

ШКОЛА
«АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
В СТАЦИОНАРЕ В
СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ»

Шаповалова Ю.С.,
к.м.н., главный клинический фармаколог ЮУЖД



МАКМАХ



І А С М А С



ANTIBIOTIC.ru

ANTIBIOTIC.ru

ANTIBIOTIC.ru

www.escmid.org ESCMID

<http://jac.oxfordjournals.org/>

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

<http://aac.asm.org/>

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

<http://cid.oxfordjournals.org/>

Clinical Infectious Diseases

<http://www.elsevier.com/journals/subjects/medicine>

<http://www.ijidonline.com/home>

International Journal of Infectious Diseases

<http://onlinelibrary.wiley.com/>

New microbes and new infections

Часть 1

Проблемы резистентности микроорганизмов к АБ

Микроорганизмы – возбудители инфекций в хирургии

Грам (+) аэробы

- Staphylococcus
- Streptococcus
- Enterococcus

Анаэробы

- Bacteroides
- Clostridium

Грам (-) аэробы

- Enterobacteriaceae
- Escherichia Enterobacter
- Klebsiella Citrobacter
- Proteus Morganella Serratia

Неферментирующие грам (-) энтеробактерии

- Pseudomonas
- Acinetobacter
- Burkholderia
- Stenotrophomonas

Особенности формирования антибиотикорезистентности в РФ (1)

- Избыточное потребление АМП в ОРИТ
 - **США** – 0,8 доз на 1 чел. в сутки
 - **РФ** – 1,5 - 2,5 дозы на 1 чел. в сутки

Особенности формирования антибиотикорезистентности в РФ (2)

- Назначение АБ без учета спектра природной активности (АГ при внебольничной пневмонии)
- Назначение АБ без учета данных о приобретенной резистентности
- Недостаточные дозы
- Недостаточный курс (клиническое/ бактериологическое выздоровление)
- Режим дозирования (цефотаксим 2 р/сут)

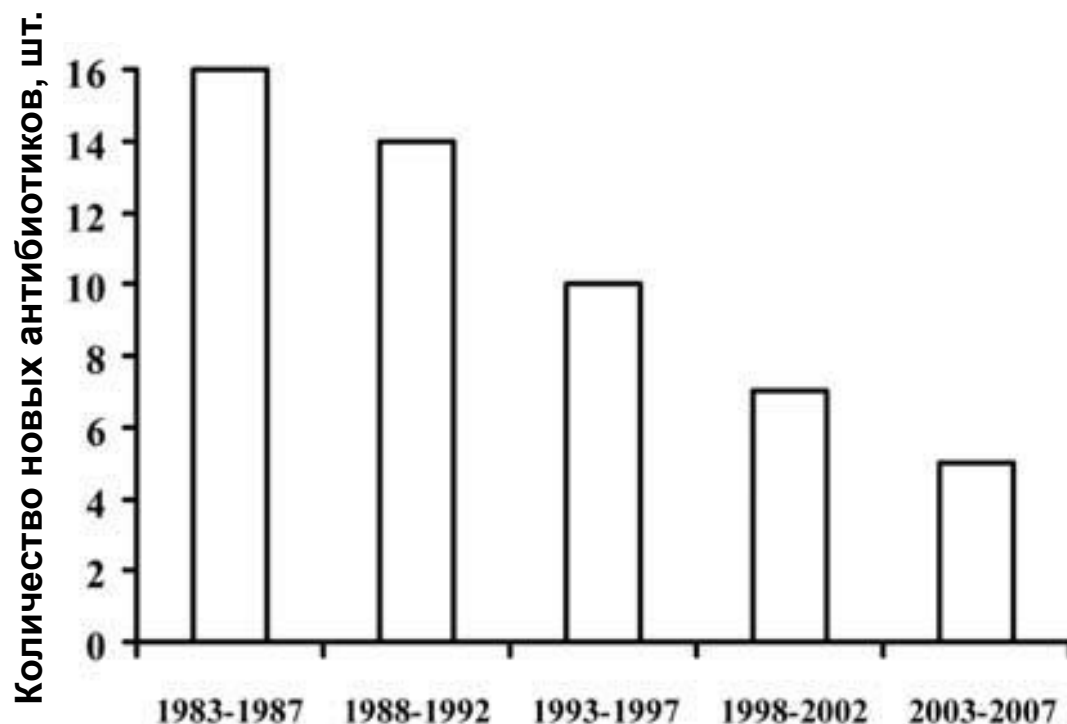
Факторы риска наличия проблемных/ резистентных возбудителей

- Госпитализация в предшествующие 90 дней
- Перевод из другого стационара
- АБТ в предшествующие 90 дней
- Релапаротомии
- Иммуносупрессия

Новые антибиотики vs. рост резистентности

Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE?

Количество новых молекул антибиотиков,
одобренных в США 1983–2007



Boucher et al. Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1–12

Проблема: инфекционный контроль в стационаре

 **Dangerous ~~micro~~-organism: MRMS** 



**Multi-Resistant
Medical Specialist**

MRMS



Resistant to good advice



Allergic to professional guidelines



Non-compliant with infection control



Blind to nosocomial infections



Other priorities

Everybody does it...



No time for handwashing !

ICU 12 HCWs - 40% compliance - 4h of handhygiene

Time 60-80 sec

At 100% compliance
16 h of handhygiene

Time 15-30 sec

At 100% compliance
4 h of handhygiene



Терминология

- МПК₉₀
- Механизмы резистентности
- Ассоциированная резистентность
- Перекрестная R
- Инокулюм – эффект

Механизмы устойчивости бактерий к АБ

1. Ферментативная инактивация антибиотика

- Бета-лактамазы
- Аминогликозид-модифицирующие ферменты

2. Модификация мишени действия

- Пенициллинсвязывающие белки (ПСБ)
 - Устойчивость стафилококков к оксациллину
 - Устойчивость пневмококков к пенициллину

3. Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки

4. Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс)

S. aureus – эволюция резистентности

Устойчивость к бета-лактамам

- 50-е - продукция плазмидных бета-лактамаз класса А
- 60-е – **MRSA (ORSA – oxacillin resistant *S. aureus*)**
модифицированный пенициллинсвязывающий белок
ПСБ2а
- 1941 – нет
- 1945 – первый штамм, продуцирующий БЛ
- 1955 – 50% штаммов устойчивы
- 2000 – 95% штаммов устойчивы

Устойчивость грамположительных бактерий к бензилпенициллину

Пневмококки (модификация ПСБ)

- 1960-е годы – первый штамм
- 1990 – около 1%
- 2003 – 20-60%

Пиогенный стрептококк

- Устойчивость не документирована

Бензилпенициллин (2008 г.)

- Стрептококковые инфекции КиМТ
 - Рожа
- Клостридиальная инфекция
 - Газовая гангрена
- Менингит (*N.meningitidis*)

Пенициллины



К этим терминам придется привыкать

MRSA **M**ethicillin-**R**esistant **S**taphylococcus **A**ureus
Метициллин-резистентный стафилококк

VRE **V**ancomycin-**R**esistant **E**nterococcus
Ванкомицин-резистентный энтерококк

ESBL (БЛРС) **E**xtended-**S**pectrum **B**eta-**L**actamases
Бета-лактамазы расширенного спектра

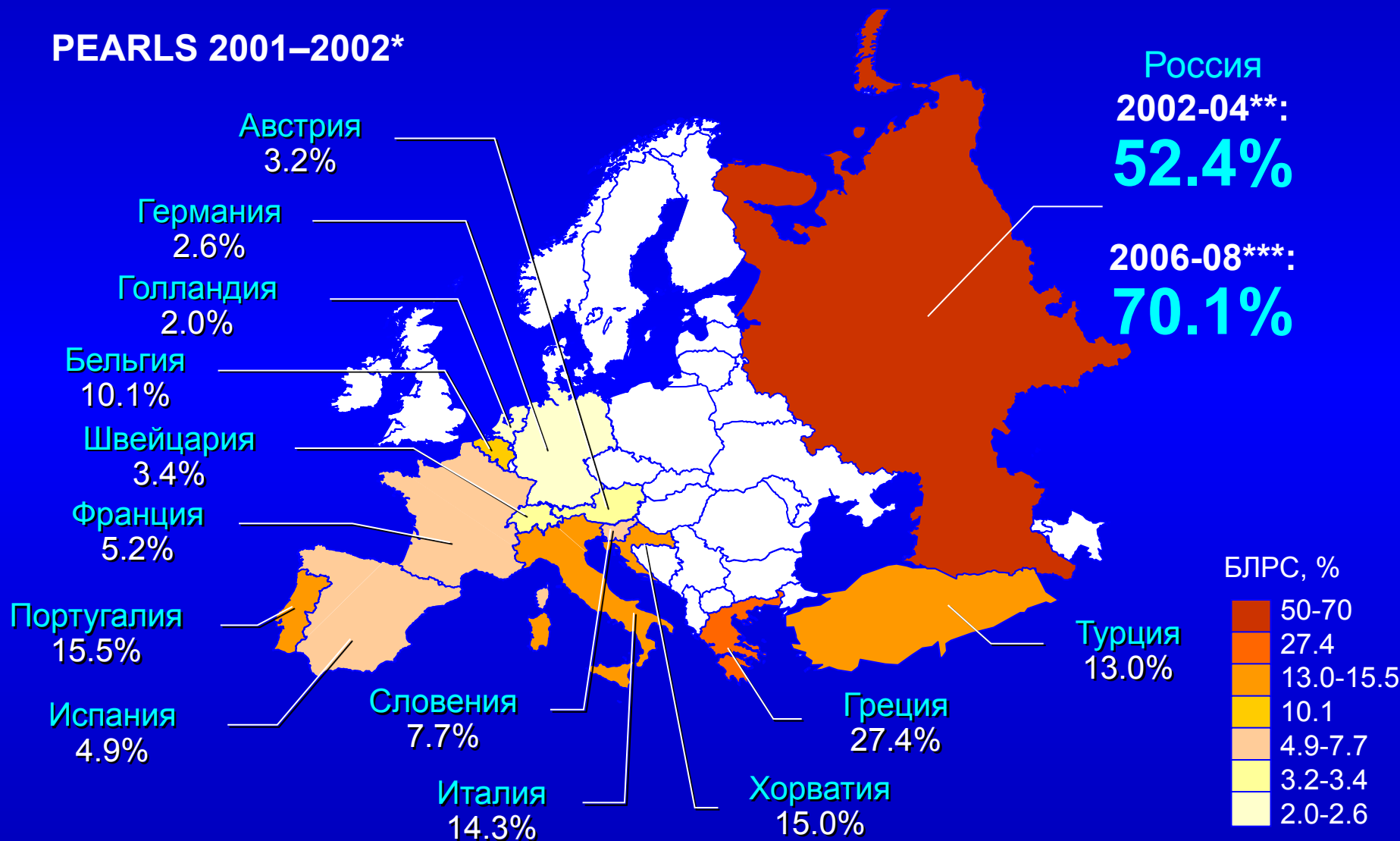
AmpC Хромосомные бета-лактамазы класса C

MBL **M**etallo-**B**eta-**L**actamases
Металло-бета-лактамазы

Pan-Resistant Панрезистентность

Распространенность БЛРС среди Enterobacteriaceae

PEARLS 2001–2002*



* S.K. Bouchillon et al., Int J Antimicrob Agents 2004 (24): 119–24

M.Edelstein et al., ICAAC, 2004, Washington, P: C2-1331; *Исследование РЕВАНШ, 2006-08

ЛОЖНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ESBL+ ШТАММОВ К ЦС III-IV IN VITRO

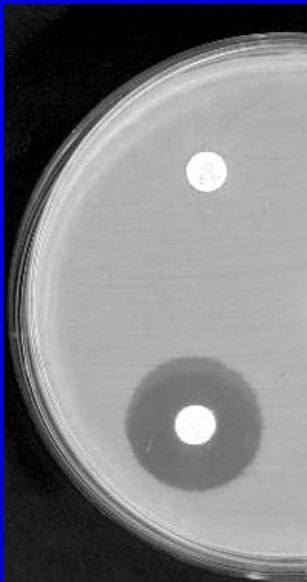
Цефтазидим 19.7%

Цефепим 16.0%

Цефотаксим 1.7%

ESBL+ штаммы
(n=720, РЕВАНШ 2006-07)

Критерии CLSI-2007 ($Ч \leq 8$ мг/л)



Как часто Вы получаете подобный результат для *E. coli* или *K. pneumoniae* из микробиологической лаборатории?

