



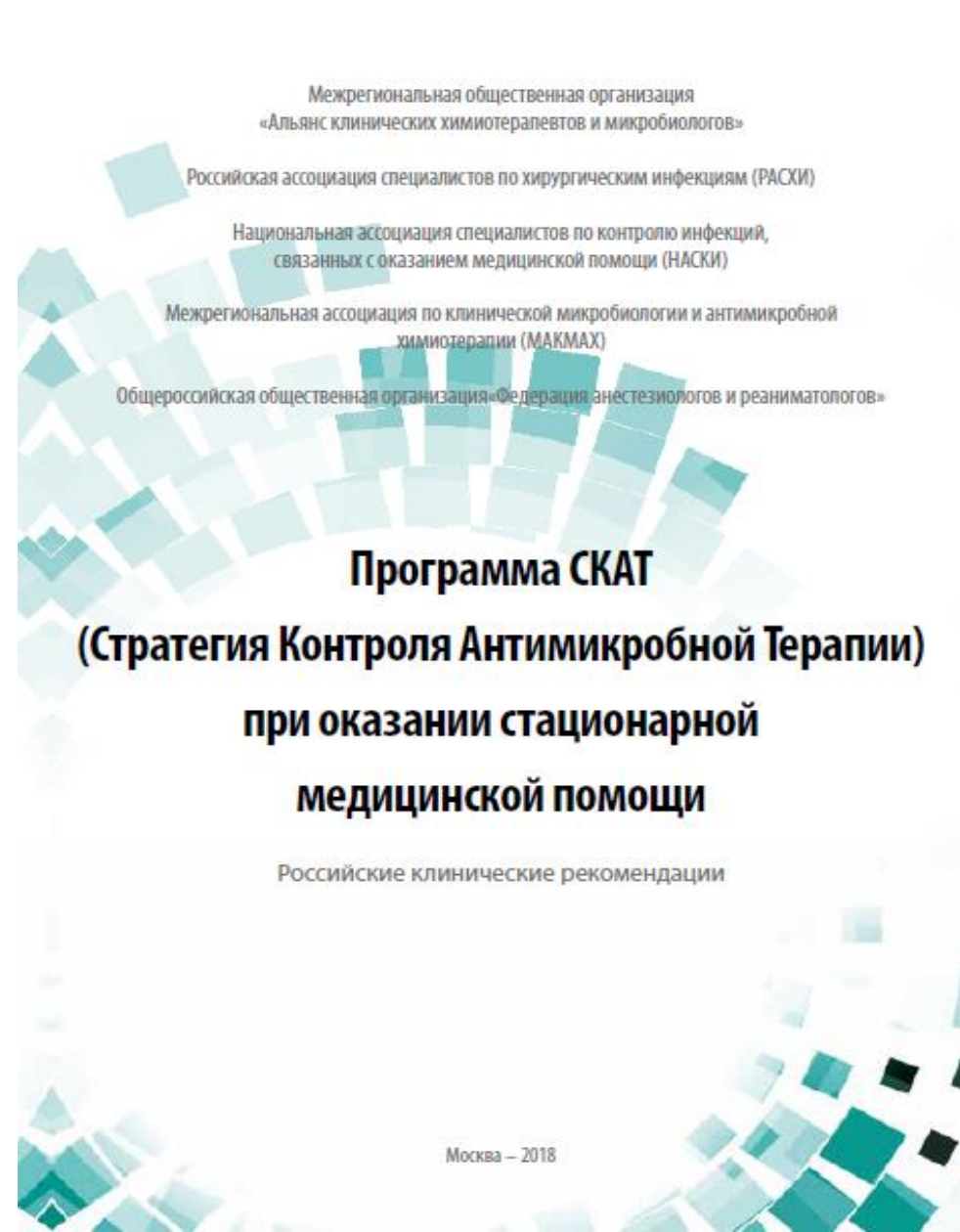
СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Как врач-клиницист должен интерпретировать результаты бактериологического исследования?

Яковлев С.В.

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, Президент
Сеченовский Университет, профессор



www.nasci.ru
www.antimicrob.net
www.sia-r.ru

Программа **СКАТ** – инструмент
внедрения рациональной АМТ
и сдерживания
антибиотикорезистентности в ЛПУ

Стратегия

в России с 2011 года

Контроля

88 стационаров

Антимикробной

Терапии

Зачем нужна программа СКАТ ?

