

**Нозокомиальная инфекция
в многопрофильном стационаре:
проблемы и пути их решения**

В.Е. Рубинчик

Заведующий отделением АИР №2

Кандидат медицинских наук

**ФГБУ «Национальный Медицинский
Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова»**

Тренды антибиотикорезистентности

К 2050 году около 10 млн. человек ежегодно будут умирать от инфекций, вызванных резистентными бактериями

В течение следующих 35 лет 300 млн. человек умрут преждевременно от инфекций

Мировые потери за этот период составят 60-100 трлн \$

Биология антибиотикорезистентности

- Формирование устойчивости к АБП — естественное свойство микроорганизмов, выработанное в процессе эволюции
- Полное предотвращение и элиминация устойчивости невозможны
- Устойчивость развивается ко всем АБП

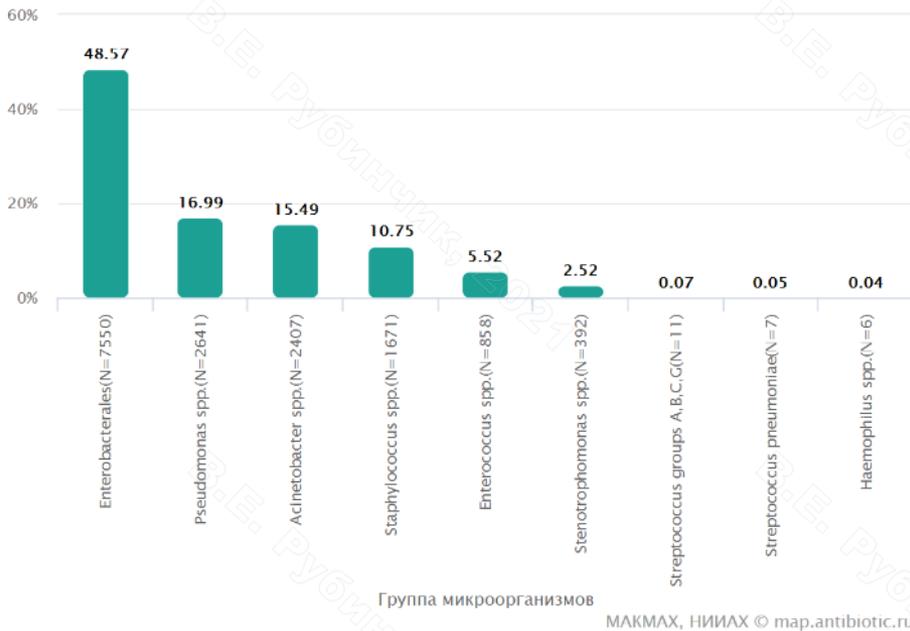
**Необходима стратегия сдерживания
развития устойчивости!**

Наиболее важные возбудители инфекции, с точки зрения их распространенности и потенциала формирования антибиотикорезистентности

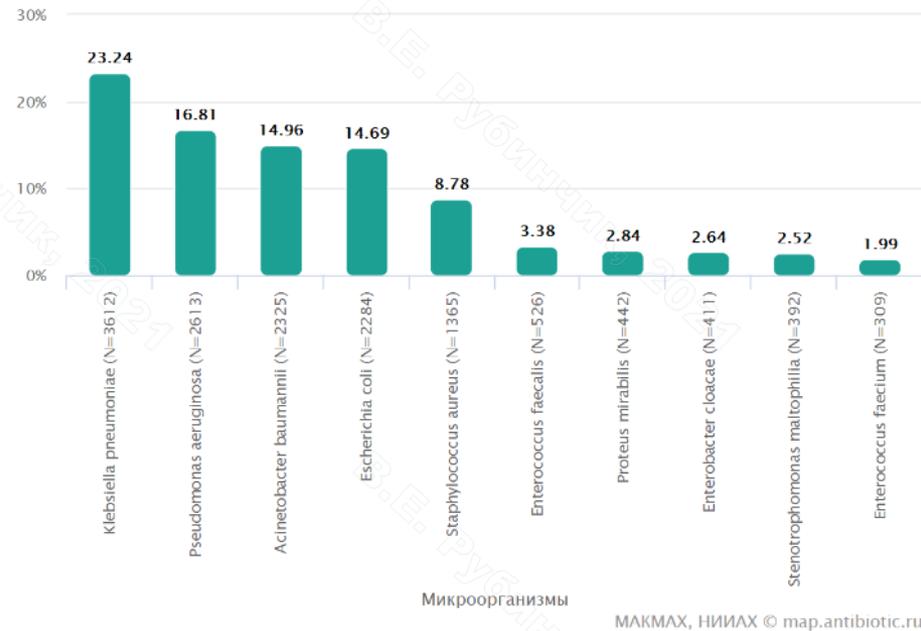
- Энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL) и карбапенемазы
- Метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA)
- Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОб) — *P. aeruginosa*, *A. baumannii/haemolyticus*, обладающие множественной устойчивостью к антибиотикам

Основные возбудители нозокомиальных инфекций в РФ (2014-2018 гг)

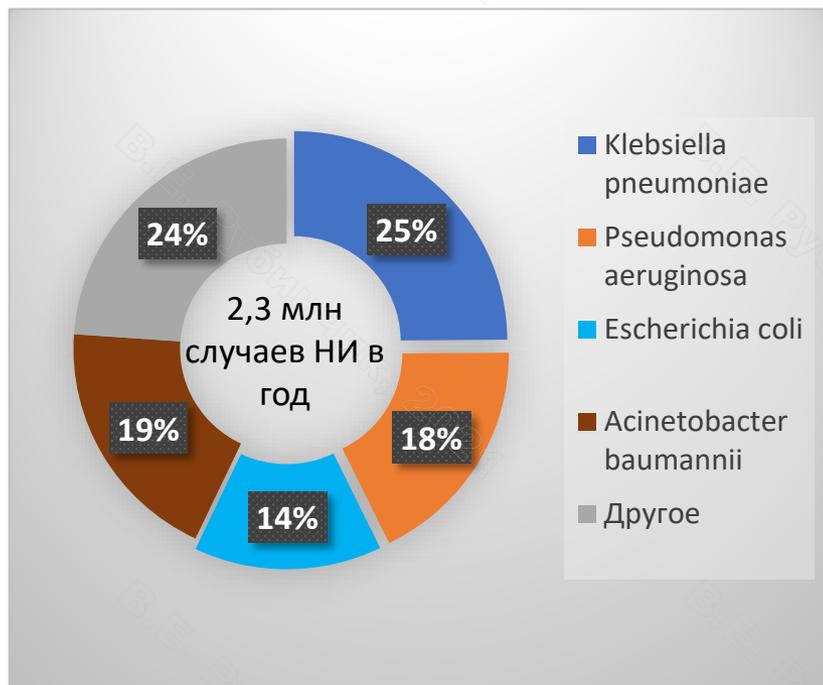
ТОП 10 Групп микроорганизмов (N=15543)



ТОП 10 Микроорганизмов (N=15543)



Энтеробактерии являются доминирующими проблемными патогенами в ОРИТ



- Энтеробактерии и синегнойная палочка являются причиной 62% нозокомиальных инфекций
- *K. pneumoniae* — наиболее частый возбудитель внутрибольничных инфекций в РФ (25% случаев)

Факторы риска инфекции, вызванных энтеробактериями-продуцентами ESBL

- Госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев или текущая госпитализация
- Прием антибиотиков (цефалоспорины III-IV поколения, фторхинолоны) в течение предшествующих 3 месяцев
- Пребывание в учреждениях длительного ухода
- Гемодиализ
- Коморбидность: сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек
- Поездка за границу в течение последних 6 недель в регион с высоким уровнем антибиотикорезистентности

Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)

- БЛРС — это ферменты, которые вырабатываются грам (-) микроорганизмами и обуславливают резистентность этих бактерий почти ко всем β -лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, азтреонаму)
- БЛРС не наделяют бактерии особыми признаками вирулентности или патогенности

Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)

Экспертное правило:

При устойчивости энтеробактерий хотя бы к одному из цефалоспоринов III поколения считать вероятной продукцию БЛРС и трактовать как устойчивость ко всем цефалоспорином

«ESKAPE» микроорганизмы

Enterococcus faecium VR

Staphylococcus aureus MR

Klebsiella pneumoniae KPC

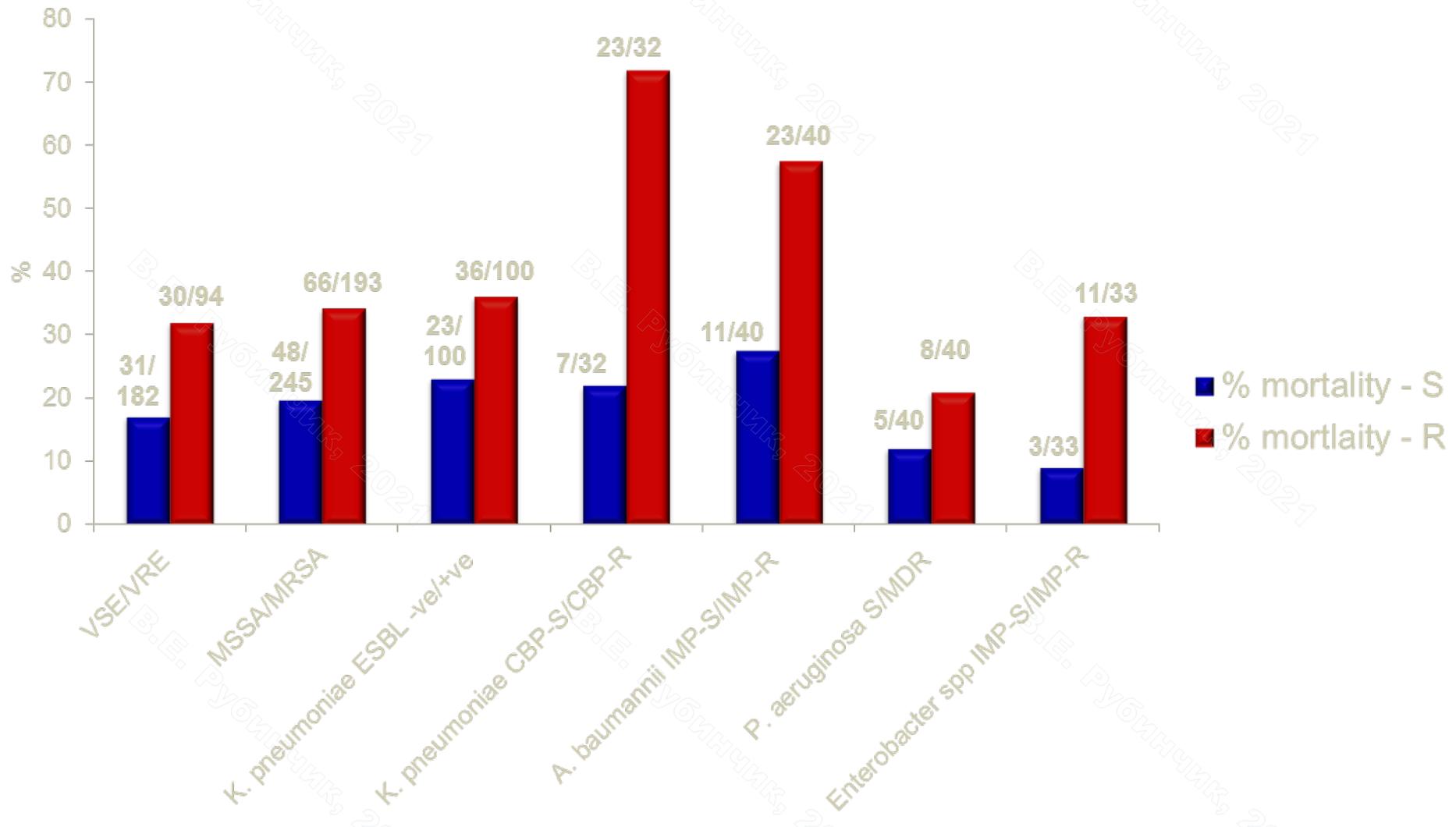
Acinetobacter baumannii MDR

Pseudomonas aeruginosa MDR

Enterobacteriaceae ESBL

Эти микроорганизмы вызывают большинство проблемных госпитальных инфекций и ускользают от действия антимикробных препаратов

«ESKAPE» микроорганизмы и исходы



Butler et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31:28–35; Shurland et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28:273-79; Borer A, et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30:972-6; Kwon K. et al. J Antimicrob Chemother. 2007;59:525–30; Marchaim D. et al. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52:1413-18.

Проблема ESCAPE № 1

Полирезистентность (MDR)



Высокая резистентность (XDR)



Панрезистентность (PDR)

Фенотипы *Klebsiella pneumoniae*

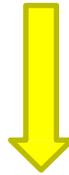
Антибиотики

Чувствительность

Пенициллины	S	R	R	R	R
Цефалоспорины	S	S	R	R	R
Карбапенемы	S	S	S	R	R
Аминогликозиды	S	S	S	R	R
Фторхинолоны	S	S	R	R	R
Тетрациклины	S	S	R	R	R
Тигециклин	S	S	S	S	R
Колистин	S	S	S	S	R
Категория	S	R	MDR	XDR	PDR

Проблема ESCAPE № 2

Нозокомиальные инфекции



Внебольничные инфекции

Полирезистентные микробы, регистрируемые при внебольничных инфекциях:

MRSA

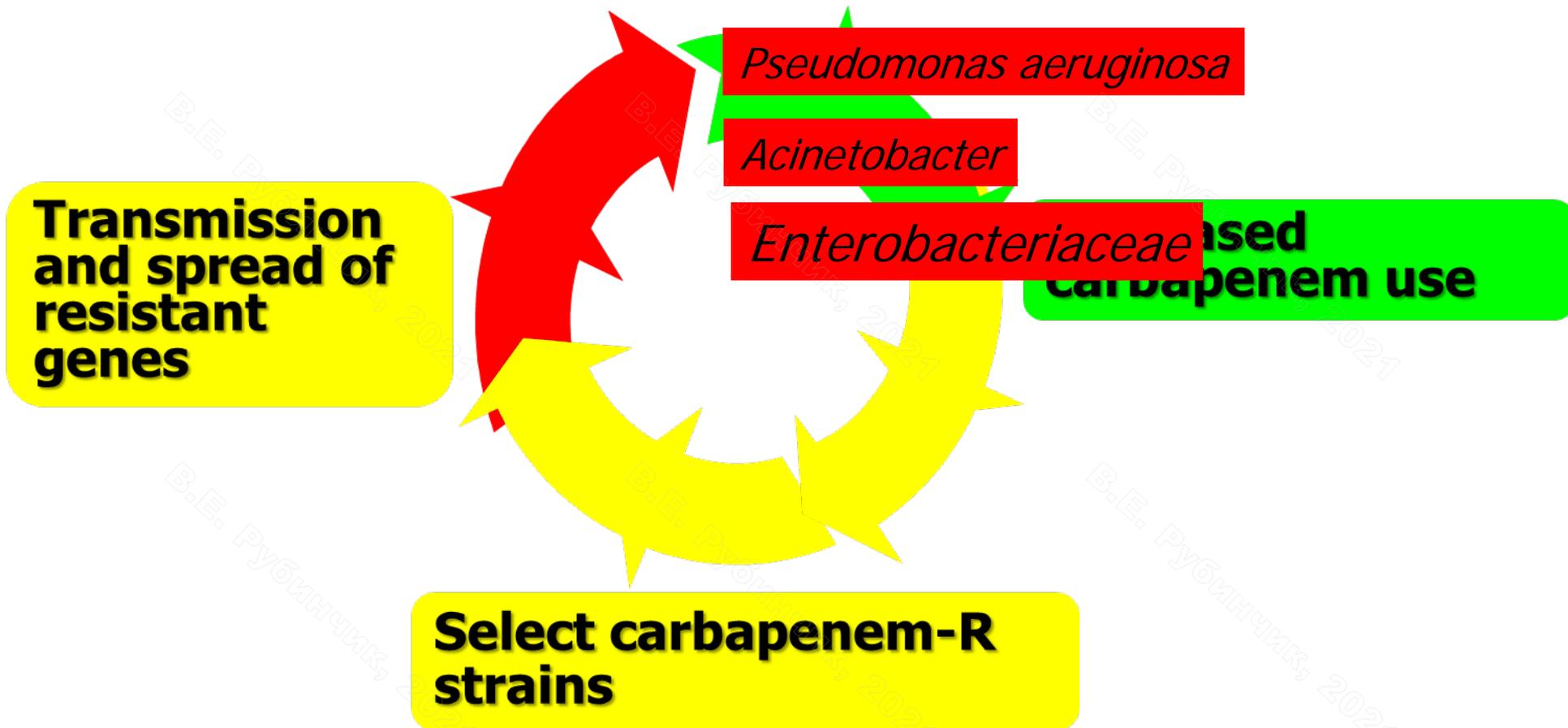
E.faecium, в т.ч. VanA

Klebsiella spp. — ESBL

E.coli — ESBL

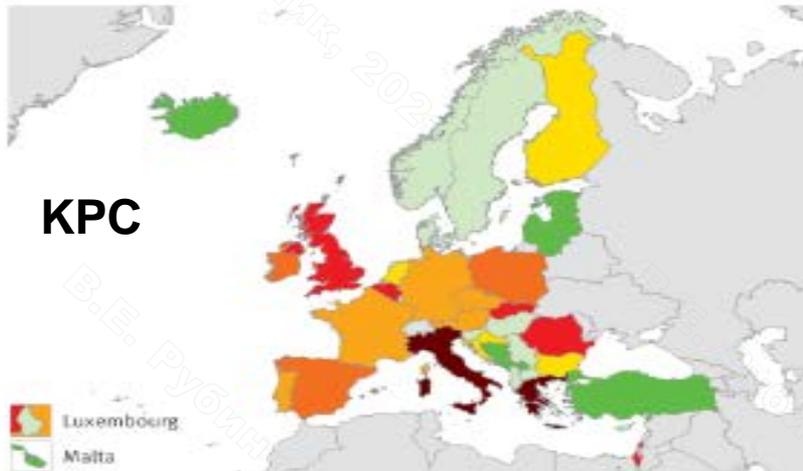
Карбапенемы широко используются для лечения серьезных ESBL-инфекций

Увеличение карбапенем-Р штаммов

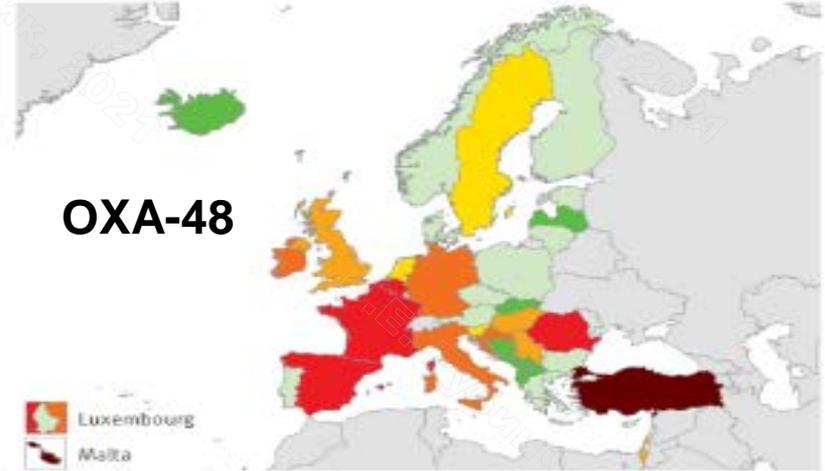


Распространение основных карбапенемаз в Европе

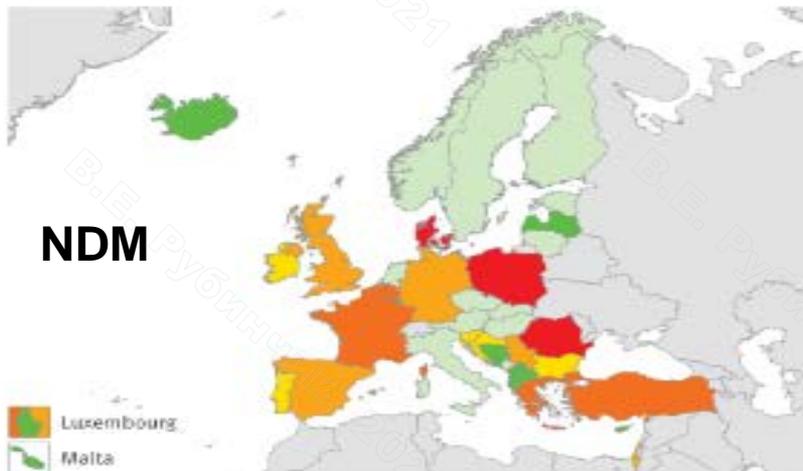
A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)



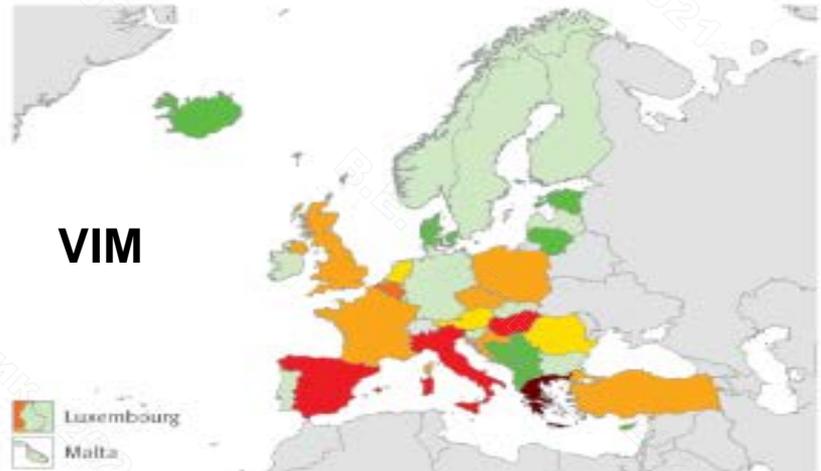
B. Oxacillinase-48 (OXA-48)



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



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

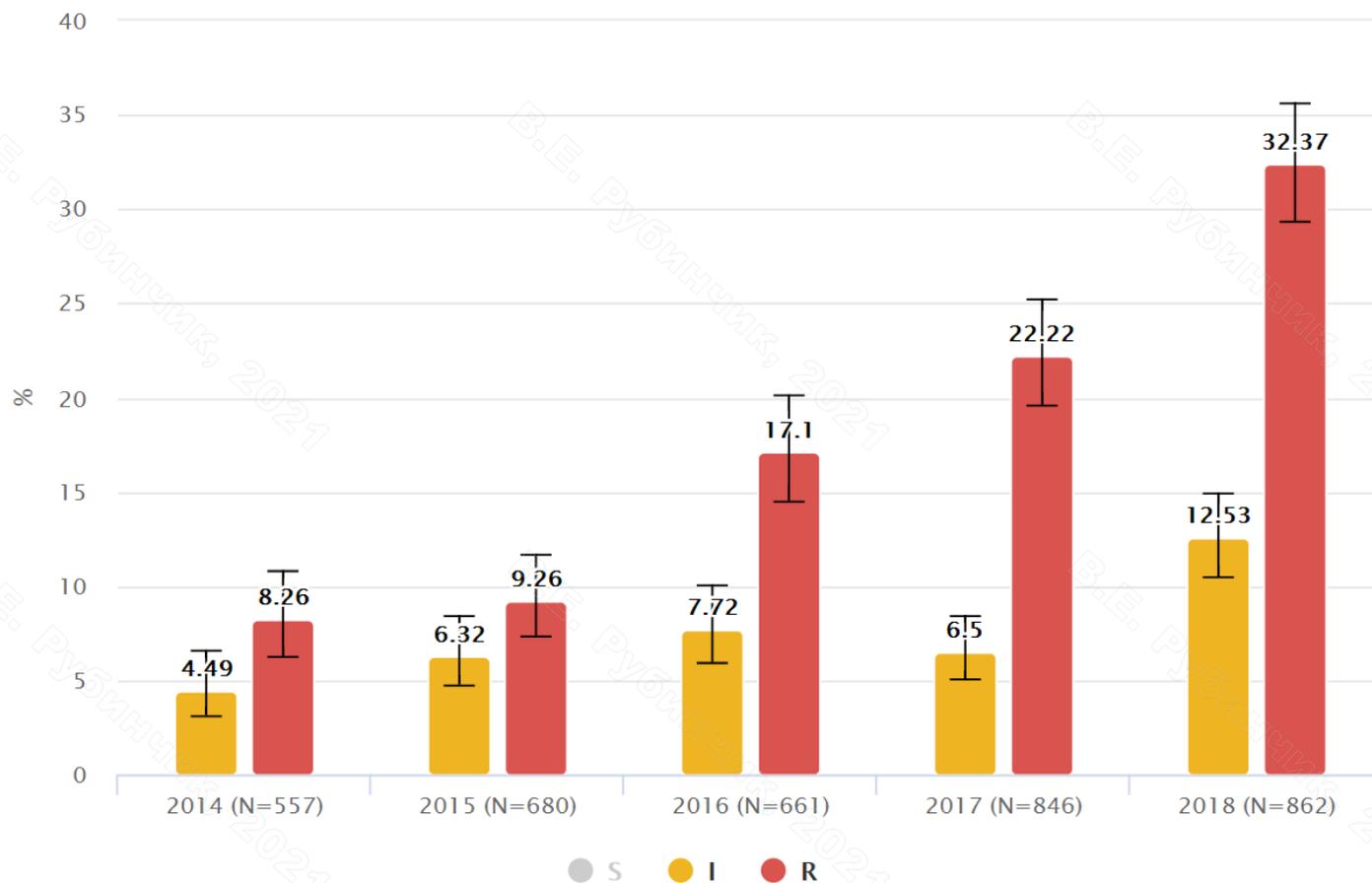


Факторы риска инфекций, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями

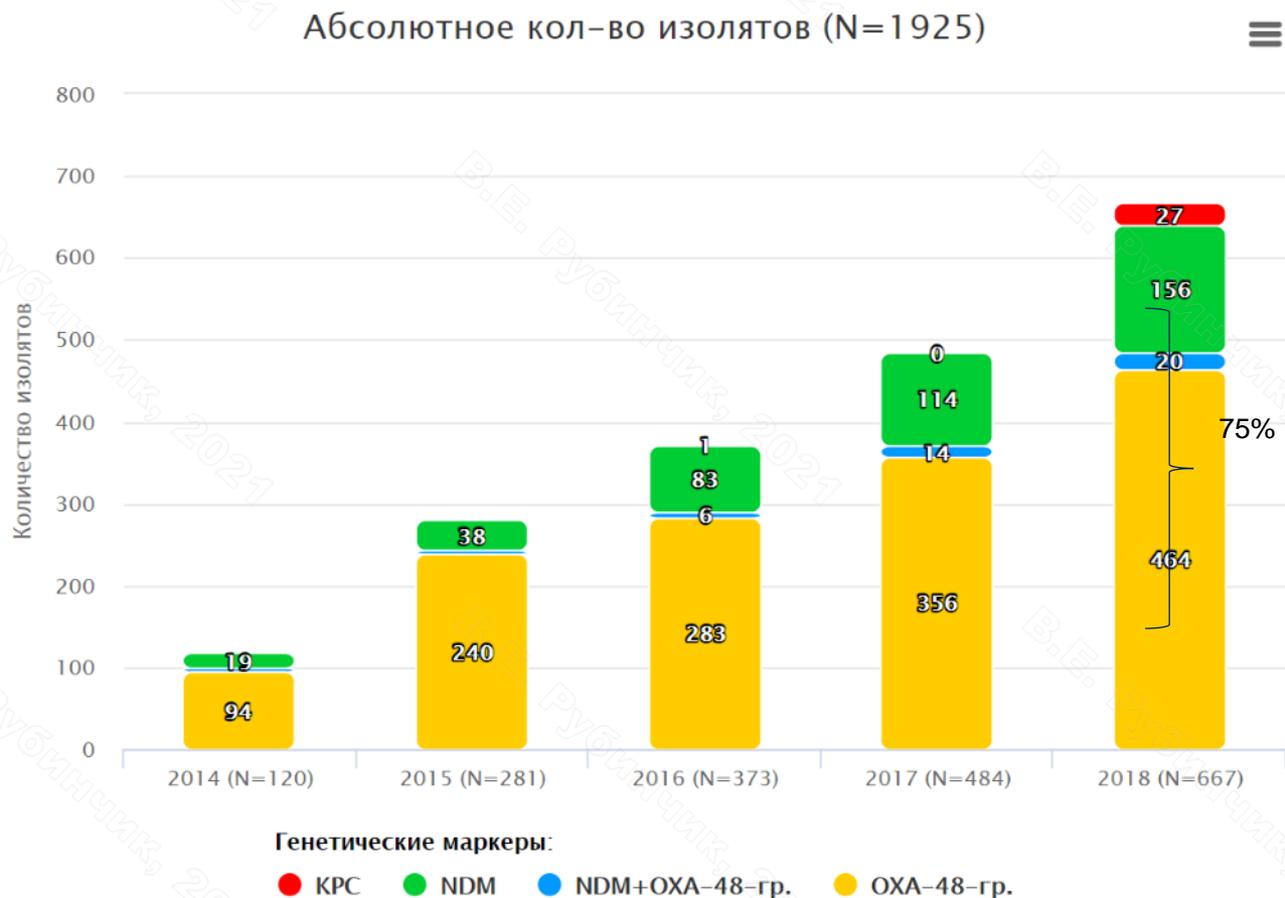
- Предшествующая терапия карбапенемами
- Высокая распространенность карбапенемрезистентных энтеробактерий в отделении, где находится пациент
- Колонизация кишечника пациента карбапенемрезистентными энтеробактериями

Динамика резистентности *K. pneumoniae* к меропенему (2014-2018)

Меропенем (N=3606)



Распространение основных типов карбапенемаз у *Klebsiella pneumoniae* в России



Схемы антибактериальной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов

- Целенаправленная АМТ должна начинаться с момента микробиологической идентификации возбудителя инфекции и быть основана на знании чувствительности микроорганизма к АМП и механизмов антибиотикорезистентности с учетом локализации инфекционного очага.
- При проведении целенаправленной АМТ грамположительных инфекций и инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, являющихся классическими продуцентами ESBL, в большинстве случаев возможно проведение монотерапии.
- При лечении инфекций, вызванных карбапенемустойчивыми штаммами, как правило, рекомендовано использование комбинаций АМП с различными механизмами действия в зависимости от характера возбудителя и значений МПК

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)

Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ)

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной
химиотерапии (МАКМАХ)

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Программа SKAT

(Стратегия Контроля Антимикробной Терапии)

