



УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»  
Кафедра инфекционных болезней

# Проблемы резистентности к противомикробным средствам и оптимальная лекарственная терапия

Соловей Н.В., к.м.н., доцент кафедры  
И.А.Карпов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой

Минск

25.10.2016

# Классификация инфекций с ПОЗИЦИЙ КЛИНИЦИСТА

СВЯЗАННАЯ С ОКАЗАНИЕМ  
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ

- Û развивается у пациентов, госпитализированных > 48 ч в стационар либо у пациентов, имевших в недавнем прошлом инвазивные лечебно-диагностические вмешательства и/или госпитализации
- Û разнообразный спектр возбудителей
- Û полирезистентность возбудителей к АБ
- Û высокая летальность, часто развитие осложнений, длительные госпитализации

- Û развивается во внебольничных условиях или в первые 48 ч после госпитализации
- Û определенный спектр возбудителей
- Û нет сюрпризов с чувствительностью к антибиотикам

## Ряд стойких заблуждений и необоснованных опасений среди медицинских работников:

*«ИСМП являются дефектами в работе сотрудников  
медицинского учреждения – их необходимо наказать....»*

*«Полное отсутствие ИСМП – критерий хорошего качества  
медицинской помощи....»*

.....

*«В большинстве субъектов Российской Федерации практически  
отсутствует регистрация случаев внутрибольничной  
инфекции мочеполовой системы, внутрибольничных  
пневмоний.....»*

*За последние два года не зарегистрировано ни одного случая  
внутрибольничной пневмонии в Брянской, Орловской,  
Тамбовской, Тверской, Ростовской, Саратовской ...  
областях»*

Г.Г.Онищенко, постановление от 29.11.2012 № 146 "О профилактике  
внутрибольничных инфекций", Российская Федерация

# ИСМП в США

- § Примерно 1 из 25 госпитализированных в учреждения здравоохранения США пациентов страдает по меньшей мере одной ИСМП
- § Примерно **722.000 случаев ИСМП** и **75.000 летальных исходов**, связанных с ИСМП, зарегистрированы в 2011 г.
- § > 50% всех ИСМП зарегистрированы вне ОРИТ
- § Наиболее частые ИСМП: пневмония, инфекции ЖКТ, инфекции мочевыводящих путей, инфекции области хирургического вмешательства, первичные инфекции кровотока

<http://www.cdc.gov/HAI/surveillance/index.html>

## Западная Европа: ежегодные данные об ИСМП

- Распространенность: **4 млн жителей** страдают по крайней мере от 1 ИСМП ежегодно (7,1% всего населения Европы)
- Летальность: **37 тысяч жителей Европы** ежегодно умирают от причин, связанных с ИСМП
- Стоимость терапии ИСМП: **7 млрд Euro** ежегодно



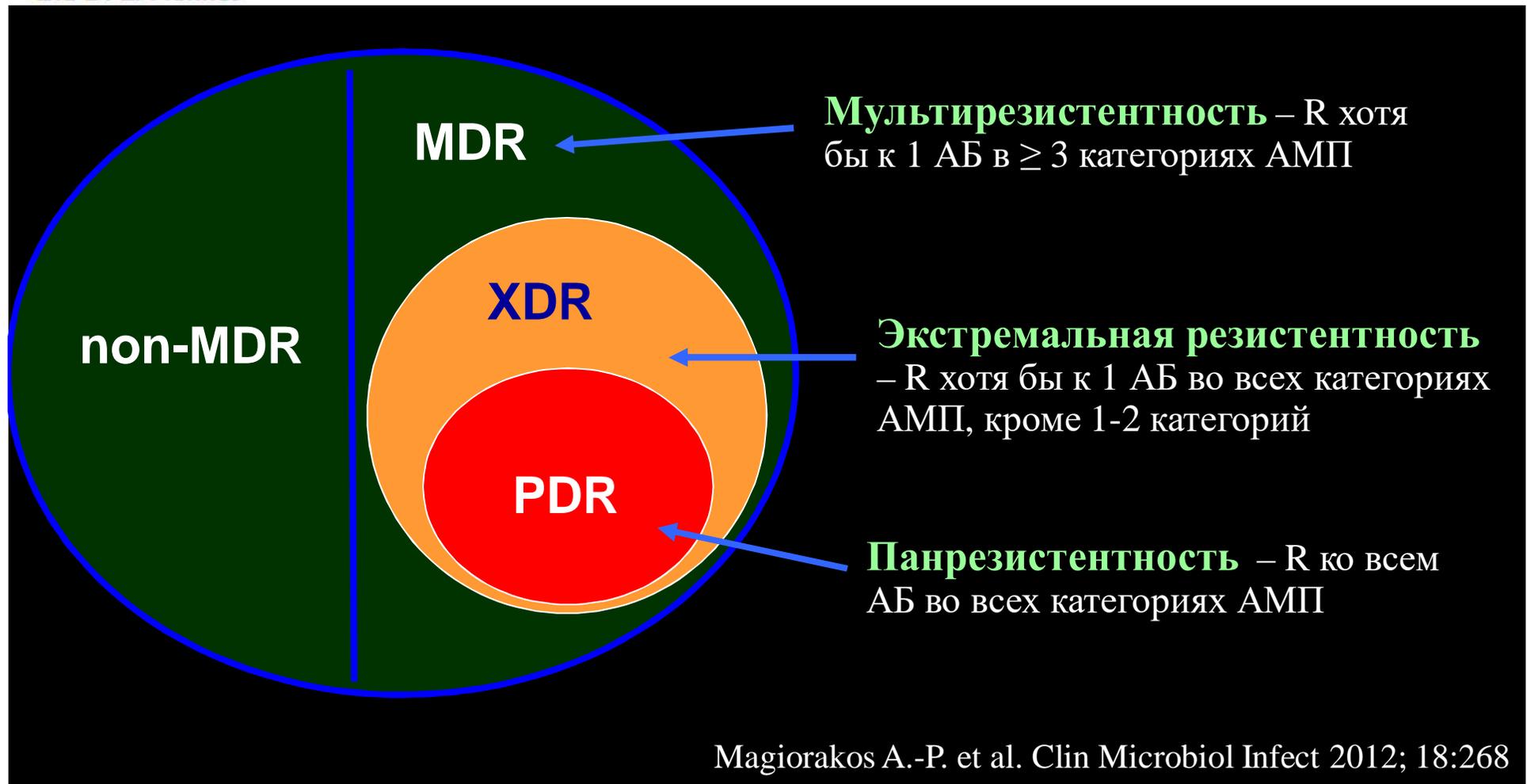


Airbus A380 – вместимость 525 пассажиров

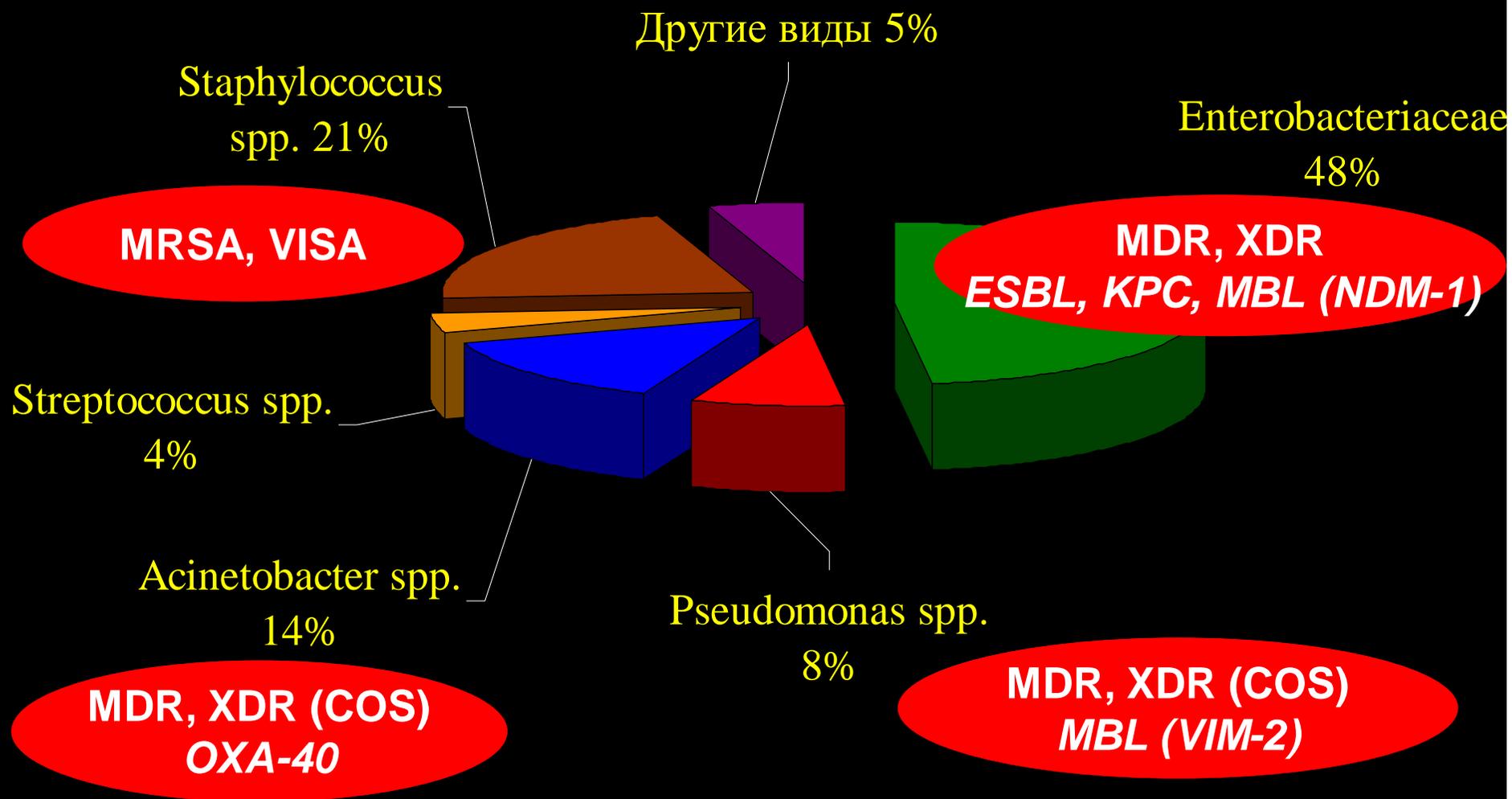
Европейский союз:  
из-за ИСМП  
ежегодно умирают  
37.000 граждан –  
ЭТОТ ПОКАЗАТЕЛЬ  
равен 70  
авиакатастрофам!

# Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance

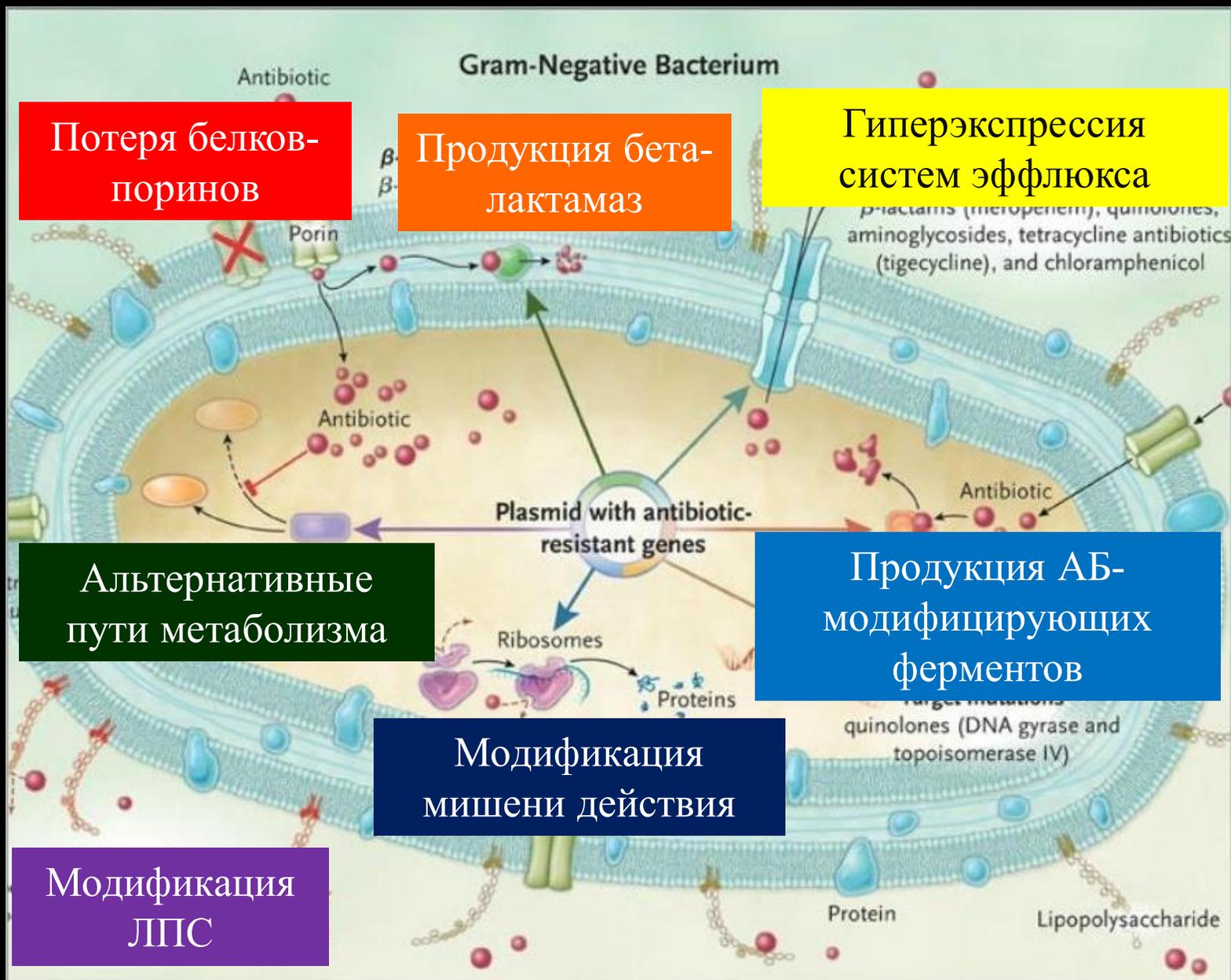
A.-P. Magiorakos<sup>1</sup>, A. Srinivasan<sup>2</sup>, R. B. Carey<sup>2</sup>, Y. Carmeli<sup>3</sup>, M. E. Falagas<sup>4,5</sup>, C. G. Giske<sup>6</sup>, S. Harbarth<sup>7</sup>, J. F. Hindler<sup>8</sup>, G. Kahlmeter<sup>9</sup>, B. Olsson-Liljequist<sup>10</sup>, D. L. Paterson<sup>11</sup>, L. B. Rice<sup>12</sup>, J. Stelling<sup>13</sup>, M. J. Struelens<sup>1</sup>, A. Vatsopoulos<sup>14</sup>, J. T. Weber<sup>2</sup> and D. L. Monnet<sup>1</sup>