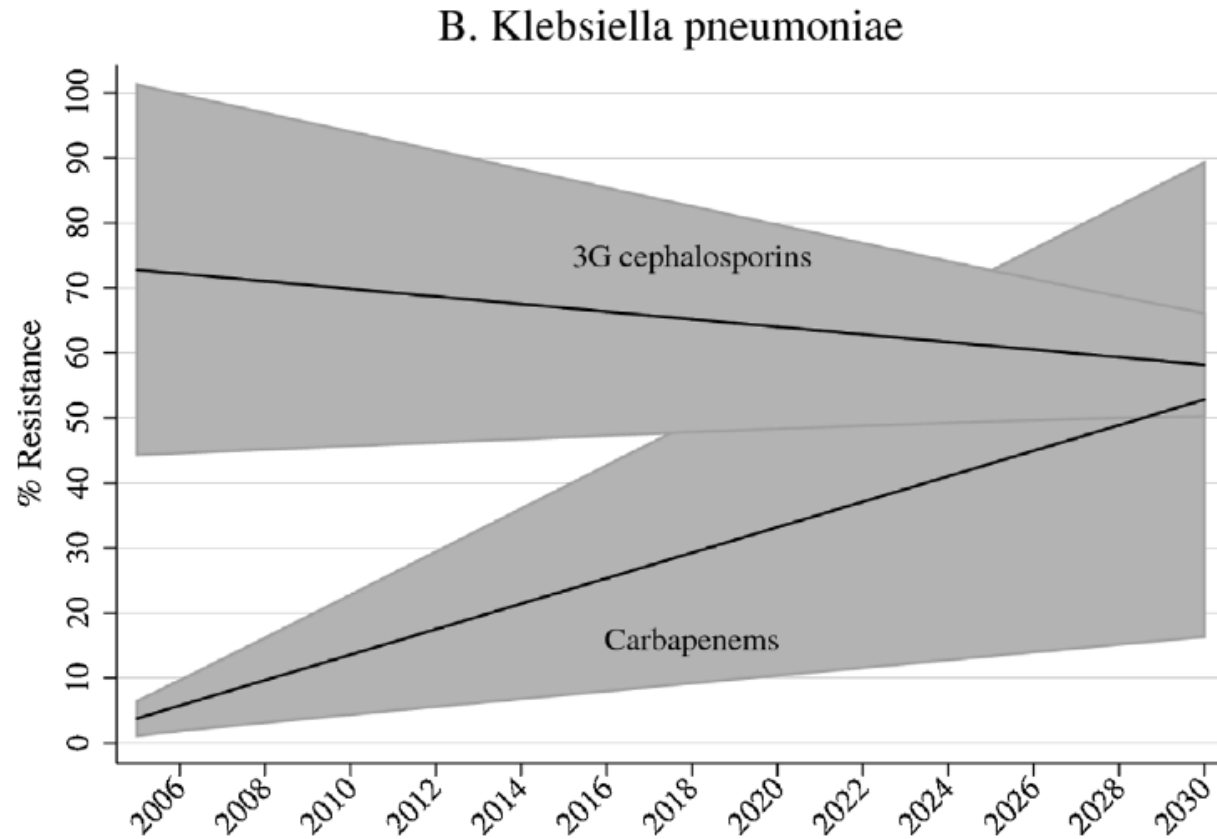
Возможные результаты реализации	Эффективность
Сдерживание антибиотикорезистентности	?
Актуализация проблемы резистентности и необходимость изменить стереотипы АМТ	ДА
Уменьшение расходов на АМП	НЕТ
Оптимизация расходов на АМТ	ДА
Стандартизация антимикробной терапии	ДА
Мультидисциплинарный подход к ведению пациента с инфекцией	ДА
Перманентное обучение врачей	ДА
Акцентирование внимание врачей на проблему безопасности АМТ	ДА

