



МОСКВА 19–20 МАЯ 2016 ГОДА

I МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ
«Междисциплинарный подход
в анестезиологии и реаниматологии»



Оптимизация антибиотикотерапии: роль биомаркеров

Д.А. Попов

20 мая 2016 г.

Проблема инфекции в ОРИТ

| Исследование | Объем | Частота |
|----------------------------|--------------------------------|----------------|
| SOAP, 2002 ¹ | 198 ОРИТ, 24 страны, 3147 ИРК | 37,4% |
| ЕPIC II, 2007 ² | 1265 ОРИТ, 76 стран, 14414 ИРК | 51% |
| РИОРИТА, 2009 ³ | 62 ОРИТ 29 городов РФ, 250 ИРК | 34,1% |

¹ Vincent JL et al. Crit Care Med. 2006;34:344–353

² Vincent JL et al, JAMA. 2009;302:2323–2329

³ В.А. Руднов с соавт. КМАХ. 2011;4:294-304

«Проблемные» микроорганизмы

- Энтеробактерии – продуценты БЛРС
 - Энтеробактерии – продуценты карбапенемаз
 - Полирезистентные грамотрицательные
неферментирующие бактерии
 - Метициллинрезистентные стафилококки
 - Ванкомицинрезистентные энтерококки
 - *Clostridium difficile*
 - Дрожжеподобные грибы, резистентные к
флуконазолу
-

Ведущие причины роста и распространения резистентности

- **Неоправданное широкое назначение АМП**
 - **Недостаточный или избыточный курс лечения**
 - **Неправильный режим дозирования**
 - **Дефекты инфекционного контроля**
 - **Некачественные дженерики**
 - **Применение антибиотиков в сельском хозяйстве**
 - **Активная миграция населения**
-

Медицинские и социальные последствия тяжелых инфекций и сепсиса

- Высокая смертность, особенно при запоздалых диагностике и лечении
- Снижение качества и продолжительности жизни выживших пациентов
- Риск селекции и распространения резистентных штаммов
- Существенные экономические издержки на всех этапах лечения и реабилитации

Ранняя диагностика имеет решающее значение для эффективного лечения тяжелых инфекций и сепсиса

Ключевые вопросы антибиотикотерапии, на которые не всегда есть четкий ответ

- Нуждается ли пациент в назначении АБ?
 - Какой препарат назначить?
 - Когда начинать терапию?
 - Эффективно ли лечение?
 - Когда можно отменить АБ?
-

Системное воспаление и сепсис

Синдром системной воспалительной реакции (ССВР):

- Тахикардия
- Тахипноэ
- Гипер/гипотермия
- Лейкоцитоз/лейкопения

Должно быть 2 или более из 4

- Сепсис = системное воспаление (ССВР, SIRS) + очаг инфекции
- Тяжелый сепсис = сепсис + недостаточность двух и более органов
- Септический шок = рефрактерная гипотензия на фоне тяжелого сепсиса

Dear SIRS, I'm
sorry to say that I
don't like you...



Новая концепция сепсиса

SEPSIS DEFINITION

LIFE-THREATENING ORGAN DYSFUNCTION



CAUSED BY



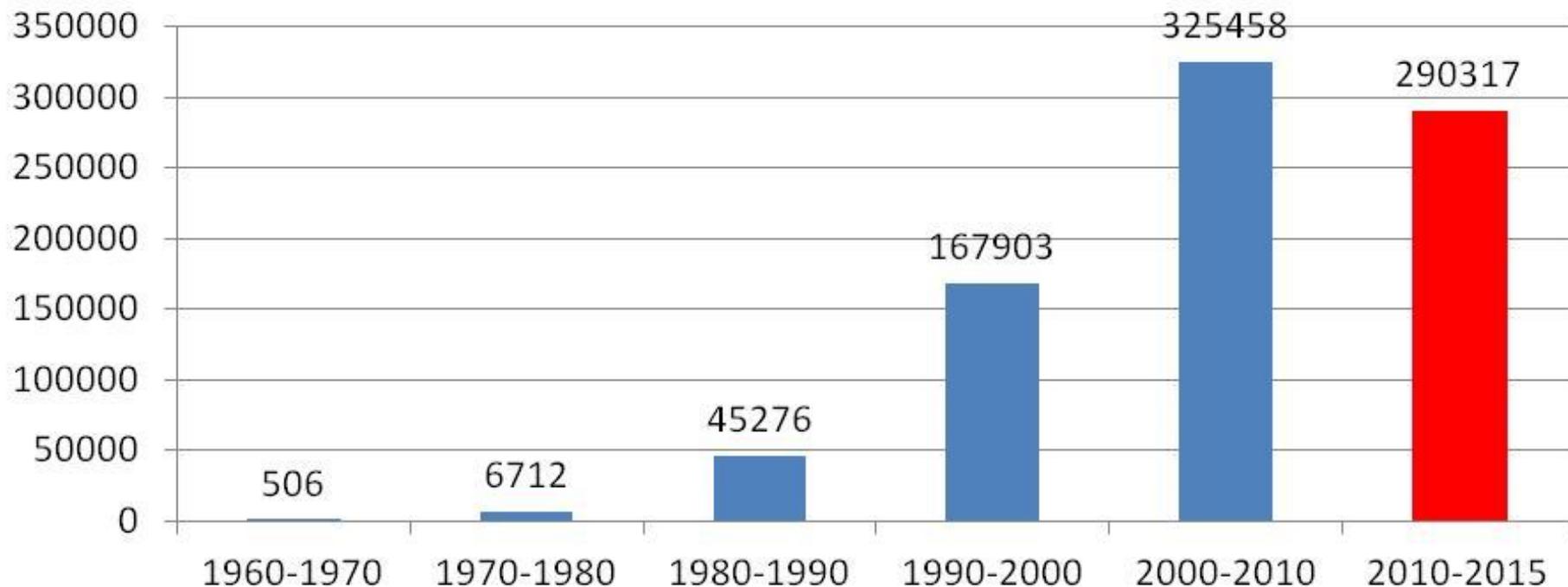
DYSREGULATED HOST RESPONSE TO INFECTION

ЧТО ТАКОЕ БИОМАРКЕР?

... биохимический показатель, который может быть использован для:

- **диагностики**
- **дифференциальной диагностики**
- **мониторинга**
- **определения прогноза**

