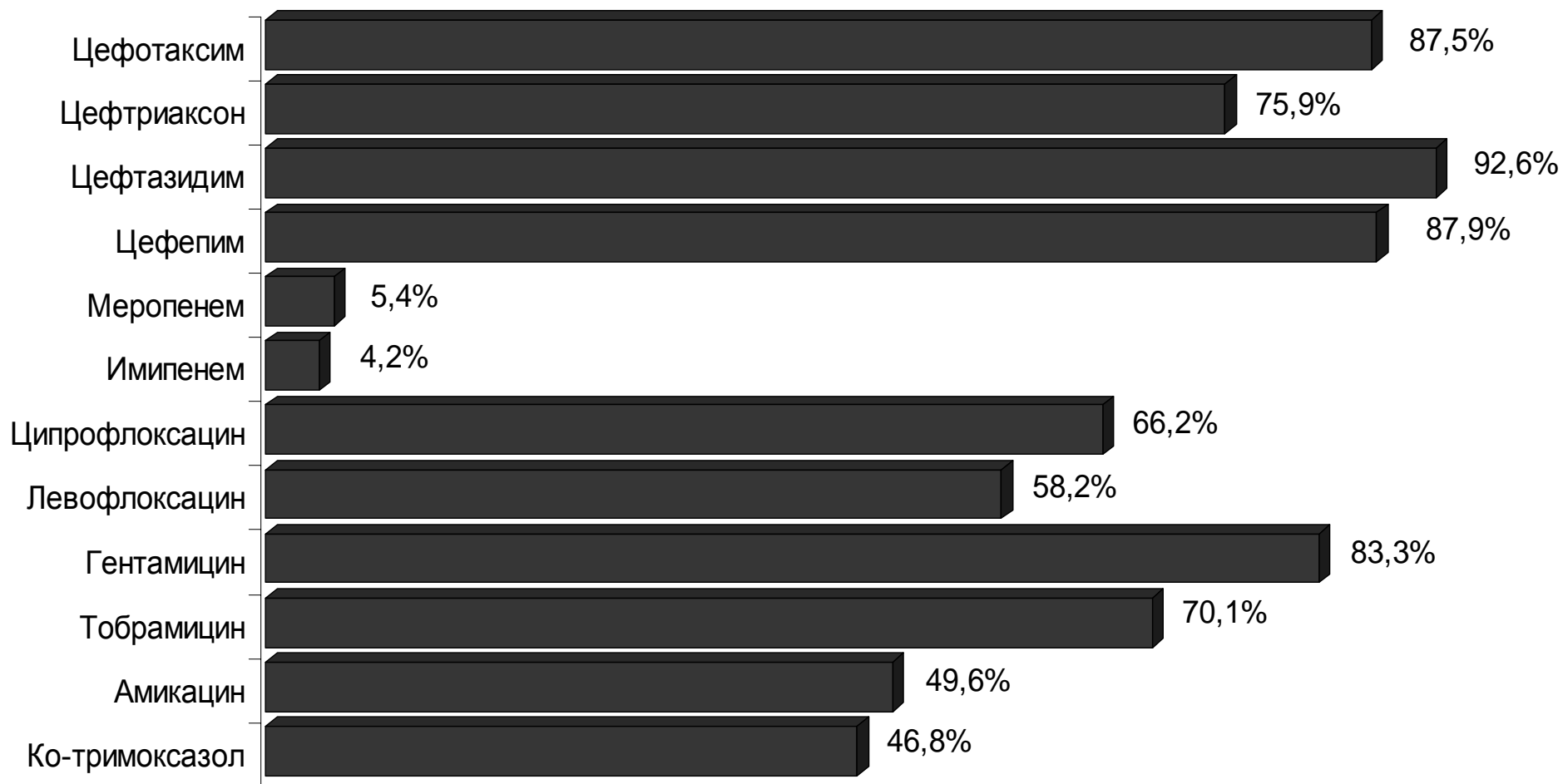
Влияние неадекватной антибактериальной терапии нозокомиальной синегнойной инфекции на 30-дневную летальность



Какие данные помогают выбрать адекватный антибиотик?

- Микробиологический мониторинг антибиотикорезистентности на различных уровнях (республиканский, региональный, локальный – базы данных WHONET и др.)

Нозокомиальные продуценты БЛРС: K.pneumoniae (2011-2012 г.г.)



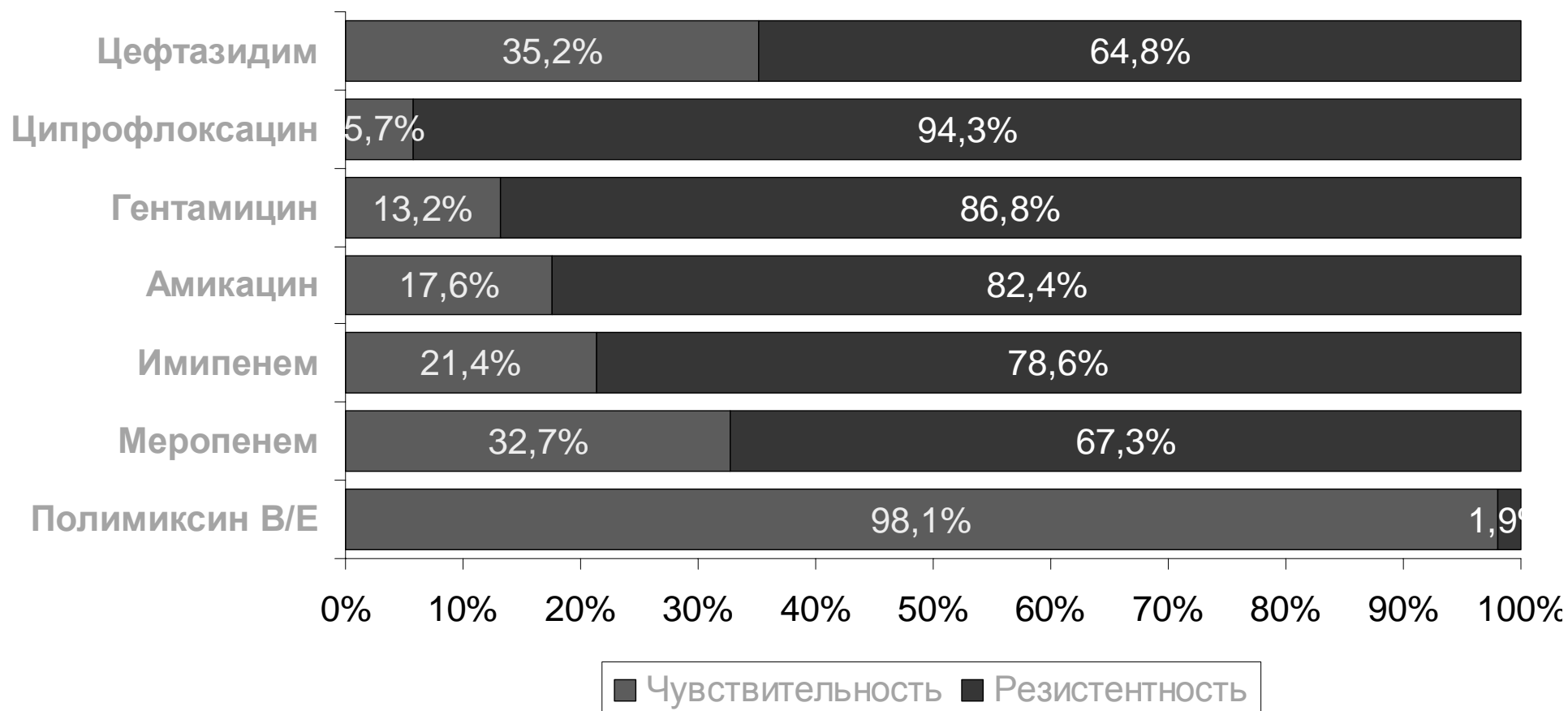
Н.Н.Левшина, микробиологическая лаборатория МГЦГЭ, г. Минск