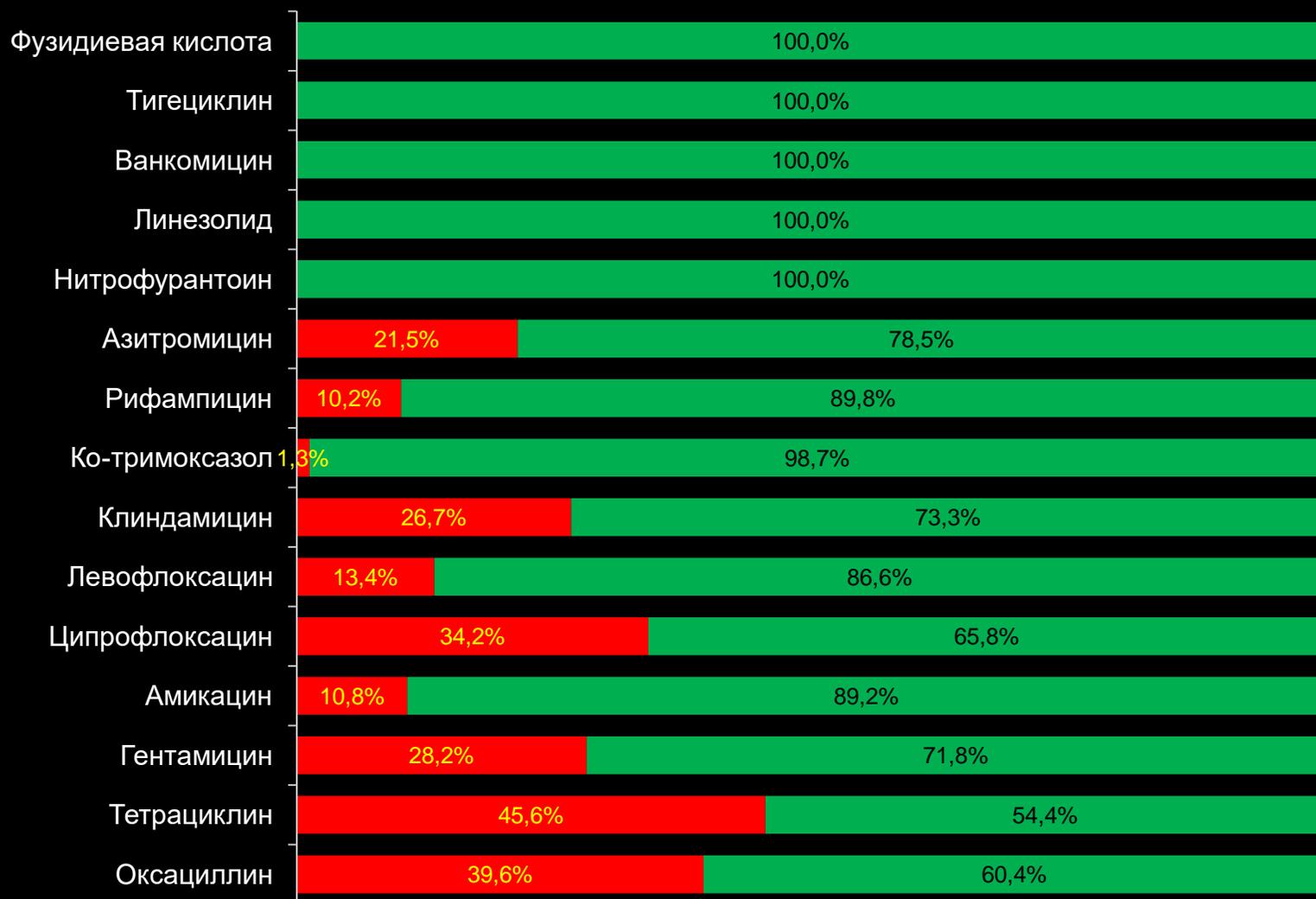
# Удельный вес основных таксономических групп бактерий в этиологической структуре ИСМП



# Аккумуляция бактериями механизмов устойчивости



# Антибиотикорезистентность *S.aureus* (нозокомиальные штаммы, 3214 изолятов, г. Минск, 2012)



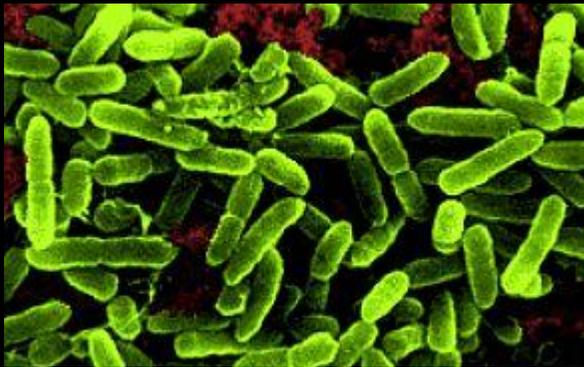
= MRSA

Н.Н.Левшина, микробиологическая лаборатория  
МГЦГЭ, г. Минск

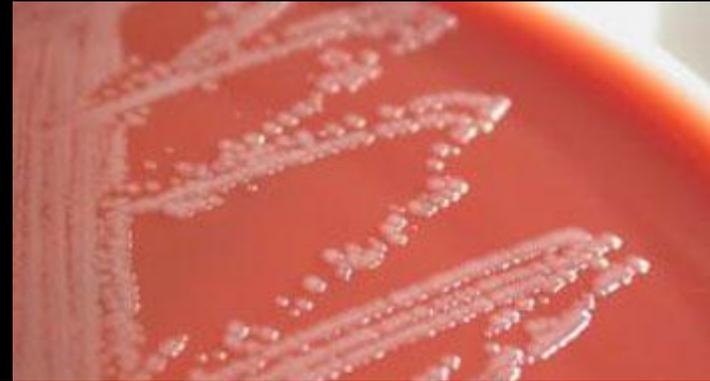
# ПРОБЛЕМНЫЕ ГРАМ (-) МИКРООРГАНИЗМЫ



*Enterobacteriaceae (K.pneumoniae)*

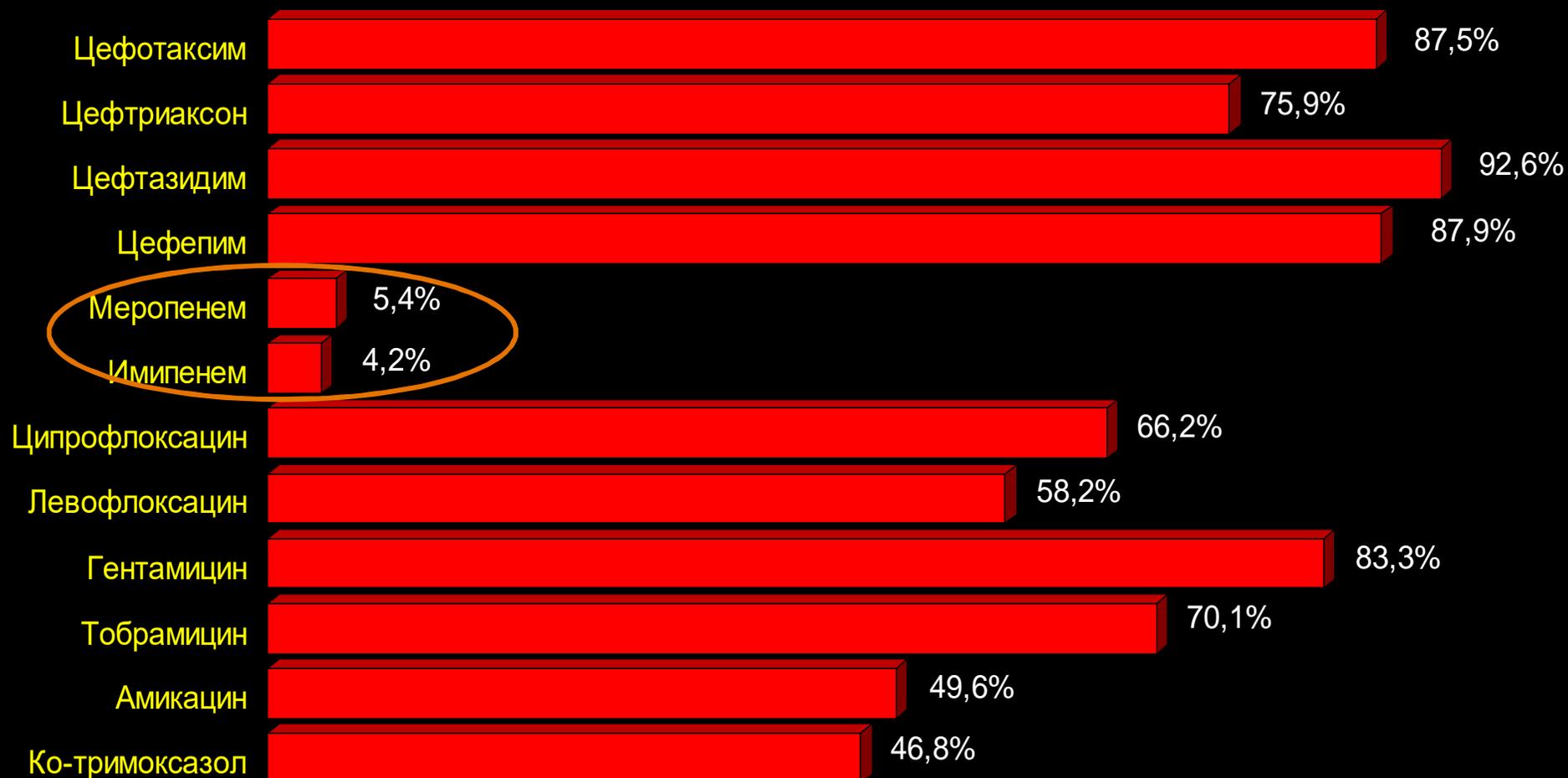


*Pseudomonas  
aeruginosa*

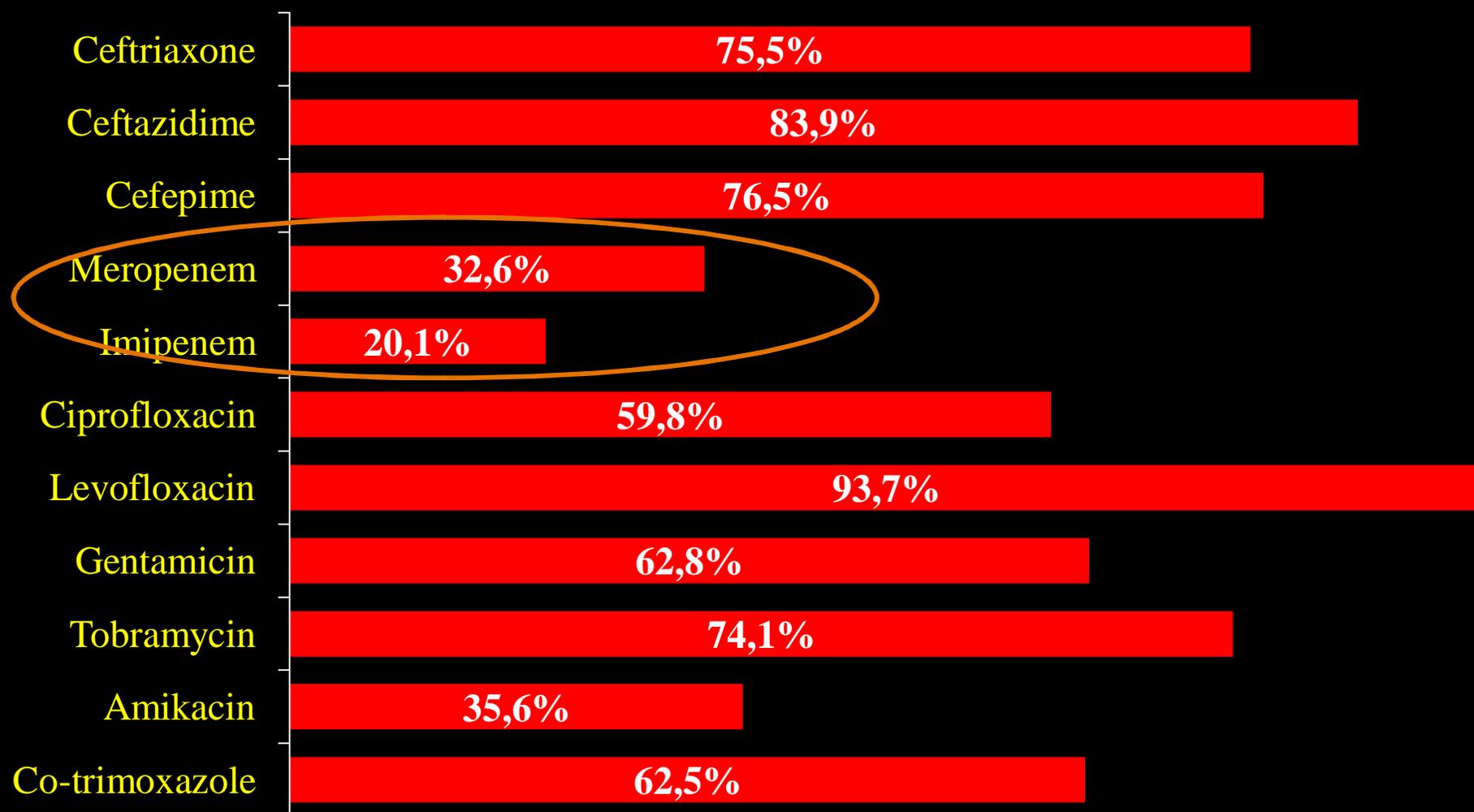


*Acinetobacter  
baumannii*

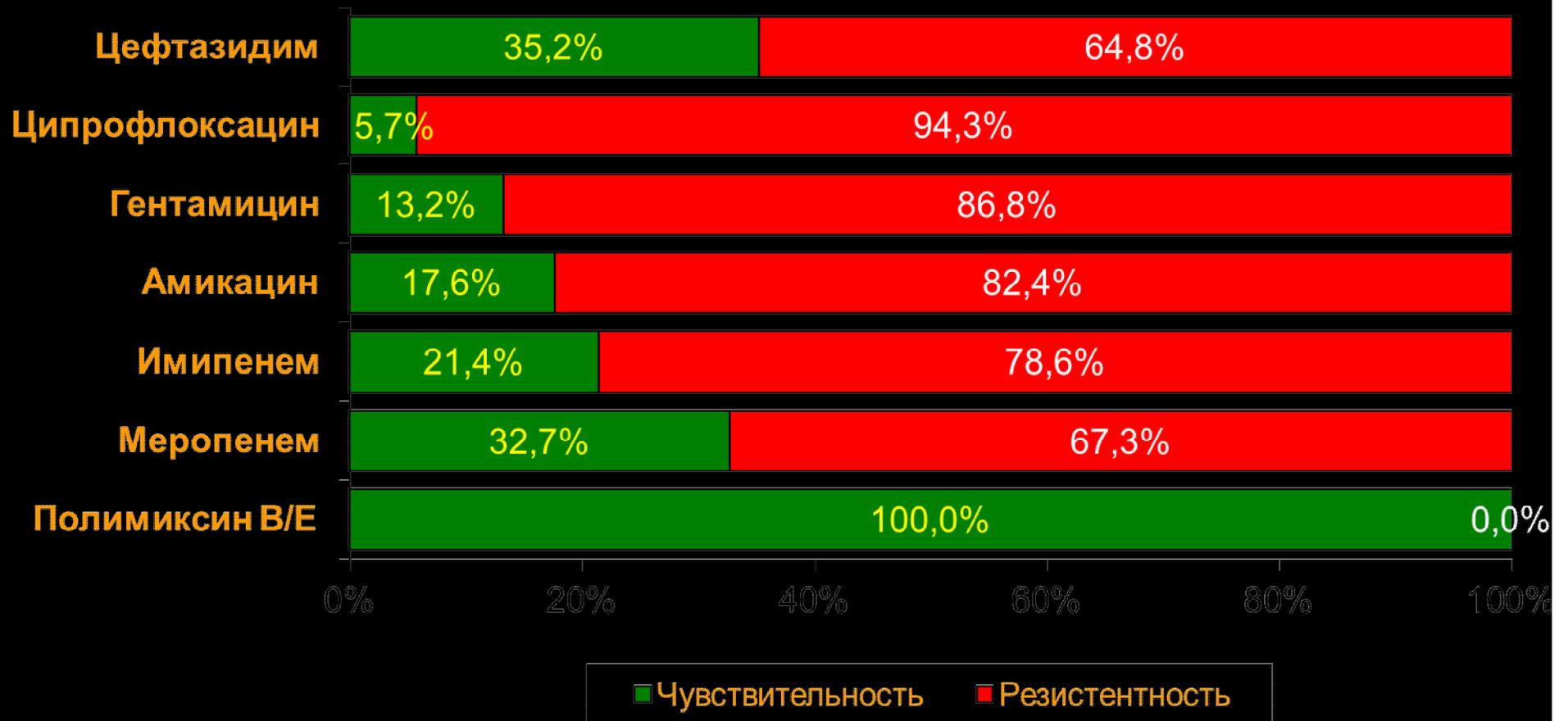
# Нозокомиальные изоляты: *K.pneumoniae* (г. Минск, 2011-2012 г.г.)



