

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПРИ СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ В АКУШЕРСТВЕ

С.В.Скальский, г.Омск, 14 ноября 2019 года

ЛЕЧЕНИЕ СЕПИСА: ОБЩИЙ ПОДХОД

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN 2016. *CRIT CARE MED* 2017 JAN 17.



СЕПСИС: САНАЦИЯ ОЧАГА ИНФЕКЦИИ

- Ранняя диагностика и санация очага инфекции (до 12 ч с момента постановки диагноза)
- Выбор максимально эффективного и безопасного метода (дренирование, некрэктомия, др.)

СЕПСИС: АНТИБИОТИКИ

- Многократное бактериологическое исследование (включая гемокультуру) до начала антибиотикотерапии
- Прямая бактериоскопия, рутинная бактериология («посевы»), ПЦР, масс-спектрометрия НЕ ДОЛЖНЫ ЗАДЕРЖИВАТЬ начала антибиотикотерапии

Surviving Sepsis Campaign 2016. *Crit Care Med* 2017 Jan 17.
Pearse R. *Euroanesthesia* 2011
Vincent JL. *Crit Care* 2016;20:133

Sepsi

СЕПСИС: АНТИБИОТИКИ

- Максимально раннее начало антибиотикотерапии внутривенным введением, в пределах 1 ч после постановки диагноза сепсиса и септического шока (1B)

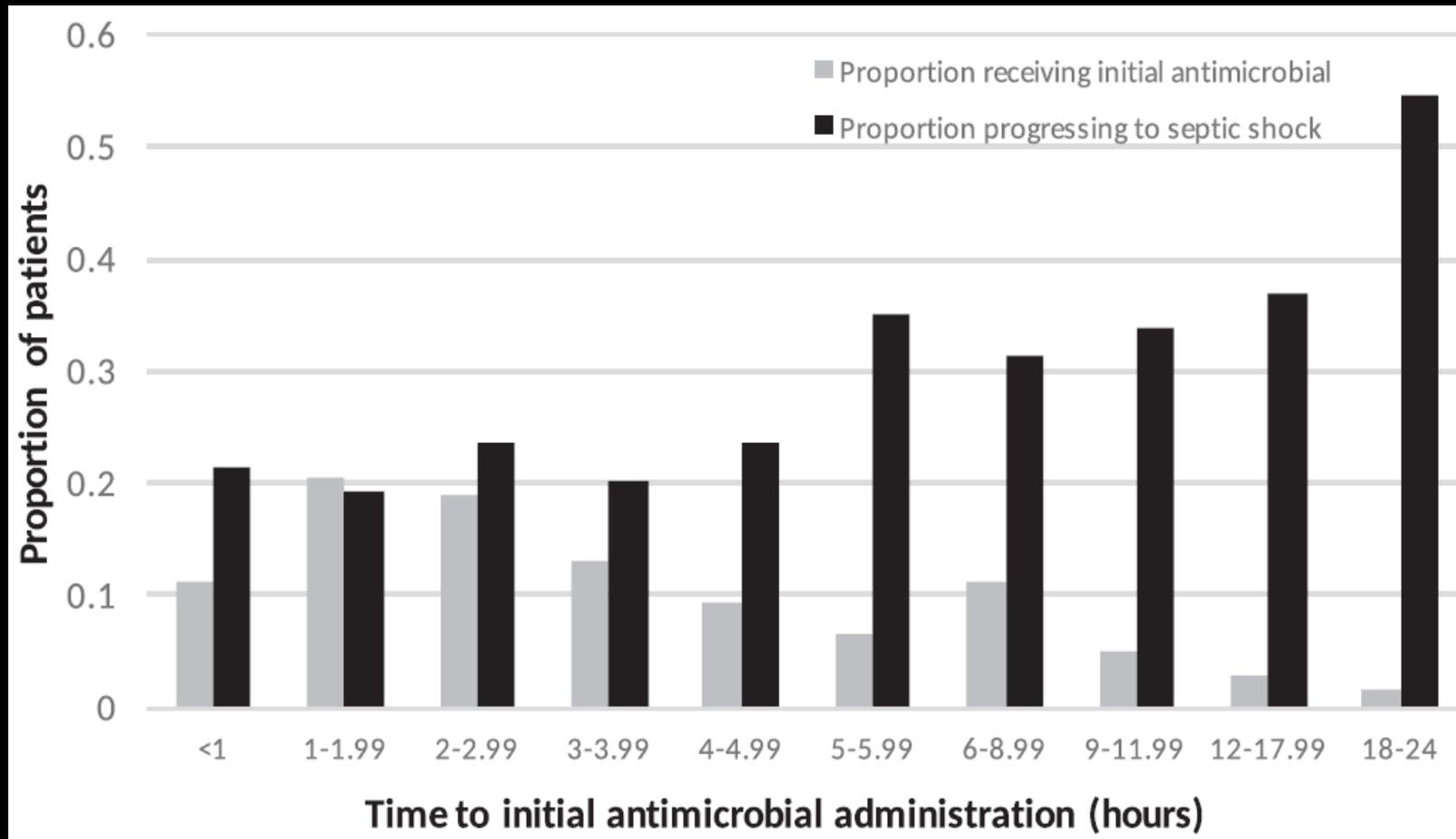
Surviving Sepsis Campaign 2016. *Crit Care Med* 017 Jan 17

