

Антимикробная терапия в акушерской анестезиологии-реаниматологии: Кому? Когда? Как?

Д.Н. Проценко

Кафедра анестезиологии и реаниматологии
ФДПО Российский научно-исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова



Декларация заинтересованности



Отсутствует

Показания для назначения антимикробных препаратов

- Periоперационная антибиотикопрофилактика
- Внебольничные инфекции
- Нозокомиальные инфекции
- Инфекции, связанные оказанием медицинской помощи

Периоперационная антибиотикопрофилактика

Под профилактическим применением антибиотиков в хирургии понимают их периоперационное введение с целью снижения риска развития инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ)

Определение ИОХВ

Любая инфекция, возникшая в течение 30 дней или если используется имплантат в течение 1 года после операции

Необходимо наличие одного из приведенных критериев:

- Гнойное отделяемое по дренажу
- Выделение возбудителя из раны
- Один из клинических признаков инфекции (боль, напряжение, покраснение, гиперемия) и вскрытие раны
- Признаки инфекции выявленные интраоперационно или рентгенологически
- Диагноз установлен хирургом

Факторы риска развития ИОХВ (пациент)

- Пожилыи возраст
- Недостаточное питание
- Ожирение
- Сахарный диабет
- Курение в анамнезе
- Перенесенная инфекция
- Лечение ГК
- Хроническое воспаление
- Открытая рана
- Колонизация *S. aureus*
- Лучевая терапия
- Иммуносупрессивная терапия

Факторы риска развития ИОХВ (периоперационные)

- Длительная предоперационная госпитализация
- Неудовлетворительная предоперационная подготовка
(личная гигиена, бритье волос, дезинфекция кожи)
- Интраоперационная гипотермия
- Интраоперационная гипоксия
- Интраоперационная гипотензия

Факторы риска развития ИОХВ (хирургические операция?)

- Неудовлетворительный гемостаз
- Несовершенная техника дренажа
- Чрезмерная электрокоагуляция
- неподходящий шовный материал
- Большая зона некротизированных тканей

Критерии проведения периоперационной антибиотикопрофилактики

- Степень инфицирования
- Вероятность контаминации возбудителями
- Фармакодинамическая характеристика антибиотика

Классификация хирургических ран

I. Чистые

II. Умеренно контаминированные

III. Контаминированные

IV. Грязные

Частота развития ИОХВ в зависимости от типа раны

	Тип раны			
	I	II	III	IV
NAS-NRC (1964) (n = 15 613)	5,1%	10,8%	16,3%	28,0%
Cruse и др. (1980) (n = 62 937)	1,5%	7,7%	15,2%	40,0%
SENIC (1985) (n = 59 352)	2,9%	3,9%	8,5%	12,6%
Olson и др. (1990) (n = 36 439)	1,3%	2,4%	7,9%	-
Culver и др. (1991) (n = 84 691)	2,1%	3%	6,4%	7,1%

Индекс риска инфекционных осложнений в области операции

Показатели	Баллы
Контаминация области операции	0-чистые 1-условно контаминированные 2-контаминированные и грязные
Шкала ASA	0-класс 1-2 1-класс 3-5
Продолжительность операции	0 – менее 75% стандартного времени 1 – более 75% стандартного времени

Частота инфекционных осложнений в области операции и показания к АБП в зависимости от индекса риска

Индекс риска, баллы	Частота инфекционных осложнений, %	Показания к интраоперационной профилактике
0	Менее 1	-
1	Менее 5	-
2	Около 15	+
3 — 4	17-30	+

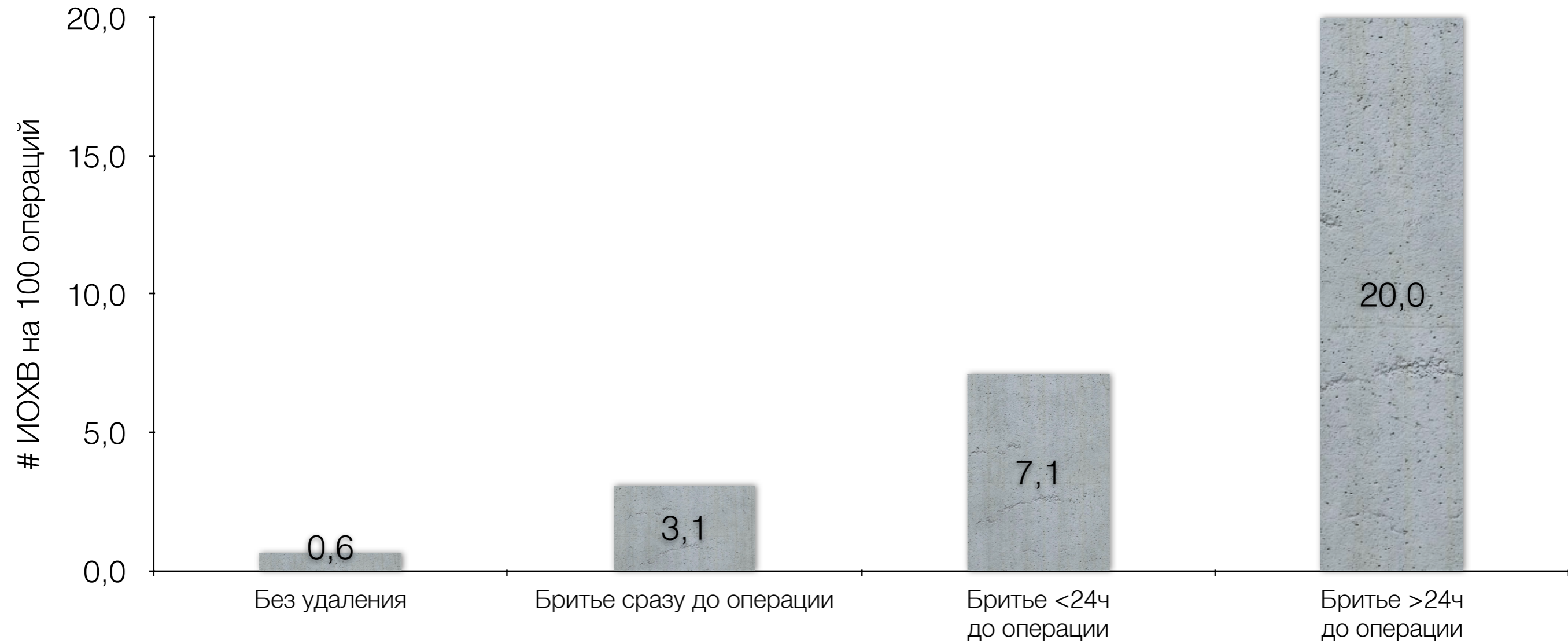
Эффективность антибиотикопрофилактики в хирургии

Снижение частоты раневых инфекционных осложнений:

- При чистых операциях - на 80%
- При «загрязненных» операциях - на 50%

Подготовка кожи в месте хирургического вмешательства

Частота ИОХВ при разных методах и времени удаления волос



Контаминирующие микроорганизмы

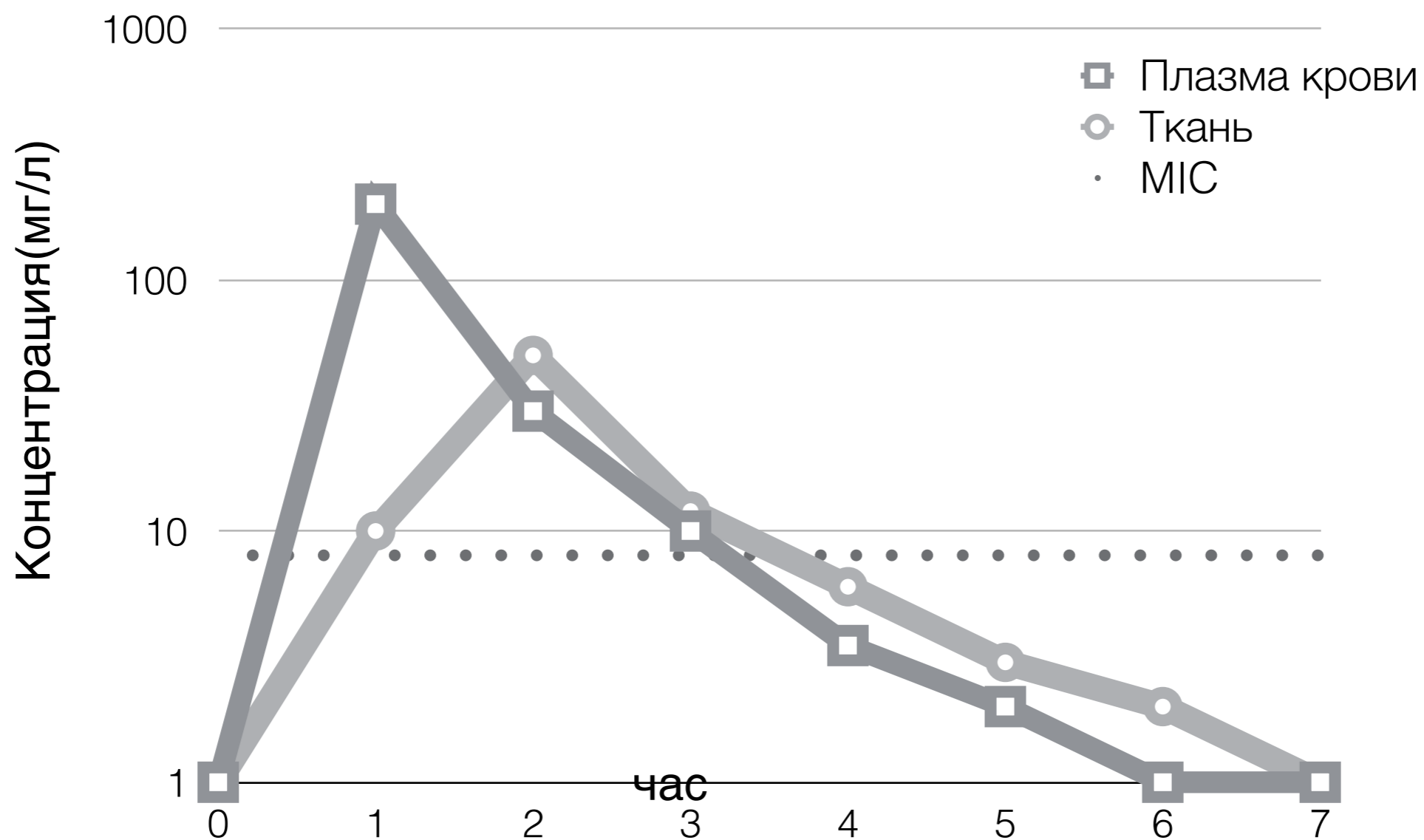
Операция

Возбудитель

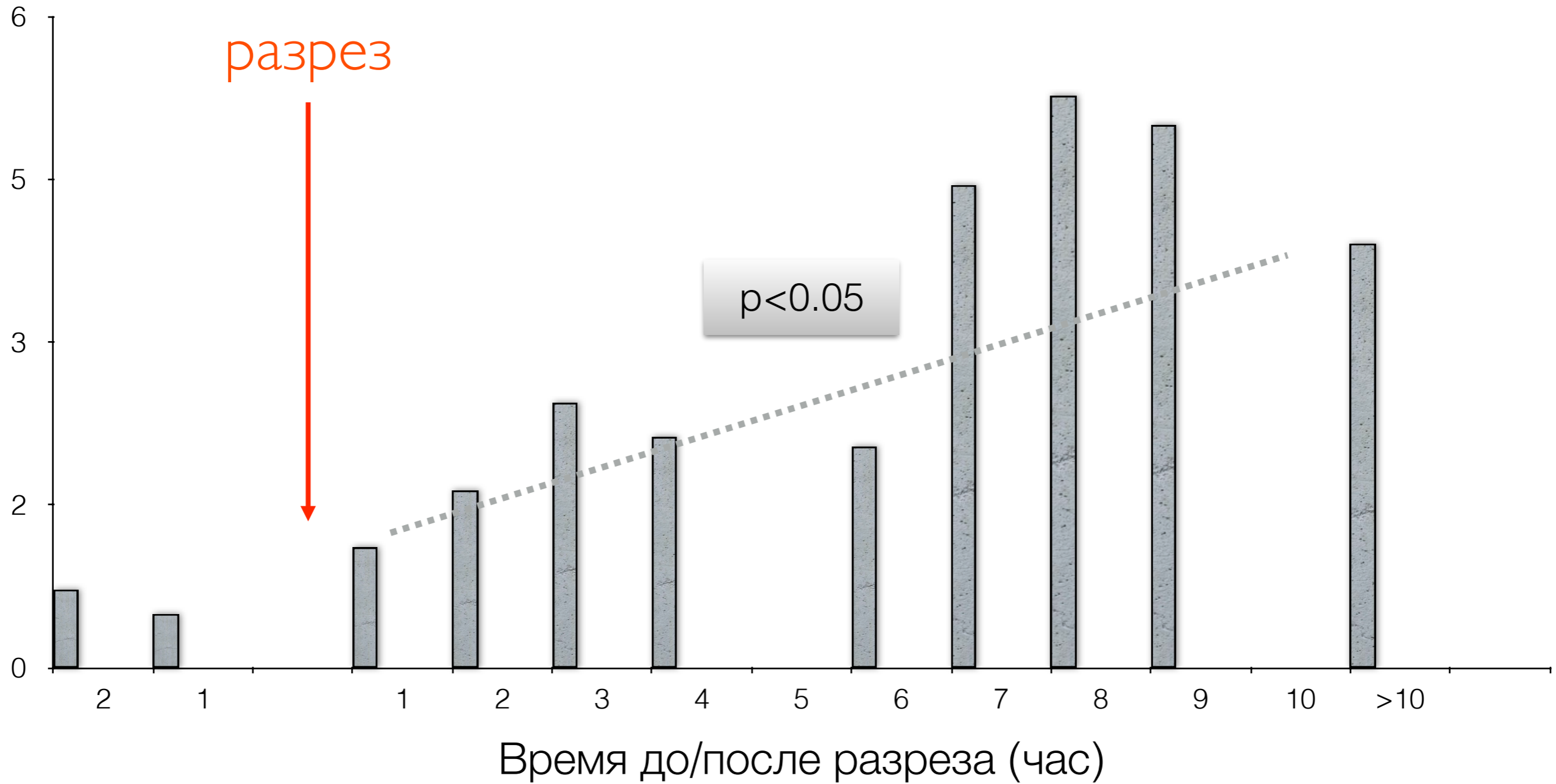
Кесарево сечение

S. aureus, S. epidermidis

Концентрация в сыворотке и тканевой жидкости после инфузии 2 г Цефокситина



Частота ИОХВ в зависимости от времени назначения антибиотикопрофилактики



Продолжительность периоперационной антибиотикопрофилактики

	n	Частота ИОХВ
однократно	170	23(13,5%)
каждые 8 ч	175	21 (12,0%)

Antibiotic Prophylaxis in Obstetric Procedures

No. 247, September 2010

Recommendations

1. All women undergoing elective or emergency Caesarean section should receive antibiotic prophylaxis. (I-A)
2. The choice of antibiotic for Caesarean section should be a single dose of a first-generation cephalosporin. If the patient has a penicillin allergy, clindamycin or erythromycin can be used. (I-A)
3. The timing of prophylactic antibiotics for Caesarean section should be 15 to 60 minutes prior to skin incision. No additional doses are recommended. (I-A)
4. If an open abdominal procedure is lengthy (> 3 hours) or estimated blood loss is greater than 1500 mL, an additional dose of the prophylactic antibiotic may be given 3 to 4 hours after the initial dose. (III-L)
5. Prophylactic antibiotics may be considered for the reduction of infectious morbidity associated with repair of third and fourth degree perineal injury. (I-B)

Table 3. Prophylactic antibiotic recommendations for obstetrical procedures

Procedure	Antibiotic	Dosage	Level of evidence
Emergency or elective caesarean section (no labour, no rupture of membranes)	Cefazolin IV 15–60 mins prior to skin incision	1–2 g IV	I-A
If penicillin allergic	Clindamycin OR erythromycin	600 mg IV 500 mg IV	
Operative vaginal delivery	None recommended	N/A	II-1C
Manual removal placenta	None recommended	N/A	III-L
Repair third or fourth degree laceration	Cefotetan Cefoxitin	1 g IV 1 g IV	I-B I-B
Postpartum dilatation and curettage	None recommended	N/A	No evidence
Cerclage	None recommended	N/A	II-3C

Операция	Антибиотик	Доза	Уровень доказательств
Плановое или экстренное КС	Цефазолин за 15-60 мин до разреза кожи	1-2 г в/в	I-A
при аллергии на β-лактамы	Клиндамицин или эритромицин	600 мг в/в 500 мг в/в	
Оперативные роды через естественные пути	не рекомендуется		II-1C
Ручное отделение плаценты	не рекомендуется		III
Ушивание разрыва III-IV ст	цефокситин	1 г в/в	I-B
Наложение щипцов/ послеродовое выскабливание	не рекомендуется		II-3C/отсут

Практическая реализация

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
ГЛАВНЫЙ ВРАЧ
ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ № 7

П Р И К А З

№ 124

«О внесении изменений в формулярный
список антибактериальных препаратов»

В целях усиления контроля, целесообразности назначения антибактериальных препаратов, ограничения селекции и распространения в стационаре резистентных штаммов микроорганизмов, улучшения результатов лечения больных,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. **УТВЕРДИТЬ** антимикробную профилактику инфекционных осложнений в хирургии (Приложение № 4; 4.1; 4.2 к настоящему приказу).
2. Зав. аптекой Рыбник Н.А. **ОБЕСПЕЧИТЬ** наличие неснижаемого запас антибактериальных препаратов (приложения № 4; 4.2 к настоящему приказу)
3. Зав. отделения анестезиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии А.В. Бабаянцу **обеспечить** постоянное наличие антибактериальных препаратов в операционных согласно приложения № 4, 4.2 к настоящему приказу.
4. Ответственность за выполнение приказа возложить на заведующих отделением хирургического профиля и родильного дома.
5. Контроль за исполнением данного приказа возложить на клинических фармакологов Т.В. Шахову, М.П. Суворову и заместителей главного врача Д.Н. Проценко, В.Ш. Рамишвили, М.В. Рыбина.
- 8.. Данный приказ довести до сведения медицинского персонала.

Главный врач

В.А. Афанасьев

Приложение 4

Антимикробная профилактика инфекционных осложнений в хирургии

Плановые и экстренные операции

Операции	Препарат	Доза перед операцией
Нейрохирургические	Цефтриаксон	2 гр. в/в
пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка,	Цефазолин	2 гр. в/в
желчевыводящие пути, печень, поджелудочная железа (кроме панкреонекроза)	Цефазолин	2 гр. в/в
Грыжесечение	Цефазолин	2 гр. в/в
Кишечник	Цефазолин + Метронидазол	2 гр. в/в 500 мг. в/в
Аппендэктомия (аппендикс без перфорации)	Цефазолин	2 гр. в/в
Мочевыводящие пути	Пефлоксацин (Абактал)	400 мг. в/в
Сердце и сосуды	Цефазолин	2 гр. в/в
Протезирование тазобедренного сустава, Реконструктивные операции на костях с использованием металлоконструкций	Цефазолин	2 гр. в/в
Ампутация конечностей (при подозрении на клостридиальную инфекцию)	Цефазолин Линкомицин	2 гр. в/в 600 мг. в/в
Трансплантация почки	Пефлоксацин (Абактал)	400 мг. в/в
ПХО раны	Цефазолин	2 гр. в/в
Проникающая травма живота	Цефазолин + Метронидазол	2 гр. в/в 500 мг. в/в
Экстирпация матки	Цефазолин	2 гр. в/в
Аборт	Цефазолин	2 гр. в/в
Кесарево сечение (после пережатия пууповинны)	Амоксициллин/клавуланат	1,2 гр. в/в

Практическая реализация

Приложение 4.1

Антибактериальный препарат вводят внутривенно за 15-30 мин. до операции во время вводного наркоза.
Обязательно отмечать в истории болезни название препарата, путь введения и время.

В большинстве случаев, при отсутствии инфекции продление антимикробной профилактики не допустимо.