Данные программы «WHONET»

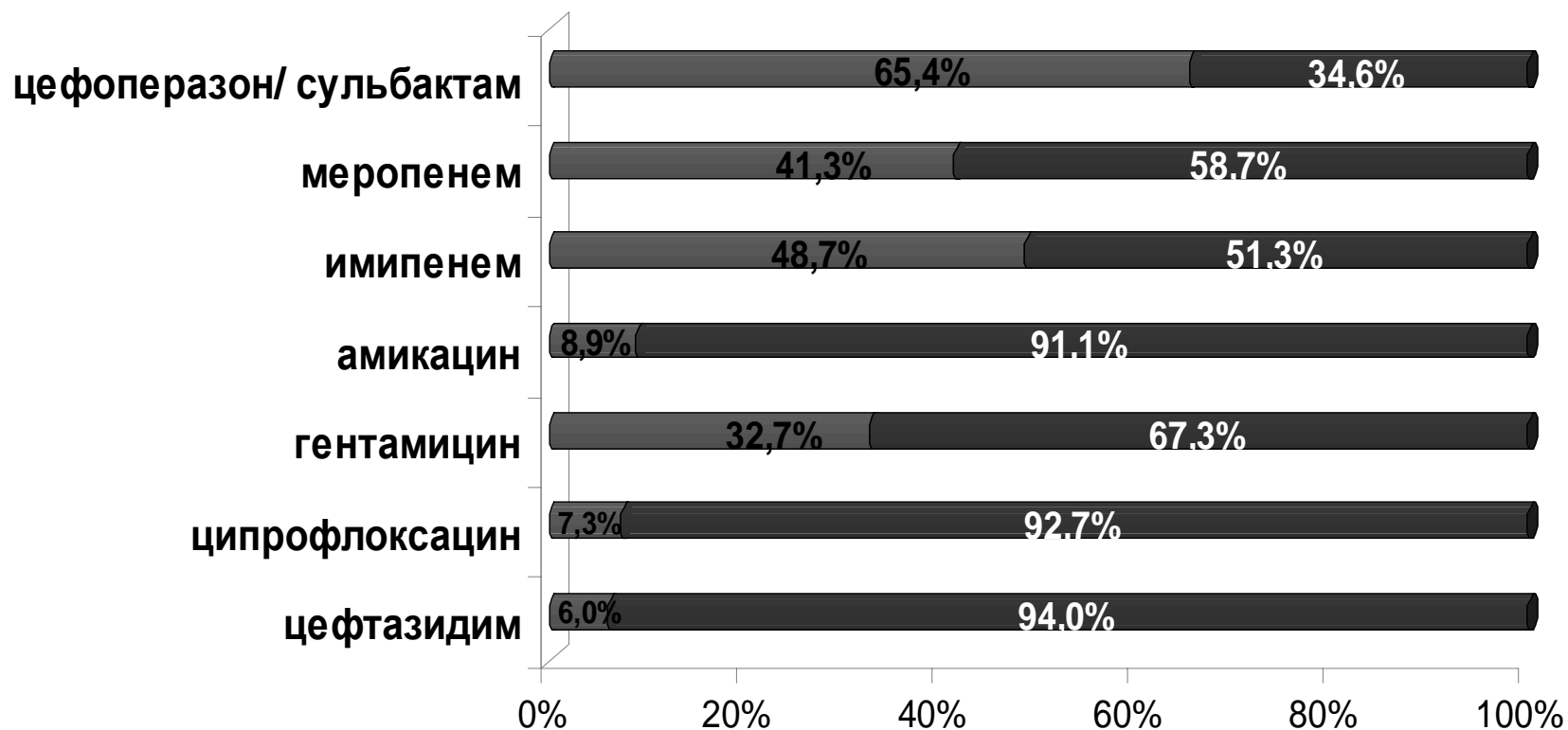
Какие данные помогают выбрать адекватный антибиотик?

- Микробиологический мониторинг антибиотикорезистентности на различных уровнях (республиканский, региональный, локальный – базы данных WHONET и др.)
- Данные мультицентровых исследований распространения ключевых патогенов и их устойчивости к антимикробным средствам

Чувствительность нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* к антибактериальным средствам в стационарах г. Минска (2011-2013 г.г.)



Резистентность нозокомиальных изолятов *A.baumannii* к АБП (2009-2011 г.г.)



■ чувствительность ■ резистентность

Какие данные помогают выбрать адекватный антибиотик?