Цефотаксим: Р

Цефтазидим: Ч ~~Х~~

Цефепим: Ч ~~Х~~

Может ли Ваша микробиологическая лаборатория выявлять ESBL?

Что надо знать о БЛРС ?

- Возможны ошибки в детекции БЛРС (в т.ч. автоматическими анализаторами) в присутствии AmpC
- **Правило 1:** При устойчивости энтеробактерий хотя бы к одному из цефалоспоринов III-IV поколения, считать вероятной продукцию БЛРС и трактовать как устойчивость ко всем цефалоспорином
 - Часто выявляется устойчивость к другим классам АБП
- **Правило 2:** Считать вероятными продуцентами БЛРС, наряду с нозокомиальными штаммами *E.coli*, *Klebsiella* spp., *P.mirabilis*, другие энтеробактерии – *Enterobacter* spp., *P.vulgaris*, *Serratia* spp

Plasmid-mediated metallo-carbapenemases

+++



IMP/VIM

Контроль возникновения и распространения устойчивых штаммов в стационаре

- Ограничение использования антибиотиков без обоснованных показаний
- Профилактическое назначение антибиотиков оправдано только в качестве предоперационной профилактики (1-2 дозы)
- Не доказана эффективность антибиотикопрофилактики:
 - У пациентов в ОРИТ, на ИВЛ
 - После хирургических вмешательств
 - При бессимптомной бактериурии
 - Антифунгальная профилактика при применении антибиотиков широкого спектра

Часть 2

Классификация АМП и АБ

Классификация антимикробных препаратов

- Антибактериальные препараты (АБ)
- Противогрибковые препараты
- Противопротозойные препараты

- Противотуберкулезные препараты
- Противопаразитарные препараты

Классификация антибиотиков (1)

1. *Бета-лактамыные АБ*

- Пенициллины
- Цефалоспорины (ЦС)
- Монобактамы
- Карбапенемы

2. *Аминогликозиды*

3. *Макролиды*

4. *Фторхинолоны*

5. *Гликопептиды*

Классификация антибиотиков (2)

6. Линкозамиды

7. Тетрациклины

8. Оксазолидиноны (линезолид)

9. Липопептиды (даптомицин)

10. Глицилциклины (тигециклин)

11. Сульфаниламиды (ко-тримоксазол)

12. Прочие (фосфомицин)

Отличительные особенности антибиотиков как лекарственных средств

- Мишень действия – микроорганизм
- Снижение активности и эффективности со временем

Антистафилококковые пенициллины

Оксациллин

- Эталон определения чувствительности стафилококков к бета-лактамам
- Эффективен только против MSSA
- MSSE – умеренная активность
- Показание – подтвержденные MSSA-инфекции
- Дозировка – 8 – 12 г/сут в 4-6 введений
- Всасывание в ЖКТ 20 - 30%, пища ↓ биодоступность

Пенициллины расширенного спектра

Ампициллин и амоксициллин

- Спектр активности – *E.coli*, *P.mirabilis*, *H.influenzae*
- ***Enterococcus faecalis*, листерии**
- Показания -бак.менингит, бак.эндокардит, инфекции ЖВП, ? **интраабоминальные послеоперационные**
- Дозировка: в/в, в/м 8 – 12 г/сут в 4 введения
- Всасывание ампициллина в ЖКТ 30 - 40%, пища ↓ биодоступность ампициллина в 2 раза

Ампициллин



Ингибитор-защищенные бета-лактамы

Амоксициллин/клавуланат
Амоксициллин/сульбактам



Внебольничные инфекции

Абдоминальные
Кожи и мягких тканей
Респираторные

Тикарциллин/ клавуланат
Пиперациллин/ тазобактам
Цефоперазон/сульбактам



Нозокомиальные инфекции

Абдоминальные
Пневмония

АМО/КК

- Сильный ингибитор и сильный индуктор БЛРС
- Только в/в и per os
- 1,2 г x 3 – 4 р/сут

АМО/СБ

- Слабый ингибитор и слабый индуктор БЛРС
- В/в, в/м и per os
- 1,5 г x 3 р/сут
- Acinetobacter spp.++

Амоксиклав (амоксициллин + клавулановая кислота)



Антимикробная активность цефалоспоринов

- **I поколение**

- цефазолин

- **II поколение**

- цефуроксим,
 - цефокситин

- **III поколение**

- цефотаксим, цефтриаксон,
цефтазидим, цефоперазон

- **IV поколение**

- Цефепим, Цефпиром

- **V поколение** - цефтаролин

ограниченный
спектр
преим. Грам(+)

широкий спектр

Грамм(-) и Грамм(+)

Цефалоспорины I-II поколения

- Цефалоспорины I: цефазолин
 - *Staphylococci* (MSSA)
 - *Streptococci*
- Цефалоспорины II: цефуроксим
 - + *Haemophilus influenzae*

Staphylococci: ЦС I = ЦС II

Streptococci: ЦС I \leq ЦС II (< Ампициллин)

E.coli, Proteus: ЦС I < ЦС II (< ЦС III-IV)

Цефазолин, применение

- Периоперационная антибиотикопрофилактика
- Документированные MSSA – инфекции (*S.aureus*, чувствительный к оксациллину): ИКМТ, сепсис

Цефокситин (*Анаэроцеф*)

- ЦС II с антианаэробной активностью
- Стабилен к бета-лактамазам класса A и D (TEM-1, TEM-2, SHV-1)
- Активен в гное
- Дети с 0 дней

Цефокситин (Анаэроцеф)

Показания:

- Периоперационная АБ-профилактика в акушерстве, гинекологии, хирургии органов брюшной и грудной полостей
- Внебольничные интраабдоминальные и гинекологические инфекции
- Монотерапия внебольничных инфекций НДП, плевры, МВП, ИКМП (диабетическая стопа, ишемия)

Цефалоспорины III поколения

Группа IIIa

«Базовые»

Цефотаксим

Цефтриаксон

Группа IIIb

«Антисинегнойные»

Цефтазидим

Цефоперазон

Enterobacteriaceae

+ *Streptococci* (= Амп)

+/- *S.aureus* (< Окс, ЦСИ-II)

+ *P.aeruginosa*

+/- *Acinetobacter*

Цефалоспорины III гидролизуются бета-лактамазами Грам(-) бактерий:

Класса А – БЛРС

Класса С – АмрС

Цефалоспорины IV поколения

Цефепим

- Спектр активности сходен с цефалоспоридами III поколения = цефотаксим, цефтриаксон против стрептококков = цефтазидим против *P.aeruginosa*
 - В меньшей степени вызывает селекцию БЛРС

Цефпиром

- эффективен при сниженной чувствительности к цефепиму

Проблема: БЛРС (ESBL)

- РФ занимает 1-е место в мире по продукции БЛРС
- 2008 год: устойчивость м/о – продуцентов БЛРС
 - к цефепиму 60%
 - к цефтазидиму 70%

Цефоперазон/сульбактам (Сульперазон, Сульперацеф)

Клиническое значение комбинации

- Расширение клинической активности цефоперазона на штаммы Грам(-) бактерий, продуцирующих БЛРС и устойчивых к незащищенным цефалоспорином III-IV
- Возм **в современных условиях**
инфе **часто – неуспех при госпитальных инфекциях**
- Появление клинической активности против анаэробов – возможность применения в режиме монотерапии при смешанных инфекциях (интраабдоминальные, раневые инфекции)

Сульперазон



Активность ЦС в отношении *Ps.aeruginosa*

Цефпиром > цефепим = цефтазидим >
цефоперазон = ЦП/СБ

Проникновение цефалоспоринов в желчь



Классификация карбапенемов

- Группа 1 – антипсевдомонадные
 - Имипенем (1986)
 - Меропенем (1995)
 - Дорипенем (2008)
- Группа 2 – без антипсевдомонадной активности
 - Эртапенем (2002)

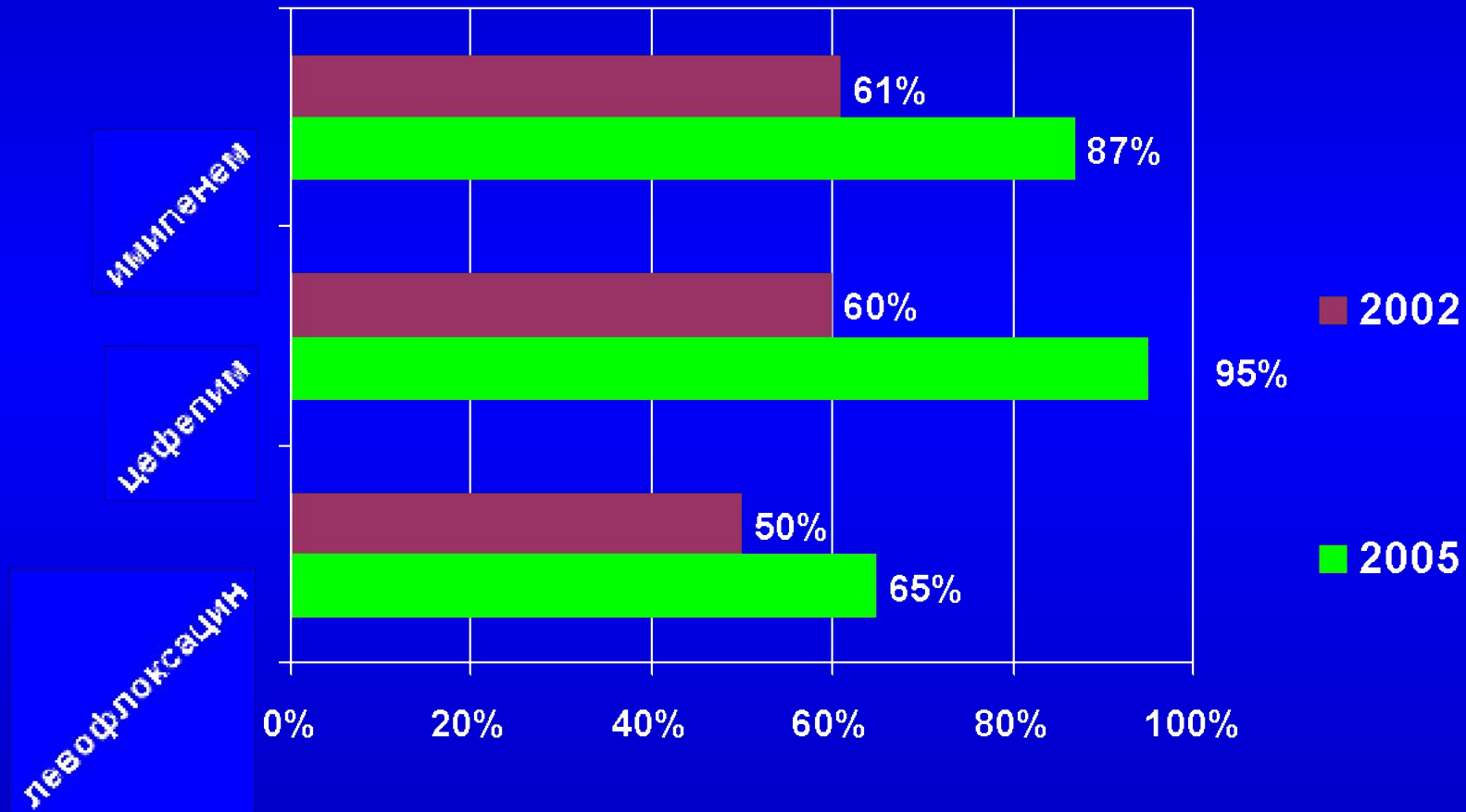
Тиенам (имипенем)



Эртапенем (ИНВАНЗ)

- Карбапенем без антисинегнойной активности
- Тяжелые внебольничные/ ранние госпитальные инфекции
- 1г x 1 р/сут в/в, в/м

Внесение Инванза в ГФ ведет к росту чувствительности Гр(-) бактерий к имипенему и другим антибиотикам



Adapted from Goldstein EJC, et al. Poster presented at the 44th Annual Meeting of the IDSA, October 12–15, 2006, Toronto, Ontario, Canada.