Pubmed.com – биомаркеры



RESEARCH

Open Access

Sepsis biomarkers: a review

Charalampos Pierrakos, Jean-Louis Vincent*

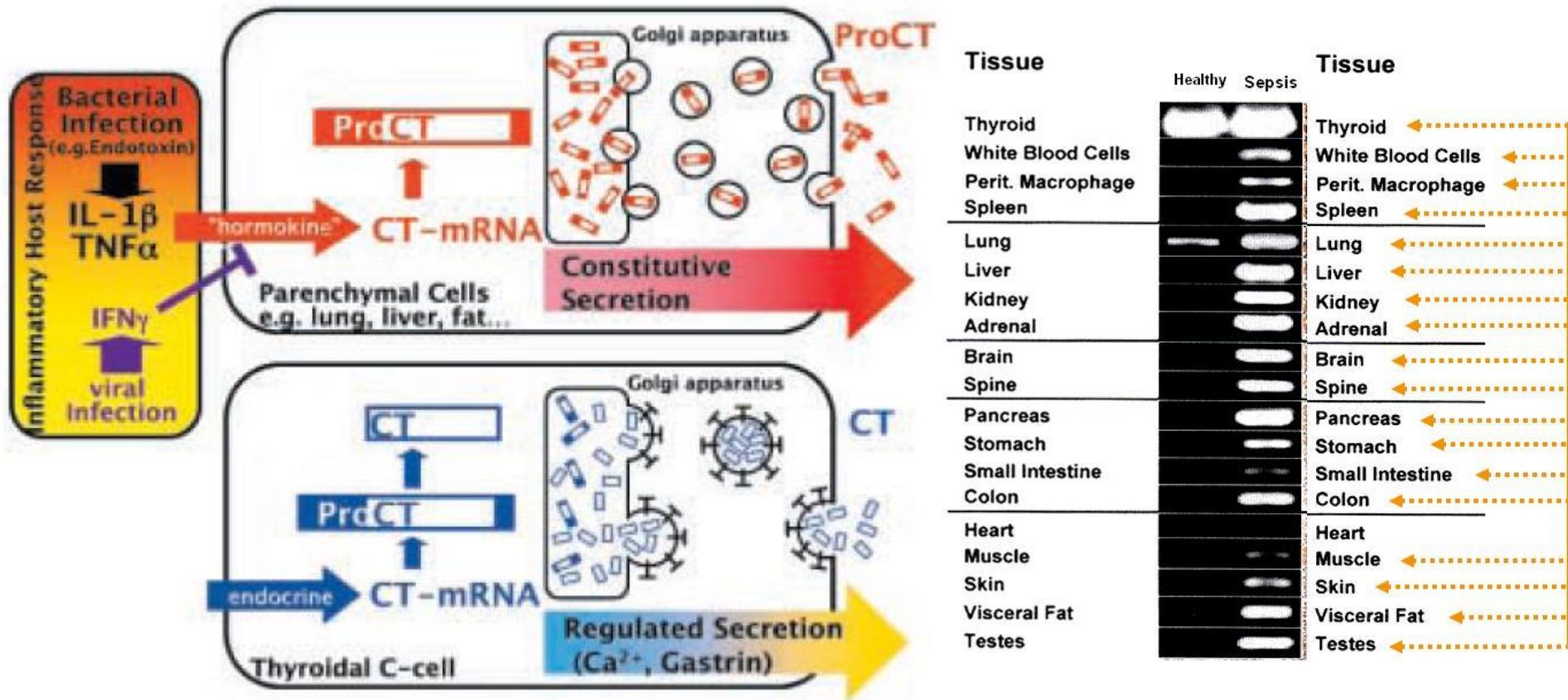
Прокальцитонин, Интерлейкин-6, Интерлейкин-8, LBP, Пресепсин, Лейкоцитоз, С – реактивный белок, Эндотоксин, Неоптерин, Глюканы, Маннан, Бактериальная ДНК, Бактериальный липопропротеин, Интерлейкины, Фактор некроза опухолей, Лептины, Макрофагальный интерстициальный фактор, HMG-1, Альфа 1-антитрипсин, Преальбумин, Фибриноген, Оксид азота, Церамид, Эластаза, Миелопероксидаза, Лактоферрин, Тропонин I, Жирные кислоты, Пероксид водорода, Конъюгированные диены, Продукты деградации фибриногена, Фактор фон Виллебранда, Д-димеры, Тромбомодулин, Фибринопептид А, Ингибитор тканевого плазменогена-1, ТАТ Комплекс, Протеин С, Кортизол, sTREM-1, Эндокан...

Критерии идеального биомаркера - SMART

- S – specific and sensitive – чувствительный и специфичный
 - M – measurable – легко измеряемый
 - A – available and affordable – доступный
 - R – responsive and reproducible – воспроизводимый
 - T – timely – требующий немного времени для получения результата
-