- Микробиологический мониторинг антибиотикорезистентности на различных уровнях (республиканский, региональный, локальный – базы данных WHONET и др.)
- Данные мультицентровых исследований распространения ключевых патогенов и их устойчивости к антимикробным средствам
- Выявление факторов риска инфицирования множественно- и чрезвычайно устойчивыми штаммами патогенов (стратификация риска)

Распределение фенотипов антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* (n=159)

	CAZ	CIP	GEN	AMK	IMI	MEM	POL	Удельный вес, %
1	P	P	P	P	P	P	Ч	40,2%
2	Ч	P	P	P	P	P	Ч	13,8%
3	P	P	P	P	Ч	Ч	Ч	7,5%
4	Ч	P	P	P	Ч	Ч	Ч	6,3%
5	P	P	P	P	P	Ч	Ч	4,4%
6	P	P	Ч	P	P	P	Ч	3,1%
7	P	P	P	Ч	P	P	Ч	2,5%
8	Ч	P	P	P	P	Ч	Ч	2,5%
9	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	2,5%
10	P	P	P	P	P	P	P	1,9%
Другие фенотипы антибиотикорезистентности (14 фенотипов)								15,2%

CAZ – цефтазидим; CIP – ципрофлоксацин; GEN – гентамицин; AMK – амикацин; IMI – имипенем;
MEM – меропенем; POL – полимиксины В/Е

Влияние неадекватной антибактериальной терапии нозокомиальной синегнойной инфекции на 30-дневную летальность



Потенциальные факторы риска инфицирования нозокомиальными XDR штаммами *P.aeruginosa*

- Пребывание в ОРИТ
- Предшествующие госпитализации
- Предшествующая антибактериальная терапия
- Перевод из другой больничной организации здравоохранения
- Повторное выделение *P.aeruginosa* в текущую госпитализацию

Сопутствующие заболевания и состояния:

- сахарный диабет
- гемобластоз
- нейтропения
- злокачественная солидная опухоль
- терминальная ХПН / гемодиализ
- застойная ХСН
- тяжелая ЧМТ или острый период ОНМК
- кома (ШКГ <9)
- хроническое злоупотребление алкоголя
- анемия (Hb < 100 г/л)
- трансплантация внутренних органов

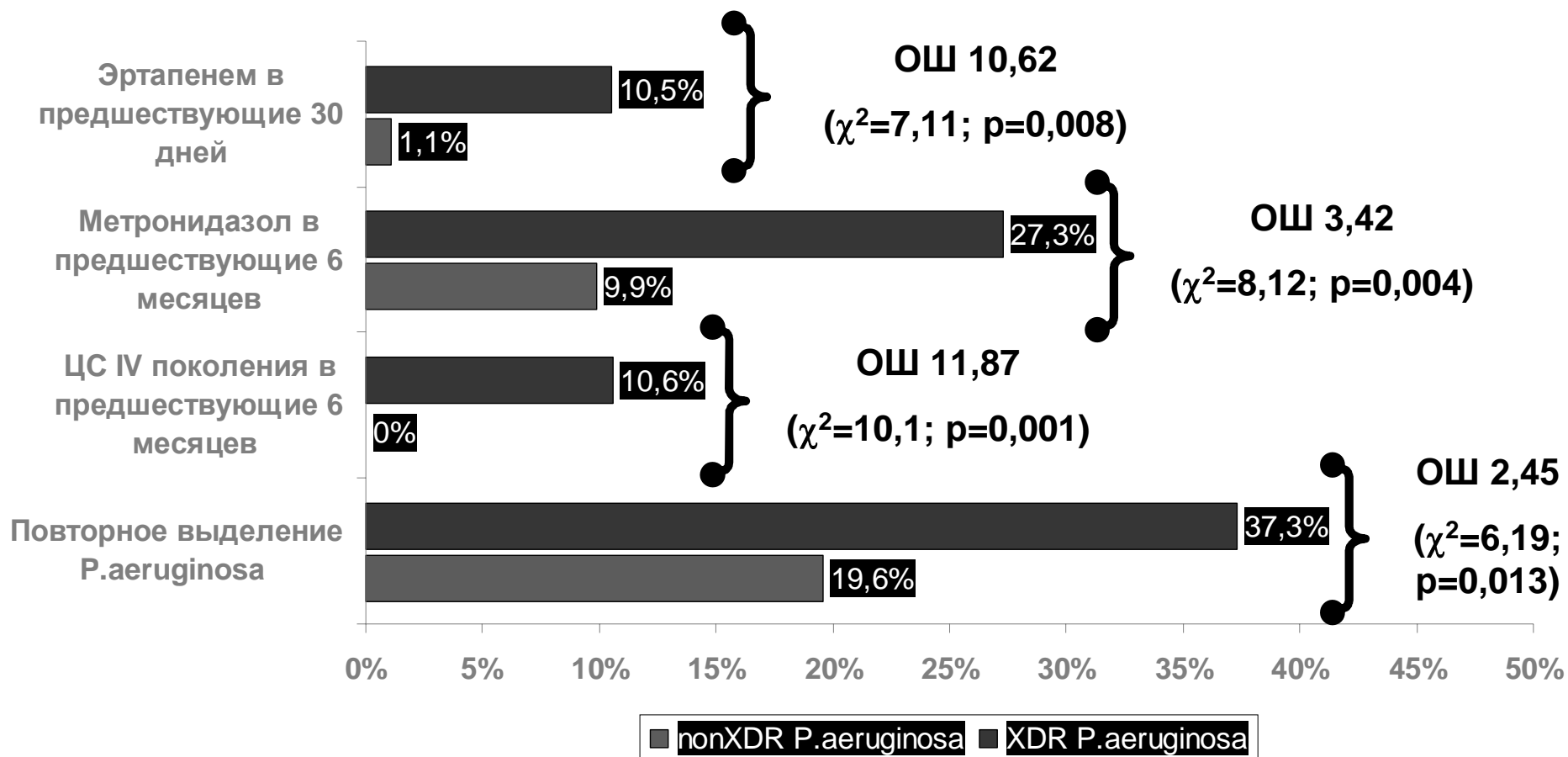
Лечебно-диагностические вмешательства:

- Терапия ГКС
- Химиотерапия
- Другая иммуносупрессивная терапия
- ИВЛ > 48 часов
- Катетеризация ЦВК
- Катетеризация мочевыводящих путей
- Наличие дренажей
- Эндоскопические манипуляции
- Хирургические вмешательства
- Искусственное питание
- Наличие искусственных имплантов