# Нозокомиальные изоляты: *K.pneumoniae* (г. Минск, 2014 г.г.)



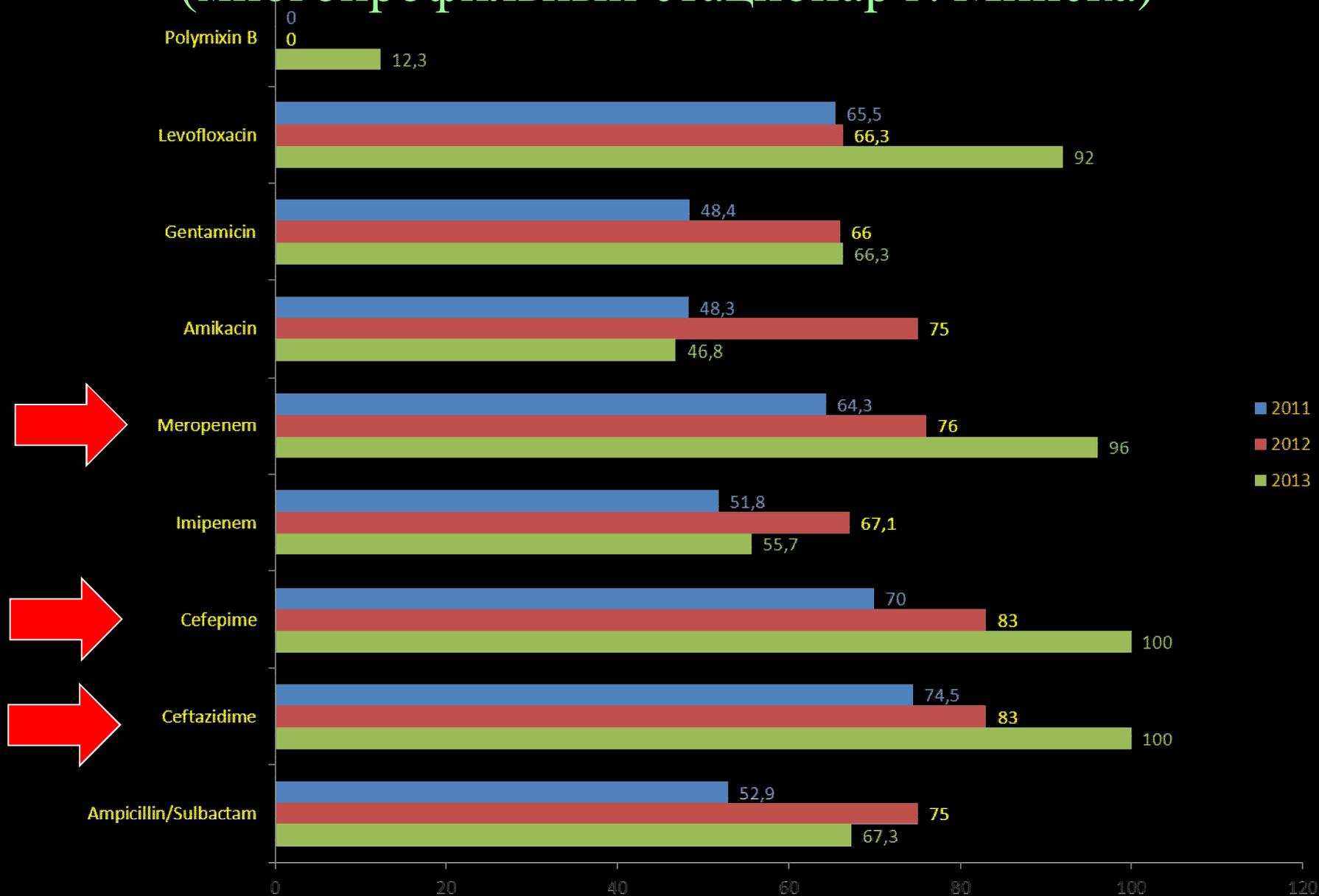
# Чувствительность нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* к антибактериальным средствам в стационарах г. Минска



# Чувствительность нозокомиальных изолятов *A. baumannii* к антибактериальным средствам в стационарах г. Минска



# А.baumannii: динамика антибиотикорезистентности (многопрофильный стационар г. Минска)



# Колистин – единственный шанс для наших пациентов, когда мы получаем....

Дата рождения =

Тип образца = Мокрота (Sputum)

Микроорганизм = *Acinetobacter baumannii*  
Дата рождения =

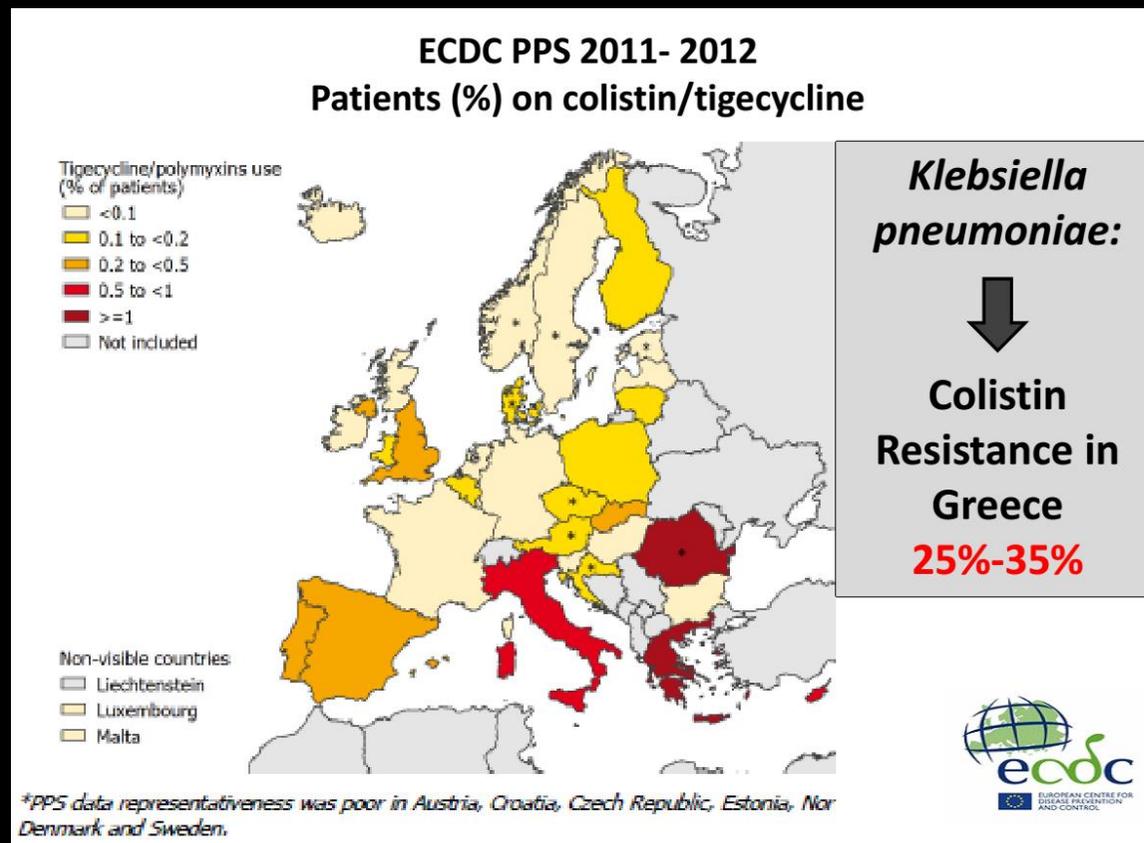
Тип образца = Кровь (Blood)

Микроорганизм = *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae*

Amoxicillin/Clavulanic acid	R	Ampicillin	R
Ampicillin/Sulbactam	R	Aztreonam	R
Cefepime	R	Cefotaxime	R
Ceftazidime	R	Ceftriaxone	R
Cefuroxime	R	Cephalothin	R
Chloramphenicol	R	Ciprofloxacin	R
<b>Colistin</b>	<b>S</b>	Doxycycline	R
Gentamicin	R	Imipenem	R
Levofloxacin	R	Meropenem	R
Minocycline	R	Moxifloxacin	R
Nitrofurantoin	R	Norfloxacin	R
Ofloxacin	R	Piperacillin	R
Piperacillin/Tazobactam	R	Tetracycline	R
Tigecycline	R	Tobramycin	R
Trimethoprim	R	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	R

# Приобретенная резистентность к колистину

- До 2015 года встречалась крайне редко
- **Высокий уровень устойчивости к колистину – только в регионах с массивным потреблением полимиксинов**; в остальных случаях – преимущественно у штаммов *P.aeruginosa* от пациентов с муковисцидозом, часто получавших ингаляционные полимиксины



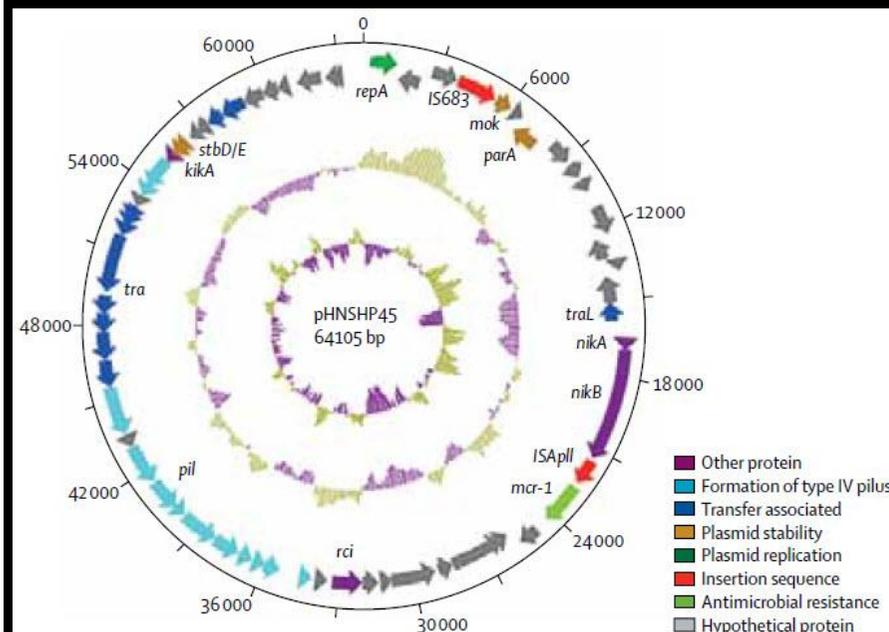
# Приобретенная резистентность

- Ноябрь 2015 года – идентификация гена резистентности к колистину *mcr-1* на плаزمидах *E.coli* в Китае (модифицирует структуру ЛПС грамотрицательных бактерий)

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study

*Lancet Infect Dis* 2015

Yi-Yun Liu\*, Yang Wang\*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen

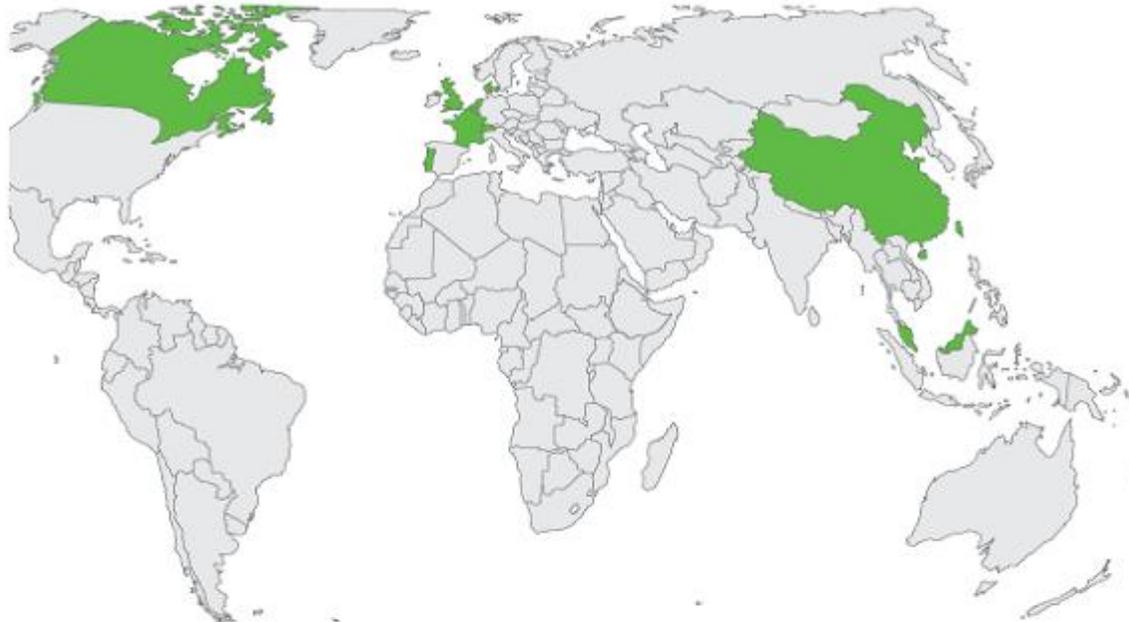


- Новая детерминанта резистентности к колистину способна передаваться от штамма к штамму одного вида и между разными видами грамотрицательных бактерий

