

Клинические аспекты лечения хирургических инфекций кожи и мягких тканей

Белобородов В.Б.

*Кафедра инфекционных болезней
Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования*

Российское общество хирургов
Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям
Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии
Ассоциация флебологов России

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
2-ое переработанное и дополненное издание



Москва, 2015

Классификация Общества хирургических инфекций (SIS) и Американского общества инфекционных болезней (IDSA)

«Инфекции кожи и мягких тканей» (Skin and Soft Tissue Infections):

- поверхностные неосложненные инфекции;
- инфекции, ассоциированные с укусами и контактом с животными;
- некротизирующие инфекции,
- инфекции области хирургического вмешательства
- инфекции у иммунокомпроментированных больных.

Клиническая оценка

Анамнез, обстоятельства предшествующие инфекции (хирургическое вмешательство, антибиотикотерапия, хронические заболевания, иммуносупрессия).

Клиническая оценка

Анамнез, обстоятельства предшествующие инфекции
(хирургическое вмешательство, антибиотикотерапия)

Местные клинические проявления (эритема, волдыри, гнойнички, некротические участки, очаговые поражения, крепитация, неприятный запах, болезненность или анестезия и пр.)

Клиническая оценка

Анамнез, обстоятельства предшествующие инфекции
(хирургическое вмешательство, антибиотикотерапия)

Местные клинические проявления (эритема, волдыри, гнойнички, некротические участки, очаговые поражения, крепитация, анестезия)

Генерализованные клинические проявления
(SIRS, сепсис, метаболические нарушения).

Клиническая оценка

Анамнез, обстоятельства предшествующие инфекции (хирургическое вмешательство, антибиотикотерапия)

Местные клинические проявления (эритема, волдыри, гнойнички, некротические участки, очаговые поражения, крепитация, неприятный запах, болезненность или а

Генерализованные клинические проявления (SIRS, сепсис, метаболические нарушения).

Дополнительные исследования:

- Лучевые (рентгенография, УЗИ, КТ или МРТ),
- Лабораторные (анализ крови, КФК, Ca²⁺, СРБ, **прокальцитонин**)

Клиническая оценка

- Проведение дополнительных исследований никогда не должно сопровождаться задержкой начала лечения.
- Хирургическое вмешательство - лучший метод диагностики уровня поражения.
- Проведение тонкоигольной пункции с окраской полученного образца по Граму.
- В случае сомнения предоперационная биопсия может позволить установить диагноз

Микробиологическая диагностика

- Исследование микробиологического материала из очага:
 - наличия инфекционного процесса в ране
 - выявление ведущего патогена с определением чувствительности к антимикробным препаратам
 - коррекция стартовой эмпирической антибиотикотерапии
- Исследование крови

Микробиологическая диагностика

- Исследование микробиологического материала из очага:

- на

- вы

- чув

- пр

- кор

- антибиотикотерапии

- Исследование крови

Наиболее актуальные возбудители:
S. aureus, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*
и энтеробактерии

ием

Основные принципы и сложные диагностические вопросы

Основные принципы:

- максимальное приближение к очагу инфекции при заборе материала;
- сохранение жизнеспособности и предотвращение размножения бактерий в образце во время транспортировки

Основные принципы и сложные диагностические вопросы

Основные принципы:

- максимальное приближение к очагу инфекции при

Сложные диагностические вопросы

- Роль анаэробов
- Высоковирулентные микроорганизмы, количественная оценка, чувствительность к антибиотикам
- Количественные микробиологические исследования и адекватность забора материала (в пределах жизнеспособных тканей)
- Стереотипность забора образцов в динамике для оценки эффективности АБТ
- Полуколичественные методы

MRSA в РФ

- Внебольничные ИКМТ (2006) - 3,8%
- Госпитализированные пациенты:
 - Всего S.aureus - 86,5% (275/318)
 - среди них MRSA – 60,4% (166/275)
- отделения хирургической инфекции, ожоговые отделения:
 - Всего S.aureus - 86,9% (119/137)
 - среди них MRSA – 84,9% (101/119)
- Сравнение с США:
 - Внебольничные CA-MRSA- 48%
 - Госпитальные HA-MRSA – 60% [117]

Ванкомицин

Наиболее часто применялся для лечения тяжелых инфекций вызванных грамположительной флорой в отсутствие альтернативных препаратов. В последние годы обнаружено несколько обстоятельств и особенностей ванкомицина способствующих снижению его клинической эффективности.

Имеются данные о том, что это приводит к снижению клинической эффективности (ниже эффективность подавления возбудителей и ниже количество излеченных пациентов) лечения инфекций вызванных штаммами с измененной МПК ванкомицина.

Deresinski S. Clin Infect Dis 2007;44:1543e1548.

Rybak M et al. Am J Health-Syst Pharm 2009;66:82e98.

Moise-Broder PA et al. Clin Infect Dis 2004;38:1700e1705.

Sakoulas G et al. J Clin Microbiol 2004;42:2398e2402.

Hidayat LK et al. Arch Intern Med 2006;166: 2138e2144.

Данные по ванкомицину, способные ограничить его клиническое применение:

- Стандарты CLSI (2006) снизили точку отсечения чувствительности *S aureus* к ванкомицину с 4 мкг/мл до 2 мкг/мл на основании данных указывающих на существенное снижение подавление штаммов *S aureus* с МПКван ≥ 2 мкг/мл.
- То есть часть трактовавшихся ранее штаммов как «чувствительные», стали «резистентными»

Данные по ванкомицину, способные ограничить его клиническое применение:

- Увеличилось выявление “гетерорезистентных” *S aureus* (hGISA), то есть внутри колоний возникли субклоны, отличающихся очень высокой резистентностью к ванкомицину [Tenover FC et al. Clin Infect Dis 2007;44:1208e1215].
- Доказана медленная бактерицидная активность ванкомицина против MSSA по сравнению с нафциллином (оксациллином) [Kollef MH. Clin Infect Dis 2007;45-(suppl 3):S191eS195].

Данные по ванкомицину, способные ограничить его клиническое применение:

- Обнаружена достоверная корреляция между неэффективностью лечения связанной с высокими МПКван и сниженным киллингом *in vitro* (менее эффективный киллинг MRSA к 72 часу экспозиции) [Sakoulas G et al. J Clin Microbiol 2004;42:2398e2402].
- Крупная гидрофильная молекула ванкомицина плохо пенетрирует в различные ткани [Deresinski S. Clin Infect Dis 2007;44:1543e1548].
- Резистентные к ванкомицину *S aureus* (VRSA) встречаются редко, обычно у пациентов с тяжелой хронической патологией - терминальной почечной недостаточностью [Barie PS. Surg Clin North Am 2012;92:345e391].

Тем не менее

- нет данных рандомизированных проспективных сравнительных КИ у пациентов с оИКМТ или ОБИКМТ, доказавших преимущество другого антибиотика по сравнению с ванкомицином
- метаанализ КИ госпитализированных пациентов с инфекциями вызванными MRSA показали: цефтаролин, даптомицин, линезолид, телаванцин, тигециклин не оказались эффективнее ванкомицина [Hidayat LK et al. Arch Intern Med 2006;166: 2138e2144].