Предшествующая антибактериальная терапия (17 групп антибиотиков):

- в ближайшие 6 месяцев до госпитализации
- в ближайшие 30 дней текущей госпитализации до выделения изучаемого штамма *P.aeruginosa*

Факторы риска чрезвычайной резистентности НОЗОКОМИАЛЬНЫХ штаммов *P.aeruginosa*



Антибактериальная терапия нозокомиальной синегнойной инфекции в Республике Беларусь

В случае XDR (Col-S only):

- колистин + антисинегнойный карбапенем / антисинегнойный ЦС
- колистин +
ципрофлоксацин/левофлоксацин

В случае MDR:

- антисинегнойный карбапенем
- антисинегнойный ЦС III поколений

Критерии назначения адекватной антибактериальной терапии тяжелых полирезистентных нозокомиальных инфекций

1. Как можно более быстрое назначение АБТ, особенно пациентам в критическом состоянии
2. Правильный выбор АБ (-ов), демонстрирующего активность как *in vitro*, так и *in vivo*
3. **Оптимизированные режимы дозирования и способы введения АБ с учетом ФК/ФД предикторов**

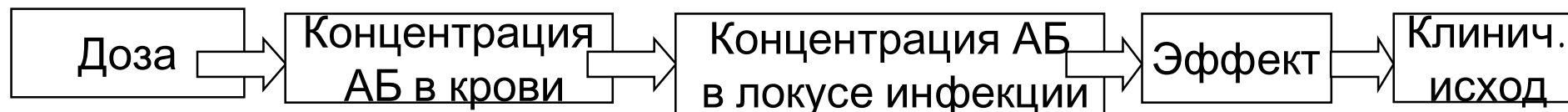
Взаимосвязь между ФК и ФД

Описывает отношения между вводимой дозой АБ и изменениями его концентрации в организме с течением времени

Фармакокинетика
«То, что организм делает с АБ»

Описывает отношения между концентрацией АБ в локусе инфекции и его эффектом на микроорганизм

Фармакодинамика
«То, что АБ делает с микроорганизмом»



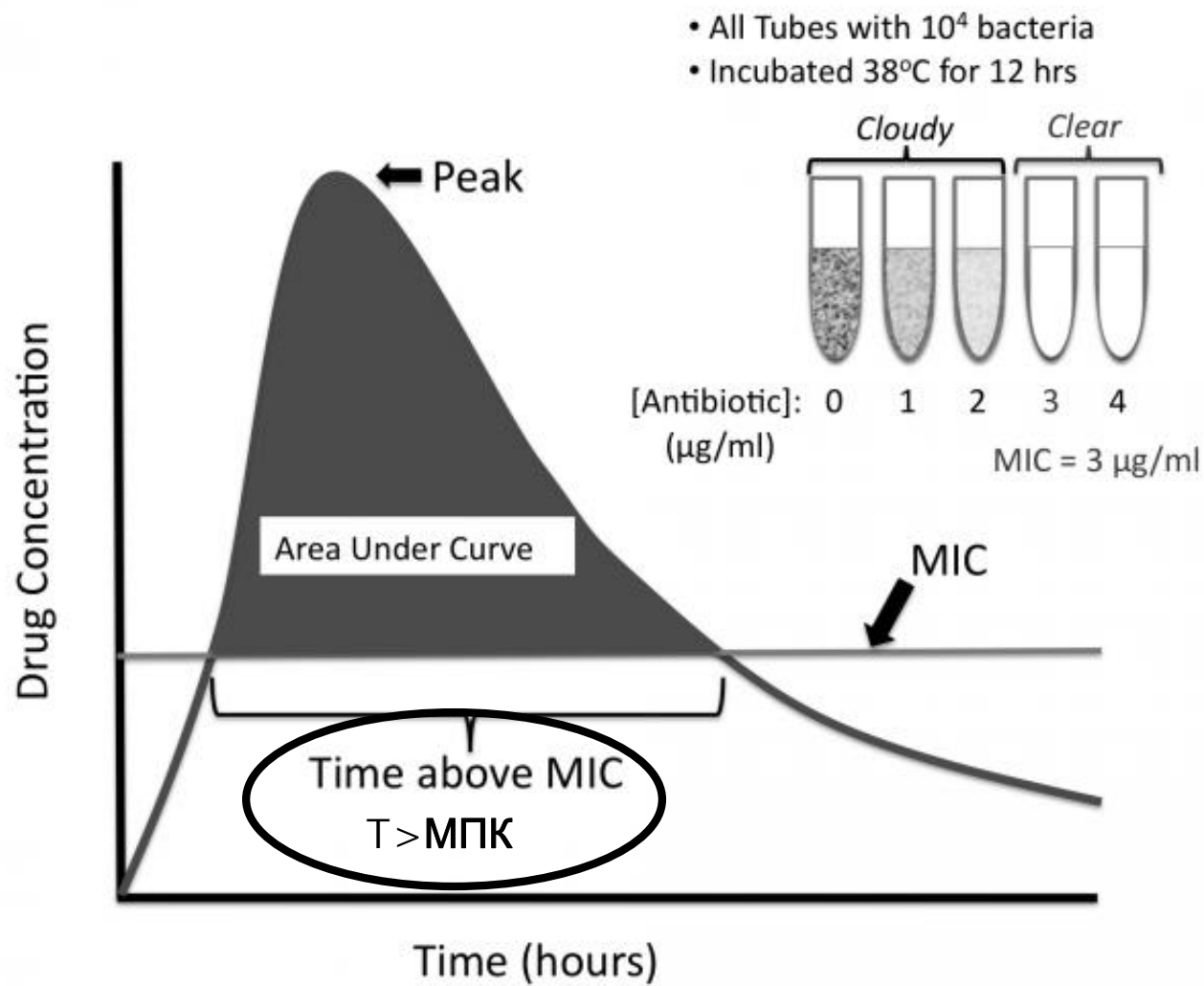
ФК/ФД индекс

Взаимоотношение доза-эффект

Использование оптимизированных режимов дозирования и способов введения АБ позволяет:

- ✓ преодолеть невысокие уровни устойчивости ($I \rightarrow S$)
- ✓ предотвратить развитие резистентности в процессе антибиотикотерапии
- ✓ уменьшить частоту нежелательных эффектов
- ✓ достичь оптимального клинического эффекта терапии

Время-зависимые АБ



Дозирование антипсевдомонадных препаратов: пиперациллин/тазобактам

79 пациентов,
APACHE II \geq 17

38 пациентов
пиперациллин/тазобактам
3,375 г каждые 4-6 ч в виде
30-ти минутных инфузий

14-дневная летальность: 31,6%
Средняя длительность
госпитализации 38 (6-131) дней

41 пациент
пиперациллин/тазобактам
3,375 г каждые 8 ч в виде
4-х часовых инфузий

14-дневная летальность: 12,2%
Средняя длительность
госпитализации 21 (3-98) дней

European Medicines Agency issued recommendations on dosing, duration and precautions for treatment of pts with nosocomial pneumonia with doripenem

- Based on PK/PD modeling and safety data from approximately 500 subjects, **1 g doripenem q 8 h as a 4-h infusion** may be considered when treating patients with NP (including VAP), in the following instances:
 - **augmented renal clearance**
(particularly those with $\text{CrCl} \geq 150 \text{ ml/min}$)
 - **infections by non-fermenting gram-negative pathogens**
- Usual treatment duration for nosocomial pneumonia is **10-14 days**
- If non-fermenting gram-negative pathogens are confirmed, the addition of an aminoglycoside should be considered

Использование высоких доз (1 г) дорипенема в виде 4-х часовых инфузий

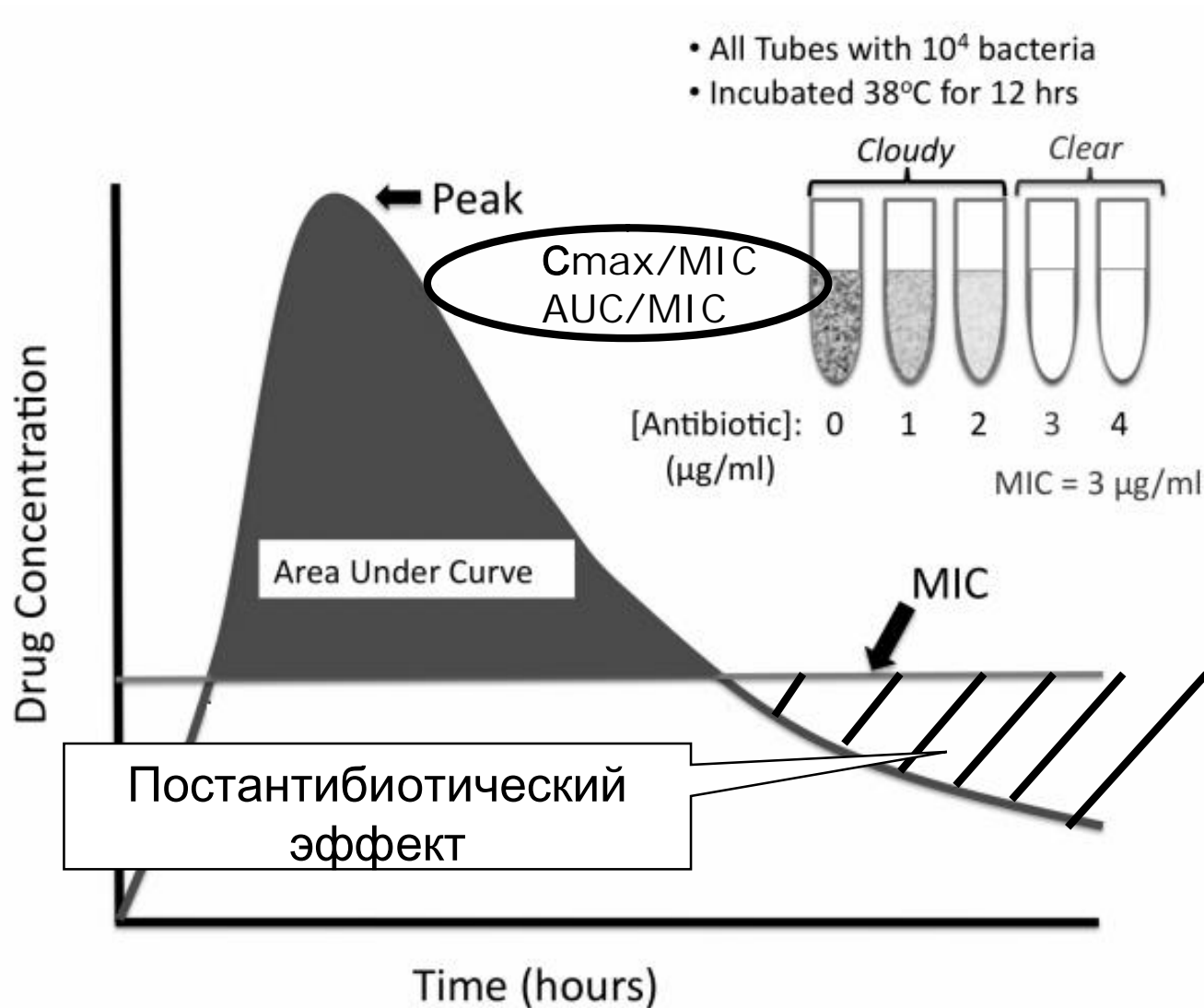
8 пациентов с ВАП, вызванной *P.aeruginosa*

МПК дорипенема 4-8 мкг/мл (т.е. дорипенем – R)

Клиническое излечение – 75%

Вероятность достижения целевого фармакодинамического индекса для *P.aeruginosa* с МПК 4 мкг/мл – 97,2%