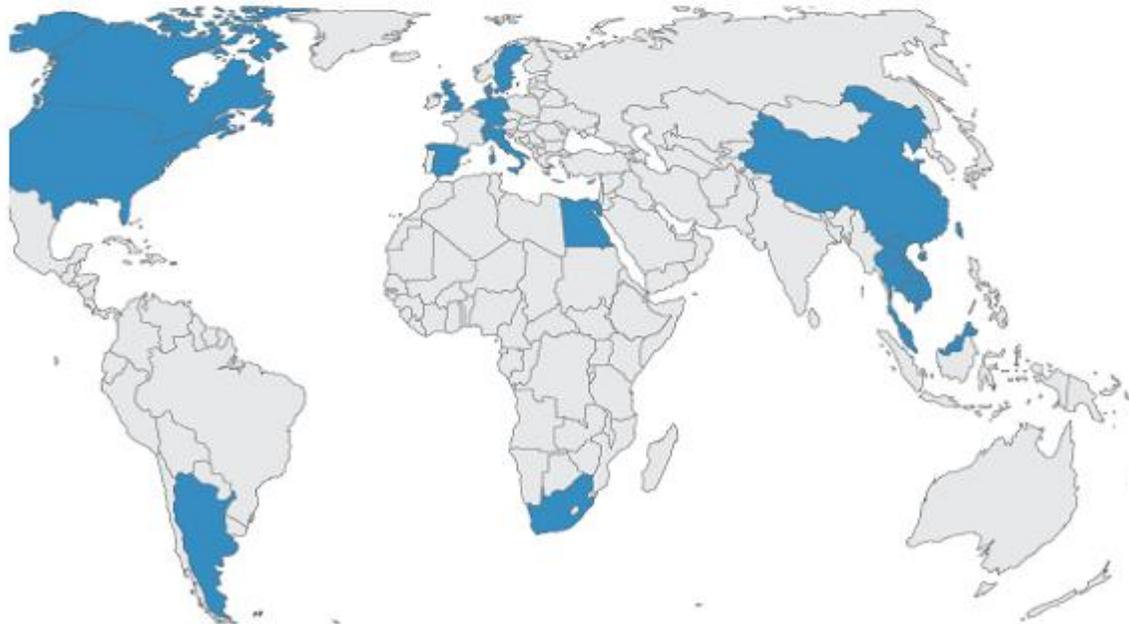
# Распространенность гена *mcr-1*

- В исследовании Liu Y.-Y. et al. (Китай) изучены штаммы *E.coli* и *K.pneumoniae* за 2011-2014 г.г., частота *mcr-1* гена в *E.coli*, выделенных:
  - из сырого мяса – 15% (78/523)
  - от животных - 21% (166/804)
  - из образцов от людей – 1% (16/1322)
- В течение первых 3 месяцев после идентификации гена *mcr-1* он был выявлен у микроорганизмов в более, чем 20 странах
- Исследования коллекций микроорганизмов показали наличие гена *mcr-1* в изолятах *E.coli*, выделяемых в Китае уже в 1980-ых г.г.
- В Европе микроорганизмы с аналогичным механизмом устойчивости уже имелись в 2005 г. (Франция) и 2009 г. (Нидерланды)

Образцы от животных и из окружающей среды



Образцы от людей



## Географическое распространение mcr-1 гена (02.06.2016)

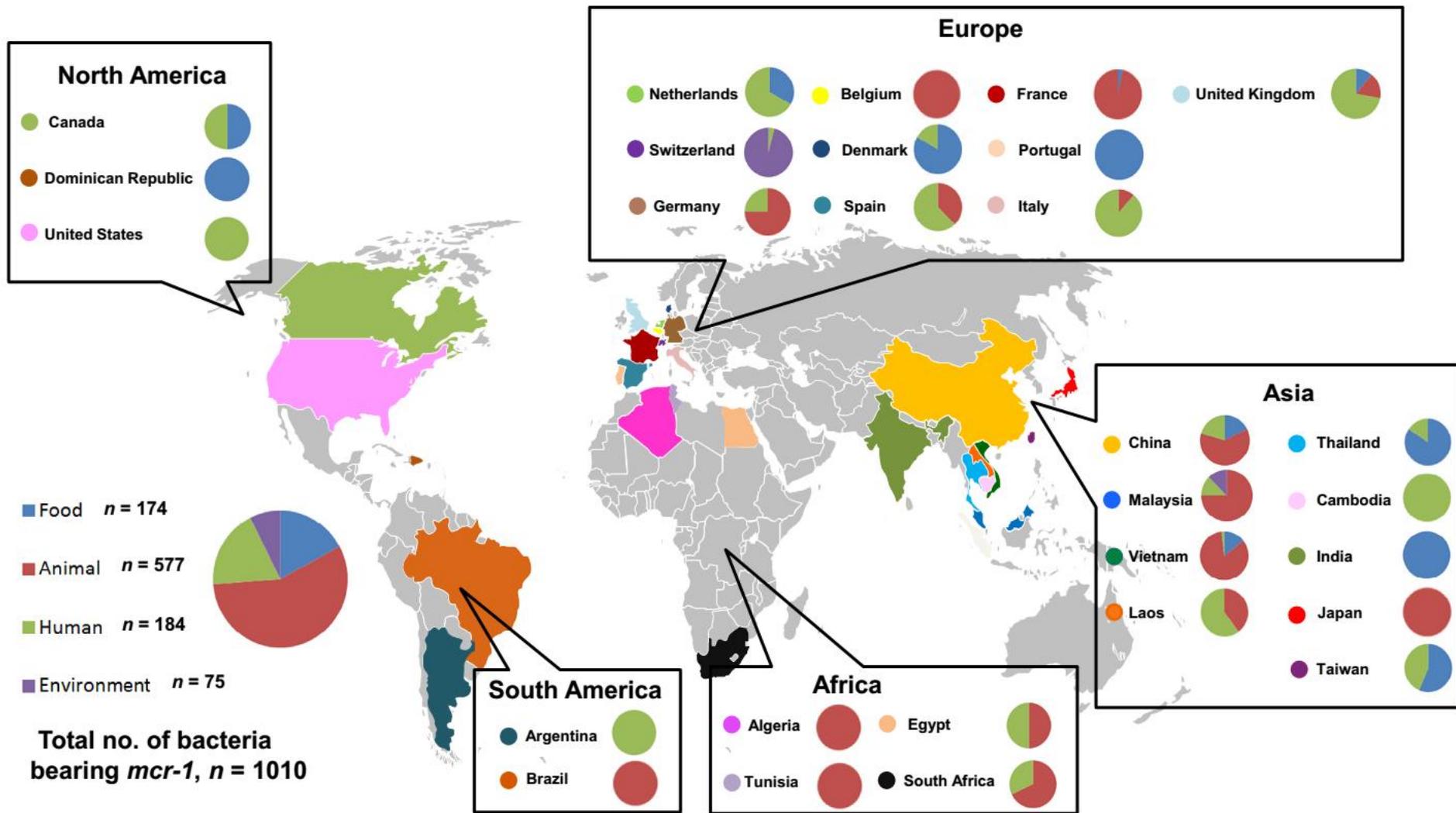
**ecdc**  
EUROPEAN CENTRE FOR  
DISEASE PREVENTION  
AND CONTROL

**RAPID RISK ASSESSMENT**

**Plasmid-mediated colistin resistance  
in Enterobacteriaceae**

13 June 2016

# Глобальное распространение колистин-резистентных бактерий с геном *mcr-1* (ноябрь 2015 – апрель 2016 г.г.)



# Полирезистентность к АБ



## Неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия



1. Высокая летальность
2. Длительные госпитализации (в т.ч. в ОРИТ)
3. Большая частота осложнений
4. Необходимость в высокотехнологичных инвазивных лечебно-диагностических вмешательствах
5. Значимые экономические потери

Kunz A. et al. Chemotherapy 2010; 56: 492

Ho J. et al. Curr Opin Infect Dis 2010; 23: 546

Hirsch E. et al. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2010; 10:441

Brusselaers N. et al. Ann Intensive Care 2011; 1:47

Neidell M. et al. Clin Infect Dis 2012; 55: 807

# Критерии успешной АБТ полирезистентных инфекций

Риск смерти при тяжелой инфекции

Несвоевременный / не  
правильный выбор АБТ, ФК/ФД  
неадекватные режимы  
дозирования



Своевременная и правильная  
АБТ с НЕАДЕКВАТНЫМ  
режимом дозирования

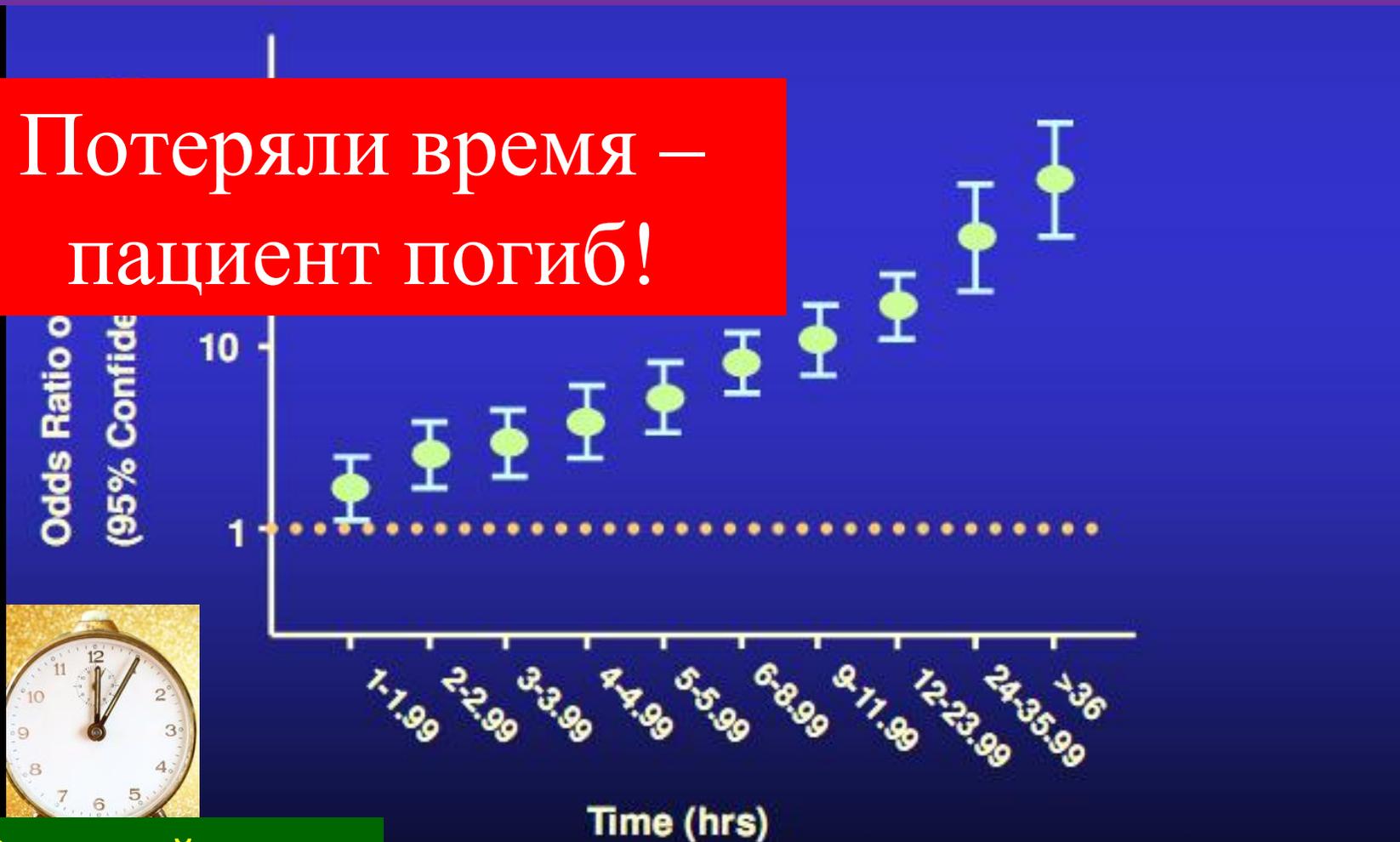


Своевременная и правильная АБТ  
с адекватным режимом  
дозирования на основе знаний ФК  
и ФД антибиотика

Своевременность, правильность и адекватность АБТ

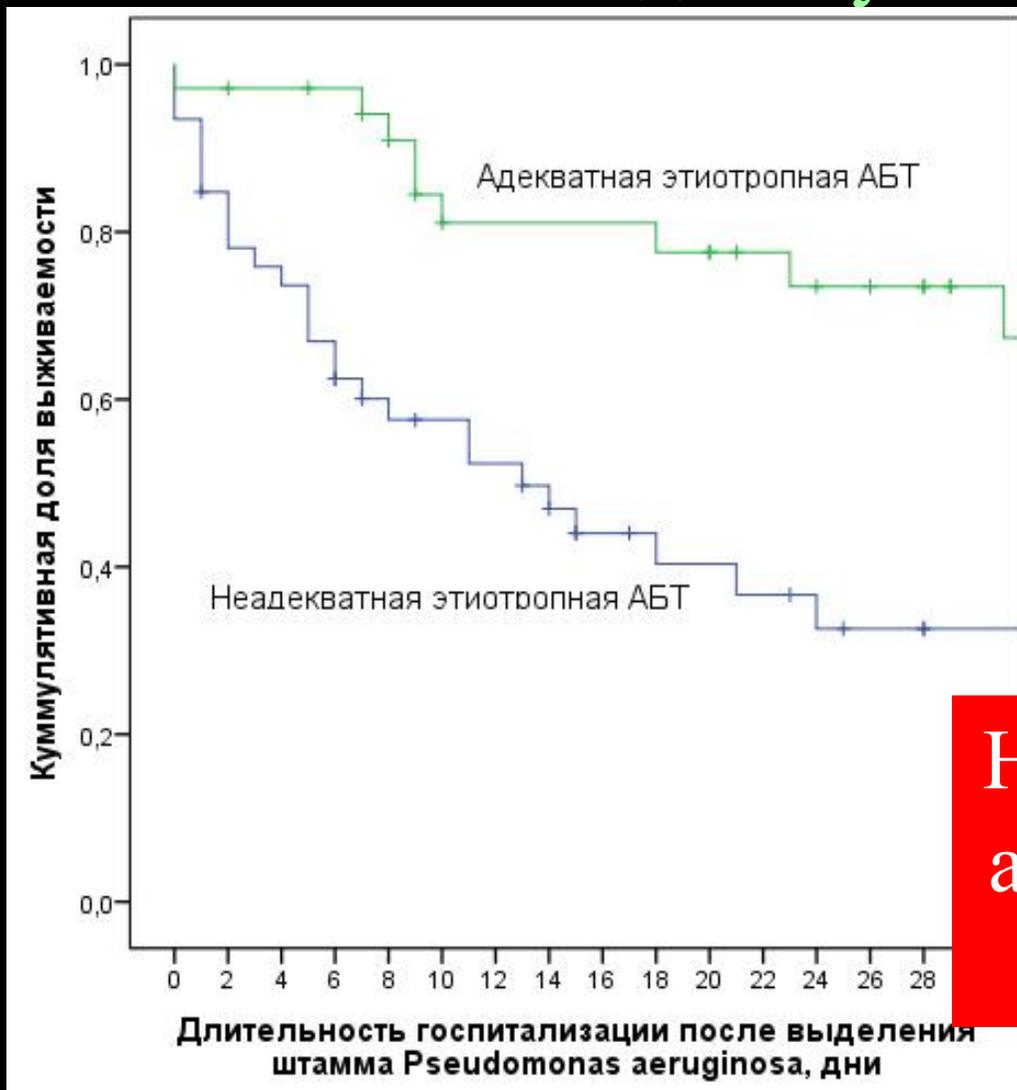
Каждый час отсрочки назначения адекватной антибактериальной терапии **увеличивает** летальность на 8%

Потеряли время – пациент погиб!



