

СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВОГО ТЕСТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.Г. Вершинина^{1,2*}, Н.А. Стериополо¹, А.М. Иванов³, М.Е. Малышев⁴

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург

⁴ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

MONITORING OF ANTIMICROBIAL THERAPY WITH THE PROCALCITONIN TEST IN CLINICAL PRACTICE

M.G. Vershinina^{1,2*}, N.A. Steriopolo¹, A.M. Ivanov³, M.E. Malyshev⁴

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

³ S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

⁴ Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia

* E-mail: labckb@gmail.com

Аннотация

Клинические признаки при мониторинге пациентов в критическом состоянии с сепсисом и тяжелыми инфекциями, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), не могут быть однозначно интерпретированы. В настоящее время имеются убедительные доказательства рационального использования антибактериальных препаратов (АБП) с применением лабораторного маркера – теста на прокальцитонин (PCT). Ранняя диагностика и обоснованная антибактериальная терапия у пациентов в критическом состоянии с сепсисом и тяжелыми инфекциями, госпитализированных в ОРИТ, имеют существенное значение для уменьшения нежелательных эффектов антибактериальных препаратов и способствуют улучшению клинических исходов.

Цель исследования – определить преимущества использования результатов теста на прокальцитонин в сыворотке/плазме крови у пациентов в критическом состоянии с сепсисом и тяжелыми инфекциями, госпитализированных в ОРИТ, для контроля за антибактериальной терапией.

Материалы и методы. Длительность проведения антибиотикотерапии (АБТ) с использованием теста на PCT в сыворотке/плазме крови у тяжелобольных пациентов с сепсисом и тяжелыми инфекциями определяли с помощью данных пациентов, находящихся в ОРИТ с любым типом системной инфекции, которым назначали антибиотики (n = 114). В исследуемую группу были включены пациенты, получающие АБТ по схеме с учетом динамики концентрации теста на прокальцитонин в сыворотке/плазме крови (n = 63). Контрольную группу составили пациенты, которым АБТ назначали по схеме, установленной действующим стандартом медицинской помощи (n = 51).

Результаты. Использование теста на прокальцитонин для коррекции АБТ способствовало более раннему прекращению приема АБП вследствие сокращения продолжительности лечения: среднее значение – 7,8 дня (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 7.0–8.5) в исследуемой группе против 9.6 дня (95% ДИ 8.6–10.7) в контрольной (p < 0.05). При этом количество нежелательных исходов в группах не различалось.

Закключение. В ходе исследования установлено, что назначение антибактериальных препаратов под контролем теста на прокальцитонин у пациентов с сепсисом и тяжелыми инфекциями в ОРИТ позволяет сократить длительность приема АБП.

Ключевые слова: сепсис, антибиотикотерапия, антибактериальные препараты, рациональное использование антибиотиков, прокальцитонин.

Abstract

Clinical signs during monitoring of critically ill patients with sepsis and severe infections admitted to ICU cannot be interpreted unequivocally. Currently, there is a strong evidence for the need to rationally prescribe antibacterial preparations, and the laboratory procalcitonin test (PCT) may help in it. Early diagnostics and reasonable antimicrobial therapy in critically ill patients with sepsis and severe infections admitted to ICU are essential to reduce adverse effects of antibacterial preparations thus, contributing to better clinical outcomes.

Purpose. To assess the effectiveness of serum/plasma procalcitonin test to monitor antibiotic therapy in critically ill patients with sepsis and severe infections admitted to ICU.

Material and methods. To assess the duration of antibiotic therapy (ABT) under serum/plasma PC testing in critically ill patients with sepsis and severe infections, the researchers analyzed data from 114 ICU patients having any type of systemic infection who were prescribed antibiotics. The studied group (n=63) included patients who were prescribed ABT but with considerations to the dynamics of serum/plasma procalcitonin concentration. The control group (n=51) consisted of patients who had ABT according to the current recommendations of standard medical care.

