

# ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЕВ БАКТЕРИЕМИИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ С ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К АНТИБИОТИКАМ: ФОКУС НА РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ



**ГБУЗ г.Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента  
Здравоохранения г.Москвы»**



Российский национальный  
исследовательский  
медицинский университет  
имени Н. И. Пирогова

**ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва**

**Родионов Борис Александрович, к.м.н.**

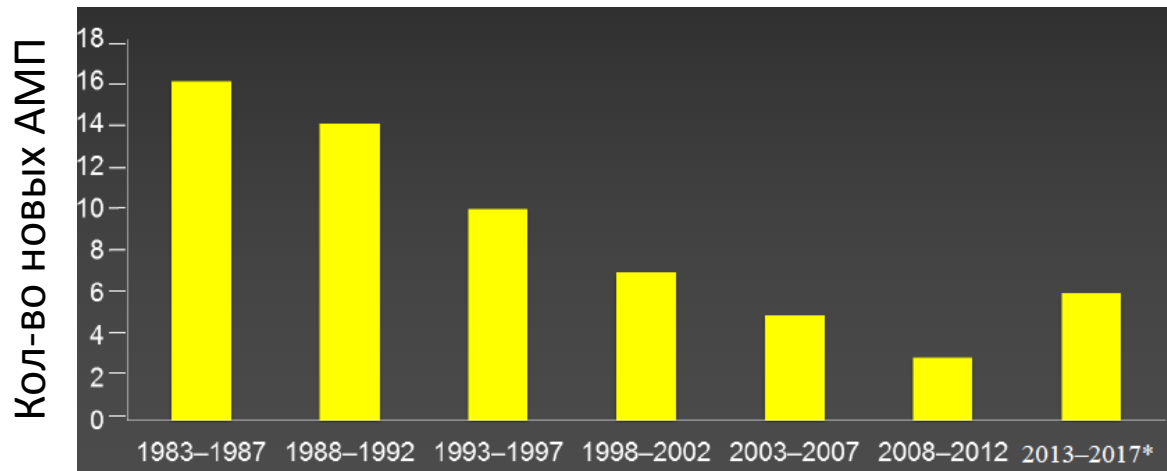
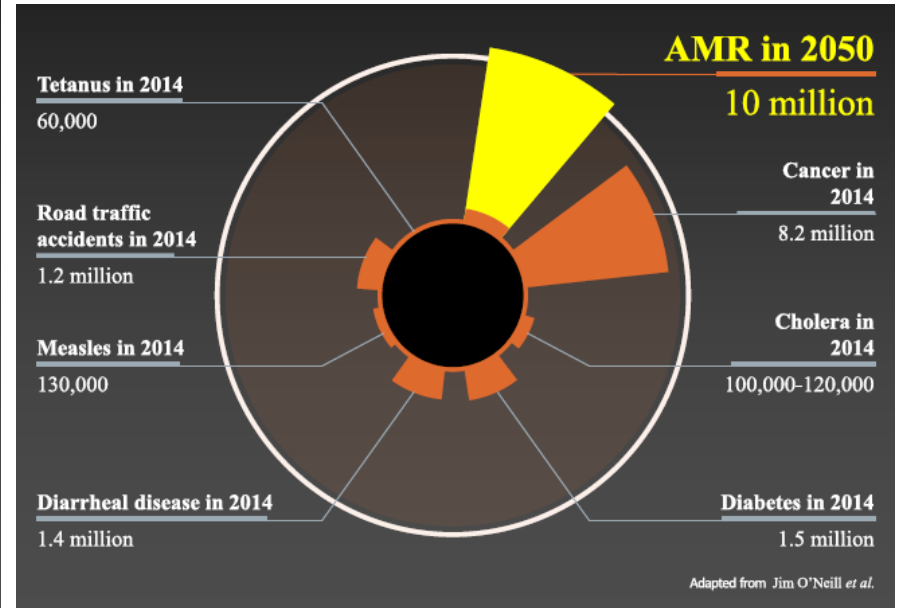
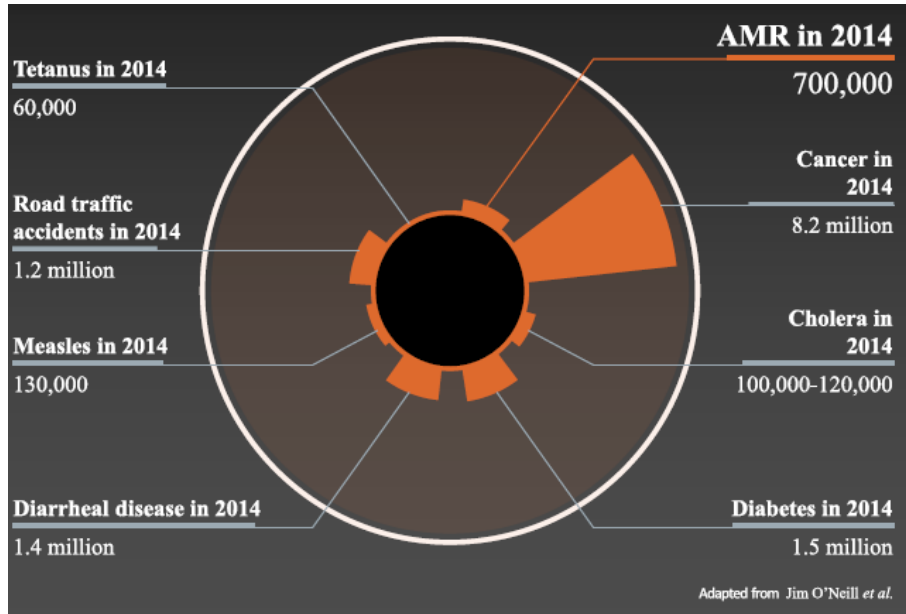
*Зав. отделом клинической фармакологии ГБУЗ "ГКБ №52 ДЗМ", главный  
внештатный специалист клинический фармаколог ДЗ г.Москвы в СЗАО, доцент  
кафедры общей терапии ФДПО ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова*

Москва, 2020г

# «Проблемные» микроорганизмы

- ✓ Энтеробактерии – продуценты БЛРС
- ✓ Энтеробактерии – продуценты карбапенемаз
- ✓ Полирезистентные грам(-)  
неферментирующие бактерии
- ✓ Метициллинрезистентные стафилококки
- ✓ Ванкомицинрезистентные энтерококки
- ✓ *Clostridium difficile*

