



Клинические преимущества современной микробиологии

А.С. Лысенко

Ханты-Мансийск

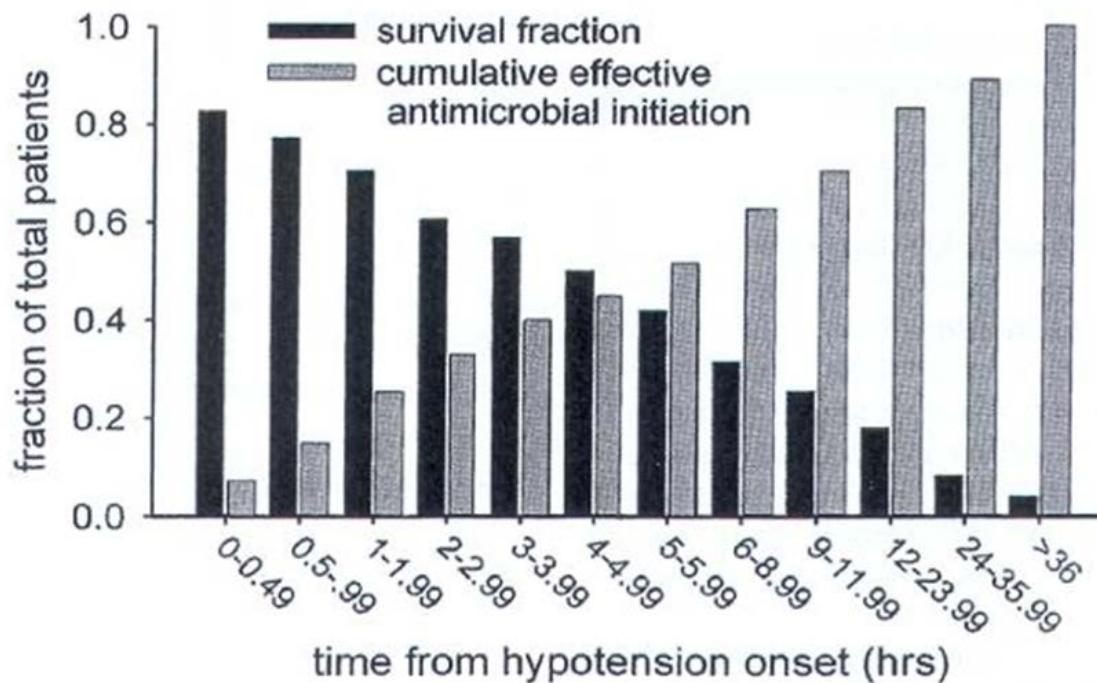
25.10.2018

PIONEERING DIAGNOSTICS

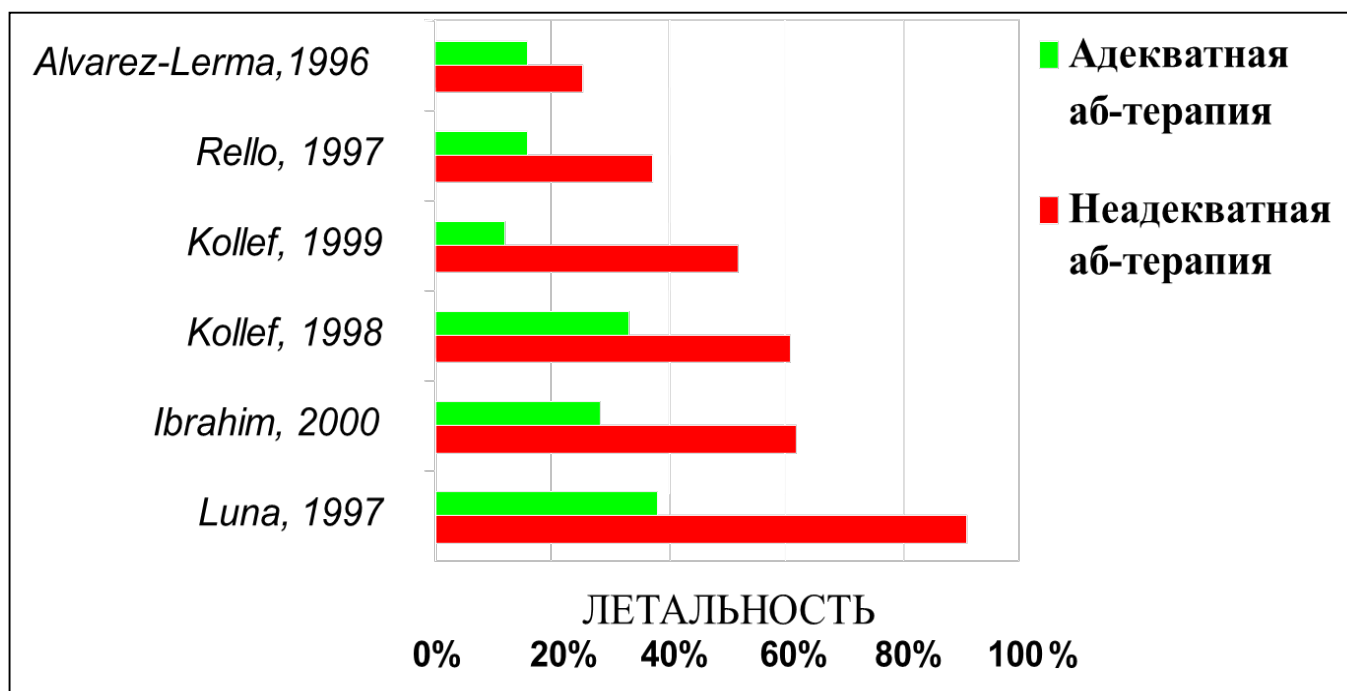
ВАЖНОСТЬ БЫСТРОГО НАЗНАЧЕНИЯ АМП



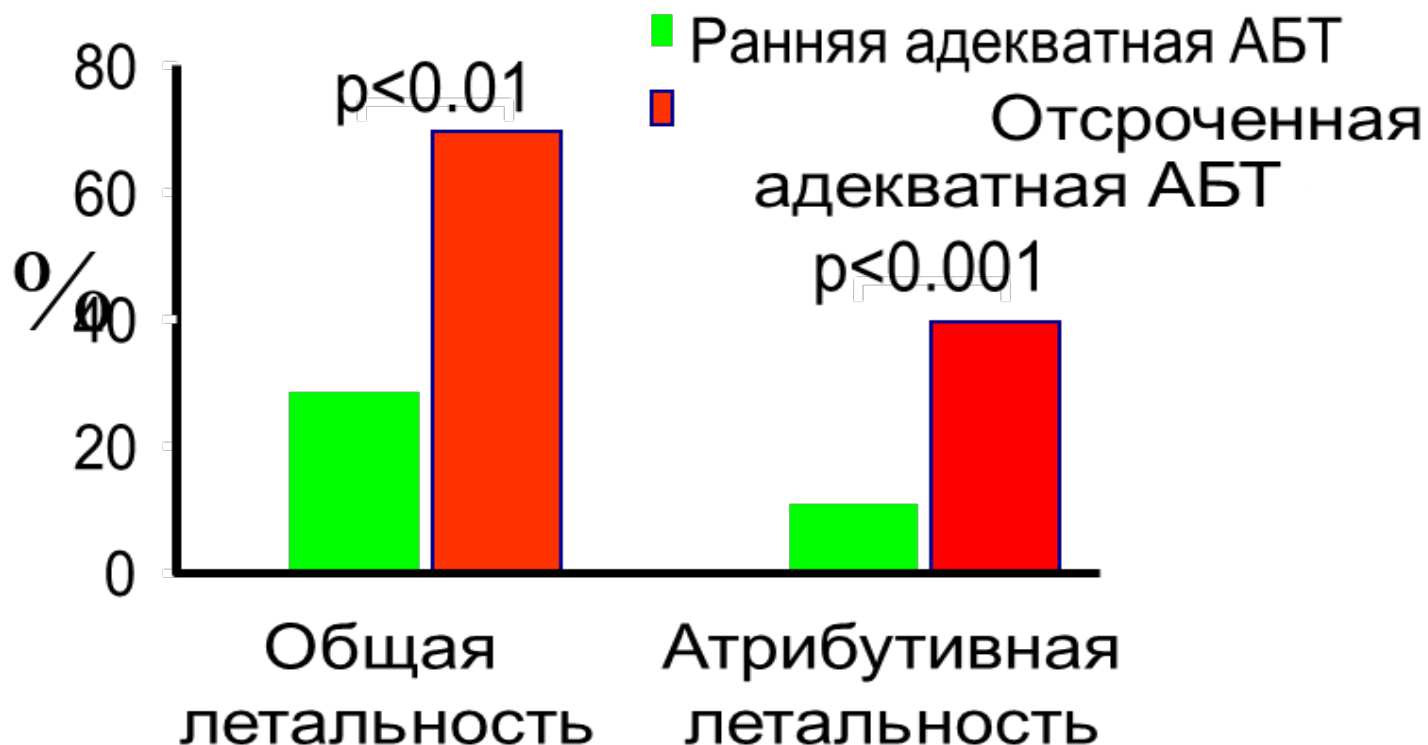
