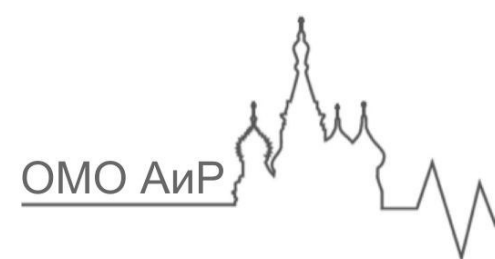


Больной в ОРИТ накануне постантибиотического периода

Денис Проценко
по мотивам дискуссий с Учителем...



Борис Романович Гельфанд

11.05.1942 - 18.04.2017

Печаль и скорбь!
И не унять утраты боль
И скрытых слез...
И как поверить и понять,
Зачем принес я пару роз.
Никто еще не знает средства
От неожиданных смертей.
Все тяжелее груз наследства,
Все уже круг моих друзей.

проф. Э.М. Николаенко,
18.04.2017



Плохие новости

- Актуальность проблемы инфекций в ОРИТ
- Отсутствие “новых” АМП
- Больной в критическом состоянии - особый больной
- Кто виноват и что делать?

Осложнения в ОРИТ

n=11783

	2012	2013	2014	2015	2016
Всего осложнений	1,2 %	1,3 %	1,2 %	0,9 %	3,6 %
Из всего количества осложнений:					
связанных с манипуляциями, в т.ч.:	24,0 %	20,3 %	19,0 %	24,0 %	7,1 %
Пневмоторакс					58,9 %
связанных со специальными методами лечения в	2,8 %	3,4 %	2,4 %	5,0 %	0,6 %
Трахеопищеводные свищи					81,6 %
гнойно-септических, в т.ч.:	60,5 %	63,2 %	66,6 %	58,6 %	62,4 %
Нозокомиальная пневмония					50,4 %
Катетер ассоциированная инфекция					6,8 %
Инфекции мочевых путей					15,2 %
Пролежни					27,6 %
Осложнения трансфузионной терапии					0,1 %
Тромбоэмболия легочной артерии					7,6 %
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей					20,0 %
Прочих	12,6 %	13,0 %	12,0 %	11,5 %	2,2 %

Инфекции в ОРИТ

	EPIC	Eurosepsis	SOFA	SOAP	EPIC II	ОРИТ № 6
Число больных	10038	8353	1449	3147	14414	2100
Больные с инфекцией	45 %	43 %	44 %	37 %	51 %	38,8 %

ЭРГИНИ

(с разрешения главного исследователя проф. С.В. Яковлева)



Исследование ЭРГИНИ: центры и пациенты

	<u>Кол-во центров</u>	<u>Кол-во пациентов</u>
Всего в РФ	32	3944 (ср. 123)
Москва	15	1691 (ср. 113)
Другие города	17	2253 (ср. 133)
Взрослые	28	3639 (ср. 130)
Дети	4	305 (ср. 76)

Распространенность инфекций в ЛПУ

Группы пациентов	Распространенность (%)	95% ДИ
Все центры РФ		
НИ	7,61	6,81; 8,50
ВИ	28,60	27,10; 30,12
Москва		
НИ	10,08	8,63; 11,69
ВИ	28,71	26,47; 31,03

ЭРГИНИ: этиология НИ

TOP5 Грам(-)

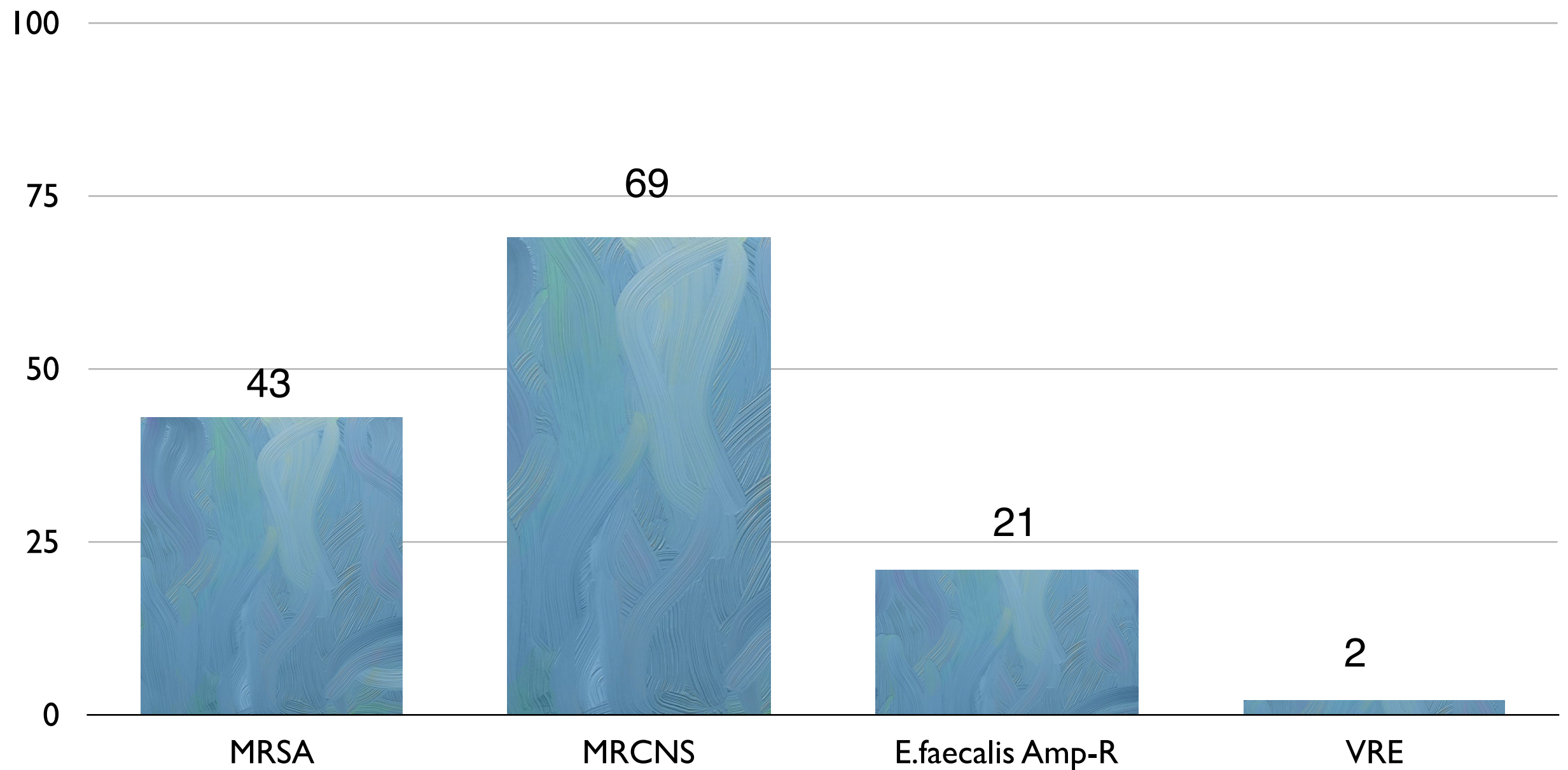
Klebsiella spp.	21,3%
E.Coli	13,3%
Acinetobacter spp.	11,9%
Paeruginosa	7,7%
Enterobacter spp.	5,2%