# Атрибутивная летальность от MDR инфекций

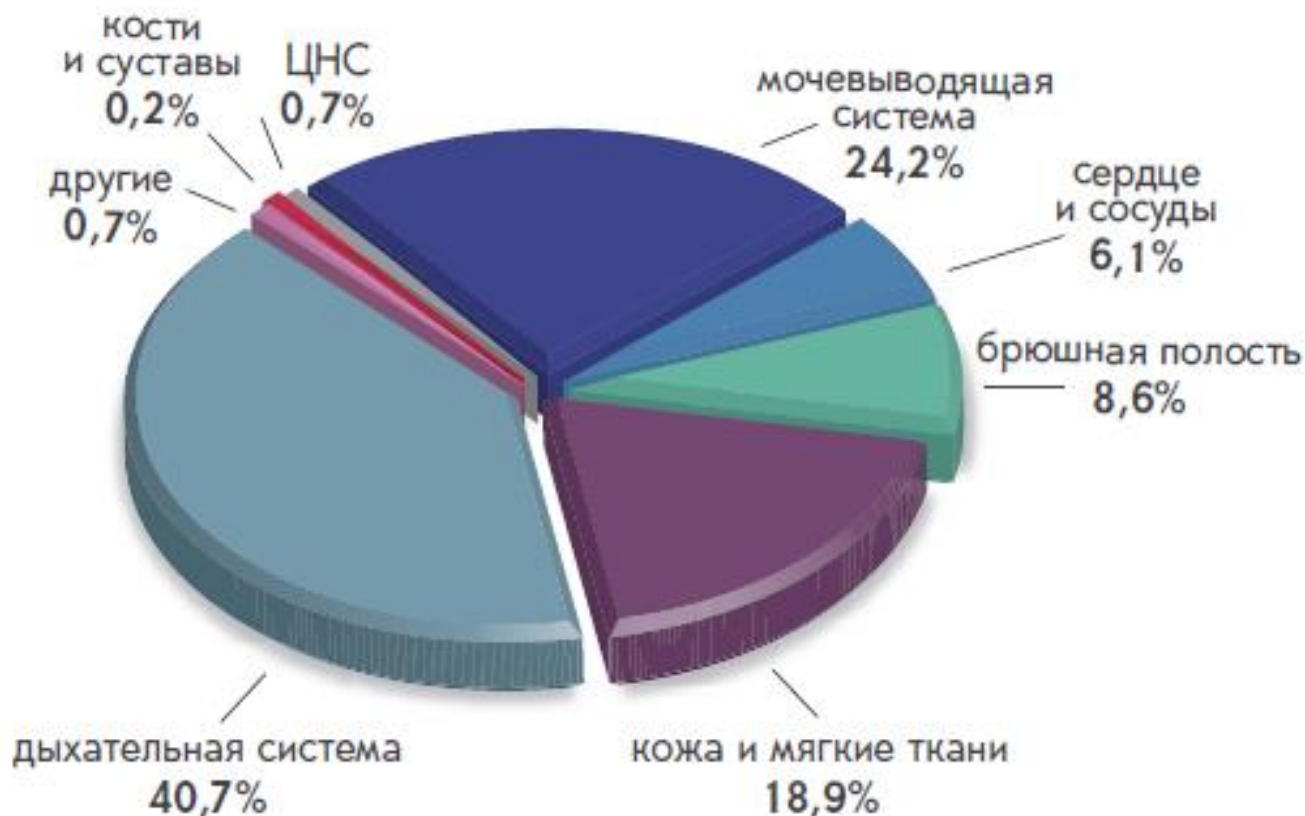


**Bad Bugs  
Need Drugs**

**10x'20**

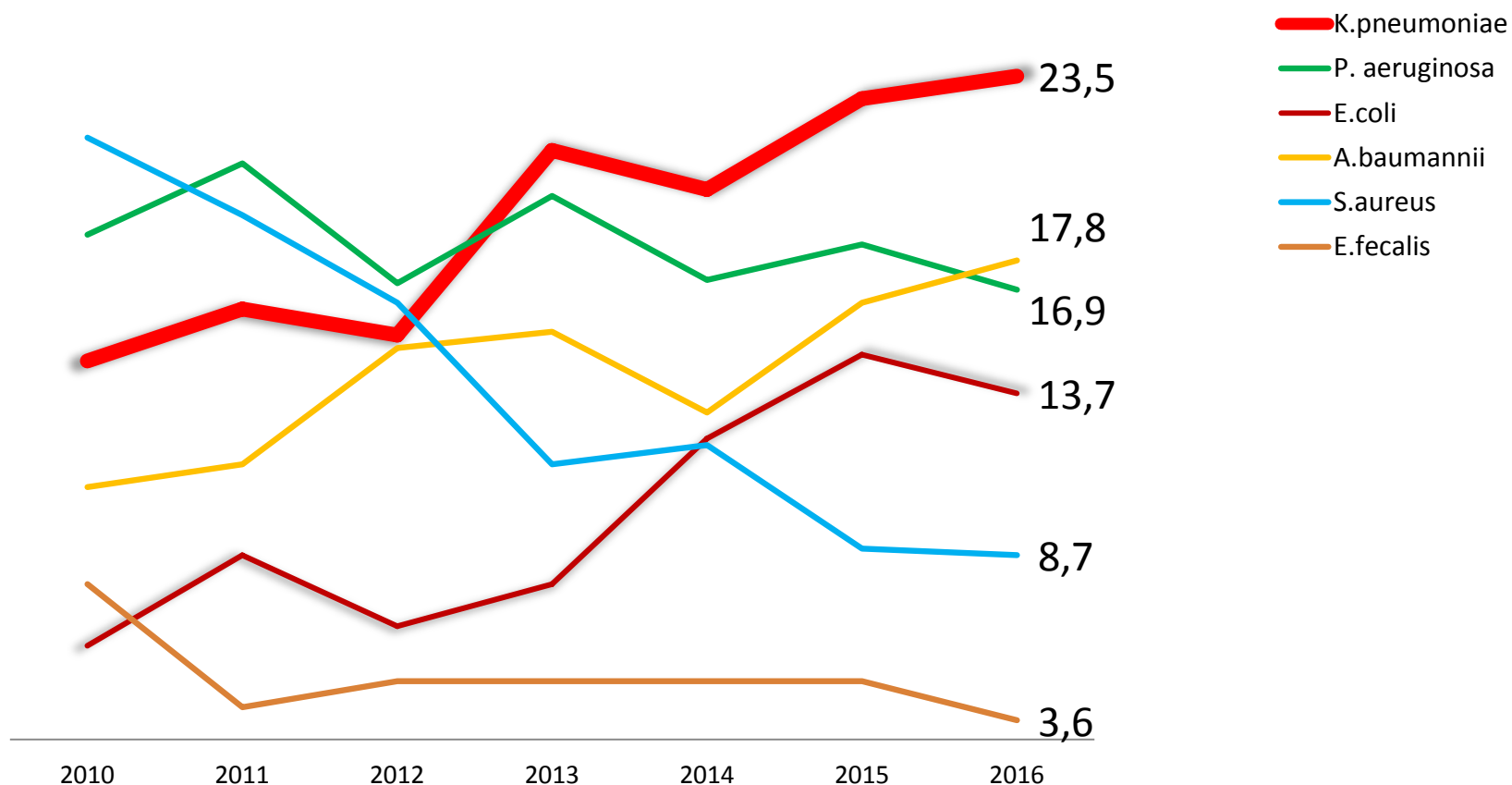
Ten new **ANTIBIOTICS** by 2020

## МАРАФОН: Распределение нозокомиальных изолятов энтеробактерий в зависимости от локализации инфекции



Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. и исследовательская группа «МАРАФОН». КМАХ, т19, №1, 2017г

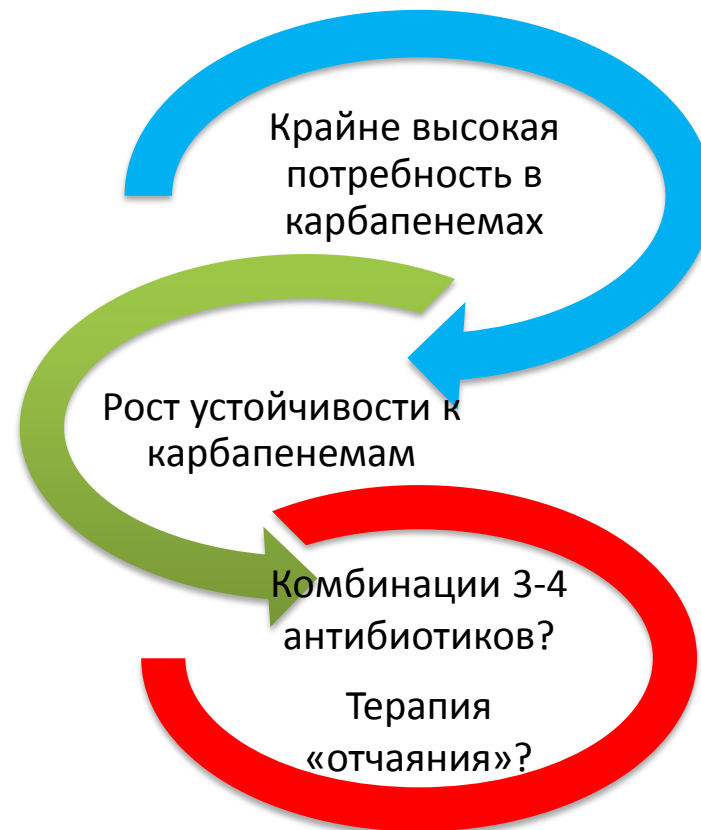
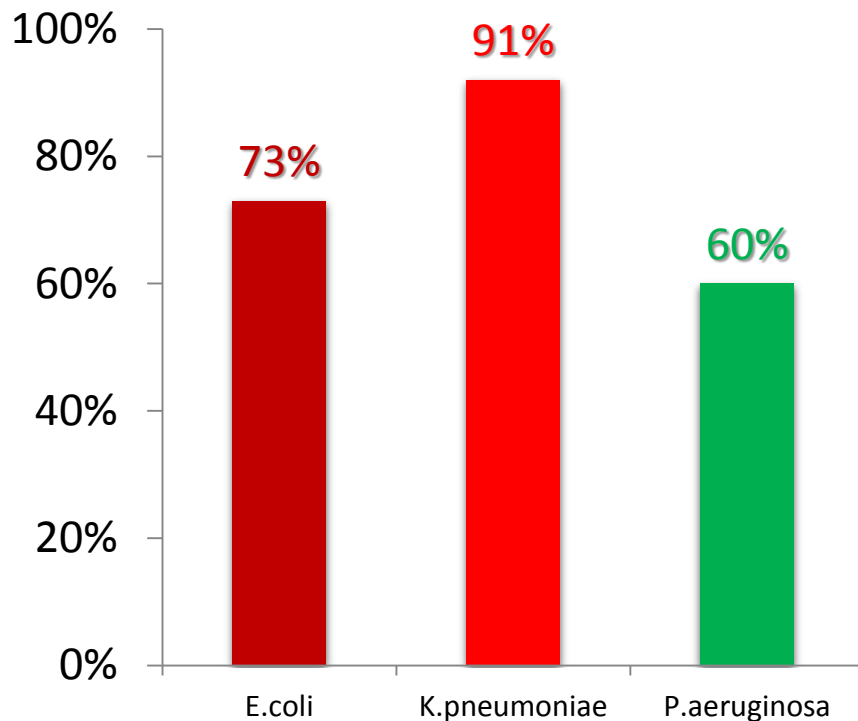
## Доля энтеробактерий в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций стремительно растет



Данные AMRmap на июнь 2018:  
[www.map.antibiotic.ru](http://www.map.antibiotic.ru)

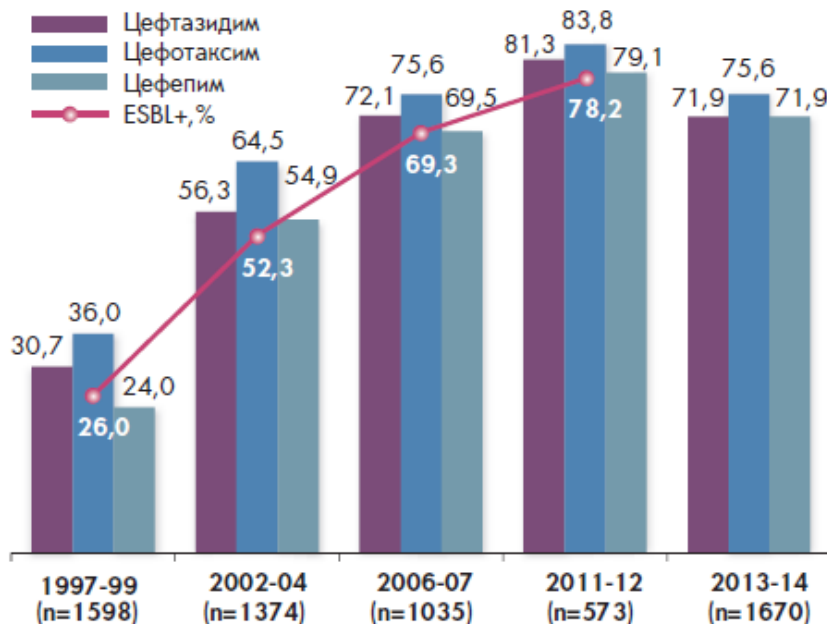
# Стабильно высокий уровень БЛРС в ОРИТ поддерживает высокую частоту применения карбапенемов

## Уровень БЛРС



# МАРАФОН: Динамика устойчивости энтеробактерий в РФ

Динамика устойчивости к цефалоспорином III-IV поколения и продукции ESBL у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в РФ по данным многоцентровых исследований НИИАХ/МАКМАХ.