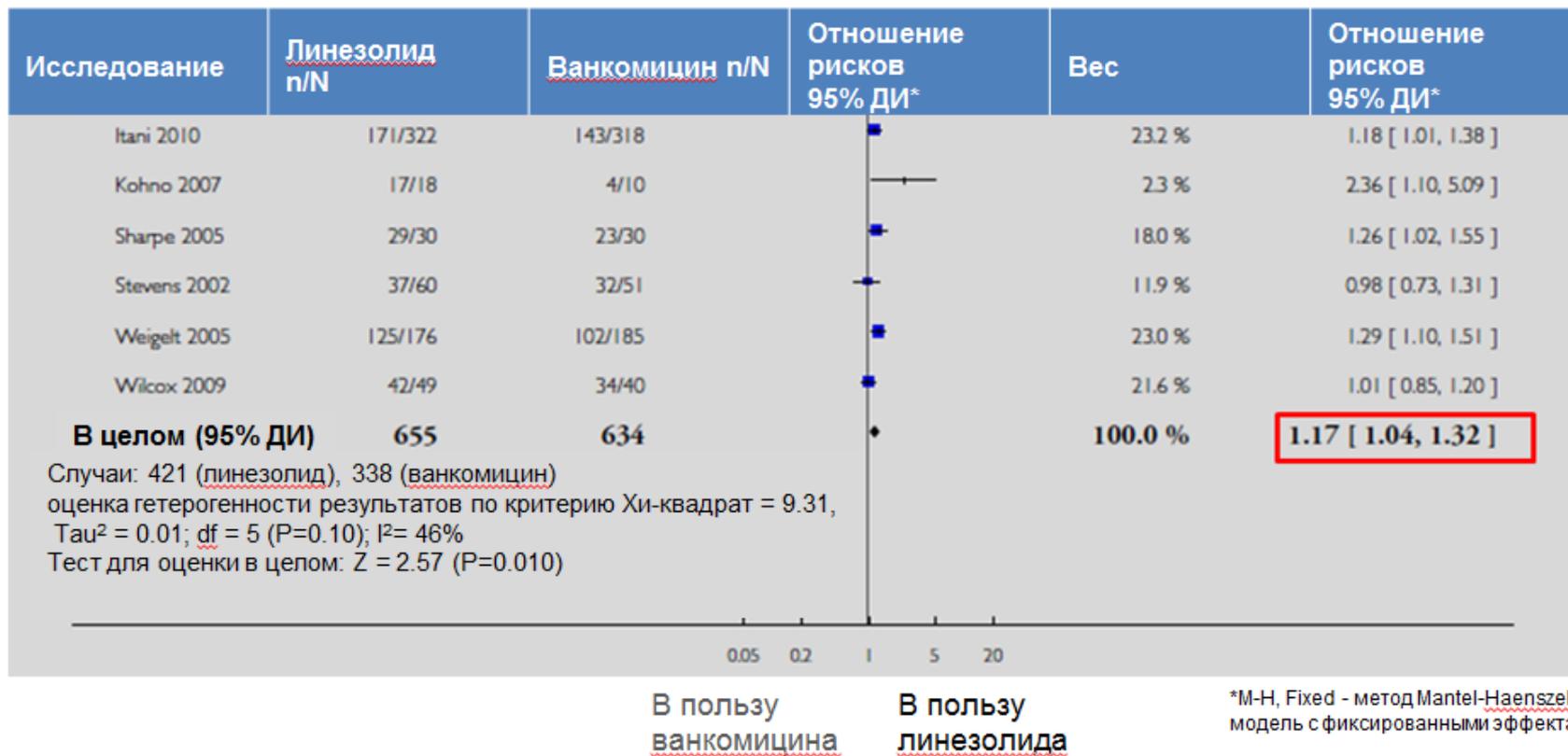
Нужна ложка дегтя!

Результаты регистрационных исследования антибиотиков, предназначенных для лечения ОИКМТ вызванных MRSA

Препарат основной	Препарат сравнения	Эффективность (%)	год
Линезолид	Ванкомицин	79 /73	2002 [41]
Линезолид	Ванкомицин	84/58	2004 [42]
Линезолид	Ванкомицин	89/70	2005 [43]
Даптомицин	Ванкомицин	53/45	2007 [44]
Тигециклин	Ванкомицин + Азтреонам	81/84	2008 [45]
Телаванцин	Ванкомицин	84/75	2009 [46]
Цефтаролин	Ванкомицин + Азтреонам	93/94	2010 [47]
Цефтаролин	Ванкомицин + Азтреонам	82/77	2012 [48]
Тедизолид	Линезолид	80/79	2013 [49]
Тедизолид	Линезолид	87/88	2014 [50]

Линезолид & Ванкомицин: микробиологическая эффективность при лечении ИКМТ, вызванных MRSA – выше у линезолида

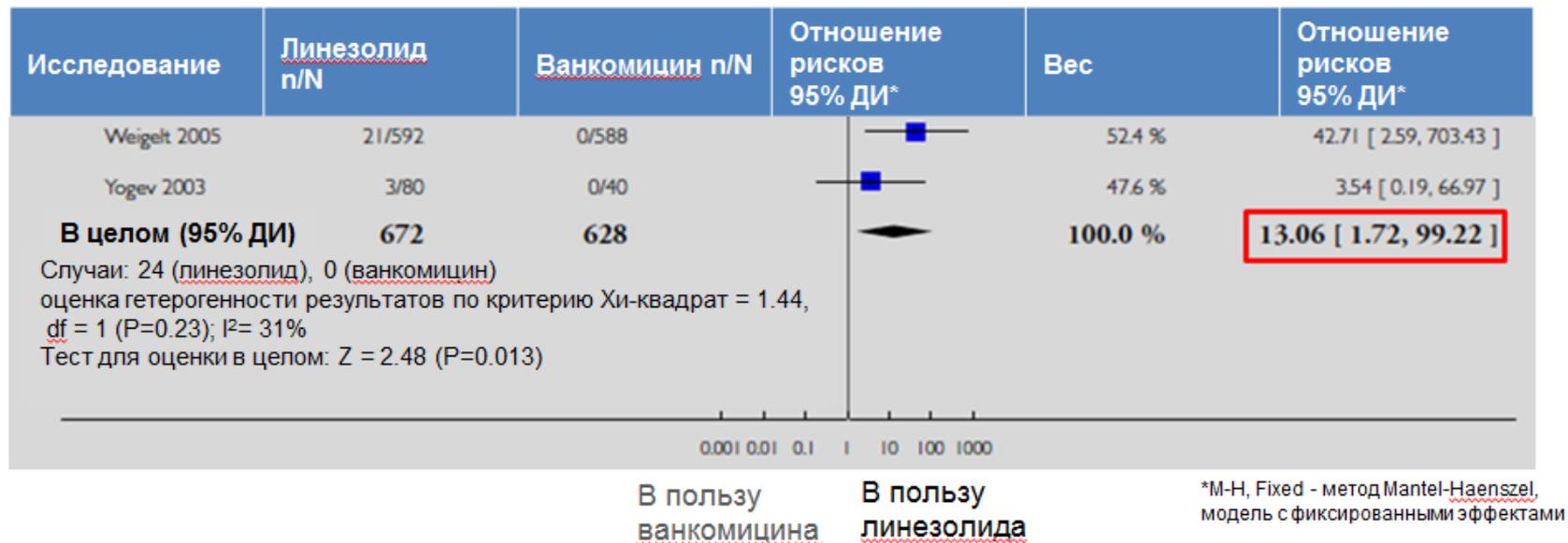
II. Микробиологическое выздоровление



У пациентов (взрослые и дети, общим числом n=1289) с предполагаемой или подтвержденной ИКМТ, вызванной MRSA, оценивали микробиологическое выздоровление