Прокальцитонин

Прокальцитонин (ПКТ) - высокоспецифичный маркер бактериальной инфекции

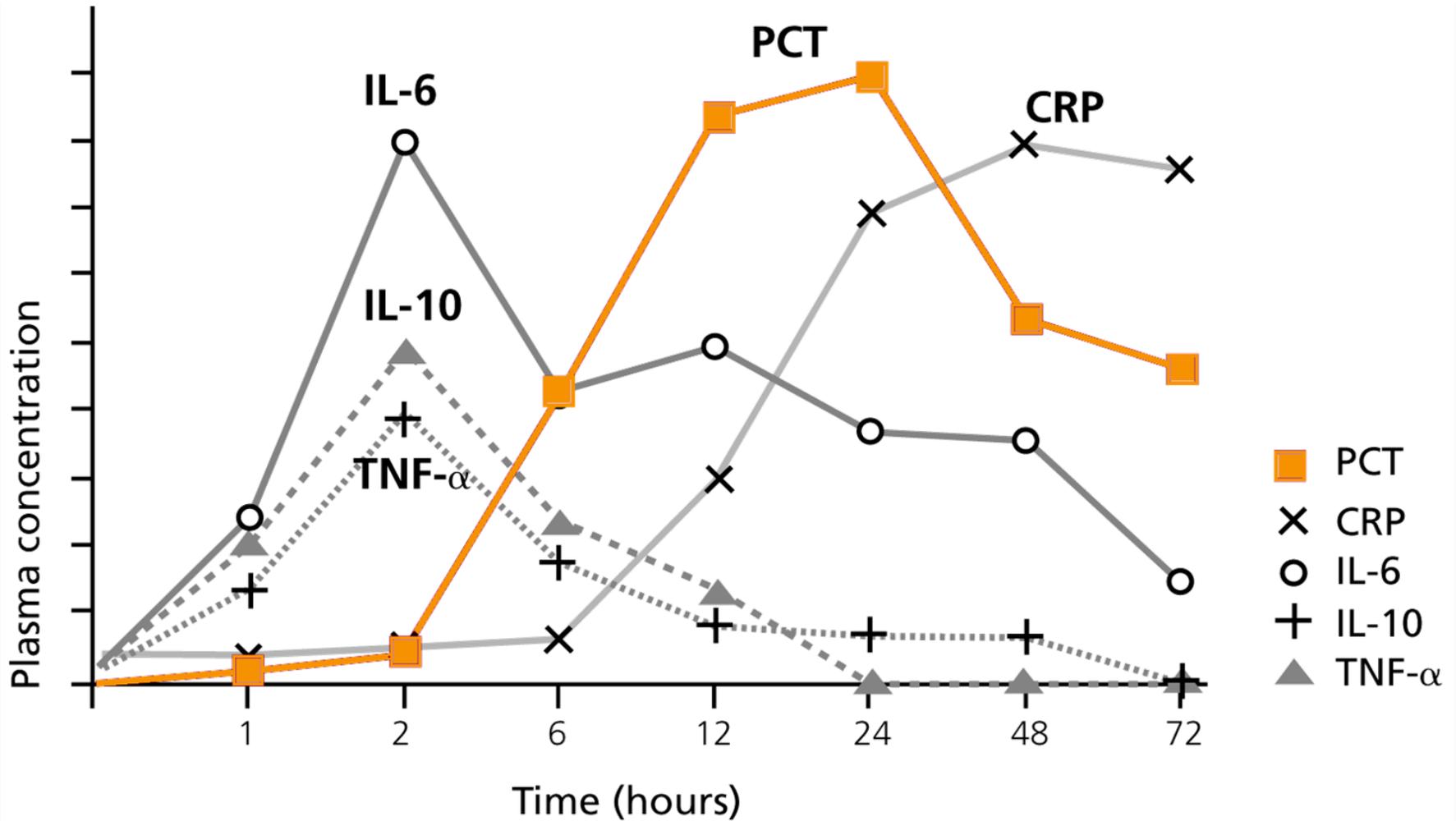


Linscheid P et al., 2003

ПРОКАЛЬЦИТОНИН

- Высокоспецифичен для бактериальных инфекций
- Уровень ПКТ коррелирует с тяжестью состояния пациента
- Элиминация ПКТ практически не зависит от функции почек – тест сохраняет информативность при почечной недостаточности
- Гемодиализ значительно не влияет на концентрацию ПКТ - возможно использование у пациентов на гемодиализе
- Сохраняет информативность у онкогематологических больных
- Стабилен *in vivo* и *in vitro*, период полувыведения ~ 24 часа

Кинетика ПКТ



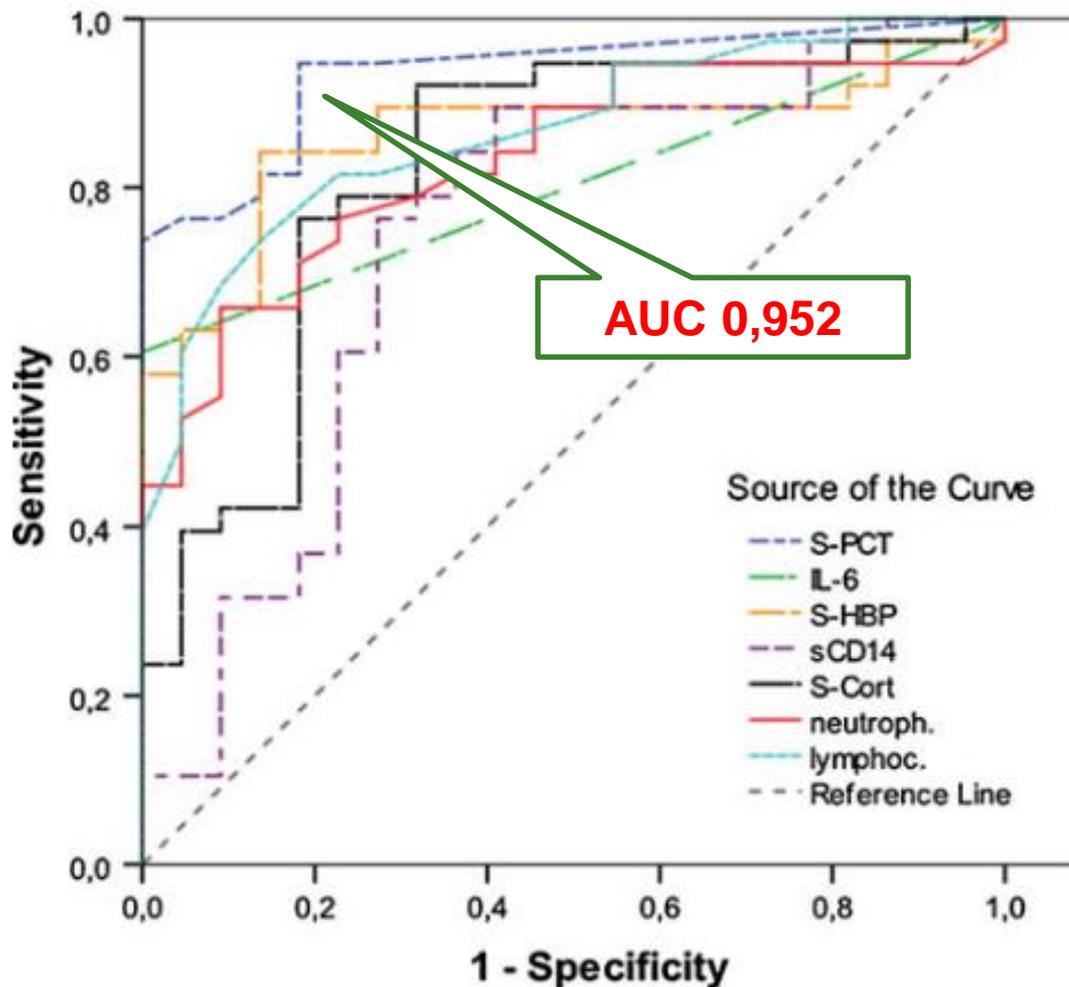
Уровень ПКТ в различных клинических ситуациях

| Категория | Микробная нагрузка | ПКТ, нг/мл |
|---|--------------------|-------------------|
| Норма, хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания, вирусные инфекции | - | <0,1 |
| Локальные бактериальные инфекции, легкое течение | + | <0,5 |
| Локальные гнойно-воспалительные очаги, среднетяжелое течение | ++ | 0,5-2 |
| Бактериальная интоксикация (транслокация) при обширных ожогах, множественной травме, хирургических вмешательствах | ++ | 0,5-2 |
| Тяжелые бактериальные инфекции, сепсис, полиорганная недостаточность | +++ | >2 (часто 10-100) |

Прокальцитонин

- Раннее распознавание
 - Дифференциальная диагностика
 - Своевременное начало антибиотикотерапии
 - Оценка эффективности терапии
 - Своевременная отмена антибиотиков
 - Объективный критерий для назначения заместительной иммунотерапии
 - Прогнозирование послеоперационных инфекционных осложнений и летальности
-