При высоком риске инфекционных осложнений возможно продление антимикробной профилактики в послеоперационном периоде до 48-72 часов.
(леч. врач обязан указать в истории болезни показание для продления антимикробной профилактики в послеоперационном периоде)

Продление антимикробной профилактики из-за наличия катетера и дренажа научно не обосновано и экономически не оправдано.

При непереносимости цефалоспоринов вместо Цефазолина вводить линкомицин 300 мг. в/в
Цефтриаксона – пefлоксацин (абактал) 400 мг. в/в

У пациентов моложе 18 лет и при непереносимости фторхинолонов использовать цефтриаксон.

У пациентов с ХПН доза Цефазолина составляет 1 гр. в/м или в/в

Приложение 4.2

В аптеке обеспечить неснижаемый месячный запас антибактериальных препаратов

Амоксиклав – 300 фл.

Абактал – 200 фл.

Цефазолин – 2000 фл.

Цефтриаксон – 150 фл.

В операционных создать 10-ти дневный запас антибактериальных препаратов.

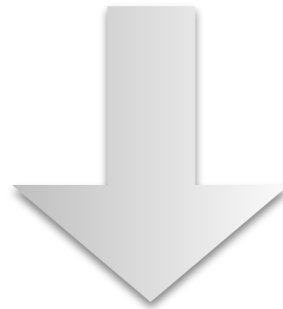
Показания для назначения антимикробных препаратов

- Периоперационная антибиотикопрофилактика
- Внебольничные инфекции
- Нозокомиальные инфекции
- Инфекции, связанные оказанием медицинской помощи

Внебольничные инфекции

Инфекции, вызванные условно-патогенными возбудителями,
манифестировавшие вне стационара

Чувствительность микробов предсказуема (?)



Чёткие протоколы, рекомендации

Внебольничные инфекции

Инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами-возбудителями, манифестировавшие вне стационара

Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам (?)

Человек, врач, родители, рекомендации

Но... Стратификация внебольничной инфекции

Внебольничная инфекция (<48ч от поступления в стационар)

ESBLs -

ESBLs +

Стратификация риска наличия Гр(-) БЛРС-продуцентов и P. aerug/Acinetobacter
(в последние 3 мес - госпитализации, антибиотикотерапия, наличие сопутствующих заболеваний)

1^й тип пациента

нет риска наличия устойчивых форм Гр(-)
возбудителей
эскалационная терапия

2^й тип пациента

риск наличия устойчивых форм Гр(-)
возбудителей (БЛРС-продуценты) без риска
наличия Pseudomonas/Acinetobacter
де-эскалационная терапия

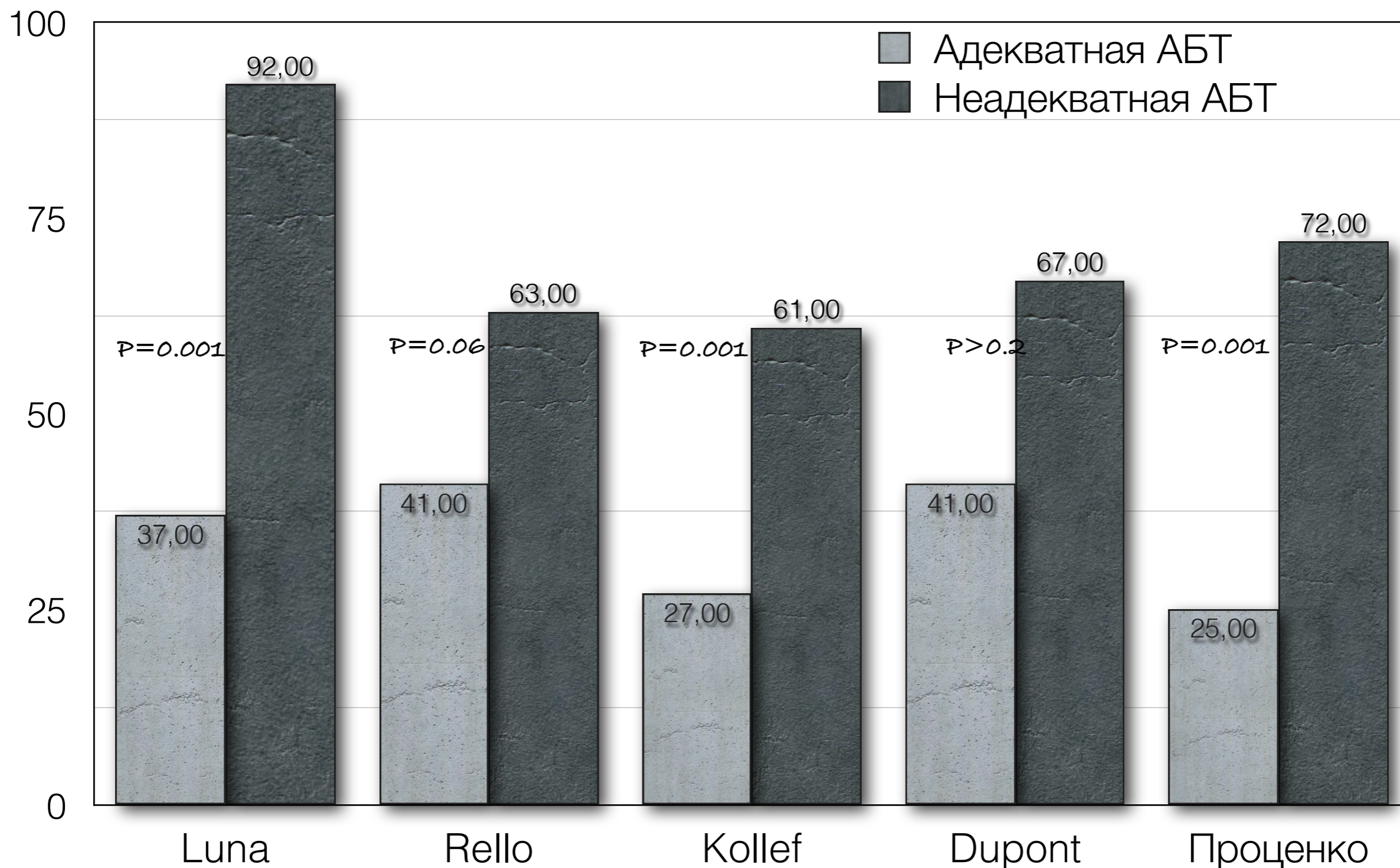
Карбапенемы не назначаются
Фторхинолоны +/- метронидазол
Цефалоспорины III

Эртапенем
Цефоперазон/сульбактам
Пиперациллин/тазобактам
Тигециклин

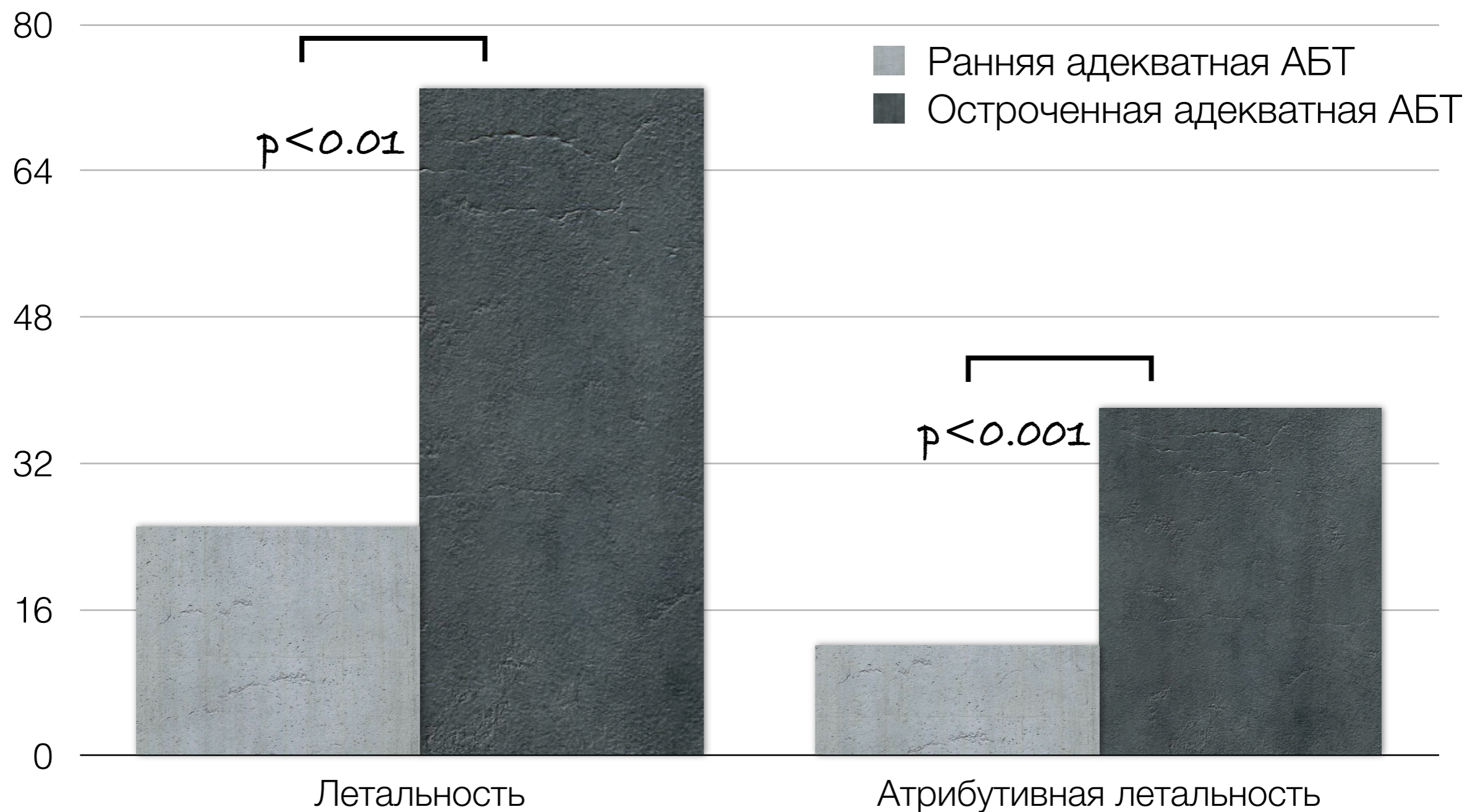
Показания для назначения антимикробных препаратов