Линезолид & Ванкомицин: тромбоцитопения возникала чаще при применении линезолида

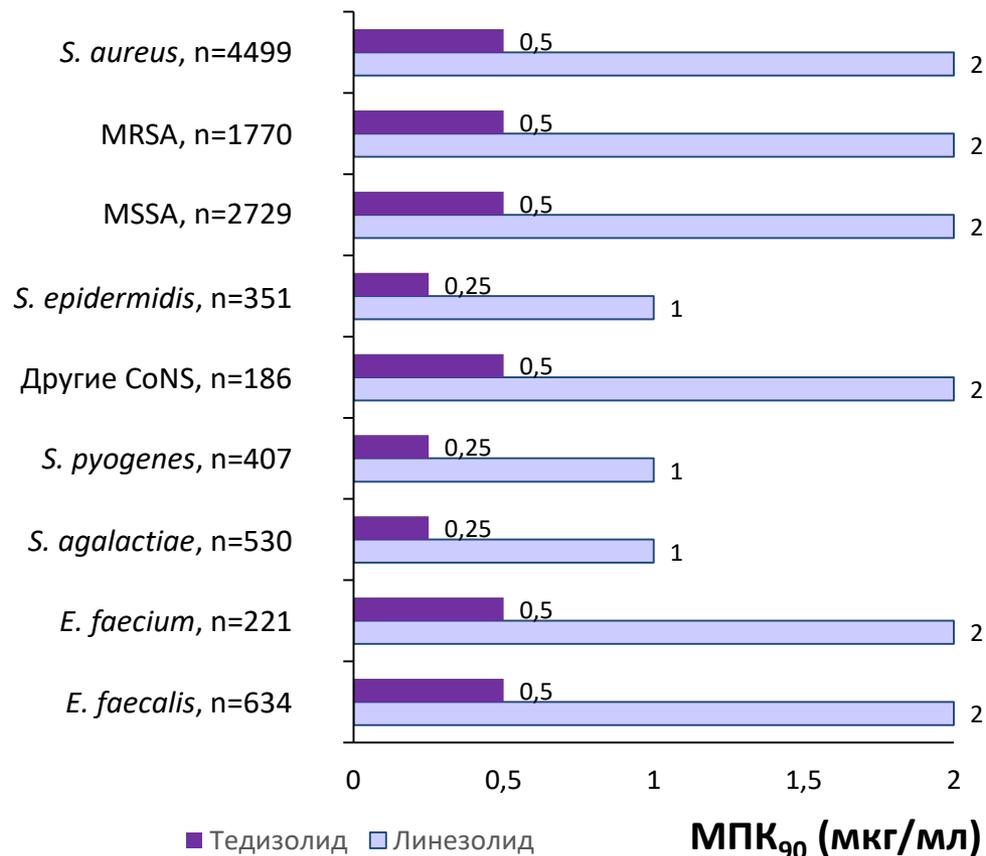
IV. Нежелательные явления.
Тромбоцитопения



По сравнению с группой ванкомицина, у меньшего числа пациентов, получавших линезолид, наблюдали:

- Синдром «красного человека» (2 РКИ, n=1172)
- Зуд (3 РКИ, n=2352)
- Сыпь (3 РКИ, n=2352)

Активность тедизолида по сравнению с линезолидом *in vitro* *

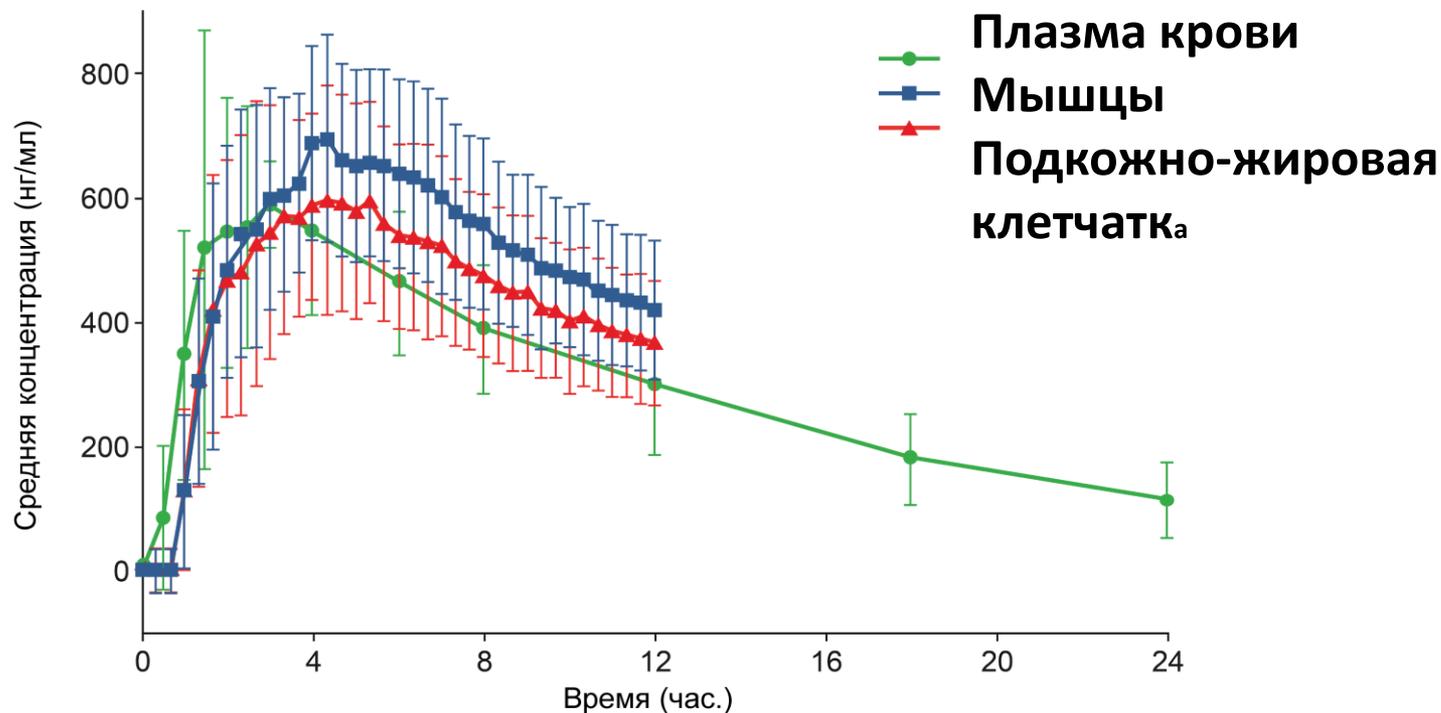


N=6884 изолятов (2011-2012)