**«Золотой» час**

# Влияние неадекватной антибактериальной терапии нозокомиальной синегнойной инфекции на 30-дневную летальность



30-дневная  
летальность  
22,9%

30-дневная  
летальность  
58,7%

лог-ранговый  
критерий  
 $\chi^2=14,05$ ,  
 $p<0,001$

**Неправильно выбрали  
антибиотик – пациент  
погиб!**

# Цефепим: инструкция по применению

Рекомендованные дозы препарата для пациентов с клиренсом креатинина более чем 60 мл/мин

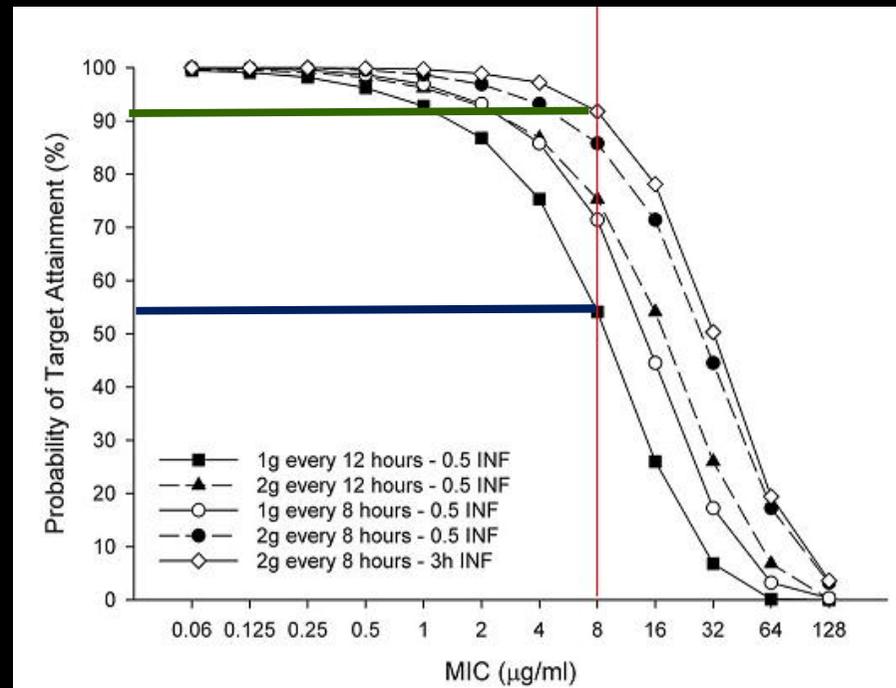
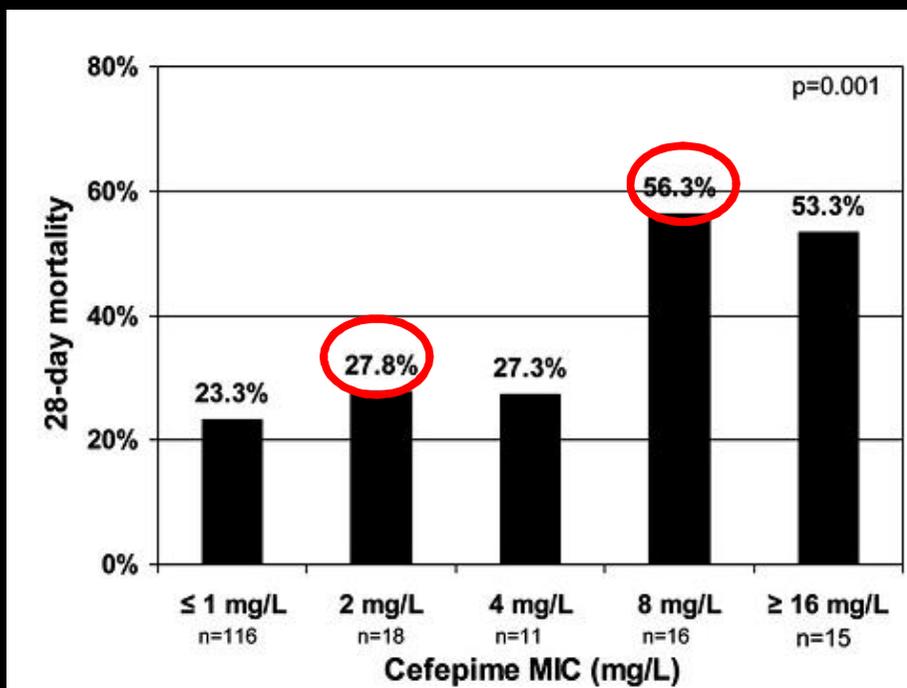
Тип инфекции	Доза	Частота введения препарата	Продолжительность (дни)
Взрослые			
Пневмония (от умеренной до тяжелой), вызванная <i>S.pneumoniae</i> *, <i>P. aeruginosa</i> , <i>pneumoniae</i> , <i>Enterobacter species</i>	1-2 г в/в	Каждые 12 ч	10
Фебрильная нейтропения	2 г в/в	Каждые 8 часов	7**
От легкой до умеренной степени, несложные или осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, вызванные <i>E. coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> *	0,5-1 г в/в, в/м***	Каждые 12 часов	7-10
Тяжелые неосложненные или осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, вызванные <i>E. coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> *	2 г в/в	Каждые 12 часов	10

# Дозирование цефепима для лечения синегнойной инфекции

	МПК (мг/л)	
	S	R
EUCAST C	<div style="background-color: red; color: white; padding: 10px; text-align: center;">                 Ошиблись с режимом дозирования – пациент погиб!             </div>	

\* Критерий основ

EUCAST Clinical Breakpoints Tables v. 6.0 (2016)



## The Antibiotic Pipeline is Dry....



Принципиально новых антибиотиков, активных в отношении полирезистентных грамотрицательных возбудителей, в ближайшие годы не будет

У нас остается единственный вариант:  
**ОПТИМИЗАЦИЯ ИМЕЮЩИХСЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ АБТ**

1. Ограничить необоснованное использование антибиотиков с высоким потенциалом селекции антибиотикорезистентности (группа резерва)
2. Внедрить принципы ФК/ФД оптимизации антибактериальной терапии в рутинную клиническую практику
3. Рационально использовать комбинированную антибактериальную терапию
4. Разработать и внедрить в учреждениях здравоохранения политику управления антибиотиками (antibacterial stewardship) и системы инфекционного контроля

## Основные направления оптимизации антибактериальной терапии

1. Ограничить необоснованное использование антибиотиков с высоким потенциалом селекции антибиотикорезистентности
2. Внедрить принципы ФК/ФД оптимизации антибактериальной терапии в рутинную клиническую практику
3. Рационально использовать комбинированную антибактериальную терапию
4. Разработать и внедрить в учреждениях здравоохранения политику управления антибиотиками (antibacterial stewardship) и системы инфекционного контроля

# Взаимосвязь между применением антибиотиков и антибиотикоустойчивостью

Массивное потребление антибиотиков

Распространение антибиотикорезистентных штаммов

Широкое использование лечебно-диагностических процедур (в т.ч. инвазивных) с развитием вторичных инфекционных осложнений

Неадекватная эмпирическая антибиотикотерапия:

- Ⓜ высокая летальность
- Ⓜ частые осложнения
- Ⓜ длительные госпитализации



МІНІСТЭРСТВА  
АХОВЫ ЗДАРОУЯ  
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ЗАГАД

ПРИКАЗ

*29.11.2015* № *1301*

О мерах по снижению антибактериальной  
резистентности микроорганизмов

г. Минск

**Приложение 1** – Организация микробиологических исследований при внебольничных инфекциях и инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи

**Приложение 2** – Выбор антибактериальной терапии распространенных состояний в амбулаторной и стационарной практике

**Приложение 3** – Принципы проведения и выбор средств для периоперационной антибиотикопрофилактики

**Приложение 4** – Перечень антибактериальных лекарственных средств группы резерва

**Приложение 5** – Перечень антибактериальных лекарственных средств, к которым рекомендуется определять чувствительность микроорганизмов при выполнении бактериологического обследования

## Основные направления оптимизации антибактериальной терапии

1. Ограничить необоснованное использование антибиотиков с высоким потенциалом селекции антибиотикорезистентности (группа резерва)
2. Внедрить принципы ФК/ФД оптимизации антибактериальной терапии в рутинную клиническую практику
3. Рационально использовать комбинированную антибактериальную терапию
4. Ежедневно оценивать целесообразность деэскалации и необходимость продолжения АБТ

Использование оптимизированных режимов дозирования и способов введения АБ не требует дополнительных затрат от систему здравоохранения и позволяет:

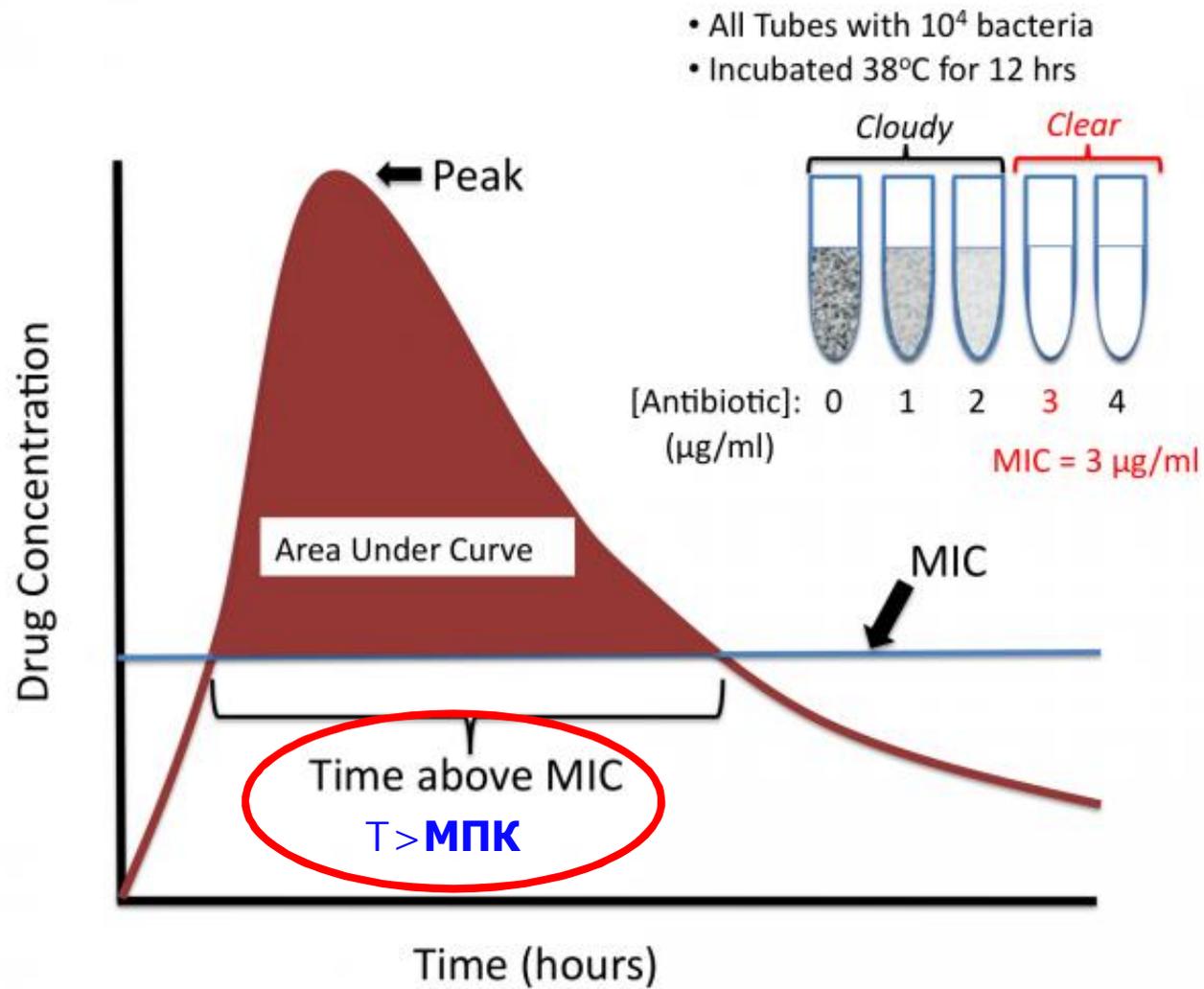
• преодолеть невысокие уровни устойчивости (I<sup>®</sup> S)

• предотвратить развитие резистентности в процессе антибиотикотерапии

• уменьшить частоту нежелательных эффектов

• достичь оптимального клинического эффекта терапии

# Время-зависимые АБ



# Дозирование антипсевдомонадных препаратов: пиперациллин/тазобактам

79 пациентов,  
APACHE II  $\geq 17$

38 пациентов  
пиперациллин/тазобактам  
3,375 г каждые 4-6 ч в виде  
30-ти минутных инфузий

14-дневная летальность: 31,6%  
Средняя длительность  
госпитализации 38 (6-131) дней

41 пациент  
пиперациллин/тазобактам  
3,375 г каждые 8 ч в виде  
4-х часовых инфузий

14-дневная летальность: 12,2%  
Средняя длительность  
госпитализации 21 (3-98) дней

## Использование высоких доз (1 г) дорипенема в виде 4-х часовых инфузий

8 пациентов с ВАП, вызванной *P.aeruginosa*

МПК дорипенема 4-8 мкг/мл (т.е. дорипенем – R)