- Каждый час задержки введения антимикробных препаратов связан со снижением выживаемости в среднем на 7,6% в первые 6 часов после наступления гипотензии при сепсисе



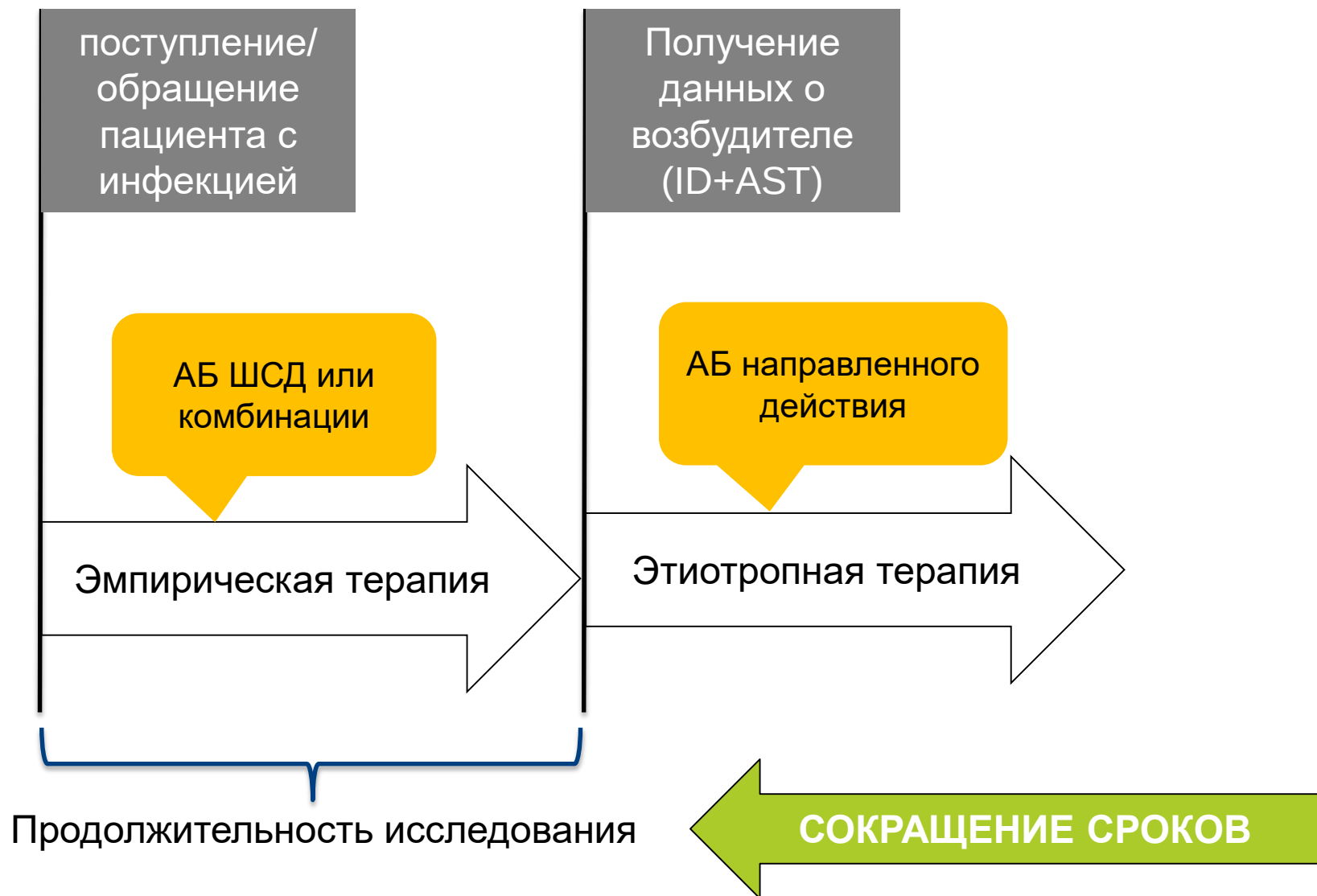
● Летальность при неадекватности антимикробной терапии