Kumar A et al. Crit Care Med. 2006; 34:1589-1596



СЕПСИС: АНТИБИОТИКИ

- Каждый час задержки антибиотикотерапии ассоциируется с ↑ риска септического шока на 8%



СЕПСИС: ЧТО НУЖНО СДЕЛАТЬ В ПЕРВЫЙ ЧАС?

Intensive Care Med
<https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>

SPECIAL EDITORIAL

The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update

Mitchell M. Levy^{1*}, Laura E. Evans² and Andrew Rhodes³

© 2018 SCCM and ESICM



Table 1 Bundle elements with strength of recommendations and under-pinning quality of evidence [12, 13]

Bundle element	Grade of recommendation and level of evidence
Measure lactate level. Re-measure if initial lactate is > 2 mmol/L	Weak recommendation, low quality of evidence
Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics	Best practice statement
Administer broad-spectrum antibiotics	Strong recommendation, moderate quality of evidence
Rapidly administer 30 ml/kg crystalloid for hypotension or lactate \geq 4 mmol/L	Strong recommendation, low quality of evidence
Apply vasopressors if patient is hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain MAP \geq 65 mm Hg	Strong recommendation, moderate quality of evidence

СЕПСИС: АНТИБИОТИКИ

- Эмпирическая а/б терапия сепсиса и септического шока препаратами широкого спектра с активностью против предполагаемых патогенов (бактерии, грибы, вирусы) (1B)

СЕПСИС: АНТИБИОТИКИ

- При выборе учитывать :
 - преобладающие патогены данного ЛПУ (отделения, палаты ...)
 - уровень резистентности микроорганизмов
 - локализацию инфекции
 - наличие иммуносупрессии (нейтропения, ВИЧ и др.)
 - возраст, сопутствующую патологию, органную дисфункцию
 - инвазивные устройства (катетеры и др.)

КАК БАКТЕРИИ ИНАКТИВИРУЮТ β -ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ?



КАК БАКТЕРИИ ИНАКТИВИРУЮТ МАКРОЛИДЫ?

Бактерия изменяет мишень присоединения
макролида
(ген *ermAM*, фенотип MLS_B)

Макролид не может блокировать синтез
белка клеточной стенки

Эффлюкс
(ген *mefE*, M фенотип)

Макролид «выбрасывается»
за пределы бактерии



Рибосомы являются «фабриками по
выработке белков». Они продуцируют все
белки клеточной стенки из РНК

● Макролид

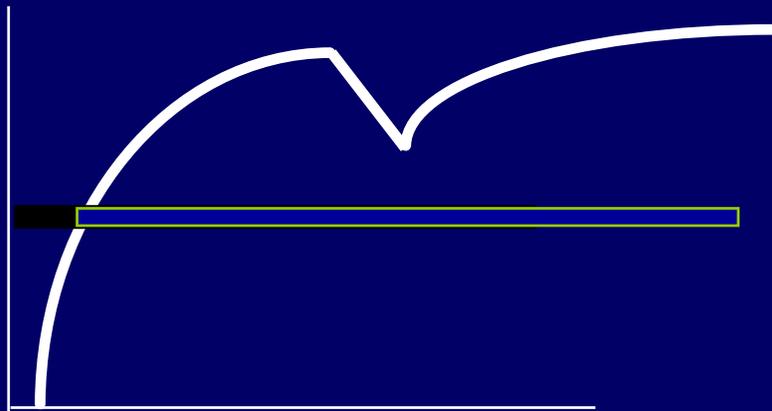
СЕПСИС: АНТИБИОТИКИ

- Дозирование антибиотиков - с учетом их фармакокинетики и фармакодинамики

Surviving Sepsis Campaign 2016. *Crit Care Med* 2017 Jan 17.
Martin-Loeches I et al. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:215–220