*глобальная наблюдательная программа STAR

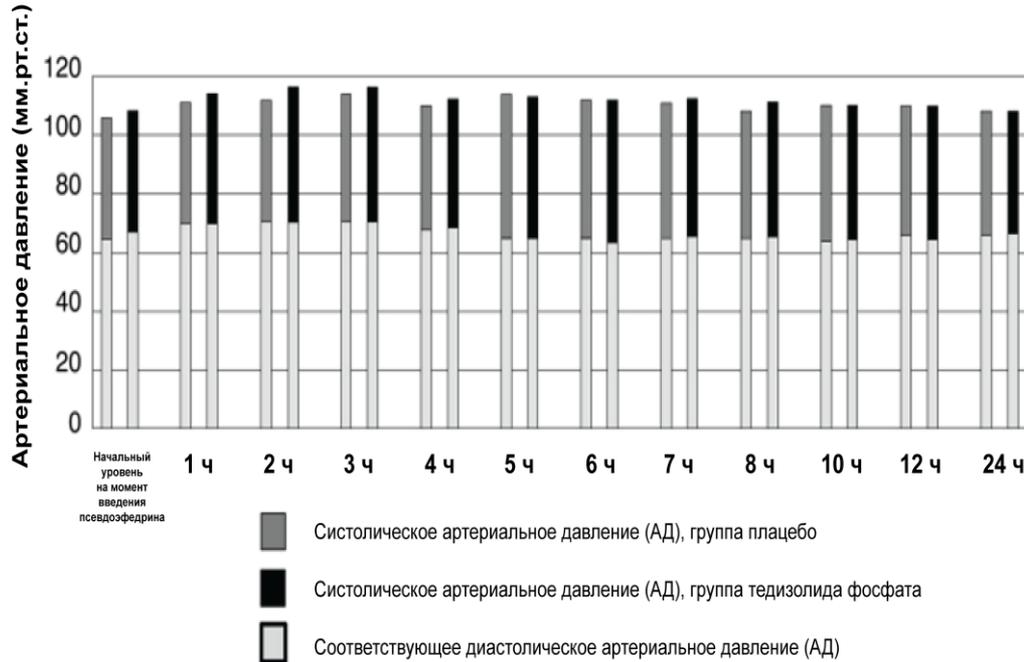
Равномерное распределение тедизолида в мышцах и подкожно-жировой клетчатке

Микродиализ



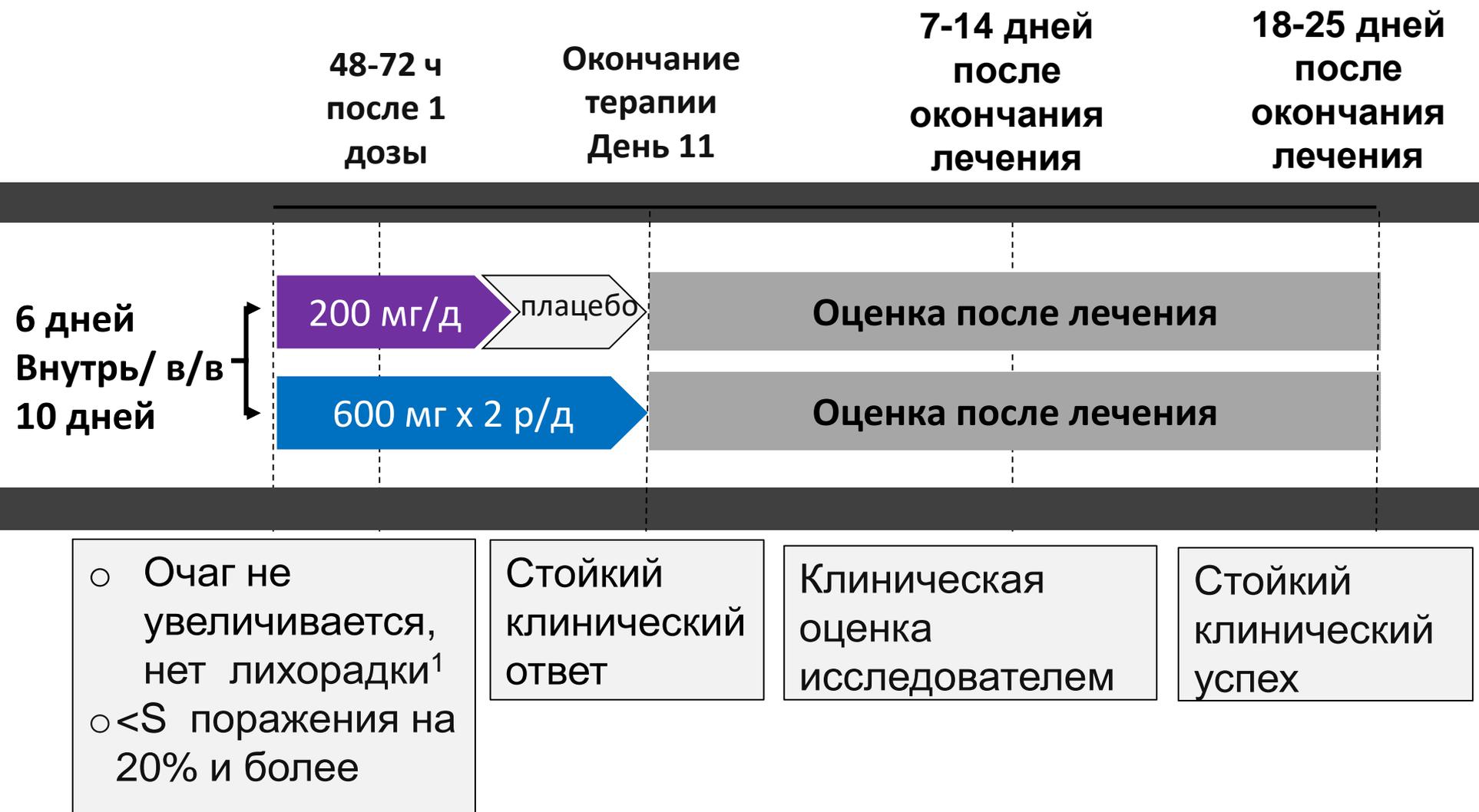
Соотношения медиан fPK_{0-12} в ткани/ fPK_{0-12} в плазме составили **1,1 (0,2)** для подкожно-жировой клетчатки и **1,2 (0,2)** для мышц