Дизайн исследования: Эртапенем был добавлен в госпитальный формуляр Медицинского центра штата Огайо 27 мая 2003 г. в качестве препарата для лечения интраабдоминальных инфекций, смешанных инфекций без присутствия *Pseudomonas*, инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими микроорганизмами, и лечения амбулаторных пациентов, нуждающихся в антибиотике широкого спектра с дозировкой 1 раз в сутки. Цель: Изучить влияние эртапенема на чувствительность *P. aeruginosa* к имипенему. В результате: после добавления эртапенема вместо ампициллина/сульб с 2002 по 2005 год наблюдалось улучшение чувствительности *P. aeruginosa* к имипенему с 61% до 87%, цефепиму с 60% до 95%, к левифлоксацину с 50% до 65%.

Карбапенемы: имипенем, меропенем, дорипенем

- Наиболее широкий спектр антимикробной активности
 - Практически 100% чувствительность Enterobacteriaceae
 - Чувствительность *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* варьирует
- Увеличение использования приводит к:
 - Элиминации резистентных штаммов Enterobacteriaceae (прежде всего, продуцентов БЛРС и AmpC бета-лактамаз)
 - Возможна селекция полирезистентных штаммов *P.aeruginosa*
 - Сильные индукторы бета-лактамаз
- В РФ зарегистрированы штаммы *Klebsiella* и *P.aeruginosa*, продуцирующие металло-энзимы класса B и группы 2f (VIM) – устойчивость к карбапенемам

Устойчивость к карбапенемам

Грам(+)

- *S.aureus*: перекрестная
- *Streptococci*: не документирована

Грам(-)

- *E.coli*, *P.mirabilis*, анаэробы – нет
- *Acinetobacter* - перекрестная
- *P.aeruginosa*: разные механизмы – разный уровень
 - В среднем к МЕРО и ДОРИ на 5-10% ниже [Turner P., 2006]
 - У дорипенема наиболее высокая природная активность

Развитие резистентности *P.aeruginosa* к карбапенемам

- **Имипенем (тиенам)**

- Утрата OprD (пориновый белок - проникновение)
 - Частота мутаций 10^{-7}
 - МПК увеличивается с 1-2 до 8-32 мкг/мл и выше
 - Клиническая неэффективность

- **Меропенем (меронем), Дорипенем (дорипрекс)**

- Активация систем активного выведения (эффлюкс)
 - МПК увеличивается с 0,12-0,5 до 2-4 мкг/мл
 - Клиническая эффективность сохраняется
- Потеря OprD + активное выведение (эффлюкс)
 - Вероятность одновременной мутации 10^{-14}

[Livermore DM. JAC 2001; 47:247]

Влияние типа мутации на развитие резистентности *P. aeruginosa*

Влияние типа мутаций на развитие резистентности *Ps. Aeruginosa**

Тип мутации	Имипенем	Меропенем
Активация эффлюкса: MexA-MexB-OprM (mexR)	—	Снижение чувствительности
Потеря поринового белка OprD (инфлюкс)	Резистентность	Снижение чувствительности
Активация эффлюкса MexE-MexF-OprN (mexT) и деактивация поринового белка OprD	Снижение чувствительности /резистентность	Снижение чувствительности
Потеря поринового белка OprD (инфлюкс) и активация эффлюкса: MexA-MexB-OprM (mexR)	Резистентность	Резистентность

* адаптировано из Livermore 2001

- Для развития устойчивости к Меронему необходимо сочетание двух механизмов мутации (более редкое и сложностижимое событие)
- Для развития устойчивости к имипинему достаточно только одного механизма (наиболее часто индуцируемое событие)

Вывод: Меронем обладает наибольшим потенциалом в преодолении резистентности проблемных патогенов

Современное значение антисинегнойных карбапенемов

- Эмпирическая терапия
 - Госпитальный перитонит
 - Холангит, билиарный сепсис
 - Инфекции *pancreas*
 - Пациенты с высоким риском смерти
- Этиотропная терапия
 - Инфекции, вызванные БЛРС-продуцентами
 - *Acinetobacter spp.*, *P.aeruginosa*

Фармакодинамически эквивалентные режимы дозирования меропенема и имипенема

- Меропенем 1,5 г/сут = имипенем 2 г/сут
- Меропенем 3 г/сут = имипенем 4 г/сут

Оптимизация фармакодинамических параметров карбапенемов

- Увеличение дозы при сохранении интервалов введения
- Сокращение интервалов между введениями (более частое введение) при сохранении суточной дозы
- Применение продолжительной внутривенной инфузии

Оптимизация применения меропенема

- при МПК = 4 мкг/мл :
 - 30-минутная инфузия:
 - 500 мг - %Т>МПК ~ 30%
 - 2000 мг - %Т>МПК ~ 58%
 - 3-часовая инфузия:
 - 500 мг - %Т>МПК ~ 43%
 - 2000 мг - %Т>МПК ~ 73%
- при МПК = 16 мкг/мл:
 - 30-минутная инфузия 2000 мг %Т>МПК ~ 32%
 - 3-часовая инфузия 2000 мг %Т>МПК ~ 48%
- *Вывод: При 3 часовой инфузии 2000 мг препарата бактерицидный эффект достигается в отношении возбудителей, которые рассматриваются как резистентные к меропенему!!!*

Обоснование продолжительной инфузии меропенема: стабильность в разных растворителях

- Физиологический (0,9%) раствор при комнатной температуре – 4-10 часов
- Раствор Рингер-лактат - 4-8 часов
- Раствор глюкозы 5% - 1-3 часа
- Термостатирующая система (+4°C) – 24 часа

Оптимизация применения бета-лактамных антибиотиков

- В отношении *P.aeruginosa* с МПК 0.25-64 мкг/мл высокая доза в сочетании с продолжительной инфузией меропенема приводит к возрастанию вероятности подавления флоры (данных о достоверности нет).

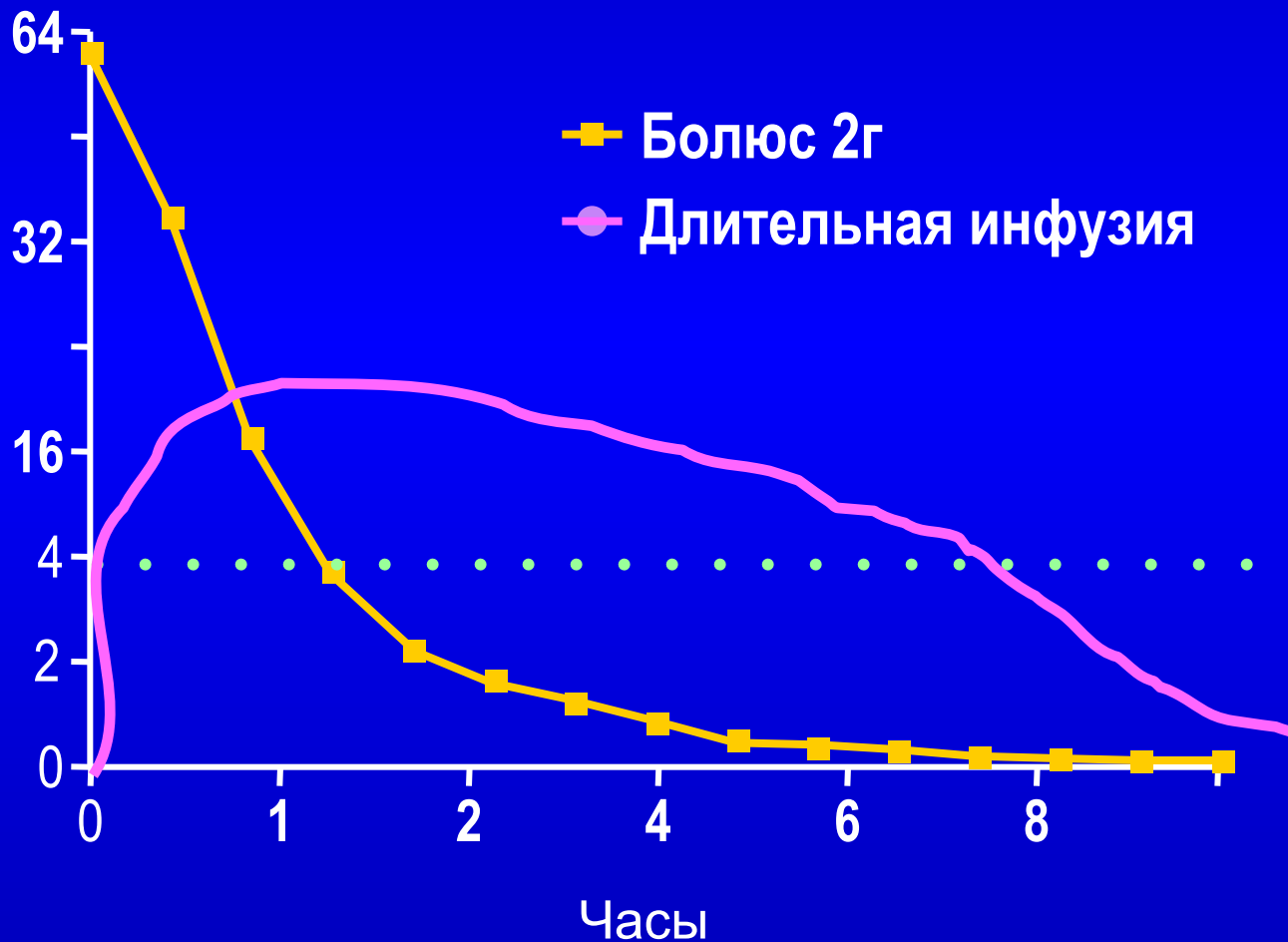
Оптимизация применения меронема

- В отношении *P.aeruginosa* с МПК 64 мкг/мл высокая доза (2 грамма) болюсом в сочетании с продолжительной инфузией меропенема 6г/сут приводит к возрастанию вероятности подавления флоры (данных о достоверности нет).

Dandekar PK, Maglio D, Sutherland CA, et al. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion. *Pharmacotherapy*. 2003;23:988-991.