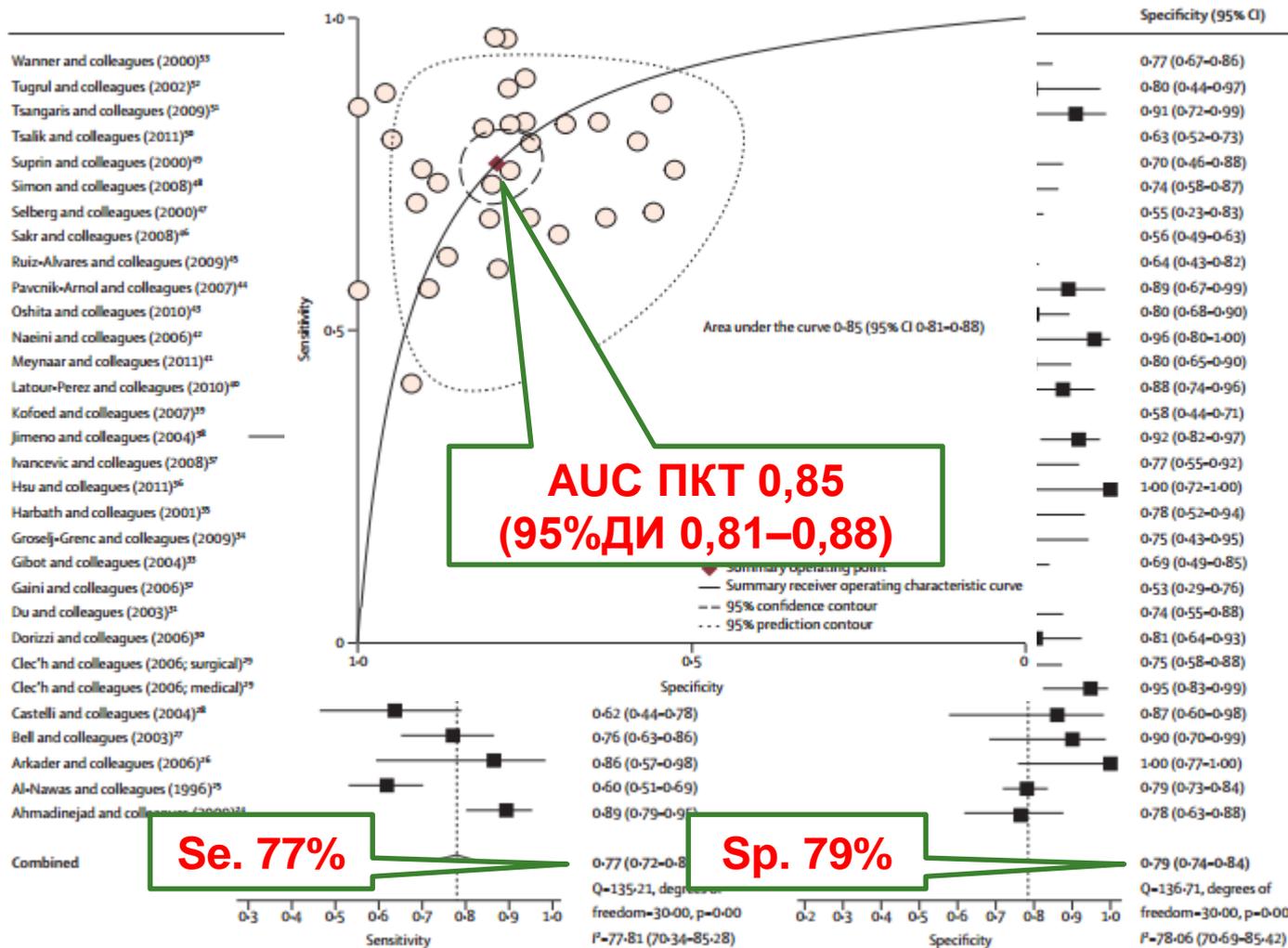
ПКТ в дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций, n=81





Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis 30 исследований, 3244 пациента

Christina Wacker, Anna Prkno, Frank M Brunkhorst*, Peter Schlattmann*



ПКТ при инфекциях НДП и ХОБЛ (данные рандомизированных исследований)

■ ProRESP¹

**procalcitonin in lower respiratory tract infection
(n=243)**

↓ частоты назначения антибиотиков и стоимости
лечения на 50%

■ ProCAP²

**procalcitonin in patients with community-acquired
pneumonia (n=302)**

↓ частоты назначения антибиотиков (с 99 до 85%)
и длительности АБ-терапии (с 12,9 до 5,8 дней)

■ ProCOLD³

**procalcitonin in chronic obstructive lung disease
(n=208)**

↓ частоты назначения антибиотиков при
обострении ХОБЛ на 31,5%

¹ Christ-Crain M et al., Lancet 2004, 363:600-607

² Christ-Crain M et al., Am J Respir Crit Care Med 2006, 174:84-93

³ Stolz D et al., Chest 2007, 131:9-19

ИССЛЕДОВАНИЕ ProResp

Пациенты с респираторной инфекцией (n=243)

рандомизация

АБТ по усмотрению
лечащего врача (n=119)

Решение по результату
теста на РСТ (n=124)

ПКТ < 0.1

ПКТ 0,1-0,25

ПКТ 0,25-0,5

ПКТ > 0,5

АБТ:

НЕТ

нет

да

ДА

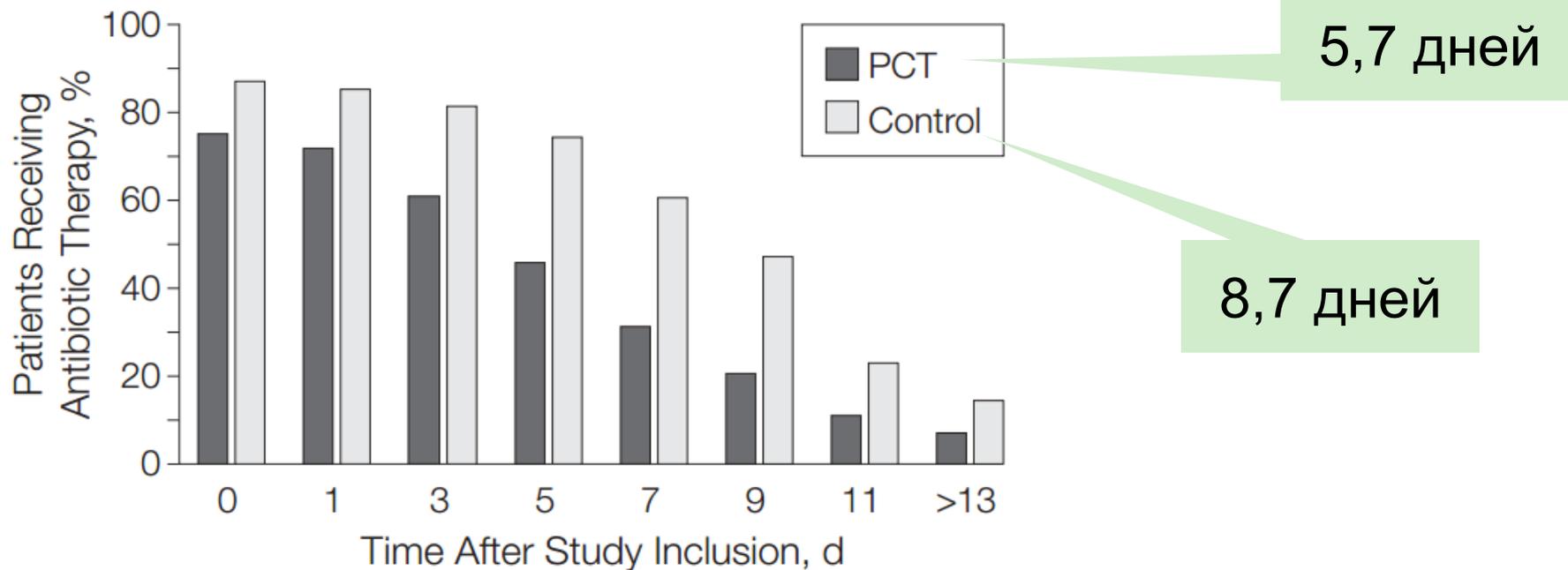
ИССЛЕДОВАНИЕ ProResp: РЕЗУЛЬТАТЫ

| Параметр | Группа сравнения (n=119) | | Исследуемая группа (n=124) | | p |
|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|--------|
| | начало лечения | окончание лечения | начало лечения | окончание лечения | |
| Le, $1 \cdot 10^9$ /л | 12±7 | 10±5 | 12±7 | 10±4 | ns |
| % госпитализации | 74 | | 80 | | |
| Длительность госпитализации, дней | 11±11 | | 11±9 | | ns |
| Летальность | 3 | | 3 | | ns |
| % назначения АБ | 83,2 | | 44,4 | | <0,001 |
| Длительность АБТ, дней | 13±6 | | 11±4 | | ns |
| Стоимость АБТ (\$) | 25000 | | 12000 | | <0,001 |