Results. The procalcitonin test to correct ABT contributed to its earlier discontinuation and shorter duration of treatment: mean value 7.8 days [95% CI 7.0–8.5] in the studied group versus 9.6 days [95% CI 8.6–10.7] in the control group ($p < 0.05$). The number of undesirable effects in both groups did not differ.

Conclusions. The performed trial has found out that the serum/plasma PC test in ICU patients with sepsis and severe infections who are prescribed antibacterial preparations can reduce the duration of antibiotic therapy.

Key words: sepsis, antibiotic therapy, antibacterial drugs, rational use of antibiotics, procalcitonin.

Ссылка для цитирования: Вершинина М.Г., Стериополо Н.А., Иванов А.М., Малышев М.Е. Стратегия контроля антимикробной терапии с использованием прокальцитонинового теста в клинической практике. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 3: 41–45

Введение

В настоящее время устойчивость патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП) признана глобальной проблемой здравоохранения, которая с каждым годом приобретает все более угрожающие масштабы. По прогнозам экспертов, в течение нескольких десятилетий мы можем столкнуться с проблемами «до-антибиотиковой» эпохи, если не предпринимать серьезные шаги в этом направлении. В 2015 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) одобрила Глобальный план борьбы с растущей устойчивостью болезнетворных микроорганизмов к антимикробным препаратам, одной из стратегических задач которого является оптимизация использования таких препаратов, в том числе антибиотиков. В 2020 г. ВОЗ назвала проблему устойчивости к противомикробным препаратам одной из 10 стоящих перед человечеством глобальных угроз здоровью населения. Возросший уровень резистентности госпитальных возбудителей инфекций нельзя не учитывать при планировании антибактериальной терапии (АБТ), в том числе относительно ее продолжительности. Длительная терапия АБП часто связана с побочными эффектами, ассоциированными с лекарственными средствами, повышенной бактериальной резистентностью и увеличением затрат на лечение пациентов [6]. Как показано в многоцентровом исследовании J. Jensen и соавт. [8], эскалация лечения антибиотиками наряду с расширенными диагностическими мерами приводит к более высокой частоте осложнений, более широкому использованию антибиотиков широкого спектра действия и длительному пребыванию пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В 2017 г. FDA (The U.S. Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило лабораторный маркер прокальцитонин (PCT) для назначения антибактериальной терапии у пациентов с острыми респираторными инфекциями и сепсисом. Известно, что тест на PCT в сыворотке/плазме крови отражает реакцию макроорганизма на бактериальную инфекцию, является чувствительным лабораторным маркером, предоставляющим прогностическую информацию о пациентах с сепсисом и тяжелыми инфекциями [3]. Многочисленные исследования показали, что уровень PCT повышается в ответ на бактериальную инфекцию и снижается при успешной элиминации возбудителя [1, 2]. Показано, что его использование может повысить эффективность ле-

чения антибактериальными препаратами. Назначение антибиотиков с использованием мониторинга кинетики PCT способствовало сокращению продолжительности лечения антибиотиками с ранним прекращением терапии [1, 2]. Было доказано, что данные стратегии при правильном применении являются безопасными, не увеличивают риск смертности, рецидивирующих инфекций или неудач лечения. Важно отметить, что кинетика PCT также имеет и прогностическую ценность, коррелирующую с тяжестью и исходом заболевания [4]. При использовании данных стратегий следует иметь в виду, что степень системного высвобождения PCT может изменяться в зависимости от локализации инфекционного очага и типа бактерий [7].