при оказании стационарной медицинской помощи

Российские клинические рекомендации

Москва – 2018

Содержание

Авторский коллектив	8
Предисловие ко второму изданию	12
Раздел 1. Зачем нужна программа SKAT для Медицинская организация?	14
Раздел 2. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в стационарах России	17
Раздел 3. Современные проблемы и распространение антибиотикорезистентности в РФ	21
Раздел 4. Организационные вопросы реализации программы SKAT. Роль отдела клинической фармакологии и комиссии по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи	32
Раздел 5. Этапы реализации программы SKAT	36
Раздел 6. Больничный Формуляр антимикробных средств	41
Раздел 7. Стратегические и тактические вопросы рационализации применения АМП с профилактической и лечебной целью	44
Раздел 8. Рекомендации по эмпирической АМТ со стратификацией пациентов по риску антибиотикорезистентности	62
Раздел 9. Рекомендации по периоперационной антибактериальной профилактике	65
Раздел 10. Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и ограничение распространения полирезистентных микроорганизмов	73

Мероприятия, направленные на ограничение использования отдельных классов АМП

- **Формулярный список.** Предназначен для ограничения доступности отдельных групп АМП
- **Внедрение деэскалационного подхода назначения АМП при тяжёлых инфекциях**
- **Локальный микробиологический мониторинг**
- **Рекомендации по антимикробной терапии инфекций**

Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации.

www.antimicrob.net

Антибиотикопрофилактика — это метод

предотвращения попадания инфекционного агента с кожи пациента при пункции и (или) разрезе в операционную рану

Антибиотикопрофилактика \neq Антибиотикотерапия

Доказана эффективность короткой периоперационной антибиотикопрофилактики инфекций области хирургического вмешательства, в большинстве случаев достаточно однократного введения антибиотика до кожного разреза

Пролонгирование антибиотикопрофилактики свыше 48 часов в послеоперационном периоде является нерациональным

Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации.

www.antimicrob.net

- Введение антибиотиков с целью профилактики осуществляется в течение одного часа до разреза кожи
- Антибиотики с целью профилактики отменяются в течение 24 часов после окончания операции
- Обоснование профилактического применения антибиотиков в течение 1 часа до разреза кожи (или 2 часов при применении ванкомицина или фторхинолонов с целью профилактики)

Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации.

www.antimicrob.net

- Цефалоспорины I-II поколения являются оптимальными антибиотиками при большинстве операций, однако требуют дополнительного назначения антианаэробного препарата при операциях на толстой кишке
- Рутинное применение ванкомицина показано при высоком риске инфекции MRSA и внебольничными MRSA с учетом данных локального мониторинга флоры, при наличии анафилаксии к бета-лактамам

Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации.

www.antimicrob.net

Наличие дренажей в полостях
или катетеров не является
аргументом в пользу
продолжения
антибиотикопрофилактики!!!

Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных
учреждениях России. Российские национальные рекомендации.

www.antimicrob.net

Антибиотикотерапия назначается только
при клинико-лабораторных признаках
инфекционного процесса при наличии
инфекционного диагноза

Материалы и методы

Исследованы 54 пациента после кардиохирургических операций с использованием ЭКК.

1 группа — с наличием инфекционного процесса после 3-х суток пребывания в ОРИТ и назначением в дальнейшем антибактериальной терапии — 25 пациентов

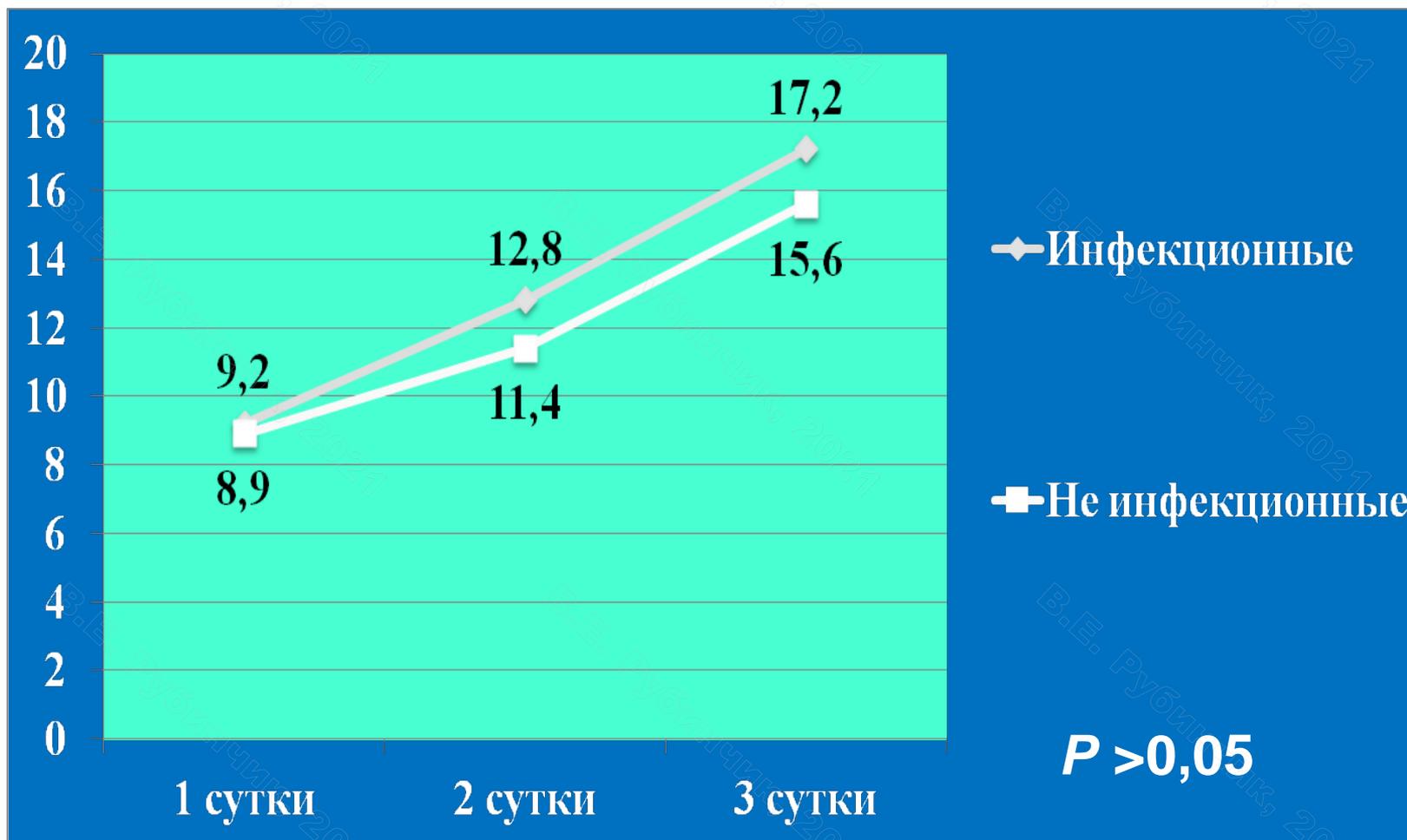
2 группа — без признаков инфекционного процесса после 3-х суток нахождения в ОРИТ и не получавшие антибактериальную терапию, за исключением антибиотикопрофилактики — 29 пациентов

Материалы и методы

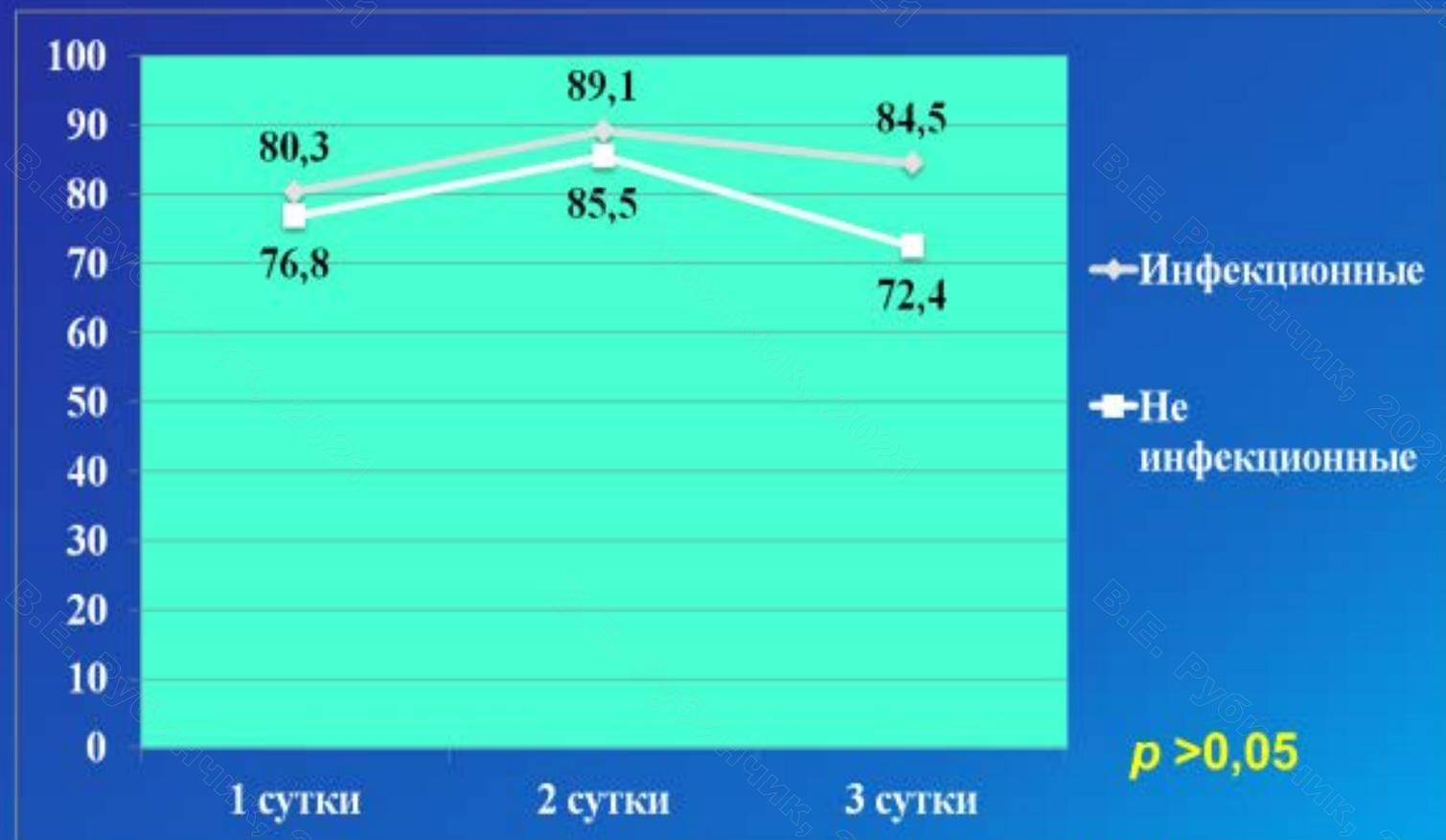
У пациентов оценивались:

- Состояние кожи и мягких тканей
- Температура тела
- Состояние операционной раны
- Инструментальные данные (Rg ОГК, КТ)
- Характер мокроты (при санации и бронхоскопии)
- Лабораторные признаки СВР (лейкоцитоз, СРБ, палочкоядерный сдвиг)
- Микробиологические данные (посевы крови, мочи, БАЛ)

Уровень лейкоцитоза



Уровень СРБ



Рубинчик В.Е. Из личного архива

Палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле

Пациенты 72 часа после операций с ЭКК

- Инфекционные 3.1-5.7%
- Неинфекционные 2.5-4.7%

$p > 0.05$

Вывод

Показатели СВР не позволяют проводить дифференциальную диагностику между асептическим и инфекционным характером системной воспалительной реакции в первые 72 часа после операций с ЭКК

Стратификация госпитализированных пациентов с инфекцией с учетом риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза

Тип пациента	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип IIIb	Тип IV
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска продуцентов БЛРС	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ИК
Обращение за медицинской помощью или госпитализация	Не было обращений за медицинской помощью в последние 3 месяца	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождения в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в последние 3 месяца	Длительность нахождения в стационаре ≤ 7 дней (вне ОРИТ), отсутствие оперативных вмешательств,	Длительность нахождения в стационаре > 7 дней (в ОРИТ > 3 дней) или инфекция, возникшая после оперативных вмешательств	Пациенты III типа с лихорадкой $>38,0^{\circ}\text{C}$ более 6 дней, сохраняющейся на фоне адекватной антибактериальной терапии и санированным очагом инфекции при наличии следующих факторов:
Терапия антибиотиками > 1 суток	Не было АБТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)	Не получал АБТ или антибактериальную профилактику более 24 часов	Предшествующая антибактериальная терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Распространенная (2 и более локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> • Наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза:
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)	Любые пациенты	Тяжелое течение основного заболевания или наличие тяжелой ко-морбидности	<ul style="list-style-type: none"> - в/в катетер; - лапаротомия; - полное парентеральное питание; - применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов
Дополнительные факторы риска ПРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ	Нет	Факторы риска MRSA, <i>P.aeruginosa</i>	Предшествующая терапия/профилактика азолами
Вероятные полирезистентные возбудители или грибы <i>Candida</i>	Нет	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС; MRSA; НФГОБ	Те же бактерии (IIIb тип) + <i>Candida spp.</i>

Принципы рационального применения АМП

Мероприятия, направленные на уменьшение использования АМП в целом:

- ✓ Административные ограничения отпуска антибиотиков
- ✓ Локальный микробиологический мониторинг
- ✓ Ограничение продолжительности антибактериальной терапии
- ✓ Внедрение деэскалационного подхода к назначению АМП
- ✓ Ограничение комбинированного назначения АМП
- ✓ Административные ограничения профилактического использования антибиотиков
- ✓ Исключение назначения АМП при неинфекционном диагнозе
- ✓ Консультация клинического фармаколога
- ✓ Контроль (аудит) за назначением АМП и соблюдением рекомендаций
- ✓ Раздельное обучение

Роль клинического фармаколога

- Отслеживание локального микробиологического мониторинга
- Контроль адекватности выбора эмпирического режима на первом этапе терапии
- Контроль адекватности выбора этиотропной терапии
- Контроль адекватности режимов дозирования
- Контроль длительности терапии
- Консультирование с целью оптимизации АБТ при выявлении «проблемных» возбудителей

Стратегия контроля антибактериальной терапии в отделениях реанимации ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова

Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия
назначается в зависимости от степени риска выделения
м/о - продуцентов БЛРС или MRSA