Клиническое излечение – 75%

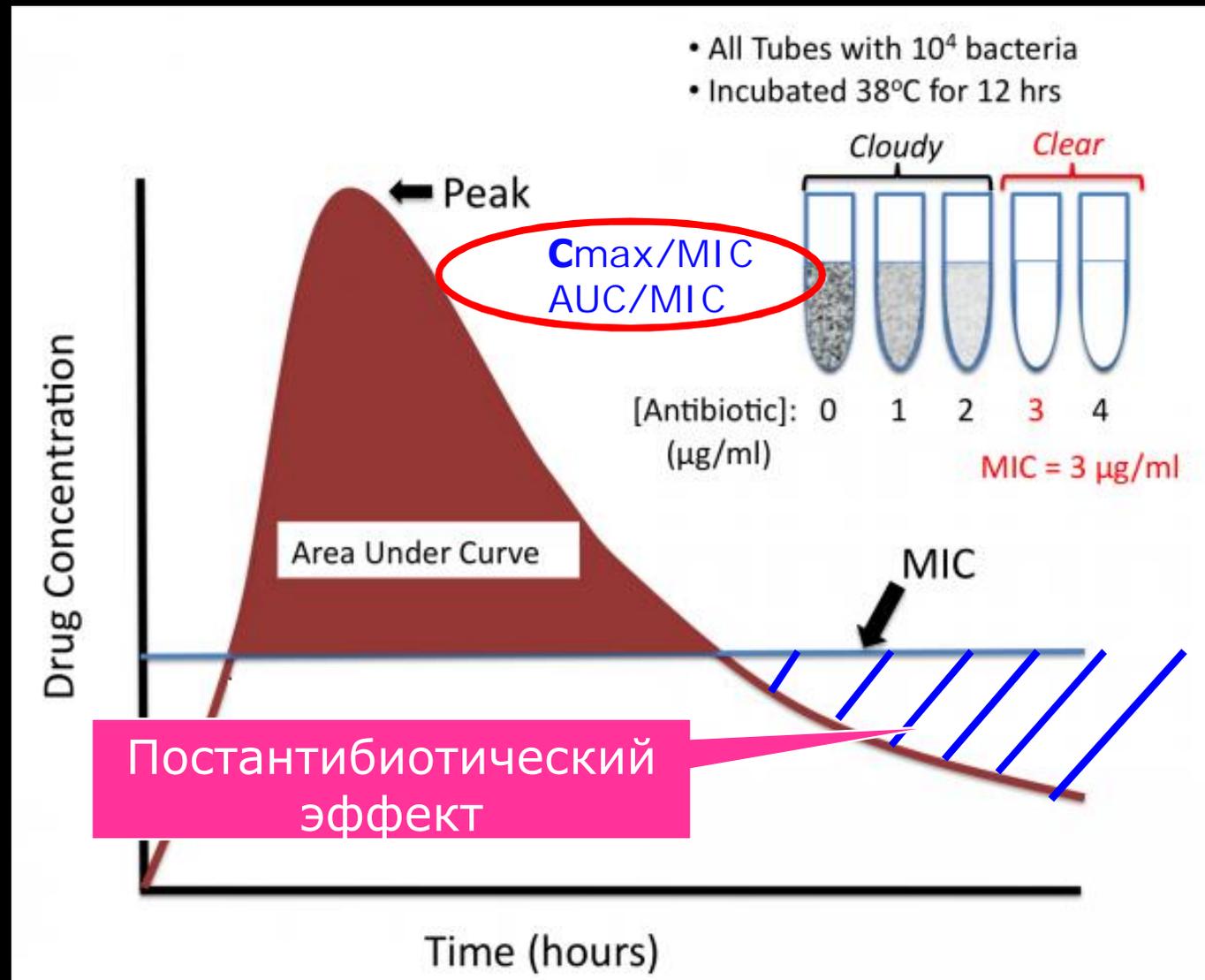
Вероятность достижения целевого

фармакодинамического индекса для *P.aeruginosa*  
с МПК 4 мкг/мл – 97,2%

## European Medicines Agency issued recommendations on dosing, duration and precautions for treatment of pts with nosocomial pneumonia with doripenem

- Based on PK/PD modeling and safety data from approximately 500 subjects, **1 g doripenem q 8 h as a 4-h infusion** may be considered when treating patients with NP (including VAP), in the following instances:
  - **augmented renal clearance**  
(particularly those with  $\text{CrCl} \geq 150 \text{ ml/min}$ )
  - **infections by non-fermenting gram-negative pathogens**
- **Usual treatment duration for nosocomial pneumonia is 10-14 days**
- **If non-fermenting gram-negative pathogens are confirmed, the addition of an aminoglycoside should be considered**

# Концентрационно-зависимые АБ



# Дозирование антипсевдомонадных препаратов: аминогликозиды

Гентамицин 7 мг/кг каждые 24 ч в/в

Тобрамицин 7 мг/кг каждые 24 ч в/в

Амикацин 20 мг/кг каждые 24 ч в/в

Концентраций-зависимые АБ с длительным  
постантибиотическим эффектом **Р** **вводим 1 раз в  
сутки !!!**

Целевые ФД параметры: AUC/MIC 80-100 или  
C<sub>max</sub>/MIC 8-10

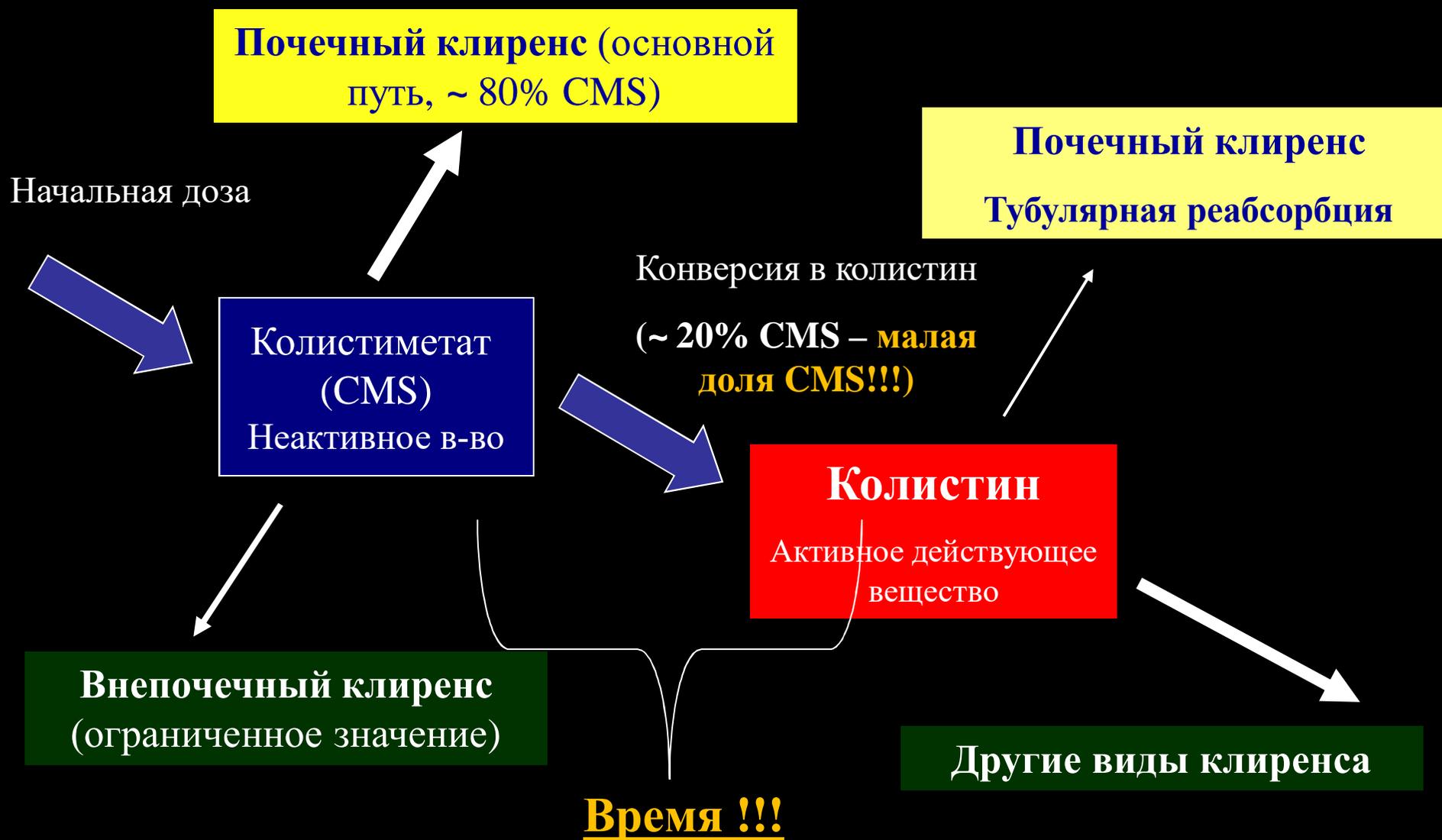
**Длительность терапии не должна превышать 5-6  
дней**

Однократное введение всей суточной дозы АГ –  
**меньше нефротоксичность!!!**

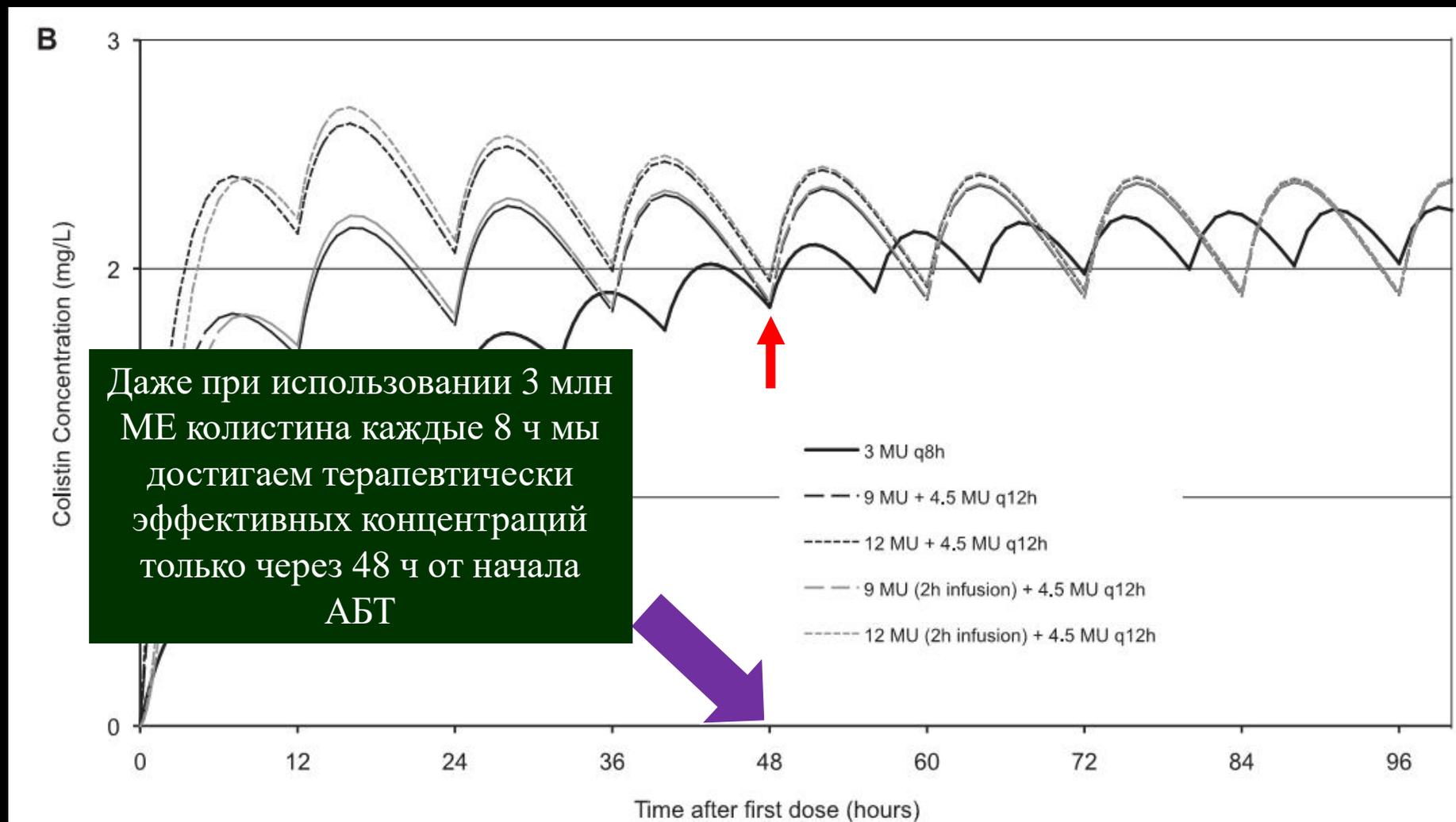
Chen L. et al. Med Clin N Am 2011; 95:819

Craig W. et al. Crit Care Clin 2011; 27:107

# Особенности фармакокинетики КОЛИСТИМЕТАТА НАТРИЯ/КОЛИСТИНА



# Целевые концентрации колистина при различных режимах дозирования антибиотика



# Колистин в Республике Беларусь: инструкция по применению до августа 2016 года

## ПРИМЕНЕНИЕ:

.....

Дети и взрослые (включая лиц пожилого возраста): с массой тела <60 кг: 50 000–75 000 МЕ/кг/сут.

Суточная доза должна быть распределена на 3 приема, интервал между ними - 8 ч. Максимальная суточная доза - 75 000 МЕ/кг/сут.

Взрослые (включая лиц пожилого возраста): с массой тела >60 кг: 1–2 млн МЕ 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза - 6 млн МЕ.

# Колистин в Республике Беларусь (Колистат): инструкция по применению с августа 2016 года

## ПРИМЕНЕНИЕ:

.....

Оптимальный режим дозирования Колистата основан на расчете **загрузочной и поддерживающей доз**.

Максимальные загрузочные и поддерживающие дозы для пациентов в критическом состоянии составляют 9 000 000 МЕ, в исключительных случаях могут достигать 12 000 000 МЕ.

Введение первой поддерживающей дозы следует осуществлять через 24 ч.

Расчет загрузочной дозы одинаков для всех категорий пациентов независимо от почечной недостаточности.