КЛАССИФИКАЦИЯ АБ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФК/ФД ПАРАМЕТРОВ

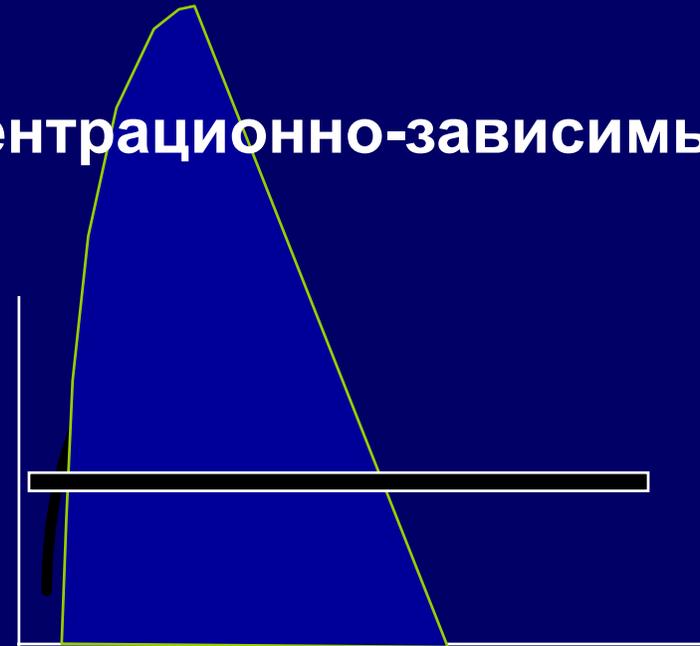
Время-зависимые АБ



- Пенициллины
- Цефалоспорины

Клиническая и бактериологическая эффективность зависят от времени, в течение которого в отношении бактерий создаётся концентрация, превышающая МПК

Концентрационно-зависимые АБ



- Хинолоны
- Телитромицин
- Макролиды
- Доксциклин

Клиническая и бактериологическая эффективность зависит от пиковой концентрации

Craig WA. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1-12.
Peric M, et al. *Clin Ther*. 2003;25:169-177.

СЕПСИС: НОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

VINCENT JL. *CRIT CARE* 2016;20:133

Drug class	Drug name	Development phase	Potential indications
Cephalosporin	GSK-2696266	Phase 1	Bacterial infections
Novel cephalosporin + β -lactamase inhibitor	Ceftolozane + tazobactam	Approved March 2015	Complicated urinary tract infections, complicated intra-abdominal infections, acute pyelonephritis (kidney infection), hospital-acquired bacterial pneumonia/ventilator-associated pneumonia
	Ceftazidime + avibactam	Phase 2	Complicated urinary tract infections
	Ceftazidime + avibactam (CAZ-AVI)	Approved 2015	Complicated urinary tract infections, complicated intra-abdominal infections, acute pyelonephritis (kidney infection), hospital-acquired bacterial pneumonia/ventilator-associated bacterial pneumonia
Monobactam + novel β -lactamase inhibitor	Aztreonam + avibactam (ATM-AVI)	Phase 1	Bacterial infections
Carbapenem + novel β -lactamase inhibitor	Carbavante	Phase 1	Complicated urinary tract infections, complicated intra-abdominal infections, hospital-acquired bacterial pneumonia/ventilator-associated bacterial pneumonia, febrile neutropenia
	MK-7655 + imipenem/cilastatin	Phase 2	Complicated urinary tract infections, acute pyelonephritis, complicated intra-abdominal infections
Aminoglycoside	Plazomicin	Phase 3	Bloodstream infections and nosocomial pneumonia caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae
Fluoroquinolone	WKC 771	Phase 1	Bacterial infections
	WKC 2349 (WKC 771 pro-drug)	Phase 1	Bacterial infections
	Avarofloxacin	Phase 2	Community-acquired bacterial pneumonia, acute bacterial skin and skin structure infections
	Finafloxacin	Phase 2	Complicated urinary tract infections, acute pyelonephritis (kidney infection), acute intra-abdominal infections, acute bacterial skin and skin structure infections
	Nemonoxacin	Phase 2	Community-acquired bacterial pneumonia, diabetic foot infection, acute bacterial skin and skin structure infections
	Zabofloxacin	Phase 2	Community-acquired bacterial pneumonia
Oxazolidinone	Delafloxacin	Phase 3	Acute bacterial skin and skin structure infections, community-acquired bacterial pneumonia, uncomplicated gonorrhea
	Tedizolid	Approved June 2014	Acute bacterial skin and skin structure infections, hospital-acquired bacterial pneumonia/ventilator-acquired bacterial pneumonia
	Cadazolid (quinolonyl-oxalidnone)	Phase 3	<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea
	Radezolid	Phase 2	Acute bacterial skin and skin structure infections, community-acquired bacterial pneumonia
	MIX-1	Phase 1	Bacterial infections including community-acquired MRSA and vancomycin-resistant enterococci infections
	LCB01-0371	Phase 1	Bacterial infections
Lipopeptide and glycopeptide	Oritavancin	Approved August 2014	Acute bacterial skin and skin structure infections
	Glycopeptide-cephalosporin heterodimer	TD-1607	Phase 1
TD-1792		Phase 2	Acute bacterial skin and skin structure infections, other serious infections caused by Gram-positive bacteria, including hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia and bacteremia
Lipo-glycopeptide	Dalbavancin	Approved May 2014	Acute bacterial skin and skin structure infections
	Ramoplanin	Phase 2	<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea
Lipopeptide	Surotomycin	Phase 3	<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea

Macrolide			
Ketolide	Solithromycin	Phase 3	Community-acquired bacterial pneumonia, uncomplicated urogenital gonorrhea
LptD inhibitor	PCL 7080	Phase 2	Ventilator-associated bacterial pneumonia, low respiratory infections
Tetracycline	Omadacycline	Phase 2	Community-acquired bacterial pneumonia, acute bacterial skin and skin structure infections, complicated urinary tract infections
	Eravacycline	Phase 3	Complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections, hospital-acquired bacterial pneumonia
Monosulfactam	BAI-30072	Phase 1	Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections
FabI inhibitor	Debio 1452	Phase 2	Acute bacterial skin and skin structure infections
	Debio 1450 (Debio 1452 pro-drug)	Phase 1	Bacterial infections
	CG-400549	Phase 2	Acute bacterial skin and skin structure infections; osteomyelitis
LpxC inhibitor	ACHN-975	Phase 1	Bacterial infections
DNA gyrase inhibitor	AZD0914	Phase 1	Uncomplicated gonorrhea
Methionyl-tRNA synthetase (MetRS) inhibitor	CIG-3123	Phase 1	<i>C. difficile</i> infection
Peptide deformylase inhibitor	GSK-1322322	Phase 2	Acute bacterial skin and skin structure infections
Type 2 topoisomerase inhibitor	GSK-2140944	Phase 2	Respiratory tract infections, acute bacterial skin and skin structure infections
Bicyclic	EDP-788	Phase 1	Bacterial infections
Fluoromutlin	Lefamulin (BC-3781)	Phase 2	Acute bacterial skin and skin structure infections, community-acquired bacterial pneumonia
Bongatoxin factor inhibitor	LFF571	Phase 2	<i>C. difficile</i> -associated diarrhea
Fusidate	Taksta (fusidic acid)	Phase 2	Prosthetic joint infections
Defensin-mimetic	Brilacidin	Phase 2	Acute bacterial skin and skin structure infections
	SMT19969	Phase 2	<i>C. difficile</i> -associated diarrhea

Adapted from [98] with permission

СЕПСИС: АНТИБИОТИКИ

- При быстром клиническом разрешении инфекции и санации очага (пиелонефрит, перитонит) возможны более короткие курсы а/б терапии (2С) 5-7 дней

Kuhlen R et al. Controversies in Intensive Care Medicine 2008 Surviving Sepsis Campaign 2016. *Crit Care Med* 2017 Jan 17. Charles PE et al. *Crit Care* 2009;13:R38