- Летальность при несвоевременном назначении АМП



РОЛЬ АВТОМАТИЗАЦИИ В МИКРОБИОЛОГИИ



- Один из основных недостатков традиционной микробиологии – высокая длительность исследования -

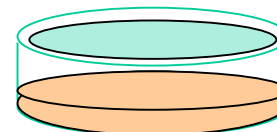
3-5 дней

При необходимости выделить из крови

+ 3-5 дней



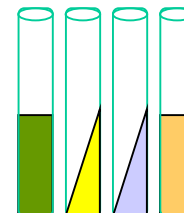
выделение



18-24
часа

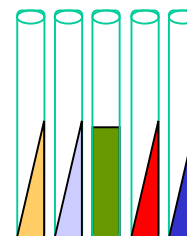
+

идентификация

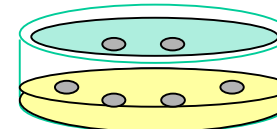


24-72
часа

+



определение
чувствительности

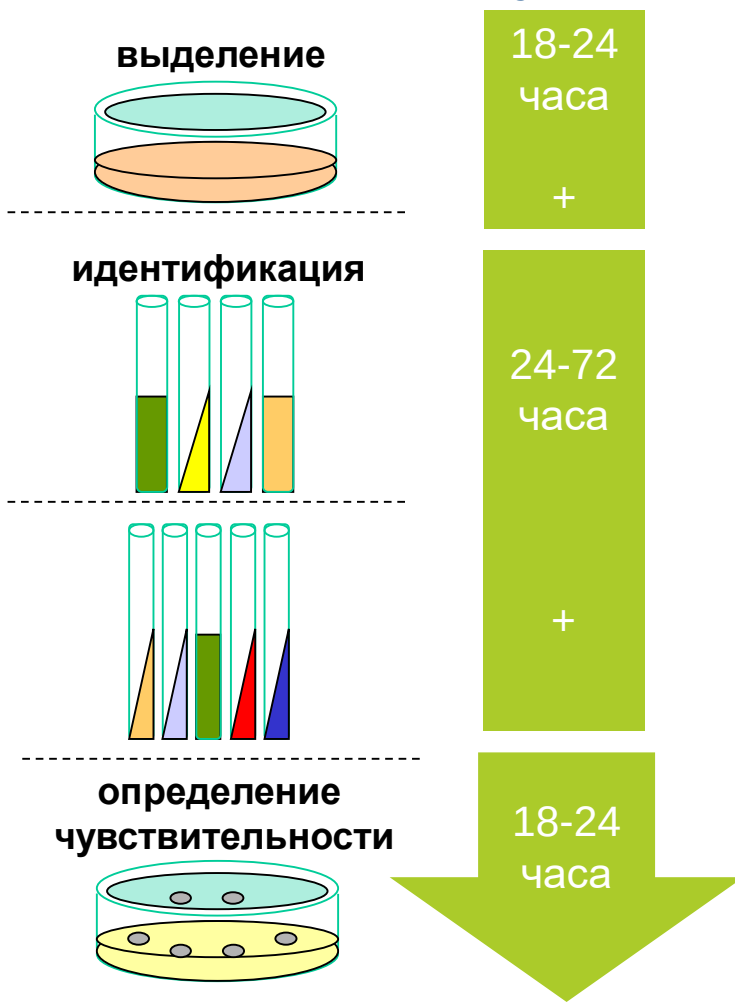


18-24
часа

ПРЕИМУЩЕСТВА АВТОМАТИЗАЦИИ



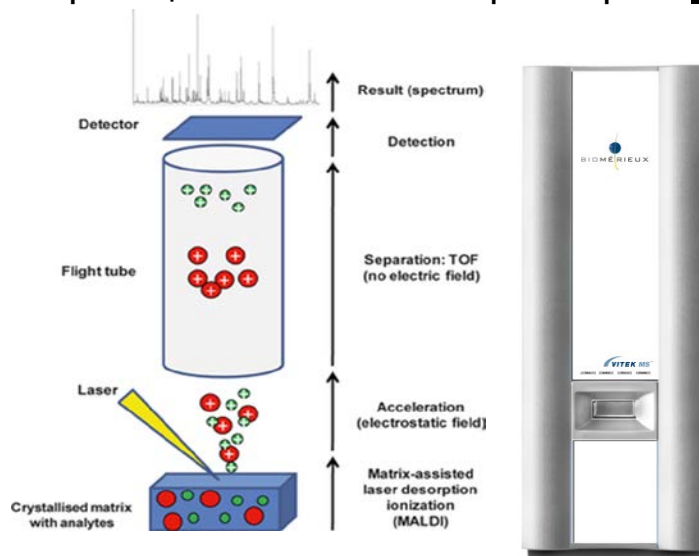
- При использовании современных методов результат может быть выдан на следующий за взятием материала день



● Идентификация с использованием технологии MALDI

- Время идентификации на масс-спектрометре – **3 минуты**

L.Porte et al, 2017



MALDI-TOF Mass Spectrometry for Pathogen Identification: A Review of Accuracy and Clinical Effectiveness, 2015

