

Антибактериальная терапия нозокомиальных осложнений, вызванных грам (-) флорой: от трудностей к новым возможностям

проф. А. Зайцев



Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко

RU-ZER-00223 10.2020

Дисклеймер

- Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Кенилворс, Нью-Джерси, США).
- MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.
- В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.
- Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.
- Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

- Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD
- Данная презентация поддерживается компанией MSD.

Источники нозокомиальной инфекции в ОРИТ (n=7330)

Легкие	63,5%
Брюшная полость	19,3%
Инфекция кровотока	15,1%
Мочевыводящие пути	14,0%
ИКМТ	6,6%
Катетер-ассоциированные	4,7%
ЦНС	3,2%
Другие	7,7%

Эпидемиология нозокомиальных инфекций в РФ

- Внутрибольничные инфекции составляют 46,6% от всех инфекций в ОРИТ


Характеристика больных по локализации очага инфекции

	%
Лёгкие	44,9
Брюшная полость	19,4
Мочеполовая система	11,9
Бактериемия	9,1
Кожа и мягкие ткани	7,1
Центральная нервная система	3,6
Другие	4,0

?



Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU

Rafael Zaragoza^{1,2*} , Pablo Vidal-Cortés³, Gerardo Aguilar⁴, Marcio Borges^{2,5}, Emili Diaz^{6,7,8}, Ricard Ferrer⁹, Emilio Maseda^{2,10}, Mercedes Nieto¹¹, Francisco Xavier Nuvials⁹, Paula Ramirez¹², Alejandro Rodriguez¹³, Cruz Soriano¹⁴, Javier Veganzones¹⁰ and Ignacio Martín-Loeches¹⁵

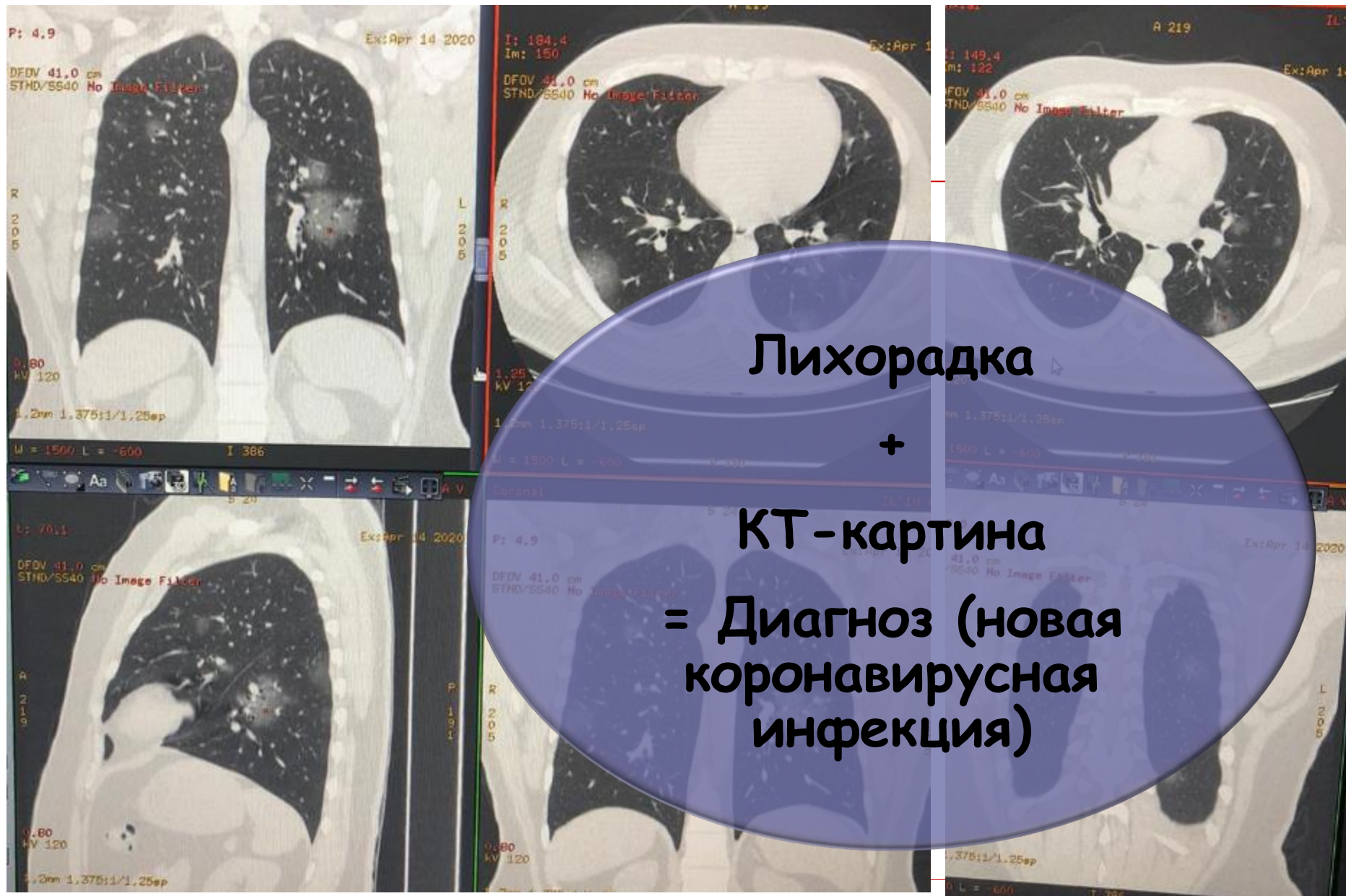
3 вида факторов риска нозокомиальной пневмонии

- связанные с пациентом (тяжесть заболевания, кома, сопутствующие процессы, включая ХТН, ДН и др.)
- связанные с профилактикой инфекций
- связанные с процедурами (седативные препараты, ГКС, моноклональные антитела и других иммунодепрессанты, хирургические вмешательства и длительное / неадекватное лечение антибиотиками

Трудности ...