Антибиотики

Эффективность vs. Безопасность



Прогноз антибиотикорезистентности в мире по данным CDDEP

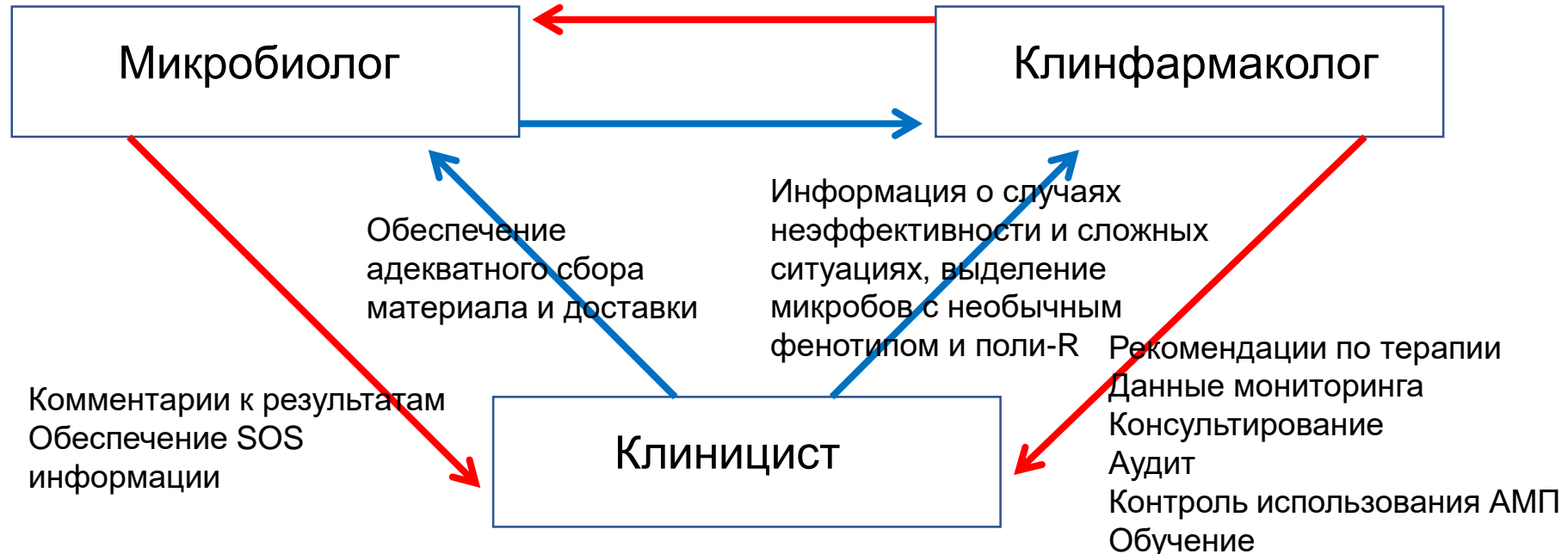


Alvarez-Uria G, e.a. Intern J Inf Dis 2018;62:50-53

Взаимодействие специалистов – основа рациональной антимикробной терапии и контроля антибиотикорезистентности (Программа СКАТ)

Понимание потребностей клиники
Овладение современными методами, в т.ч. молекулярными
Детекция основных механизмов АБР

Знание инфекционной патологии, инфекционного контроля и микробиологии
Глубокое понимание механизмов АБР
Координация деятельности



Знание основ инфекционной патологии, инфекционного контроля, АБР
Понимание основ работы баклаборатории

Причины несоответствия эффекта антибиотиков in vitro и in vivo: **объективного характера**

- **ФК/ФД**

- Биодоступность
- Пенетрация в очаг/клетки
- Повышенная экскреция
 - Увеличенная скорость клубочковой фильтрации
 - Гипоальбуминемия
- Недостижение целевых показателей фармакодинамики
 - Концентрации > МПК в интервале дозирования
 - C_{max}

- **Микробиологические**

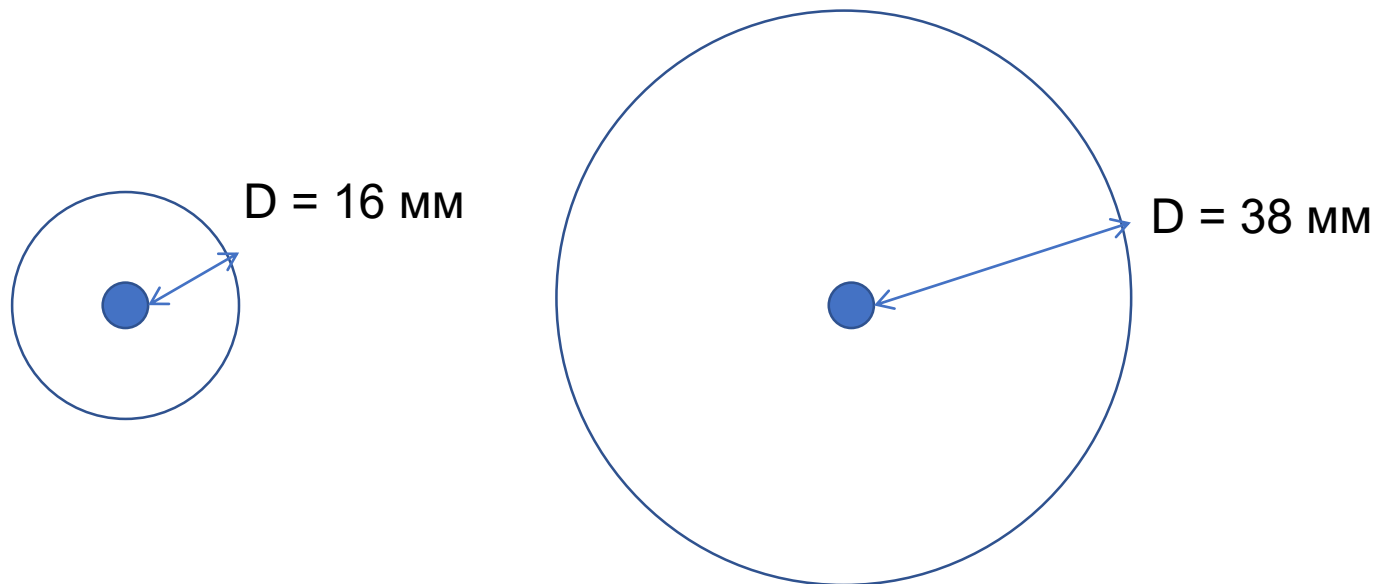
- Неоднородность микробной популяции (hVISA, персистеры)
- Биопленки
- Антагонизм при комбинированной АБТ
- Скорость киллинга
- Индукция резистентности во время лечения
- Суперинфекция

- **Клинические**

- ПОН/септический шок

Чувствительность микробов к антибиотикам: **S//R или МПК ?**

Условный антибиотик «А»: $R \leq 15$, $S > 15$ мм



Результат А: Ч

Результат В: Ч

1. Антибиотик В надежнее антибиотика А ?
2. В какой дозе (условный диапазон доз по ИМП от 2 до 12 г/с) ?

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

Ванкомицином можно вылечить MRSA инфекции с МПК \leq 1 мкг/мл

Чувствительность MRSA к ванкомицину: S/I/R или МПК ?

Карбапенемы против карбапенемаз: важно знать МПК!