Тедизолид. Нет усиления вазопрессорное действия псевдоэфедрина

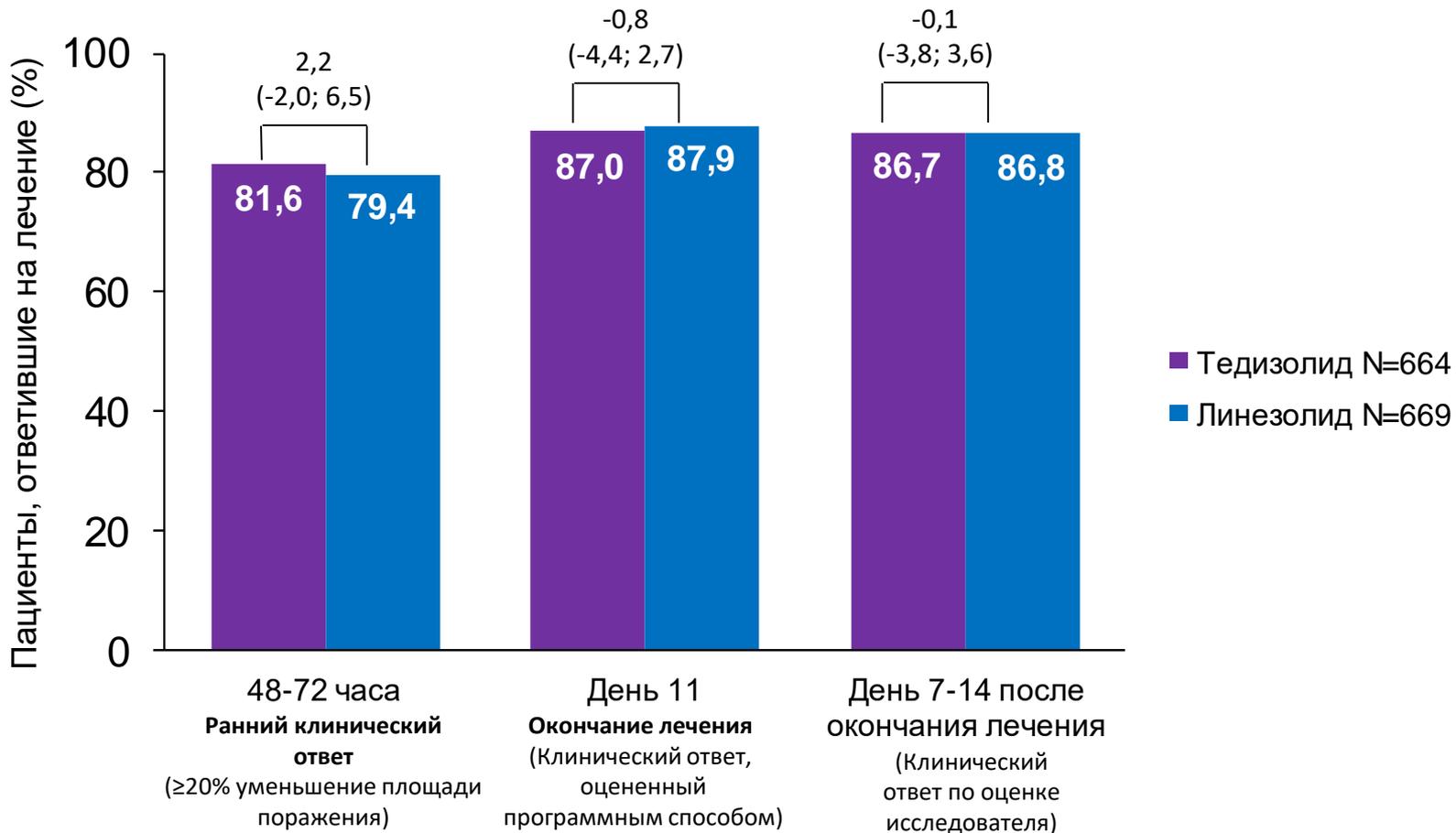


Клиническое исследование для оценки артериального давления после введения 60 мг псевдоэфедрина у 18 пациентов, получавших 200 мг тедизолида 1 раз в сутки в течение 5 дней, по сравнению с плацебо

КИ 3 фазы ESTABLISH-1 (n=667) и -2 (n=666)



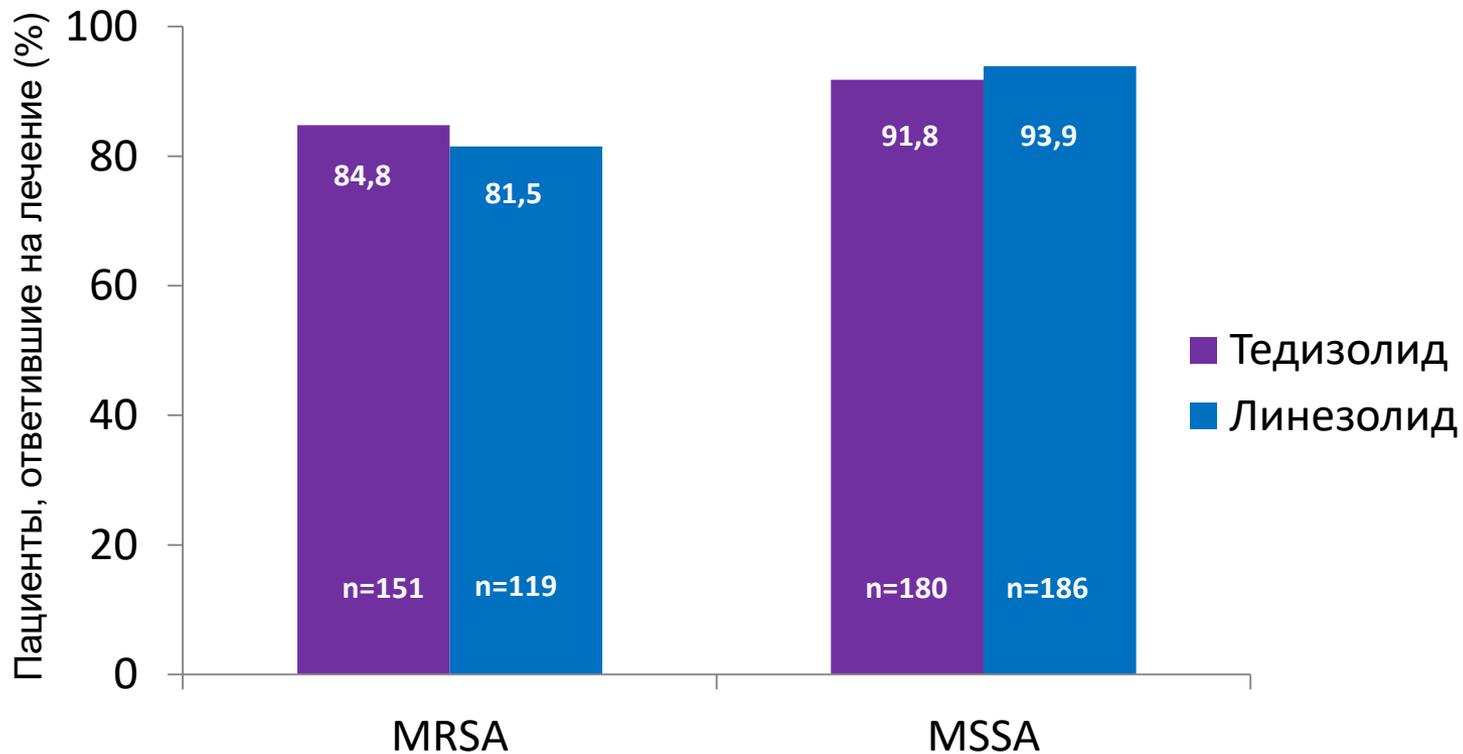
Клиническая эффективность: 6-днев тедизолида равны 10-дням линезолида