- Периоперационная антибиотикопрофилактика
- Внебольничные инфекции
- Нозокомиальные инфекции
- Инфекции, связанные оказанием медицинской помощи

Неадекватная стартовая антибактериальная терапия – независимый фактор неблагоприятно исхода



Ранняя адекватная АБТ снижает летальность пациентов с подозрением на инфекцию



Резистентность к антимикробным препаратам

Резистентность к антибиотикам способствует росту заболеваемости и смертности, приводя к увеличению экономических затрат, и ограничивает наши возможности по терапии инфекций

- Смертность: инфекции, вызванные резистентными штаммами, чаще заканчиваются летальным исходом
- Заболеваемость: увеличение длительности заболевания, вероятности распространения резистентных микроорганизмов в популяции
- Стоимость: увеличение затрат на лечение, необходимость использования новых более дорогих препаратов
- Ограниченные возможности: мало новых препаратов на горизонте

Основы эмпирической антибактериальной терапии

- Локализация очага (нозологическая характеристика)
- Наиболее вероятный возбудитель
- Выбор антибиотиков, эффективность которых установлена в доказательных исследованиях
- Конкретные данные о резистентности микроорганизмов
(локальный микробиологический мониторинг)
- Факторы риска и тяжесть состояния больного

Факторы и условия, определяющие выбор антимикробных средств для лечения инфекций в стационаре

- Высокая активность в отношении микроорганизмов наиболее часто выделяемых из данного локуса инфекции
- Учёт данных о структуре и чувствительности нозокомиальных возбудителей
- Оптимальные фармакодинамические и фармакокинетические свойства антибиотиков
- Минимальная токсичность

Факторы и условия, определяющие выбор антимикробных средств для лечения инфекций в стационаре

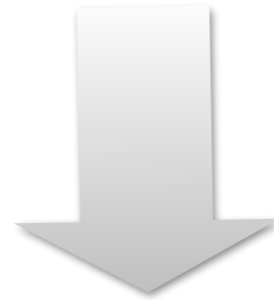
- Данные о предшествующей антибактериальной терапии
- Продолжительность госпитализации
- Оценка эффективности затрат (стоимость/эффективность)
- Минимальный риск индукции резистентности возбудителей

Тактика антибактериальной терапии

- Моно- или комбинированная терапия
- Использование препаратов с оптимальными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами (длительный период полувыведения, пенетрация в ткани «интереса»)
- Дозирование антибиотиков с учётом органной дисфункции у больных
- Своевременная ступенчатая терапия
(парентеральный → пероральный путь введения)

Грамотрицательные ”проблемные” возбудители

Продуценты плазмидных БЛРС
(*Klebsiella* spp., *E. coli*, *P. mirabilis*)



при резистентности лишь к одному из
цефалоспоринов эффективны:

Карбапенемы
защищенные беталактамы

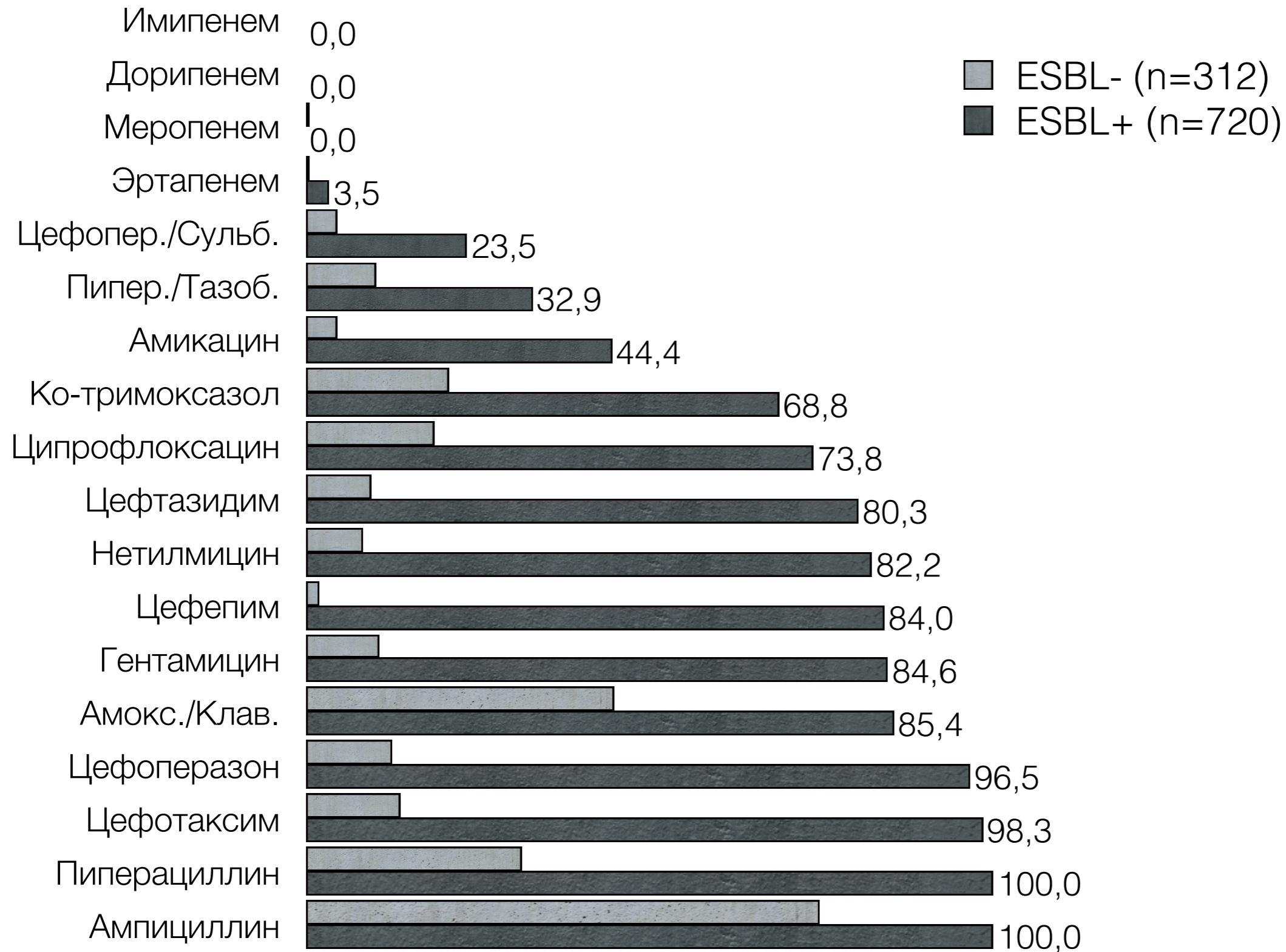
Распространенность β -лактамаз расширенного спектра (ESBL)

Страна	Klebsiella spp., продуцент ESBL (%)
Германия	9
Голландия	16
Италия	17
Бельгия	31
Португалия	49
Турция	59
Россия*	68

Частота выделения (в %) БЛРС-продуцирующих энтеробактерий в стационарах РФ



УСТОЙЧИВОСТЬ* ESBL+ И ESBL-ШТАММОВ К РАЗЛИЧНЫМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ



Грамотрицательные “проблемные” возбудители

Металобеталактамазы



Полимиксин (отсутствует в/в форма)

Тигациклин (не показан при НПивл, предостережения FDA)



critical care Alert

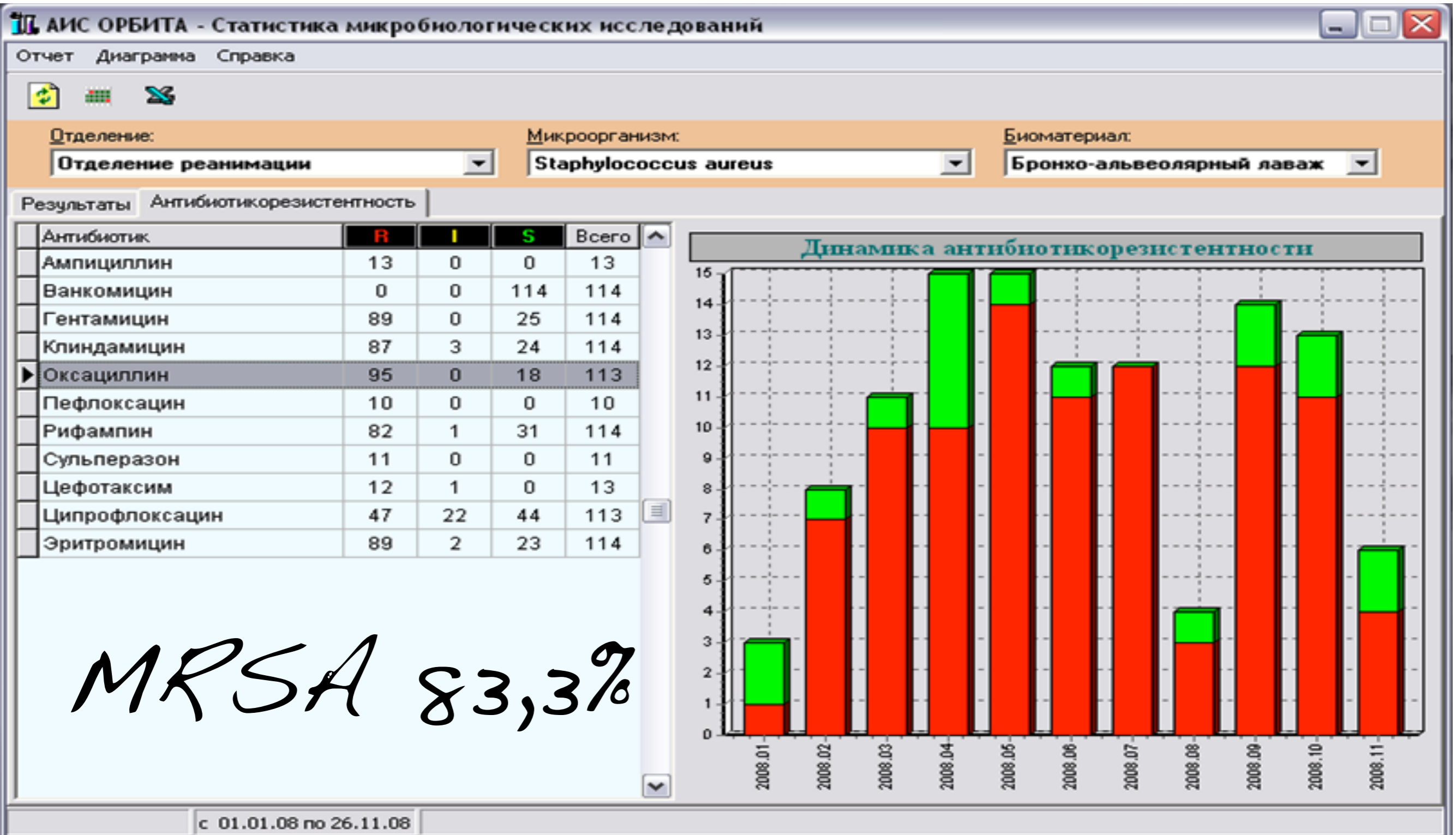
A new analysis by the FDA has shown an increased risk of death when intravenous tigecycline is used for FDA-approved and non-approved uses. As a result, the FDA has approved a new Boxed Warning about this risk and updated the Warnings and Precautions and the Adverse Reactions sections.