Оптимизация применения меронема

Концентрация (мкг/мл)



Объективные причины повышения потребности в карбапенемах (1)

- По распространенности БЛРС в ОРИТ РФ на 1-м месте
- Увеличение доли СТХ-М БЛРС и снижение чувствительности БЛРС-продуцентов к альтернативным АБ
- *БЛРС* \longrightarrow R к ЦС + к АГ и ФХ
- *СТХ-М БЛРС* \longrightarrow R ко всем альтернативным группам АБ

Объективные причины повышения потребности в карбапенемах (2)

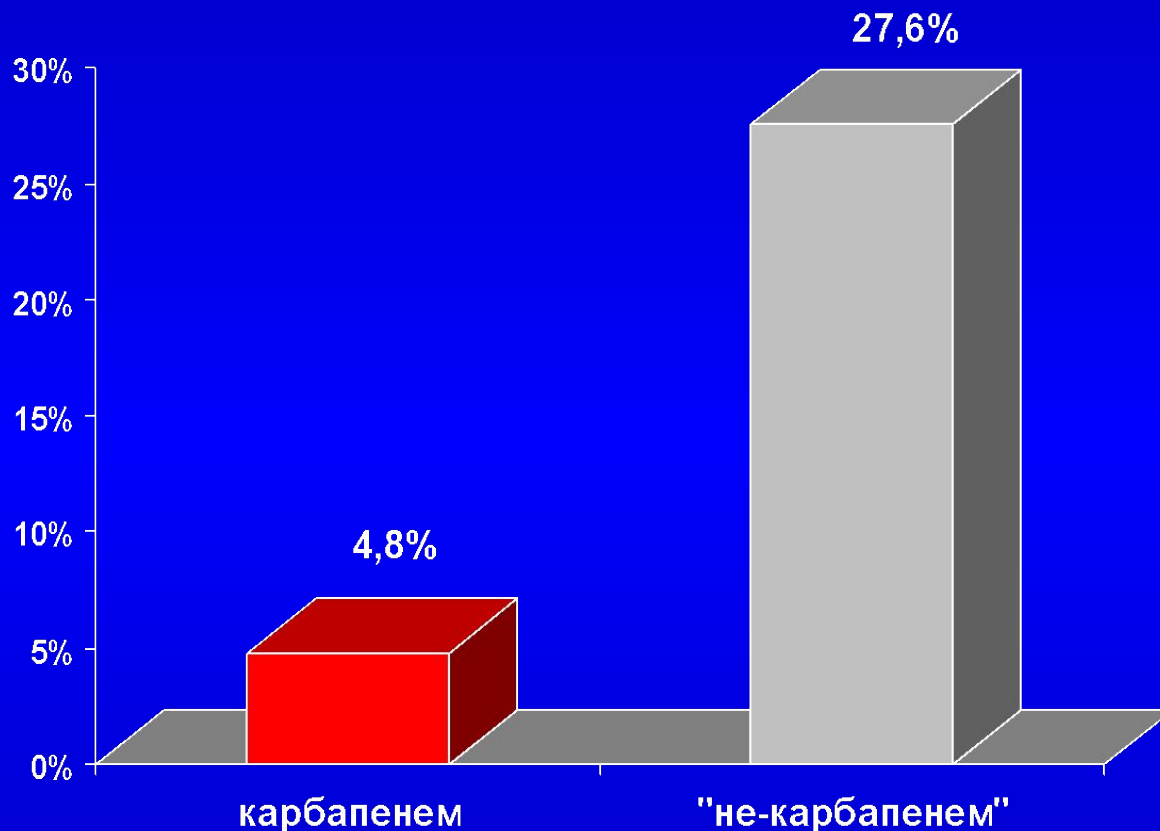
- «Выход» БЛРС за пределы ОРИТ
- ↑ значения ацинетобактерий в этиологии госпитальных инфекций (3 – 4 место)

Карбапенемы –
средства
стартовой
эмпирической
терапии
госпитальных
инфекций

БЛРС: возможности лечения

- Наиболее надежны карбапенемы
 - Фармакодинамически обоснован режим дозирования 1.5 г в сутки
 - меропенем = дорипенем > имипенем > эртапенем
- Альтернатива: ингибиторзащищенные бета-лактамы
 - Цефоперазон/сульбактам > пиперациллин/тазобактам
 - Адекватный режим дозирования:
 - Сульперазон 2 г 3 р/сут или 4 г 2 р/сут
 - Тазоцин 4,5 г 3-4 р/сут
- Альтернатива: Тигециклин

Лечение БЛРС-инфекций карбапенемами снижает летальность в несколько раз



Пятикратное снижение 14-дневной летальности на терапии карбапенемами у пациентов с бактериемией, вызванной БЛРС-продуцентом (*K. pneumoniae*)

Резюме по антибактериальной активности карбапенемов

- Энтеробактерии: *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus* и др.
Меропенем = дорипенем > имипенем = эртапенем
- *Acinetobacter baumannii*
Меропенем = дорипенем* = имипенем
*НО! Для штаммов с МПК > 2 мкг/мл доза дори-1,5 г/сут может оказаться недостаточной
- *P.aeruginosa*
Меропенем = дорипенем* >> имипенем

Сравнительные исследования оригинальных и воспроизведенных антибиотиков

Фармакодинамическая/терапевтическая эквивалентность

- Имипенем: Тиенам vs генерик
 - Тиенам = генерик по фармацевтическим показателям
 - Тиенам = генерик по значениям МПК и МБК
 - Тиенам достоверно превосходил генерик ($P < 0.0001$) в эффективности в ДС экспериментальной модели инфекции [Agudelo M, 48th ICAAC, 2008, Abstr A-031]
- Меропенем: Меронем vs генерик
 - Меронем = генерик по фармацевтическим, микробиологическим и фармакокинетическим показателям (биоэквивалентность)
 - Меронем достоверно ($P < 0.0001$) превосходил генерик по отношению доза – эффект в экспериментальной модели инфекции
 - Различия связаны с разной стабильностью к DHP-1

Антибиотики генерики – фактор риска летальности в ОРИТ при инфекциях, вызванных ацинетобактериями [Torres J, 49th ICAAC, 2009, Poster K-312]

- Проспективное, многоцентровое исследование
- 10 больниц, 114 пациентов с НИ, вызванной *Acinetobacter baumannii*
 - >90% штаммов из крови и/или дыхательных путей
 - APACHE II > 15 баллов

<u>Факторы риска летальности:</u>	<u>RR</u>	<u>95% CI</u>
– Лечение в государственной больнице	9.4	2.6-33
– Лечение генерическими антибиотиками	5.2	2.1-12.9
– Лечение генериками меропенема	7.3	1.9-27.5

Монобактамы /Азтреонам, Азтреабол/

- Узкий спектр – грам(-) аэробы, **вкл. *Ps.aeruginosa*, продуцирующую металло-бета-лактамазы**
- Бактерицидный эф-т (нарушает образование клеточной стенки бактерий)
- R – *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, грам(+) кокки, анаэробы
- Устойчив ко многим бета-лактамазам грам(-) флоры
- Нет перекрестной аллергии с пенициллинами и ЦС

Азтреабол, азактам (азтреонам)



Монобактамы /Азтреабол/, показания

- Госпитальная пневмония
 - Интраабдоминальные инфекции
 - Инфекции органов малого таза
 - Инфекции МВП
 - ИКМТ, костей и суставов
 - Сепсис
-
- В/м и в/в 1 – 2 г х 3 – 4 р/сут

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Природная активность

- *Высокая:* грам(-) бактерии
- *Умеренная:* стафилококки
- *Слабая:* энтерококки

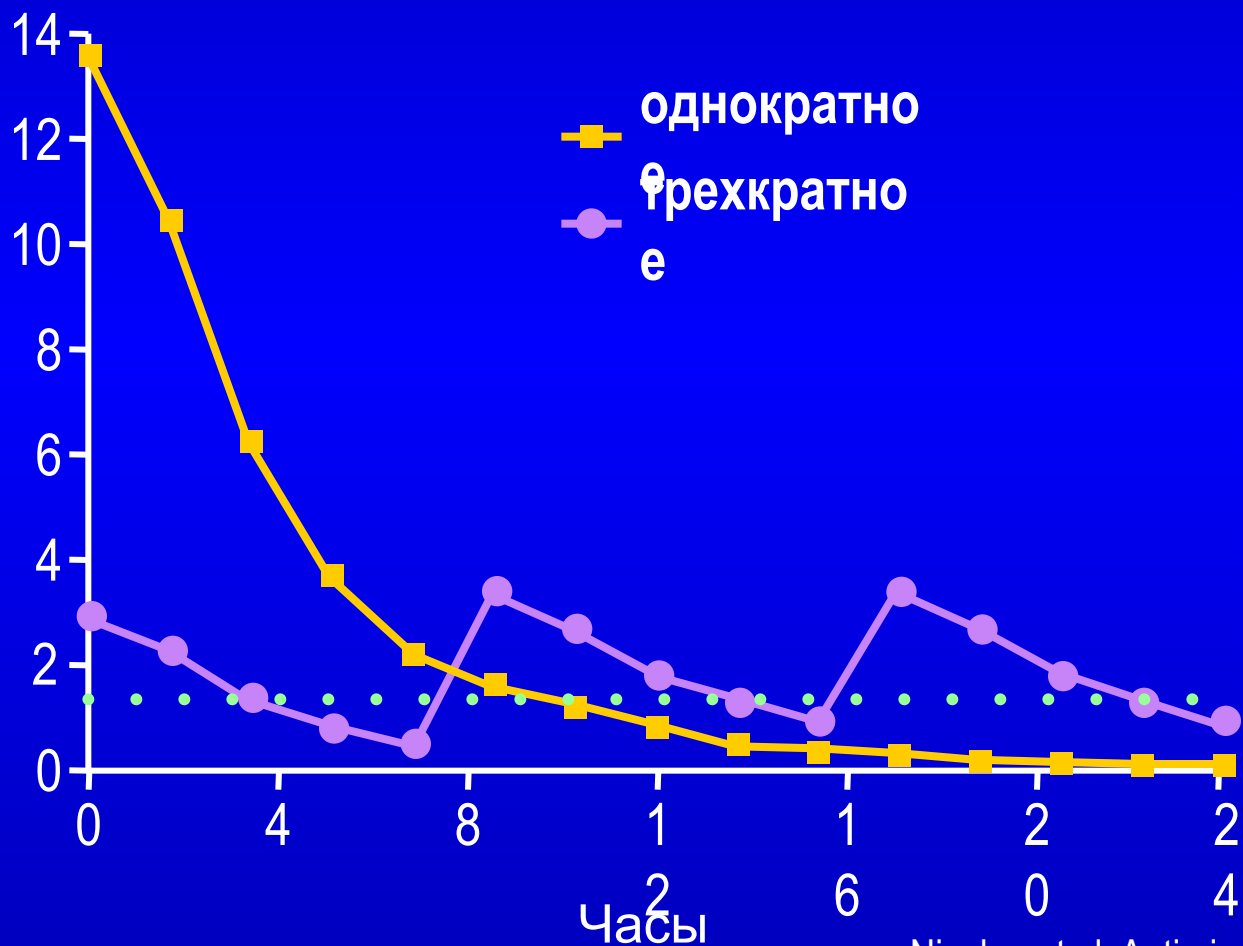
Природно устойчивы:

- Стрептококки, пневмококки, анаэробы

НЕ ПРОНИКАЮТ В ГНОЙ!!!

1-кратное и 3-кратное введение аминогликозидов

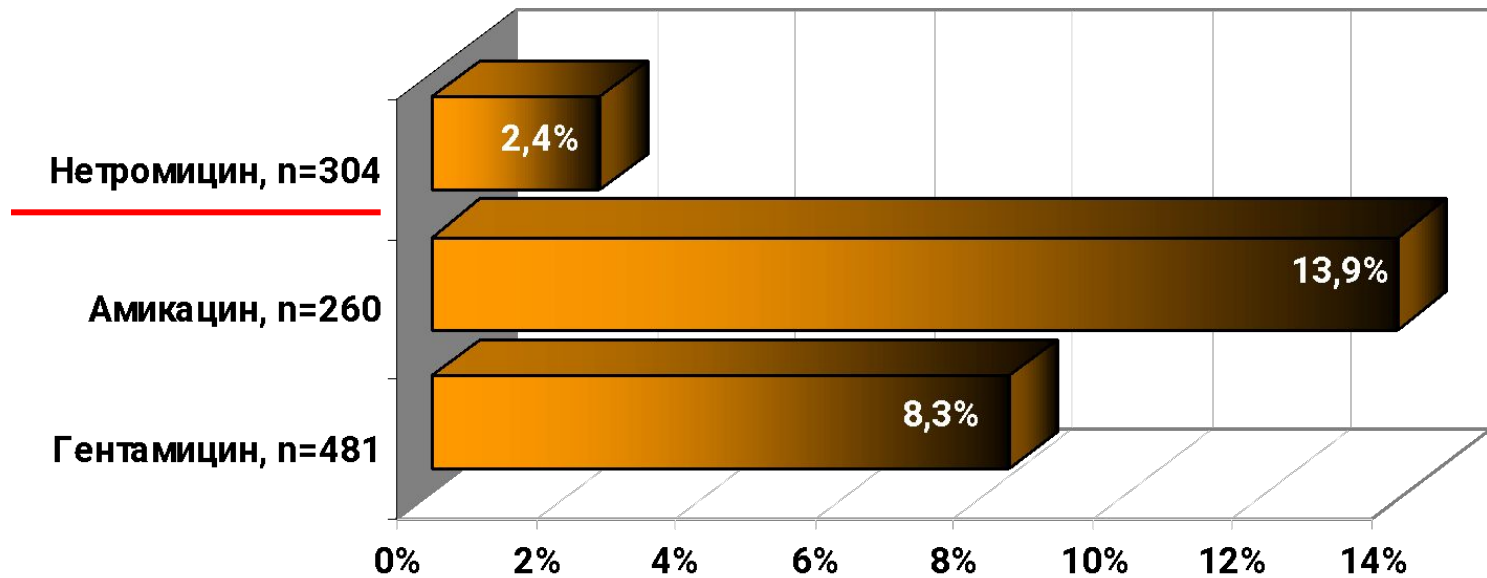
Концентрация (мкг/мл)



