

Экспертное совещание по программе СКАТ

Москва, 21 мая 2015 г.

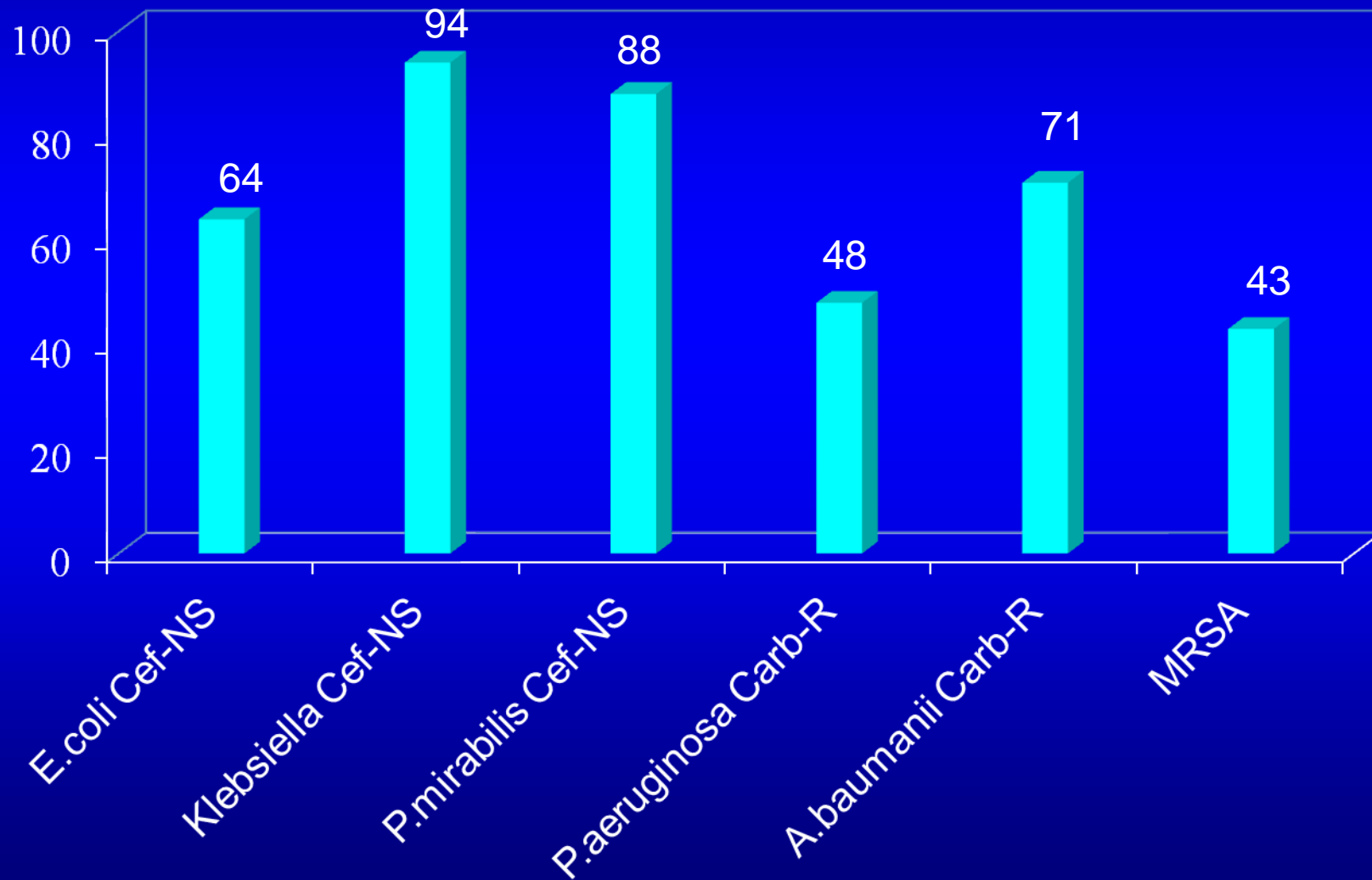
**Современные представления по
позиционированию антимикробных
средств в ЛПУ**