TOP5 Грам(+)

S.aureus	12,2%
E.faecalis	8,0%
Staphylococcus spp.	5,6%
E.faecium	3,7%
Streptococcus spp.	3,1%

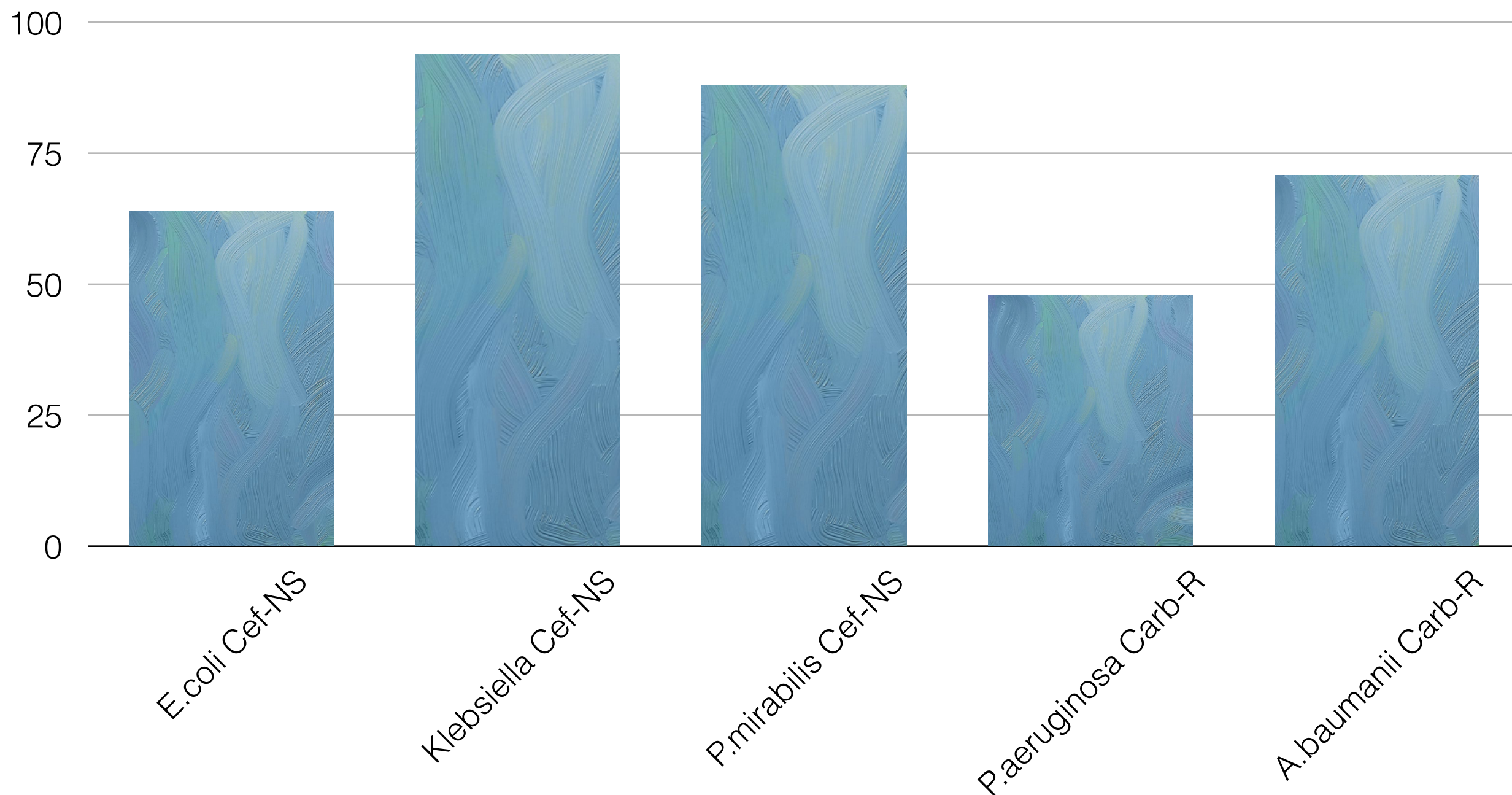
<i>Candida</i> spp. 8,6%

ЭРГИНИ: Устойчивость Грам(+) возбудителей к антибиотикам (%)