Любое измерение PCT должно быть определено клинической картиной. Так, в недавней работе M. Meier и соавт. [9] проанализированы данные 523 пациентов по назначению антибиотиков под контролем PCT с сосредоточением внимания на пациентах с положительными культурами крови. Средняя продолжительность антибактериальной терапии была значительно короче у 253 пациентов, получавших лечение под контролем теста на PCT, чем у 270 пациентов контрольной группы (-2.86 дня (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) от -4.88 до -0.84; $p = 0.006$). Смертность была одинаковой в обеих группах (16,6 против 20,0%; $p = 0.263$). Этот анализ пациентов с бактериемией, получающих лечение АБП под контролем теста на PCT, демонстрирует более низкую экспозицию антибиотиков без явного увеличения смертности. Кроме того, в 2019 г. консенсусом международных экспертов было определено, что прием АБП под контролем теста на PCT уменьшает количество применяемых антибиотиков, снижает количество побочных эффектов и улучшает клинические результаты [10].

Быстрые диагностические лабораторные тесты позволяют быстрее идентифицировать инфекцию, что приводит к более адекватной противомикробной терапии и уменьшению экспозиции АБП. Изучение применения показателей концентрации прокальцитонина в сыворотке/плазме крови для принятия решений при контроле антибактериальной терапии у пациентов ОРИТ с подозрением на сепсис и инфекционные осложнения представляется актуальной клинической задачей.

Цель исследования — определить преимущества использования результатов прокальцитонинового теста в сыворотке/плазме крови у пациентов в критическом состоянии с сепсисом и тяжелыми инфекциями, госпитализированных в ОРИТ, для контроля антибактериальной терапии.

Таблица 1

Исходные данные пациентов, включенных в исследование

Параметр	Контрольная группа (n = 51)	Исследуемая группа (PCT) (n = 63)	p
<i>Демография</i>			
Возраст, лет	67.9 ± 17.8	68.2 ± 15.0	0.925
<i>Пол, n (%)</i>			
Мужской	31 (61.5%)	36 (57.1%)	0.825
Женский	20 (38.5%)	27 (42.9%)	0.751
<i>Основной очаг инфекции</i>			
Дыхательная система	22 (43.1%)	27 (42.9%)	0.621
Мочевыделительная система	2 (3.9%)	4 (6.3%)	0.219
Органы брюшной полости	4 (7.8%)	6 (9.5%)	0.369
Центральная нервная система	7 (13.7%)	9 (14.2%)	0.496
Другое/неизвестно	5 (9.8%)	8 (12.6%)	0.632
Кровоток	10 (19.8%)	14 (22.2%)	0.217
<i>Жизненные показатели</i>			
Температура, °C	37.7 ± 1.2	37.8 ± 1.1	0.859
<i>Оценка сепсиса</i>			
Установленный в истории болезни диагноз «сепсис»	22 (43.1%)	26 (41.3%)	0.398
Оценка gSOFA, баллы	0.94 ± 0.54	1.05 ± 0.58	0.321
Концентрация PCT при поступлении, нг/мл	–	–	–
Среднее	49.1 (25.5 ± 72.7)	31.3 (2.8 ± 59.8)	
Медиана	16.3 (95% ДИ 10.7–43.7)	3.9 (95% ДИ 1.5–6.5)	< 0.0001
Нежелательные исходы	0	0	

Материалы и методы

В анализ были включены пациенты (n = 114) с сепсисом и тяжелыми инфекциями, находящиеся в ОРИТ с любым типом системной инфекции, которым назначали антибиотики. Длительность АБТ оценивали ретроспективно по данным историй болезни. Случайным образом были отобраны две группы пациентов: получавшие АБП согласно действующим стандартам АБТ (контрольная группа (n = 51)) и получавшие антибиотики согласно данным прокальцитонинового теста в сыворотке/плазме крови (исследуемая группа PCT (n = 63)). Исходные данные пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 1.

Основной конечной точкой эффективности была продолжительность лечения антибиотиками в днях использования АБП.