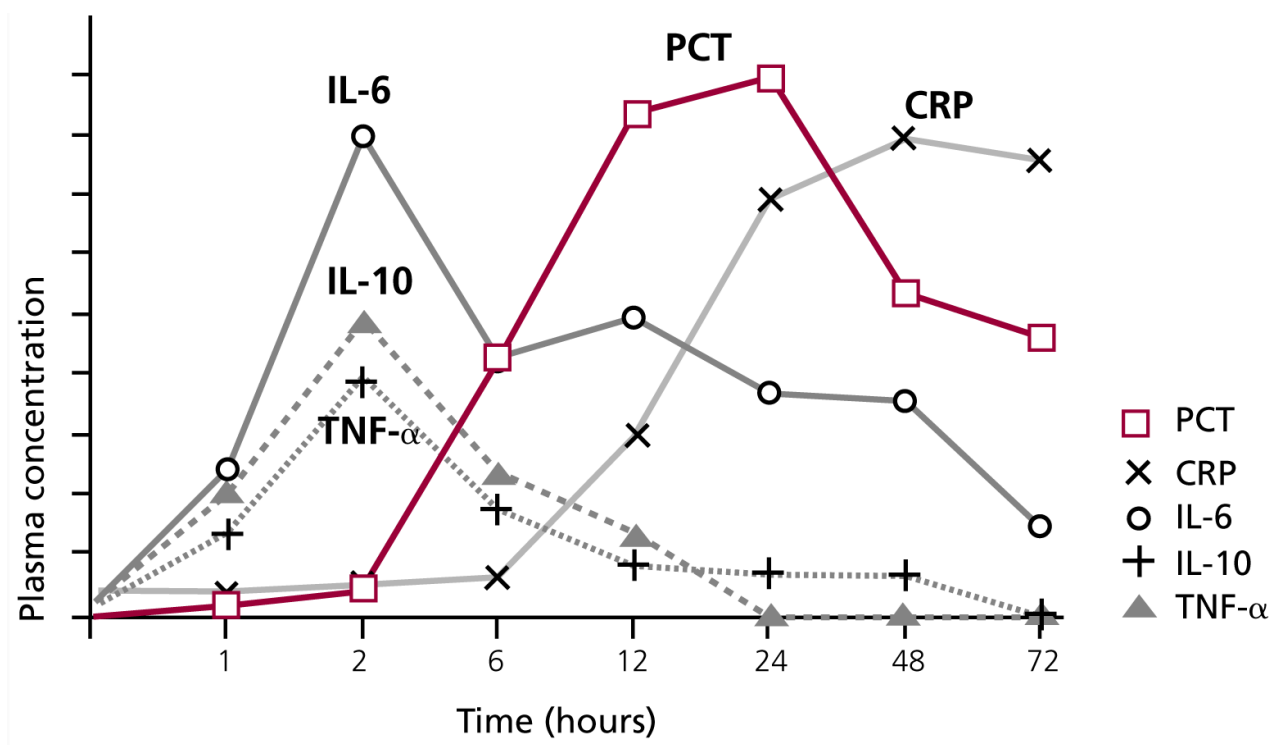
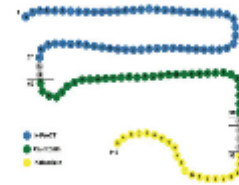


- Диагностика процесса в период пандемии COVID-19
- Антибиотикорезистентность ключевых грам (-) патогенов




COVID-19
Лекарственные пневмопатии
Васкулиты
Амиодароновое легкое
Отек легких (инфаркт миокарда)
Оппортунистические инфекции у гематологических больных

Быстрое повышение уровня ПКТ при бактериальном инфицировании



- Быстрое повышение уровня ПКТ (в теч. 3-4 часов), высокодинамичная зависимость
- Широкий диапазон концентраций от 0.05 нг/мл до 1000 нг/мл
- Короткий полупериод существования (~ 24 ч), независимый от функции почек
- Легкий в определении в плазме и сыворотке крови – стабильный *in vivo* и *in vitro*

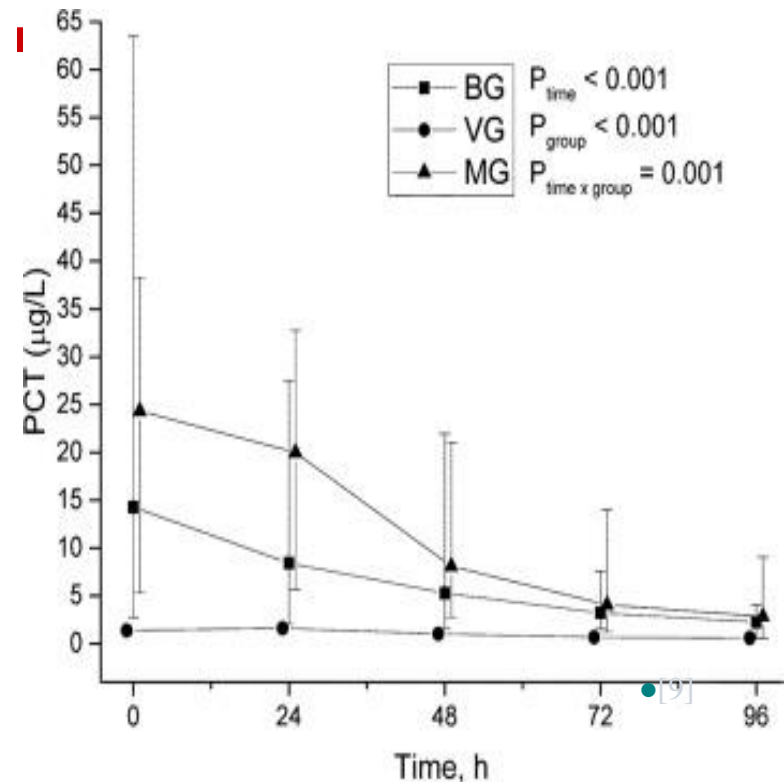
Биомаркеры - СРБ, ПКТ

	Биомаркеры
International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia	- +
Biomarkers Kinetics in the Assessment of Ventilator-Associated Pneumonia Response to Antibiotics - Results From the BioVAP Study	+
Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU	 +

Прокальцитонин при вирусных поражениях легких

BG- Bacterial
VG- viral
MG- mixed pathogen

- У пациентов с вирусным поражением легких уровень ПКТ низкий.
- Грипп H1N1 [1, 2, 3],
- Тяжелый острый респираторный синдром (ОРВИ) [4],
- Дыхательный синдром на Ближнем Востоке (MERS) [5]
- 2019-nCoV / COVID-19 [6, 7]
- В случае бактериальной ко-инфекции, однако, наблюдались повышенные уровни ПКТ [2,3,8].



[1] Ingram P.R. et al., *Intensive Care Med* 2010;36 (3),Jan 13: 528-32. [2] Cuquemelle E. et al., *Intensive Care Med* 2011, 37(5):796-800

[3] Rodriguez A.H. et al., *J. Infect* 2016, 72:143-152. [4] Chua, A. P., and K. H. Lee. 2004, *J. Infect.* 48:303-306.