На графике представлены обобщенные данные исследований ESTABLISH-1 и -2: объединенная ИТТ-популяция; точечная оценка и 95% ДИ

Резистентность возбудителей не влияла на клиническую эффективность

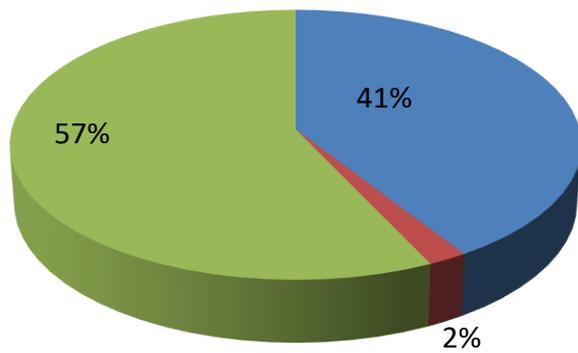
Оценка в период после окончания лечения



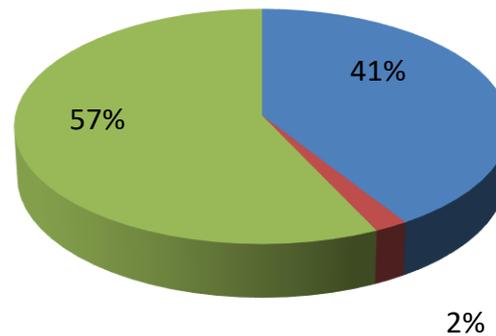
На графике представлены обобщенные данные исследований ESTABLISH-1 и -2: объединенная mITT: микробиологическая популяция в соответствии с исходно назначенным лечением

Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренно выраженными

Тедизолид
N=662



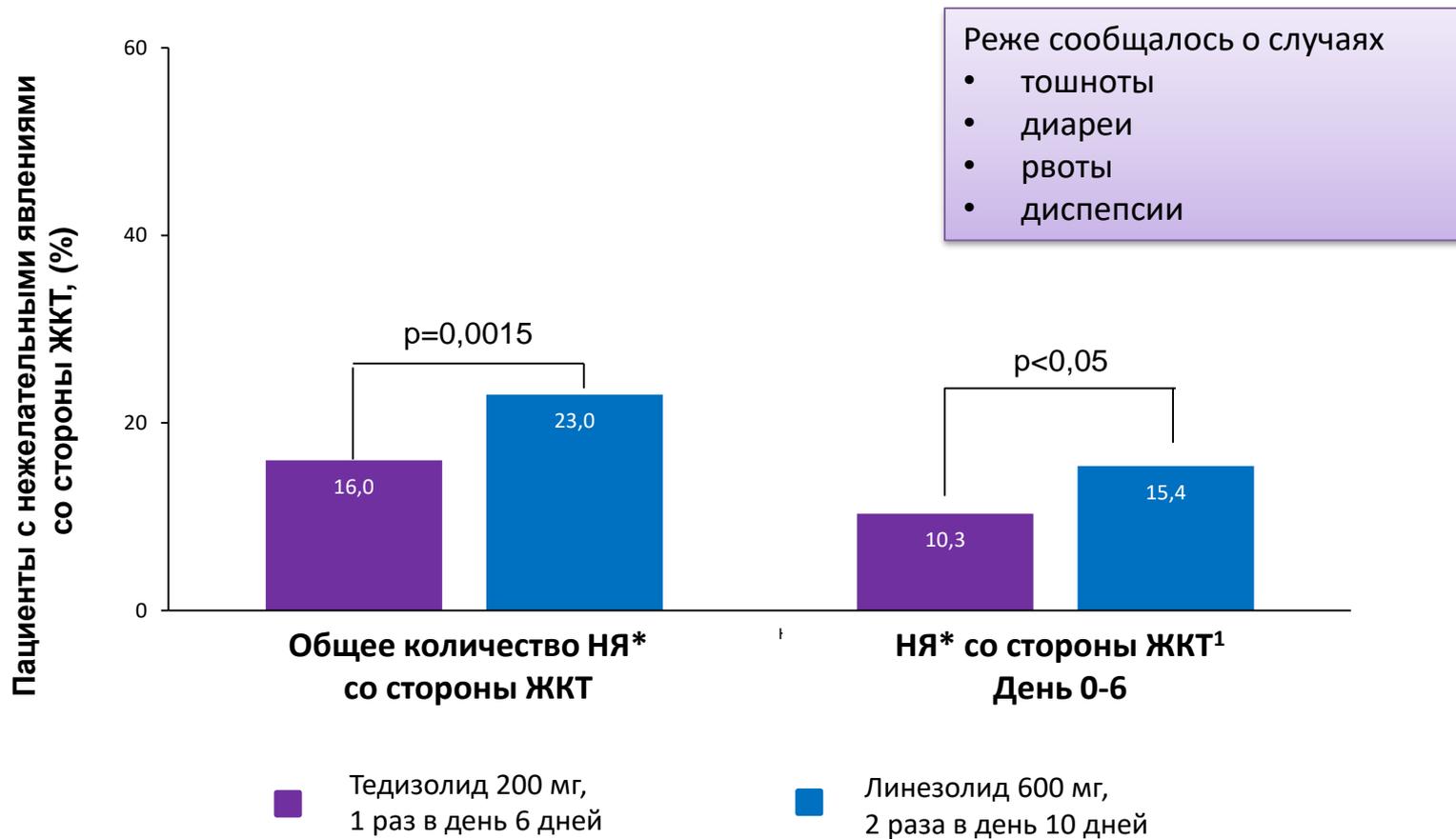
Линезолид
N=662



■ умеренные и легкие ■ тяжелые ■ нет

На графике представлены обобщенные данные исследований ESTABLISH-1 и -2; n=количество пациентов в популяции для оценки безопасности