ПКТ при инфекциях НДП и ХОБЛ

ИССЛЕДОВАНИЕ ProHosp

All patients (n = 1359)



Длительность АБТ в группе ПКТ по сравнению с контролем:

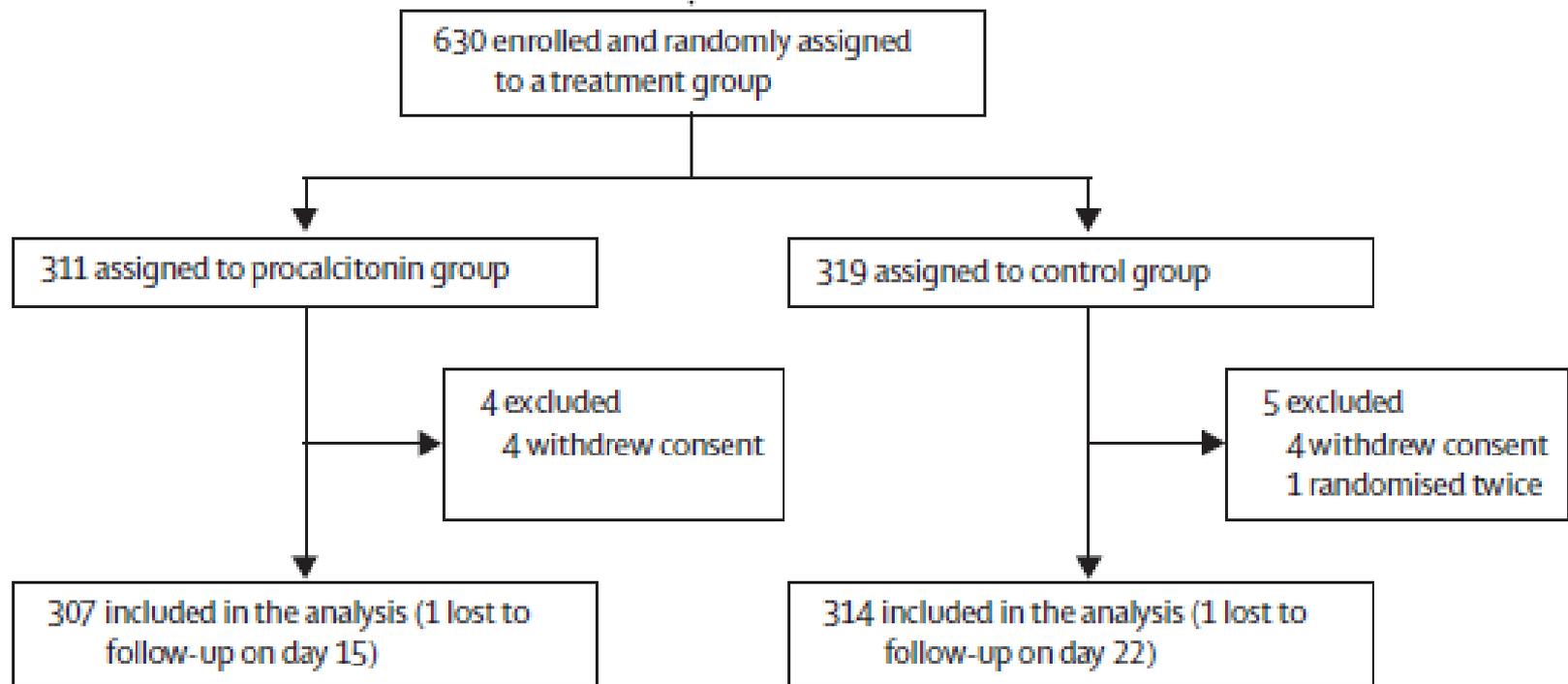
- Внебольничная пневмония – ↓ на 32,4%
- Обострение ХОБЛ – ↓ на 50,4%
- Острый бронхит – ↓ на 65%

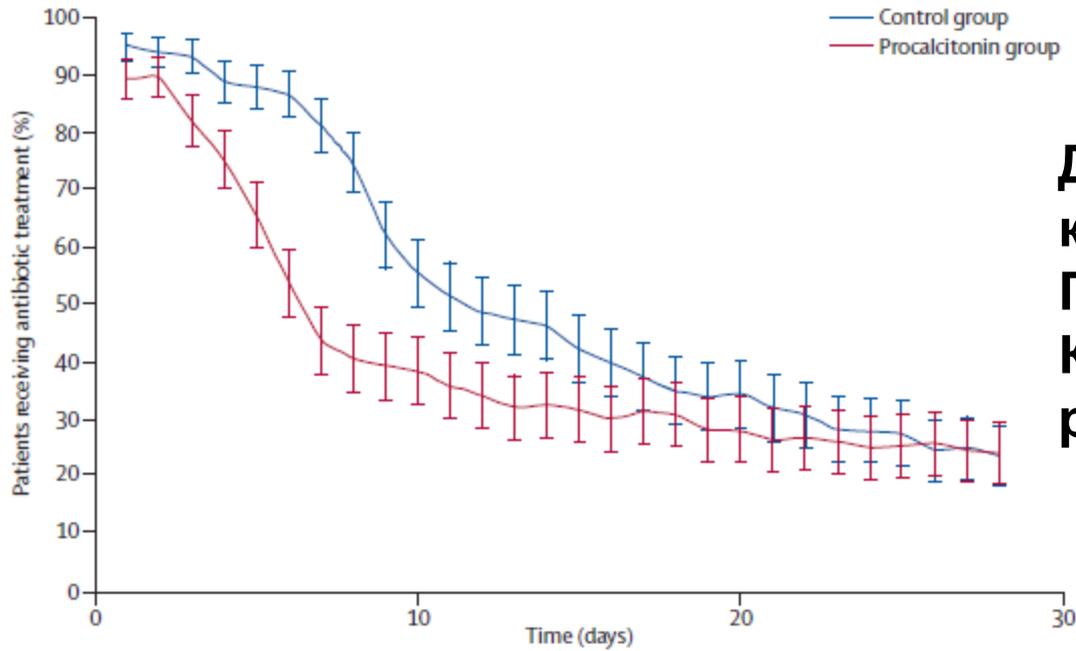
Schuetz P et al. JAMA. 2009;302(10):1059-66