Аксиома

Микробиологический мониторинг – один из определяющих факторов
адекватности стартовой антимикробной терапии

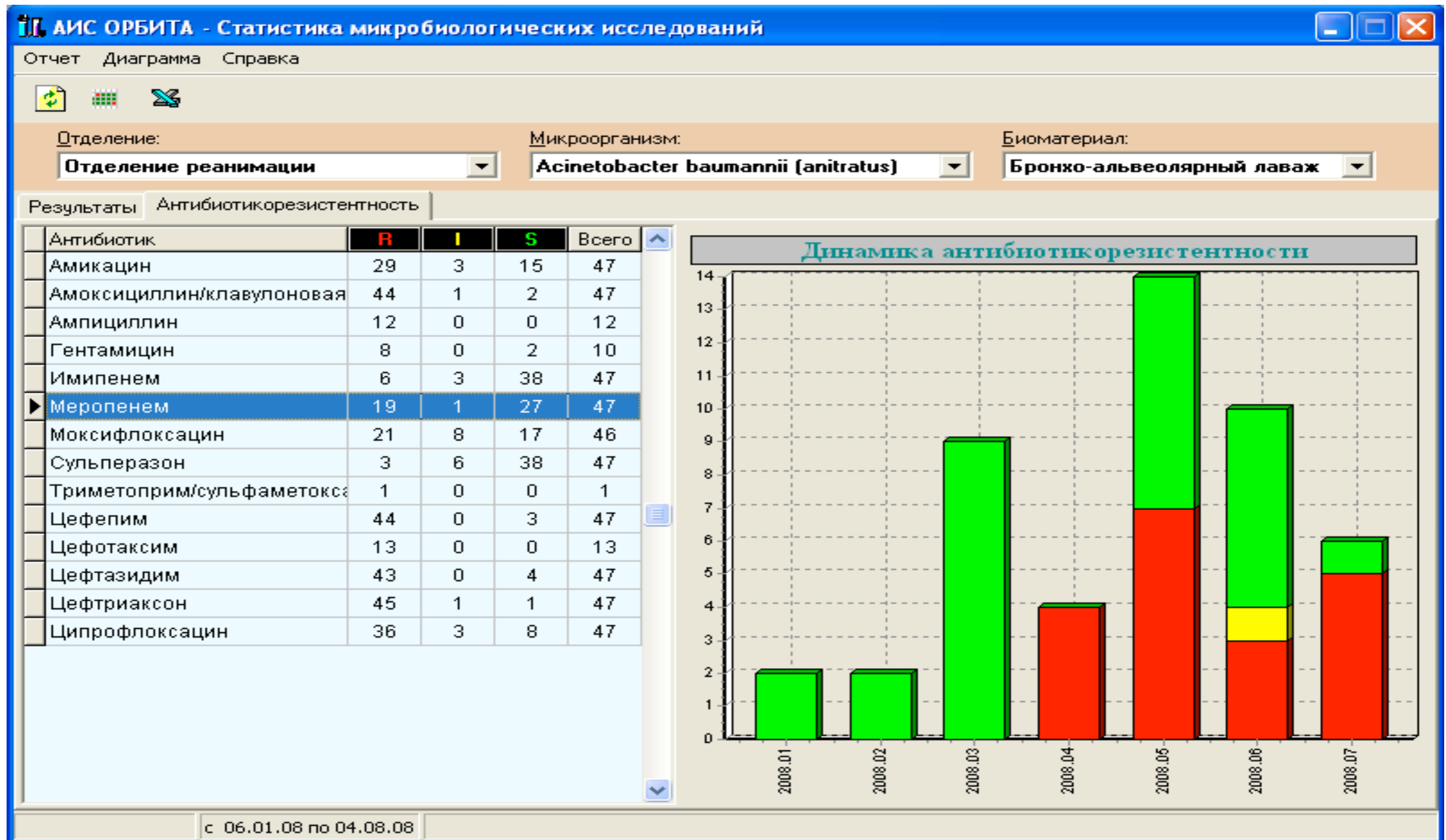
"Проблемные" возбудители - MRSA

Данные локального мониторинга



"Проблемные" возбудители

Данные локального мониторинга



Максимальный принцип стартовой эмпирической терапии

Жизнеспасающая стратегия

Рекомендуемые режимы терапии тяжелой госпитальной инфекции:

Меропенем

Имипенем

Эртапенем (при отсутствии риска *P.aeruginosa*)

Цефоперазон/сульбактам

Тигациклин (при отсутствии риска *P.aeruginosa*)

2-й этап: + ванкомицин или

линезолид (в случае ОПН)

Риск грибов: + эхинокандины/флуконазол

Бренд или генерик?

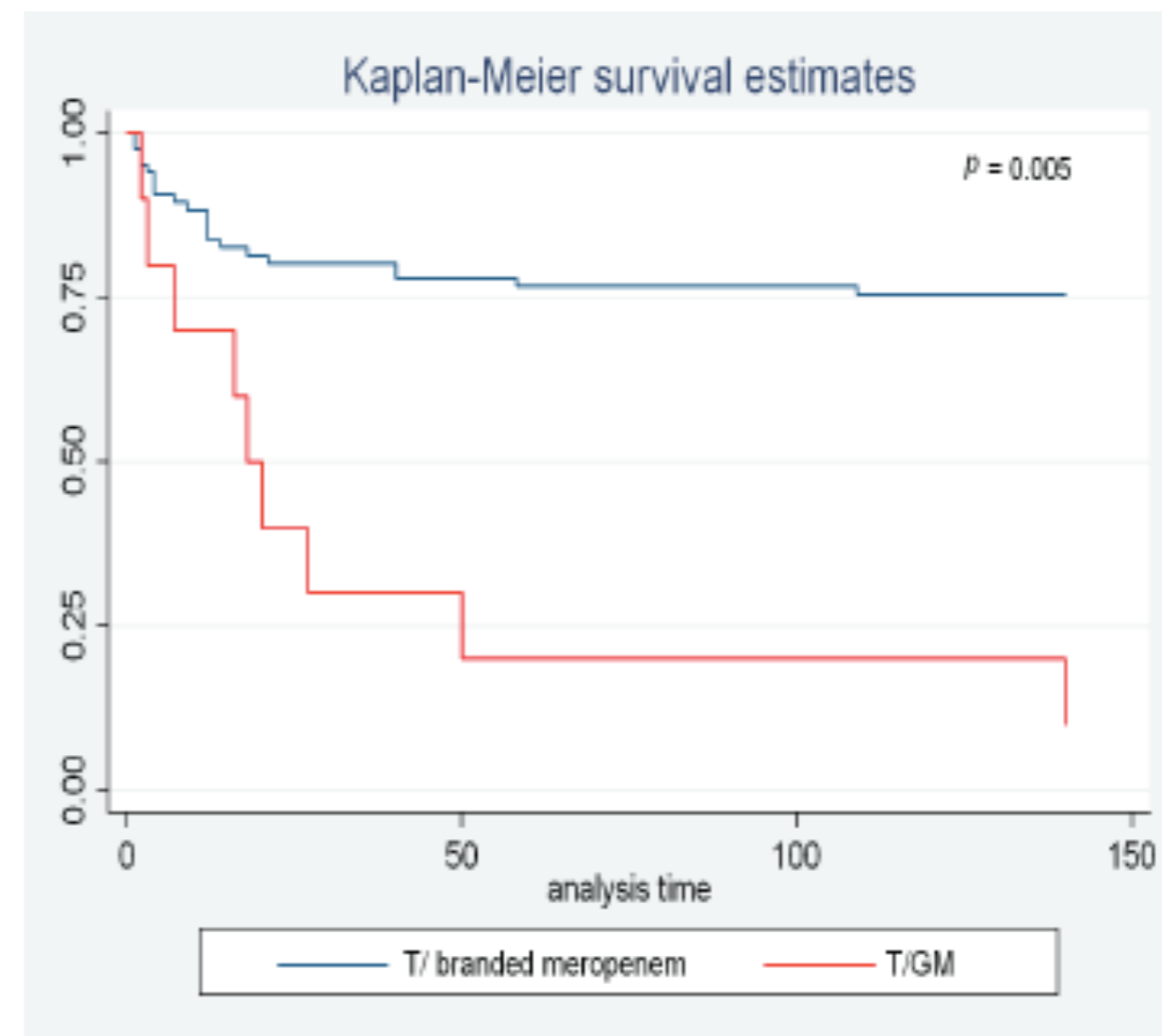


Брэндсы или дженерики?

Клиническое значение

- Многоцентровое исследование (8 ОРИТ 4 городов Колумбии)
- 199 больных с НИ, вызванной *Ps. Aeruginosa*
- У 49% использование меропенема
- Сравнение летальности на перевода из ОРИТ (оригинальный vs. генерический)

Использование генерического препарата ухудшает результаты лечения



Реалии или “Что делать?”