С.В.Яковлев

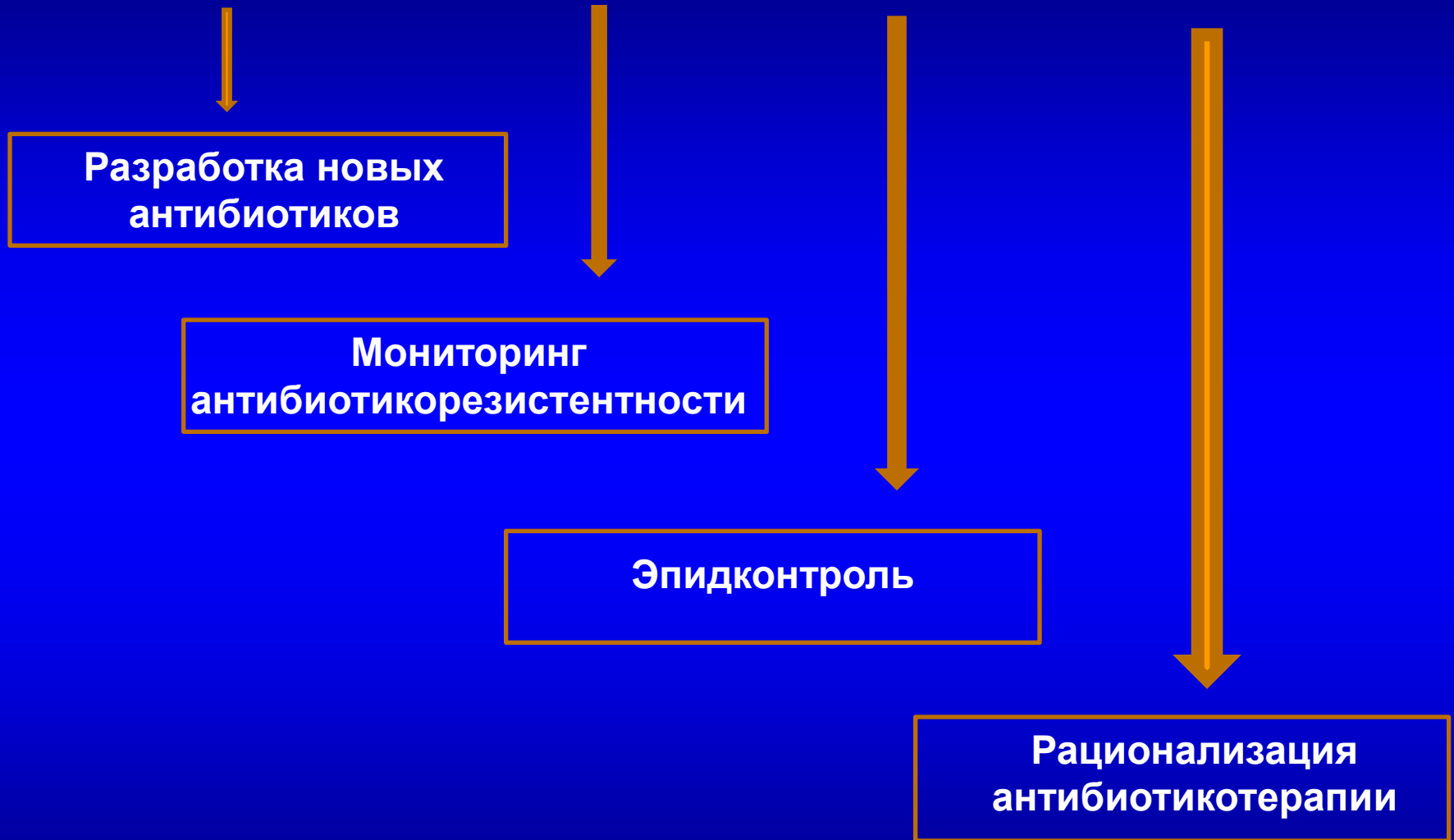
Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов

Кафедра госпитальной терапии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Современная ситуация в РФ с устойчивостью возбудителей НИ к АБП (ЭРГИНИ 2013) – ограниченные возможности терапии