Динамика устойчивости к карбапенемам у нозокомиальных штаммов энтеробактерий в РФ по данным многоцентровых исследований НИИАХ/МАКМАХ.



# МАРАФОН: Видовой состав изолятов энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы

Вид	Количество	Тип карбапенемаз			
		NDM	OXA-48	KPC	OXA-48+NDM
<i>Kl.pneumonia</i>	118	21	100	11	6
<i>E.coli</i>	3	3			
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3			
<i>Serratia marcescens</i>	3		3		
<i>Citrobacter freundii</i>	1		1		
<i>E.cloacae</i>	1		1		
<i>Kl.oxytoca</i>	1		1		
	130	27	106	11	6

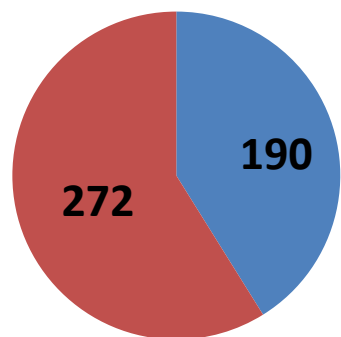
Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. и исследовательская группа «МАРАФОН». КМАХ, т19, №1, 2017г



## Цель исследования:

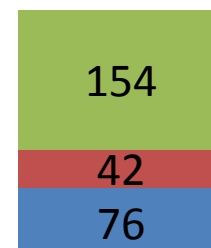
Изучение распространенности XDR и MDR патогенов в отделениях ГКБ№52, определение наиболее частых возбудителей, факторов риска и разработка локальных протоколов антимикробной терапии нозокомиальных инфекций.

# Бактериемия 2017 – 2019 гг



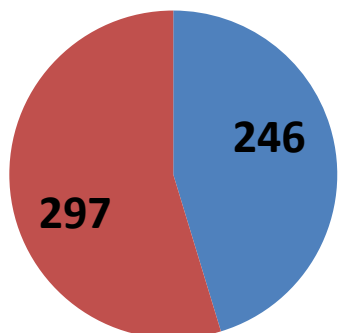
■ Грам (+)  
■ Грам (-)

2017г



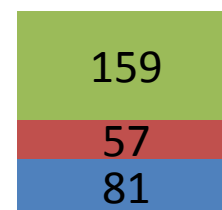
■ Другие  
■ MDR  
■ XDR

Патоген



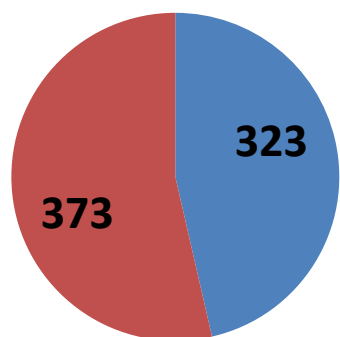
■ Грам (+)  
■ Грам (-)

2018г



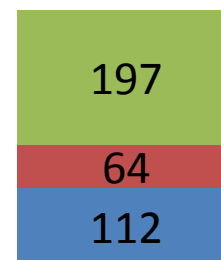
■ Другие  
■ MDR  
■ XDR

Патоген



■ Грам (+)  
■ Грам (-)