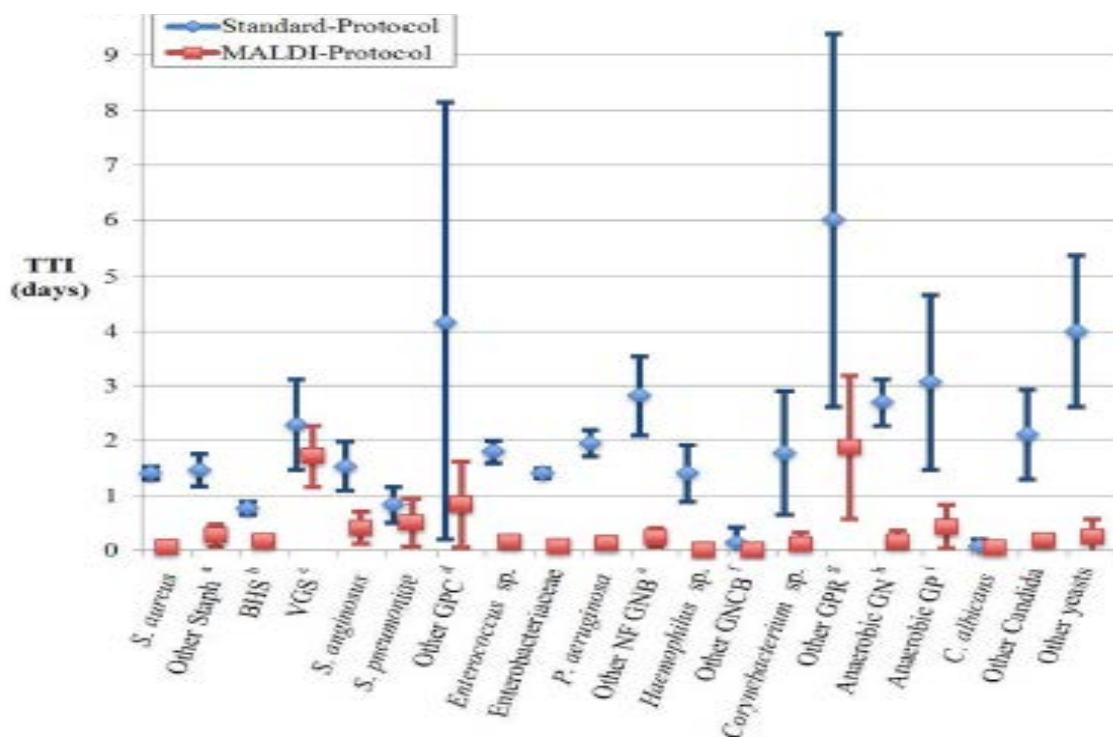
Table 2: Summary of Overall Accuracy of MALDI-TOF in Identifying Species and Genus from Solid Media

Study	Organism tested	System and database	Species concordant*	Genus concordant*
Comparative: Bruker Biotyper and VITEK MS IVD				
Jamal, 2014 ²⁴	All	Bruker Microflex 3.0	93.2%	97.3%
	All	VITEK IVD ns	99.0%	99.9%
Jamal, 2013 ²⁹	Anaerobes	Bruker Microflex 3.0	89.1%	99.2%
	Anaerobes	VITEK IVD ns	100%	100%
VITEK MS IVD				
Luo, 2015 ²⁰	All	VITEK IVD ns	92.6%	99.1%

● Время до идентификации (TTI) при использовании MALDI

- В среднем на 1,45 сут быстрее

Идентификация, %	Традиционные методы	Масс-спектрометр
1 день	9,4	87,2
2 день	61,5	97,8



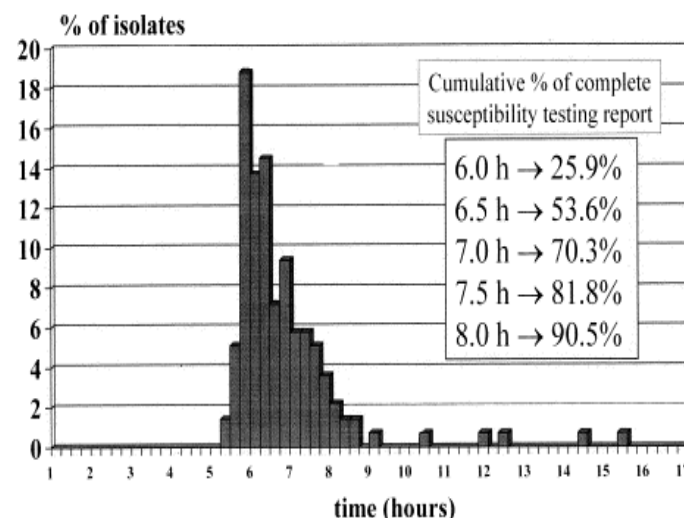
АВТОМАТИЗАЦИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АМП

● Определение чувствительности к АМП на Вайтек 2:

- > 90% в течение **8 часов** при использовании Vitek 2
- Определение МПК
- Определение механизмов резистентности



M.Perez-Vazquez et al, 2001



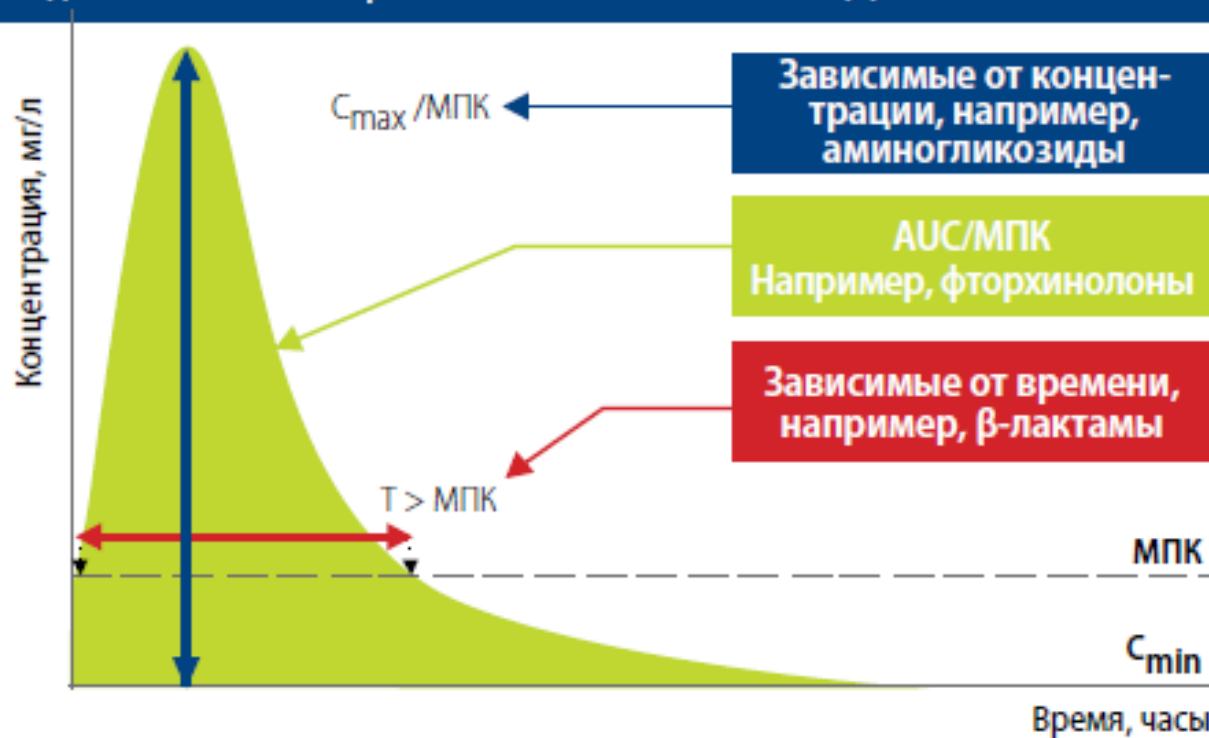
Antibiotic	MIC	Interpr...	Antibiotic	MIC	Interpr...	Antibiotic	MIC	Interpr...
☒ + Amoxicillin		R	☒ Cefoxitin	≤4	S	☒ Tobramycin	≤1	S
☒ Ampicillin	≥32	R	☒ + Cefixime		S	☒ Nalidixic Acid	≤2	S
☒ Amoxicillin/Clavulanic Acid	16	I	☒ Cefpodoxime	≤0.25	S	☒ Ciprofloxacin	≤0.25	S
☒ + Carbenicillin		R	☒ + Cefotaxime		S	☒ Levofloxacin	≤0.25	S
☒ Ticarcillin	≥128	R	☒ Ceftazidime	≤1	S	☒ Norfloxacin	≤0.5	S
☒ Ticarcillin/Clavulanic Acid	16	S	☒ Ceftriaxone	≤1	S	☒ + Ofloxacin		S
☒ + Azlocillin		R	☒ + Aztreonam		S	☒ + Pefloxacin		S
☒ Cefalotin	8	S	☒ + Imipenem		S	☒ + Doxycycline		R
☒ Cefazolin	≤4	S	☒ + Meropenem		S	☒ Tetracycline	≥16	R
☒ Cefuroxime	4	S	☒ Gentamicin	≤1	S	☒ Nitrofurantoin	≤16	S
☒ Cefuroxime Axetil	4	S	☒ + Netilmicin		S	☒ Trimethoprim/Sulfamethoxazole	≥20	S

ВАЖНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МПК

- Эффективность АМП зависит от его МПК для микроорганизма

Рис. 6. Описание трех различных классификаций фармакодинамики антимикробных препаратов; эффекты, зависящие от времени, концентрации и комбинации времени и концентрации.

По данным Roberts и Lipman. Crit. Care Med. 2009. 37 (3): 840–845



Классификация антимикробных препаратов в соответствии с их фармакокинетикой.

По данным Roberts и Lipman, Crit. Care Med. 2009. 37 (3): 840–851

β-лактамы Карбапенемы Линезолид Эритромицин Кларитромицин Линкозамид	Аминогликозиды Метронидазол Фторхинолоны Телитромицин Даптомицин Хинупристин/дальфопристин	Фторхинолоны Аминогликозиды Азитромицин Тетрациклины Гликопептиды Тигециклин Хинупристин/дальфопристин Линезолид
Зависимые от времени	Зависимые от концентрации	Зависимые от концентрации и времени
$T > \text{МПК}$	$C_{max} : \text{МПК}$	$AUC_{0-24} : \text{МПК}$

ВАЖНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МПК



● Использование МПК при выборе АМП и определении дозы

Таблица 1. Режим дозирования препарата Тиенам[®] для внутривенных инфузий взрослым пациентам с нормальной функцией почек и массой тела ≥ 70 кг*

Степень тяжести инфекции	Доза имипенема, мг	Перерыв между инфузиями	Общая суточная доза
легкая	250 мг	6 часов	1,0 г
средняя	500 мг	8 часов	1,5 г
	1000 мг	12 часов	2,0 г
тяжелая (чувствительные возбудители)	500 мг	6 часов	2,0 г
тяжелая и/или угрожающая жизни,	1000 мг	8 часов	3,0 г

► Вычисление индекса с/МПК – EUCAST

МПК, мкг/мл		Низкая чувствительность	с/МПК индекс
		Пограничные значения EUCAST ($\leq$)	
Ампициллин	8	8	1
Ципрофлоксацин	< 0,064	0,5	7,8
Цефотаксим	0,25	1	4
Меропенем	0,125	2	16
Пиперациллин + тазобактам	8	8	1

Класс антимикробных препаратов	Фармако-динамическая классификация	Оптимальный фармакодинамический параметр и обычные значения
Аминогликозиды	Зависимость от концентрации	Смакс/МПК между 8 и 12
Бета-лактамы	Зависимость от времени	Для нетяжелых инфекций, $T > \text{МПК}$ между 40 и 80%*. Концентрация в крови $> \text{МПК}$ и желательнее > 4 -кратного значения МПК для 100% интервала дозирования
Фторхинолоны (например, ципрофлоксацин)	Зависимость от концентрации и времени	$\text{AUC}/\text{МПК} > 30$ для грамположительных бактерий и > 125 для грамотрицательных бактерий. И $\text{Смакс}/\text{МПК} > 10$
Гликопептиды (например, ванкомицин)	Зависимость от концентрации и времени	$\text{AUC}/\text{МПК} > 400$

* в зависимости от микроорганизма и антимикробного препарата: т. е., 40–50% для грамположительных; 60–80% для грамотрицательных; 50–70% для цефалоспоринов; 50% для пенициллинов и 40% для карбапенемов

ДЕТЕКЦИЯ МЕХАНИЗМОВ УСТОЙЧИВОСТИ



● Летальность при сепсисе, вызванном *Acinetobacter spp*

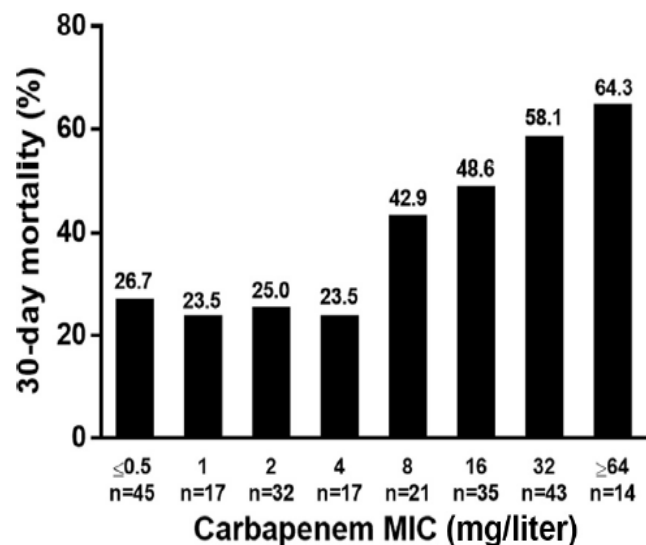
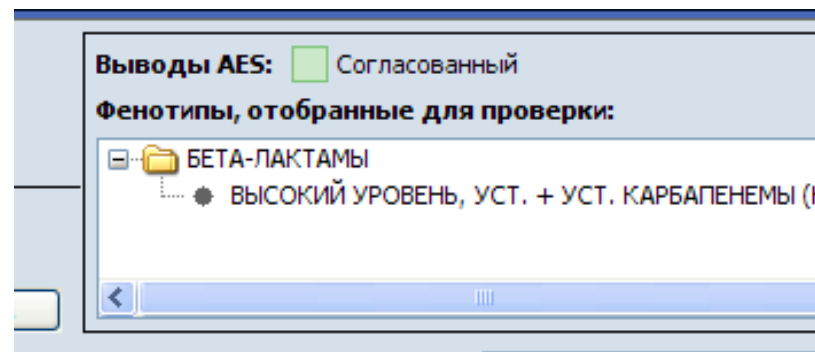


FIG 2 Thirty-day mortality rate of patients with *Acinetobacter* bacteremia in different susceptibility categories. The rate was significantly lower in those with a carbapenem MIC of ≤4 mg/liter than in those with a carbapenem MIC of ≥8 mg/liter.