Стратегия борьбы с антибиотикорезистентностью



Сдерживание антибиотикорезистентности: необходимые меры в ЛПУ

Внедрение программы рационального и контролируемого использования АМП, контроля антибиотикорезистентности, регистрации и профилактики внутрибольничных инфекций

Правильное позиционирование АМП в ЛПУ

Результат

- Уменьшение ошибок назначения АБП
 - Вероятность более быстрого эффекта/выздоровления
 - Снижение расходов на АМТ
- Сдерживание антибиотикорезистентности
 - Повышение эффективности АМТ
 - Снижение расходов на АМТ

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

Российское общество хирургов

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

www.antimicrob.net

МОСКВА-2012

Содержание

Введение	9
Раздел 1. Современные проблемы инфекций в стационаре и распространения антибиотикорезистентности. Особенности РФ	10
Раздел 2. Цель и задачи Практических рекомендаций	19
Раздел 3. Организационные вопросы осуществления проекта и административная поддержка	21
Раздел 4. Стратегические вопросы рационализации использования антимикробных препаратов в стационарах	23
Раздел 5. Организация отдела антимикробной терапии / клинической фармакологии	30
Раздел 6. Больничный формуляр антимикробных средств и рекомендации по терапии	33
Раздел 7. Контроль нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности	37
Раздел 8. Тактические вопросы рационального применения АМП	44
Раздел 9. Антибиотикопрофилактика нозокомиальных инфекций	55
Раздел 10. Оптимизация работы микробиологической лаборатории по диагностике и лечению инфекций	66
Раздел 11. Применение АМП у беременных	85
Приложения	93

Стратегия программы СКАТ (необходимые меры в ЛПУ)

- Ограничение использования АМП
 - Формуляр
 - Рекомендации по лечению – аудит
 - Обоснование назначения в мед.документации
 - Ежеквартальный анализ потребления АМП по отделениям
 - Жесткий регламент периоперационной профилактики
 - Запрещение антимикробной профилактики в других ситуациях
 - Внедрение мер по контролю за распространением полирезистентных бактерий
 - Обучение
- Рационализация использования АМП
 - Рекомендации по лечению – аудит
 - Консультация клинфармаколога
 - Обучение

Рационализация применения антибиотиков

Ограничение использования антибиотиков,
провоцирующих селекцию
антибиотикорезистентных штаммов

**Антибиотико-ассоциированная
резистентность —**

сопутствующий ущерб
(Collateral damage)

Ванкомицинрезистентные энтерококки



Bonten M e.a., 2001

Контроль антибиотикорезистентных штаммов – доказанная эффективность вмешательства

Уменьшение использования	Эффект
Цефалоспоринов III пок.	Снижение частоты БЛРС, энтерококков
Фторхинолонов	Снижение частоты MRSA, полирезист. <i>P.aeruginosa</i> , <i>C.difficile</i>
Анти-П карбапенемы (имипенем, меропенем; дорипенем)	Замена на эртапенем - уменьшение полирезистентной <i>P.aeruginosa</i>

Gould I, JAC 2008;61:763-5

Davey P, e.a. Cochrane Database Syst Rev 2005;issue 4:CD003543

Bosso JA, Mauldin PD. AAC 2006;50:2106-12

Charbonneau P, e.a. CID 2006;42:778-84

Goldstein E.J.C., IDSA 2006. Lima A.M., ICAAC 2009

Факторы риска *P.aeruginosa* и выбор АБТ

- Длительное нахождение в ОРИТ (> 5 суток), ИВЛ
 - Иммуносупрессия (цитостатики, глюкокортикоиды, нейтропения)
 - Бронхоэктазы
 - Стернотомия
 - Мочевой катетер
- [Cao B, e.a. J Hosp Inf 2004; 57:112-8
Rello J, e.a. Am O Respir Crit Care Med 1999;160:608-13]