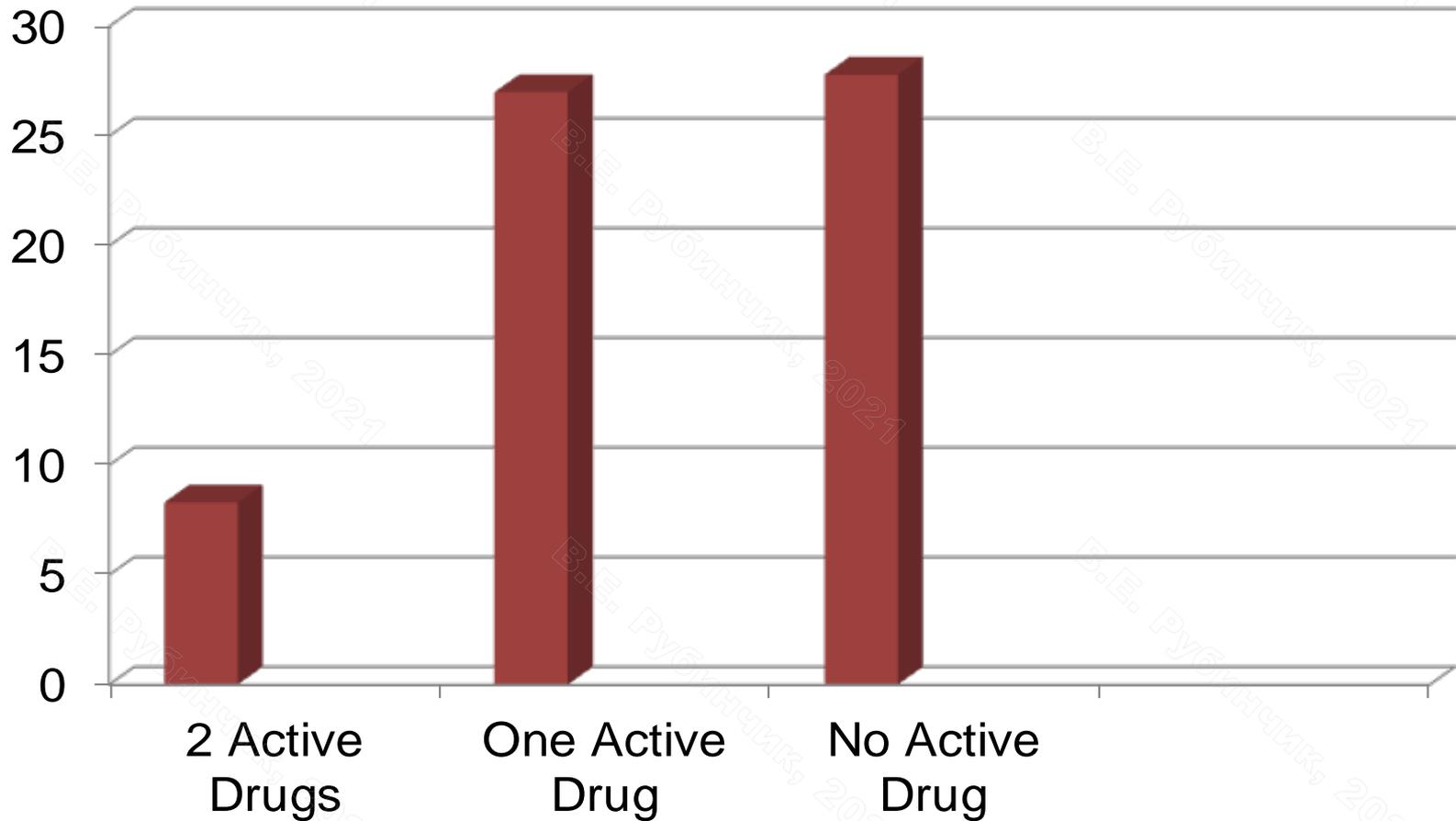
Ограничение применения цефалоспоринов III
поколения и фторхинолонов (в монотерапии)

Стратегия контроля антибактериальной терапии в отделениях реанимации ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова

Ограничение применения карбапенемов II типа и антибиотиков, воздействующих на *Acinetobacter baumannii* за счет использования в стартовой терапии эртапенема или пиперациллин-тазобактама у пациентов 2 и 3(а) типа по шкале стратификации риска СКАТ

Деэскалационный режим терапии с учетом быстрого выделения штаммов микроорганизмов с чувствительностью к антибиотикам

Летальность в зависимости от режима терапии



Комбинированная терапия: когда?

Эмпирическая:

ГАП / ВАП / Септический шок

Тяжелая внебольничная пневмония

Высокий риск MDR

Высокий риск *P. aeruginosa*

Терапия должна быть оперативно прекращена или деэскалирована до монотерапии на основании культурального исследования

Целевая:

P. aeruginosa

A. baumannii

Kl. Pneumoniae?

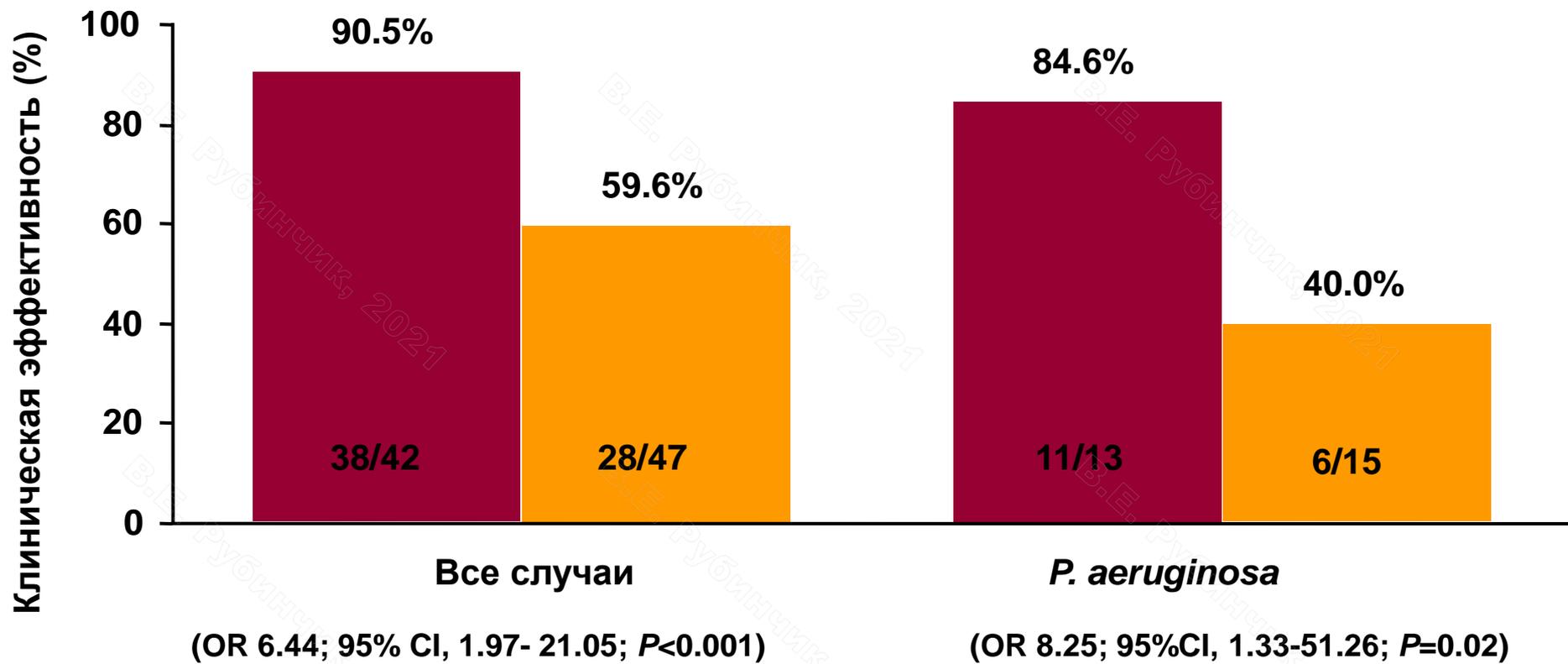
Стратегия контроля антибактериальной терапии в отделениях реанимации ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова

1. Применение антибиотиков в максимальных дозировках или дозировках off-label
2. Применение продленных инфузий для карбапенемов
3. Учет фармакокинетики и фармакодинамики препаратов при сепсисе
4. Использование ингаляционного введения при инфекциях нижних дыхательных путей

Меропенем: Постоянная vs прерывистая инфузия ВАП при Грам (-) инфекции

42 пациента на постоянной инфузии (1 г за 6 ч каждые 6 часов)

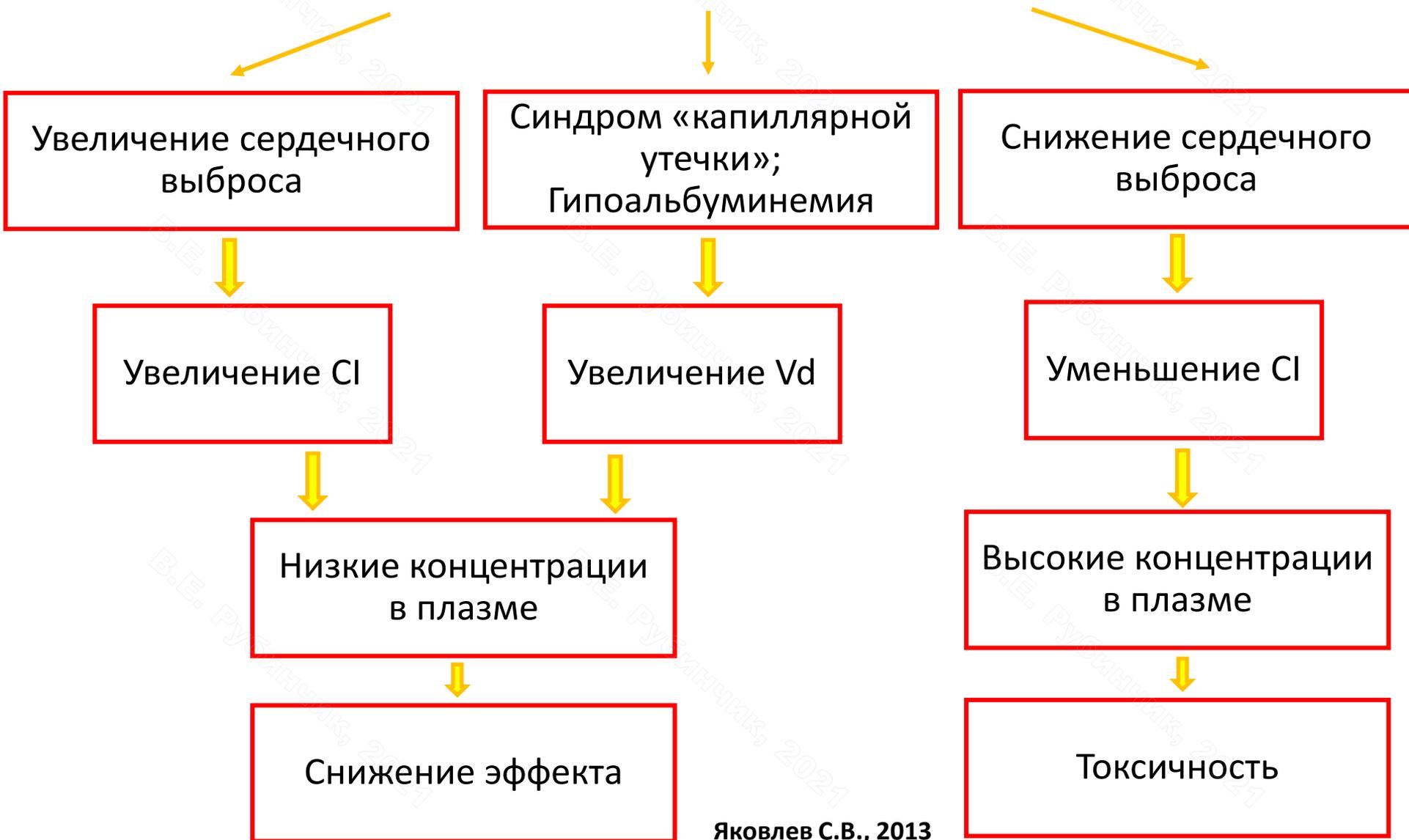
47 пациентов на прерывистой инфузии (1 г за 30 мин каждые 6 часов)



■ Постоянная инфузия ■ Прерывистая инфузия

Изменение ФК АБП при тяжёлом сепсисе

Патофизиологические изменения



Рекомендации по дозированию препаратов у пациентов в критическом состоянии

Группа антимикробных препаратов	Нормальная функция почек
Аминогликозиды	Амикацин 1,5-2 г/сутки
Лактамы	Эртапенем 0,5-1,0 каждые 12 ч Меропенем 1-2 г, каждые 6-8 ч продлённые инфузии (3 ч) Пиперациллин-тазобактам 4,5 г через 6 ч
Гликопептиды	Ванкомицин 1,0 болюс, затем 2,0 г/сутки, продлённые инфузии 24 ч
Фосфомицин	4,0 каждые 6 часов
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин 1200 мг/сут Левифлоксацин 500 мг/12 ч
Тигециклин	100-200 мг первоначальная доза, затем по 50-100 мг/12 ч
Линкозамиды	Клиндамицин 600-900 мг/12 ч

Стратегия контроля антибактериальной терапии в отделениях реанимации ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова

- Необходимость соблюдения угла наклона головного конца кровати
- Периодический контроль положения желудочного зонда, перистальтики кишечника и усвоения вводимой смеси
- Контроль за давлением в манжете эндотрахеальной или трахеостомической трубки, обработка кожного покрова

Нозокомиальные пневмонии у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Российское респираторное общество, МАКМАХ, ФАР.

Стратегия контроля антибактериальной терапии в отделениях реанимации ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова

Профилактика и терапия инфекций верхних и нижних дыхательных путей, ВАП:

1. Строго одноразовые катетеры для санации
2. Одноразовые контуры при МРП
3. Согревание и увлажнение дыхательной смеси при продленной МРП
4. Широкое использование НИВЛ

Нозокомиальные пневмонии у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Российское респираторное общество, МАКМАХ, ФАР.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**«ДИАГНОСТИКА И АНТИМИКРОБНАЯ
ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ,
ВЫЗВАННЫХ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ
МИКРООРГАНИЗМАМИ»**

<http://www.antibiotic.ru/files/pdf/2019/guidelines-daticmm-20191204.pdf>

Наиболее важные возбудители инфекции, с точки зрения их распространенности и потенциала формирования антибиотикорезистентности

- Энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL) и карбапенемазы
- Метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA)
- Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОб) — *P. aeruginosa*, *A. baumannii/haemolyticus*, обладающие множественной устойчивостью к антибиотикам

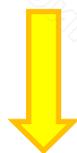
Факторы риска инфекций, вызванных MRSA

- Высокая распространенность MRSA в отделении, где находится пациент
- Предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация с выполнением хирургических вмешательств и инвазивных процедур (особенно с имплантацией)
- Антибиотики широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения)
- Наличие внутрисосудистого катетера
- Назальное носительство MRSA
- В/в наркомания
- Наличие трофических язв или пролежней

Стафилококковые инфекции (длительность АБТ при бактериемии 21-28 дней)

Staphylococcus aureus

Чувствительный
к оксациллину
MSSA



Оксациллин
Цефазолин
Клиндамицин
Левифлоксацин
Эффективность м.б. ниже:
Цеф. III пок., ванкомицин,
ципрофлоксацин, АМО/КК