[5] Ji-Young Rhee et al., *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2016, 69:361-366; [6]

https://www.elsevier.com/data/assets/pdf_file/0010/977698/novel-coronavirus-2019-ncov-infection.pdf. [7] Guan

W. et al., *NEJM* 28 Feb 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. [8] Lippi & Plebani *Clin Chim Acta* 2020, in press [9]

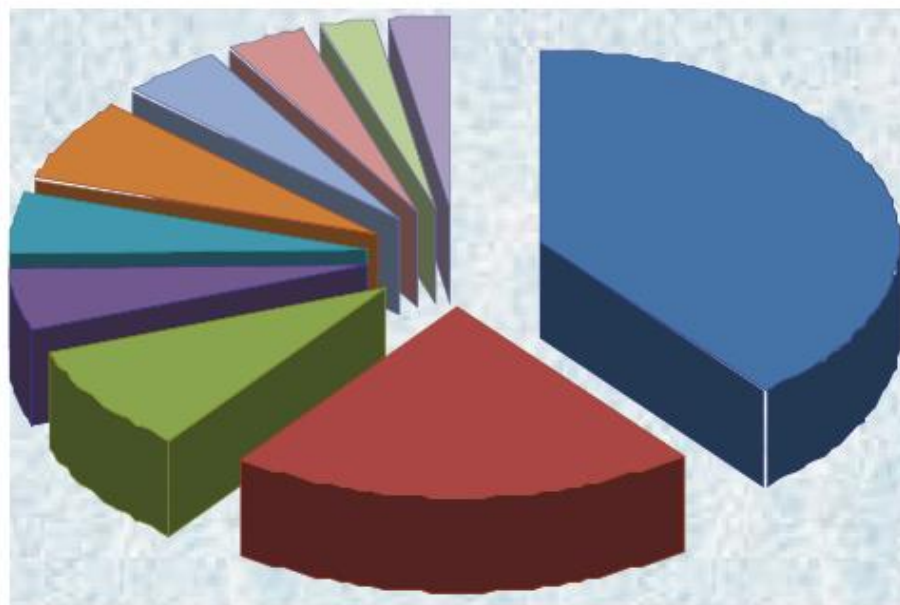
Karhu J. et al., *Cytokine* 2019, 113:272-276. [10] Pavia A.T. , *Infect Dis Clin North Am.* 2013 March ; 27(1): 157-175.

doi:10.1016/j.idc.2012.11.007.

Антибиотикорезистентность

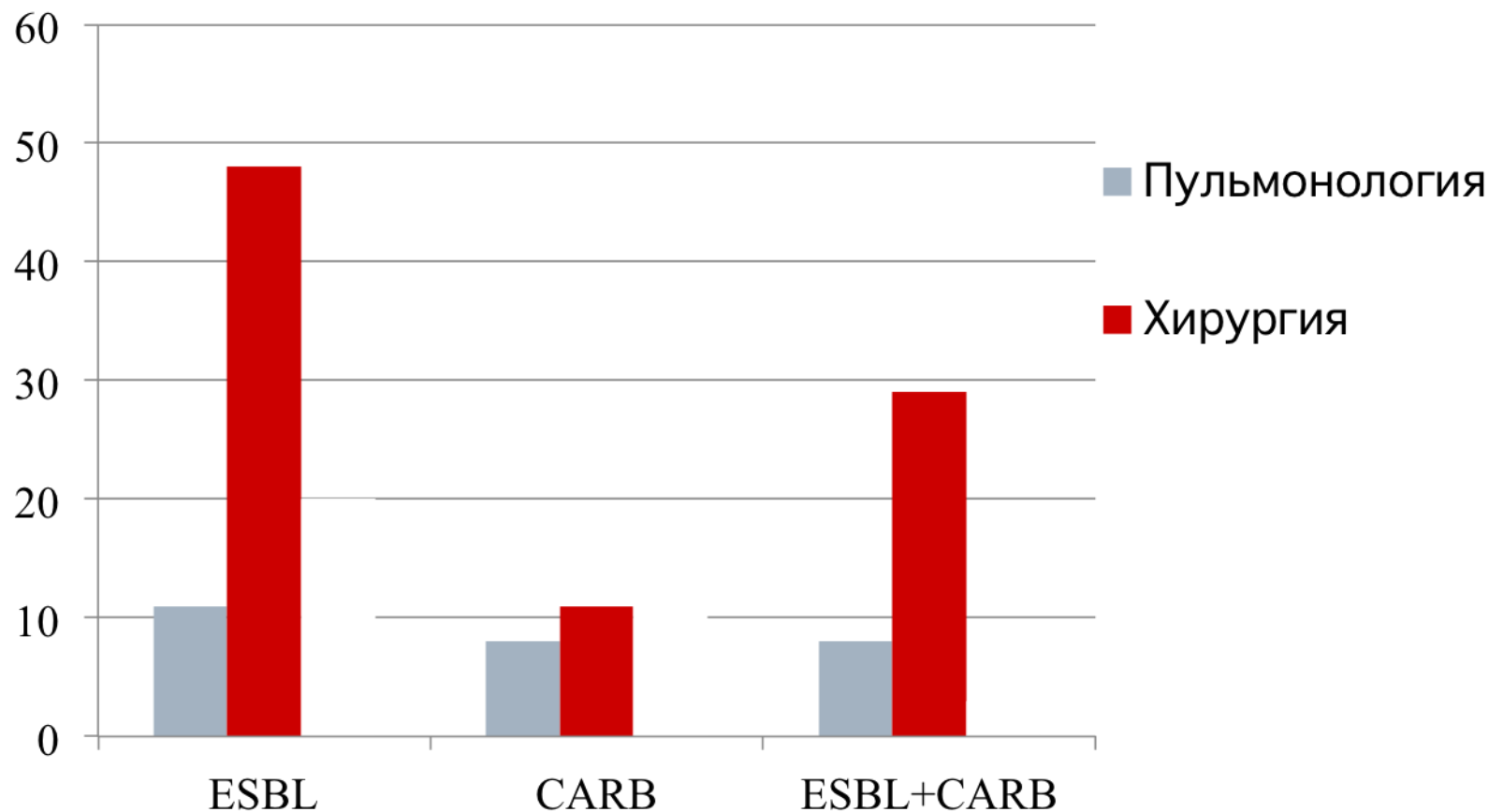
- За период с 2000 по 2010 год потребление антибиотиков в мире увеличилось на 36%, при этом 76% пришлось на Бразилию, Россию, Индию, Китай и Южную Африку¹.
- Предполагается, что растущий уровень резистентности к 2050 году будет причиной более 10 млн. смертей ежегодно, а расходы оцениваются на уровне 100 трлн. долларов²

Этиология нозокомиальной пневмонии



- *S aureus*
- *P aeruginosa*
- *Klebsiella spp*
- *E coli*
- *Acinetobacter*
- *Enterobacter spp*
- *Serratia*
- *S maltophilia*
- *S pneumoniae*
- *H influenzae*

Доля нечувствительных к АМП изолятов среди грамотрицательных микроорганизмов за 2019 год в ГВКГ им.Н.Н. Бурденко



Алгоритм ведения больного при подозрении на НТП

Лихорадка, гнойная трахеобронхиальная секреция, гипоксемия, лейкоцитоз или лейкопения

Ступень I: Клиническое подозрение на НТП

Рентгенография грудной клетки; культуральное исследование респираторных образцов

Оценка риска MDR возбудителя НТП

Учет локальной антибиотико-резистентности

Учет времени начала НТП

Ступень II: Эмпирическая АБТ в соответствии с современными клиническими рекомендациями

Стратегия контроля антимикробной терапии (СКАТ)



МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«ДИАГНОСТИКА И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ»

Методические рекомендации направлены на систематизацию подходов к диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных проблемными резистентными возбудителями. В их основу положены данные из публикаций, полученные в ходе рандомизированных исследований, а также изложенные в международных клинических рекомендациях положения, имеющие высокую степень доказательности.