ЭРГИНИ:

Устойчивость возбудителей НИ к антибиотикам в %



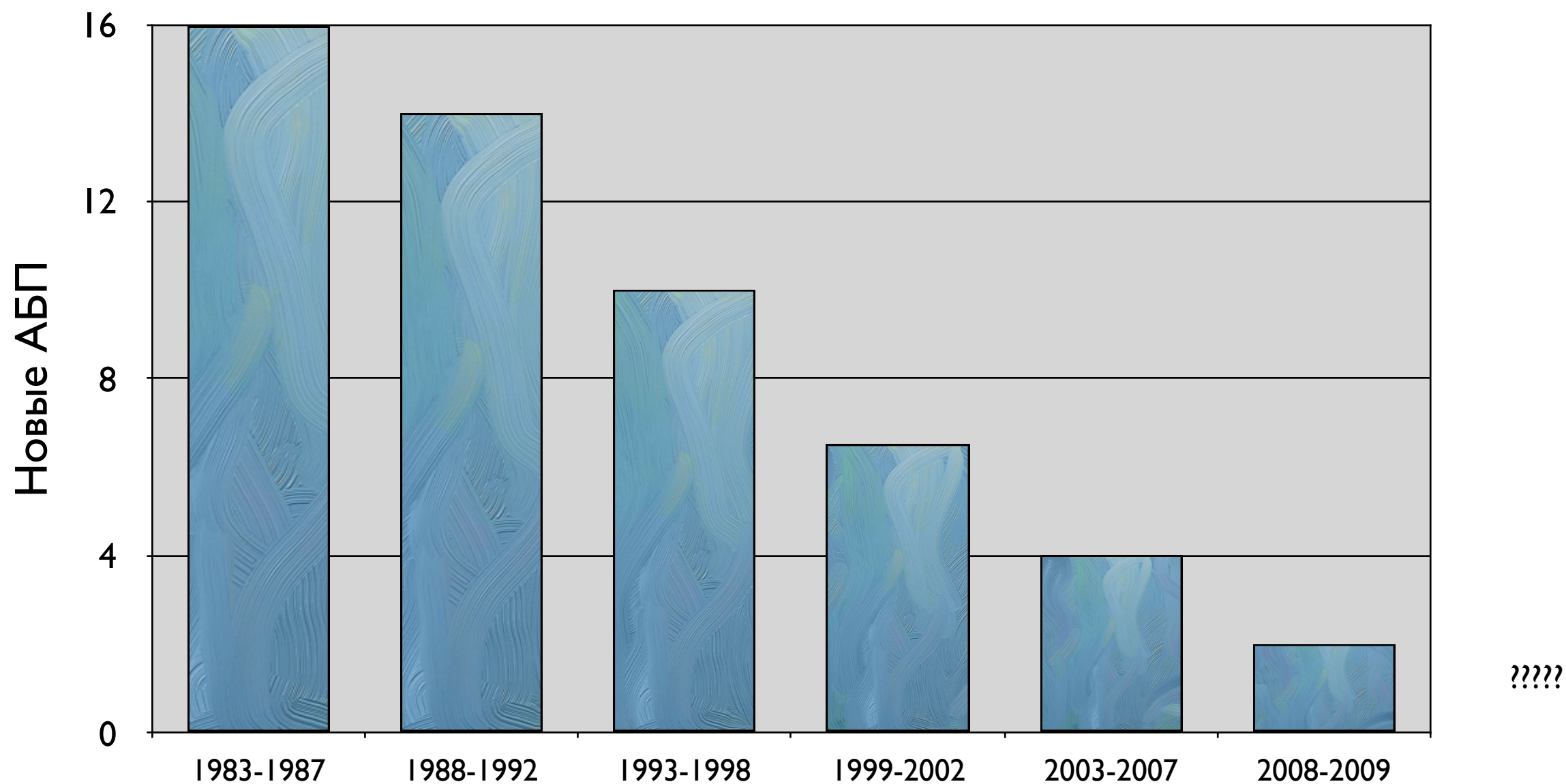
ЭРГИНИ: Динамика резистентности *Acinetobacter* spp., выделенной в ОРИТ (17 ОРИТ, 1599 штаммов)

	Кровь (%NS)		НДП (%NS)	
Антибиотики	2006	2012	2006	2012
Цефтазидим	95,1	90,5	90,2	83,5
ЦЕФ/СБ	23,9	46,1	27,2	49,5
Цефепим	92,3	88,9	86,5	82,6
Имипенем	2,0	65,3	7,9	60,6
Меропенем	2,9	72,5	12,1	77,6
АМП/СБ	54,5	73,3	53,2	79,6
Амикацин	55,9	74,1	62,1	84,0
Ципрофлокс.	96,1	94,0	90,5	89,8
Тигециклин	-	13,5	-	6,4