2019г



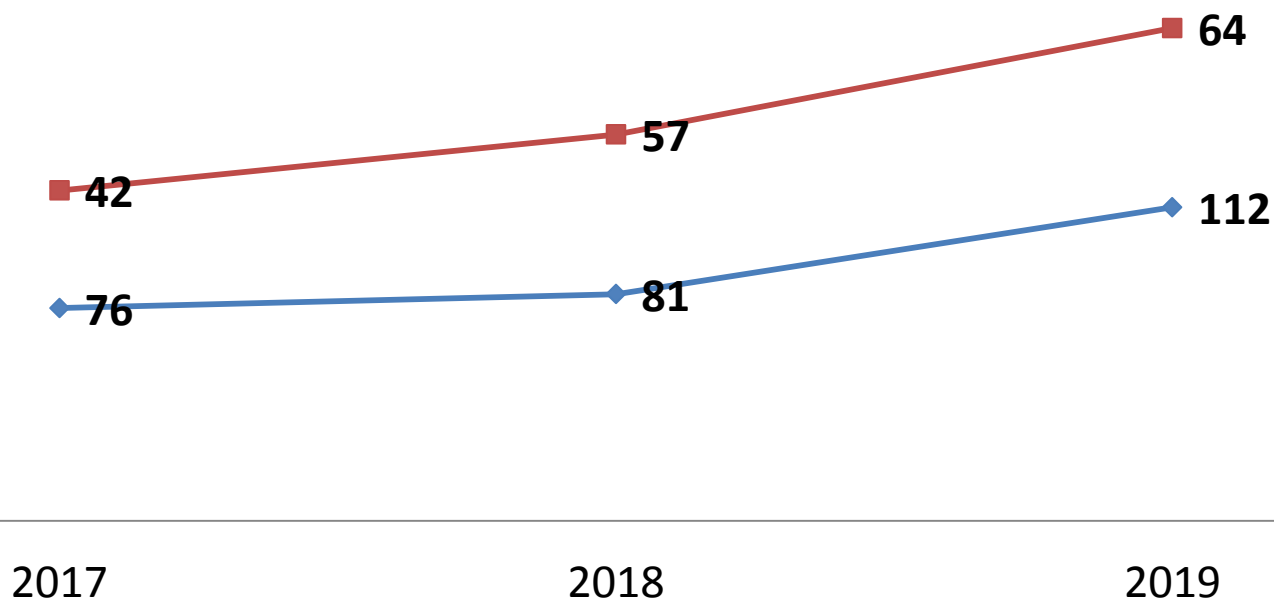
■ Другие  
■ MDR  
■ XDR

Патоген

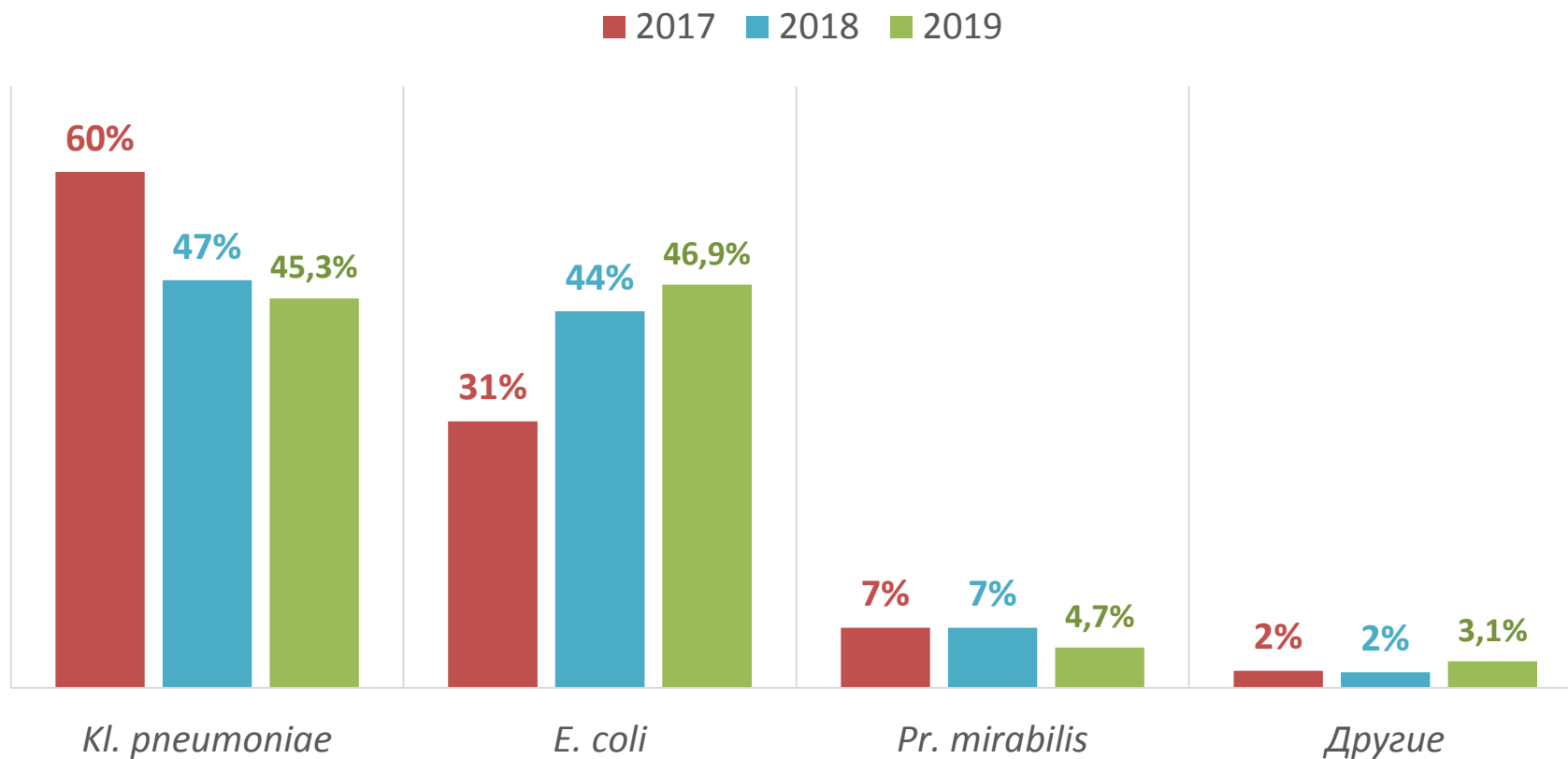
# Динамика роста резистентности

Бактерии с множественной лекарственной устойчивостью

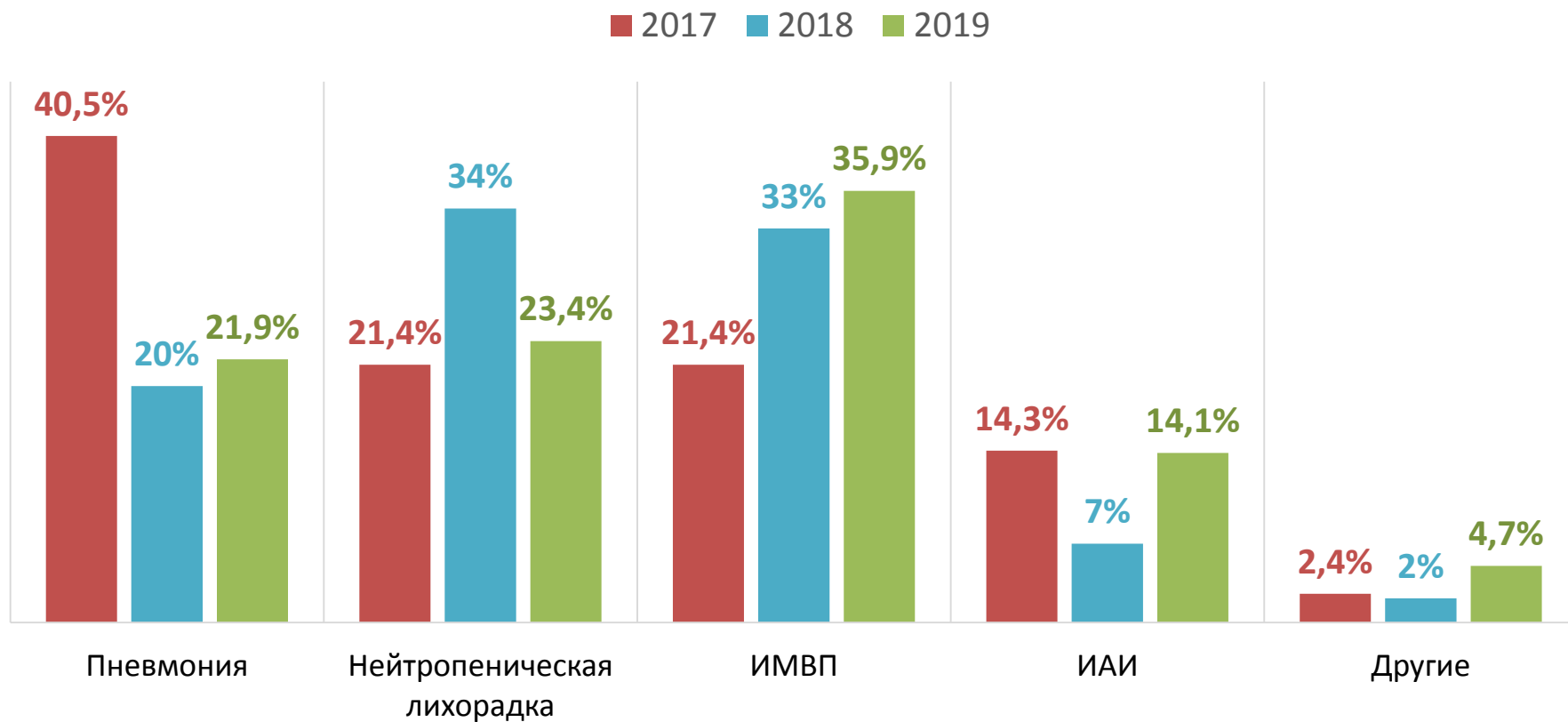
—◆— XDR —■— MDR



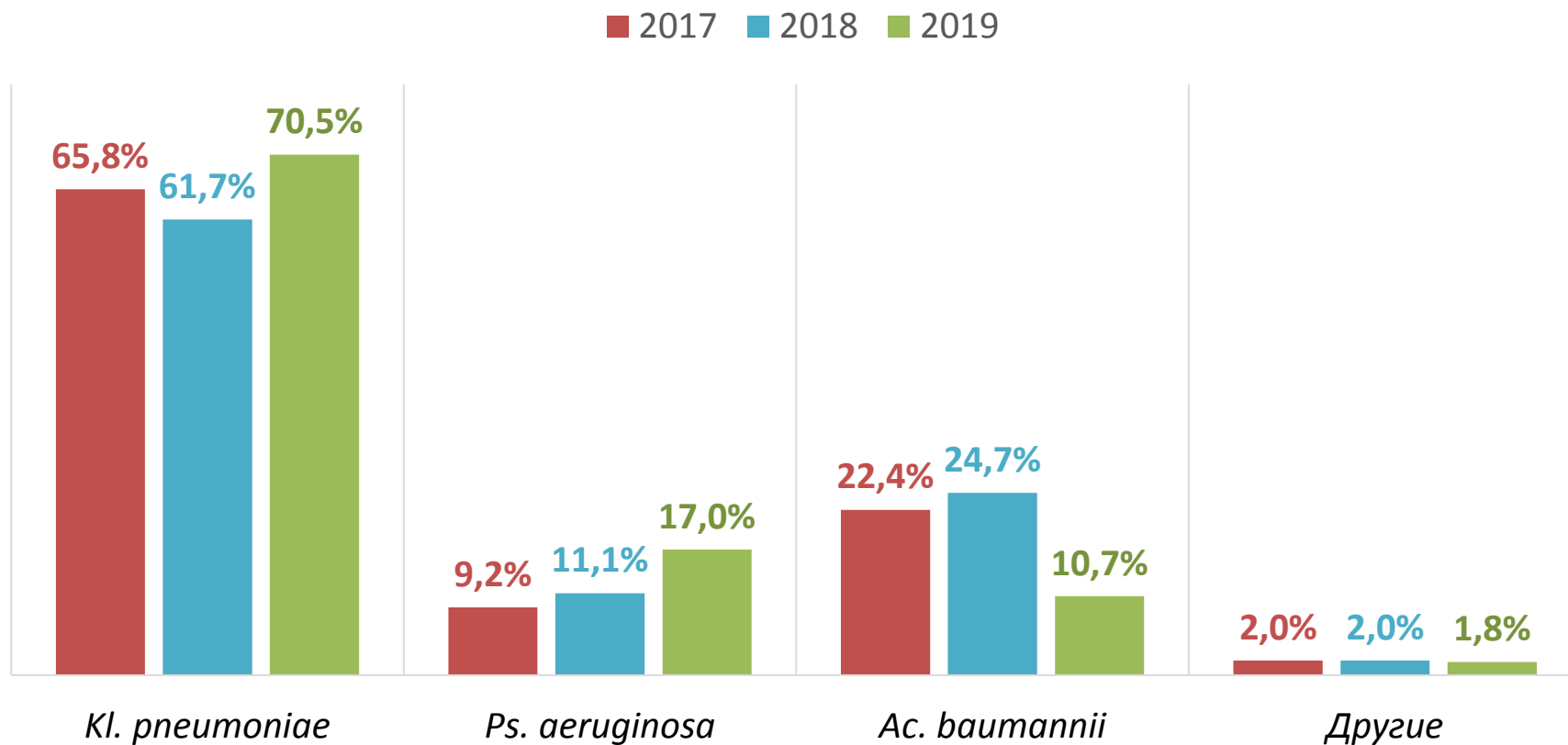
# MDR-возбудители



# MDR-возбудители. Источники инфекции

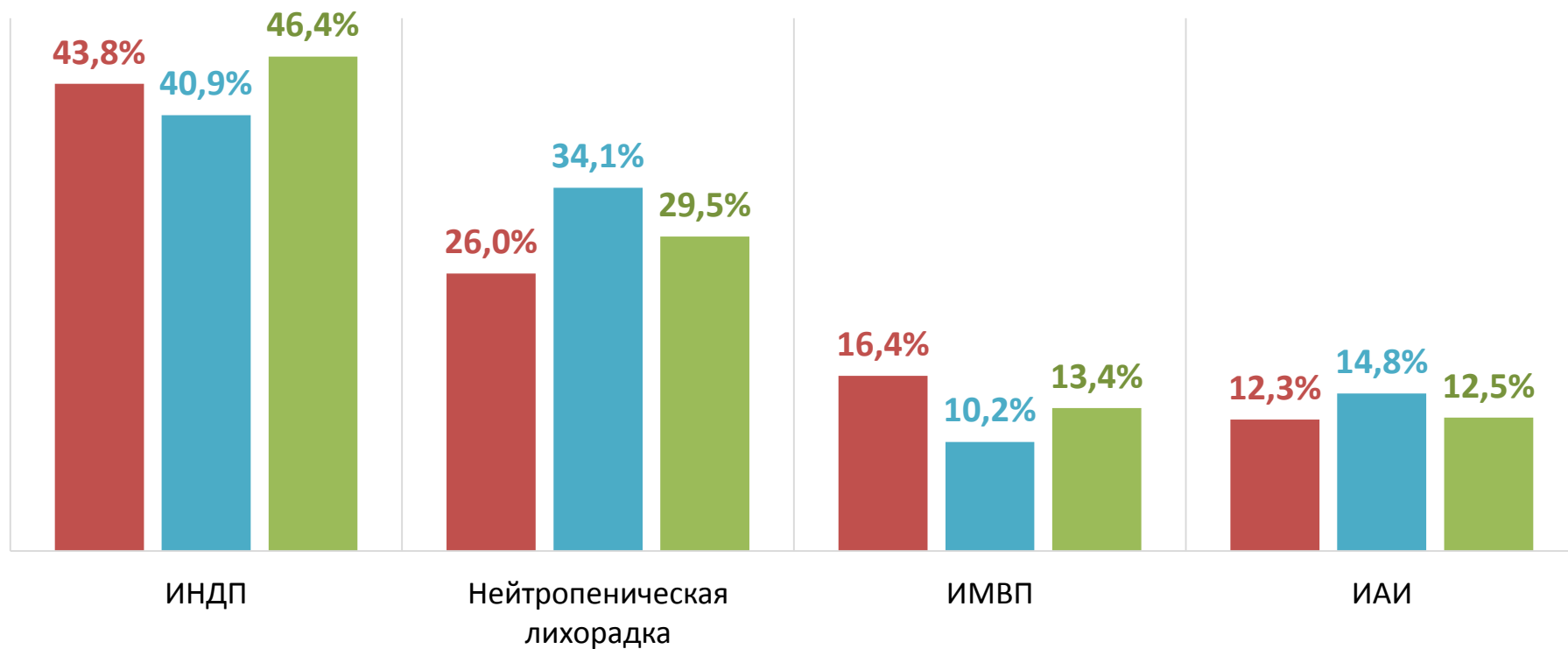


# Грамотрицательные XDR



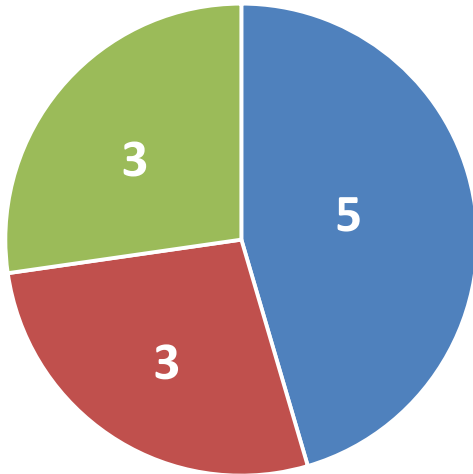
# Грамотрицательные XDR. Источники инфекции

■ 2017 ■ 2018 ■ 2019



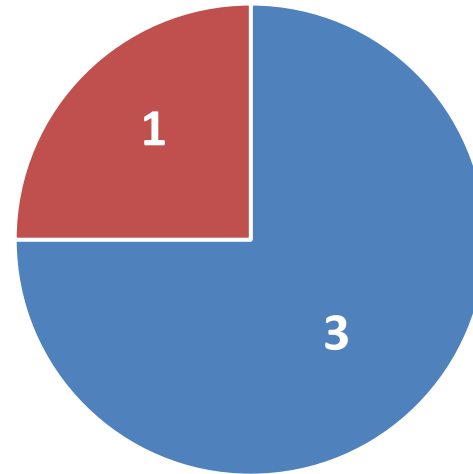
# Генотипирование карбапенемаз

- *Kl.pneumoniae* (n=11)



■ OXA-48 ■ NDM ■ OXA-48+NDM

- *Ps.aeruginosa* (n=4)



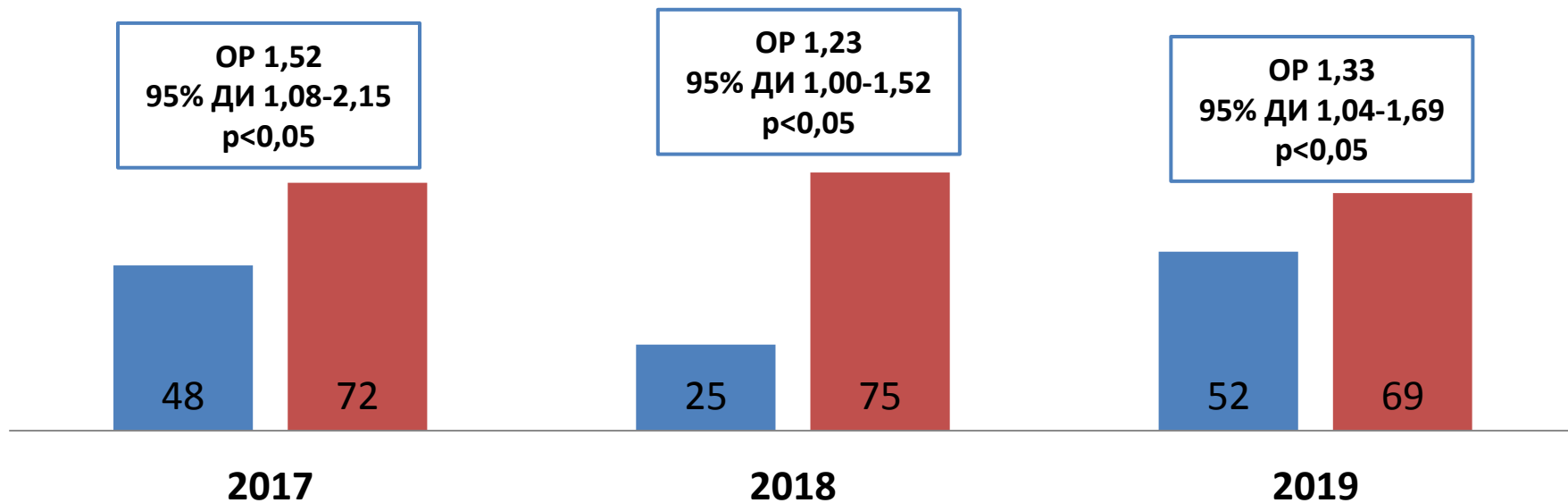