Общественные организации, инициировавшие и разрабатывавшие рекомендации: Российская некоммерческая общественная организация «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественная организация «Российский Сепсис Форум».

Утверждены 11.10.2019 г. на совместном заседании рабочей группы и представителей общественных организаций – инициаторов разработки Методических рекомендаций (Российская некоммерческая общественная организация «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественная организация «Российский Сепсис Форум»).

Стратификация пациентов по наличию факторов риска полирезистентных возбудителей (ПРВ)

- **Тип III. Нозокомиальные инфекции:**
 - ✓ **IIIa:** вне ОРИТ, без предшествующего применения АМП (риск БЛРС);
 - ✓ **IIIб:** длительная госпитализация (>7 дней), и/или нахождение в ОРИТ > 3 дней, и/или предшествующее применение АМП (риск БЛРС, карбапенем-резистентных энтеробактерий и ацинетобактера, полирезистентных НФГОб (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), MRSA).
- **Тип IV. Нозокомиальные инфекции с риском инвазивного кандидоза.**

Факторы риска MDR нозокомиальных изолятов

Факторы риска...

Настоящая госпитализация > 5 сут

Антибактериальная терапия за последние 90 сут

Высокая распространенность устойчивых изолятов в популяции / в стационаре

Иммуносупрессивные заболевания и/или иммуносупрессивная терапия

Факторы риска:

- госпитализация ≥ 2 дней за последние 90 сут
- пребывание в учреждениях длительного ухода
- инфузионная терапия на дому (включая антибиотикотерапию)
- хронический гемодиализ > 30 сут
- обработка раны в домашних условиях
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным MDR возбудителем

СКАТ: выбор АБП по типу пациентов

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

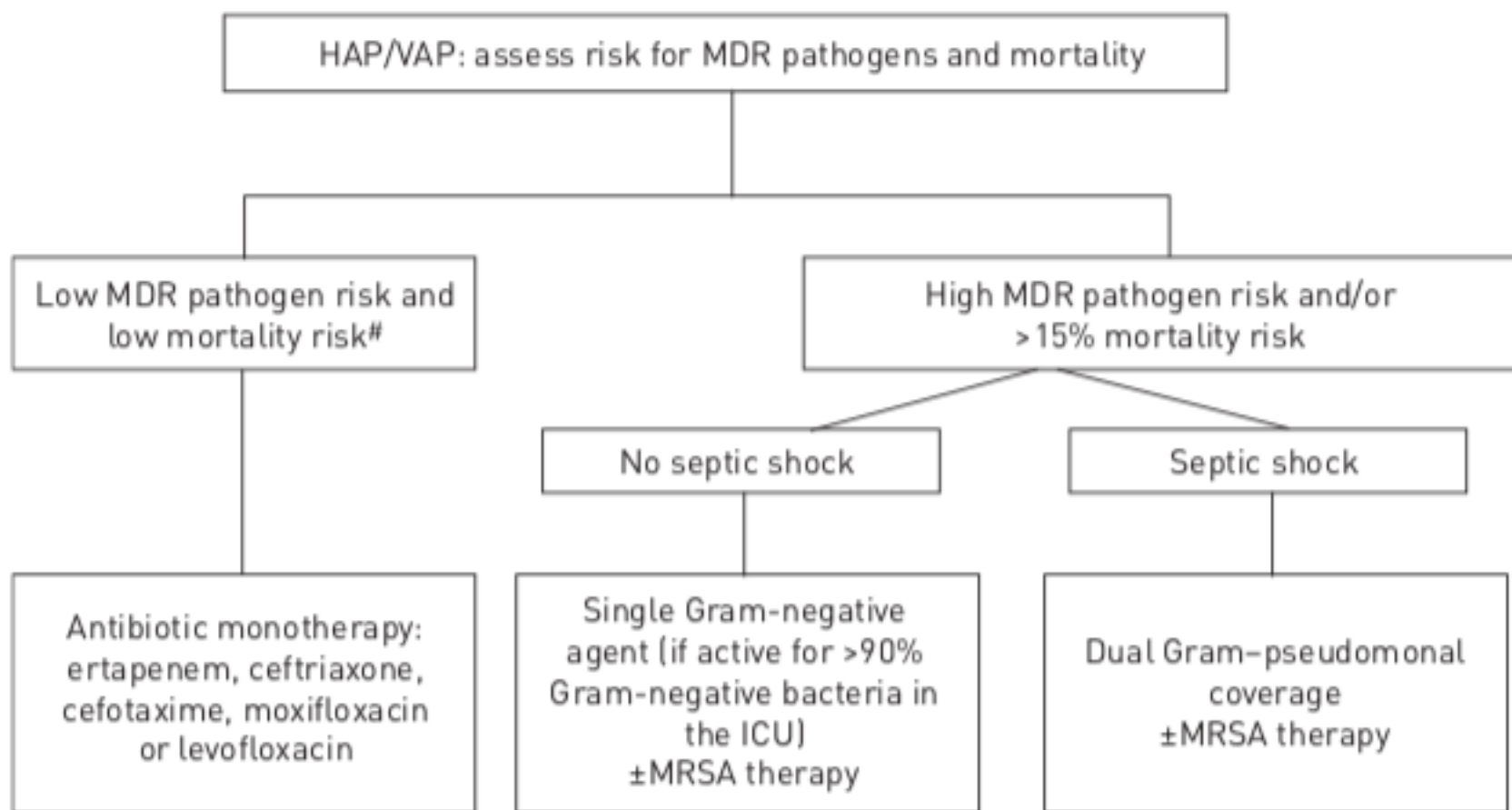
- Эртапенем
- Тигециклин
- Цефепим/сульбактам

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

- Карбапенем II группы
- Цефепим/сульбактам
- Цефоперазон/сульбактам
- Цефтолозан/тазобактам
- Цефтазидим/авибактам

- (все +/- тиге-/колистин/линезолид)

International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia



Целенаправленная АБТ полирезистентных Грам(-) инфекций

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«ДИАГНОСТИКА И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ»

Методические рекомендации направлены на систематизацию подходов к диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных проблемными резистентными возбудителями. В их основу положены данные из публикаций, полученные в ходе рандомизированных исследований, а также изложенные в международных клинических рекомендациях положения, имеющие высокую степень доказательности.