Разработка и внедрение программы
«СКАТ»



Стратегия использования АМП

- Очаг инфекции
- Факторы риска инфицирования резистентными штаммами
- Микробиологический «пейзаж»
- Эскалация, Де-эскалация или Максимальная АБТ

Кто определяет стратегию?

- Лечащий врач
- Заведующий отделением
- Клинический фармаколог
- Врач-эпидемиолог
- Врач-микробиолог

Кто определяет стратегию?

«Основам Законодательства РФ об охране здоровья граждан», лечащим врачом у конкретного больного в сфере своей специальности и несет личную юридическую ответственность за все действия, которые, согласно существующим нормативным документами входят в его компетенцию и обязанности. При совместной работе с различными медицинскими специалистами, каждый отвечает юридически только за свои действия или бездействия.

Юридические взаимоотношения работающих вместе представителей самостоятельных медицинских специальностей не допускают преимуществ одного перед другим в сфере их специальности, дачи указаний и выполнения действий в области, относящейся к компетенции другого специалиста, не смотря на возможные различия в их служебном положении.

Команда



Автоматизация процесса

- ConsultantPlus
- OrbStat
- АРМ Анестезиолога
- Баклаборатория
- Бакпрофиль
- КИС Орбита
- ПО ГКБ 7

Скриншот интерфейса лабораторной информационной системы (ЛИС). В таблице отображены результаты анализов:

№№	Дата	Пациент	Имя/Фамилия	№	Имя/Фамилия	№	Имя/Фамилия	№	Имя/Фамилия
11	11.04.11	Савин	Геннадий Васильевич	11	Савин	Геннадий Васильевич	11	Савин	Геннадий Васильевич
12	11.04.11	Савин	Геннадий Васильевич	12	Савин	Геннадий Васильевич	12	Савин	Геннадий Васильевич
13	11.04.11	Савин	Геннадий Васильевич	13	Савин	Геннадий Васильевич	13	Савин	Геннадий Васильевич
14	11.04.11	Савин	Геннадий Васильевич	14	Савин	Геннадий Васильевич	14	Савин	Геннадий Васильевич
15	11.04.11	Савин	Геннадий Васильевич	15	Савин	Геннадий Васильевич	15	Савин	Геннадий Васильевич
16	11.04.11	Савин	Геннадий Васильевич	16	Савин	Геннадий Васильевич	16	Савин	Геннадий Васильевич
17	11.04.11	Савин	Геннадий Васильевич	17	Савин	Геннадий Васильевич	17	Савин	Геннадий Васильевич
18	11.04.11	Савин	Геннадий Васильевич	18	Савин	Геннадий Васильевич	18	Савин	Геннадий Васильевич
19	11.04.11	Савин	Геннадий Васильевич	19	Савин	Геннадий Васильевич	19	Савин	Геннадий Васильевич
20	11.04.11	Савин	Геннадий Васильевич	20	Савин	Геннадий Васильевич	20	Савин	Геннадий Васильевич

Заявка на микробиологическое исследование

Савин Геннадий Васильевич, 52 лет, м/б 16878

Палата (бокс):

Биоматериал взят: 11.04.2011 07:12

- Аспират
- Биопсия
- Кровь
- Катетер
- Катетер центральной вены
- Мокрота
- Моча
- Моча катетером
- Спинальная жидкость
- Трахеальный аспират

Полный глоток

Описание:

Метка:

Примечания:

OK Отмена

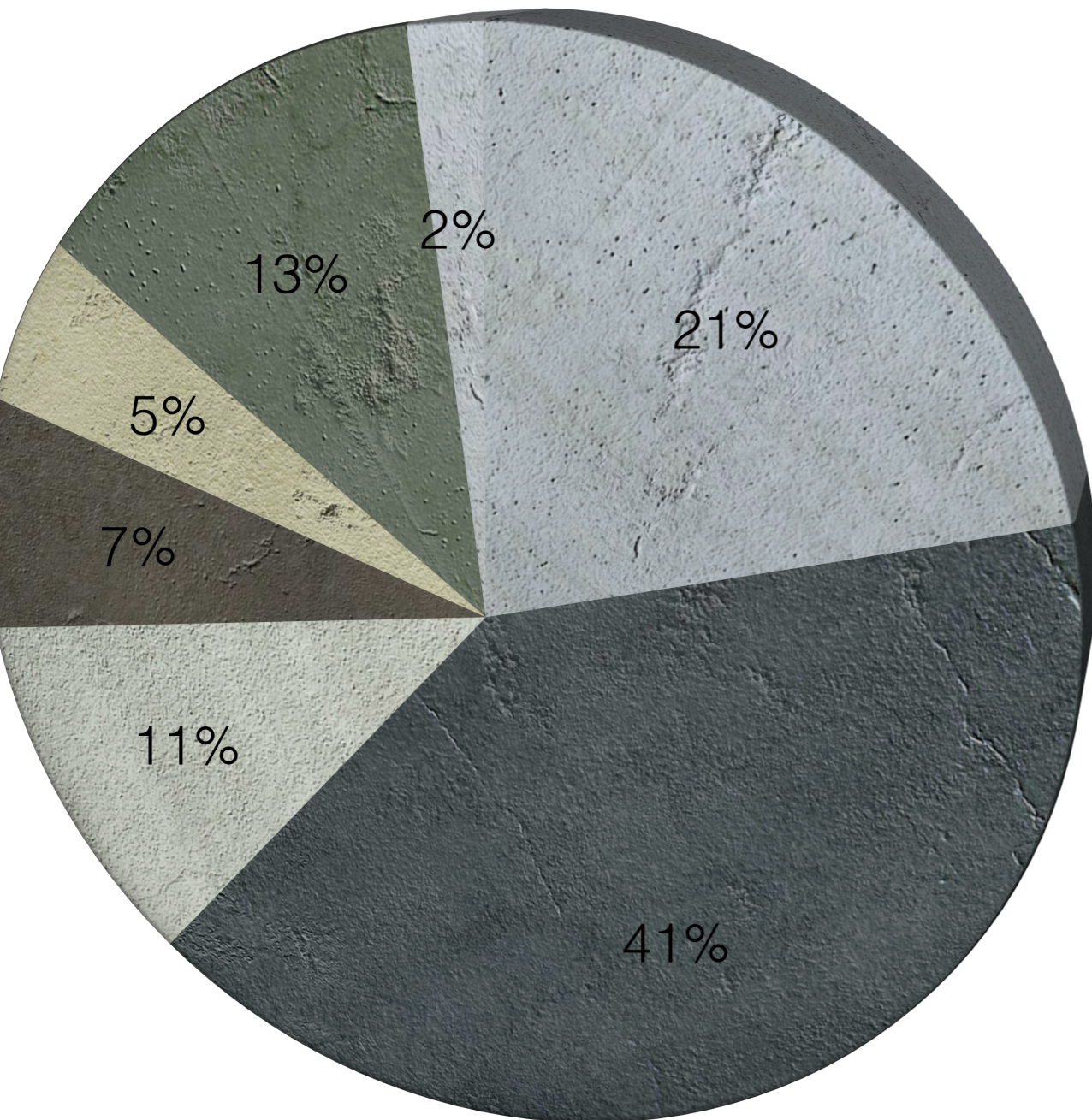
Микроорганизм	КОЕ
Klebsiella pneumoniae	

Имипенем
Меропенем
Сульперазон
Эртапенем

Савин Геннадий Васильевич, 11.04.2011 07:12

Определение нозологической структуры ГСО

Зав. отделением, зам. главного врача по медицинской части

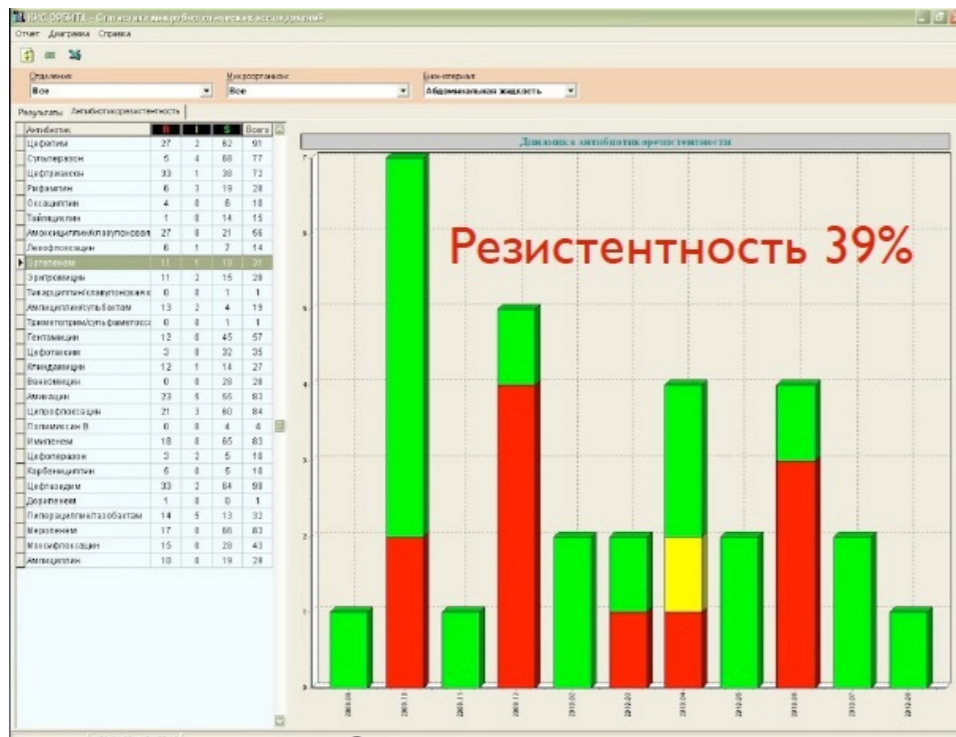


- Нозокомиальная пневмония (без ИВЛ)
- НП ивл
- Интраабдоминальная инфекция
- Ангиогенная инфекция
- Послеоперационные раневые инфекционные ос
- Инфекция мочевыводящих путей
- Послеродовый метроэндометрит