■ не обнаружены ■ NDM



# Исходы инфекции

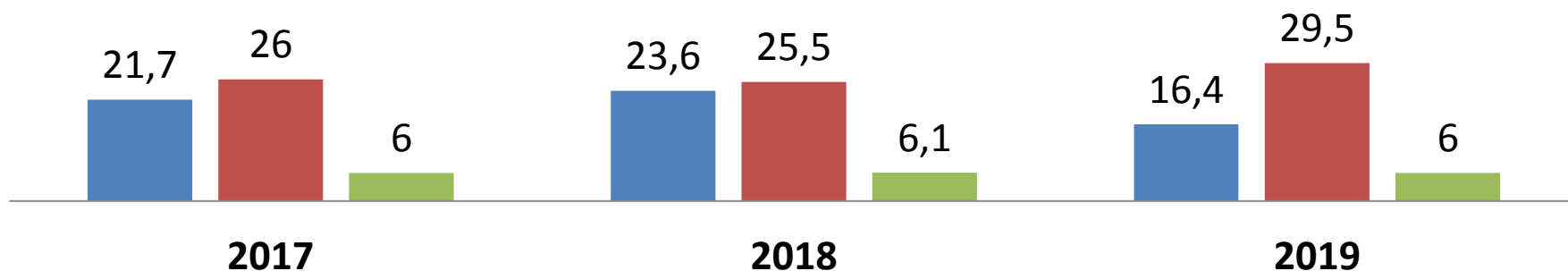
## Летальность

■ MDR ■ XDR



## Длительность госпитализации

■ MDR ■ XDR ■ Средняя



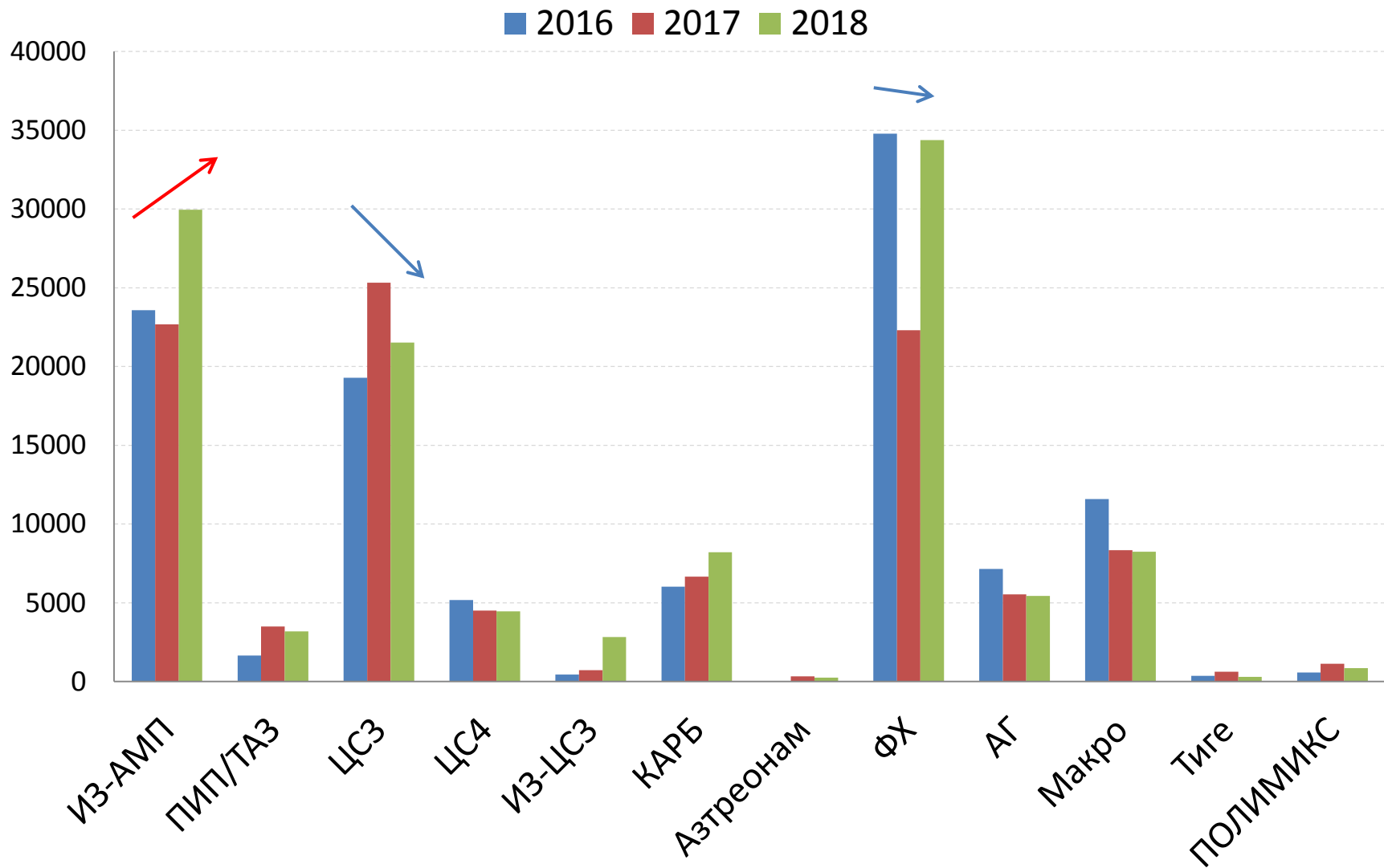
# Выводы:

*Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* с экстремальной устойчивостью к антибиотикам – основные возбудители тяжелых поздних госпитальных инфекций у пациентов с иммуносупрессией различной этиологии (критические состояния, нейтропения и пр).  
Случаи поздней ( $\geq 10$  суток пребывания в стационаре) госпитальной инфекции у пациентов, в первую очередь с ВАП и нейтропенической лихорадкой связаны с инфекцией грамотрицательными XDR и MDR патогенами, что приводило к росту летальности и длительности госпитализации пациентов.