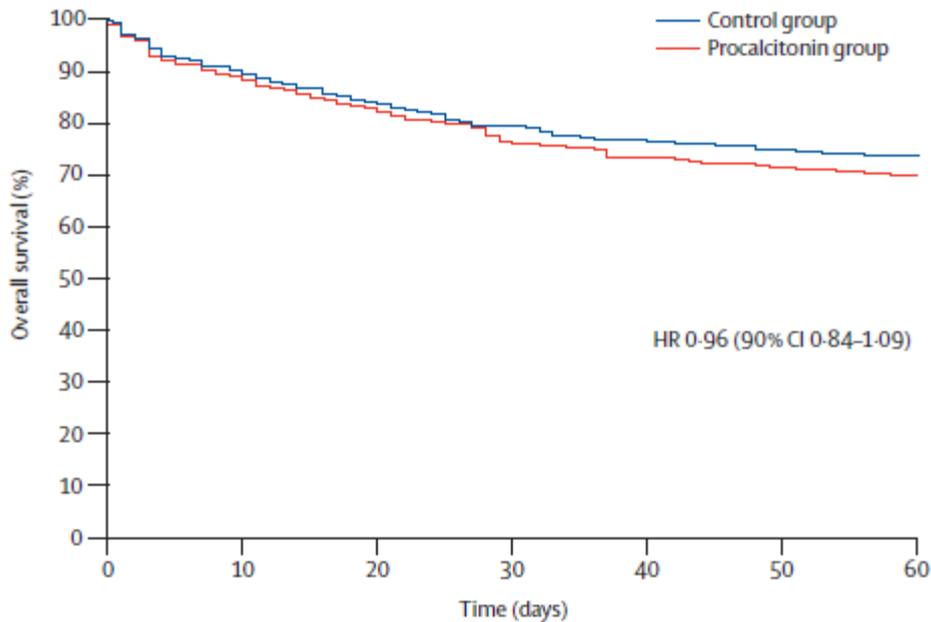
Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Florence Tubach, Christophe Cracco, Antonio Alvarez, Carole Schwebel, Frédérique Schortgen, Sigismond Lasocki, Benoît Veber, Monique Dehoux, Maguy Bernard, Blandine Pasquet, Bernard Régnier, Christian Brun-Buisson, Jean Chastre, Michel Wolff,* for the PRORATA trial group†*





**Дней без антибиотиков
к 28 дню:
ПКТ – 14,3 дня
Контроль – 11,6 дней
 $p < 0,0001$**



**Летальность:
28-дневная – 21,2 vs. 20,4%
60-дневная – 30 vs. 26,1%
 $p = NS$**

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial

Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loef, Tom Dormans, Gertrude C van Melsen, Yvette C Kluiters, Hans Kemperman, Maarten J van den Elsen, Jeroen A Schouten, Jörn O Streefkerk, Hans G Krabbe, Hans Kieft, Georg H Kluge, Veerle C van Dam, Joost van Pelt, Laura Bormans, Martine Bokelman Otten, Auke C Reidinga, Henrik Endeman, Jos W Twisk, Ewoudt M W van de Garde, Anne Marie G A de Smet, Jozef Kesecioglu, Armand R Girbes, Maarten W Nijsten, Dylan W de Lange

- Проспективное многоцентровое рандомизированное открытое исследование (15 стационаров в Нидерландах) – SAPS
- Пациенты старше 18 лет в ОРИТ, получившие первую дозу АБ не ранее 24 ч с момента включения в исследование
- 4507 пациентов скринировано, 1575 рандомизировано

Исследование SAPS

- Не включены больные:
 - Не давшие информированного согласия
 - С ожидаемой длительностью пребывания в ОРИТ менее 48 ч
 - Получавшие АБ >24 ч к моменту скрининга
 - Получавшие АБ с целью АБП
 - Нуждающиеся в длительной АБТ
 - Инфекции небактериальной этиологии
 - Находящиеся в тяжелой иммуносупрессии
 - Инкурабельные

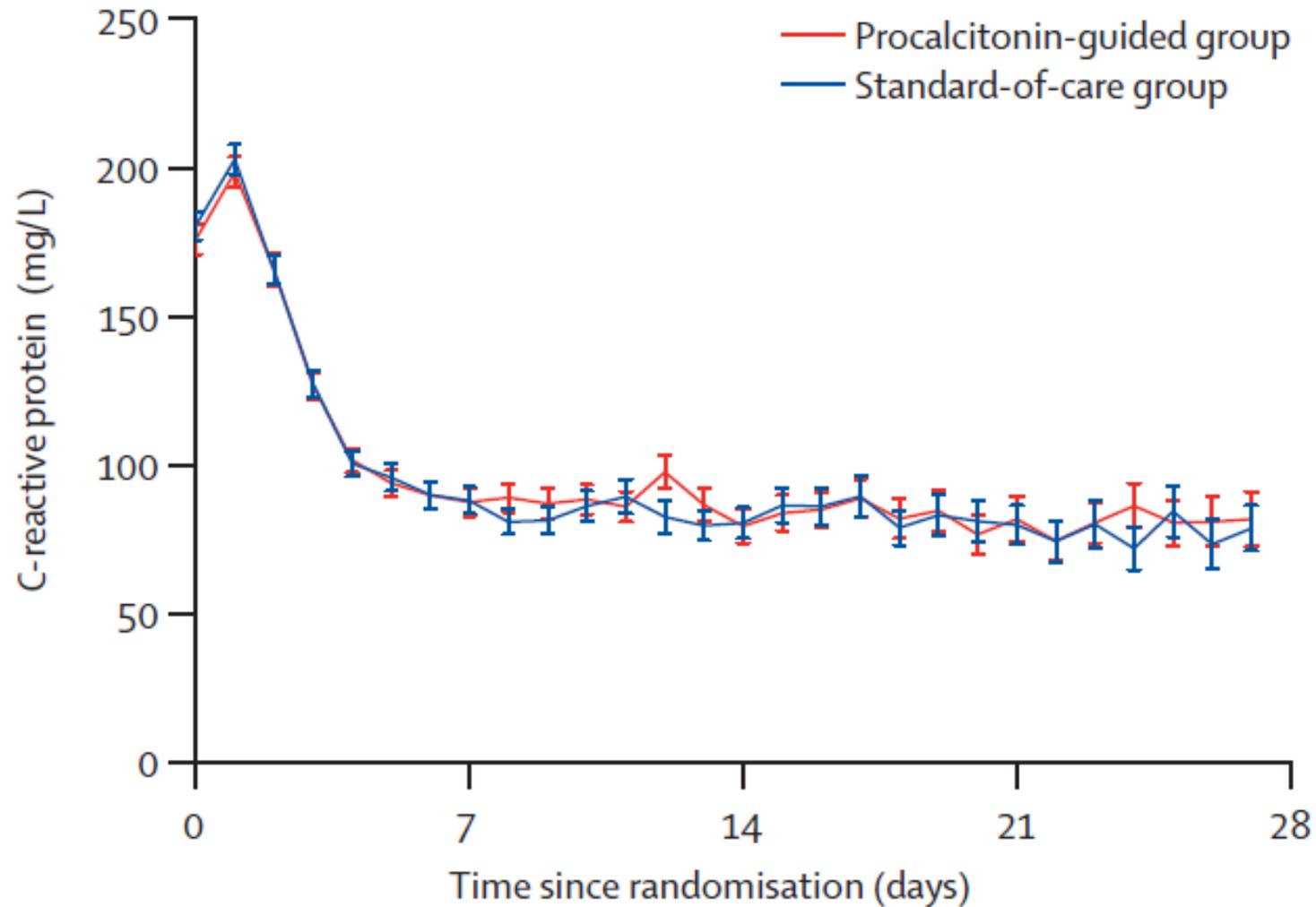
Исследование SAPS

- Исследуемая группа (n=538) – тактика отмены антибиотиков с учетом результатов теста ПКТ
 - Снижение уровня ПКТ на 80% и более от пикового уровня
 - ПКТ ≤ 0,5 нг/мл
- Группа сравнения (n=457) – стандартная тактика отмены антибиотиков