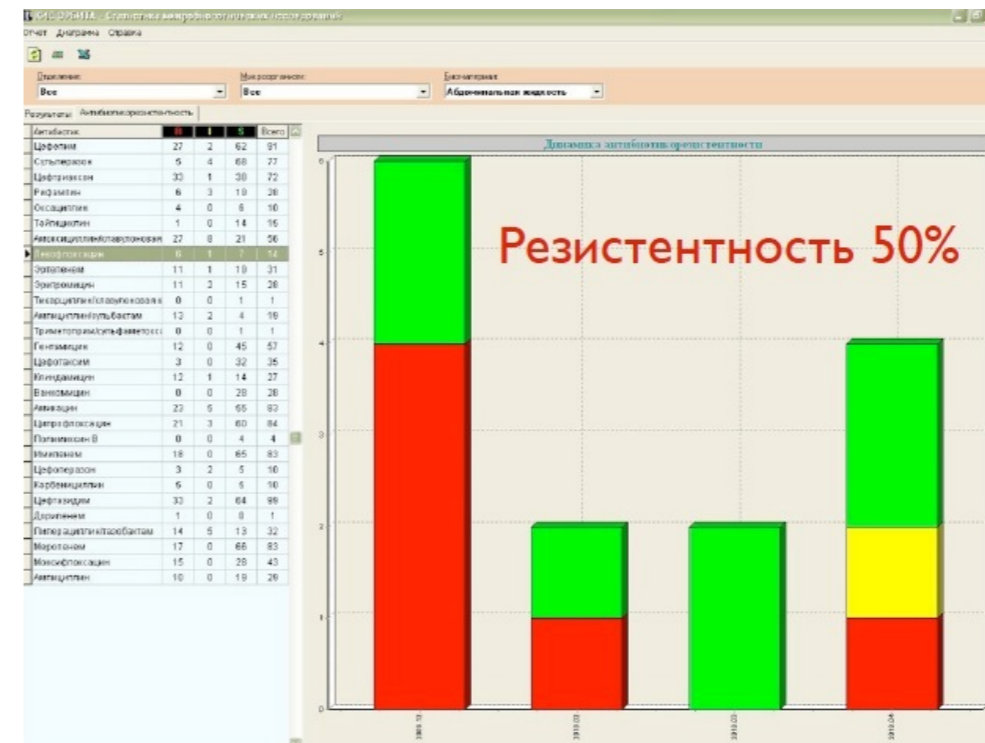
Определение микробиологической структуры конкретного ГСО

- Лечащий врач
- Врач-микробиолог
- Зав. отделением
- Клинический фармаколог

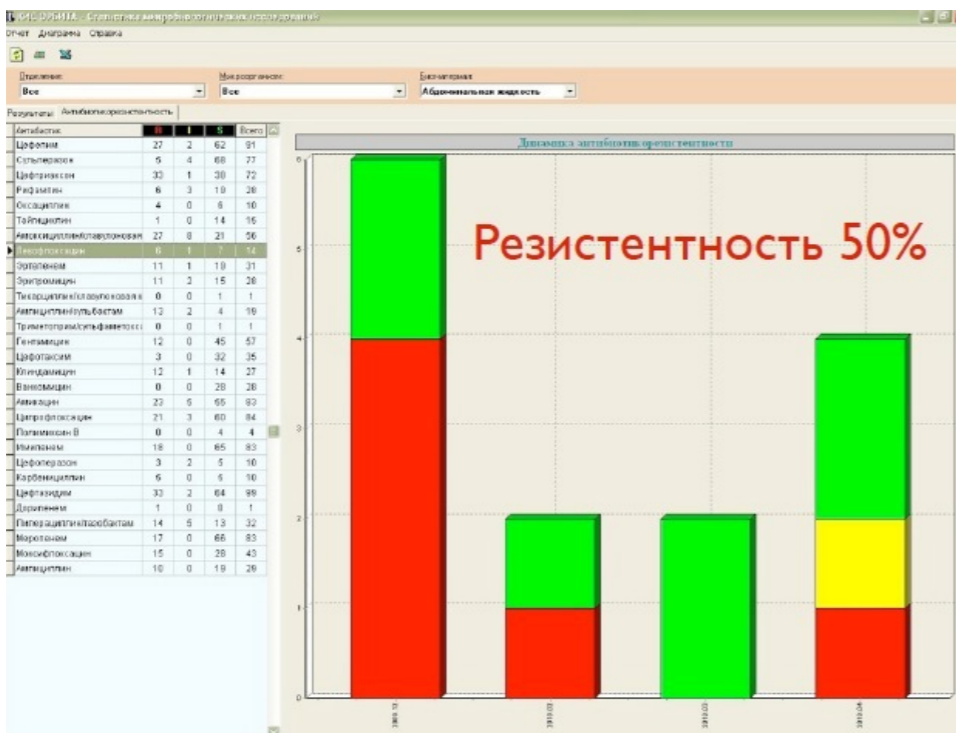
Определение чувствительности возбудителей послеоперационного перитонита



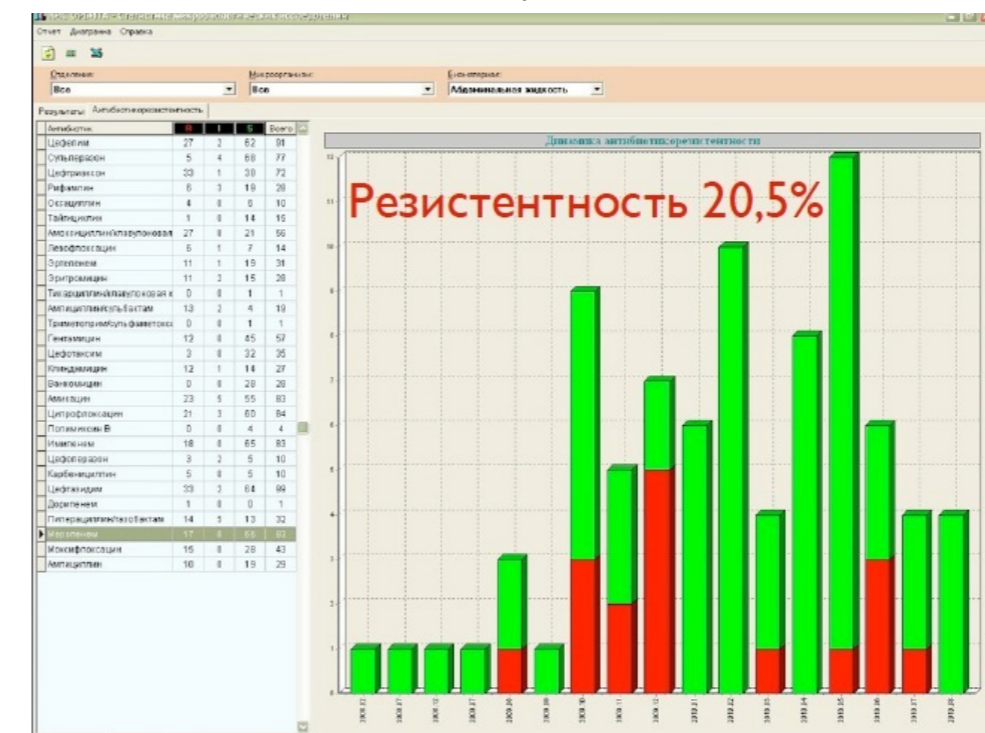
Эртапенем



Левифлоксацин



Амициллин/сульбактам



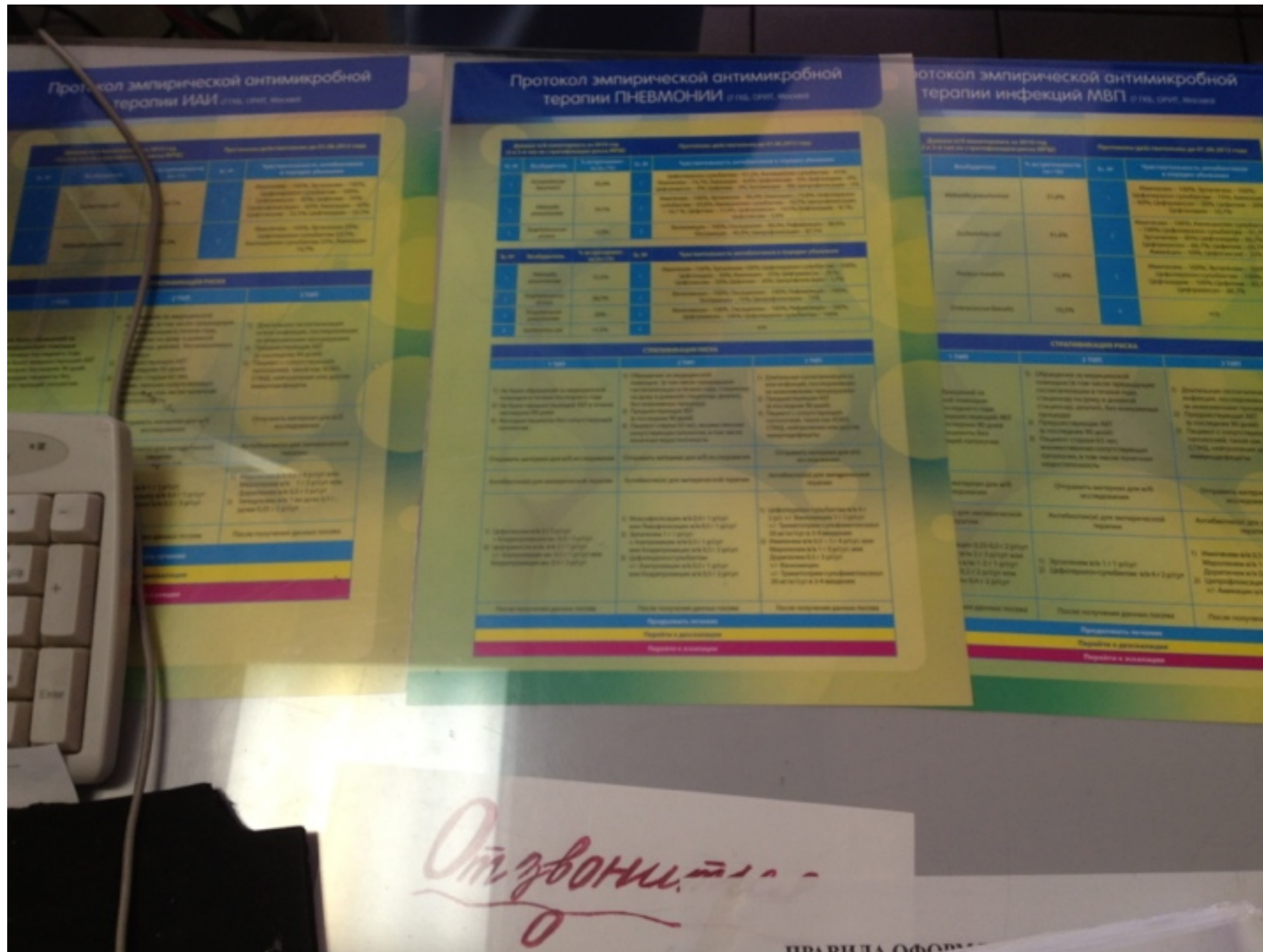
Имипенем/циластатин

Выявление факторов риска инфицирования резистентными штаммами

Лечащий врач

- АБТ в предшествующие 90 дней
- НП, развившаяся через пять и более суток от момента госпитализации
- Высокая распространённость антимикробной резистентности у основных возбудителей в конкретных отделениях стационаров;
- Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)
- Госпитализация в течение двух и более дней в предшествующие 90 дней
- Пребывание в домах престарелых, инвалидов и т.п.
- Программный гемодиализ в течение предшествующих 30 дней
- Наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителями
- Наличие иммунодефицитного состояния и / или иммуносупрессивная терапия