Статистический анализ проводили с использованием статистических программ MedCalc, версия 18.9.1 (MedCalc Software, Бельгия) и MS Excel (Microsoft Corporation, США). Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовали критерий Шапиро – Уилка. Были рассчитаны медиана и среднее значение длительности АБТ в изучаемых группах. Описательные результаты непрерывных переменных были выражены как среднее (\pm SD) или медиана (межквартильный диапазон) в зависимости от нормальности их распределения. Сравнение достоверности различий между выраженностью признака в сравниваемых переменных было проведено с помощью U-критерия Манна – Уитни для независимых выборок. Достоверные различия регистрировались при значении $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Исходные данные пациентов исследуемой группы PCT и контрольной группы были аналогичны. Около 50% пациентов находились в ОРИТ с инфекционной легочной патологией – 43.1 и 42.9% соответственно, около 20% составили пациенты с инфекцией кровотока – 22.2 и 19.8% соответственно, с инфекциями брюшной полости – 9.5 и 7.8% соответственно, с инфекциями мочевыводящих путей – 6.3 и 3.9%. В табл. 1 перечислены дополнительные базовые характеристики. Между клиническими характеристиками пациентов в группах статистических различий не выявлено. Концентрация прокальцитонина при поступлении достоверно отличалась в отобранных группах: медианные значения PCT были выше в контрольной группе: 16.3 нг/мл (95% ДИ 10.7–43.7) против 3.9 нг/мл (95% ДИ 1.5–6.5) в исследуемой ($p < 0.0001$).

Стратегия ведения пациентов ОРИТ с сепсисом и инфекционными осложнениями по лечению АБП под контролем теста на PCT была следующая (рис. 1):

- начало лечения антибиотиками у пациентов в критическом состоянии основывалось на клиническом решении, принятом врачом ОРИТ по клиническим признакам сепсиса и тяжелых инфекций;
- протокол использовали для поддержки решения врача о продолжении/прекращении лечения антибиотиками;
- лечение антибиотиками прекращали при снижении концентрации уровня PCT крови до 20% от пикового уровня и/или ниже 0,5 нг/мл, клиренс PCT > 80% в сочетании с клиническим улучшением;



Рис. 1. Схема исследования пациентов ОРИТ с сепсисом и инфекционными осложнениями по лечению АБП под контролем теста на РСТ

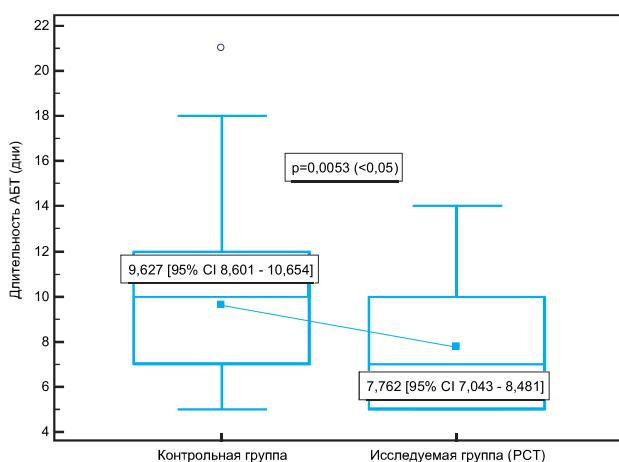


Рис. 2. Сравнение длительности антибактериальной терапии пациентов исследуемой и контрольной групп по критерию Манна – Уитни

- если уровни РСТ не снижались у пациента с клиническим улучшением, проводили диагностический поиск состояний, не связанных с бактериальными инфекциями, при которых уровень концентрации РСТ в крови может повышаться.

Характеристика длительности антибактериальной терапии (дни) в изучаемых группах представлена в табл. 2 и на рис. 2.

Следование рекомендациям по использованию теста на прокальцитонин способствовало более раннему прекращению приема АБП, сокращению продолжительности лечения: среднее значение 7,8 дня (95% ДИ 7.0–8.5) в исследуемой группе против 9.6 дня (95% ДИ 8.6–10.7)

в контрольной ($p < 0.05$). При этом количество нежелательных исходов в группах не различалось. Также в исследуемой группе не было отмечено ухудшения состояния больных согласно шкалам qSOFA, SOFA и APACHE II.