Устойчивый
к оксациллину
MRSA



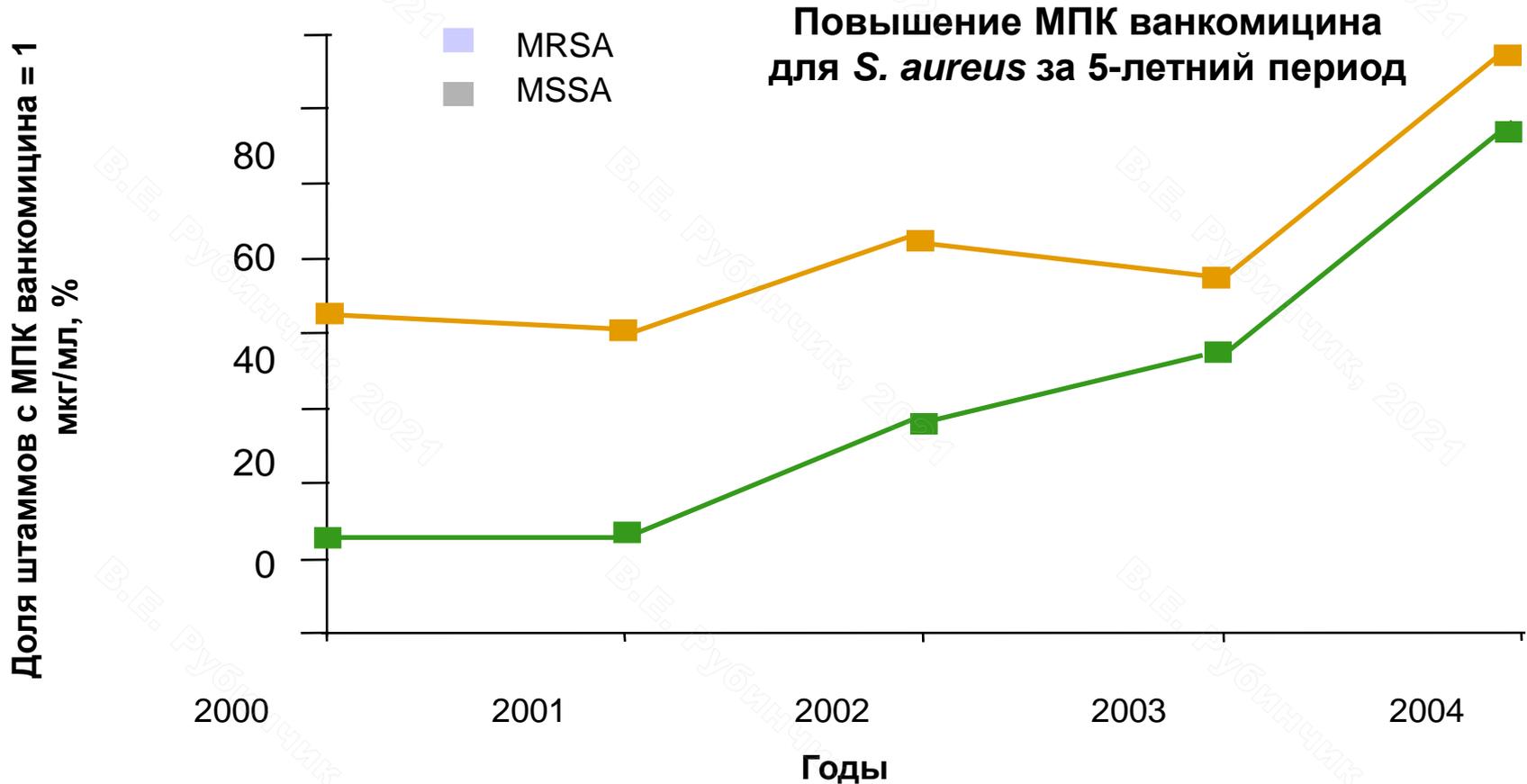
Ванкомицин
Линезолид
Цефтобипрол
Даптомицин

Факторы риска летальности при MRSA-бактериемии при различных МПК ванкомицина

Ванкомицин	OR (95% ДИ)	P
МПК 1 мкг/мл	1	
МПК 1,5 мкг/мл	2,86 (0,8-9,3)	< 0,0001
МПК 2 мкг/мл*	6,39 (1,6-24,3)	0,0003
Неадекватная АБТ	3,6 (1,2-10,9)	
Септический шок	7,3 (4,1-13,3)	< 0,0001

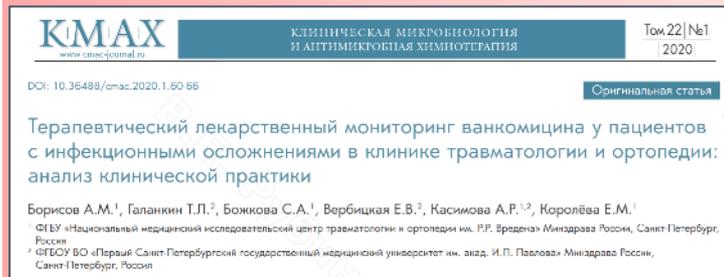
* Чувствительные штаммы; R > 2 мкг/мл

МПК ванкомицина у пациентов с MRSA-инфекцией возрастает



MRSA — метициллин-резистентный *S. aureus*; MSSA — метициллин-чувствительный *S. aureus*

Ванкомицин — субоптимальный антибиотик для лечения тяжелых стафилококковых инфекций и, особенно, при гипоальбуминемии



- Всего лишь 12% пациентов достигают целевых концентраций ванкомицина на 3-й день ведения
- Низкое прогнозируемое значение концентрации ванкомицина и высокий риск нефротоксичности — основание для выбора альтернативных антибиотиков для этиотропной терапии ИОХВ



- У пациентов в ОРИТ с сепсисом и тяжелой гипоальбуминемией высока вероятность того, что нагрузочная доза ванкомицина будет токсичной
- ФК/ФД ванкомицина становится абсолютно непредсказуемой

ОК — остаточной концентрации

Эмпирическая терапия ванкомицином сопряжена с крайне высоким риском клинической неудачи

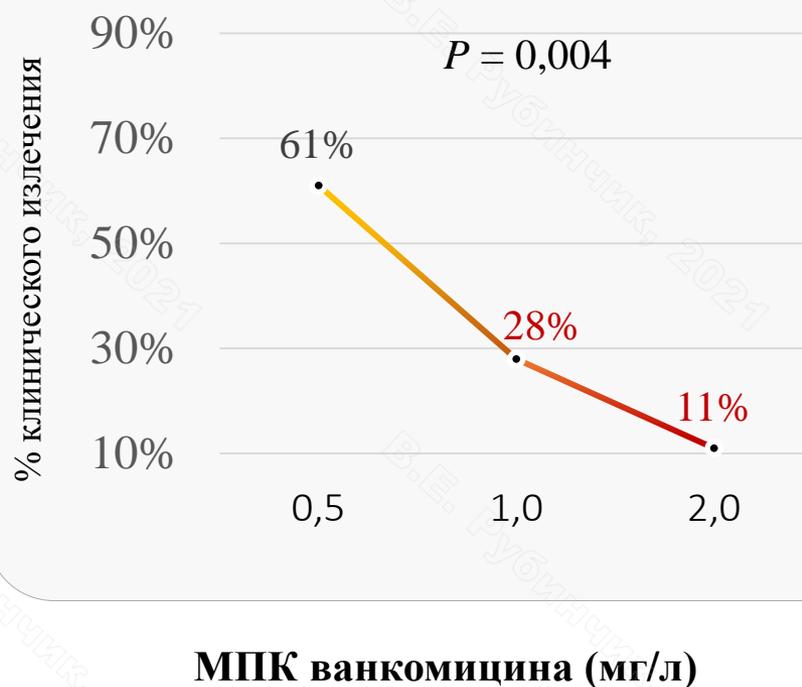
Позиция EUCAST в отношении *S.aureus* и ванкомицина

Критерии чувствительности к ванкомицину

- Чувствительные ≤ 2 мкг/мл
- Устойчивые > 2 мкг/мл

Диско-диффузионный метод не рекомендуется для оценки чувствительности *S.aureus* к ванкомицину

Частота клинического излечения в зависимости от МПК ванкомицина



Отличительные черты анти-MRSA антибиотиков по сравнению с ванкомицином

Линезолид

Хорошая тканевая пенетрация

Стабильная ФК при нарушенной функции почек

Подавление функции стафилококковых экзотоксинов

Однако: Бактериостатик, ограничение при ангиогенных инфекциях

Даптомицин

Быстрый бактерицидный эффект в отн. штаммов с МПК >1 мкг/мл

Активность в биопленках

Однако: Не эффективен при пневмонии, дозы — 6 или 8-10 мг/кг

Цефтаролин

Бактерициден и безопасен, активен против MRSA, стрептококков и пневмококков, есть активность в отношении ГР-

Однако: Не эффективен в отношении БЛРС-продуцентов Гр-

Бактерицидные антибиотики vs бактериостатики

- Быстрое уничтожение бактерий¹
- Снижение вероятности рецидива инфекции или развития резистентности¹
- Преимущество бактерицидных антибиотиков в лечении ряда инфекций:¹⁻³

Эндокардит

Менингит

Остеомиелит

Инфекции у пациентов с нейтропенией

Тяжелые инфекции

1. Finberg RW *et al.* *Clin Infect Dis* 2004;39:1314–1320
2. Pankey GA, Sabath LD. *Clin Infect Dis* 2004;38:864–870
3. Alder J, Eisenstein B. *Curr Infect Dis Rep* 2004;6:251–253

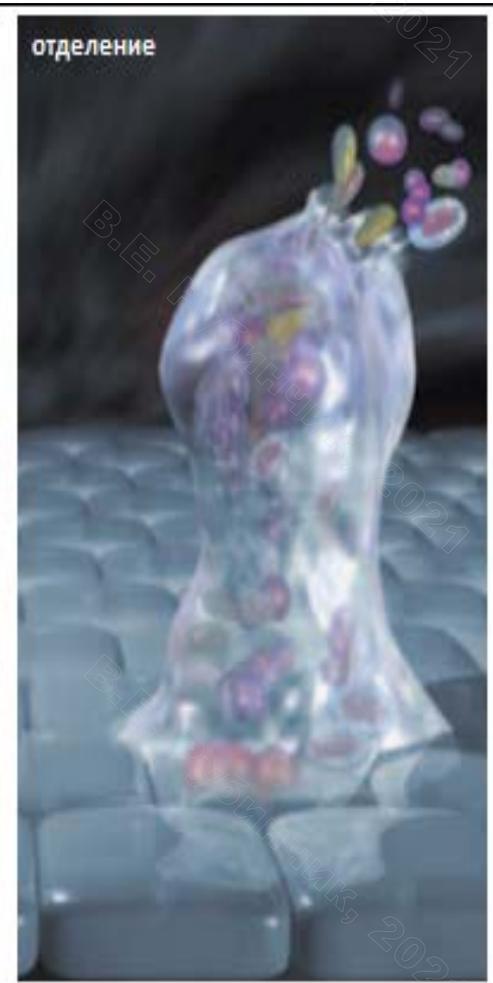
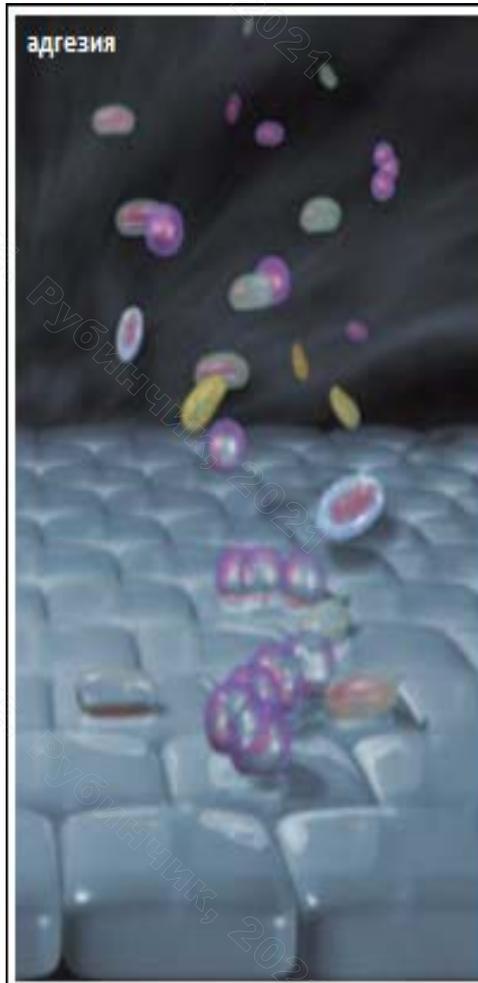
Антимикробная толерантность

- Толерантные микроорганизмы — чувствительны, но не погибают под влиянием лекарств, и могут возобновлять рост после отмены АБ
- Медленно-растущие, спящие микроорганизмы клинически толерантны к большинству антибиотиков (исключение — рифампицин)
- Они присутствуют в биопленках и в вегетациях, что требует продленной терапии (6 недель)
- Некоторые микроорганизмы толерантны в любой фазе — требуется комбинация двух бактерицидных АБ

Биопленки

- Биопленки — физические структуры, образуемые микробными сообществами на поверхности раздела фаз: жидкость (водная среда) – твердая поверхность, жидкость – воздух, две несмешивающиеся жидкости и твердая поверхность – воздух
- Лучше всего исследованы биопленки, формирующиеся на границе жидкой и твердой сред
- Биопленки могут формироваться бактериями одного вида или сообществами разных видов бактерий, а также могут включать и другие микроорганизмы
- Уже сформированные (зрелые) биопленки могут содержать покоящиеся или некультивируемые формы бактерий

Биопленки

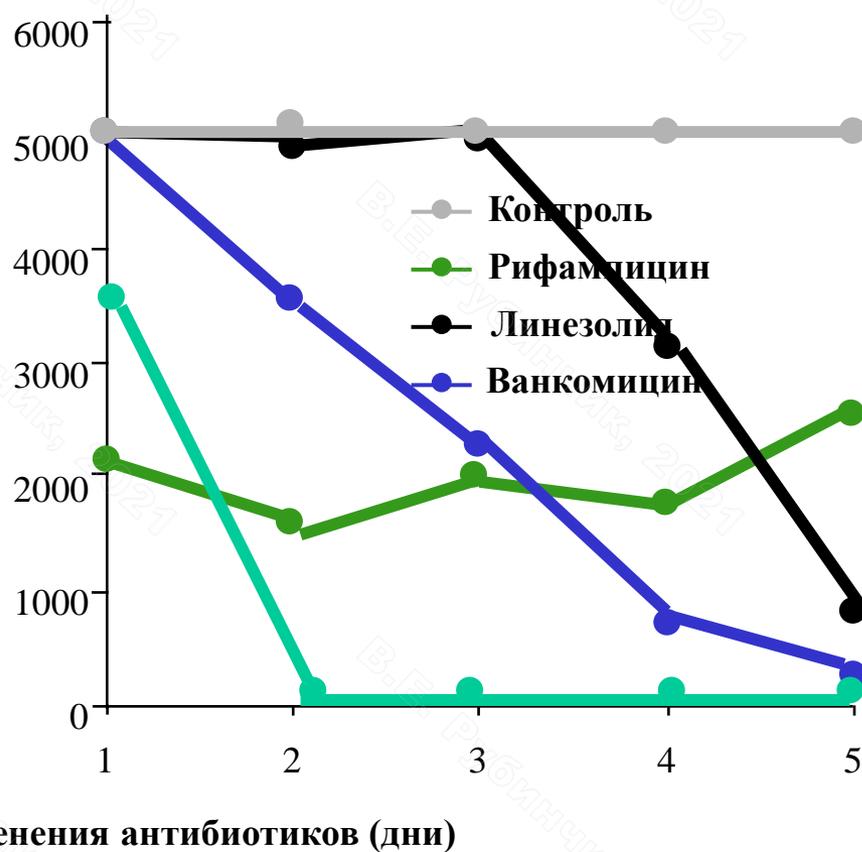
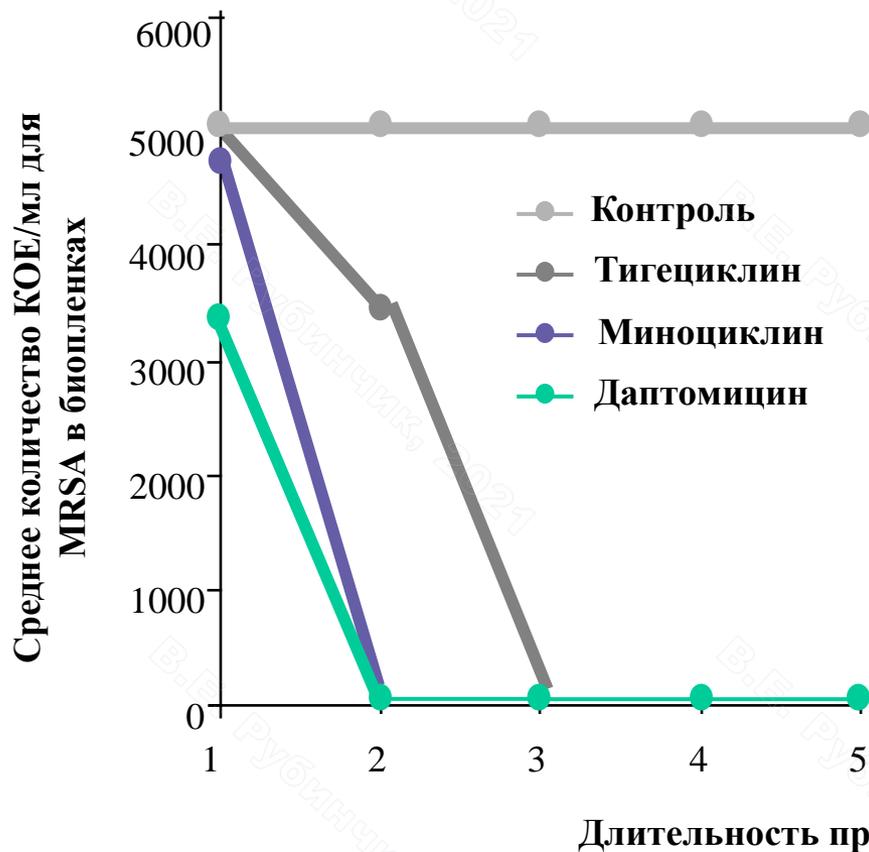