Концентрационно-зависимые АБ



Коломицин: инструкция по применению

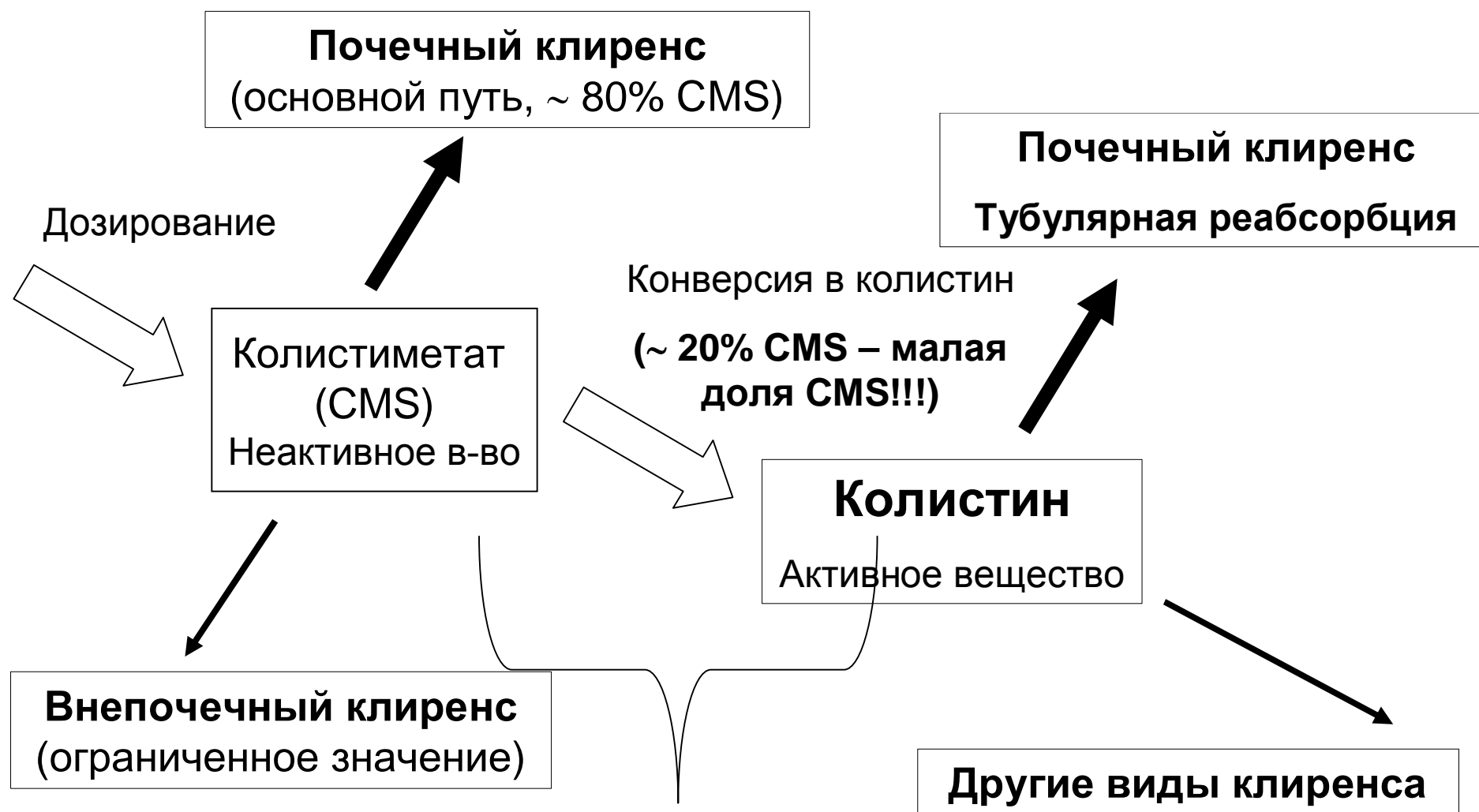
ПРИМЕНЕНИЕ:

.....

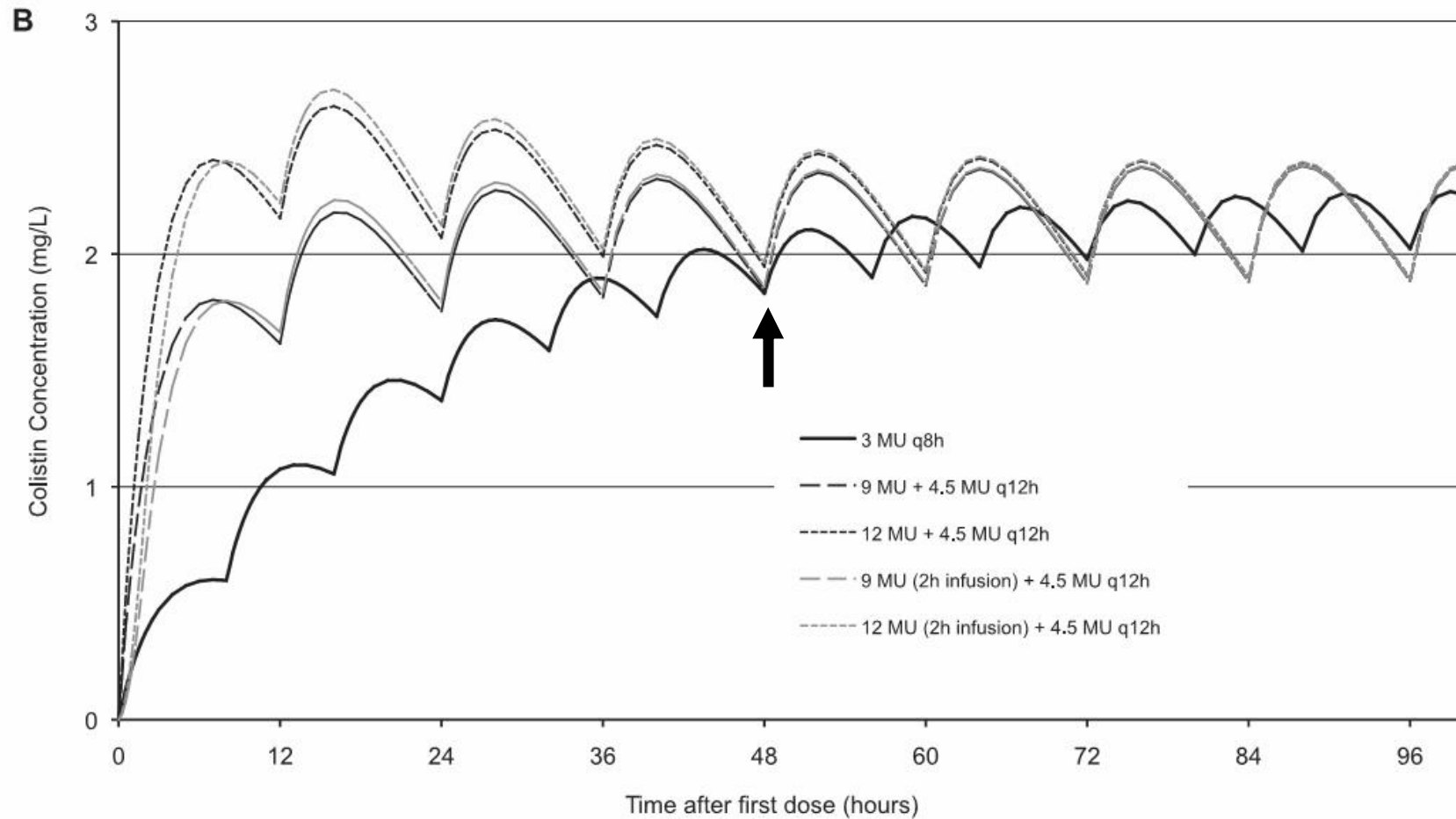
Дети и взрослые (включая лиц пожилого возраста): с массой тела <60 кг: 50 000–75 000 МЕ/кг/сут. Суточная доза должна быть распределена на 3 приема, интервал между ними - 8 ч. Максимальная суточная доза - 75 000 МЕ/кг/сут.