Карбапенемы ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)	
	Ч ≤	Р >
Имипенем ²	2	8
Меропенем	2	8

TABLE 4 Carbapenemase genes and associated insertion sequences carried by *Acinetobacter* isolates with different carbapenem MICs

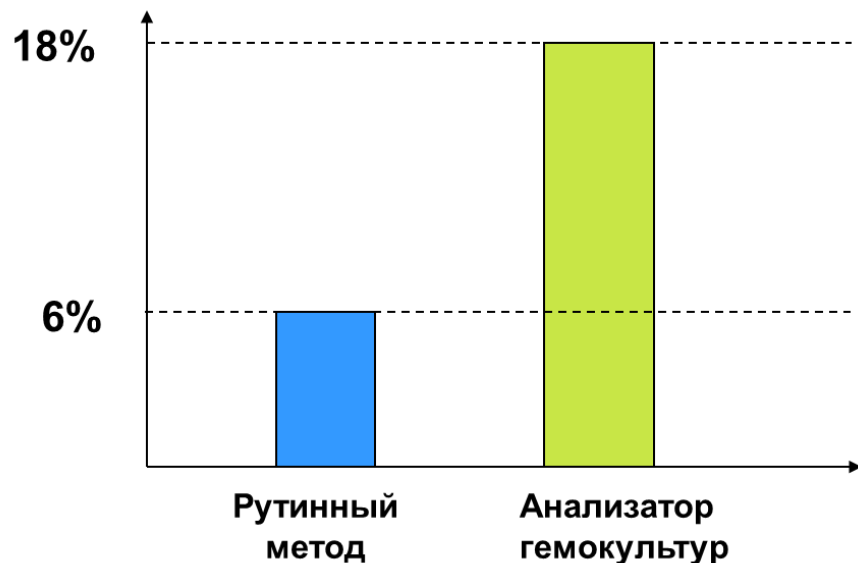
Genetic structure harbored by isolates	n	30-day mortality (%)	No. of Isolates with carbapenem MIC (mg/liter):							
			≤0.5	1	2	4	8	16	32	≥64
ISAbal-bla _{OXA-51} -like	43	37.2	0	2	8	6	5	5	12	5
ISAbal-bla _{OXA-23} -like	39	59.0	1	0	0	0	3	15	17	3
IS1008 (or IS1006)-ΔISAbal3-bla _{OXA-58} -like	13	69.2	1	0	0	0	7	5	0	0
bla _{OXA-24} -like	9	55.6	0	0	1	0	0	2	3	3
bla _{IMP} -like	5	40.0	0	0	0	0	0	3	2	0
bla _{VIM} -like	9	44.4	0	0	0	1	1	2	4	1
Total	118	50.0	2	2	9	7	16	32	38	12



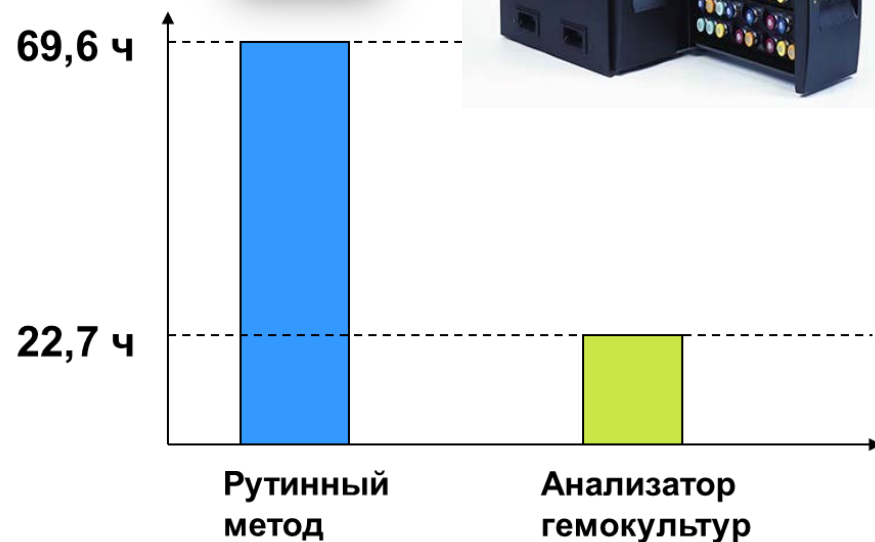
Yang YS et al Multicenter Study of the Relationship between Carbapenem MIC Values and Clinical Outcome of Patients with *Acinetobacter* Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2017

- **Вероятность и скорость обнаружения бактериемии при использовании анализатора гемокультур:**