Основные факторы риска:

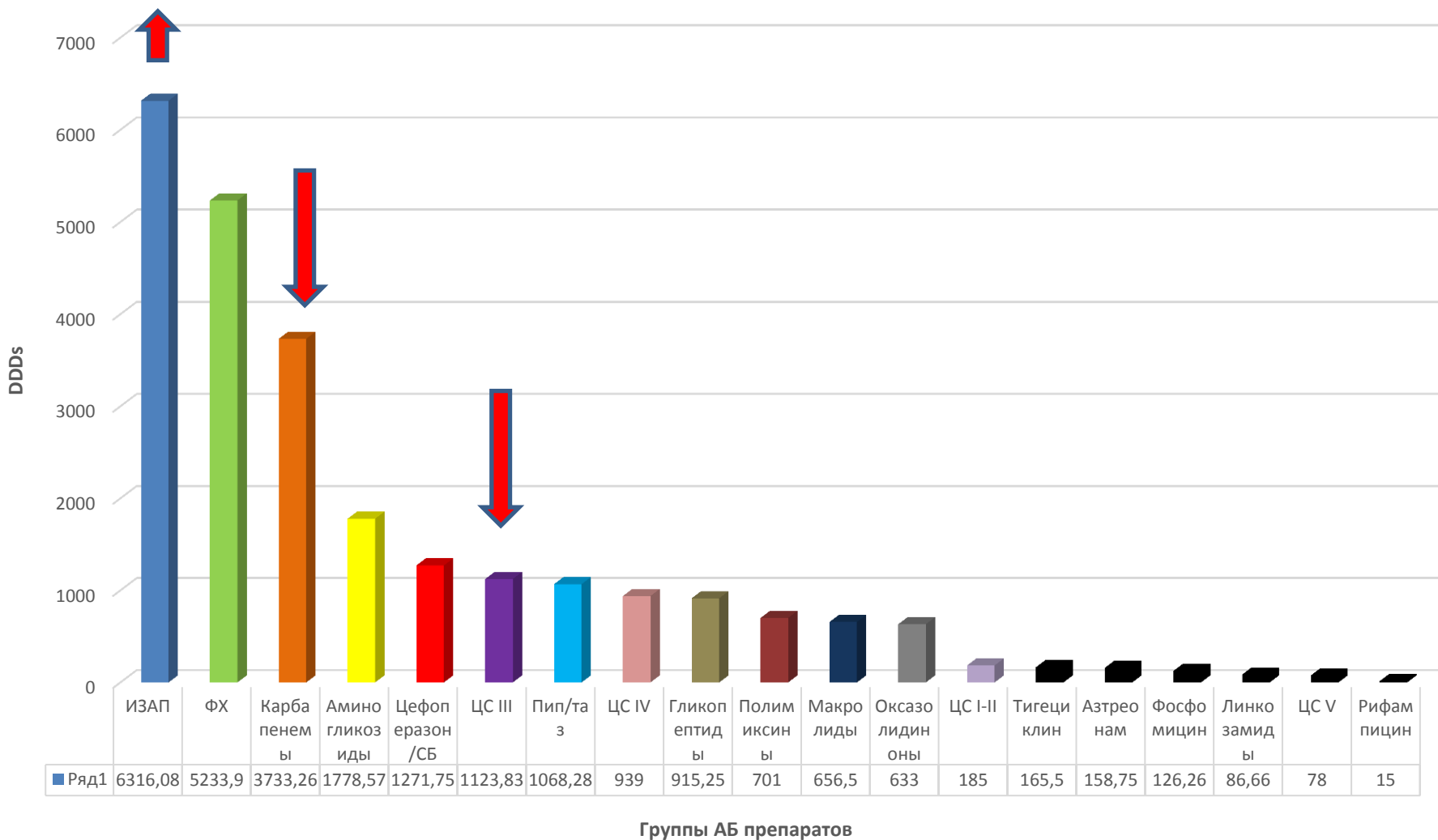
- предшествующая антимикробная терапия - применение карбапенемов, цефалоспоринов III и аминогликозидов более 5 суток;
- пребывание в стационаре более 14 суток;
- контакт с отделениями с высоким распространением MDR и XDR возбудителей (ОРИТ, онкогематология);
- перевод из другого стационара.

# Расход антимикробных препаратов (DDD,

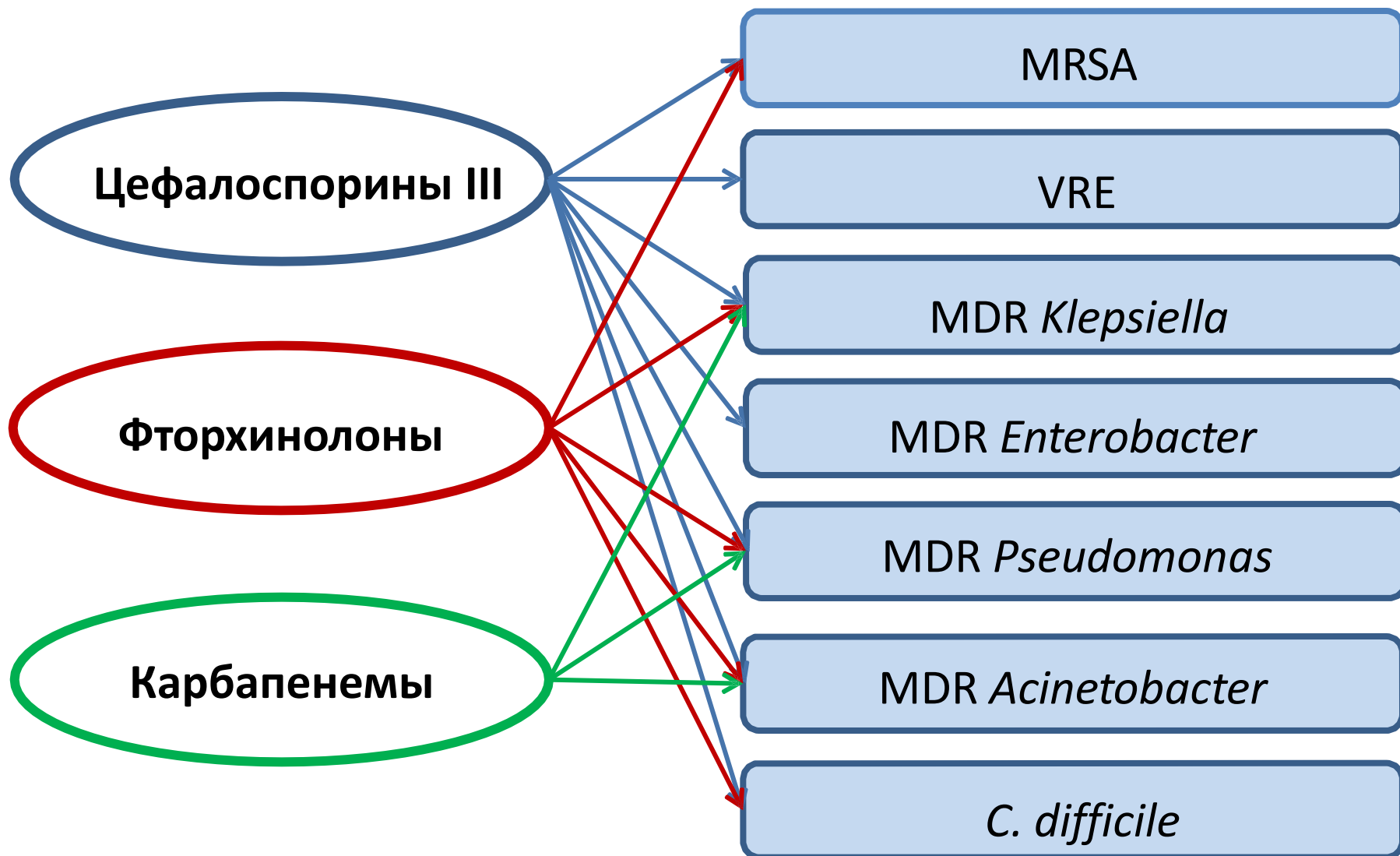


# Анализ расхода АМП 2018г

Потребление антибактериальных препаратов за 2018 год в ОРИТ



# Концепция сопутствующего ущерба



# Алгоритм выбора антимикробной терапии у пациентов с тяжелой инфекцией и признаками сепсиса

## Оценка вероятности инфекцией БЛРС-продуцирующими грамотрицательными бактериями, с использованием шкалы «*Tumbarello et al score*»