КРС

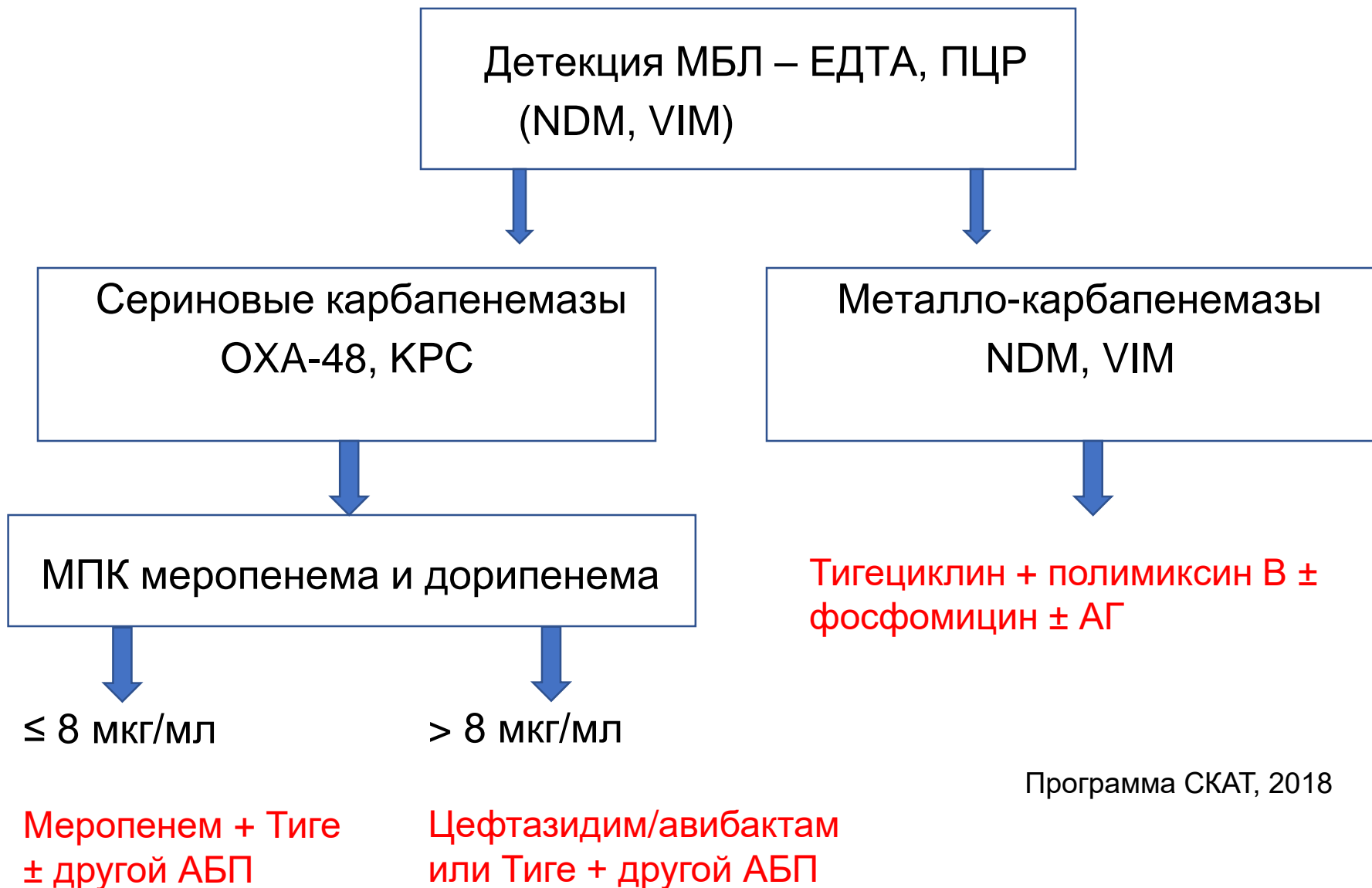
<u>МПК, мкг/мл</u>	<u>% неуспеха</u>
1,0	29,4
2,0	25,0
4,0	28,6
8,0	33,3
>8	75,0