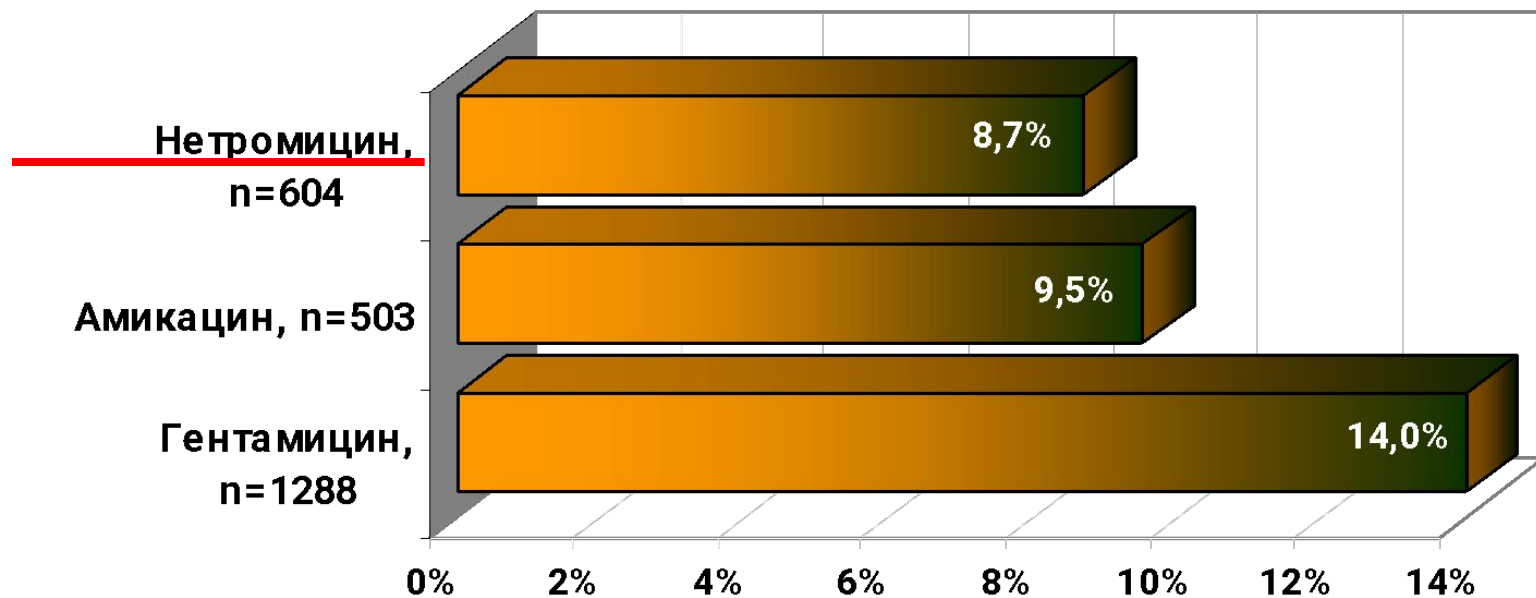
Современное значение аминогликозидов в стационаре

- Высокий уровень устойчивости Грам(-) возбудителей и низкая тканевая пенетрация лимитируют применение аминогликозидов в монотерапии (кроме инфекций мочевыводящих путей)
- Данные клинических исследований и мета-анализов не подтверждают клинический синергизм между АГ и бета-лактамами/фторхинолонами
- Комбинация амикацина и бета-лактамов тормозит формирование устойчивости *Pseudomonas aeruginosa*

Ототоксичность



Нефротоксичность



Фторхинолоны

- Ранние: ципрофлоксацин Преим. Грам(-)
 офлоксацин Ципро > Офло=Пефло
 пефлоксацин
- Новые: левофлоксацин Более высокая против
 моксифлоксацин Грам(+)
 гемифлоксацин

Клиническое применение

Ранние госпитальные инфекции, осложненные обострения ХОБЛ
инфекции МВП
- устойчивость *E.coli* 10-15%
кишечные инфекции

Место новых фторхинолонов в стационаре

Левифлоксацин, моксифлоксацин

- Более выраженная активность против пневмококков/стрептококков, стафилококков, энтерококков
 - Мокси >Лев
 - Резистентность Грам(+) минимальная
- Более высокая эффективность по сравнению с ранними ФХ при инфекциях внебольничного происхождения
 - Одни из наиболее эффективных средств
 - Тяжелая внебольничная пневмония
 - Препараты выбора при потребности ИВЛ
 - Осложненные инфекции кожи и мягких тканей
 - Внебольничный перитонит
- **Неполная** перекрестная резистентность Грам(-) возбудителей к ранним и новым фторхинолонам
 - Значение при госпитальных инфекциях дискутабельно

Левифлоксацин vs моксифлоксацин

- **Моксифлоксацин** – выше активность против *Streptococcus pneumoniae*
- **Мокси** - клинически эффективнее, чем лево - при инфекции *Str.pneumoniae* с высоким уровнем МПК
- **Мокси** - может быть эффективен при неуспехе терапии левофлоксацином

Авелокс (моксифлоксацин)

Возможности использования в стационаре в современных условиях:

✓ Внебольничные инфекции

- Тяжелая внебольничная пневмония
- Внебольничный перитонит
- Диабетическая стопа
- Инфекционный эндокардит

✓ Госпитальные инфекции

- Ранний послеоперационный перитонит
- Госпитальная пневмония в отделениях
- Ранняя ВАП
- Медиастенит