*Для взрослых и подростков поддерживающая доза может составлять 9 000 000 МЕ, разделенная на 2-3 приема.*

## Алгоритм дозирования колистина

1. **Загрузочная доза** (млн МЕ) = масса тела (кг) / 7,5 (максимально до 10-12 млн МЕ в виде внутривенной инфузии в течение 30-120 мин)
2. **Поддерживающая доза** (первая поддерживающая доза – через 24 ч от загрузочной) (млн МЕ) =  $(\text{КК}/10)+2$  в 2-3 введения

Рекомендуемые интервалы введения разовых доз каждые 8-12 ч (зависят от клиренса креатинина)

# Randomized Phase 2 Trial To Evaluate the Clinical Efficacy of Two High-Dosage Tigecycline Regimens versus Imipenem-Cilastatin for Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 1756–1762

April 2013 Volume 57 Number 4

Julio Ramirez,<sup>a</sup> Nathalie Dartois,<sup>b</sup> Hassan Gandjini,<sup>b\*</sup> Jean Li Yan,<sup>c</sup> Joan Korth-Bradley,<sup>c</sup> Paul C. McGovern<sup>c</sup>

University of Louisville, Louisville, Kentucky, USA<sup>a</sup>; Pfizer Inc., Paris, France<sup>b</sup>; Pfizer Inc., Collegetown, Pennsylvania, USA<sup>c</sup>

Сравнение двух высокодозных режимов терапии тигециклином (150 мг/75 мг каждые 12 ч и 200 мг/100 мг каждые 12 ч) с имипенемом/циластатином при лечении нозокомиальной пневмонии

TABLE 2 Clinical response at test of cure in the clinically evaluable (primary-outcome), clinical modified intention to treat (secondary-outcome), and microbiologically evaluable (secondary-outcome) populations<sup>a</sup>

Parameter	Tigecycline (75 mg)	Tigecycline (100 mg)	Imipenem/cilastatin
CE population			
Subjects, <i>n</i>	23	20	24
Cure, <i>n</i> (%)	16 (69.6)	17 (85.0)	18 (75.0)
Difference <sup>b</sup> (70% CI)	-5.4 (-21.6, 10.9)	10.0 (-6.1, 24.8)	N/A
c-mITT population			
Subjects, <i>n</i>	36	35	34
Cure, <i>n</i> (%)	19 (52.8)	25 (71.4)	18 (52.9)
Difference <sup>b</sup> (70% CI)	-0.2 (-14.3, 14.0)	18.5 (4.3, 31.8)	N/A

МПК ≤ 0,25 мг/л – стандартный режим: 100 мг/50 мг каждые 12 ч

МПК 0,5 или 1 мг/л – высокодозный режим: 200 мг / 100 мг каждые 12 ч

В настоящее время лучше использовать тигециклин в составе комбинированной антибактериальной терапии

# High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria

De Pascale *et al. Critical Care* 2014, **18**:R90  
<http://ccforum.com/content/18/3/R90>

Gennaro De Pascale<sup>1\*</sup>, Luca Montini<sup>1</sup>, Mariano Alberto Pennisi<sup>1</sup>, Valentina Bernini<sup>1</sup>, Riccardo Maviglia<sup>1</sup>, Giuseppe Bello<sup>1</sup>, Teresa Spanu<sup>3</sup>, Mario Tumbarello<sup>2</sup> and Massimo Antonelli<sup>1</sup>

- 54 пациента – тигециклин в стандартной суточной дозе (50 мг каждые 12 ч) vs 46 пациентов – тигециклин в высокой суточной дозе (100 мг каждые 12 ч)
- превалирующие патогены – карбапенем-Р *A.baumannii* и *K.pneumoniae*
- ни одного случая отмены высокодозной терапии тигециклином из-за развития побочных эффектов

**Table 3 Logistic regression analysis of factors associated with clinical cure in 63 patients with ventilator-associated pneumonia**

Variable	Multivariate analysis		
	Odds ratio	95% CI	P-value
SOFA score at infection occurrence	0.66	0.51, 0.87	0.003
Initial inadequate treatment	0.18	0.05, 0.68	0.01
High-dose tigecycline group	6.25	1.59, 24.57	0.009

SOFA, sequential organ failure assessment.

**Тигециклин хорошо переносится даже при использовании высоких суточных доз и ассоциирован с лучшим клиническим исходом у пациентов с ВАП**

## Основные направления оптимизации антибактериальной терапии

1. Ограничить необоснованное использование антибиотиков с высоким потенциалом селекции антибиотикорезистентности (группа резерва)
2. Внедрить принципы ФК/ФД оптимизации антибактериальной терапии в рутинную клиническую практику
3. **Рационально использовать комбинированную антибактериальную терапию**
4. Ежедневно оценивать целесообразность деэскалации и необходимость продолжения АБТ

# Современная концепция комбинированной (адьювантной) антибиотикотерапии

«Ключевой» АБ  
(cornerstone antibiotic)

+

Вспомогательный АБ  
(adjuvant antibiotic)



Полимиксины  
Тигециклин  
Карбапенемы

МО чувствителен к  
нему *in vitro*



Карбапенемы  
Тигециклин  
Аминогликозиды  
Фосфомицин  
Рифампицин  
Азтреонам

МО чувствителен или  
устойчив к нему *in vitro*

Не работают в монотерапии

Аддитивное действие или синергизм, более быстрый бактерицидный эффект, предотвращение развития резистентности *in vivo*

# Synergistic killing by meropenem and colistin combination of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Chinese patients in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model

Xiaofen Liu <sup>a,b,c</sup>, Miao Zhao <sup>a,b</sup>, Yuancheng Chen <sup>a,b</sup>, Xingchen Bian <sup>d</sup>, Yunfei Li <sup>c</sup>, Jun Shi <sup>c</sup>, Jing Zhang <sup>a,b,\*</sup>

**Table 1**

Synergistic effect of meropenem and colistin against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* using the checkerboard assay.

Strain no.	Area isolated	Source	MLST type	MIC (mg/L)		FICI <sup>a</sup>		
				Meropenem alone	Colistin alone	Meropenem in combination	Colistin in combination	
ATCC 19606	—	—	—	0.5	1	0.125	0.25	0.5
AB1845	Shanghai	Sputum	643	16	2	4	0.25	0.37
AB2092	Shanghai	Sputum	643	64	2	8	0.25	0.25
12-1377	Shanghai	Blood	368	64	1	8	0.25	0.37
12-2146	Shanghai	Blood	208	64	1	8	0.25	0.37
11-1752	Shanghai	Blood	191	128	1	8	0.25	0.31
08-748	Shanghai	Blood	643	128	1	16	0.25	0.37
090211	Zhejiang	Sputum	195	128	1	16	0.25	0.37
090351	Zhejiang	Sputum	195	128	0.5	32	0.125	0.5
090342	Zhejiang	Sputum	195	128	1	16	0.25	0.37
130311	Jilin	Sputum	195	64	1	16	0.25	0.5
130911	Jilin	Sputum	369	128	1	16	0.12	0.25
130411	Jilin	Sputum	208	128	1	16	0.25	0.37

MLST, multilocus sequence typing; MIC, minimum inhibitory concentration; FICI, fractional inhibitory concentration index.

<sup>a</sup> FICI ≤ 0.5 indicates synergy, 0.5 < FICI ≤ 4 indicates additive and indifference, and FICI > 4 indicates antagonism [15].

## 12 клинических изолятов карбапенем-резистентных *A. baumannii*

Синергизм комбинации колистин + меропенем в отношении всех исследованных изолятов с уменьшением МПК для каждого из антибиотиков в 4-8 раз по сравнению с исходными антибиотиками в монорежиме

# The Combination of Doripenem and Colistin Is Bactericidal and Synergistic against Colistin-Resistant, Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 3395–3398

June 2012 Volume 56 Number 6

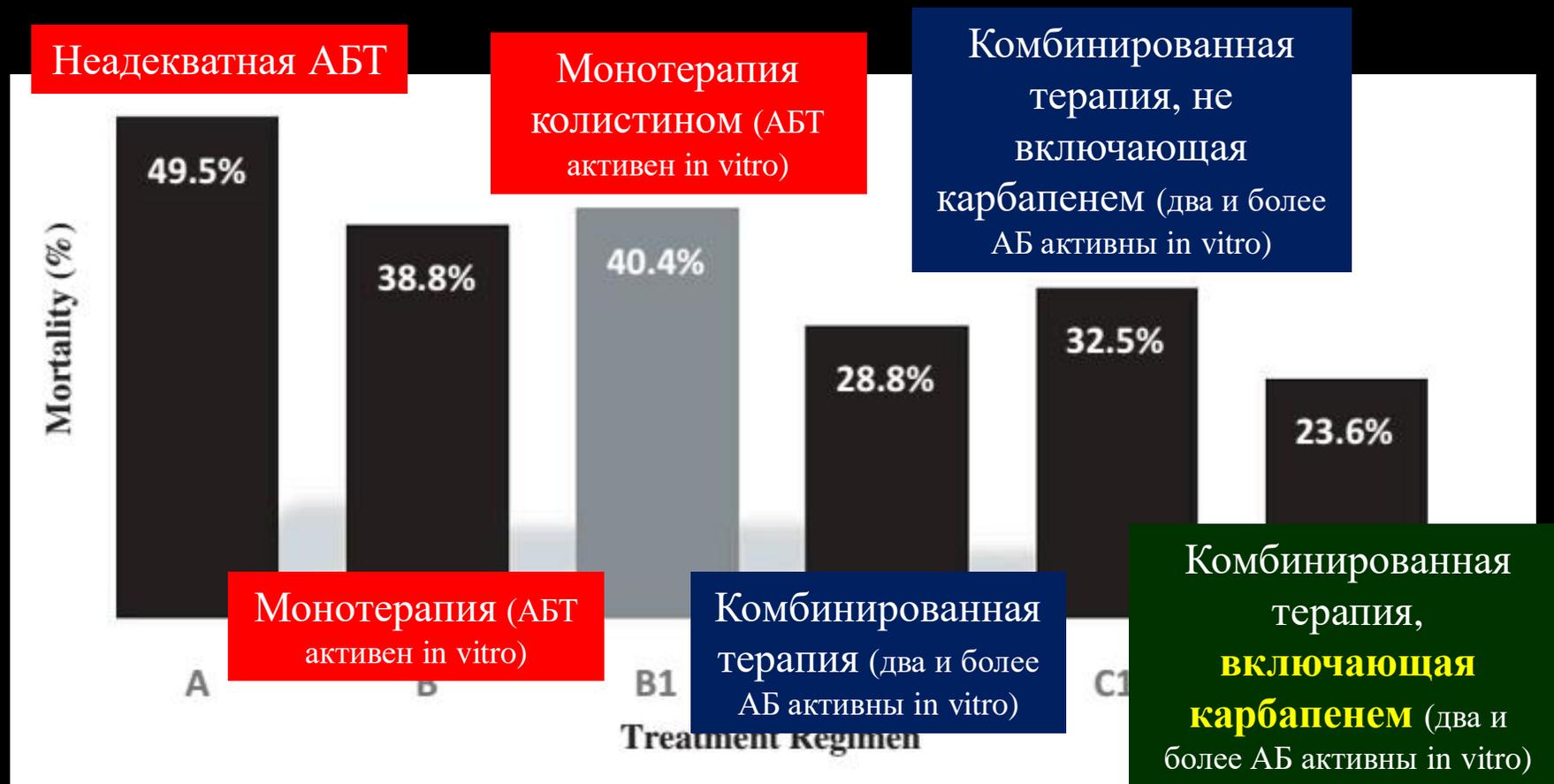
• Тестирование различных комбинаций из двух антибиотиков (дорипенем, колистин, гентамицин, доксициклин) в отношении 12 карбапенемаз-продуцирующих штаммов *K.pneumoniae*

• Комбинация колистин + дорипенем обладала бактерицидным эффектом и демонстрировала синергизм в отношении 75% и 50% изолятов, соответственно

• Синергизм в отношении колистин – и панрезистентных штаммов *K.pneumoniae* – в 60% и 67%, соответственно

• Все остальные возможные комбинации антибиотиков уступали сочетанию колистина с дорипенемом

# Колистин + карбапенем при жизнеугрожающих инфекциях, вызванных Enterobacteriaceae!



Летальность 1550 пациентов с инфекциями, вызванными карбапенем-резистентными *K. pneumoniae*, в зависимости от используемого режима антибактериальной терапии

# Тигециклин + колистин – субоптимальные исходы терапии?

**Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study\***

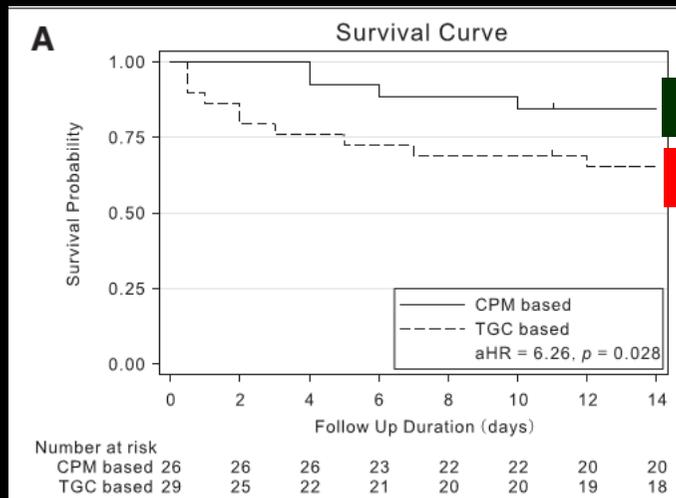
Critical Care Medicine  
June 2015 • Volume 43 • Number 6

- Проспективное сравнительное исследование, Тайвань, 2010-2013 г.г.
- Взрослые пациенты с бактериемией, вызванной XDR *A.baumannii* (чувствительность только к колистину, тигециклину)
- 29 пациентов колистин+тигециклин, 26 пациентов колистин+карбапенем

# Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study\*

Critical Care Medicine  
June 2015 • Volume 43 • Number 6

## Тигециклин + КОЛИСТИН – субоптимальные исходы терапии?

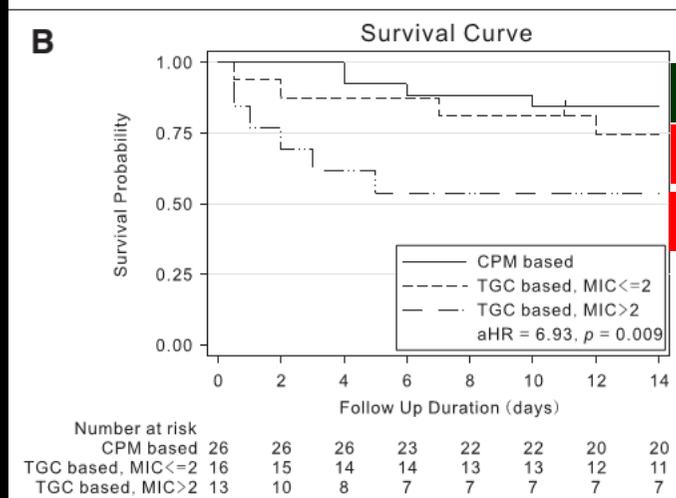


Колистин + карбапенем

Колистин + тигециклин

- 14-дневная летальность в группе колистин + карбапенем 15%, колистин-тигециклин 35% (p=0,105)

- внутригоспитальная летальность – 50% против 69%, соответственно (p=0,152)



Колистин + карбапенем

Колистин + тигециклин (МПК <=2)

Колистин + тигециклин (МПК >2)

- Риск неблагоприятного исхода в группе пациентов с ацинетобактерной бактериемией и МПК возбудителя к тигециклину > 2 мг/л в 6,93 раза выше при терапии тигециклин + колистин по сравнению с терапией колистин + карбапенем