Исследование SAPS

| Показатель | Группа с ПКТ (n=761) | Группа сравнения (n=785) | p |
|--|-----------------------------|---------------------------------|----------|
| Длительность АБТ, дней | 5 (3-9) | 7 (4-11) | <0,0001 |
| Потребление АБ, DDD | 7,5 (4-12,8) | 9,3 (5-16,5) | <0,0001 |
| Средняя стоимость АБ на пациента, евро | 107 (51-229) | 129 (66-273) | 0,0006 |
| Повторные курсы АБ, % | 23 | 22 | 0,67 |

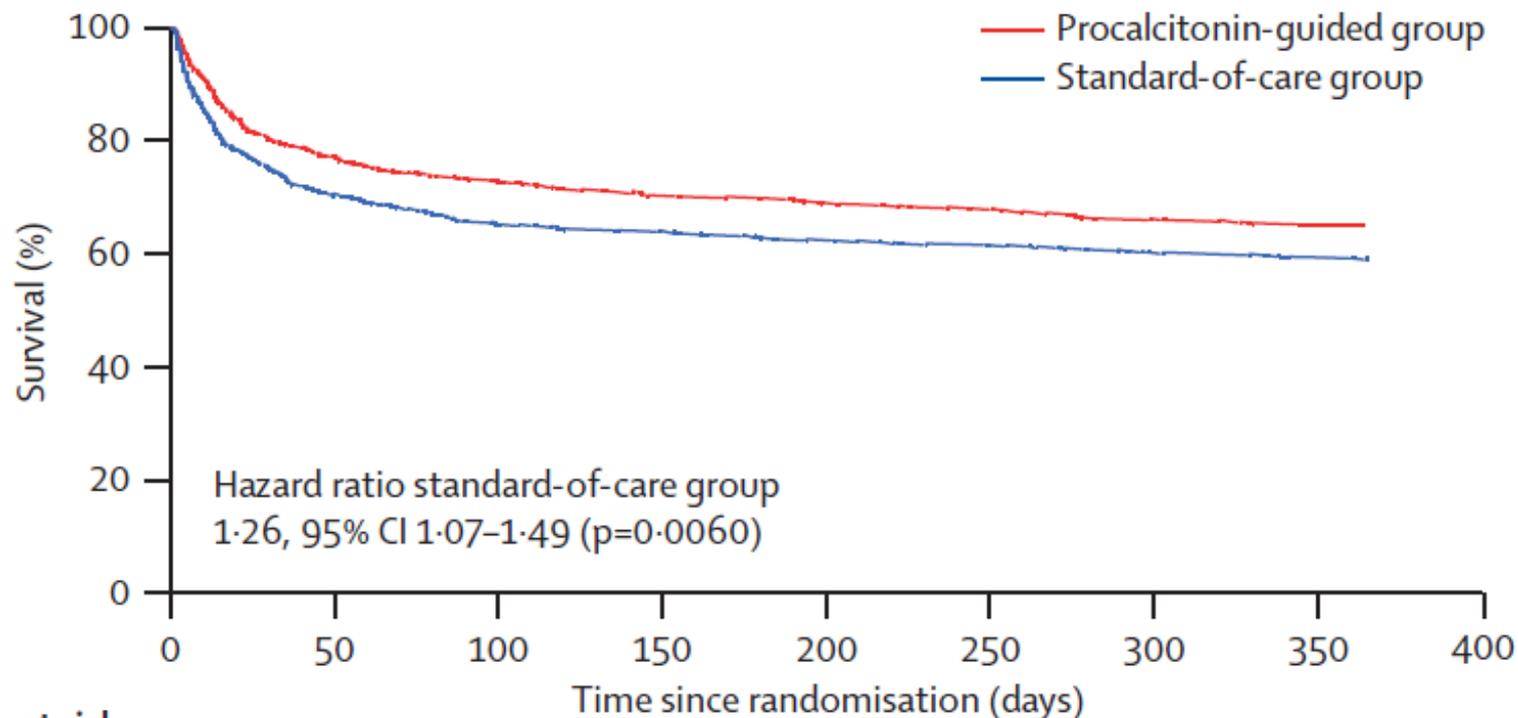
Исследование SARS динамика СРБ



Исследование SAPS

| Показатель | Группа с ПКТ (n=761) | Группа сравнения (n=785) | p |
|--|----------------------|--------------------------|---------|
| Длительность АБТ, дней | 5 (3-9) | 7 (4-11) | <0,0001 |
| Потребление АБ, DDD | 7,5 (4-12,8) | 9,3 (5-16,5) | <0,0001 |
| Средняя стоимость АБ на пациента, евро | 107 (51-229) | 129 (66-273) | 0,0006 |
| Повторные курсы АБ, % | 23 | 22 | 0,67 |
| 28-дн. летальность, % | 19,6 | 25 | 0,0122 |
| Летальность в течение года, % | 34,8 | 40,9 | 0,0158 |

Исследование SAPS - выживаемость



| | Number at risk | | | | |
|----------------------------|----------------|-----|-----|-----|-----|
| Procalcitonin-guided group | 761 | 554 | 525 | 503 | 496 |
| Standard-of-care group | 785 | 512 | 490 | 473 | 464 |

Динамика содержания прокальцитонина в крови может служить основанием для прекращения антибиотикотерапии при пневмониогенном сепсисе

И.Ю. Носков, В.А. Руднов, С.М. Розанова, Е.Ю. Перевалова

| Показатель | Группа ПКТ n=24 | Контрольная группа n=24 |
|---|--------------------|----------------------------|
| Длительность АБТ | 5,1 ± 0,1 (5-10) | 8,5 ± 0,5 (7-10) |
| Выздоровление | 24 (100%) | 24 (100%) |
| Рецидив инфекционного процесса в лёгких | 0 | 0 |
| Суперинфекция | 0 | 0 |
| Суммарное число дней АБТ | 125 | 204 |
| Стоимость курса АБТ на одного пациента (рублей) | 13691 | 23273 |
| Стоимость 2-х определений ПКТ (рублей) | 1110 | - |
| Суммарные затраты на АБТ и ПКТ (рублей) | 355224 | 468452 |