Гликопептиды

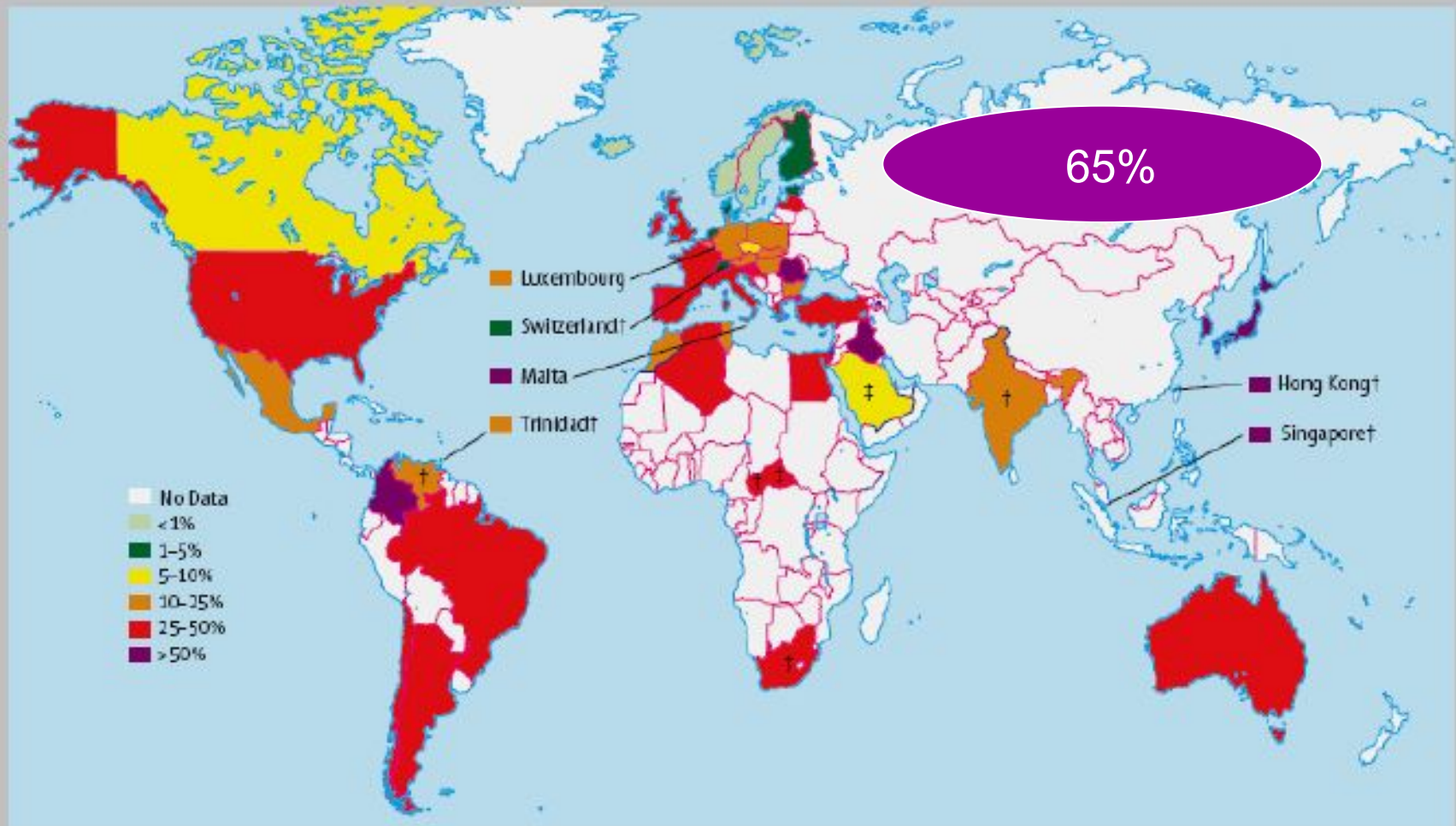
Ванкомицин

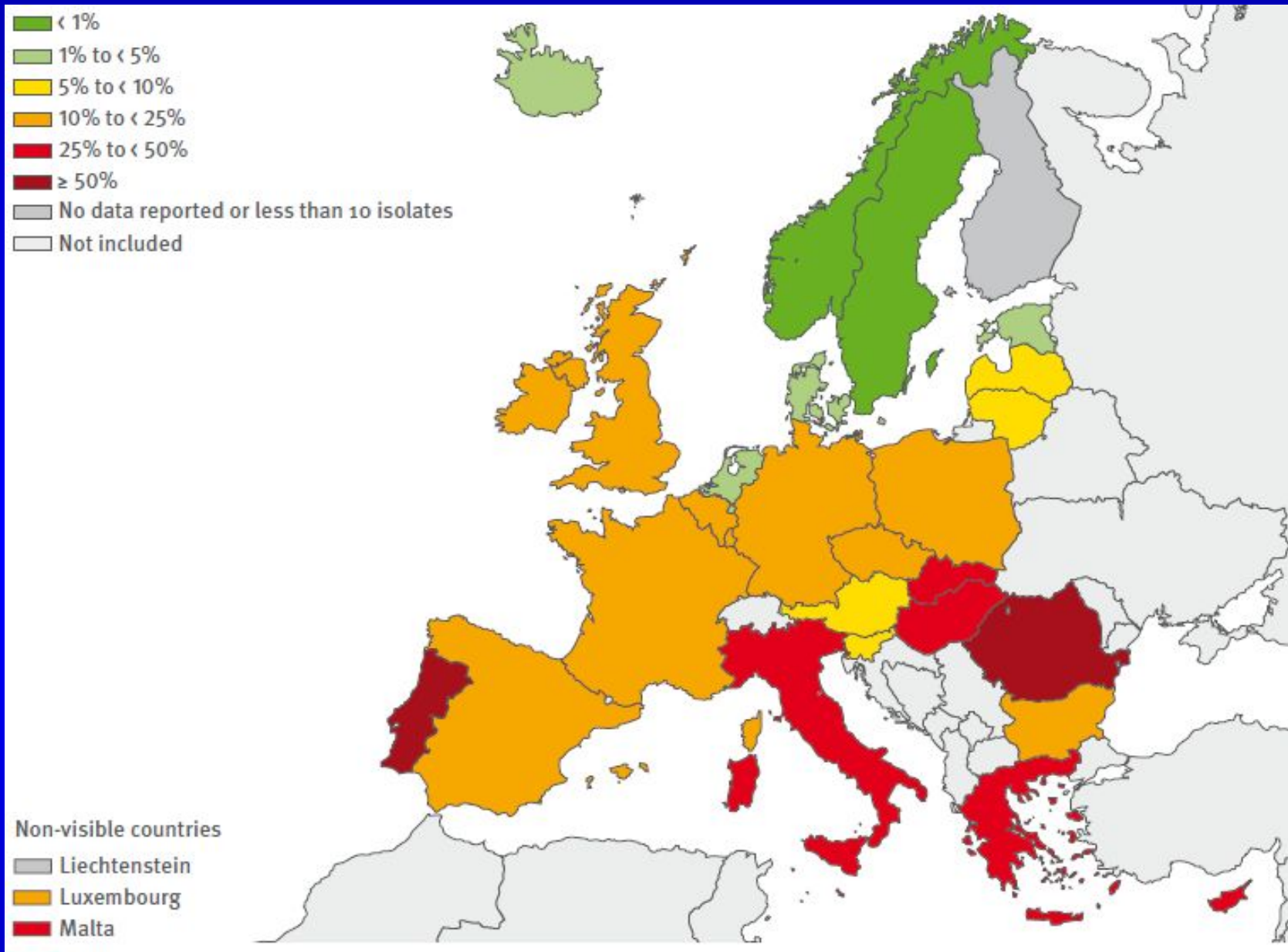
- **Природная активность – Грамположительные бактерии**
 - Стафилококки, включая MRSA
 - Энтерококки, включая резистентные к пенициллинам
- **Резистентность**
 - Энтерококки – VRE
 - В ОРИТ США 20-30%
 - В Европе 2-5%
 - В России – данные отсутствуют

Эдицин (ванкомицин)



MRSA Rates are Increasing Worldwide





Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2011 (www.ecdc.europa.eu)

Проблема MRSA в России

- Доля MRSA штаммов среди *S. aureus* в последние годы постоянно увеличивается и в среднем составляет 65% (от 5 до 90%).
- Инфекции, вызванные MRSA, имеют большое медицинское и социальное значение, так как сопровождаются более высокой летальностью и требуют больших материальных затрат на лечение.
- MRSA помимо бета-лактамов, часто характеризуются устойчивостью к другим классам антибактериальных препаратов, в частности к аминогликозидам, макролидам, линкозамидам, фторхинолонам.

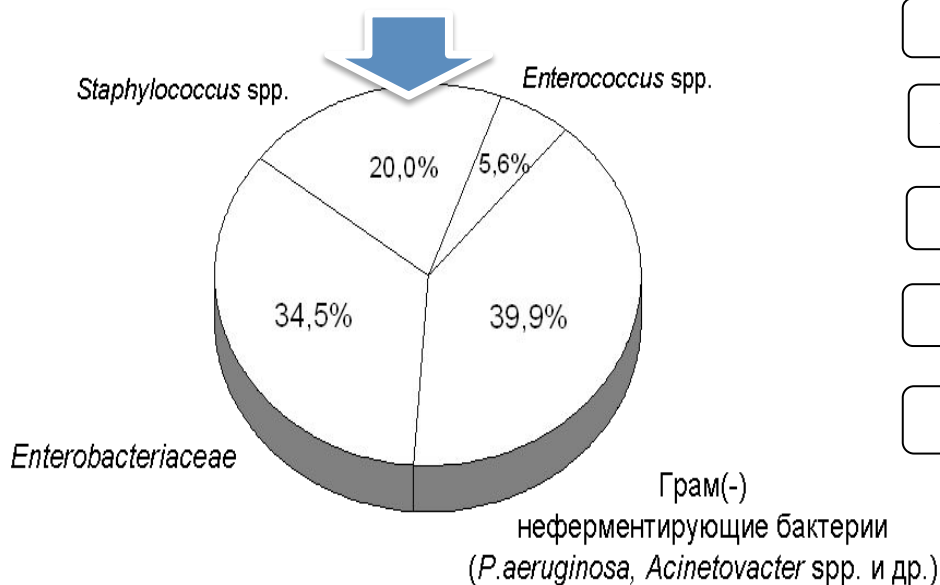
Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под редакцией академика РАН и РАМН В.С. Савельева. Российское общество хирургов. Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям. Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Ассоциация флебологов России. 2009г.-89с

Распространенность MRSA в стационарах РФ

Проблема MRSA-инфекций наиболее актуальна в отделениях реанимации и интенсивной терапии, травматологии, ожоговой травмы, гнойной хирургии*.

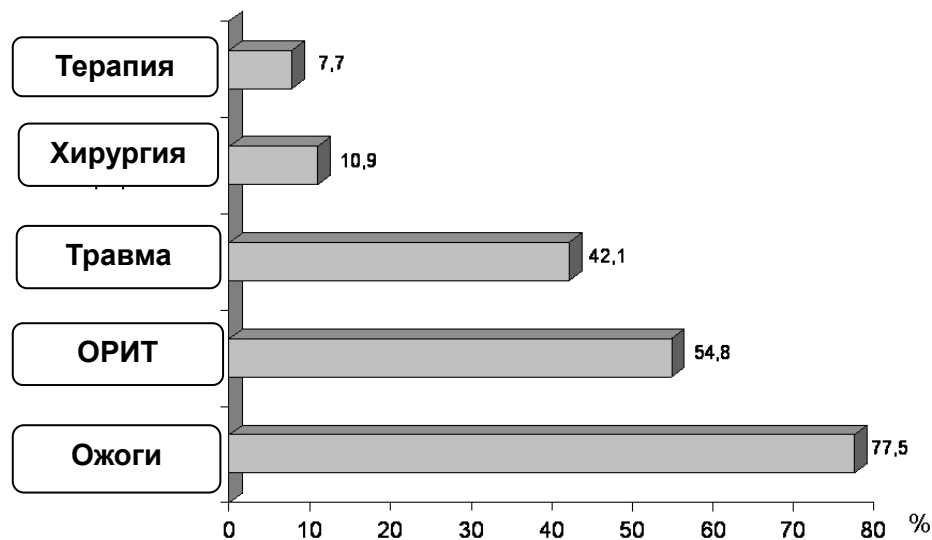
Этиология нозокомиальных инфекций в России

(Dekhnich A. et al., CMAK, 2011, vol.13, №4, p.294-304)



Доля MRSA в зависимости от отделения

(Dekhnich A. et al., CMAK, 2011, vol.13, №4, p.294-304)



* Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под редакцией академика РАН и РАМН В.С. Савельева. 2009г.-89с

Ванкомицин

- Показания к применению
 - MRSA инфекции
 - Энтерококковые инфекции (Амп, Пен – R)
- Режим дозирования:
 - в/в (60-90 мин инфузия) по 1 г каждые 12 часов
- **«Проблемные» для ванкомицина локализации инфекций**
 - **Дыхательные пути, клапаны сердца, ЦНС**
- Снижение чувствительности MRSA (VISA)
15 – 20 мг/кг x 2 р/сут



Ванкомицин

- **«Проблемные» для ванкомицина локализации инфекций**
 - Дыхательные пути, клапаны сердца, ЦНС
- Концентрации ванкомицина в % от сывороточных:
 - легкие 11 – 17%
 - ликвор 0 – 18%
 - мышцы, кости 7 – 13%

Ванкомицин

- При использовании в теч. 14 дней появляются штаммы со сниженной чувствительностью → ↓ клинической эффективности в виде замедления улучшения или рецидива симптоматики
- при сохранении симптоматики изменить режим дозирования: 500мг каждые 6 ч

Условия безопасного применения ванкомицина

- Использовать хроматографически очищенные препараты
 - эдицин, ванкомабол, ванкомицин-Тева
- Медленная в/в инфузия (не менее 1 часа)
- Коррекция гиповолемии, СН
- Не комбинировать с ото- и нефротоксичными ЛС
- Коррекция режима дозирования по клиренсу креатинина

Оксазолидиноны

- Первый представитель класса – **линезолид (зивокс)**
- Антимикробная активность - Грам(+), вкл. MRSA
- **Сохраняет активность в отношении ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) и стафилококков со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA)**
- **Резистентных к линезолиду штаммов в РФ не выявлено**
- Возможность парентерального и перорального применения
- Режим дозирования: 600 мг с интервалом 12 часов

Линезолид (Зивокс)

- **Препарат выбора при НПивл, вызванной MRSA**
 - Превосходит ванкомицин по клинической эффективности в 3 раза
 - Летальность на фоне линезолида в 2,2 раза ниже по сравнению с ванкомицином
[M.Kollef e.a. ICM 2004;30:388-94]
- **Препарат выбора при MRSA инфекциях кожи и мягких тканей**
 - Клиническая эффективность выше ванкомицина на 10%
 - Эрадикация MRSA на 22% выше ванкомицина ($P < 0.0001$)
[Weigelt e.a., 2003]

Линезолид (Зивокс)

- Другие клинические ситуации, при которых назначение линезолида целесообразно:
 - **Инфекционный эндокардит**
 - Всегда сохраняется чувствительность к линезолиду
 - **Бактериемия или тяжелый сепсис, вызванный *Enterococcus faecium***
 - Возможен клинический неуспех ванкомицина в случае резистентных штаммов
 - **Предшествующего применения ванкомицина**
 - Риск селекции ванкомицин-резистентных штаммов

Зивокс (линезолид)



Даптомицин (Кубицин)

Новый класс антибиотиков –
липопептид

Новый механизм действия

Активен против Грам(+) бактерий:

MSSA + MRSA + VISA

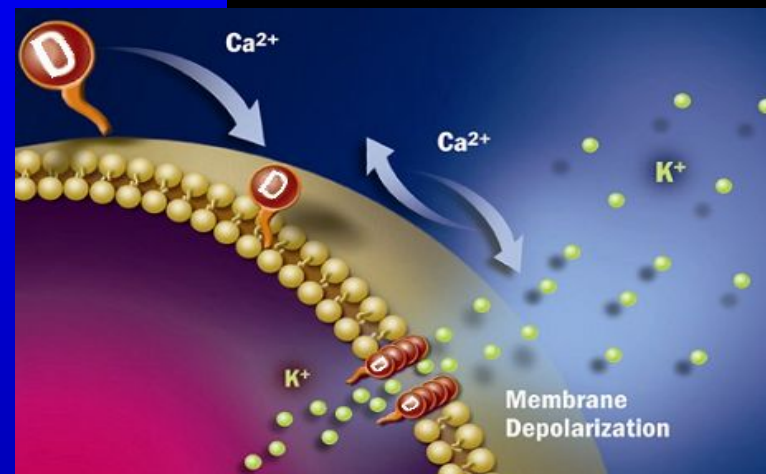
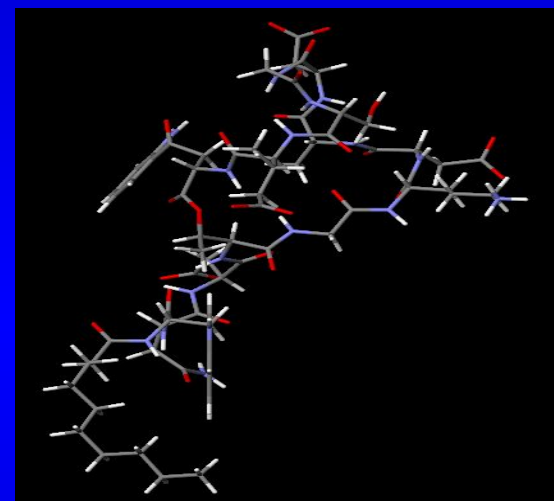
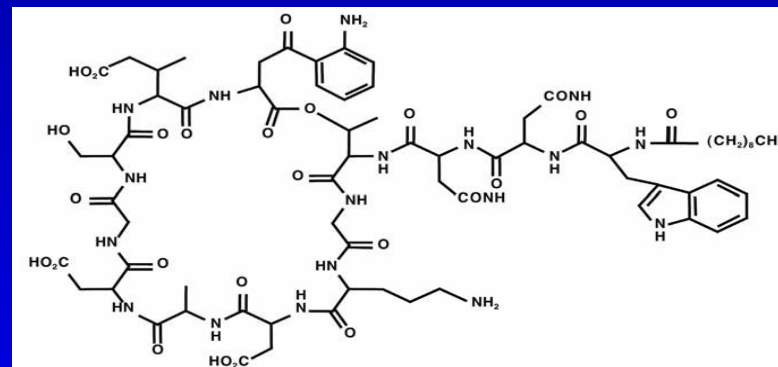
Enterococci + VRE