Рекомендации по выбору антибиотика

Антибиотики

Факторы риска *P.aeruginosa*

Есть

Нет

Карбапенемы

Ими-, Меро-, Дори-

Эртапенем

Цефалоспорины

Цефтазидим, Цефепим

Цефтриасон, Цефотаксим

Фторхинолоны

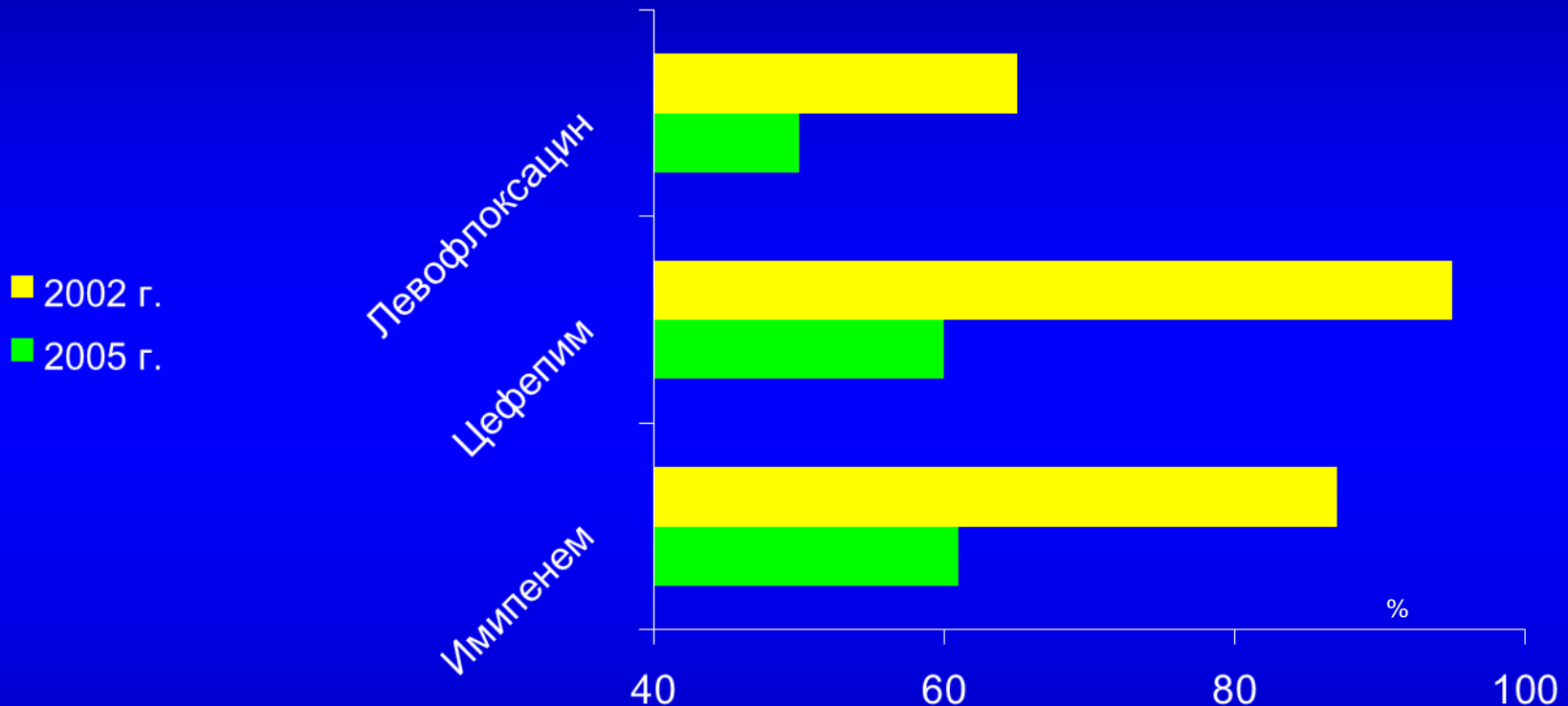
Ципрофлоксацин

Офло-, Пефло-,

Левифлоксацин

Моксифлоксацин

Использование эртапенема позволяет сохранить чувствительность *P. aeruginosa* к АП карбапенемам и другим АБП



- Снижение частоты выделения резистентных штаммов *P. aeruginosa* (в %) после включения эртапенема в формуляр многопрофильного стационара