Применение $\beta$ -лактамов или ФХ в предшествующие 3 месяца	<b>2</b>
Госпитализация более 48 часов в предшествующие 3 месяца	<b>3</b>
Перевод из другого стационара, отделений сестринского ухода, дома престарелых	<b>3</b>
Индекс <i>Charlson</i> > 3	<b>3</b>
Ранее был установлен мочевого катетер (в течение 1 месяца)	<b>2</b>
Возраст 70 лет и старше	<b>2</b>

## Индекс *Tumbarello et al score* $\geq 3$

**ДА → Карбапенемы**

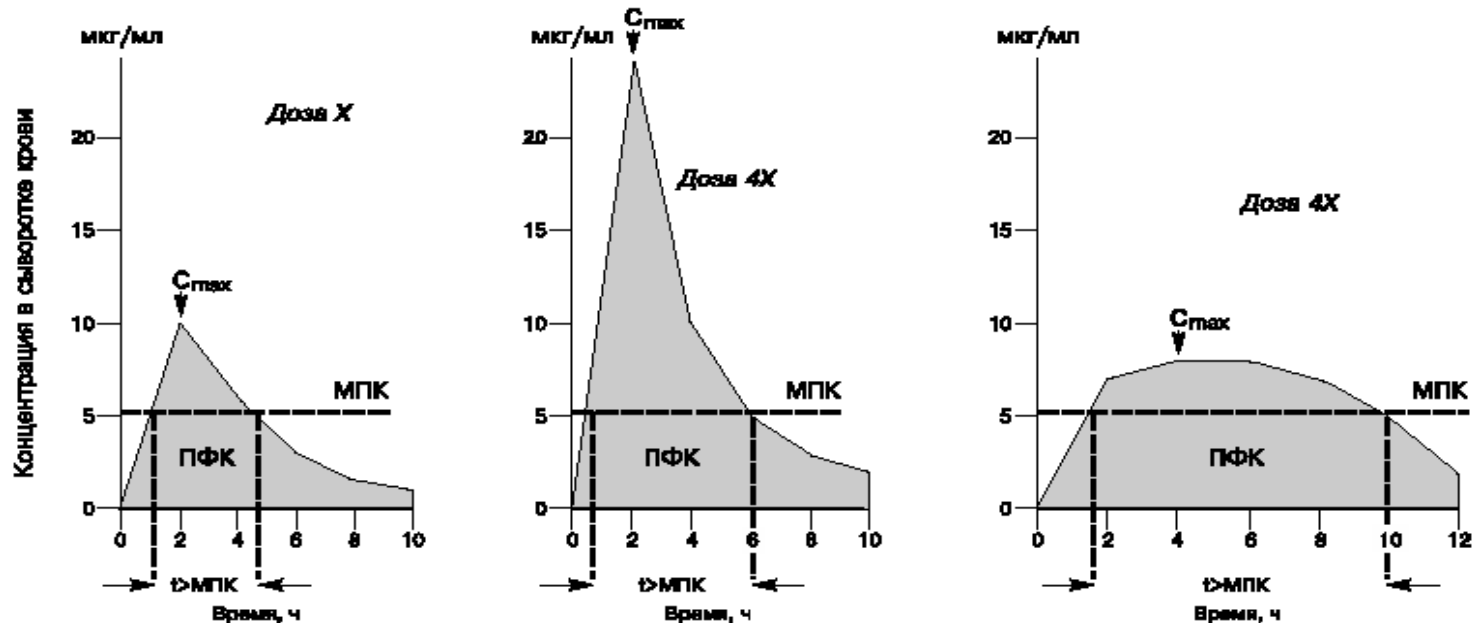
**ПИП/ТАЗ, ЦЕФ/СБ, ЦС IV+Амик ← НЕТ**

# Оптимизация АМТ

	Step 1	Step 2	Step 3		
	PD index of choice	First dose	Daily dose (ARC – normal kidney function)	Daily dose (AKI)	Daily dose (CRRT)
Beta-lactams	T > MIC	Increased (up to double dose)	Continuous infusion	Reduced dose (except first 24h)	Unadjusted dose
Aminoglycosides	$C_{max} / MIC$	Doubled	Once daily (with TDM)	According to TDM	According to TDM
Glycopeptides	AUC / MIC	Weight-based (up to double dose)	Continuous infusion	According to TDM	According to TDM
Fluoroquinolones	AUC / MIC	Unchanged	q8h	According to residual CrCL	According to residual CrCL
Linezolid	AUC / MIC	Unchanged to increased	Unchanged	Unchanged	Increased dose – consider TDM
Colistin	AUC / MIC	Increased (up to 9 MIU)	Unchanged	According to residual CrCL	May need higher dose (up to 15 MIU)

**Fig. 3** Sequential optimization of antimicrobial pharmacokinetics in critically ill patients. In obese patients, dosing regimen should be adapted on the basis of lean body weight or adjusted body weight for hydrophilic drugs (e.g., beta-lactams or aminoglycosides) and on the basis of lean body weight for lipophilic drugs (e.g., fluoroquinolones or glycylicyclines)—see Ref. [174] for details. Dosing regimens for the first antibiotic dose (unchanged, increased, or doubled) are proposed by comparison with those usually prescribed in non-critically ill patients. PD pharmacodynamics, MIC minimal inhibitory concentration, AUC area under the curve, ARC augmented renal clearance, TDM therapeutic drug monitoring, AKI acute kidney injury, CRRT continuous renal replacement therapy, CrCL creatinine clearance

# Оптимизация дозирования β-лактамовых антибиотиков



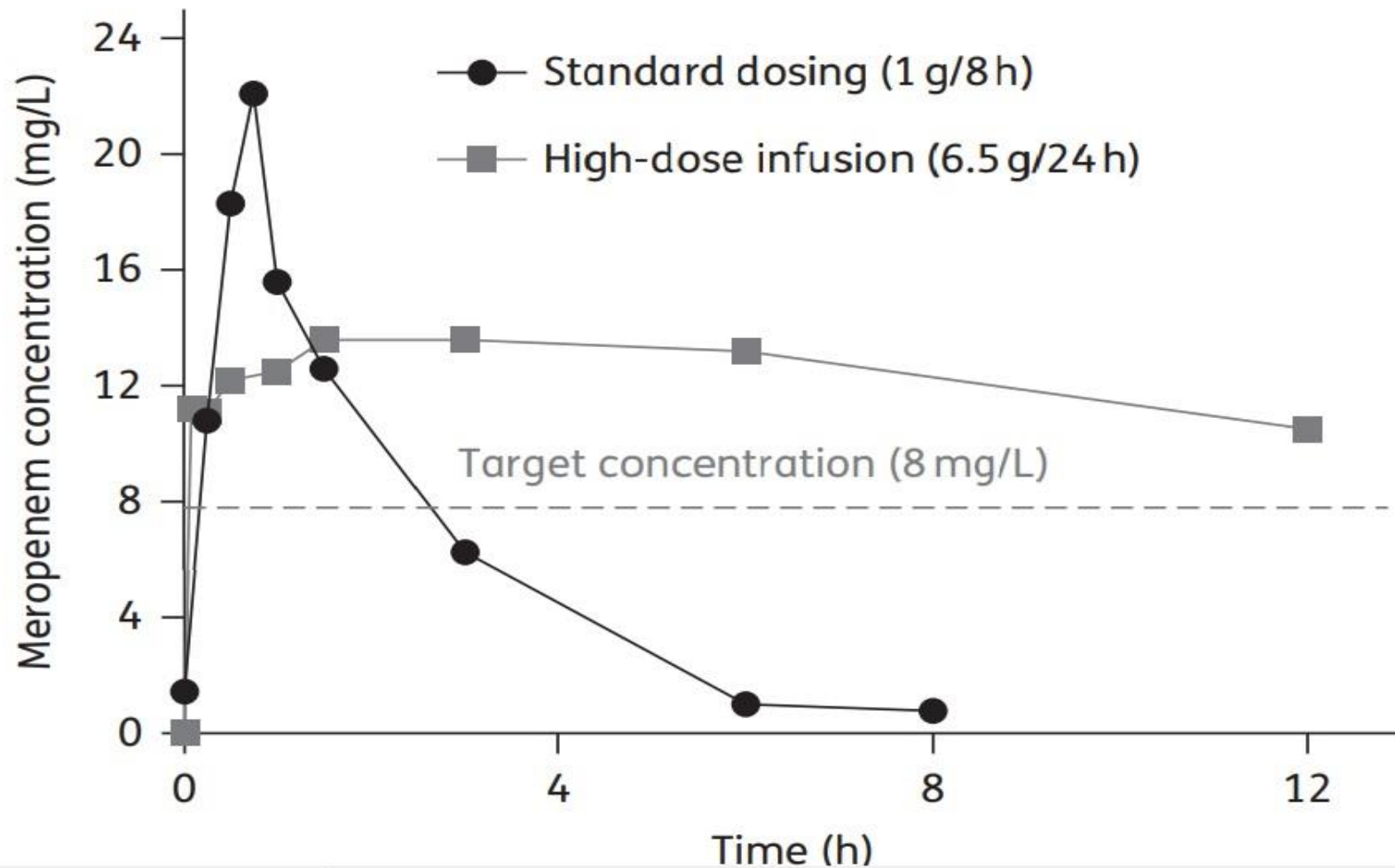
а – болюсное введение 1 дозы ЛС,  $t > МПК$  4,5 часа

б – болюсное введение четырёхкратной дозы ЛС,  $t > МПК$  увеличилось до 6 часов

в – продленная инфузия четырёхкратной дозы ЛС,  $t > МПК$  увеличилось до 10 часов, что позволяет максимально увеличить эффективность терапии