Регистрация FDA (2003) и ЕС (2006)

- осложненные инфекции КиМТ
- стаф. бактериемия/эндокардит

2009: разрешено 2-мин в/в введение

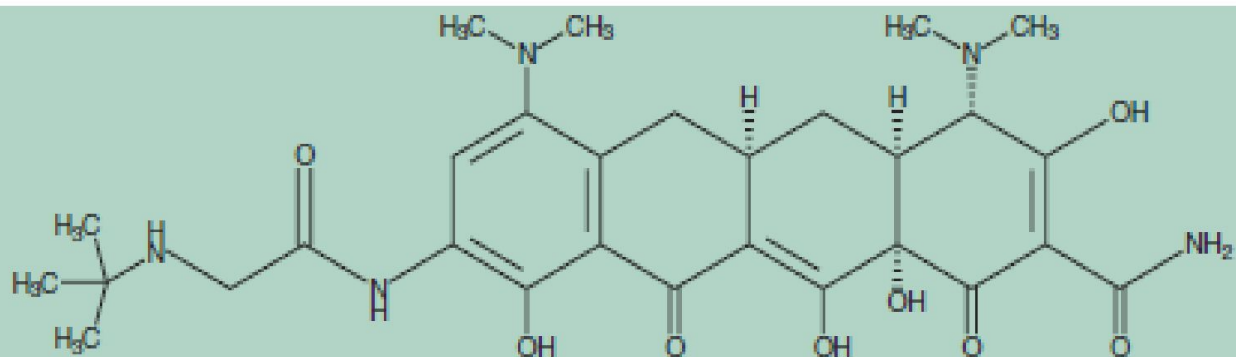
Применяется 1 раз в сутки в дозе
4 или 6 мг/кг с 18 лет



Антимикробные свойства даптомицина (Кубицина)

- Быстрое бактерицидное действие
 - В течение 1 часа
 - Дозозависимое
 - Сохраняется в стационарной фазе роста бактерий
 - Не сопровождается лизисом бактериальной клетки

Новые анти-MRSA препараты: Тигециклин (Тигацил, Wyeth)



Tigecycline

- Производное миноциклина
- С 18 лет
- Эффективен при инфекциях кожи и мягких тканей и абдоминальных инфекциях, ВП
- Дозирование: 50 мг * в/в каждые 12 часов

* Первая доза 100 мг

Тигециклин: первый анти-MRSA антибиотик с широким спектром: возможность монотерапии?

Анти-MRSA активность +

Грам(+)

VRE

PRSP

Грам(-)

Enterobacteriaceae: ESBL, KPC

Acinetobacter baumannii

Stenothrophomonas maltophilia

Анаэробы

Отличительные свойства тицециклина

- Широкий спектр: Грам(+), Грам(-), анаэробы
 - + Возможность эмпирической монотерапии
- Активность против резистентных возбудителей: MRSA, БЛРС, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*
 - + Возможность эмпирической терапии нозокомиальных инфекций
- Природная устойчивость *P.aeruginosa*
 - Ограничение для ОРИТ?
- Хорошая тканевая и в/клеточная ФК: Тк/Сыв = 5-10; Нейтрофилы >20-30; АМ > 80.
- Низкие концентрации в крови
 - Бактериемия?
- Проявляет активность против микробов в биопленках

Зинфоро™ — цефалоспорин с расширенной Грам+ активностью

- Цефтаролин – антибиотик класса цефалоспоринов с *in vitro* активностью в отношении Грам-положительных и Грам-отрицательных микроорганизмов. Бактерицидное действие цефтаролина приводит к ингибированию биосинтеза клеточной стенки бактерий, за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ).
- **С 18 лет**
- Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении *Staphylococcus aureus* (включая MRSA) за счет высокой аффинности к ПСБ2а и в отношении *Streptococcus pneumoniae* (включая PNSP*) из-за высокого сродства к ПСБ2х**.

* PNSP – пенициллин нечувствительный *S. pneumoniae* (резистентный + промежуточный)

** ПСБ – пенициллинсвязывающие белки

Moisan H, Pruneau M, Malouin F. Binding of ceftaroline to penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:713-716.

Инструкция по медицинскому применению препарата Зинфоро™. Регистрационное удостоверение ЛП-001912.

Фосфомицин натрия (Урофосфабол)

- Бактерицидный АБ
- Медленное развитие резистентности
- Широкий спектр, вкл. синегнойную палочку
- Хорошее проникновение в ткани, **био пленки**
- Синергизм, кроме ципрофлоксацина и цефтазидима в отношении *P.aeruginosa*
- Антагонизм с рифампицином
- Синергизм для MRSA и MRSE с оксациллином, ЦС, имипенемом, ванкомицином
- Синергизм в отношении энтерококков с ампициллином

Фосфомицин натрия (УРОФОСФАБОЛ)

- Активен против БЛРС-продуцентов, ФХ-резистентных уропатогенов, *Ps.aeruginosa* (в комбинации с бета-лактамами, в/в)
- Суточная доза 3 – 6 г/сут, при синегнойной инфекции до 12 г/сут

Урофосфабол, показания

- ◆ Инфекции любой локализации, вкл.
 - Сепсис
 - MRSA-инфекции (+ ванкомицин)
 - Инфекционный эндокардит
 - Бактериальный менингит
 - Нейтропения
 - Полирезистентные штаммы синегнойной палочки

Урофосфабол, неантибактериальные свойства

- Способность проникать в биопленки
- Стимуляция фагоцитоза
- Иммуномодулирующий эффект
- Предупреждение ото- и нефротоксичности (АГ, ванкомицин, амфотерицин В)

Метронидазол

- Спектр активности – только анаэробы
- ***Не применять вместе с***
 - ✓ ингибиторзацищенными АМП (амоксиклав, трифамокс, сульперазон, тиментин, тазоцин)
 - ✓ анаэроцефом
 - ✓ карбапенемами
 - ✓ моксифлоксацином (авелокс) ???


Проблема резистентности анаэробов

- Карбапенемы 1 – 2%
- Амоксиклав 3 – 7%
- Цефокситин (Анаэроцеф) 6%
- Метронидазол 5 – 10%
- Клиндамицин 10 – 30% (в РФ 25%)
- Моксифлоксацин > 10% (госпитальные инфекции – 25%)

Полимиксин В (Вилимиксин)

- Эффективен в отношении грам(-) бактерий со множественной лекарственной устойчивостью: *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *E.coli*, *Citrobacter*
- 1,5 – 2,5 мг/кг в сутки, в 2 приема

Полимиксин В (Вилимиксин), лекарственные взаимодействия

- Полимиксин +
 - Имипенем +
 - Рифампицин +
 - Азитромицин
- 

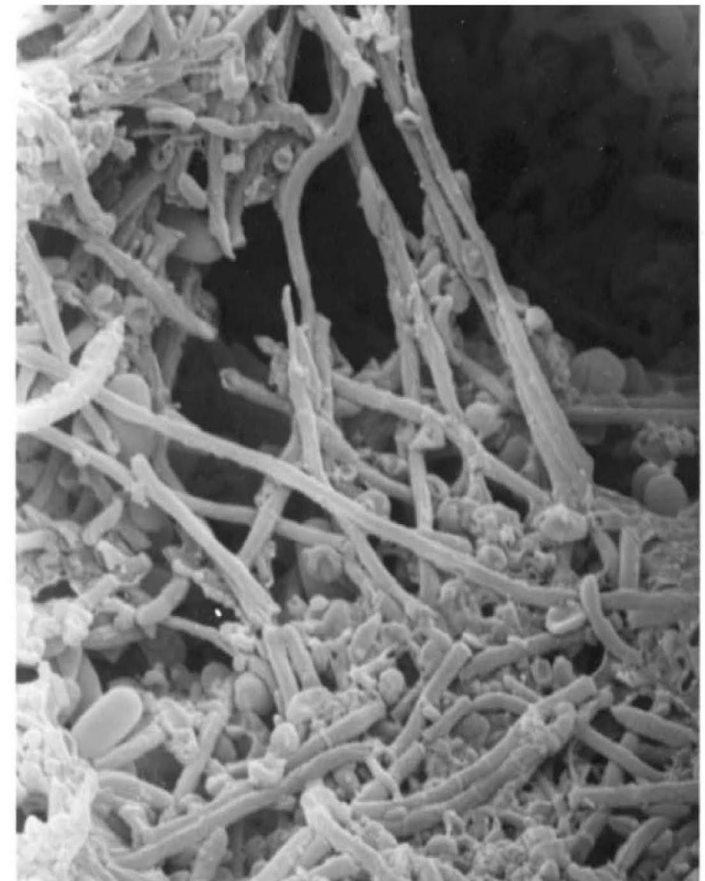
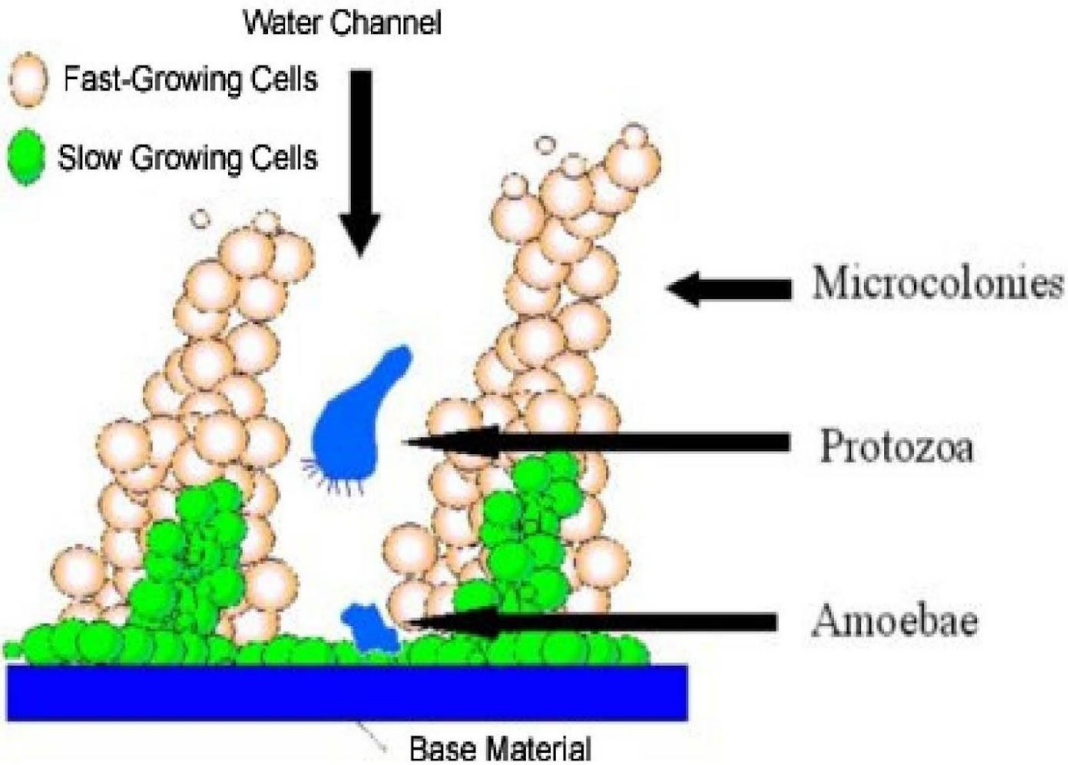
- Синергизм в отношении R синегнойной палочки
- Азитромицин позволяет снизить дозу полимиксина