Hohreiter M et al. *Crit Care* 2009;13:R83

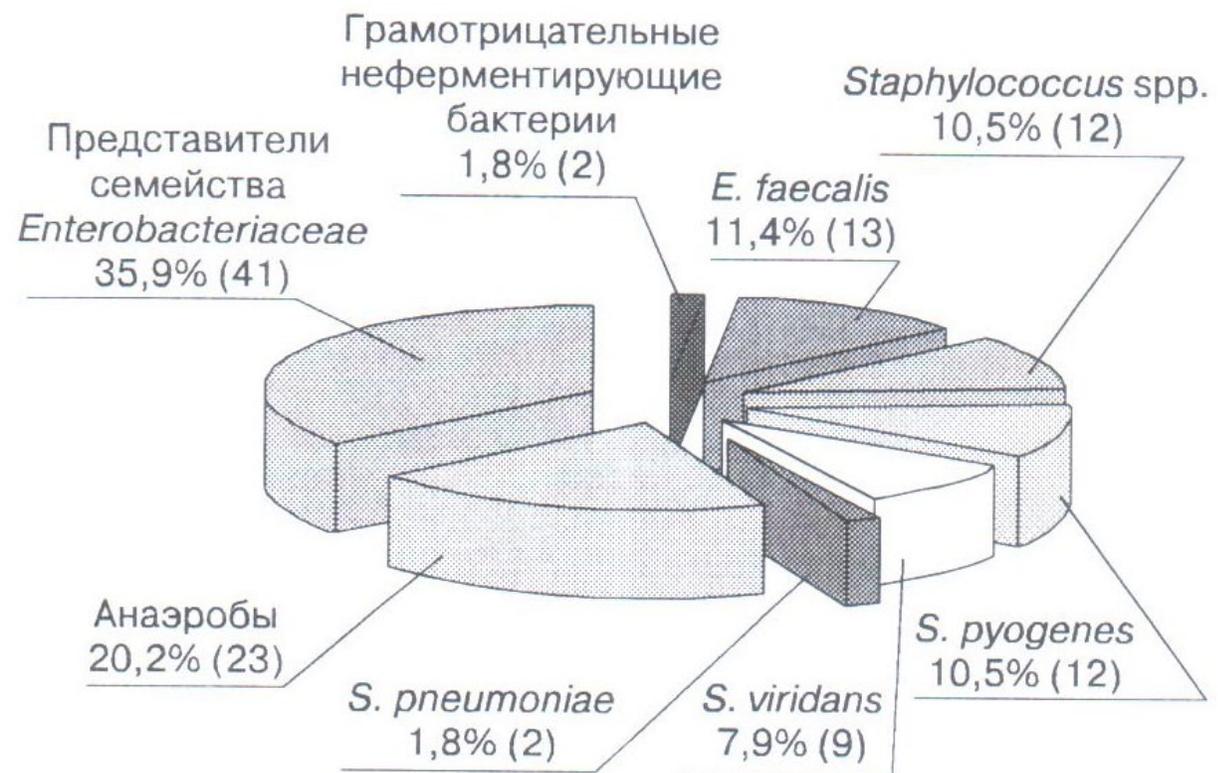
Kopterides P et al. *Crit Care Med* 2010;38:2229-2241 Martin-Loeches I et al. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:215–220

СЕПСИС: АНТИБИОТИКИ

Surviving Sepsis Campaign 2016. *Crit Care Med* 2017 Jan 17. Charles PE et al. *Crit Care* 2009;13:R38
Hohreiter M et al. *Crit Care* 2009;13:R83
Kopterides P et al. *Crit Care Med* 2010;38:2229-2241 Oliveira CF et al. *Crit Care Med* 2013;41:2336-2343

- Отрицательный посев, клиническая картина, прокальцитонин $<0,25-1$ нг/мл, СРБ <25 мг/л или их снижение на 50-90% от исходно повышенных значений – уменьшение длительности антибиотикотерапии в среднем на 3-4 сут.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА АКУШЕРСКОГО СЕПСИСА