Больничный Формуляр антибиотиков: базовые документы

- Федеральное руководство... (Национальный формуляр)
 - Федеральный и региональный перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств
 - Стандарты и клинические рекомендации
 - Рекомендации профессиональных сообществ
-
- Локальные данные микробиологического мониторинга антибиотикочувствительности

Больничный Формуляр АМП

- Формулярный список
- Характеристика АМП – позиционирование, дозы, меры предосторожности, длительность лечения
- Рекомендации по АМП внебольничных и нозокомиальных инфекций

Отличительные особенности антибиотиков как лекарственных средств

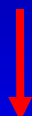
- Мишень действия – микроорганизм
- Избирательность действия на прокариотическую клетку
- Снижение активности  эффективности со временем

Основные группы антибактериальных препаратов

• Бета-лактамы	37	+ 9 системных антимикотиков
• Аминогликозиды	5	
• Хинолоны	13	
• Макролиды	7	+ 10 системных противовирусных средств (без ВИЧ)
• Глико/липopeпиды	2	
• Оксазолидиноны	1	
• Тетрациклины	3	
• Сульфаниламиды	6	+ 9 системных противопротозойных средств
• Другие классы	9	
• Линкозамиды	2	
• Нитрофураны	5	
• Нитроимидазолы	4	
• Всего:	94	

Формулярный список

Группа А



Препараты
«свободного»
использования

Регламентация применения:
Рекомендации и протоколы ЛПУ
по АБТ и профилактике

Текущая практика: $A > B$
В идеале: $B \gg A$

Группа Б



Препараты
ограниченного
использования

Регламентация применения:
1. Рекомендации и протоколы
ЛПУ по АБТ и профилактике
2. Авторизация назначения

Обоснование включения АМП
стоимость, токсичность,
экологическая безопасность,
временная целесообразность

Современное
позиционирование
антибиотиков для лечения
инфекций в стационаре

Антибиотики в стационаре

Строго ограниченные показания

- Оксациллин
 - Стафилококки (MSSA)
- Ампициллин
 - Энтерококки, стрептококки
- Цефазолин
 - Периоперационная профилактика
- Ванкомицин, Линезолид, Даптомицин, Рифампицин
 - MRSA
- Цефтазидим
 - *P.aeruginosa*

Ингибитор-защищенные бета-лактамы

Амоксициллин/клавуланат
Ампициллин/сульбактам



Внебольничные инфекции

Абдоминальные
Кожи и мягких тканей
Респираторные

При НИ: слабая эфф-ть против энтеробактерий (БЛРС, АмрС), не активны против НФГОб