КРС или VIM –

имипенем + другой АБП

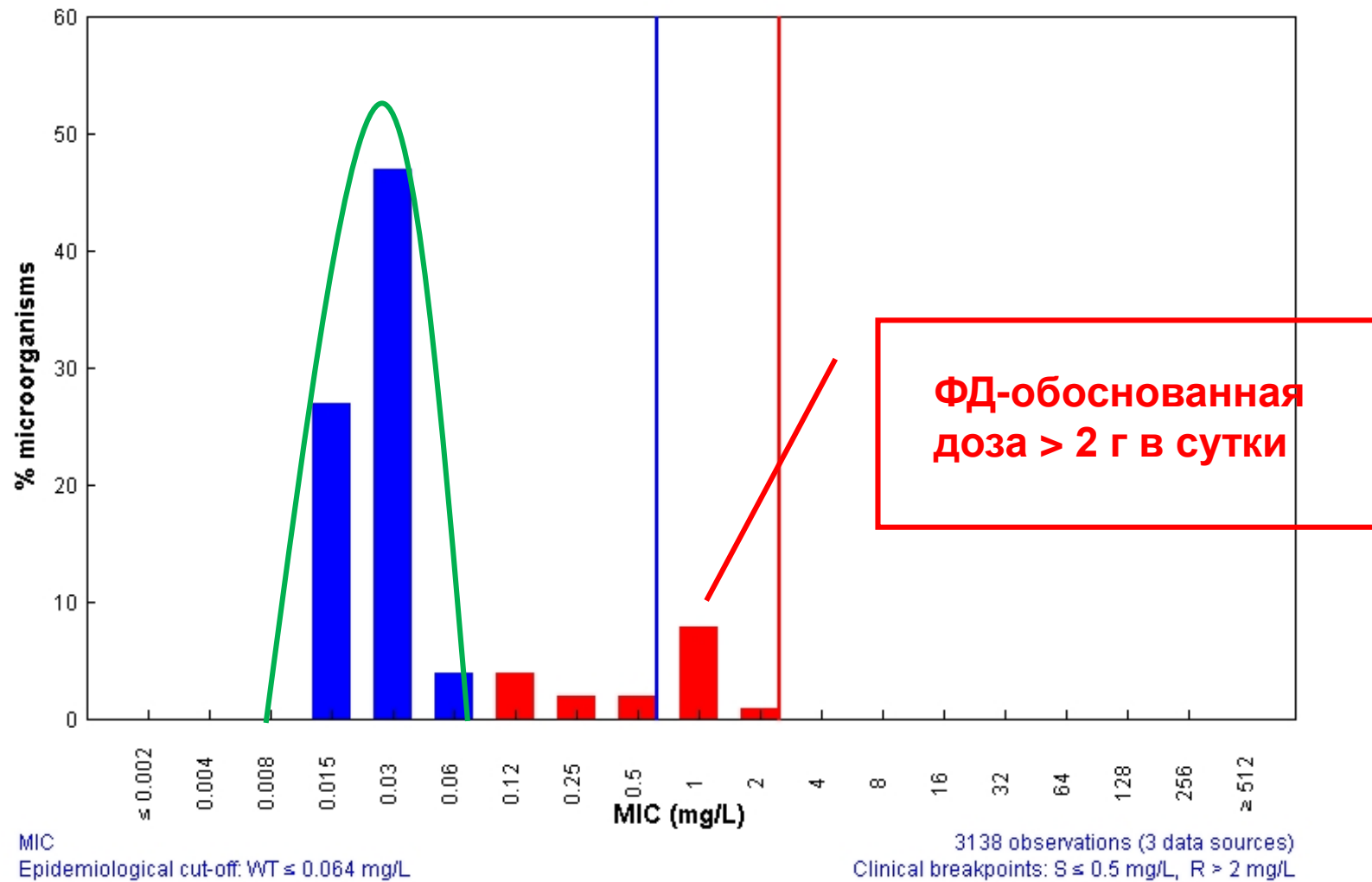
<u>МПК, мкг/мл</u>	<u>Летальность, %</u>
≤ 8 мкг/мл	19,3%
> 8 мкг/мл	35,5%

Возможности повышения эффективности АБП сепсиса – детекция карбапенемаз

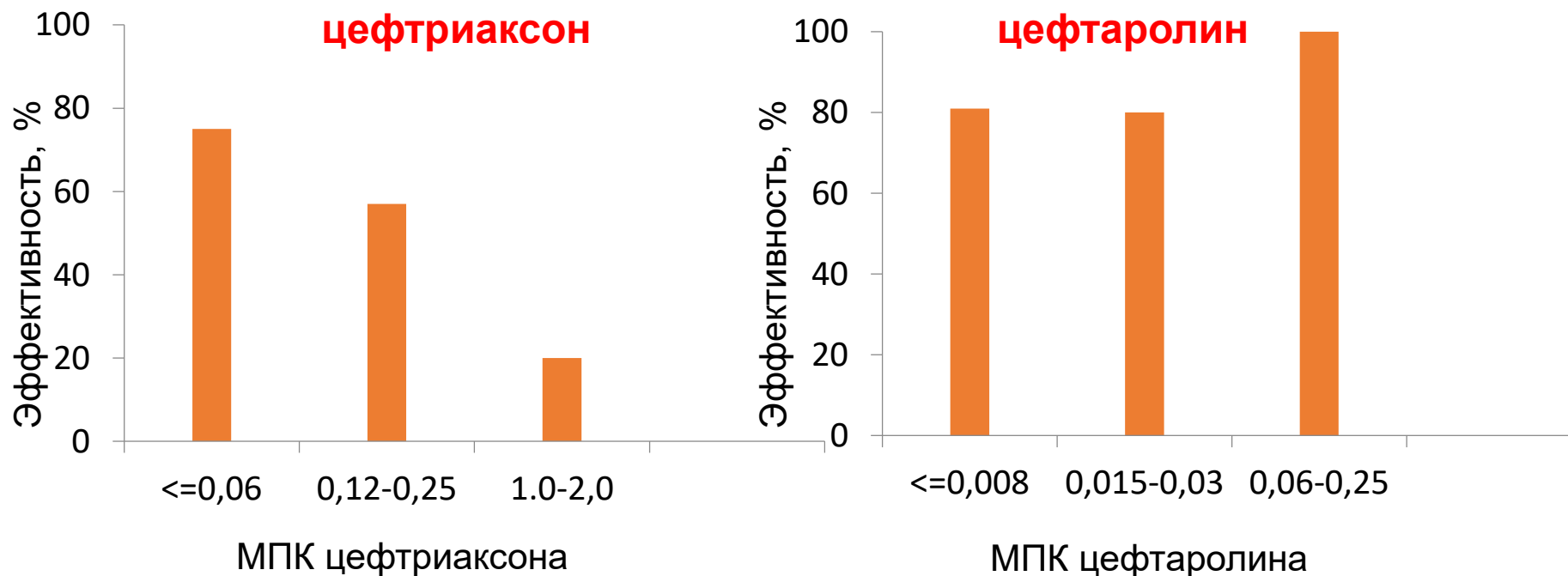


Ceftriaxone / *Streptococcus pneumoniae*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-06-26