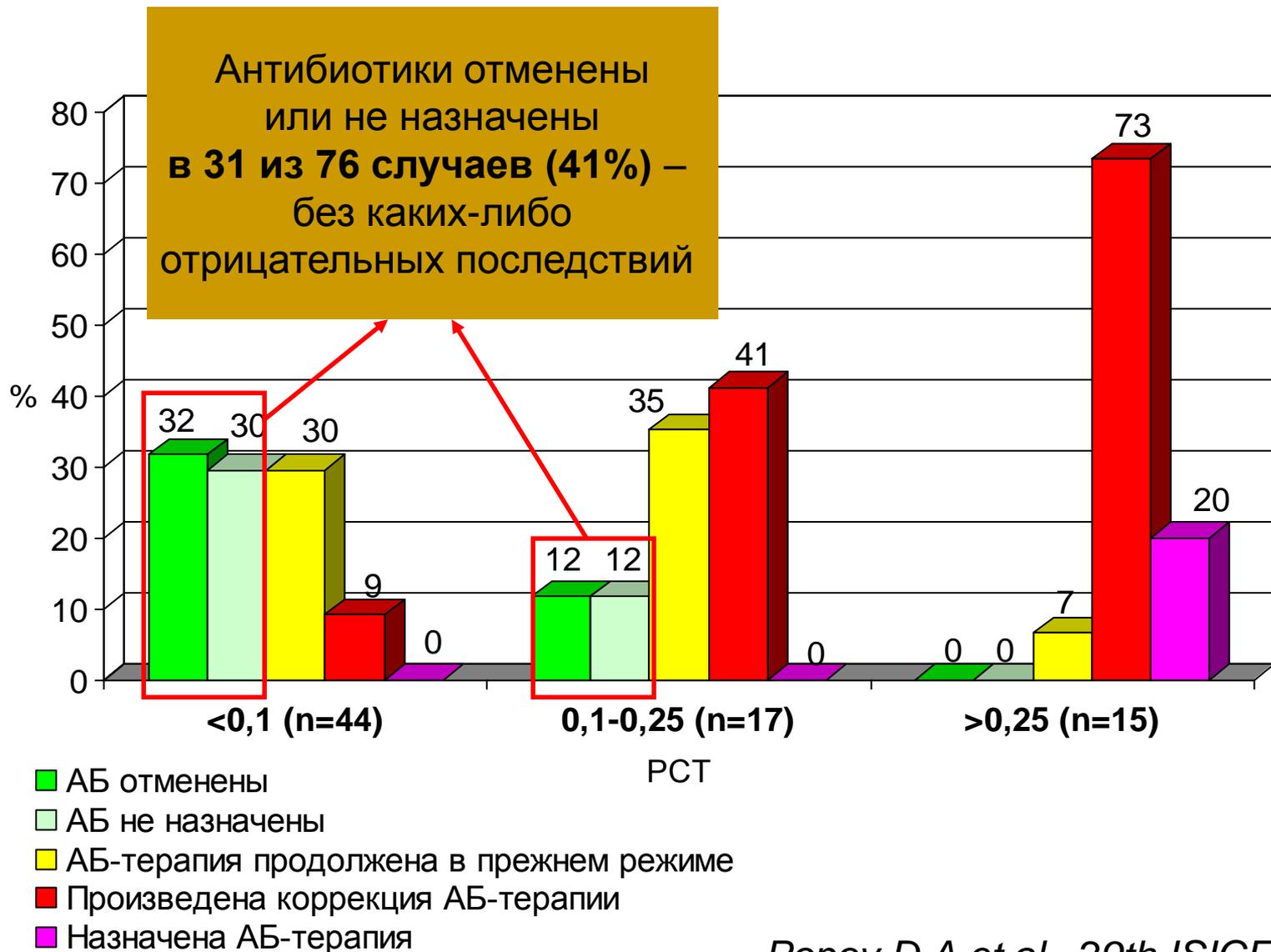
отделении реанимации и интенсивной терапии. Установлено, что у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии с пневмониогенным сепсисом при позитивной клинико-лабораторной динамике, отсутствии прогрессирования инфильтрации на рентгенограмме и снижении содержания ПКТ за пять дней терапии в 5 и более раз от исходного служат основанием для рассмотрения вопроса об остановке АБТ.

Прокальцитонин как средство оптимизации антибиотикотерапии

У **834** больных (возраст от 2 дней до 72 лет) с неспецифическими признаками воспалительного процесса (лихорадка, воспалительные изменения в клиническом анализе крови) выполнено **1245** тестов на ПКТ

| Тактика антибактериальной терапии | Уровень ПКТ, нг/мл | | | |
|---|--------------------|------------|------------|------------|
| | ≤0,5 | 0,5-2 | 2-10 | >10 |
| Терапия продолжена в прежнем режиме | 234 | 237 | 48 | 19 |
| Смена по принципу минимальной достаточности | 15 | 111 | 116 | 69 |
| Назначен «максимальный» режим терапии | 0 | 7 | 164 | 198 |
| Всего | 249 | 348 | 362 | 286 |

Прокальцитонин как средство оптимизации антибиотикотерапии (высококчувствительный – n=76)





Алгоритм антимикробной терапии с учетом теста на ПКТ

Подозрение на развитие инфекции

Тест на прокальцитонин

< 0,1 нг/мл

0,1-0,5 нг/мл

0,5-2 нг/мл

> 2 нг/мл

Наличие бактериальной инфекции маловероятно. Исключить инфекцию вирусной и грибковой этиологии.

Сепсис не подтвержден. Возможно наличие локальной бактериальной инфекции. Исключить инфекцию вирусной и грибковой этиологии.

Высокая вероятность наличия локальной бактериальной инфекции. Нельзя исключить сепсис.

Диагноз сепсиса подтвержден. Показано безотлагательное назначение антибиотикотерапии максимально широкого спектра.

Тактика антибиотикотерапии

Антибиотикотерапия не показана

Назначение или коррекция антибиотикотерапии - по усмотрению лечащего врача

Показано назначение или форсирование антибиотикотерапии

Рекомендована комбинированная терапия на основе карбапенемов

Рекомендации по лечению сепсиса

Intensive Care Med (2013) 39:165–228
DOI 10.1007/s00134-012-2769-8

GUIDELINES

TABLE 1. Diagnostic Criteria for Sepsis

Infection, documented or suspected, and some of the following:

General variables

Fever ($> 38.3^{\circ}\text{C}$)

Hypothermia (core temperature $< 36^{\circ}\text{C}$)

D. Antimicrobial Therapy

1. Administration of effective intravenous antimicrobials within the first hour of recognition of septic shock (grade 1B) and severe sepsis without septic shock (grade 1C) as the goal of therapy.
- 2a. Initial empiric anti-infective therapy of one or more drugs that have activity against all likely pathogens (bacterial and/or fungal or viral) and that penetrate in adequate concentrations into tissues presumed to be the source of sepsis (grade 1B).
- 2b. Antimicrobial regimen should be reassessed daily for potential deescalation (grade 1B).
3. Use of low procalcitonin levels or similar biomarkers to assist the clinician in the discontinuation of empiric antibiotics in patients who initially appeared septic, but have no subsequent evidence of infection (grade 2C).

Leukopenia (WBC count $< 4000 \mu\text{L}^{-1}$)

Normal WBC count with greater than 10% immature forms

Plasma C-reactive protein more than two sd above the normal value

Plasma procalcitonin more than two sd above the normal value

Методы определения уровня ПКТ

- Полуколичественный (иммуно-хроматографические прикроватные экспресс-тесты)
- Количественные (на базе полуавтоматических и автоматических биохимических анализаторов)

Заключение

- Использование биомаркеров – «хороший тон» в современной клинической практике
- Выбор оптимального биомаркера основан на доказательных данных о его диагностической ценности. На сегодняшний день ПКТ имеет наибольшую доказательную базу
- Важна не только абсолютная цифра, но и динамика
- Биомаркер – не «магическая пуля». Интерпретация результата – только с учетом клинической картины заболевания!

Спасибо за внимание!

Попов Дмитрий Александрович

Докт. мед. наук, руководитель лаборатории клинической микробиологии и антимикробной терапии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

+7(495)414-7914

da_popov@inbox.ru