Эра антимикробных препаратов ПОДХОДИТ К КОНЦУ

- Длится ничтожно короткое для эволюции время (менее 70 лет)
- Отсутствие новых антибактериальных препаратов, эффективных при нозокомиальных инфекциях в последнее десятилетие
- Резистентность м/о к антибиотикам преодолеть невозможно, можно лишь отсрочить ее развитие
- Многочисленные механизмы резистентности к а/б, обнаруженные у микроорганизмов
- Широчайшее использование антибиотиков оказывает мощное селекционное давление в отношении микроорганизмов по всему миру

Внедрение новых АБП

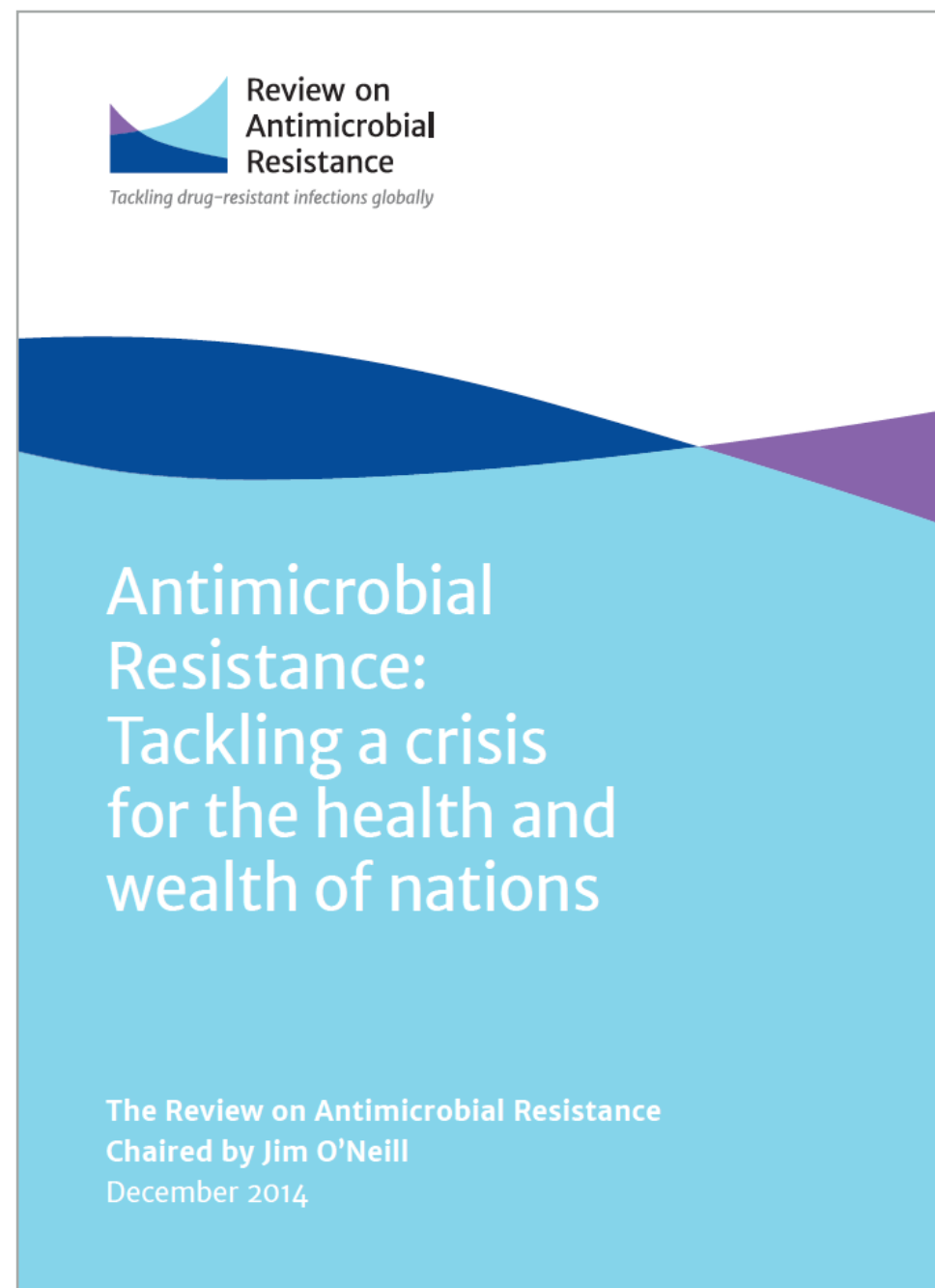


Снижение частоты случаев госпитального MRSA с 2005 по 2011

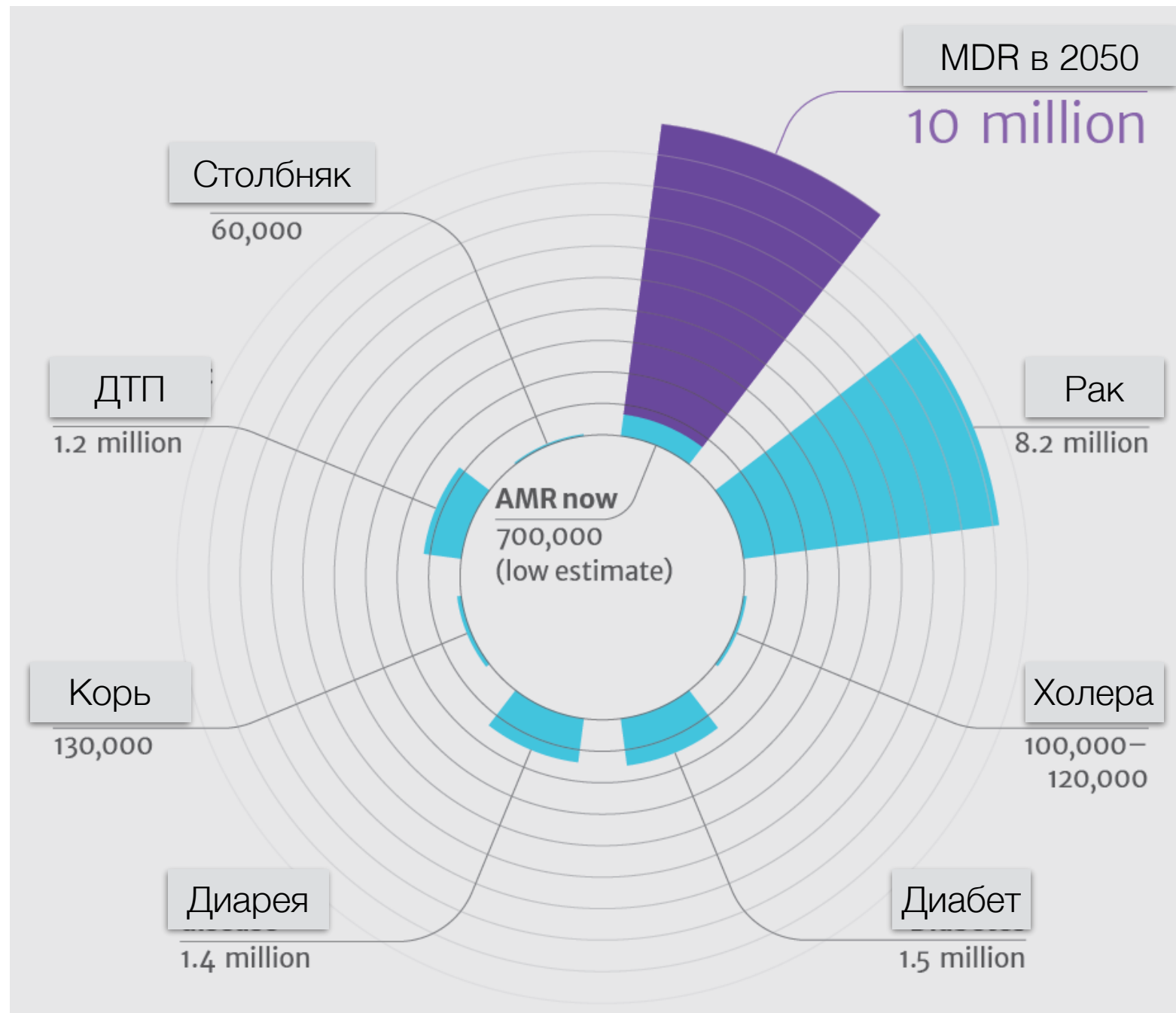
Ирония или сарказм природы

Снижение случаев внутрибольничной инфекции,
вызванной MRSA с 29,373 (95% CI, 22,972 - 38,267) в
2005 до 14,156 (95% CI, 10,096 - 20,440) in 2011

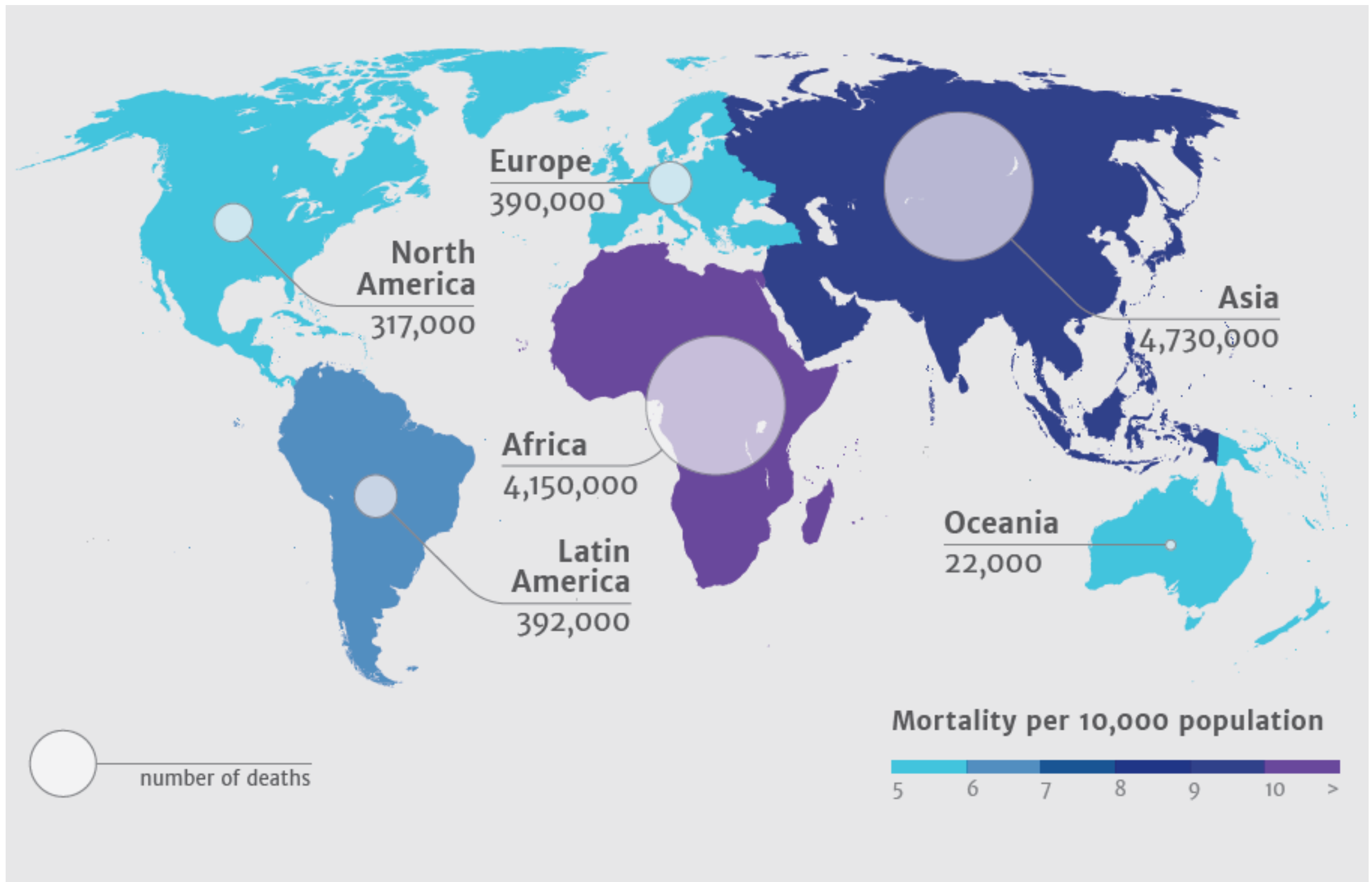
Резистентность бактерий - угроза человечеству