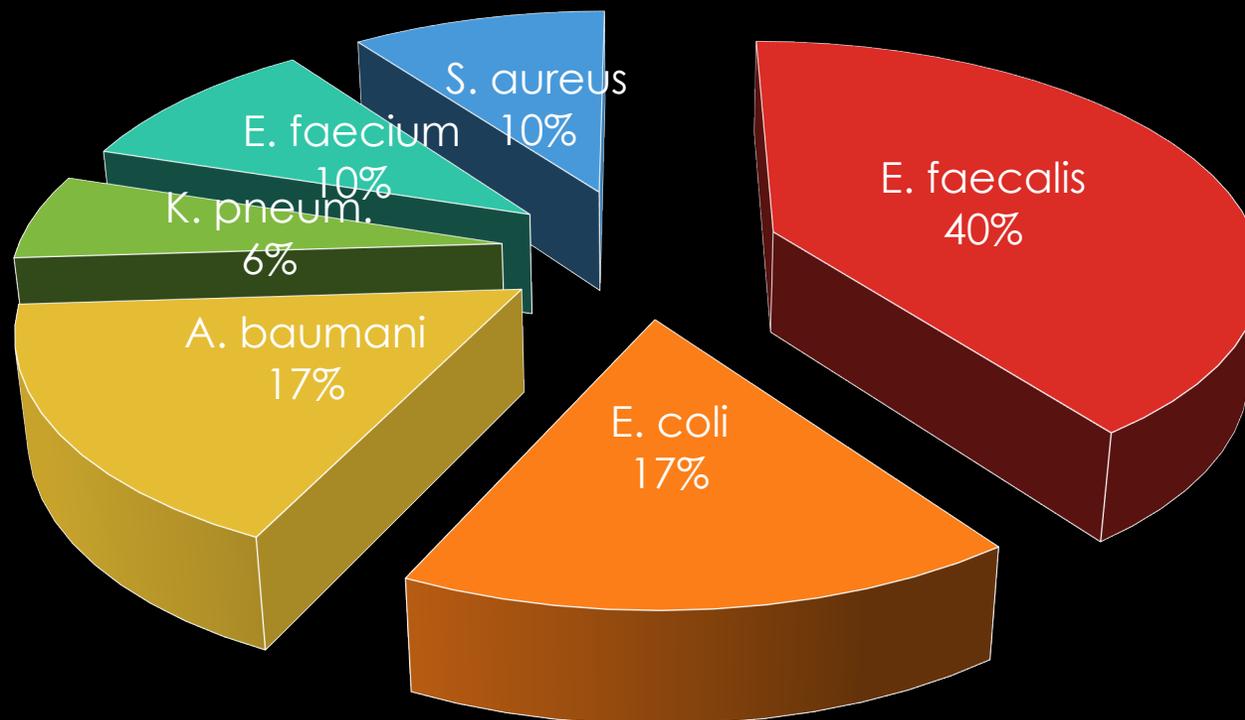
- Г.В.Ершов, Д.В.Бочкарев. –
Клиническая микробиология
и антимикробная
химиотерапия. – 2014, Т.2 -
№6

УРОВЕНЬ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ENTEROVACTERIACEAE

Г.В.Ершов, Д.В.Бочкарев. –
Клиническая микробиология и
антимикробная химиотерапия. –
2014, Т.2 - №6



СТРУКТУРА АКУШЕРСКОГО СЕПСИСА ПО ДАННЫМ ОКБ, 2017



Клиническая ситуация	Перечень препаратов для терапии сепсиса
В случае, если микроорганизм неизвестен, а состояние женщины не критическое	Ко-амоксиклав 1,2 г каждые 8 ч или цефуроксим 1,5 г каждые 8 ч, или цефотаксим 1–2 г каждые 6 или 8 ч и метронидазол 500 мг каждые 7 ч
В случае аллергии на пенициллин и цефалоспорины	Кларитромицин 500 мг каждые 12 ч или клиндамицин от 600 мг до 1,2 г каждые 6 или 8 ч и гентамицин (для действия на грамотрицательную флору) на этапе ожидания рекомендаций микробиолога
При тяжелом сепсисе или септическом шоке Провести срочную консультацию с микробиологом.	Пиперациллин-тазобактам 4,5 г каждые 8 ч или ципрофлоксацин 600 мг каждые 12 ч плюс гентамицин 3–5 мг/кг массы тела ежедневно в дробных дозах каждые 8 ч путем медленной внутривенной инъекции. Карбапенем (например, меропенем 500 мг – 1 г) каждые 8 ч ± гентамицин. Метронидазол 500 мг каждые 8 ч можно применять для воздействия на анаэробную инфекцию
При подозрении на инфекцию стрептококком группы А	Клиндамицин 500 мг – 1,2 г 3 или 4 раза в день каждые 8 ч более эффективен, чем пенициллины
При наличии факторов риска инфекции метициллинрезистентным <i>Staphylococcus aureus</i>	Добавить тейкопланин 10 мг/кг массы тела каждые 12 ч (3 дозы), затем 10 мг/кг массы тела каждые 24 ч или линезолид 600 мг каждые 12 ч