Пиперациллин/тазобактам
Цефоперазон/сульбактам



Нозокомиальные инфекции

Абдоминальные
Пневмония
Сепсис

При ВИ: слабая антиГрам+ активность

Антимикробная активность цефалоспоринов

- I поколение

- цефазолин

- II поколение

- цефуроксим

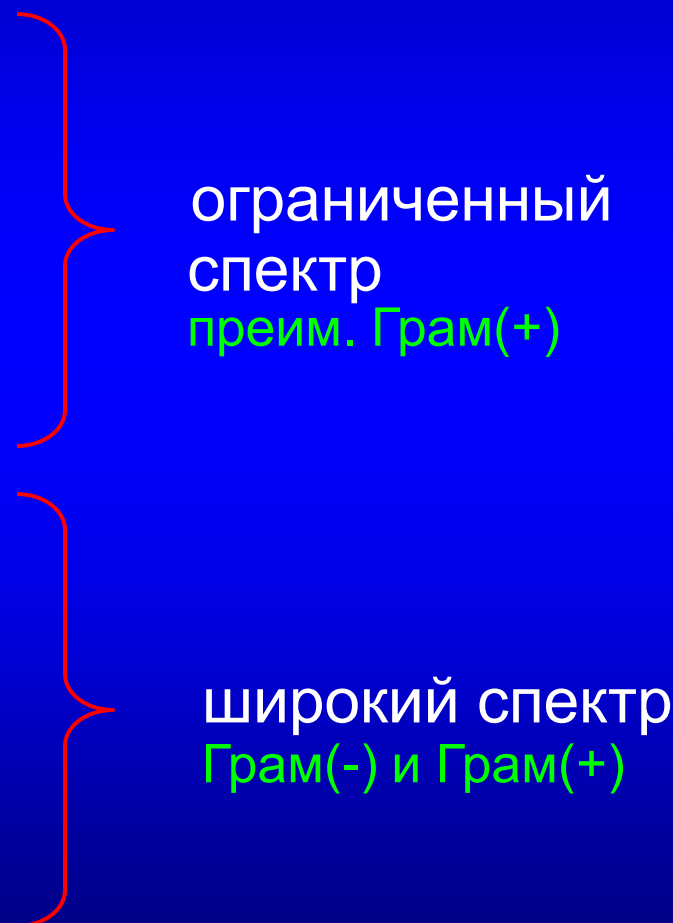
- III поколение

- цефотаксим, цефтриаксон,
цефтазидим, цефоперазон

- цефтаролин (+ MRSA)

- IV поколение

- цефепим



ограниченный спектр
преим. Грам(+)

широкий спектр
Грам(-) и Грам(+)

Клиническое применение цефазолина и цефуроксима

- Периоперационная профилактика
- Стафилококковые инфекции (Окса – чувств.)

Не подходят для эмпирической терапии
нозокомиальных инфекций !!!
(слабая антиГрам(-) активность)

Цефалоспорины II поколения

Группа IIIa

«Антистрептококковые»

Цефотаксим

Цефтриаксон

Группа IIIb

«Антипсевдомонадные»

Цефтазидим

Цефоперазон

Enterobacteriaceae

+ Streptococci (= Амп)
+/- S.aureus (< Окс, ЦСИ-II)

+ P.aeruginosa
+/- Acinetobacter

Цеф. III гидролизуются бета-лактамазами Грам(-) бактерий (БЛРС):

Частота продукции у энтеробактерий:

ОРИТ - >50% (в ср. 78%), вне ОРИТ – 25-40%

Цефалоспорины III-IV поколения

Цефтриаксон, цефотаксим

- Внебольничные: препараты выбора
- Нозокомиальные инфекции: вне ОРИТ – ограниченное использование, в ОРИТ - исключить

- Антипсевдомонадные: цефтазидим, цефоперазон, цефепим

- Только *P.aeruginosa*

- Цефоперазон/сульбактам

- Эмпирическая терапия в ОРИТ и хирургии
- Лимитирующий фактор: практически нет антиГрам(+) активности – *S.aureus*, *Streptococcus* spp.

Карбапенемы

Антипсевдомонадные

Без активности против
P.aeruginosa

Имипенем

Эртапенем

Меропенем

Дорипенем

Эртапенем

- Не Антипсевдомонадный карбапенем
 - *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* природно устойчивы
- Активность против Грам(+), Enterobacteriaceae и анаэробов сходна с имипенемом
- Позиционирование:
 - ОРИТ: Тяжелые внебольничные инфекции и НИ без факторов риска *P.aeruginosa*
 - Вне ОРИТ:
 - Тяжелые внебольничные и ранние послеоперационные нозокомиальные абдоминальные инфекции
 - Септические осложнения родов/абортов
 - Нозокомиальная пневмония
 - Диабетическая стопа
 - Инфекции, вызванные БЛРС-продуцентами

Современное значение карбапенемов

- **Эмпирическая терапия**
 - Тяжелый нозокомиальный сепсис с ПОН/шоком
 - НПивл
 - Инфицированный панкреонекроз
- **Этиотропная терапия**
 - Грам(-) бактерии, продуценты БЛРС
 - (*Klebsiella* spp., *E.coli*)
- **Имипенем, Меропенем, Дорипенем** – риск НФГОб
- **Эртапенем** – инфекции без риска *P.aeruginosa*

Аминогликозиды

Высокий уровень устойчивости Грам(-) возбудителей и низкая тканевая пенетрация лимитируют применение аминогликозидов в монотерапии (кроме инфекций мочевыводящих путей)

- **Гентамицин** (5-7 мг/кг)
 - В комбинации с бета-лактамами или ванкомицином при лечении стафилококкового и энтерококкового эндокардита/сепсиса
 - Инфекции МВП
- **Амикацин** (15-20 мг/кг)
 - В комбинации с бета-лактамами при лечении синегнойной инфекции
 - Инфекции МВП, вызванных БЛРС продуцентами
- Вся суточная доза АГ вводится однократно!