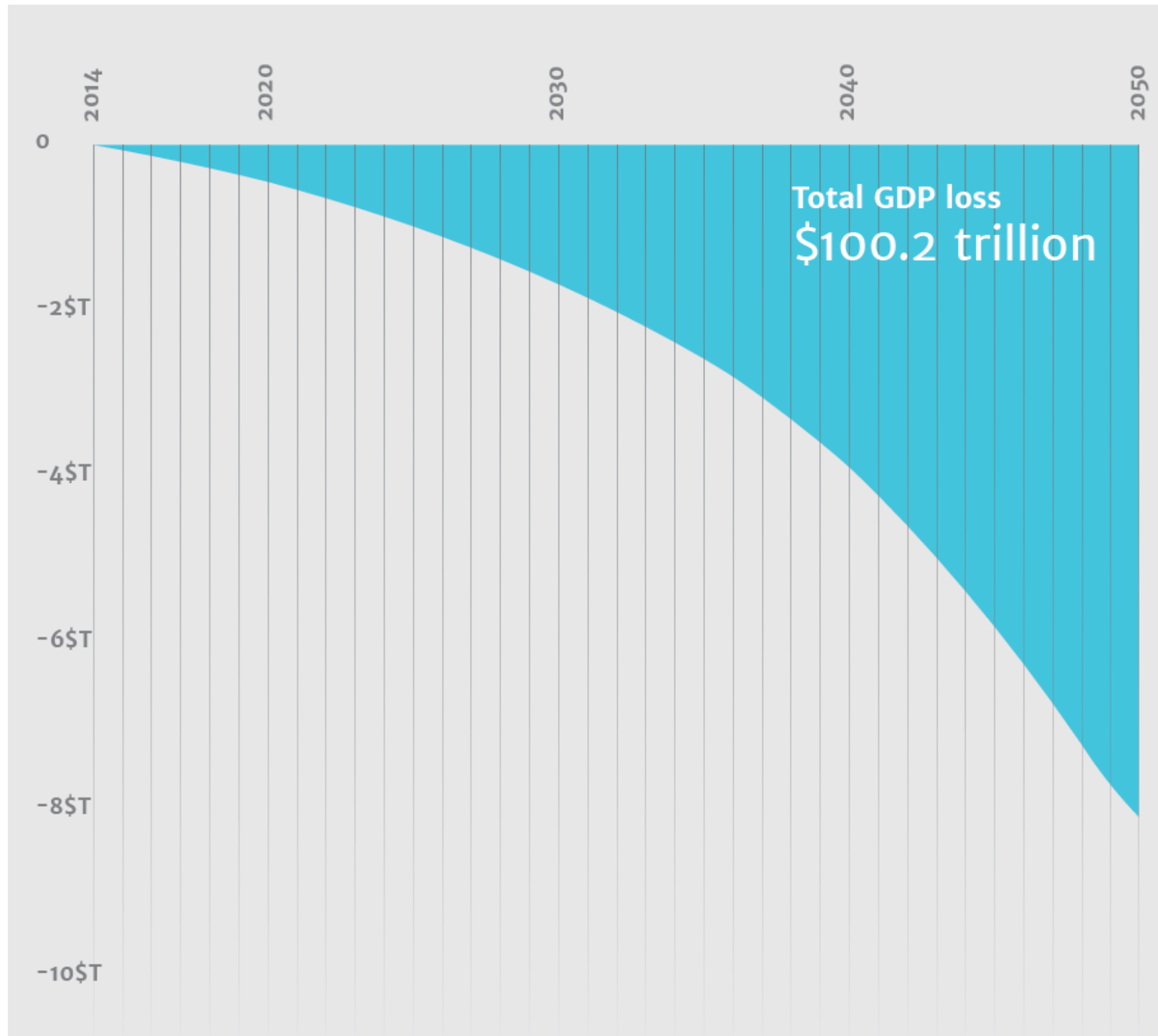
Атрибутивная летальность от MDR возбудителей



Атрибутивная летальность от MDR возбудителей



Прогноз экономической “цены” MDR возбудителей



Органная дисфункция и выбор АМП

- Септический шок
- Лактат-ацидоз
- Капиллярная утечка
- ОПН
- ЗПТ
-



Важны ли ФК/ФД для
анестезиолого-реаниматолога?