# Непрерывная инфузия бета-лактамов



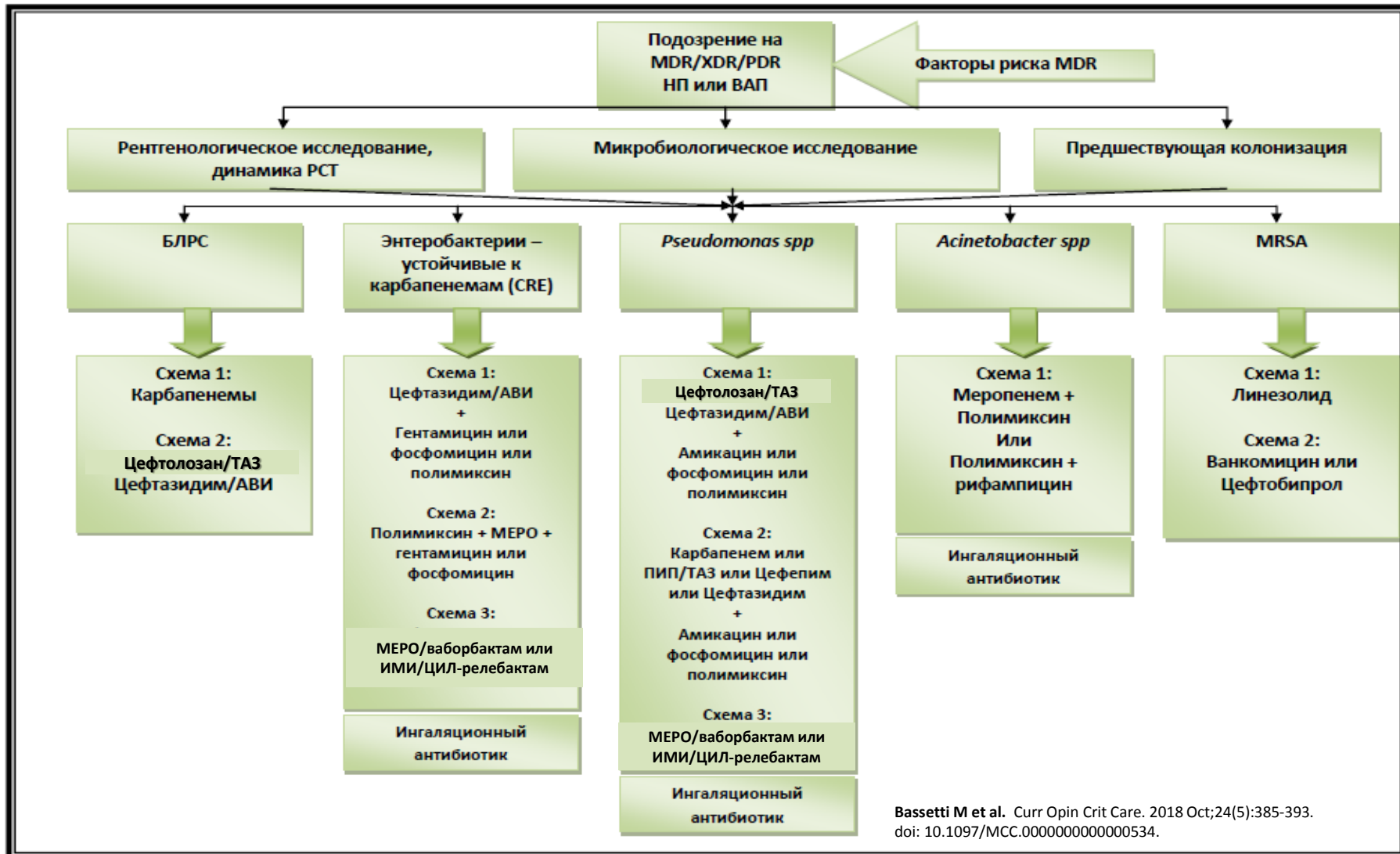
# Формуляр антимикробных препаратов для лечения XDR патогенов

Бактерии, продуцирующие карбапенемазы: **класса А** – KPC; **класса D** – OXA-48, OXA – 23, 24, 40; **класса B** – MBL (VIM, IMP, NDM)

Комбинированная терапия антимикробными препаратами:

- Цефтазидим/авибактам
- Карбапенемы с антисинегнойной активностью в максимальных дозах (ИМИ, МЕРО, ДОРИ)
- Цефтолозан/тазобактам
- Монобактамы (Азтреонамы)
- Аминогликозиды (амикацин, тобрамицин, гентамицин, нетилмицин)
- Полимиксины (полимиксин В, колистин)
- Тигециклин
- Фосфомицин (для парэнтерального введения)

# Стратификация риска и лечение инфекций, вызванных MDR/XDR/PDR патогенами



# Дозирование колистина для внутривенного введения у пациентов в критических состояниях

Доза	Категория пациентов	Режим дозирования
Нагрузочная (НД)		$НД = C_{SS,avg} \text{ (мг/л)} \times 2,0 \times M_{ид} \text{ (кг)}$ где $C_{SS,avg}$ - целевая равновесная концентрация колистина (по уровню МПК патогена), $M_{ид}$ – идеальная масса тела. Так при идеальной массе тела 75кг, для достижения $C_{SS,avg}$ 2,0мг/л нагрузочная доза 300мг (9млн МЕ) колистина. Следующая (поддерживающая доза) должна быть назначена через 12 часов.
Поддерживающая (ПД)	Нормальная функция почек	$ПД \text{ (мг)} = C_{SS,avg} \text{ (мг/л)} \times 10^{(0,0048 \times CrCl + 1.825)}$ (для расчета активного компонента колистина), где CrCl – клиренс креатинина.
	ЗПТ (сеансы ГД)	В недиализный день 130мг/сут (3,95млн МЕ) для достижения $C_{SS,avg}$ 2,0мг/л, в дни диализа добавить 30-40% дневной дозы через 3-4 часа после ГД
	Продленная ЗПТ	Во время процедуры добавить 10% дневной дозы на каждый час ЗПТ, для достижения $C_{SS,avg}$ 2,0мг/л предполагаемая доза 440мг/сут ( $\approx$ 13млн МЕ/сут)

# Дозирование полимиксина В для внутривенного введения у пациентов в критических состояниях

Доза	Категория пациентов	Режим дозирования
Нагрузочная (НД)		2,0 – 2,5 мг/кг (эквивалентно 20 000 – 25 000 МЕ/кг) внутривенно в течение 1 часа
Поддерживающая (ПД)	Нормальная функция почек	1,25 – 1,5 мг/кг мг/кг (эквивалентно 12 500– 15 000 МЕ/кг) внутривенно каждые 12 часов
	ЗПТ (сеансы ГД)	Нагрузочная и поддерживающие дозы не корректируются
	Продленная ЗПТ	

Рекомендуется проведение ТЛМ

## Оценка опыта применения полимиксина В:

- Примерно половина пациентов, выживших после терапии полимиксином В погибли в течении ~2 мес
- Сам факт развития ОПП не влияет на однолетнюю летальность, но степень нарушения функции почек, такие как почечная недостаточность и необходимость в диализе, значительно увеличивают риск летальности
- Только у 1/3 пациентов после ОПП восстанавливается функция почек
- Результаты тревожные и требуются дальнейшие исследования по нефротоксичности полимиксина В

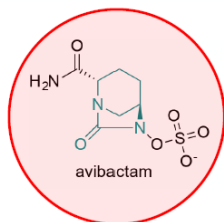
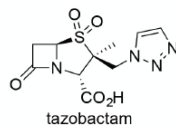
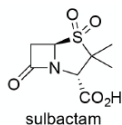
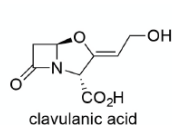
# Новые АМП

Название	Класс	БЛРС	CRE	MDR <i>Pseudomonas</i>	MDR <i>Acinetobacter</i>
<b>Цефтазидим/авибактам</b>	БЛ+ИБЛ	+	КРС, ОХА-48 (нет MBL)	+	<b>НЕТ</b>
<b>Цефтолозан/тазобактам</b>	БЛ+ИБЛ	+	НЕТ	+	<b>НЕТ</b>
<b>Меропенем/ваборбактам</b>	БЛ+ИБЛ	+	КРС	<b>НЕТ</b>	<b>НЕТ</b>
<b>Имипенем/ЦИЛ + релебактам</b>	БЛ+ИБЛ	+	КРС, ОХА-48 (нет MBL)	<b>НЕТ</b>	<b>НЕТ</b>
<b>Азтреонам/авибактам</b>	БЛ+ИБЛ	+	MBL	+	<b>НЕТ</b>
<b>Цефидерокол</b>	ЦС	+	КРС, NDM	+	+
<b>Цефтаролин/авибактам</b>	БЛ+ИБЛ	+	КРС, ОХА-48 (нет MBL)	<b>НЕТ</b>	<b>НЕТ</b>
<b>Эравациклин</b>	Тетрацикл	+	КРС	<b>НЕТ</b>	+
<b>Плазомицин</b>	АГ	+	КРС	<b>НЕТ</b>	<b>НЕТ</b>

# Спектр активности ингибиторов $\beta$ -лактамаз

	Ферменты $\beta$ -лактамазы					
	AmpC	СТХ-М	SHV	TEM	KPC	МБЛ
Сульбактам	-/+	+	+	+	-	-
Клавулановая кислота	-	+	+	+	-	-
Тазобактам	-	+	+	+	-	-
Авибактам	+	+	+	+	+	-

$\beta$ -лактамные ингибиторы	Не- $\beta$ -лактамные ингибиторы
<p><i>Клавулановая кислота</i></p> <p><i>Сульбактам</i></p> <p><i>Тазобактам</i></p>	<p><i>Авибактам</i></p>





# Меры инфекционного контроля

- Гигиена рук персонала, контроль соблюдения правил асептики/антисептики
- Гигиена полости рта у больных на ИВЛ
- Изоляция пациентов с ГИ
- Система вентиляции
- Своевременное удаление ЦВК



***Спасибо за внимание!***