Ранняя диагностика в сочетании с началом адекватного лечения АБП является важным вопросом лечения сепсиса. После начала лечения наблюдение за пациентами имеет первостепенное значение для выявления пациентов с благоприятным течением заболевания, которые подвержены низкому риску осложнений и у которых возможно раннее прекращение антибактериальной терапии. В дополнение к клиническим параметрам лабораторный маркер в сыворотке/плазме крови РСТ может помочь при оценке реакции на АБТ в принятии решений о начале и отмене АБТ. Результаты исследования по изучению кинетики РСТ в течение 0/48/120 часов пребывания пациента в ОРИТ для контроля АБТ подтвердили прогностический потенциал РСТ независимо от других клинико-лабораторных показателей. Раннее выявление лиц, не отвечающих на лечение, может предотвратить нежелательные клинические явления. Длительное воздействие АБТ может оказывать токсическое действие, следовательно, может увеличить риск неэффективности лечения пациентов. Значения теста на РСТ также могут ориентировать врачей ОРИТ в отношении дальнейшего обследования пациентов с целью уменьшения риска неадекватного лечения, связанного с более ранней деэскалацией антибиотиков у пациентов с сепсисом и тяжелыми инфекциями.

В вопросе экономической эффективности при применении алгоритмов антибиотикотерапии, контролируемых по РСТ, нет единого мнения. В 2015 г. при поддержке Национального института медицинских исследований Великобритании (National Institute for Health Research UK) был проведен анализ экономической эффективности использования алгоритмов контролируемой РСТ антибиотикотерапии при лечении сепсиса и подозрении на бактериальную инфекцию [11]. Было отмечено, что в условиях интенсивной терапии использование РСТ-алгоритма для контроля за АБТ может уменьшить количество антибиотиков у пациентов с сепсисом без негативного влияния на клинический исход, а также может быть связано с сокращением времени пребывания в ОРИТ. И хотя авторы ссылаются на ограниченность доказательной базы и отсутствие данных о долгосрочных результатах применения РСТ-алгоритма, они делают вывод, что добавление РСТ-теста в современную клиническую практику приводит к экономии средств, но с незначительным экономическим эффектом. Отметим, что такого же мнения придерживались

Таблица 2

Статистическая характеристика длительности антибактериальной терапии (дни) в изучаемых группах

Оцениваемая характеристика	Контрольная группа (n = 51)	Исследуемая группа (РСТ) (n = 63)
Minimum	5	5
Maximum	21	14
Среднее значение	9.6	7.8
95% ДИ	8.6–10.7	7.0–8.5
Медиана	10	7
95% ДИ	7.0–10.0	7.000–7.000
SD	3.6	2.9
2.5–97.5 перцентиль	5.0–18.6	5.0–14.0

авторы многоцентрового рандомизированного открытого исследования, проведенного в 2016 г. в Нидерландах [12], которые отмечали снижение смертности в группе РСТ на 20%. В работе E. Aloisio и соавт. приводятся данные о том, что экономия средств, обусловленная сокращением использования антибиотиков и уменьшением связанных с ними побочных эффектов, значительно превышает затраты на тестирование РСТ [13]. Стоимость одного определения уровня РСТ вместе со всеми необходимыми расходными материалами и затратами на измерения калибраторов составила ~25–30 евро за тест. При этом ежедневная стоимость лечения антибиотиками инфекций у пациентов в ОРИТ была оценена около 114 и 384 евро. Однако эти данные были получены в ходе контролируемых исследований, проведенных в оптимальных условиях, с последовательным применением алгоритмов РСТ. К сожалению, на практике часто бывает, что врачи-клиницисты продолжают проводить антимикробную терапию несмотря на результаты лабораторных тестов, что существенно увеличивает общую стоимость лечения за счет увеличения количества бесполезно сделанных измерений РСТ и продолжительности приема антибиотиков [14]. В основном такие ситуации возникают из-за несовершенства установленных алгоритмов РСТ, разночтений в трактовках результатов РСТ-тестов и неосведомленности лечащих врачей о принципах и критериях проведения контролируемой антибиотикотерапии. Улучшенная интерпретация постаналитической фазы лабораторного исследования в ОРИТ и дополнительные разъяснения для врачей-специалистов могут помочь повысить уместность назначения тестов на РСТ. Так, в упомянутой ранее работе E. Aloisio и соавт. отмечается, что после того, как в обязательный отчет лаборатории для клиницистов был введен стандартный комментарий, что «при снижении концентрации РСТ-теста на 80% и более отпадает необходимость в продолжении антибиотикотерапии и, соответственно, дальнейшем определении концентрации прокальцитонина», общее число назначений на РСТ сократилось на 10% [14].