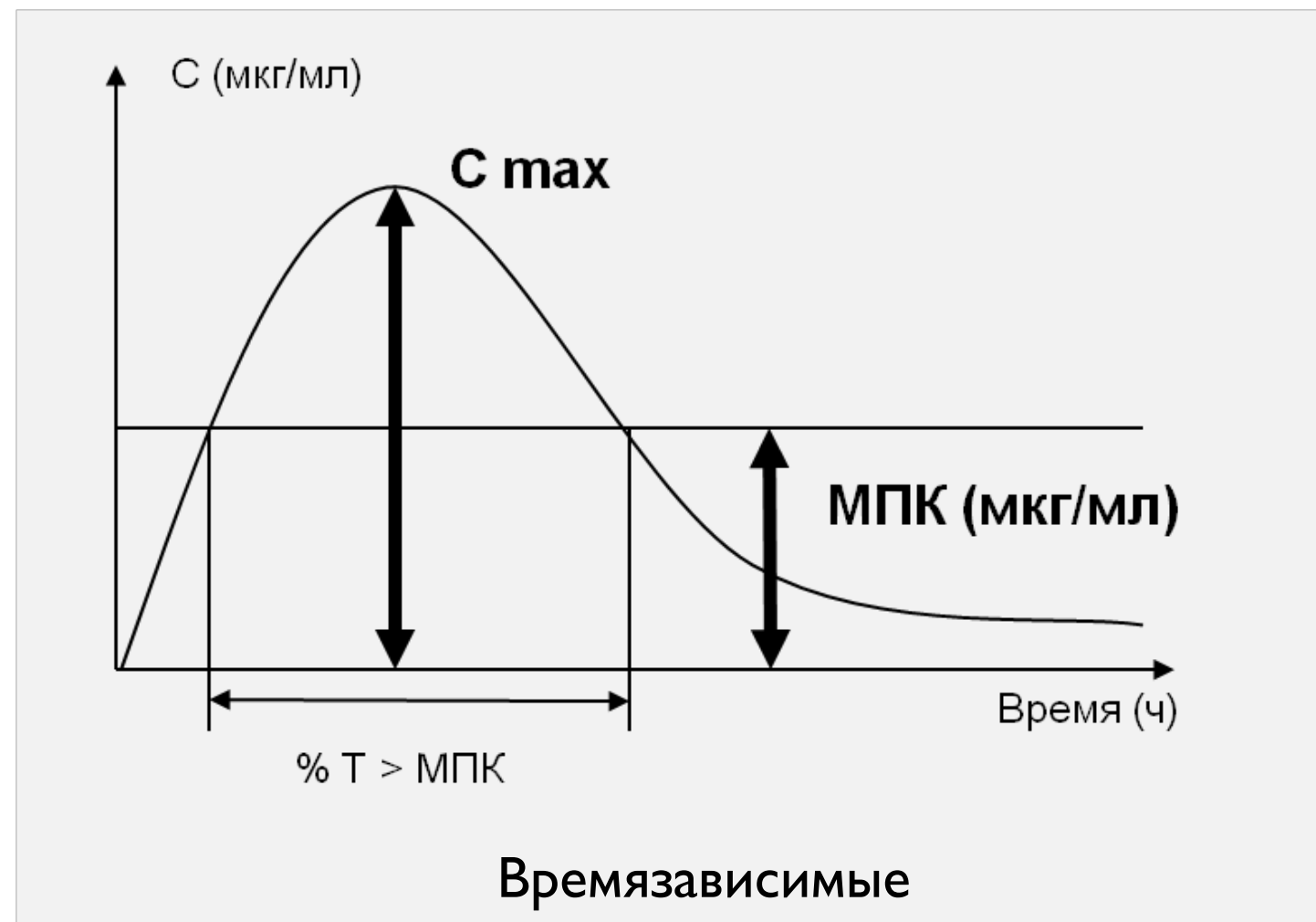
Исследование DALI (Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients) Оценка ФК/ФД антимикробных препаратов N=500, 70 ОРИТ

Дозировка антибиотиков у больных ОРИТ должна отличаться от стандартной в силу проведения инфузионной терапии, наличия полиорганной недостаточности (ОССН, ОППН), увеличения объёма распределения и не может быть идентичной рекомендуемой, так как ФК/ФД на начальном этапе изучается у здоровых добровольцев. Изучение концентрации антибиотиков у больных в ОРИТ демонстрирует, что для достижения эффекта дозу необходимо увеличивать на 74% от рекомендуемой