Общественные организации, инициировавшие и разрабатывавшие рекомендации: Российская некоммерческая общественная организация «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественная организация «Российский Сенсис Форум».

Утверждены 11.10.2019 г. на совместном заседании рабочей группы и представителей общественных организаций – инициаторов разработки Методических рекомендаций (Российская некоммерческая общественная организация «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественная организация «Российский Сенсис Форум»).

Enterobacterales, продуцирующие карбапенемазы (CPE) - цефтазидим/ави, цефталозан/тазо ± азтреонам, фосфомицин, полимиксин В, амикацин

P.aeruginosa (карбапенемрезистентные штаммы - CPR) - цефталозан/тазо, цефтазидим/ави + фосфомицин, полимиксин В, азтреонам, амикацин

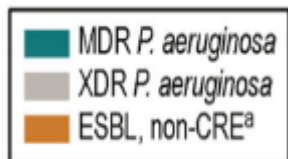
A.baumannii - карбапенемы, тигециклин, цефепим/сульбактам + полимиксин В, тобрамицин, амикацин

Необходимо знать локальную микробиологию !

RU-ZER-00223 10.2020

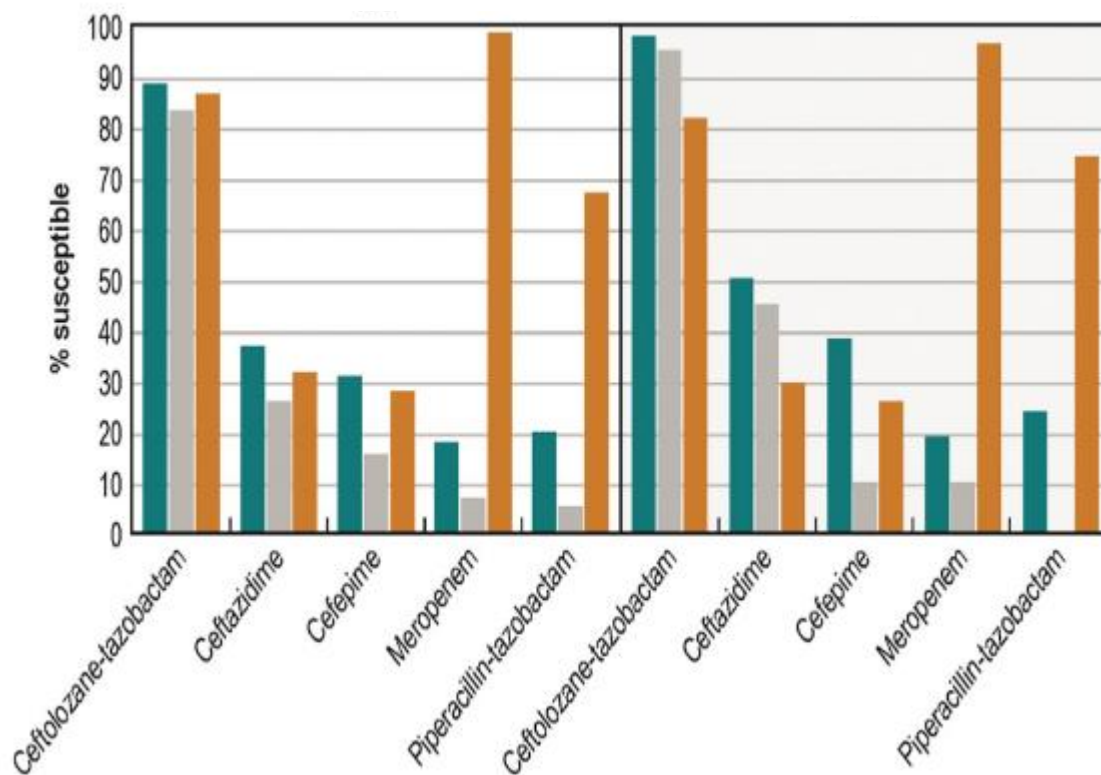
www.antibiotic.ru

Активность цефтолозана/тазобактама в отношении MDR/XDR штаммов *P. aeruginosa* и БЛРС-продуцирующих (не-CRE) штаммов *Enterobacteraceae* у пациентов в ОРИТ, включая ВАП



ОРИТ

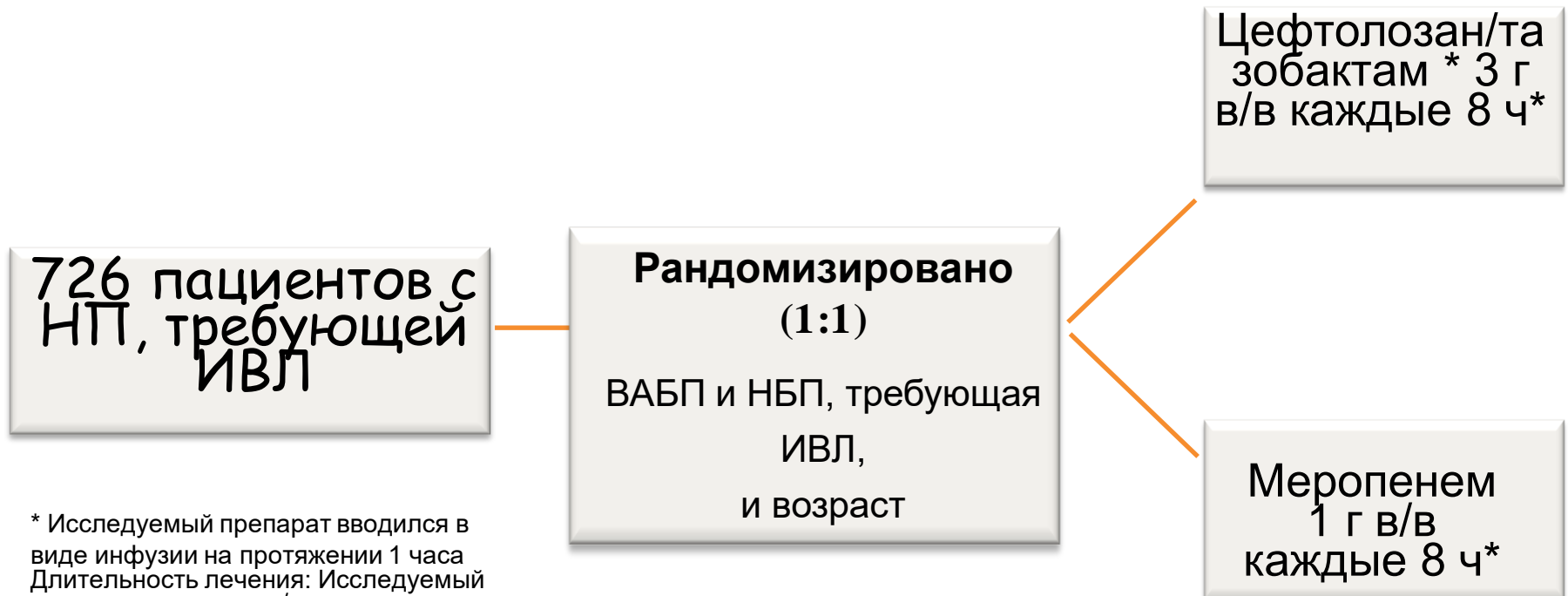
ВАП



- Клиники в США, 2015-2017 гг.
- *P. aeruginosa* n=1531
Enterobacteraceae n=2373
- ОРИТ:
MDR *P. aeruginosa* n=101
XDR *P. aeruginosa* n=58
БЛРС (не-CRE) n=108*
- ВАП: MDR *P. aeruginosa* n=42
XDR *P. aeruginosa* n=20
БЛРС (не-CRE) n=27*