У тедизолида меньше нежелательных явлений со стороны ЖКТ

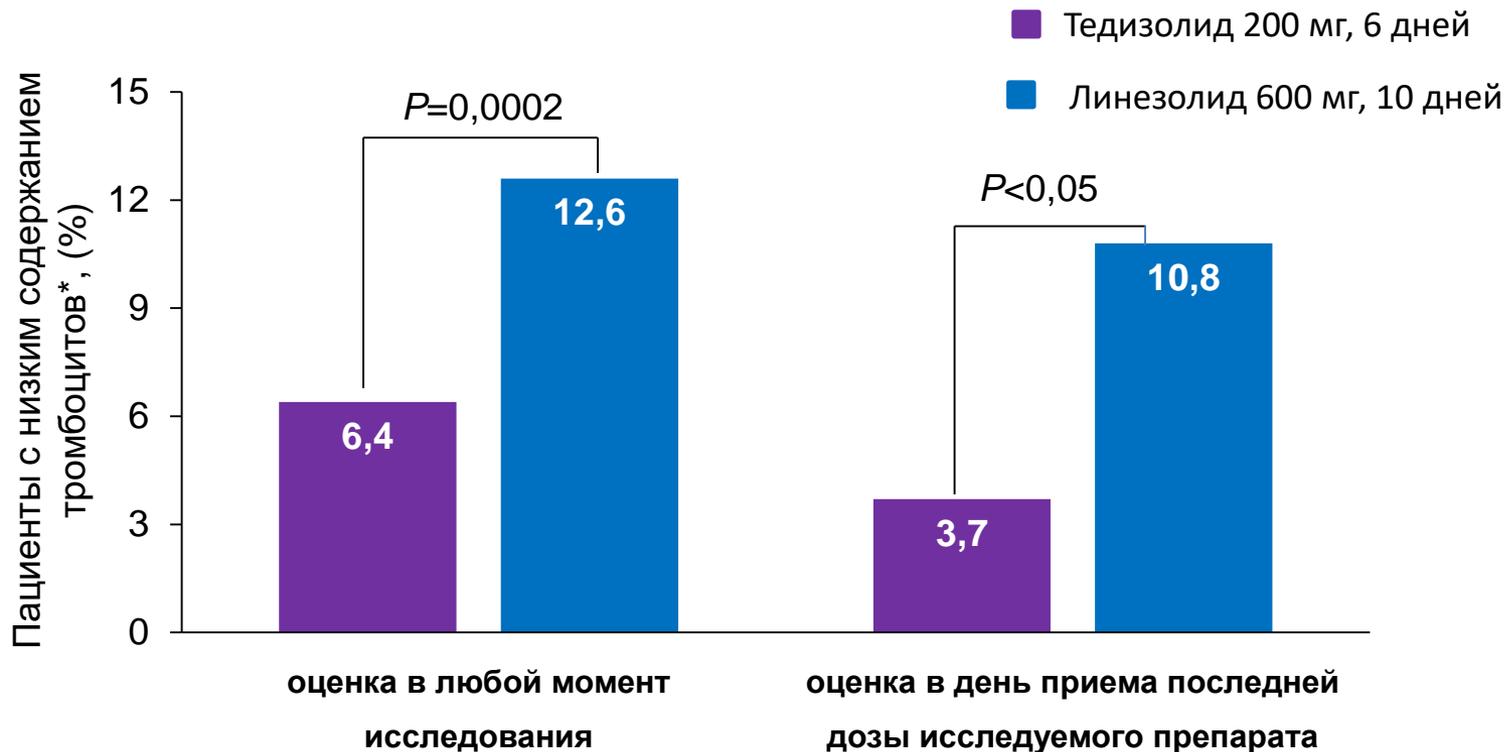


*нежелательные явления, возникшие во время лечения; ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

На графике представлены обобщенные данные исследований ESTABLISH-1 и -2 в популяции для оценки безопасности

1- тошнота, рвота, диарея

При терапии тедизолидом достоверно реже наблюдалась тромбоцитопения



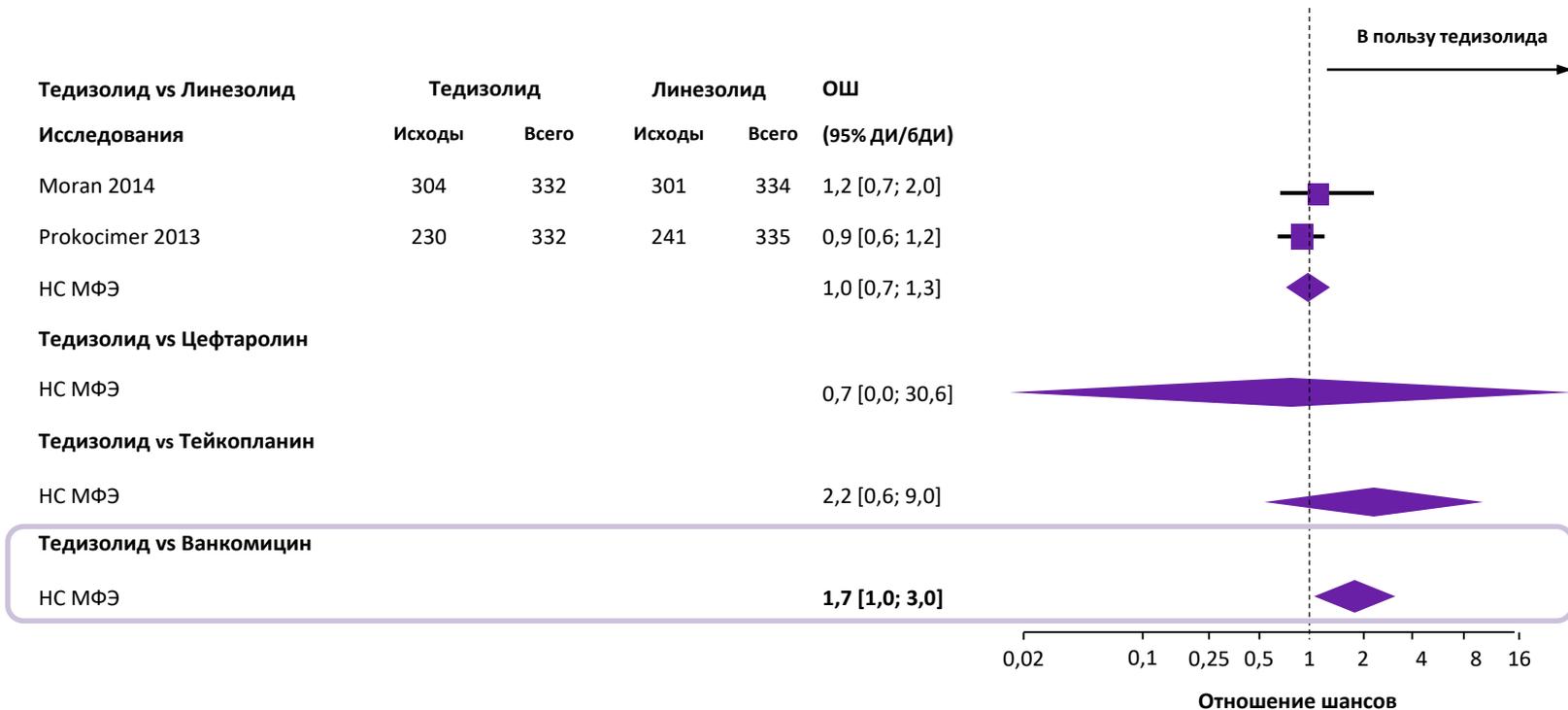
*-ниже нижней границы нормы

На графике представлены обобщенные данные исследований ESTABLISH-1 и -2 в популяции для оценки безопасности

Антибактериальная терапия ОБИКМТ, вызванных метициллин-резистентным *S.* *aureus* (MRSA)

Результаты систематического обзора и мета-анализа

Эффективность тедизолида выше ванкомицином на момент окончания лечения



Клинический ответ на момент окончания лечения: все исследования. Отношение шансов (модель фиксированных эффектов)