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



Клиническая эффективность цефтриаксона и цефтаролина при пневмококковой пневмонии в зависимости от МПК



Данные из исследований FOCUS I & FOCUS II

Чувствительность *S.pneu* к цефтриаксону: S/I/R или МПК ?

Причины несоответствия эффекта антибиотиков in vitro и in vivo: **субъективного характера**

- **Клинические**

- Неправильный диагноз инфекции
 - Вирусы
 - Грибы
 - Неинфекционное заболевание
- Не санированный очаг инфекции

- **Микробиологические**

- Неуточненный возбудитель

- **Клинико-микробиологические (дефекты взаимодействия)**

- **Ошибки в принятии клинического решения по результатам микробиологического исследования**

Адекватность проведения микробиологического исследования для потребностей клиники

- **Преаналитическая фаза**
 - Технология взятия биоматериала
 - До первого введения антибиотика
 - Инвазивность – из локуса, максимально приближенного к очагу инфекции
 - Технология доставки
 - Фактор времени
- **Аналитическая фаза**
 - Среды, диски, аппаратура, молекулярные методы, экспресс-тесты
 - Определение чувствительности – качественное или количественное
 - Критерии чувствительности – CLSI или EUCAST
- **Постаналитическая фаза**
 - Экспертная оценка выделенного микроорганизма
 - Экспертная оценка антибиотикограммы
 - Технология представления результата исследования клиницисту

Правила целенаправленной АБТ

1. Оценка клинической значимости выделенного микроорганизма
2. Знание основных механизмов антибиотикорезистентности
3. Выбор оптимального антибиотика из доступных для лечения в антибиотикограмме

Клиническая ситуация

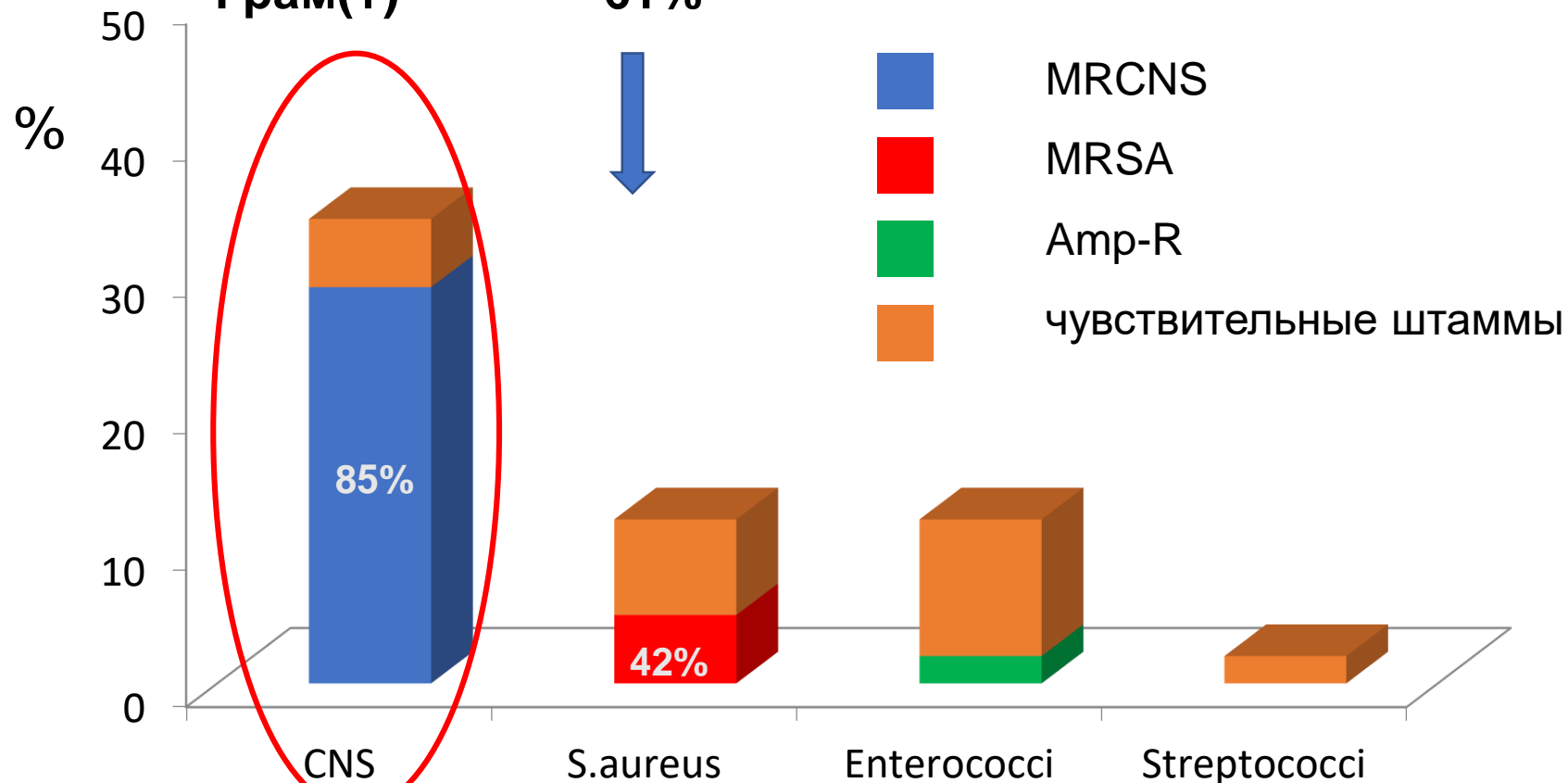
- У пациента с лихорадкой при исследовании гемокультуры отмечен рост *Staphylococcus epidermidis*.
- Возбудитель или контаминант?