Биопленки

- Бактерии, живущие внутри биопленок, проявляют значительно более высокую устойчивость (до 1000 раз) к антибиотикам и другим лекарственным препаратам, что серьезно затрудняет борьбу с инфекциями, вызванными различными патогенными бактериями.
- Образование биопленок патогенными бактериями способствует инфекционным поражениям большинства органов и практически всех искусственных имплантатов.
- Среди всех инфекционных поражений около 65-80% вызываются бактериями, формирующими биопленки.

Действие на биопленки, включающие MRSA

Сравнительная антимикробная активность в отношении штаммов MRSA ($n=10$) в составе биопленок



Даптомицин имеет быстрый эффект в отношении MRSA в составе биопленок



**Пациент Г., 21 г.
Состояние после
имплантации
системы Excor.
Бактериальный
сепсис, инвазивный
кандидоз
*C. albicans***

Пациент Г., 21 год, ДКМП, некомпактный миокард, терминальная ХСН

Операция

имплантация бивентрикулярной системы поддержки кровообращения EXCOR на фоне декомпенсации ХСН, массивной инотропной поддержки.

3 сутки

замена правого насоса EXCOR из-за тромботических наложений на мембране насоса

6 сутки

лихорадка до $38,5^{\circ}\text{C}$, лейкоцитоз $24 \times 10^9/\text{л}$. ПКТ 19 нг/мл. Гнойное отделяемое вокруг мест стояния канюль EXCOR

5 сутки

Бактериологические исследования:

БАЛ — *Staphylococcus epidermidis*; *Escherichia coli*.

Кровь — *Staphylococcus epidermidis*; *Escherichia coli*.

Линезолид 600 мг/сут; имипенем 3 г/сут.

9 сутки

трахеостомия на фоне рецидивирующего носового кровотечения, сохраняется отделяемое из раны, тромбоциты менее 15×10^9 /л. Энтеральное и парентеральное питание. ПКТ 7 нг/мл

Даптомицин 8 мг/кг/сутки, имипенем 3 г/сут.

14 сутки

сохраняется лихорадка до 38,0°С

Лейкоциты $3, \times 10^9$ /л. ПКТ: 1,2 нг/мл.

Бактериологические исследования:

Кровь: отр. Моча: *C.albicans*. БАЛ: *C.albicans*,
S.epidermidis

Каспофунгин 70 мг 1-е сутки, 14 суток 50 мг/сутки.

22 сутки

деканюляция, посевы стерильны

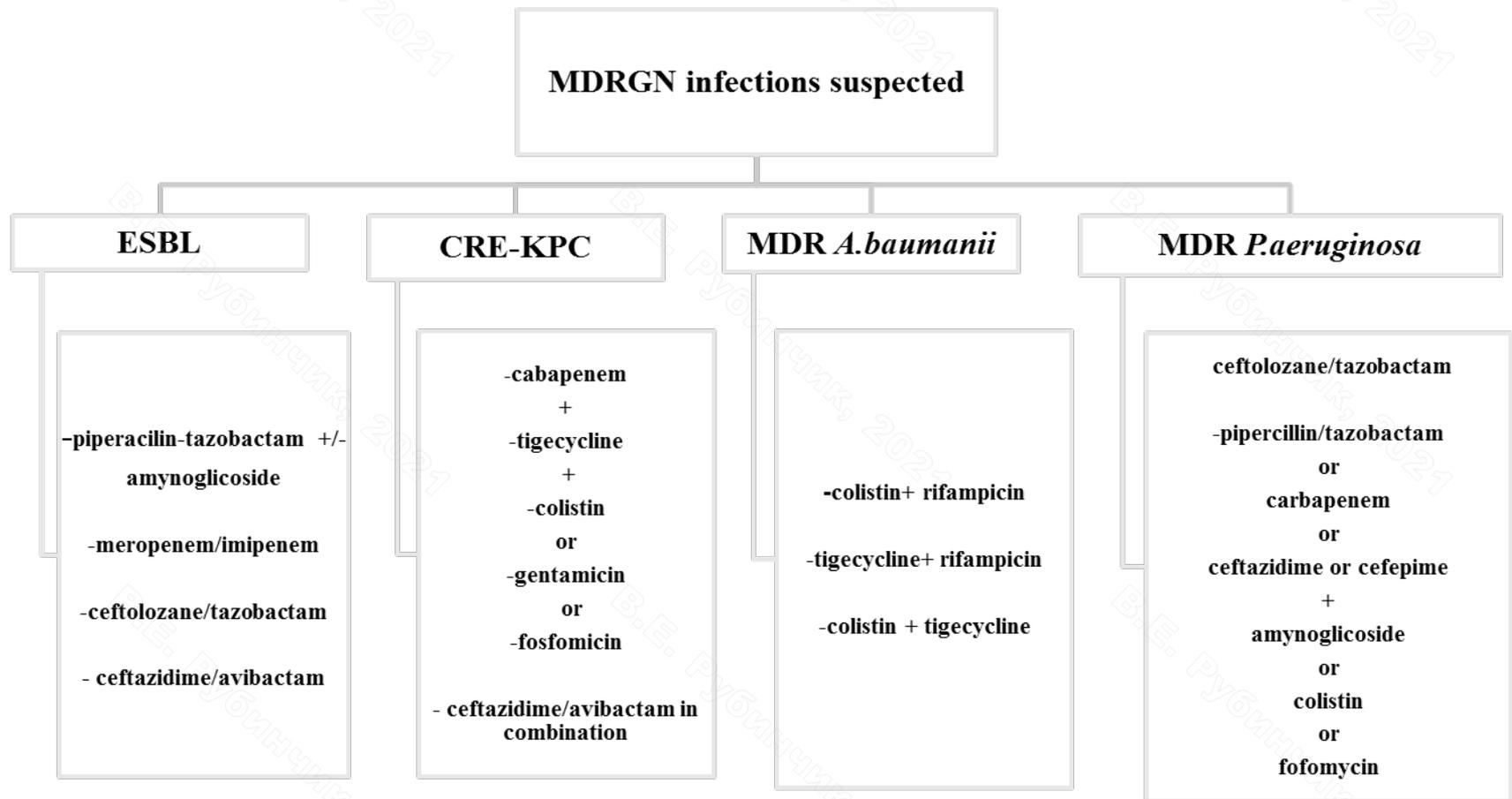
35 сутки

перевод в отделение ССХ



Пациент Г., 21 год,
на 24-е сутки после
имплантации
системы EXCOR

Эмпирическая терапия в отношении в ситуации высокого риска полирезистентной Гр-инфекции



4	Меропенем	2 г в/в инфузия в течение 3 часов x 3 р/сут. (в первые сутки <u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно).	Да	<p>УП. В случае отсутствия продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами. Применение схемы возможно при инфекциях, вызванных Enterobacterales при МПК к меропенему <32 мг/л [24,31,79].</p> <p>Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК</p>
5	Дорипенем	По 1 г в течение 4 часов x 3 р/сут. в/в (в первые сутки <u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно).	Нет	<p>УП. В случае отсутствия продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами. Применение схемы возможно при инфекциях, вызванных Enterobacterales при МПК к меропенему <32 мг/л [24, 31, 79].</p> <p>Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК</p>
6	Имипенем/ Циластатин	По 1 г (в пересчете на имипенем) 4 р/сут. в/в.	Да	<p>УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales с чувствительностью к имипенему/циластатину при увеличенной экспозиции (I) [24]</p>

Инфекции, вызванные грам (-) микроорганизмами

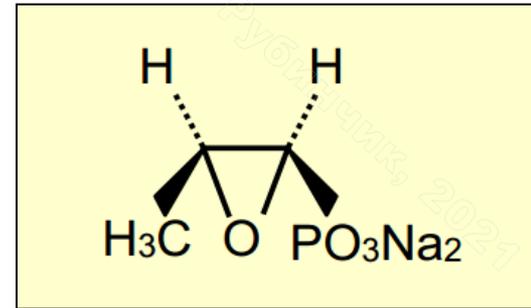
Инфекции, вызванные карбапенемрезистентными штаммами Enterobacterales (*Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. и др.)

№	МНН	Описание схемы	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
Базовые препараты				
1	Цефтазидим/авибактам	По 2,5 г х 3 р/сут. в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин.	Да	<p>УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими карбапенемазы групп КРС и/или ОХА-48. При отсутствии сочетанной продукции карбапенемаз группы металлобеталактамаз (MBL) возможна монотерапия, в случае сочетанной продукции КРС и/или ОХА-48 + MBL показана комбинированная терапия</p>
2	Цефтолозан/Тазобактам	По 1,5 г в/в х 3 р/сут. в/в в течение 120 мин.	Да	<p>УП. При инфекциях, вызванных карбапенемрезистентными штаммами Enterobacterales с подтвержденной чувствительностью к цефтолозан/тазобактаму при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами, может быть использован в качестве монотерапии.</p> <p>Прим. При лечении нозокомиальной пневмонии в дозировке 3 г х 3 р/сут. каждые 8 часов в/в (после регистрации показаний в РФ)</p>

Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами

7	Азтреонам	По 2,0 г х 3-4 р/сут. в/в.	Нет	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими MBL
8	Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут. в/в, доза делится на два введения.	Нет	
9	Амикацин	20-30 мг/кг х 1 р/сут. в/в в течение 30 мин.	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК [69]
10	Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут.	Да	Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут. под контролем Na
3	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч., затем по 50 мг х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч.	Да	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими сериновые карбапенемазы и/или MBL в комбинированном режиме, в том числе с карбапенемами. Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению ВК: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг х 2 р/сут. [31,36]

ФОСФОМИЦИН



- МНН: фосфомицин
- Открыт в 1969 году
- Действие: бактерицидное
- Спектр активности: комбинированная терапия в отношении «проблемных» штаммов — продуцентов БЛРС и/или карбапенемаз, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, MRSA (группа ESKAPE)
- Механизм действия: угнетение синтеза клеточной стенки на ранней стадии за счет ингибирования фермента пируваттрансферазы, участвующего в образовании пептидогликана
- Хорошо проникает во все органы и ткани за счет малого размера молекулы
- Действует на микроорганизмы в фагоцитах, предотвращая хронизацию инфекции
- Действует на микроорганизмы в биопленках
- Улучшает проникновение других антибиотиков в биопленки

Альтернативные способы доставки

При создании очень высоких концентраций возможно воздействие на формально устойчивые к препарату штаммы

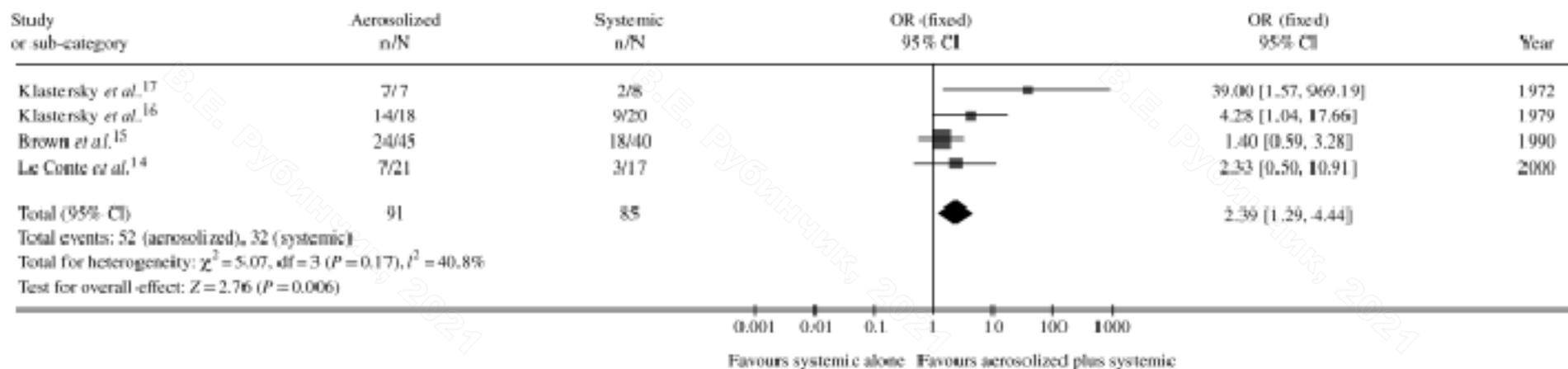


- ✓ Тобрамицин ингаляционно
- ✓ Колистин ингаляционно

МЕТА-АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНТИБИОТИКОВ ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ (5 РКИ)

Systematic review

Review: Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of nosocomial pneumonia: a meta-analysis
Comparison: 01 Antibiotics administered via the respiratory tract versus antibiotics administered systemically
Outcome: 01 Treatment success in ITT patients



При НП дополнительное назначение ингаляционных АБ, более эффективно по сравнению с исключительно парентеральной терапией

Цефтолозан/тазобактам

Зарегистрированные в США показания:

- **Осложненные интра-абдоминальные инфекции**
- **Осложненные инфекции мочевых путей**
 - ✓ Идет исследование 3 фазы при НП/ВАП (vs. Меропенем, фаза III)
 - ✓ Идет исследование в педиатрии (фаза I)
 - ✓ Идет исследование при диабетической стопе (фаза I)
 - ✓ Планируется исследование при инфицированных ожогах
 - ✓ Планируется исследование ФК у пациентов в ОРИТ, включая пациентов, находящихся на гемодиализе

Основной плюс – наиболее высокая среди всех β -лактамов активность в *Pseudomonas aeruginosa*, в том числе в отношении многих штаммов, устойчивых к цефтазидиму и карбапенемов

В 2019 году **Цефтазолан/тазобактам** получил новое показание к применению — нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП)

Цефтазолан/тазобактам показал хорошее проникновение в ткани легких

Имеет высокую *in vitro* активность в отношении MDR/XDR штаммов *Pseudomonas aureginosa* и БЛРС продуцирующих (не-CRE) штаммов *Enterobacterales* и у пациентов с пневмонией, включая ВАП

Показал низкий потенциал развития резистентности у *Pseudomonas aureginosa* и БЛРС-продуцирующих штаммов *Escherichia coli*

1. Saied W. et al. A Comparison of the Mortality Risk Associated with Ventilator-Acquired Bacterial Pneumonia and Nonventilator ICU-Acquired Bacterial Pneumonia. Crit Care Med. 2019;7(3):345-352.
2. Abdellatif S, et al. Efficacy and toxicity of aerosolized colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomized trial. Ann Intensive Care. 2016;6(1):26
3. Michalopoulos AS, Falagas ME. Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients. Ann Intensive Care. 2011;1(1):30
4. Imberti R, et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. Chest. 2010;138(6):1333-9.