Фармакокинетика *in vivo*

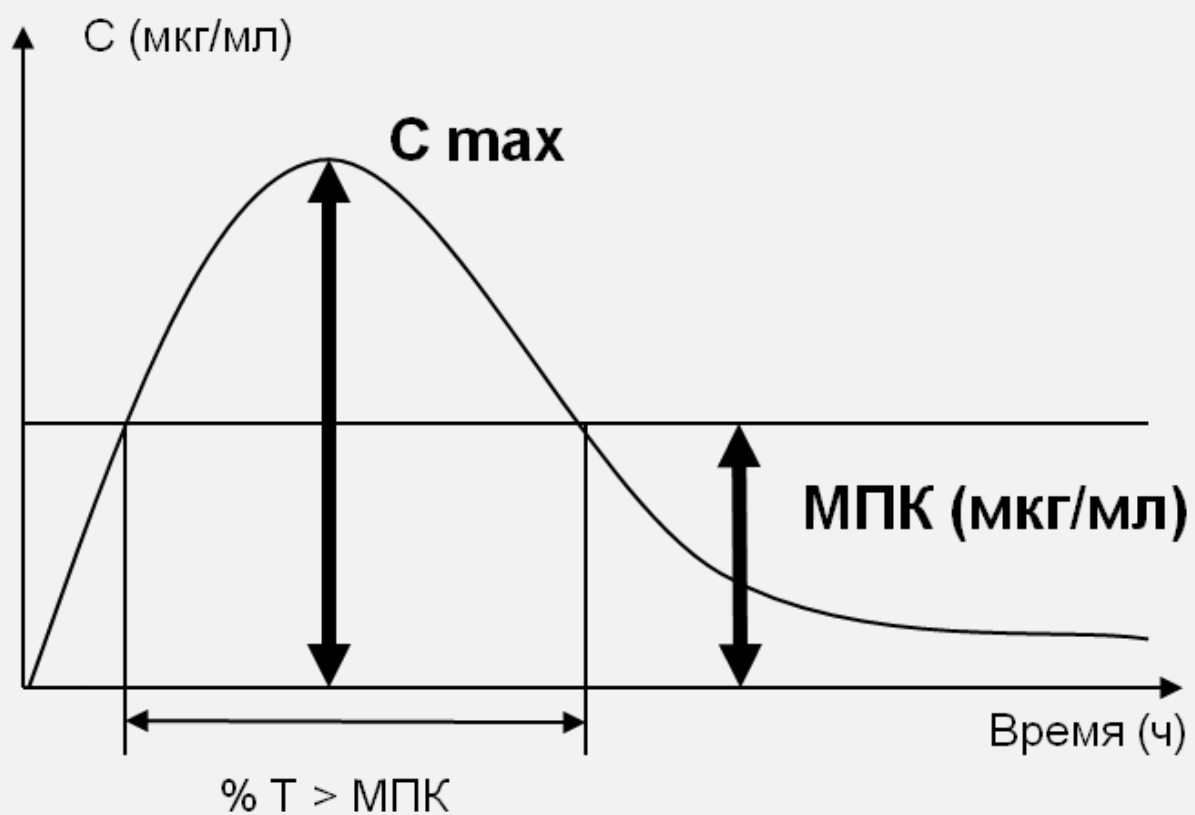
Дозозависимые

- Эффект зависит от отношения $C_{max}/MПК$
- Максимальная эффективность при величине $C_{max}/MПК$ - 8-10
- Аминогликозиды, фторхинолоны, ванко/дапто
- Большая дозировка, длинные интервалы между введениями
- Увеличение дозы приводит к токсичности



- Максимальная эффективность при $\%T > MПК$
- Эффект зависит от $\%T > MПК$
- β -лактамы (ЦФ, карбапенемы), макролиды

Фармакокинетика *in vivo*



Смешанная

Эффект зависит от $\text{AUC}_{24}/\text{МПК}$

Физико-химические свойства

Растворимость в воде

Растворимость — способность вещества образовывать с другими веществами однородные системы

- Гидрофильные
 - - Низкий V_d , Почечный клиренс (CL)
 - - Плохая пенетрация в ткани
 - - В-лактамы, Ванко/Дапто, Аминогликозиды
- Гидрофобные
 - - Большой V_d , Почечный клиренс (CL)
 - - Хорошая пенетрация в ткани
 - - Фторхинолоны, Макролиды, Тигециклин
- Линкозамиды

Физико-химические свойства

Растворимость в воде

Объём распределения (V_d) увеличивается при:

- ССВР и капиллярной утечке
- Заместительной почечной терапии
- Гипоальбуминемии



Вынужденное увеличение (!) дозы АМП для достижения эффекта при недостаточной пенетрации в ткани

Современные возможности диагностики

- MALDI масс-спектрометрия для прямой идентификации микроорганизмов в «+» флаконах
 - 177/181 (97,8%) при наличии монокультуры – Microflex LT Biotyper (Bruker Daltonics)
 - 167/181 (92,3%) – VITEK MS IVD (bioMerieux)

Jonathan H.K. Chen, Pak-Leung Ho, Grace S.W. Kwan. JCM. 2013

- Выявление наиболее значимых возбудителей и детерминант резистентности молекулярно-генетическими методами
 - *S. aureus* & *mecA* gene (GeneOhm IDI-MRSA™, BD; Cepheid GeneXpert® System) – ПЦР в реальном времени
 - Выявление генов карбапенемаз грам(-) бактерий (МБЛ: IMP, VIM, NDM; OXA-карбапенемаз *Acinetobacter* spp.; группы KPC и OXA-48) – ПЦР в реальном времени

Что делать?

Разработка и внедрение программы «СКАТ»



<http://sia-r.ru>



Команда - “infection team”

Выявление факторов риска инфицирования резистентными штаммами

Лечащий врач

- АБТ в предшествующие 90 дней
- НП, развившаяся через пять и более суток от момента госпитализации
- Высокая распространённость антимикробной резистентности у основных возбудителей в конкретных отделениях стационаров;
- Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)
- Госпитализация в течение двух и более дней в предшествующие 90 дней
- Пребывание в домах престарелых, инвалидов и т.п.
- Программный гемодиализ в течение предшествующих 30 дней
- Наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителями
- Наличие иммунодефицитного состояния и / или иммуносупрессивная терапия

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: 1. Распространенная (2 и более локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> 2. Наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза: - в/в катетер; - лапаротомия; - полное парентеральное питание; - применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов
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	
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	
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

и ещё...

Что с этим делать?