* *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*

Дизайн исследования: рандомизированное, контролируемое, двойное-слепое многоцентровое исследование фазы 3 с участием взрослых пациентов с нозокомиальной пневмонией (НП), требующей ИВЛ

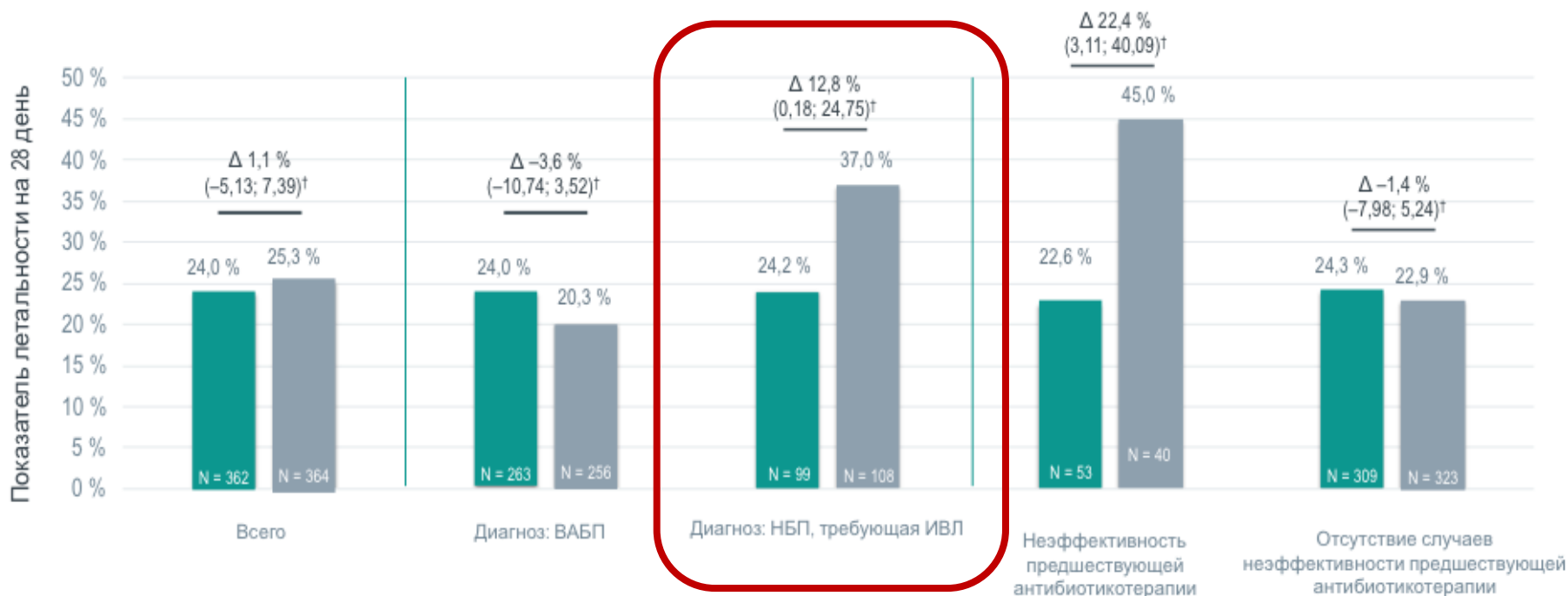


* Исследуемый препарат вводился в виде инфузии на протяжении 1 часа
Длительность лечения: Исследуемый препарат вводился в/в на протяжении 8–14 дней (без перехода на пероральный прием) Все пациенты получали линезолид до получения результата культурального исследования

НБП - нозокомиальная бактериальная пневмония; ВАБП - вентилятор-ассоциированная бактериальная пневмония ИТТ - популяция пациентов, которым было назначено лечение

Показатель летальности по всем причинам на 28 день у пациентов по группам риска

Всего и по группам (ИТ популяция)



[†] 95% ДИ в стратифицированной выборке

Цифтолозан/тазобактам Меропенем

Микробиологический ответ на визите оценки излечения (ТОС) в зависимости от возбудителя

Микробиологический ответ на визите оценки излечения в зависимости от возбудителя (МО популяция)



† 95% ДИ в стратифицированной выборке



Цифтолозан/
тазобактам



Меропенем

Outcomes in patients (pts) with failure of initial antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia (HABP/VABP) prior to enrollment in the phase 3 ASPECT-NP trial of ceftolozane/tazobactam (C/T) vs. meropenem (MEM)

Kollef M, Timsit J, Martin-Loeches I, Wunderink R, et al.

Endpoint	C/T n/N (%)	MEM n/N (%)	% Treatment difference (95% CI)
28-day all-cause mortality (ITT)	12/53 (22.6%)	18/40 (45.0%)	22.4 (3.11, 40.09)
Clinical cure at TOC (ITT)	26/53 (49.1%)	15/40 (37.5%)	11.6 (-8.61, 30.18)
28-day all-cause mortality (mITT)	7/39 (17.9%)	11/24 (45.8%)	27.9 (4.68, 49.98)
Clinical cure at TOC (CE)	21/33 (63.6%)	9/20 (45.0%)	18.6 (-8.23, 42.49)
Microbiologic response at TOC (mITT)	26/39 (66.7%)	16/24 (66.7%)	0.0 (-21.96, 23.66)
Microbiologic response at TOC (ME)	10/17 (58.8%)	4/7 (57.1%)	1.7 (-33.70, 39.27)