Исследование ЭРГИНИ: гемокультуры в 2012 г. (18 ОРИТ из 13 городов РФ)

- Всего 2497 штаммов

- Грам(-) 39%

- **Грам(+)** 61%



Сложности оценки клинической значимости условно-патогенных микробов с низкой вирулентностью

Кровь: CNS, *Corynebacterium* spp.

Аспират трахеи/БАЛ: *Candida*, *H.parainfluenzae*, *A.baumannii*

Рана: CNS, *Enterococcus* spp.

Моча, брюшная полость: CNS, *Candida* spp.

Факторы, определяющие принятие решения:

- Количество положительных проб
- Время роста
- Количество микроорганизмов
- Инвазивность взятия материала из нестерильных локусов
- Характеристика макроорганизма
 - Иммуносупрессия
 - Наличие и выраженность ССВР, биомаркеры сепсиса
- Предшествующая антимикробная терапия

Оценивать микроорганизм и пациента!

БАЛ: *Candida albicans* 10^8 КОЕ/мл в монокультуре;
сохранение ССВР на фоне антибиотиков

Рекомендации СКАТ 2018 г.: «Candida, выделенная из респираторного секрета в любом количестве не рассматривается как клинически значимый возбудитель... у иммунокомпетентных пациентов»

БАЛ: *Candida albicans* 10^3 КОЕ/мл

Пациент с агранулоцитозом – нейтрофилы $0,4 \times 10^9$ /л
+ сохранение ССВР на фоне 5 дней адекватной АБТ

Рана: *Staphylococcus epidermidis* 10^6 КОЕ/мл

В 4-х последовательных пробах в монокультуре
Пациент с диабетической ангиопатией и ишемией
конечности

Адекватность проведения микробиологического исследования для потребностей клиники

- **Преаналитическая фаза**
 - Технология взятия биоматериала
 - До первого введения антибиотика
 - Инвазивность – из локуса, максимально приближенного к очагу инфекции
 - Технология доставки
 - Фактор времени
- **Аналитическая фаза**
 - Среды, диски, аппаратура, молекулярные методы, экспресс-тесты
 - Определение чувствительности – качественное или количественное
 - Критерии чувствительности – CLSI или EUCAST
- **Постаналитическая фаза**
 - Экспертная оценка выделенного микроорганизма
 - **Экспертная оценка антибиотикограммы**
 - Технология представления результата исследования клиницисту

Маловероятные фенотипы чувствительности

Грам(-) - *E.coli*

Ципрофлоксацин R

Левифлоксацин S

Гентамицин S

Амикацин R

Имипенем R

Цефтриаксон S

Цефазолин S

Цефотаксим R

Грам(+) – *S.pneumoniae*

Эритромицин R

Азитромицин S

Амоксициллин R

Амоксициллин/КК S

Грам(+) – *E.faecalis*

Ампициллин R

Имипенем S

Адекватность проведения микробиологического исследования для потребностей клиники

- **Преаналитическая фаза**
 - Технология взятия биоматериала
 - До первого введения антибиотика
 - Инвазивность – из локуса, максимально приближенного к очагу инфекции
 - Технология доставки
 - Фактор времени
- **Аналитическая фаза**
 - Среды, диски, аппаратура, молекулярные методы, экспресс-тесты
 - Определение чувствительности – качественное или количественное
 - Критерии чувствительности – CLSI или EUCAST
- **Постаналитическая фаза**
 - Экспертная оценка выделенного микроорганизма
 - Экспертная оценка антибиотикограммы
 - **Технология представления результата исследования клиницисту**

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

Staphylococcus aureus

Чувств. к оксациллину

MSSA



Бета-лактамы

(кроме природных и
аминопенициллинов)

Фторхинолоны

Линкозамиды

Гликопептиды

Устойч. к оксациллину

MRSA



Ванкомицин

Линезолид

Тедизолид

Даптомицин

Цефтаролин

Телаванцин

Терапия MSSA бактериемии («S» оксациллин = «S» все бета-лактамы)

Антибиотик	OR смерти (95% ДИ)	P
Оксациллин/Цефазолин	Референсные	
Цефуроксим	1,98 (0,98-4,01)	0,058
Цефтриаксон/Цефотаксим	2,24 (1,23-4,08)	0,008
Бета-лактамы + ингибитор	2,68 (1,23-5,85)	0,013

Цефалоспорины III поколения и ингибиторозащищенные бета-лактамы не могут рассматриваться как адекватные антибиотики при стафилококковом сепсисе

Летальность при лечении *S.aureus* (Оха – S) пневмонии с бактериемией клоксациллином и ванкомицином

[Gonzales e.a., Clin Infect Dis 1999]



Ванкомицин – неадекватный антибиотик при MSSA инфекциях !