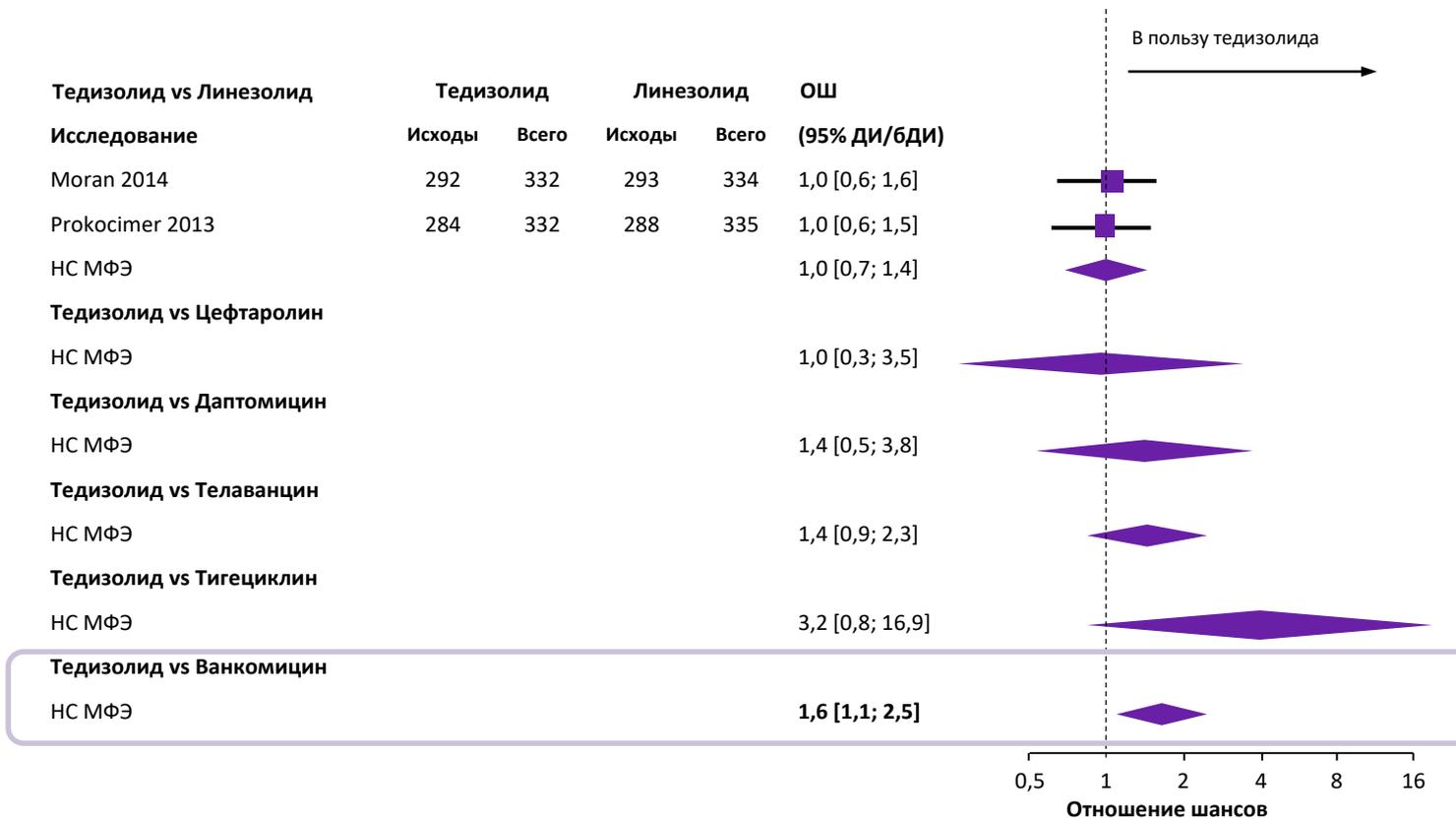
ОШ- отношение шансов

ДИ/бДИ – доверительный интервал / байесовский доверительный интервал

НС – не прямое сравнение

МФЭ - модель фиксированного эффекта

Эффективность тедизолида выше ванкомицина в периоде последующего наблюдения



Клинический ответ в период после окончания лечения или на визите оценки излечения: все исследования.
 Отношение шансов (модель фиксированных эффектов)

ОШ - отношение шансов

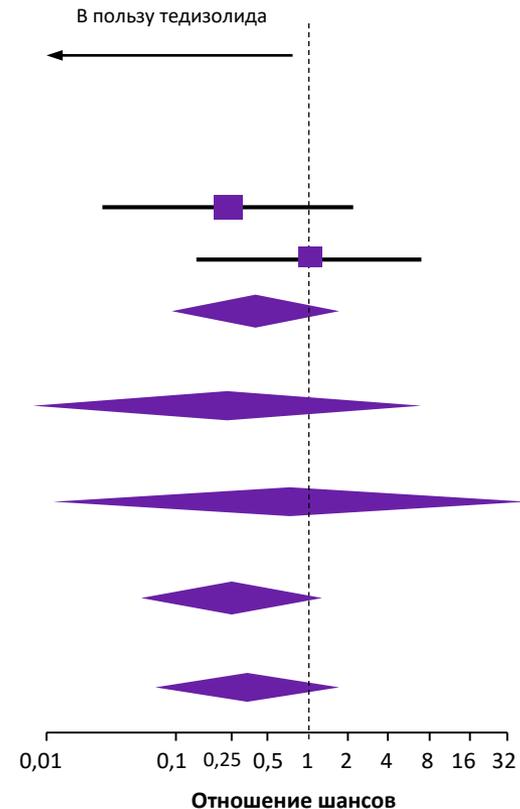
ДИ/бДИ – доверительный интервал / байесовский доверительный интервал

НС – не прямое сравнение

МФЭ - модель фиксированного эффекта

Нет различий по отмене препаратов в связи с развитием нежелательных явлений

Исследование	Тедизолид		Линезолид		ОШ (95% ДИ/бДи)
	Случай	Всего	Случай	Всего	
Тедизолид vs Линезолид					
Moran 2014	1	332	4	334	0,2 [0,0; 2,2]
Prokocimer 2013	2	331	2	335	1,0 [0,1; 7,2]
НС МФЭ					0,5 [0,1; 1,9]
Тедизолид vs Цефтаролин					
НС МФЭ					0,3 [0,0; 7,1]
Тедизолид vs Даптомицин					
НС МФЭ					0,8 [0,0; 45,8]
Тедизолид vs Телаванцин					
НС МФЭ					0,3 [0,1; 1,3]
Тедизолид vs Ванкомицин					
НС МФЭ					0,4 [0,1; 1,8]



Прекращение терапии в связи с нежелательными явлениями: все исследования. Отношение шансов (модель фиксированных эффектов)

ОШ- отношение шансов

ДИ/бДи – доверительный интервал / байесовский доверительный интервал

НС – не прямое сравнение

МФЭ - модель фиксированного эффекта

Заключение

- ОИКМТ остаются актуальной медицинской проблемой
- Рост резистентности стафилококков (MRSA) сопровождается снижением эффективности «традиционной» терапии ванкомицином
- Новые антибактериальные препараты способны превосходить по эффективности и обладают лучшим профилем безопасности по сравнению с традиционными и требуют более широкой клинической оценки