Цефтазидим/авибактам — комбинация цефалоспорины III поколения с авибактамом, (новым не-бета-лактамным ингибитором β -лактамаз).

Механизм действия препарата заключается в подавлении активности β -лактамаз (включая ОХА-48, карбапенемаз, вырабатываемых *Klebsiella pneumoniae* — КРС и др.) за счёт авибактама и сохранения тем самым активности цефтазидима в отношении резистентных возбудителей, в т.ч. устойчивых к карбапенемам представителей семейства *Enterobacteriaceae* и полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*.

Qin X., Tran B.G., Kim M.J., Wang L., Nguyen D.A., Chen Q., Song J., Laud P.J., Stone G.G., Chow J.W.

A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia.

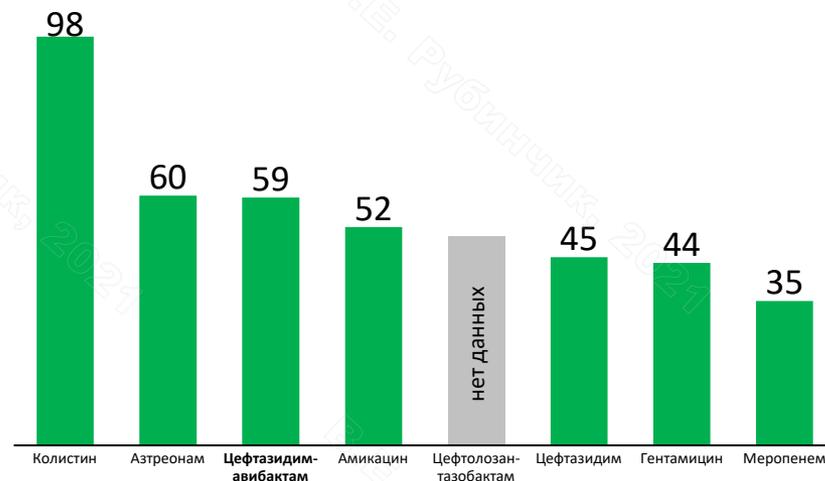
Int J Antimicrob Agents. 2017 Mar 29. pii: S0924-8579(17)30096-1.

Высокая активность Цефтазидим/авибактама в отношении нозокомиальных изолятов подтверждена российскими данными (2017-2018)

% чувствительных
изолятов *K.pneumoniae*

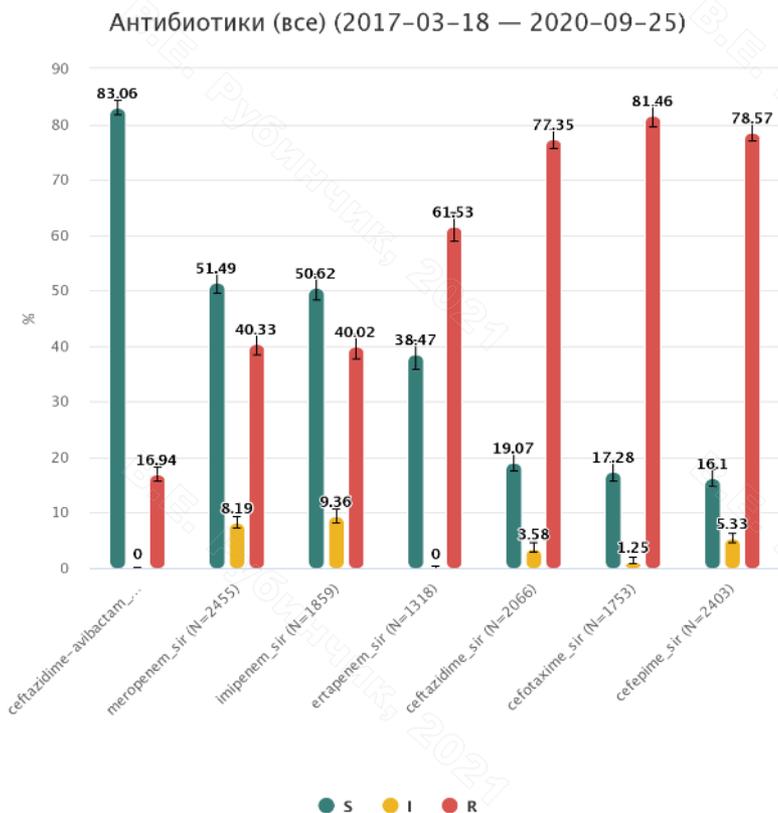


% чувствительных
изолятов *P.aeruginosa*

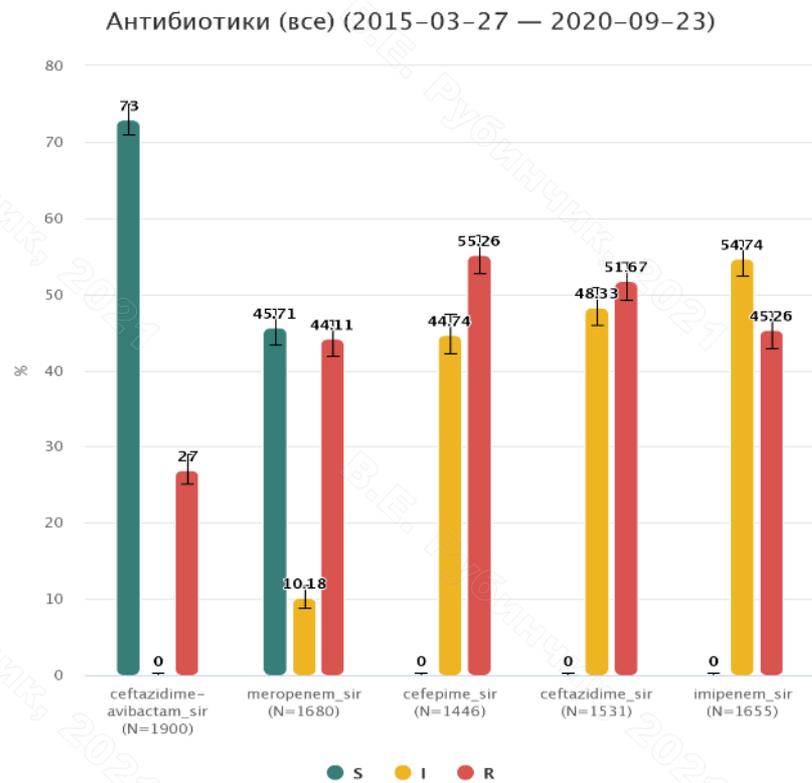


Данные в реальном времени по чувствительности (включая сентябрь 2020 года)

К. pneumoniae



P. aeruginosa



<i>Инфекции, вызванные грам (-) микроорганизмами</i>				
Инфекции, вызванные карбапенемрезистентными штаммами Enterobacterales (<i>Klebsiella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp. и др.)				
№	МНН	Описание схемы	ЖНВЛ	Условия применения (УП) и примечания
			П	
Базовые препараты				
1	Цефтазидим/авибактам	По 2,5 г х 3 р/сут. в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин.	Да	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими карбапенемазы групп КРС и/или ОХА-48. При отсутствии сочетанной продукции карбапенемаз группы металлобеталактамаз (MBL) возможна монотерапия, в случае сочетанной продукции КРС и/или ОХА-48 + MBL показана комбинированная терапия.
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами				
7	Азтреонам	По 2,0 г х 3-4 р/сут. в/в.	Нет	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими MBL.
8	Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут. в/в, доза делится на два введения.	Нет	
9	Амикацин	20-30 мг/кг х 1 р/сут. в/в в течение 30 мин.	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК [69].

* Препараты для комбинации – 1-2 препарата из прилагаемого перечня используются в комбинации с базовыми препаратами

Efficacy of ceftazidime–avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL– producing *Enterobacterales*

Marco Falcone ✉, George L Daikos, Giusy Tiseo, Dimitrios Bassoulis, Cesira Giordano, Valentina Galfo, Alessandro Leonildi, Enrico Tagliaferri, Simona Barnini, Spartaco Sani ...
Show more

Clinical Infectious Diseases, ciaa586, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa586>

Published: 19 May 2020 **Article history** ▼

Многоцентровое проспективное исследование (Италия, Греция)
**102 пациента с инфекциями кровотока, вызванными MBL-
продуцирующими энтеробактериями (82 — NDM; 20 — VIM)**

52 пациента — цефтазидим-авибактам
+ азтреонам (CAZ-AVI+ATM)

50 пациентов — комбинация из 2
более других антибиотиков, один из
которых с подтвержденной
активностью in vitro (OAA — other
active agents)

ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Версия 8 (03.09.2020)



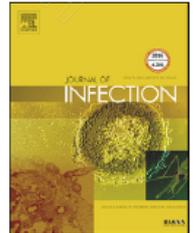
**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jinf



Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis



Louise Lansbury^{a,*}, Benjamin Lim^b, Vadsala Baskaran^{a,c}, Wei Shen Lim^c

^a Division of Epidemiology and Public Health, University of Nottingham, Nottingham, UK

^b Faculty of Biology (School of Medicine), University of Cambridge, Cambridge, UK

^c Department of Respiratory Medicine, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, UK

- Было включено 30 исследований с участием 3834 пациентов
- 7% госпитализированных пациентов с COVID-19 имели сопутствующую бактериальную инфекцию
- В ОРИТ более высокий процент пациентов имели сопутствующие бактериальные инфекции, чем в палатах смешанного типа (14% против 4%)
- Самыми распространенными были *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*
- Суммарная доля с сочетанной вирусной инфекцией составила 3%, наиболее часто встречались респираторно-синцитиальный вирус и грипп А
- В трех исследованиях сообщалось о сопутствующих грибковых инфекциях

Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции в условиях Covid-19

- Антибактериальная терапия назначается при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$, появление гнойной мокроты)
- Выбор антибиотиков и способ их введения осуществляется на основании тяжести состояния пациента, анализе факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами результатов микробиологической диагностики

Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции в условиях Covid-19

Пациентам с наличием факторов риска инфицирования *Staphylococcus aureus* целесообразно эмпирическое назначение препаратов, обладающих антистафилококковой активностью (цефтаролина фосамил, линезолид, ванкомицин) в комбинации с респираторным фторхинолоном в/в

Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции в условиях Covid-19

- Пациентам в тяжелом состоянии (ОРИТ) при наличии признаков бактериальной инфекции рекомендована комбинированная терапия: защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролина фосамил,) в/в комбинации с азитромицином или кларитромицином в/в.
- Альтернативой является применение цефалоспоринов третьего поколения в/в комбинации с респираторным фторхинолоном в/в.
- При совместном использовании фторхинолонов с препаратами группы 4-аминохинолонов (гидроксихлорохин) следует учитывать риск потенцирования кардиотоксического эффекта.

Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции в условиях Covid-19

В случае клинической неэффективности или развития нозокомиальных осложнений выбор режима антимикробной терапии необходимо осуществлять на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей, анализа предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики

Пациентка К., 58 лет, внебольничная вирусная пневмония Covid-19, 50% поражения легочной ткани

8 сутки в стационаре на фоне терапии гидроксихлорохин/азитромицин — нарастание гипоксемии, SaO₂ 88% на фоне НИРП 50 л/мин, температура: 38,5 °С, лейкоцитоз 24x10⁹/л. ПКТ 12 нг/мл. МСКТ ОГК: присоединение двусторонней бактериальной полисегментарной пневмонии, преимущественно в н/д правого легкого.

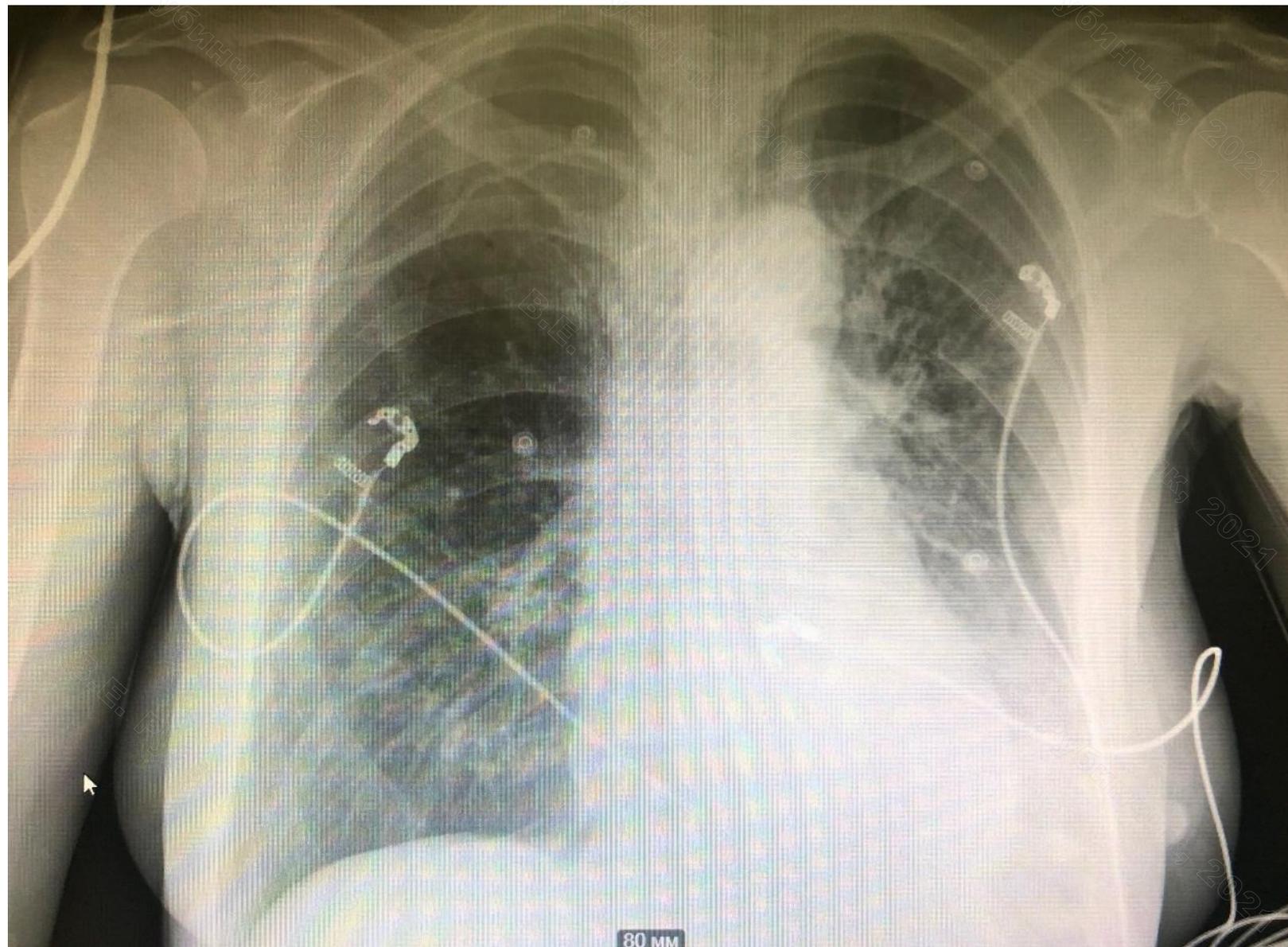
Выполнены повторные посевы, начата эмпирическая а/б терапия — меропенем по 1 г 3 р/сутки.