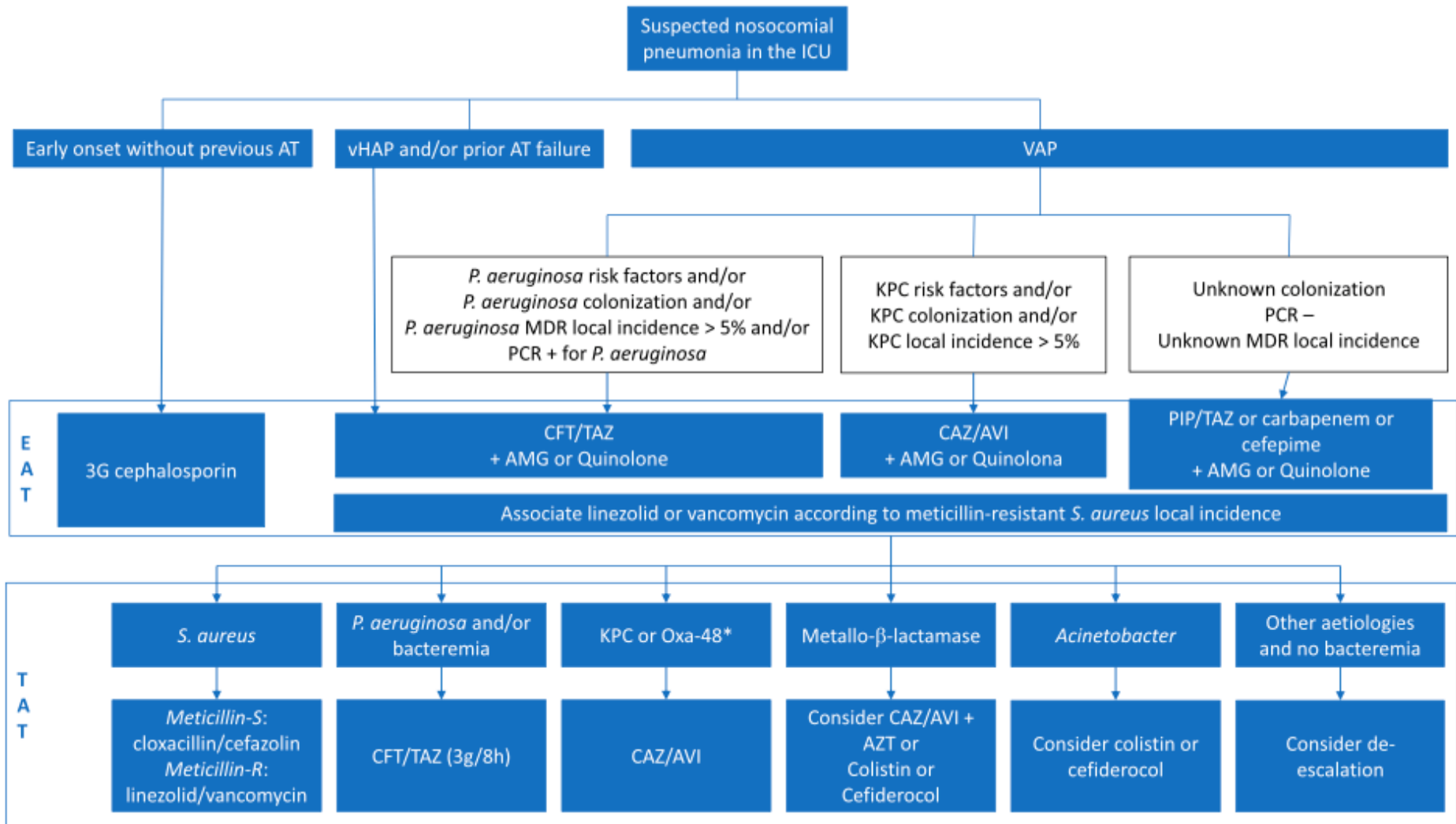
Assessment of antimicrobial susceptibility of the most common Gram-negative intensive care unit (ICU) respiratory pathogens in deciding antimicrobial therapy

P. Moise, M. Gonzalez, I. Alekseeva, D. Lopez, B. Akrich, A. DeRyke, M. Hackel, M. Motyl

78 больниц (24 страны), 3384 штамма грам-микроорганизмов от пациентов с НП в ОРИТ

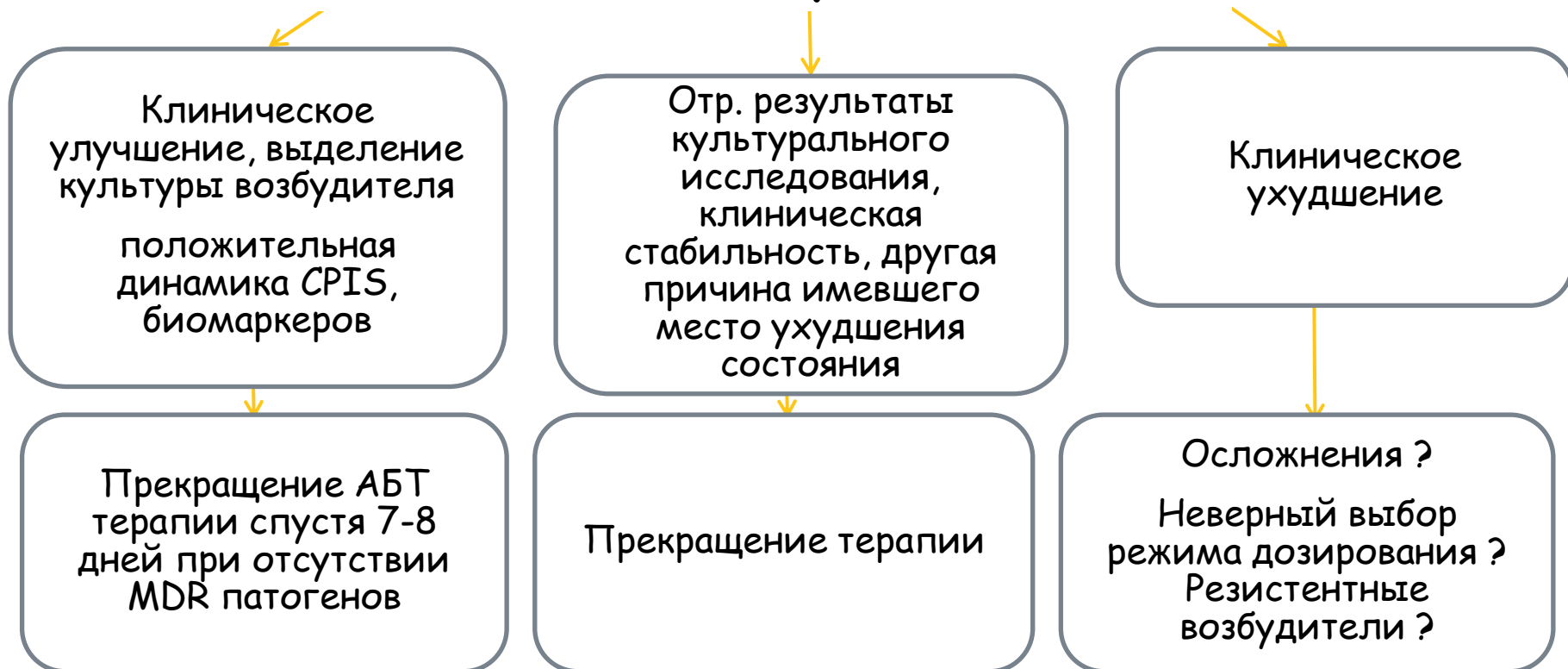
ICU Respiratory Pathogen	Ceftolozane/ Tazobactam (%S, n/N)	Piperacillin/ Tazobactam (%S, n/N)	Meropenem (%S, n/N)	Ceftazidime (%S, n/N)
<i>P. aeruginosa</i> (n=864)	89.4% (772/864)	63.5% (549/864)	62.8% (543/864)	65.5% (566/864)
<i>K. pneumoniae</i> (n=518)	69.9% (362/518)	53.5% (277/518)	77.4% (401/518)	53.3% (276/518)
<i>E. coli</i> (n=428)	99.3% (425/428)	84.8% (363/428)	99.1% (424/428)	89.0% (381/428)
Total of 3 Most Common Gram-negatives (n=1810)	86.1% (1559/1810)	65.7% (1189/1810)	75.6% (1368/1810)	67.6% (1223/1810)
<i>P. aeruginosa</i> + Enterobacterales (n=2819)	87.2% (2460/2819)	71.9% (2027/2819)	83.4% (2351/2819)	73.3% (2066/2819)
<u>Piperacillin</u> /Tazobactam NS <i>P. aeruginosa</i> (n=315)	73.3% (231/315)	0	26.3% (83/315)	12.1% (38/315)
Meropenem NS <i>P. aeruginosa</i> (n=321)	72.6% (233/321)	27.7% (89/321)	0	32.4% (104/321)
Ceftazidime NS <i>P. aeruginosa</i> (n=298)	69.1% (206/298)	7.0% (21/298)	27.2% (81/298)	0

Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU



Алгоритм ведения больного при подозрении на НТ

Степень III: Оценка состояния больного спустя 72 ч



Global outbreak of COVID-19: a new challenge?

Taha Hussein Musa^{1,2,3}, Tauseef Ahmad^{1,2}, Muhammad Khan⁴, Haroon⁵, Pingmin Wei^{1,2}

Суперинфекция - 10%, риск возрастает в ОРИТ

Суперинфекция и оценка риска *MRSA*, *Pseudomonas aeruginosa* и Грам (-) с множественной лекарственной устойчивостью (возраст, коморбидный фон и тд.) является решающим фактором при ведении больных COVID-19

СКАТ: выбор АБП по типу пациентов

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

- Эртапенем
- Тигециклин
- Цефепим/сульбактам

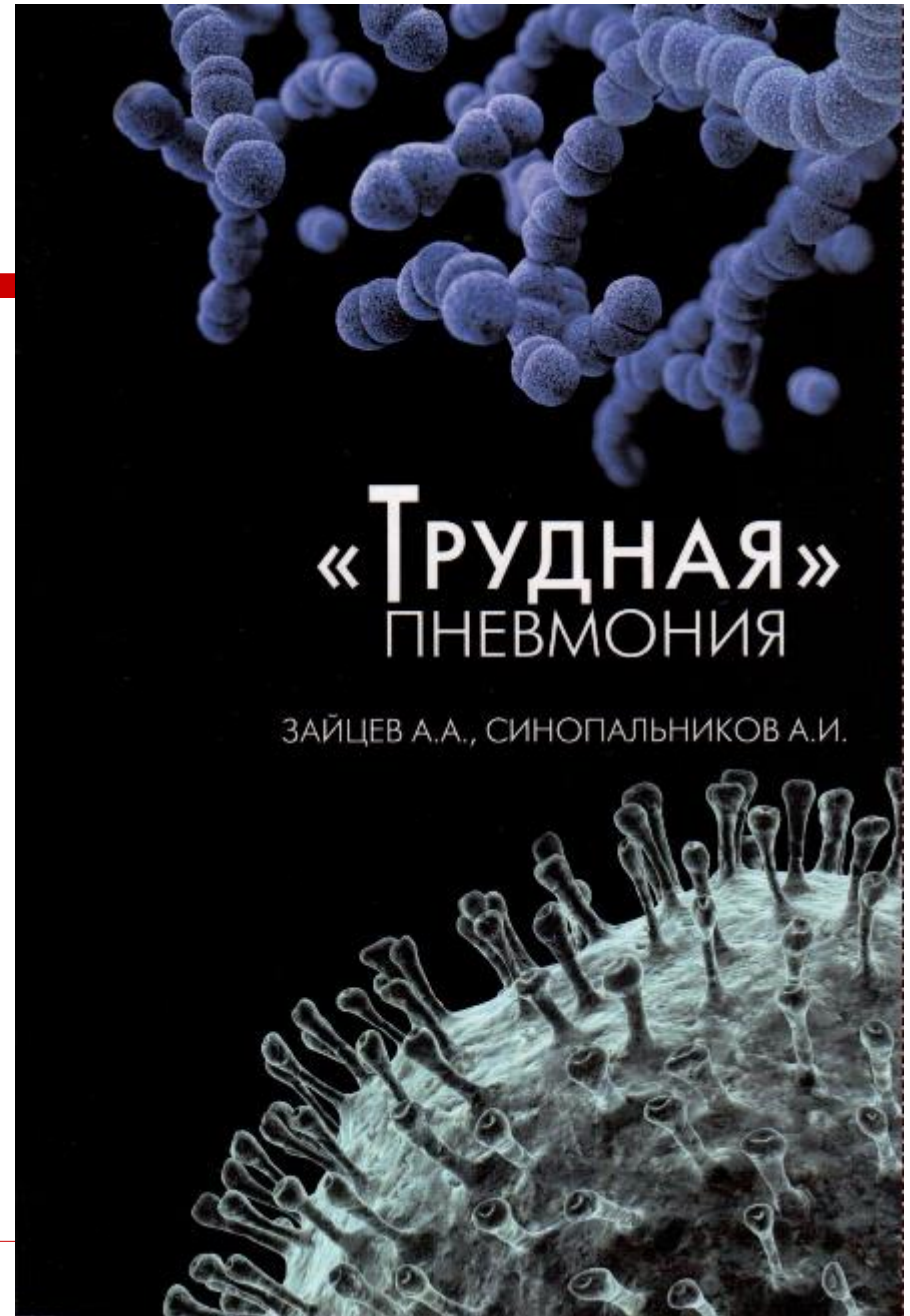
Тип IIIb: НИ поздние, в ОРИТ, предшествующие АБП – **риск БЛРС +/- MRSA, НФГОб, Carb-R**

- Карбапенем II группы
- Цефепим/сульбактам
- Цефоперазон/сульбактам
- Цефтолозан/тазобактам
- Цефтазидим/авибактам
- (все +/- тиге-/колистин/линезолид)

«Трудная» пневмония ...

*Зайцев А.А., Синопальников А.И.
Трудная пневмония., М, 2020, 104 с.*

RU-ZER-00223 10.2020



**Благодарю за
внимание!**