В качестве лабораторного маркера показатели уровня РСТ в сыворотке/плазме крови имеют свои сильные и слабые стороны, а ценность измерения теста на РСТ зависит от множества дополнительных факторов в каждой конкретной ситуации. Однако, несмотря на это, сегодня тест на РСТ является одним из лучших лабораторных маркеров для диагностики, мониторинга и прогнозирования сепсиса.

Наше исследование имело ограничения, было ретроспективным наблюдательным типа «случай – контроль» и ограничено по числу участников. Также не представилось возможным провести собственный анализ экономической эффективности контролируемой тестом на РСТ антибиотикотерапии.

Заключение

В ходе исследования установлено, что назначение антибактериальных препаратов под контролем теста на прокальцитонин у пациентов с сепсисом и тяжелыми инфекциями в ОРИТ приводит к сокращению продолжительности лечения АБП. Полученные предварительные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований экономической и клинической эффективности применения РСТ-алгоритма при антибиотикотерапии.

Литература

1. Yannick W. et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials // *Crit Care*. – 2018. – V. 22. – № 1. – P. 191.
2. Wacker C. et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis*. – 2013. – V. 13. – № 5. – P. 426–435.
3. Mitsuma S.F. et al. Promising new assays and technologies for the diagnosis and management of infectious diseases // *Clin Infect Dis*. – 2013. – V. 56. – № 7. – P. 996–1002.
4. Bibidh S. Impact of pharmacist-led procalcitonin-guided antibiotic therapy in critically ill patients with pneumonia // *Hosp Pharm*. – 2020. – V. 55. – № 3. – P. 204–210.
5. Voermans A.M. et al. Cost-effectiveness analysis of a procalcitonin-guided decision algorithm for antibiotic stewardship using real-world U.S. Hospital Data // *OMICS*. – 2019. – V. 23. – № 10. – P. 508–515.
6. Hohn A. et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in critically ill patients // *Langenbecks Arch Surg*. – 2017. – V. 402. – № 1. – P. 1–13.
7. Brodska H. et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate gram-negative sepsis from gram-positive and fungal sepsis // *Clin Exp Med*. – 2013. – V. 13. – № 3. – P. 165–170.
8. Jensen J.U. et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial // *Crit Care Med*. – 2011. – V. 39. – № 9. – P. 2048–2058.
9. Meier M.A. et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: a patient-level meta-analysis of randomized trials // *Clin Infect Dis*. – 2019. – V. 69. – № 3. – P. 388–396.
10. Schuetz P. et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* // *Clin Chem Lab Med*. – 2019. – V. 57. – № 9. – P. 1308–1318.
11. Westwood M. et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis // *Health Technol Assess*. – 2015. – V. 19. – № 96. – P. 1–236.
12. De Jong E. et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial // *Lancet Infect Dis*. – 2016. – V. 16. – № 7. – P. 819–827.
13. Aloisio E. Procalcitonin: between evidence and critical issues // *Clinica Chimica Acta*. – 2019. – V. 497. – P. 7–12.
14. Fung A.W.S. et al. The role of procalcitonin in diagnosis of sepsis and antibiotic stewardship: opportunities and challenges // *Clin Chem*. – 2017. – V. 63. – № 9. – P. 1436–1441.