Теория в пракактику



NB! Выделение IV типа пациентов

- III тип пациентов
- Сохраняющаяся лихорадка несмотря на адекватную АБТ и санацию очага инфекции
- Тяжелый сепсис/септический шок
- Факторы риска грибковой суперинфекции (гемодиализ, TRN, иммуносупрессия, абдоминальный сепсис)

Клинические преимущества

- Снижение длительности лечения в ОРИТ и атрибутивной летальности

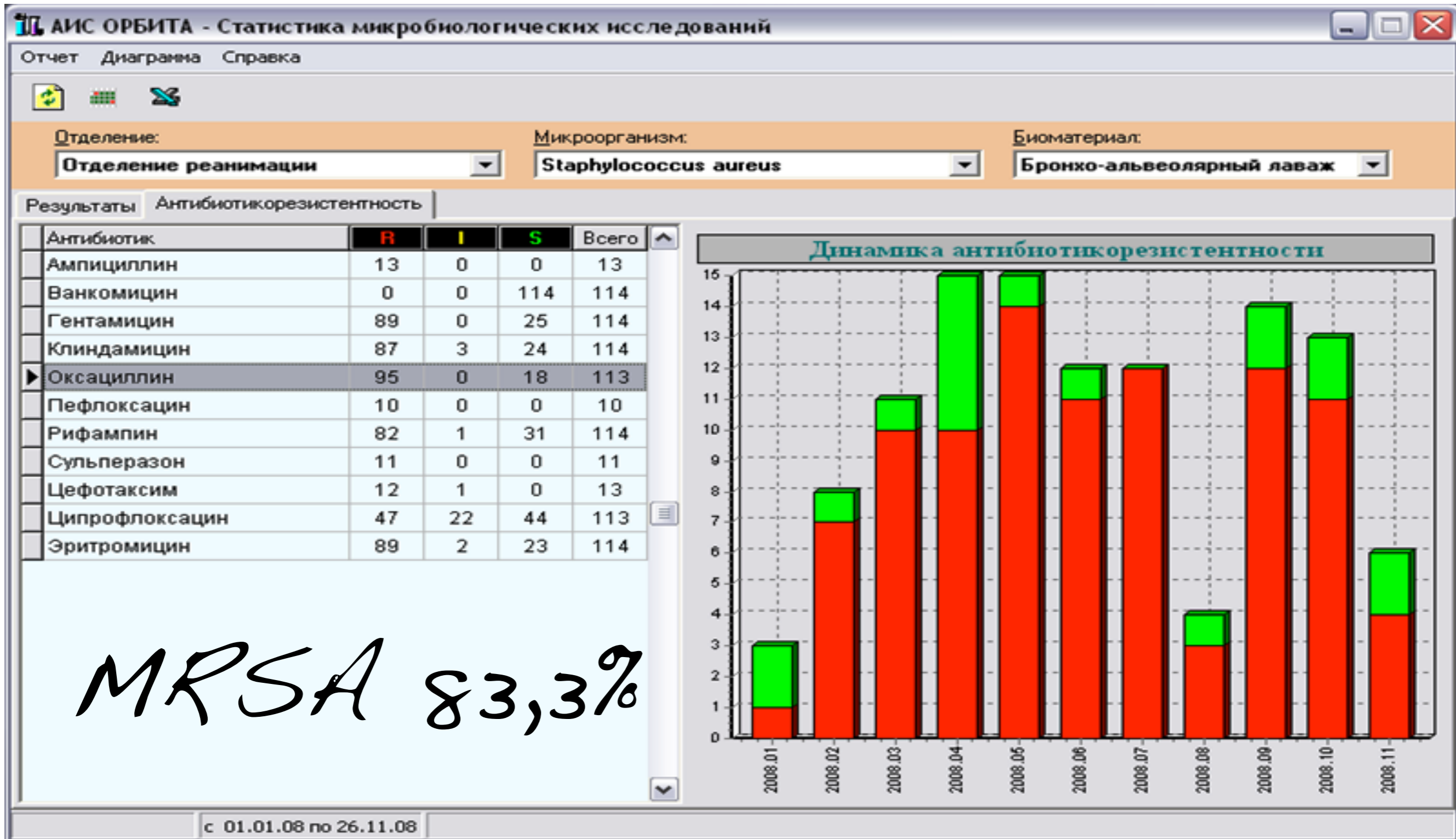
Dr. Destache, Creighton University in Omaha, Neb. ICAAC 2011, Chicago

- Мультирезистентные возбудители не такие «смертельные», как мы думаем

*Dr. Laura Horst Rosenberger, University of Virginia, Charlottesville.
2011 Annual Clinical Congress of the American College of Surgeons, in San Francisco*

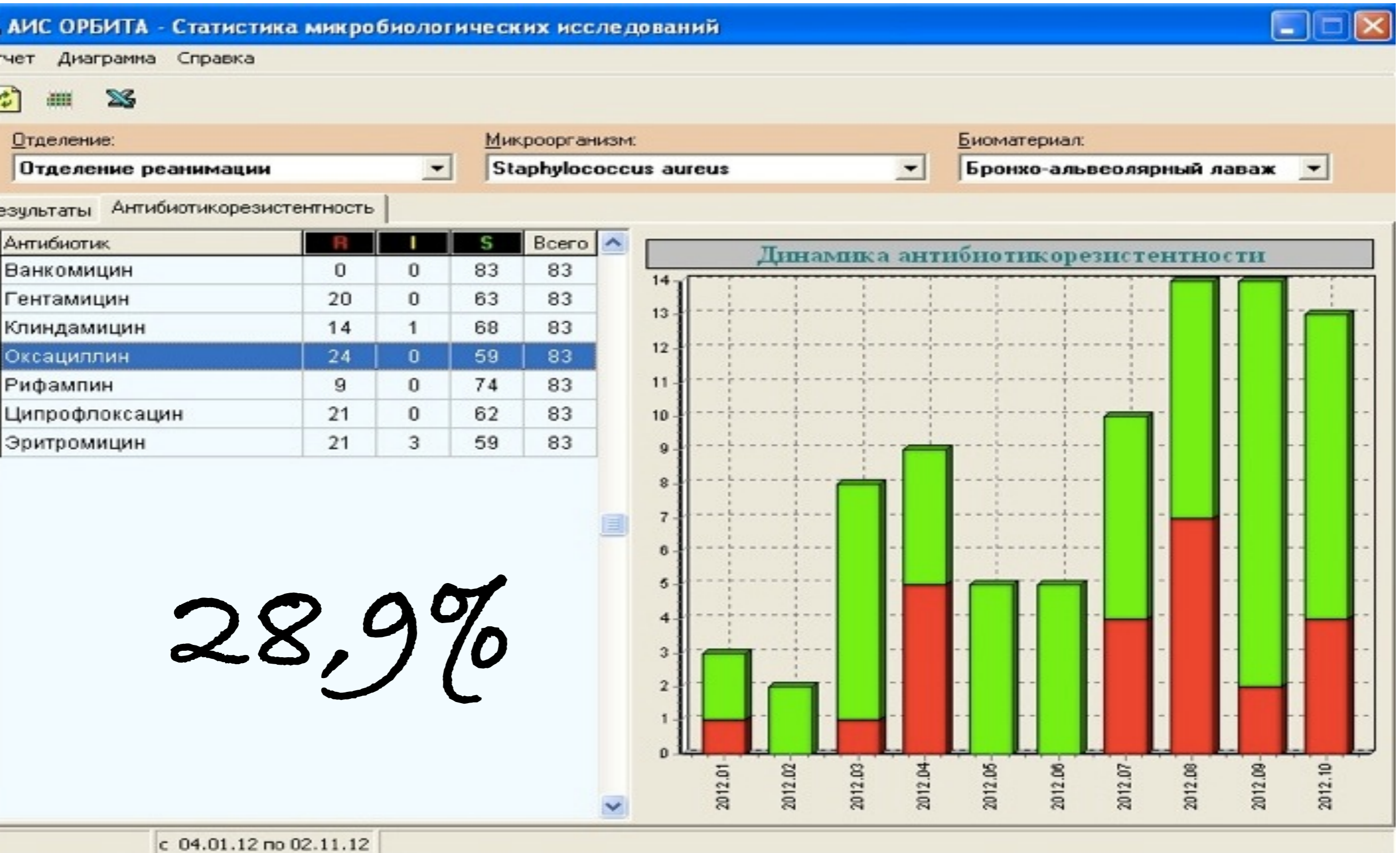
"Проблемные" возбудители - MRSA

Данные локального мониторинга



"Проблемные" возбудители - MRSA

Данные локального мониторинга



Take home message
или Личная просьба

Карбапенемы имеют достаточную антианаэробную активность - не
комбинируйте их с метронидазолом



Беда не в том, что они не видят решения, в том что они не видят проблемы

Gilbert Keith Chesterton; 1874—1936