Позиционирование фторхинолонов

- Ранние
 - Ципро-, Офло-
 - Грам(-)
- Новые
 - Лево-, Мокси-
 - + S.aureus, S.pneu, E.faecalis
- Инфекции МВП
- Нозокомиальные инфекции вне ОРИТ
 - Лимитирующий фактор: высокая устойчивость энтеробактерий (40-80%)
- Внебольничные инфекции
 - Респираторные
 - КиМТ
- При нозокомиальных инфекциях не имеют преимуществ по сравнению с ранними ФХ – сходная антиГрамм- активность и R

Метронидазол

- Антимикробная активность – анаэробы
- В комбинации с другими антибиотиками при смешанных аэробно-анаэробных инфекциях
 - Абдоминальные
 - Малого таза
 - Некротические мягких тканей
- Не следует присоединять метронидазол к ингибитор-защищенным бета-лактамам, карбапенемам
- Монотерапия - внутрь для лечения антибиотико-ассоциированной диареи (*C.difficile*)

Тигециклин

- Проявляет активность против полирезистентных Грам(+) и Грам(-) микроорганизмов
 - MRSA, VISA, E.faecium + VRE, S.pneu MDR
 - Enterobacteriaceae (вкл. БЛРС и Carb-R)
 - Acinetobacter baumannii, в т.ч. Сульбактам-R
- Позиционирование
 - Нозокомиальные или внебольничные хирургические инфекции с риском полирезистентных возбудителей (2 и 3 группа)
 - Третичный перитонит
 - Некротические инфекции КиМТ
 - Карбапенем-резистентные энтеробактерии и ацинетобактерии

Полимиксины

- Полимиксин В и полимиксин Е (колистин)
- Активность: Грам(-)
 - Устойчивость *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* < 5%
- Оптимальное дозирование дискутируется
 - Полимиксин В в/в (2,5 мг/кг/сут или 25000 МЕ/кг/сут) - ?
 - Колистин ингаляции (2-6 млн МЕ/сут или 160-480 мг/сут) - ?
 - Увеличение суточной дозы, нагрузочная доза
 - Нефротоксичность?
- (!) Эффективность в монотерапии <50%

Позиционирование анти-MRSA антибиотиков

- Ванкомицин
- Линезолид
- Даптомицин
- Цефтаролин

- Альтернативные средства:
 - Ко-тримоксазол
 - Левофлоксацин, моксифлоксацин
 - Рифампицин

Ограничения ванкомицина

- Недостаточная тканевая пенетрация
 - легкие, клапаны сердца, ЦНС
- Низкая антистафилококковая активность – субклиническая эффективность в отношении OSSA (оксациллин-чувствительных стафилококков)
 - Уступает в эффективности оксациллину
- Стафилококки со сниженной чувствительностью к ванкомицину

Формуляр: анти-Грам(+) антибиотики

- **Ванкомицин**

- Ангиогенные MRSA инфекции с МПК < 2 мкг/мл
- Неосложненные MRSA инфекции КиМТ
- Инфекции МВП (MR стафилококки, *E.faecium*)
- Внутрь – *C.difficile* диарея и колит

- **Линезолид**

- «Тканевые» MRSA инфекции – НПивл, некротические КиМТ
- MRSA инфекции при ОПН и ХПН
- MRSA инфекции ЦНС
- VRE

- **Даптомицин**

- Ангиогенные MRSA инфекции с МПК ванко > 1 мкг/мл
- ИЭ, вызванный MRSA & MRSE
- MRSA инфекции, ассоциируемые с имплантатами