Взрослые (включая лиц пожилого возраста): с массой тела >60 кг: 1–2 млн МЕ 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза - 6 млн МЕ.

Особенности фармакокинетики колистиметата натрия/колистина



Адекватность режимов дозирования – пример колистина



Критерии назначения адекватной антибактериальной терапии тяжелых полирезистентных нозокомиальных инфекций

1. Как можно более быстрое назначение АБТ, особенно пациентам в критическом состоянии
2. Правильный выбор АБ (-ов), демонстрирующего активность как *in vitro*, так и *in vivo*
3. Оптимизированные режимы дозирования и способы введения АБ с учетом ФК/ФД предикторов
4. **Комбинированная (адьювантная) антибактериальная терапия**

АБТ нозокомиальных инфекций: комбинированная или монотерапия

- **Преимущества:**
 - синергизм *in vitro*
 - предотвращения развития резистентности в процессе АБТ
 - увеличение вероятности адекватной эмпирической АБТ в случае MDR патогена
- **Недостатки:**
 - увеличен риск побочных эффектов
 - риск суперинфицирования полирезистентными МО
 - высокая стоимость терапии

Показания для комбинированной АБТ:

- 1. Эмпирическая терапия тяжелых инфекций в стационарах с высоким распространением мультирезистентных патогенов**
- 2. Тяжелые инфекции на фоне нейтропении и других ИДС**
- 3. Тяжелый сепсис и септический шок, вызванный НФГБ**

Kumar A, et al. Crit Care Med 2010; 38: 1773-85

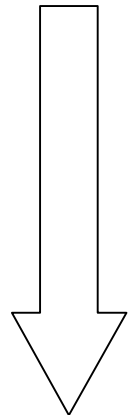
Micek S, et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 1742-8

Martinez J, et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3590-6

Abad C, et al. Crit Care Care Clin 2011; 27: e1-27

Современная концепция комбинированной (адьювантной) антибиотикотерапии

**«Ключевой» АБ
(cornerstone antibiotic)**

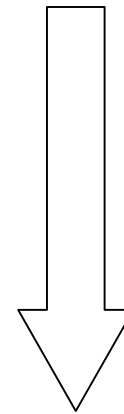


Полимиксины
Тигециклин
Карбапенемы

МО чувствителен к
нему *in vitro*

+

**Вспомогательный АБ
(adjuvant antibiotic)**



Карбапенемы
Тигециклин
Аминогликозиды
Фосфомицин
Рифампицин
Азтреонам

МО чувствителен или
устойчив к нему *in vitro*

Не работают в монотерапии

Аддитивное действие или синергизм, более быстрый бактерицидный эффект, предотвращение развития резистентности *in vivo*

Оптимальная комбинированная терапия: колистин + другой потенциально активный антибиотик вне зависимости от результатов исследования *in vitro*



Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 5104–5111

October 2013 Volume 57 Number 10

Systematic Review and Meta-Analysis of *In Vitro* Synergy of Polymyxins and Carbapenems

Oren Zusman,^a Tomer Avni,^a Leonard Leibovici,^a Amos Adler,^b Lena Friberg,^c Theodouli Stergiopoulou,^d Yehuda Carmeli,^b
Mical Paul^e

Department of Medicine E, Rabin Medical Center, Petah-Tiqva, Israel^a; Division of Epidemiology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel^b; Department of
Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden^c; Pediatric Service, Notre Dame des Bruyères, CHU, Liège, Belgium^d; Infectious Diseases Unit, Rambam
Medical Center, Haifa, Israel^e

**Комбинированная терапия полимиксины + карбапенем
демонстрировала частоту синергизма:**

77% (95% ДИ 64-87%) для *Acinetobacter baumannii*

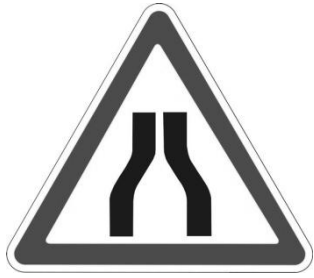
44% (95% ДИ 30-59%) для *Klebsiella pneumoniae*

50% (95% ДИ 30-69%) для *Pseudomonas aeruginosa*

**и приводила к меньшей частоте развития резистентности в процессе
антибиотикотерапии**

Критерии назначения адекватной антибактериальной терапии тяжелых полирезистентных нозокомиальных инфекций