9 сутки нарастание ДН, перевод на ИВЛ, парез кишечника, септический шок — норадреналин 0,15 мкг/кг/мин, лактат 5 ммоль/л. Тигециклин* в стартовой дозе 200 мг, затем 100 мг 2 р/сутки.

10 сутки в БАЛ *Klebsiella pneumoniae* CRE, МПК к меропенему > 16
Полимиксин В, 100 мг 2 р/сутки, ингаляционно колистин 2 млн/ед 3 р/сутки

* Тигециклин не зарегистрирован для лечения нозокомиальной пневмонии.

10-е сутки



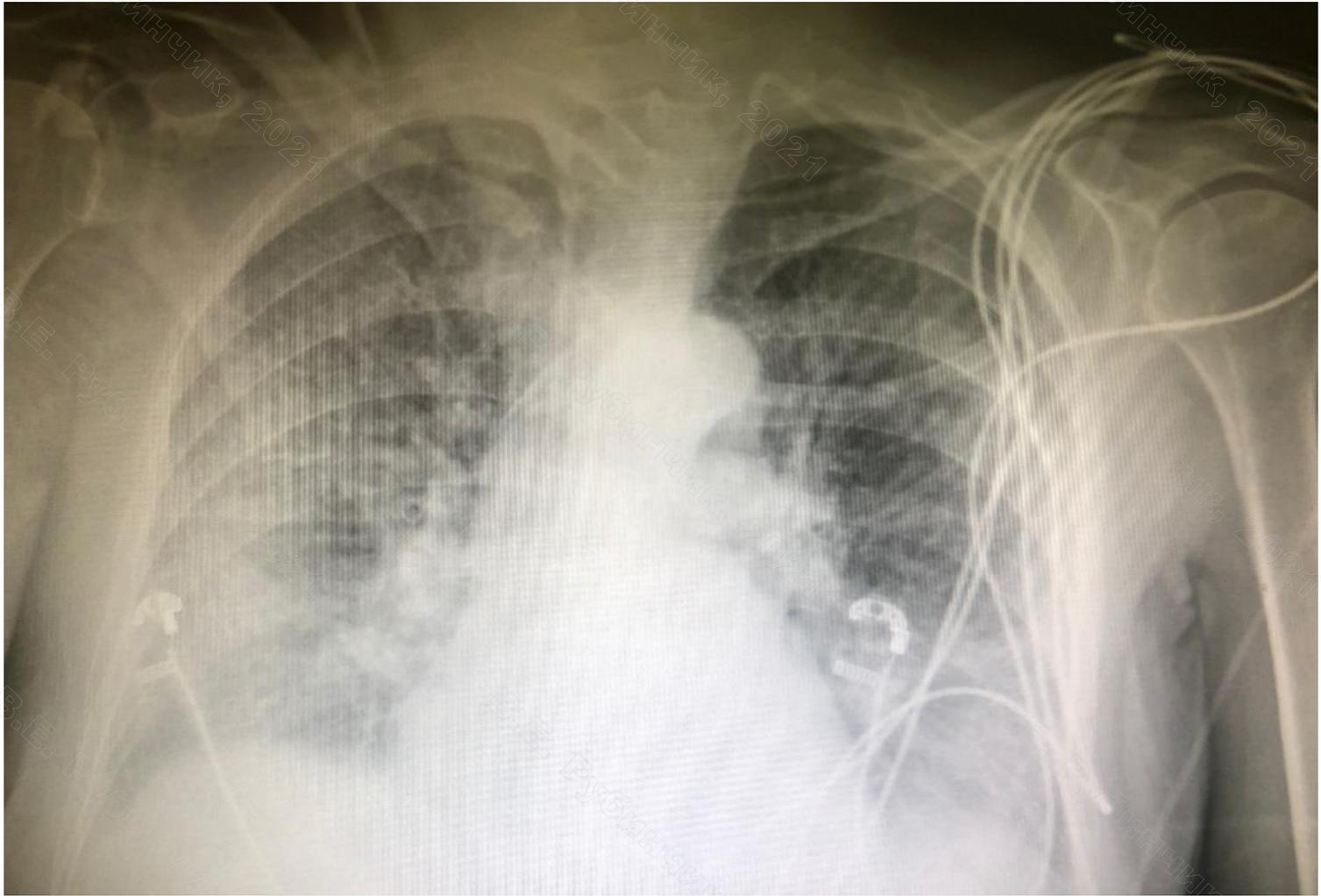
11 сутки умеренная стабилизация состояния, снижение жесткости параметров ИВЛ, уровня лактата, дозы норадреналина.

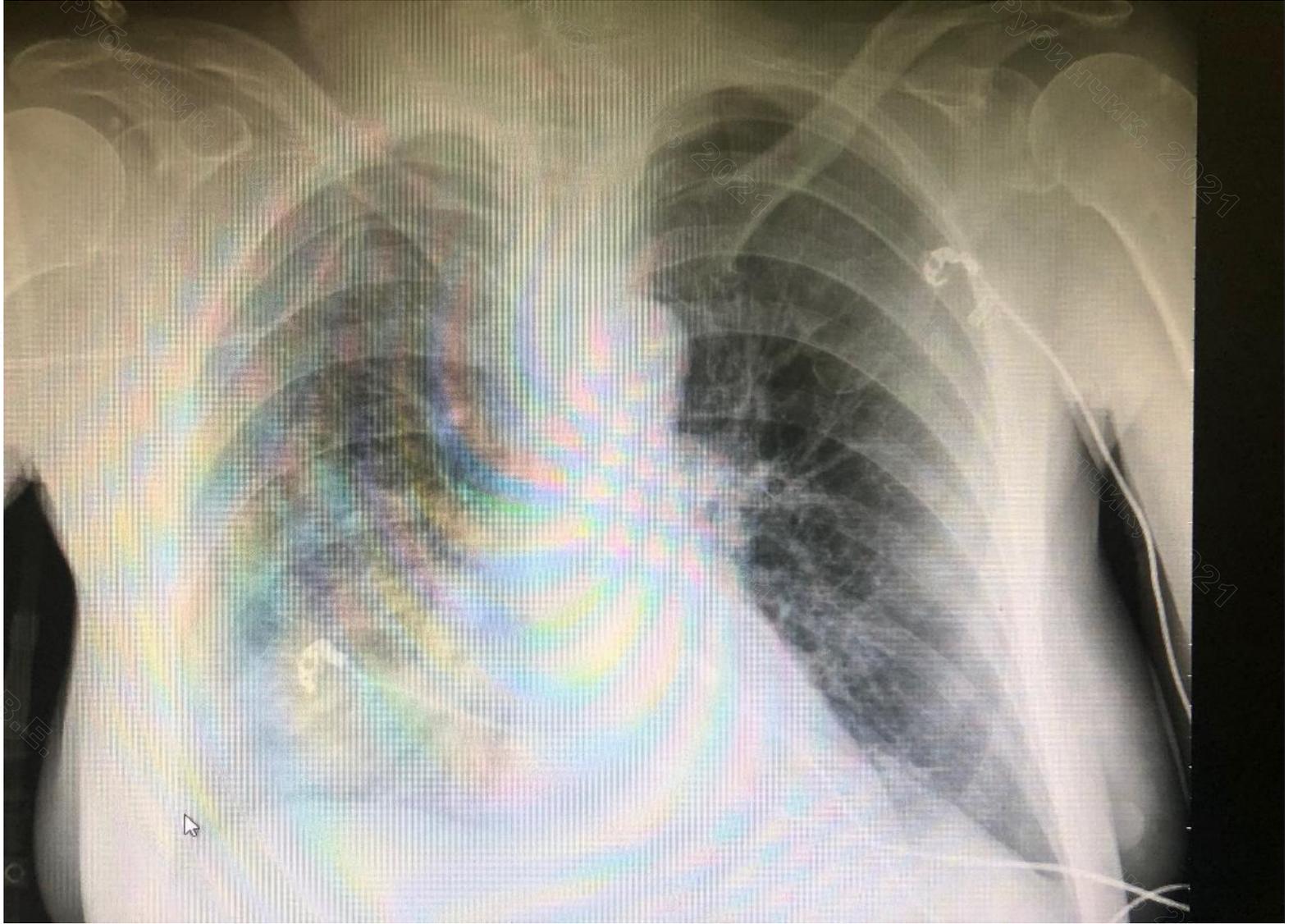
14-е сутки вираж лихорадки, на контрольной МСКТ ОГК — увеличение площади сливной инфильтрации, увеличение количества мокроты, повышение потребности в норадреналине. ПКТ 17 нг/мл. В посевах крови — *Klebsiella pneumoniae* CRE, при генетическом типировании — сочетание OXA 48 и NDM штаммов.

Начата терапия цефтазидим/авибактам 2,5 г 3 р/сутки в сочетании с азтреонамом 2 г 3 р/сутки и колистин ингаляционно 2 млн 3 р/сутки.

17 сутки отключен норадреналин, ПКТ снизился до 2 нг/мл.

На 23 сутки посевы крови и БАЛ стерильны. ВИВЛ в режиме СРАР





В.Е. Рубинчик, 2021

На 25 сутки сохраняется лихорадка до 38,5°C,
ПКТ 1,2 нг/мл, умеренная гипоксемия, норадреналин
0,05 мкг/кг/мин.

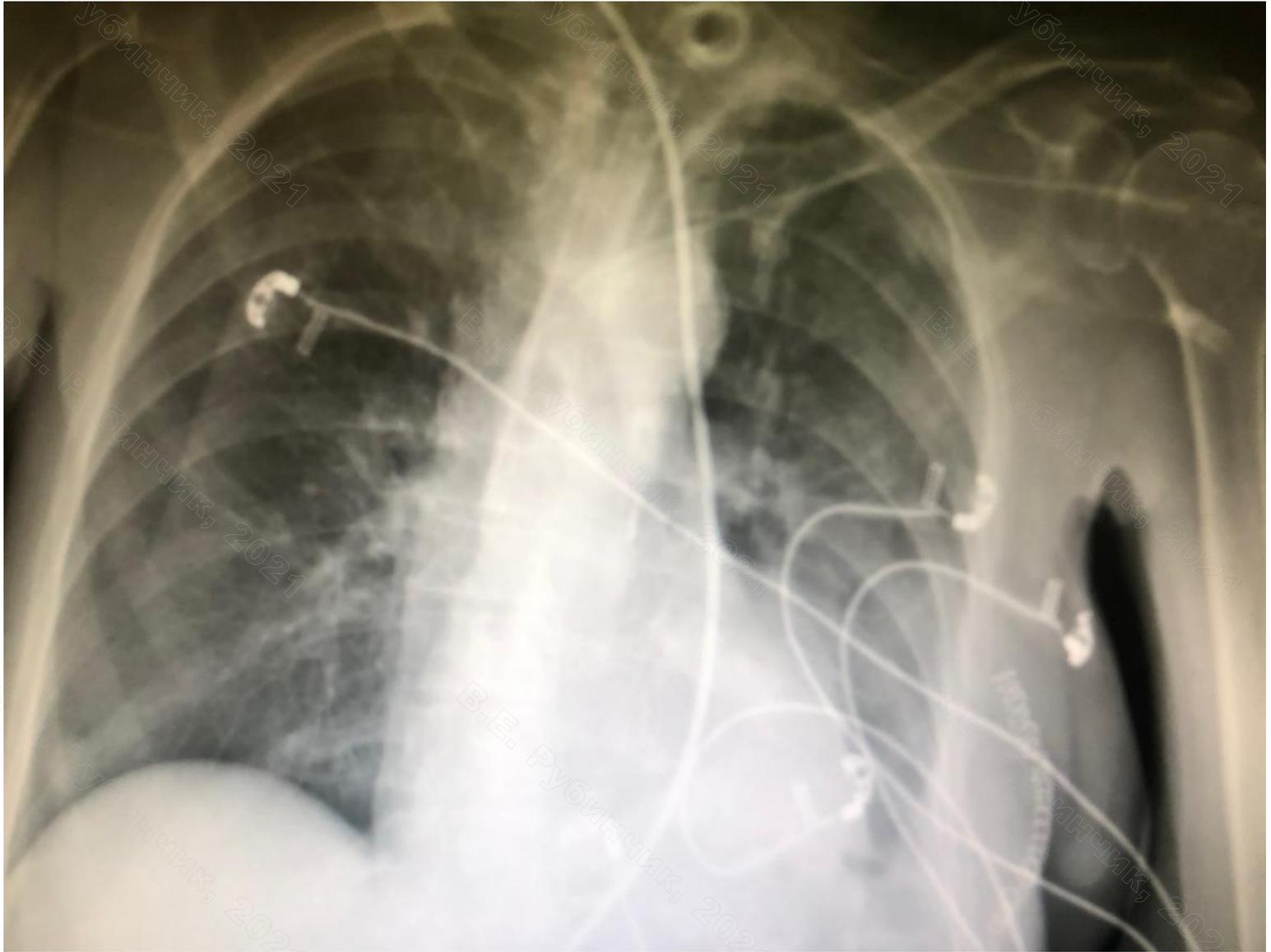
В посевах — Кровь: отр. Моча: *S.albicans*.

БАЛ: *S.albicans*

К терапии добавлен анидулафунгин 100 мг/сутки.

На 29 сутки пациентка деканюлирована. Высопоточная
инсуффляция кислорода, без вазопрессорной поддержки.

На 35 сутки перевод в инфекционное отделение



<i>Инфекции, вызванные грам (-) микроорганизмами</i>				
Инфекции, вызванные карбапенемрезистентными штаммами Enterobacterales (<i>Klebsiella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp. и др.)				
№	МНН	Описание схемы	ЖНВЛ	Условия применения (УП) и примечания
			П	
Базовые препараты				
1	Цефтазидим/авибактам	По 2,5 г х 3 р/сут. в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин.	Да	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими карбапенемазы групп КРС и/или ОХА-48. При отсутствии сочетанной продукции карбапенемаз группы металлобета-лактамаз (MBL) возможна монотерапия, в случае сочетанной продукции КРС и/или ОХА-48 + MBL показана комбинированная терапия.
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами				
7	Азтреонам	По 2,0 г х 3-4 р/сут. в/в.	Нет	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими MBL.
8	Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут. в/в, доза делится на два введения.	Нет	
9	Амикацин	20-30 мг/кг х 1 р/сут. в/в в течение 30 мин.	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК [69].

* Препараты для комбинации – 1-2 препарата из прилагаемого перечня используются в комбинации с базовыми препаратами



**Спасибо
за внимание!**

**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**