## Основные направления оптимизации антибактериальной терапии

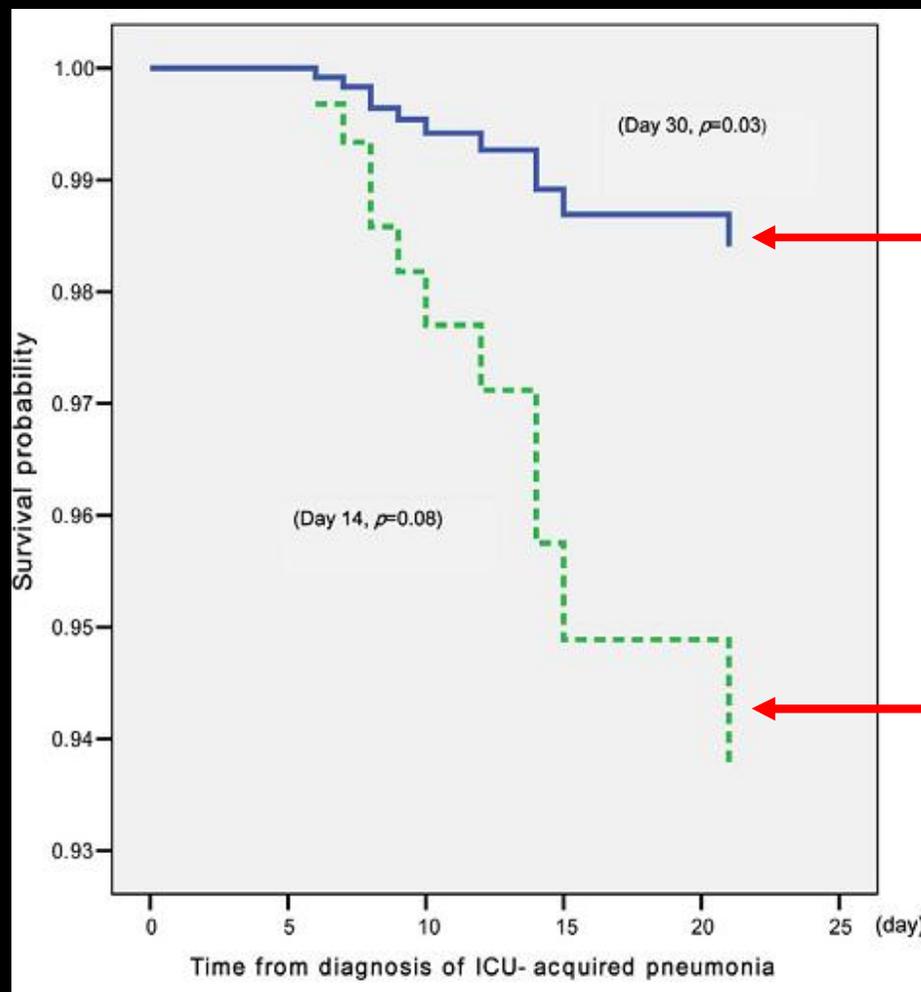
1. Ограничить необоснованное использование антибиотиков с высоким потенциалом селекции антибиотикорезистентности (группа резерва)
2. Внедрить принципы ФК/ФД оптимизации антибактериальной терапии в рутинную клиническую практику
3. Рационально использовать комбинированную антибактериальную терапию
4. Ежедневно оценивать целесообразность деэскалации и необходимость продолжения АБТ



## Деэскалация

- смена АБТ с препаратов с широким охватом возбудителей на препараты с более узким охватом возбудителей после получения результатов микробиологического исследования
- преимущества:
  - ограничение селективного прессинга
  - уменьшение вероятности суперинфицирования MDR патогенами
  - экономическая эффективность

# Атрибутивная летальность при ВАП между пациентами с деэскалацией и без деэскалации АБТ



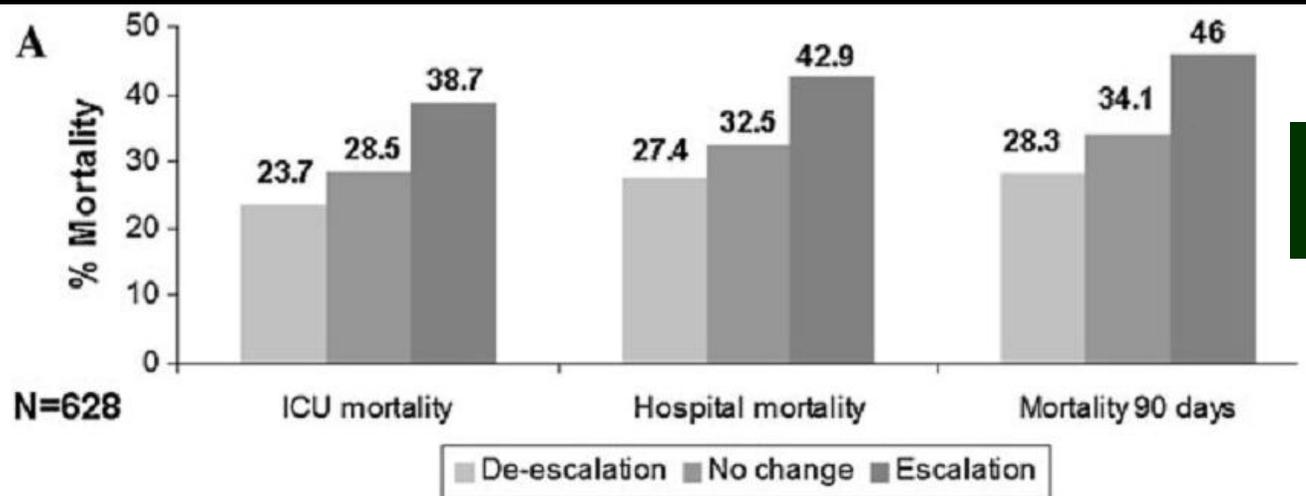
Деэскалация

30-дневная  
летальность 2,3%

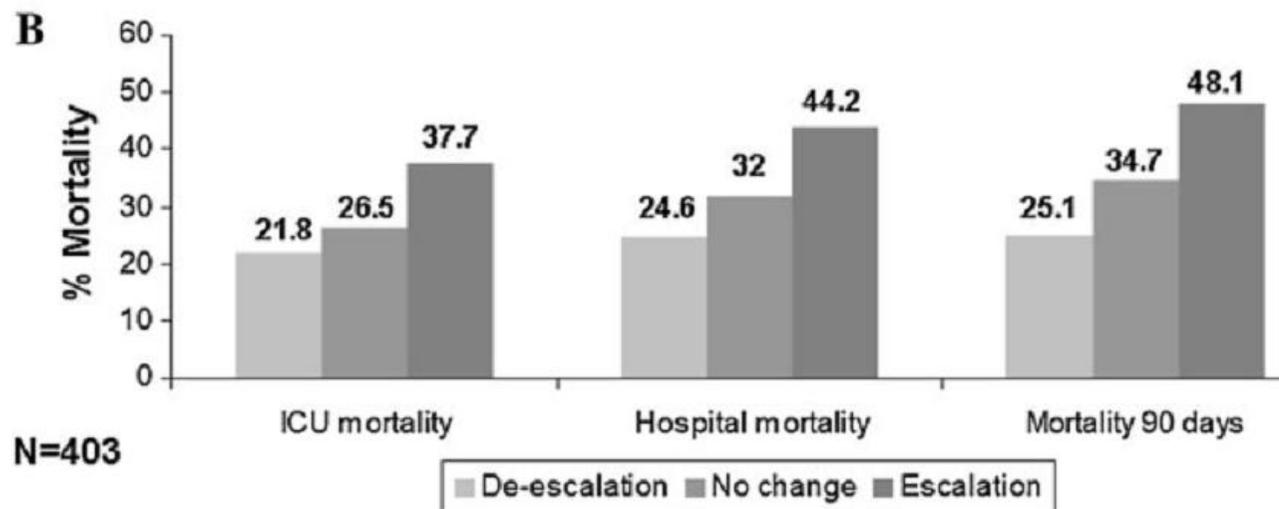
Отсутствие  
деэскалации

30-дневная  
летальность 14%

# Летальность в зависимости от стратегии назначения АБТ у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком



Общая когорта пациентов



Пациенты с адекватной эмпирической АБТ

**Статистически значимое увеличение летальности практически в 2 раза при отсутствии деэскалации!**

# Прокальцитонин может сократить длительность назначения антибиотиков при бактериальных инфекциях

PCT algorithm for stopping antibiotics in patients with sepsis in the ICU

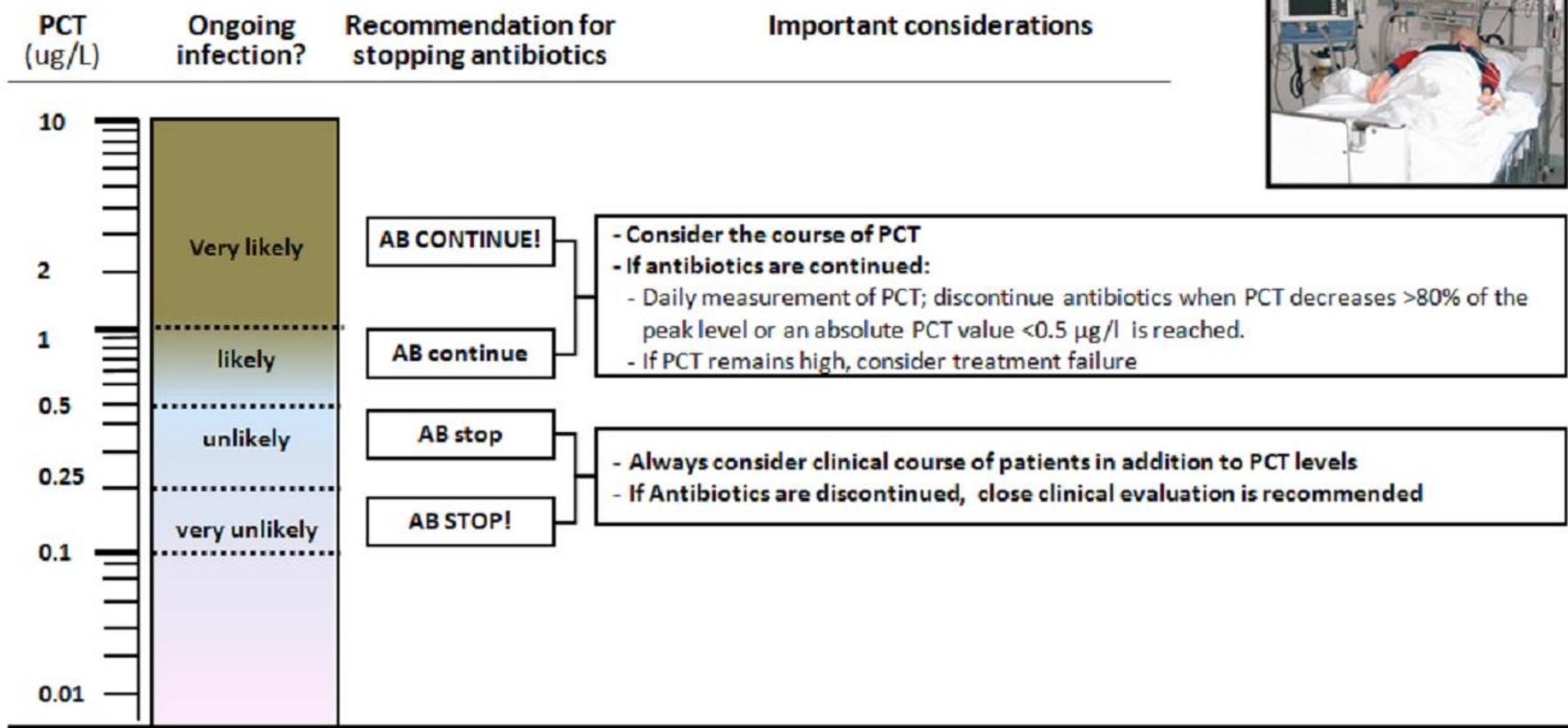


Figure 3 PCT algorithm in patients with sepsis in the ICU. In critically ill patients in the ICU, cut-offs are higher and initial empiric antibiotic therapy should be encouraged in all patients with suspicion of sepsis. PCT cut-offs are helpful in the subsequent days after admission to shorten the courses of antibiotic therapy in patients with clinical improvement. Abbreviations: AB, antibiotic; PCT, procalcitonin.



Давайте забудем о  
рутинном назначении  
антибиотиков пациентам,  
не имеющим признаков  
бактериальной инфекции,  
«для профилактики»,  
«на всякий случай»,  
«как бы чего не  
присоединилось»,  
«ой, он уже долго лежит в  
стационаре»...!

# Prophylactic antibiotic treatment in severe acute ischemic stroke: the Antimicrobial chemoprophylaxis for Ischemic Stroke

In Macedonia-Thrace Study (ARISTEIDIS) Intern Emerg Med

DOI 10.1007/s11739-016-1462-2

Konstantinos Tziomalos<sup>1</sup> · George Ntaios<sup>2</sup> · Spiros Miyakis<sup>3</sup> · Nikolaos Papanas<sup>4</sup> ·

- Проспективное мультицентровое исследование
- 110 пациентов > 18 лет с ОНМК по ишемическому типу, NIHSS при поступлении > 11
- 28,2% - профилактическое назначение антибиотиков (преимущественно, цефуроксим)
- 51,4% пациентов, получивших «антибиотикопрофилактику», развили нозокомиальную инфекцию по сравнению с 16,4%, не получавшими антибиотиков ( $p < 0,001$ )
- Назначение «антибиотикопрофилактики» – независимый предиктор инфекционных осложнений у пациентов с ОНМК (ОР 5,84, 95% ДИ 2,03-16,79)



ПРИКАЗ  
Министерства  
здравоохранения  
Республики  
Беларусь 1301

Первые шаги уже сделаны....

Наш следующий шаг:

**разработать и внедрить в учреждениях здравоохранения политику управления антибиотиками (antibacterial stewardship), а также современную и работающую систему инфекционного контроля**

# Победить полирезистентные инфекции мы сможем только **работая вместе!**

Администрация учреждений

Клинический  
фармаколог

Клинический  
микробиолог

Профильные  
специалисты

Госпитальный  
эпидемиолог

Инфекционист

Реаниматолог-  
анестезиолог





# [www.infectology.bsmtu.by](http://www.infectology.bsmtu.by) – официальный сайт кафедры инфекционных болезней БГМУ

- частая причина антибиотик-ассоциированной диареи (15-25%)
- основная причина псевдомембранозного колита, в ряде случаев приводящая к токсическому мегакоlonу, перфорации толстой кишки и развитию перитонита
- ведущая причина летального исхода при инфекционных диареях

жизнеугрожающими осложнениями у каждого десятого заболевшего

- серьезная проблема для инфекционного контроля в учреждениях здравоохранения в связи с крайней устойчивостью возбудителя в окружающей среде и легкой трансмиссией между пациентами и персоналом

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета продолжают проект **"Зона ясности"**, посвященный актуальным вопросам инфекционной патологии и этиотропной терапии инфекционных заболеваний.



Второй цикл **"Зона ясности: C.difficile-ассоциированная инфекция"** состоит в серии семинаров с сотрудниками организаций здравоохранения, сталкивающимися в своей клинической практике с антибиотик-ассоциированной диареей, вызванной C.difficile, и другими тяжелыми, осложненными и рецидивирующими формами данного

- Новости сайта
- Контактная информация
- Форум
- История кафедры
- Исследовательская работа
- Лечебно-консультативная работа
- Воспитательная работа
- Информация для интернов
- Практикующему врачу**
- Юмор
- Полезные ссылки
- Библиотека материалов
- Карта сайта
- Фотоальбомы

Статистика

Views	166 242
Hits	234
Hosts	66

- статьи и монографии
- презентации выступлений
- видеолекции
- инструкции по применению
- методические рекомендации и протоколы терапии
- нормативные документы

## ДЛЯ КАЖДОГО ПРАКТИКУЮЩЕГО О ВРАЧА