- В 3 раза чаще
- В 3 раза быстрее

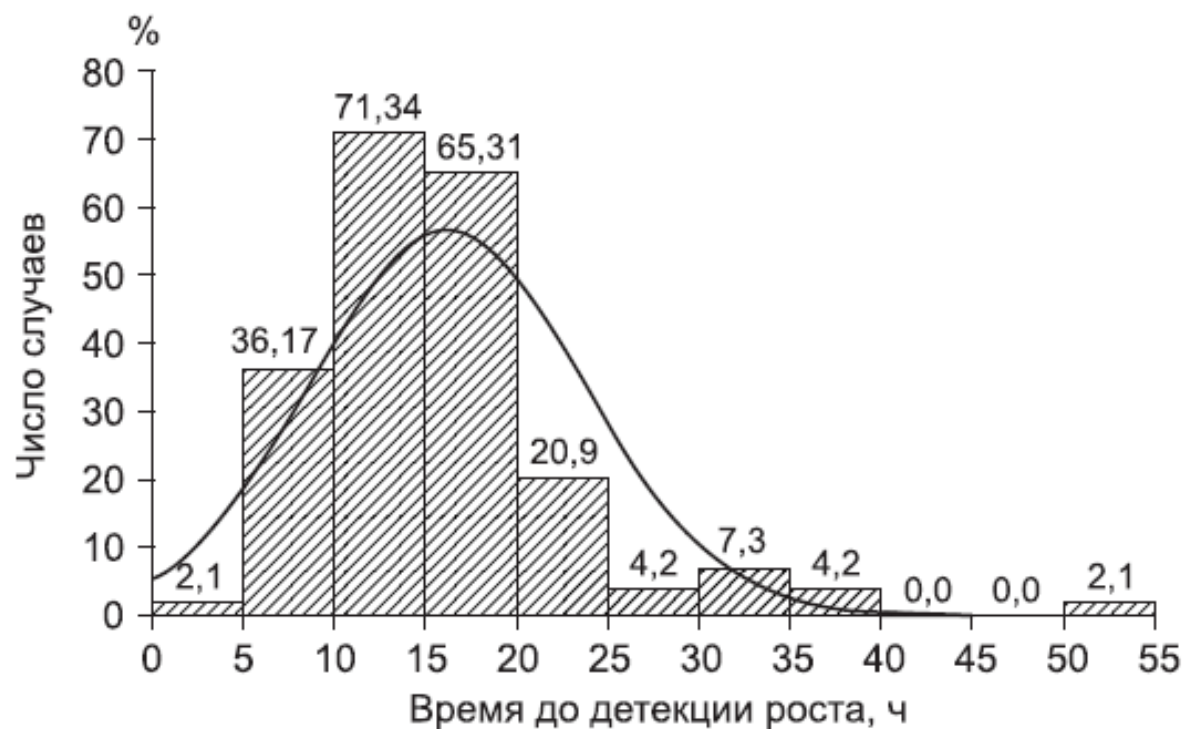


Malini R. Capoor et al., 2006



Чёренькая Т.В. и др., 2003

● Выявление бактериемии



- **92,2% контаминированных образцов обнаруживались в течение 24 часов**

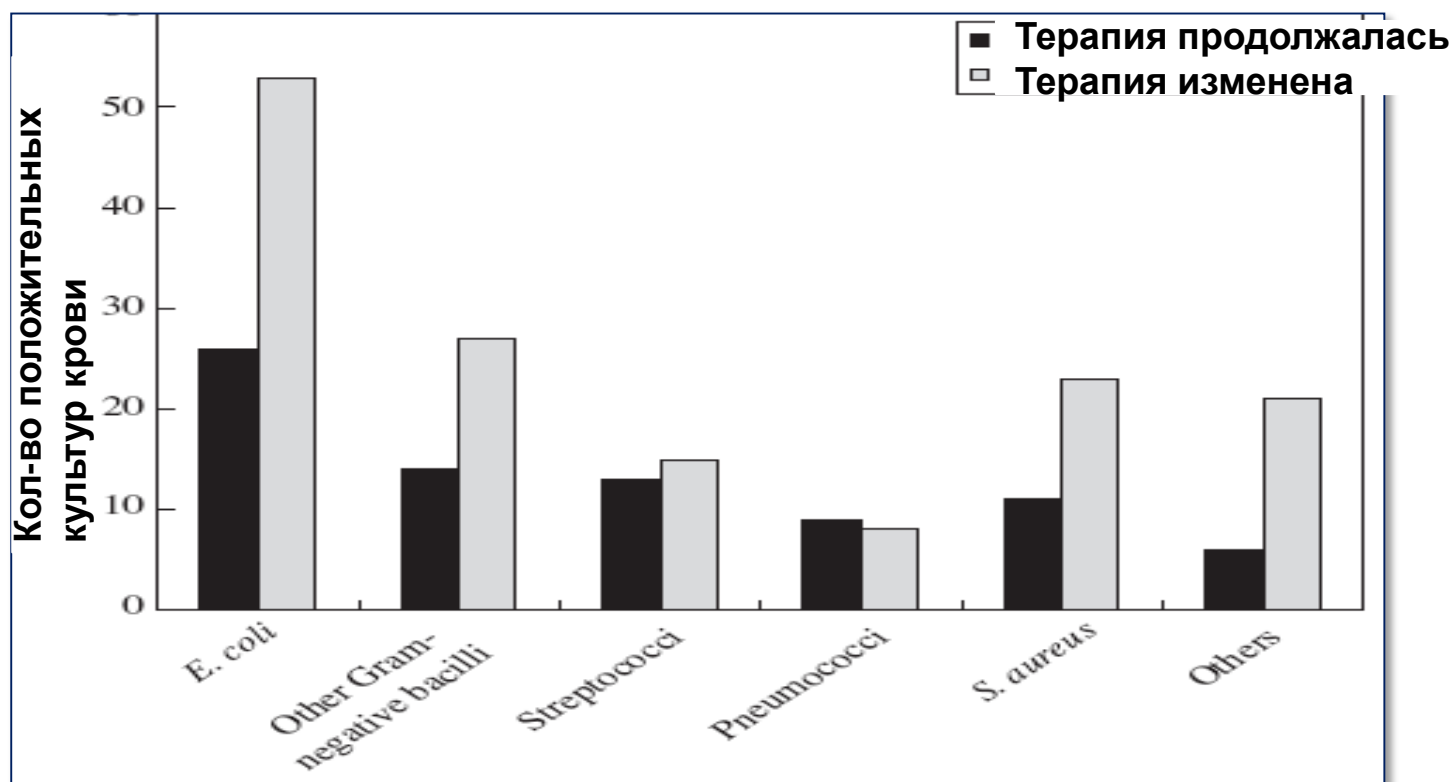
● Клиническая эффективность автоматизации диагностики сепсиса

Исходы	Стандартный подход	Быстрая микробиология (BactALERT, MALDI, Vitek 2)	Достоверность различий
Летальность (в течение 30 дней)	52 (20.3%)	31 (12.7%)	0.021
Длительность госпитализации (дни)	14.2 ± 20.6	11.4 ± 12.9	0.066
Длительность нахождения в ОРИТ (дни)	14.9 ± 24.2	8.3 ± 9.0	0.014
Случаи повторной бактериемии	15 (5.9%)	5 (2.0%)	0.038
Время до назначения эффективной терапии (часы)	30.1 ± 67.7	20.4 ± 20.7	0.021