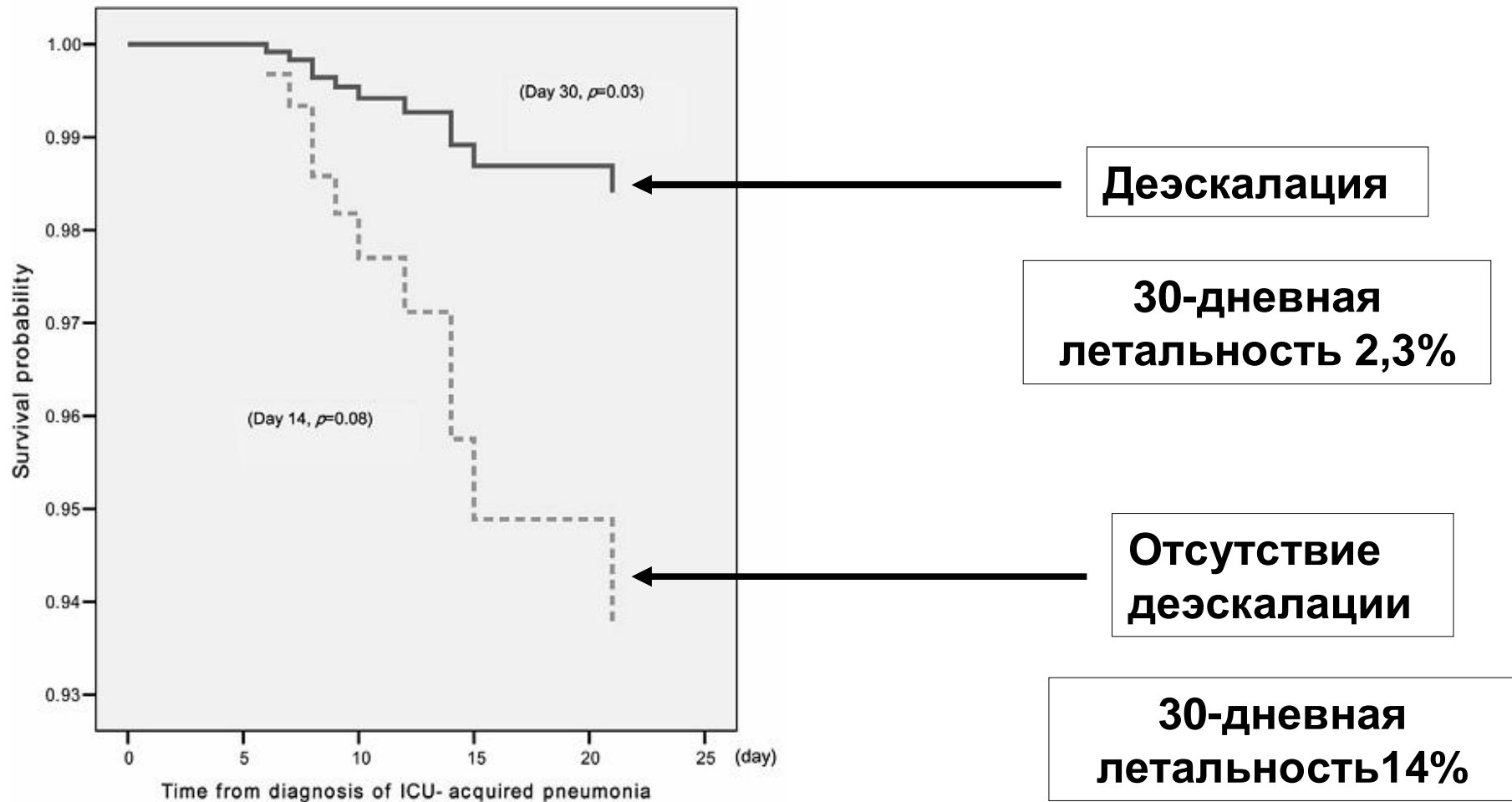
1. Как можно более быстрое назначение АБТ, особенно пациентам в критическом состоянии
2. Правильный выбор АБ (-ов), демонстрирующего активность как *in vitro*, так и *in vivo*
3. Оптимизированные режимы дозирования и способы введения АБ с учетом ФК/ФД предикторов
4. Комбинированная (адьювантная) антибактериальная терапия
5. **Адекватная длительность терапии (не меньше и не больше), при первой возможности – деэскалация**



АБТ нозокомиального сепсиса: деэскалационный подход

- смена АБТ с препарата (-ов) с «широким охватом возбудителей» на препарат с более «узким» охватом возбудителей после получения результатов микробиологического исследования
- ограничение селективного прессинга, уменьшение вероятности суперинфицирования MDR патогенами, экономическая эффективность

Атрибутивная летальность при ВАП между пациентами с деэскалацией и без деэскалации АБТ



Критерии назначения адекватной антибактериальной терапии тяжелых полирезистентных нозокомиальных инфекций

1. Как можно более быстрое назначение АБТ, особенно пациентам в критическом состоянии
2. Правильный выбор АБ (-ов), демонстрирующего активность как *in vitro*, так и *in vivo*
3. Оптимизированные режимы дозирования и способы введения АБ с учетом ФК/ФД предикторов
4. Комбинированная (адьювантная) антибактериальная терапия
5. Адекватная длительность терапии (не меньше и не больше), при первой возможности – деэскалация
6. **Мультидисциплинарный подход в лечении тяжелых пациентов с нозокомиальной инфекцией**

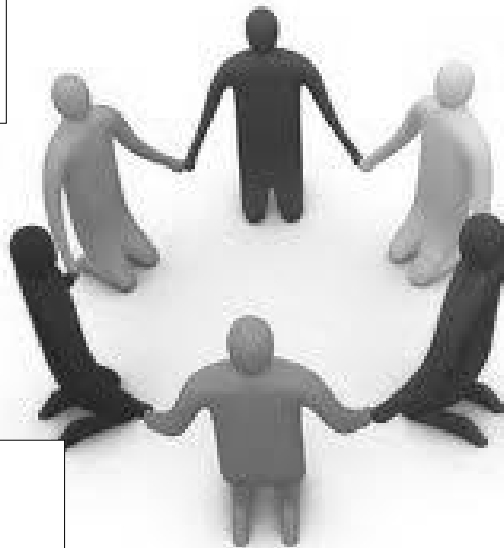
Для достижения наилучших результатов лечения тяжелых пациентов с полирезистентной нозокомиальной инфекцией необходимо взаимодействие множества различных специалистов, т.е.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОСТЬ

Реаниматолог-анестезиолог

Профильные специалисты

Инфекционист



Клинический микробиолог

Госпитальный эпидемиолог

Клинический фармаколог

Критерии назначения эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии пациентам с резистентными формами ВБИ



СИСТЕМА РЕГУЛЯРНОГО МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА и ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЕГО ДАННЫХ !!!

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!