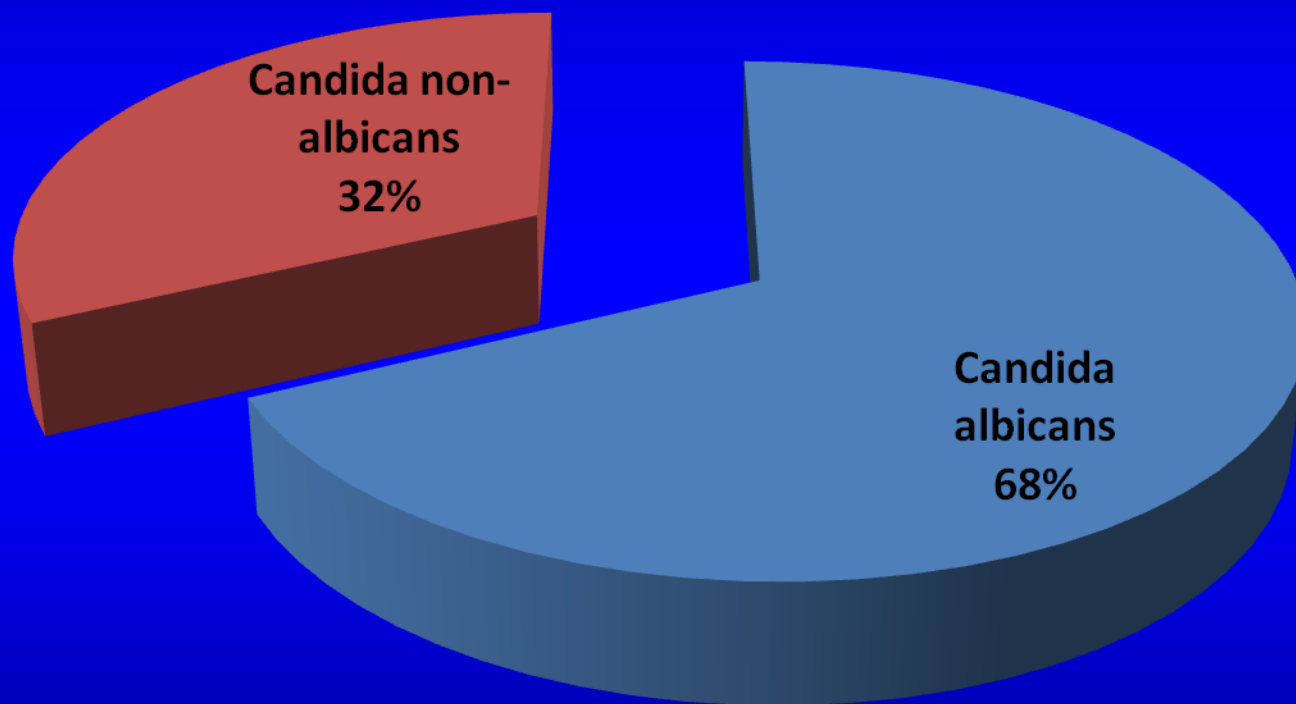
- **Цефтаролин**

- Инфекции КиМТ с бактериемией/сепсисом
- Тяжелая внебольничная пневмония (особенно *S.pneu* MDR, *S.aureus*)

Системные антимикотики в многопрофильном стационаре

- Инвазивный кандидоз и кандидемия
 - **Флуконазол**
 - **Каспофунгин**
- Аспергиллез
 - **Вориконазол**
 - **Итраконазол**

ЭРГИНИ: вид *Candida* при НИ (ОРИТ + хирургия + терапия)



Стратификация пациента с инфекцией в стационаре – основа рационального эмпирического выбора АМП

- Инфекция внебольничная
 - Без факторов риска резистентных возбудителей
 - Связанная с оказанием медицинской помощи (риск полирезистентных возбудителей)
- Инфекция нозокомиальная
 - Вне ОРИТ
 - В ОРИТ
 - С факторами риска инвазивного кандидоза

Выбор эмпирической АБТ: учет факторов риска антибиотикорезистентных возбудителей

- Предшествующая антибактериальная терапия (3 мес)
- Госпитализация в предшествующие 3 месяца
- Перевод из другого стационара
- Дневной стационар поликлиники с введением лекарств
- Пребывание в домах длительного ухода
- Хр. гемодиализ
- Медработники ?
 - Колонизация слизистых антибиотикорезистентными штаммами