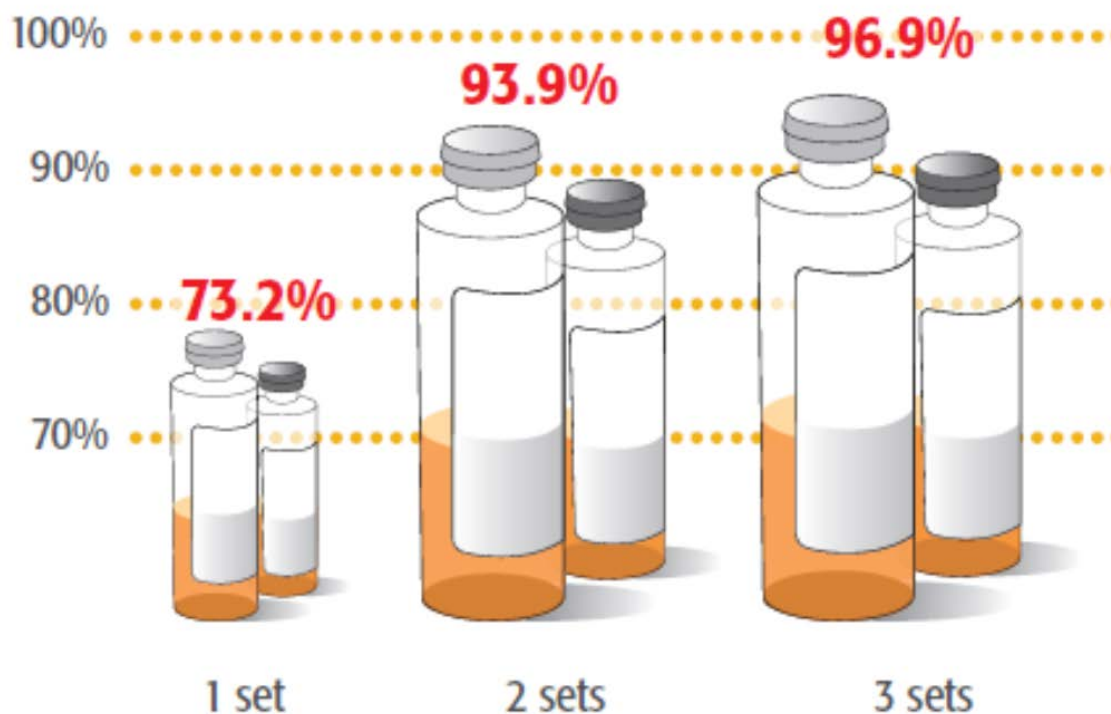


■ После получения результатов гемокультивирования:

- В 88% случаев антимикробная терапия была скорректирована
 - В 22% снижено количество используемых АМП
 - В 23% предпочтение отдано АМП с более узким спектром действия
 - Расходы на терапию АМП были снижены на 23%



ВАЖЕН ДОСТАТОЧНЫЙ ОБЪЕМ ОБРАЗЦА

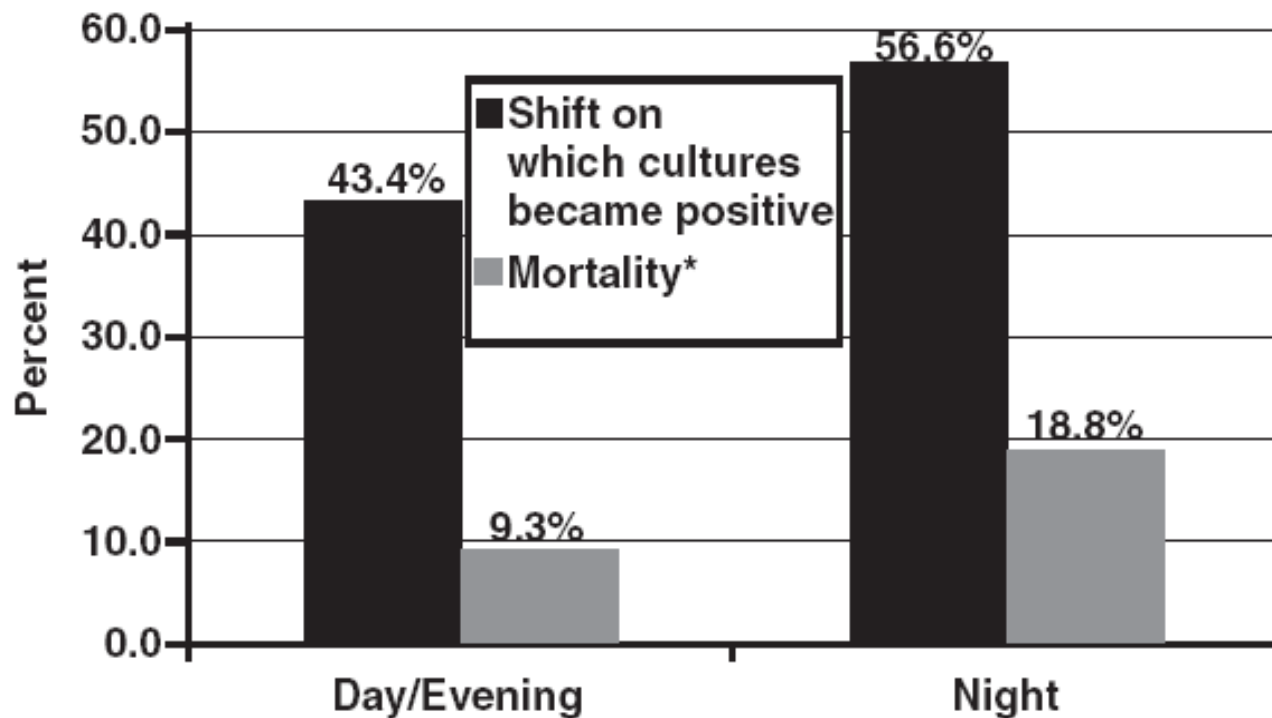


Cumulative sensitivity of blood culture sets¹⁶

Weinstein et al. Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed J Clin Microbiol. 2007; 45:3546-3548

Важность своевременного и полноценного информирования лечащего врача

- Результаты должны сообщаться лечащим врачам сразу, как только получены



ПРЕИМУЩЕСТВА БЫСТРОЙ МИКРОБИОЛОГИИ



● Применение результатов, полученных на анализаторе Vitek 2

	Стандартный подход (на следующий день)	Сразу при получении результата (вечером)	Разница
Летальность, %	9,6	7,9	-1,7%
Длительность госпитализации (сут)	12,6	10,7	-1,9 сут
Затраты на лечение 1 пациента (тыс \$)	6,7	4,9	-1,8 тыс \$

● Экономия стационара в год составила более \$ 4 000 000



PIONEERING DIAGNOSTICS