Staphylococcus aureus, чувствительный к оксациллину: адекватная АБТ

- Антибиотики 1-й линии:
 - Оксациллин 8-12 г/с или Цефазолин 6-8 г/с
- Аллергия к бета-лактамам:
 - Клиндамицин 18-24 г/с
 - Левофлоксацин 1 г/с или моксифлоксацин 0,4 г/с
- Антибиотики 2-й линии:
 - Цефтаролин 1,2 (1,8) г/с (неэффективность 1-й линии, ОПН)
 - Ко-тримоксазол 0,96 г 2-3 р/с (пероральное долечивание)
 - Рифампицин 0,6-0,9 г/с (только в комбинации при ИЭ)

Технология предоставления клиницисту результата исследования Какой антибиотик назначит врач?

S.aureus (MSSA)

Пенициллин	У
Цефокситин	Ч
Цефтриаксон	Ч
Ванкомицин	Ч
Ципрофлоксацин	Ч
Ко-тримоксазол	Ч
Клиндамицин	Ч

Правило EUCAST: устойчивость к оксациллину/метициллину (MRSA) следует оценивать диском с цефокситином; при зоне ≥ 22 мм трактовать как чувствительность ко всем цефалоспорином

Антибиотик 1-й линии при MSSA инфекциях – оксациллин, альтернатива - цефазолин

Цефалоспорины III пок., ванкомицин и ципрофлоксацин – не адекватные антибиотики при MSSA инфекции

Технология предоставления клиницисту результата исследования Какой антибиотик назначит врач?

S.aureus (MSSA)

Пенициллин	у
Цефокситин	ч
Оксациллин	ч
Цефазолин	ч
Левифлоксацин	ч
Ко-тримоксазол	ч
Клиндамицин	ч

Правило EUCAST: устойчивость к оксациллину/метициллину (MRSA) следует оценивать диском с цефокситином; при зоне ≥ 22 мм трактовать как чувствительность ко всем цефалоспорином

Антибиотик 1-й линии при MSSA инфекциях – оксациллин, альтернатива – цефазолин аллергия к БЛ – линкозамид, рФХ

**Антибиотикограмма должна способствовать правильному
выбору антибиотика лечащим врачом**

Антимикробные свойства анти-Грам(+) антибиотиков

Антибиотик	MSSA	MRSA	VSE	VRE	Gram-
Ванкомицин					
Телаванцин					
Линезолид/ Тедизолид					
Даптомицин					
Цефтаролин					

VSE – ванкомицин-чувств. энтерококк; VRE – ванкомицин-уст. энтерококк

Лечение MRSA сепсиса – альтернатива ванкомицину при МПК > 1 мкг/мл:

необходимо тестировать все анти-MRSA антибиотики

Локализация инфекции – первичный очаг

- Ангиогенный сепсис/эндокардит
 - даптомицин
- Пневмония
 - линезолид, телаванцин; цефтаролин (ВП)
- Абдоминальный сепсис
 - линезолид, тигециклин
- Кожа и мягкие ткани
 - цефтаролин, линезолид, тедизолид, даптомицин, телаванцин

Ограничения:

линезолид, тигециклин

даптомицин

Дополнительные факторы:

ОПН, ХПН – линезолид; цефтаролин 400 мг

Септический шок – цефтаролин; [линезолид]

Пенетрация в ЦНС – линезолид

Из мочи (желчи) выделен *Enterococcus faecalis*

Бензилпенициллин	Ч
Амоксициллин/КК	Ч
Имипенем	Ч
Гентамицин 120	Ч
Нитрофурантоин	Ч
Ципрофлоксацин	Ч
Ванкомицин	Ч

Какой антибиотик назначит врач?

*«Антибиотик 1-й линии при Амр-чувствительном *E.faecalis* – ампициллин в дозе 12 г/сут. Эффективность защищенных аминопенициллинов м.б. ниже из-за более низкой дозы; карбапенемы не имеют преимуществ при неосложненных инфекциях»*

[Программа СКАТ, 2016]

Какой антибиотик назначит врач при аллергии к бета-лактамам?

*Чувствительность *E.faecalis* к гентамицину 120 мг определяется для выявления высокого уровня устойчивости и возможности комбинации АГ с бета-лактамом; респ. ФХ имеют более высокую природную активность по сравнению с ципрофлоксацином и имеют клиническое преимущество*

[Программа СКАТ, 2016]

Антибиотикограмма должна способствовать правильному выбору антибиотика лечащим врачом !

Успех антимикробной терапии в клинике
во многом определяется адекватным
междисциплинарным взаимодействием
специалистов

Программа СКАТ 2018