Макролиды

- Бактериостатики
- При аллергии на β -лактамы
- Постантибиотический, иммуномодулирующий эффекты (14- и 15-членные макролиды)
- Разрушение биопленок

Рекомендуется ограничить использование

- **Эритромицин** - эффективная доза 2 г/сут → в 100% тошнота, рвота → невозможность продолжения терапии



Biofilm:

- **Complex composition:**
 - Different microorganisms
 - Organic substances: Glykocalix, host
 - Anorganic substances
 - High water content
- **Organisation in space and time**

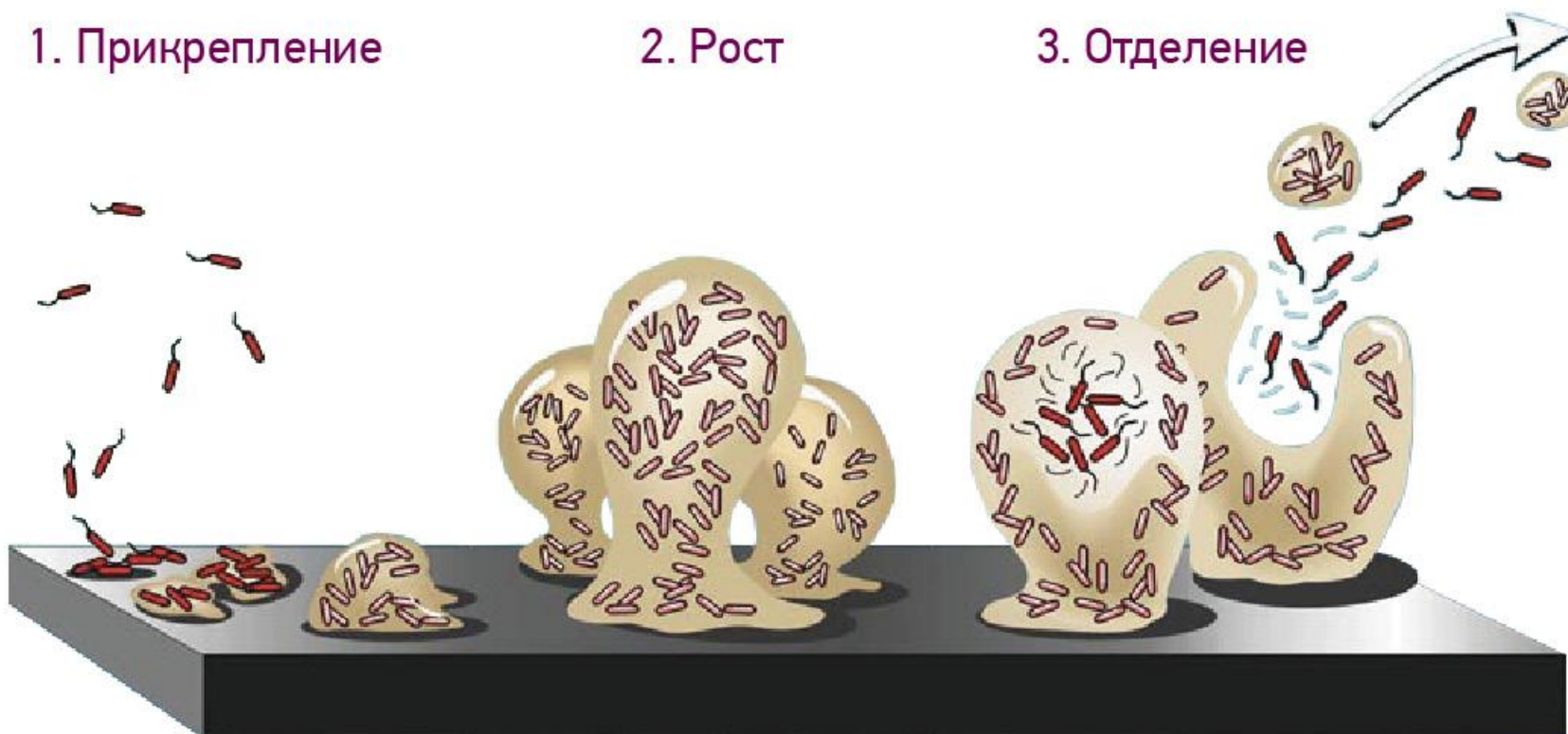
Стадии формирования биопленки



1. Прикрепление

2. Рост

3. Отделение



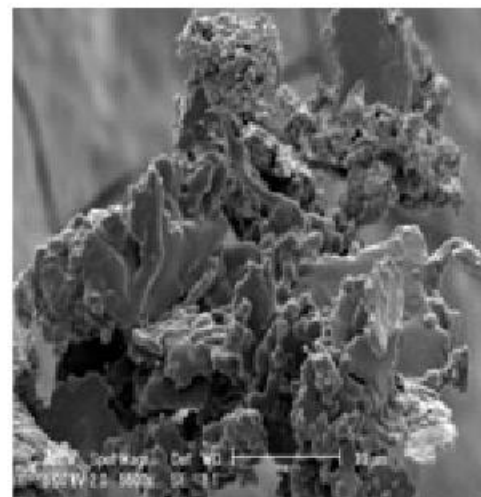
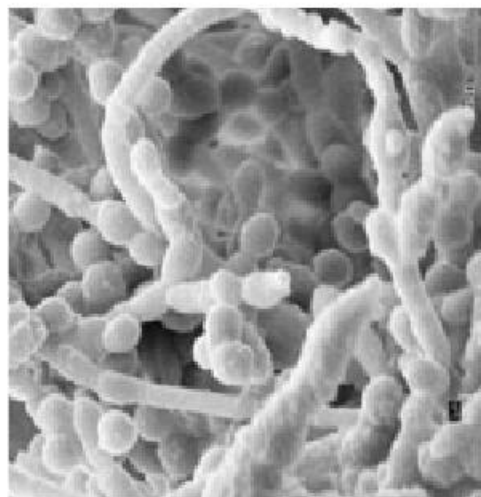
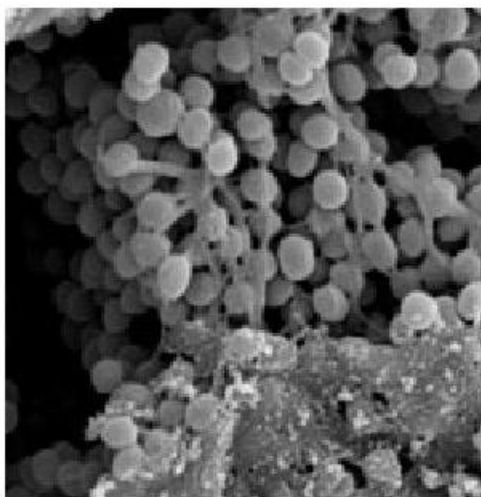
Клацид – больше чем антибиотик!

Свойства биопленки



Биопленка:

- связывает клетки, органические и неорганические субстраты
- повышает адгезию бактерий к эпителию
- снижает эффективность антибактериальной терапии



Клацид – больше чем антибиотик!

В чем проблема?



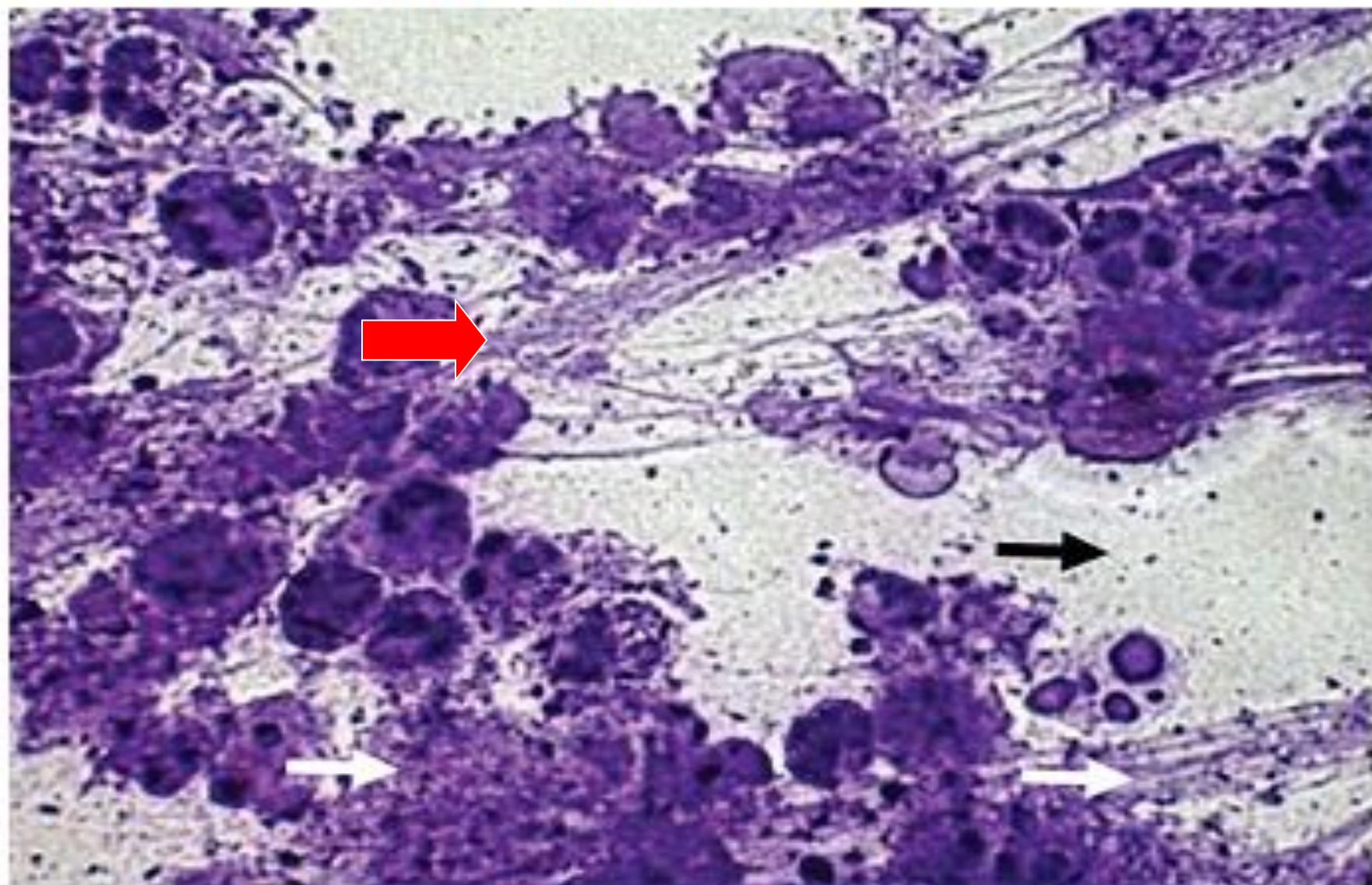
Резистентность микроорганизма
в составе биопленки может
возрастать в 10-1000 раз!*

*Brown et al., 1988; Hoyle and Costerton, 1991; Ashby et al., 1994; Costerton et al., 1995; Koenig et al, 1995; Stewart, 1996; Lewis, 2001; Mah & O'Toole, 2001

Клацид – больше чем антибиотик!

 **Abbott**
A Promise for Life

. Патологический материал из раны, 5-е сутки после операции.
Окраска кристаллическим фиолетовым, световая иммерсионная микроскопия (x1000). Светлые стрелки – аморфные биопленки, содержащие микроколонии бактерий, фиксированные на нитях фибрина и окруженные макрофагами; темная – свободно расположенные бактерии.

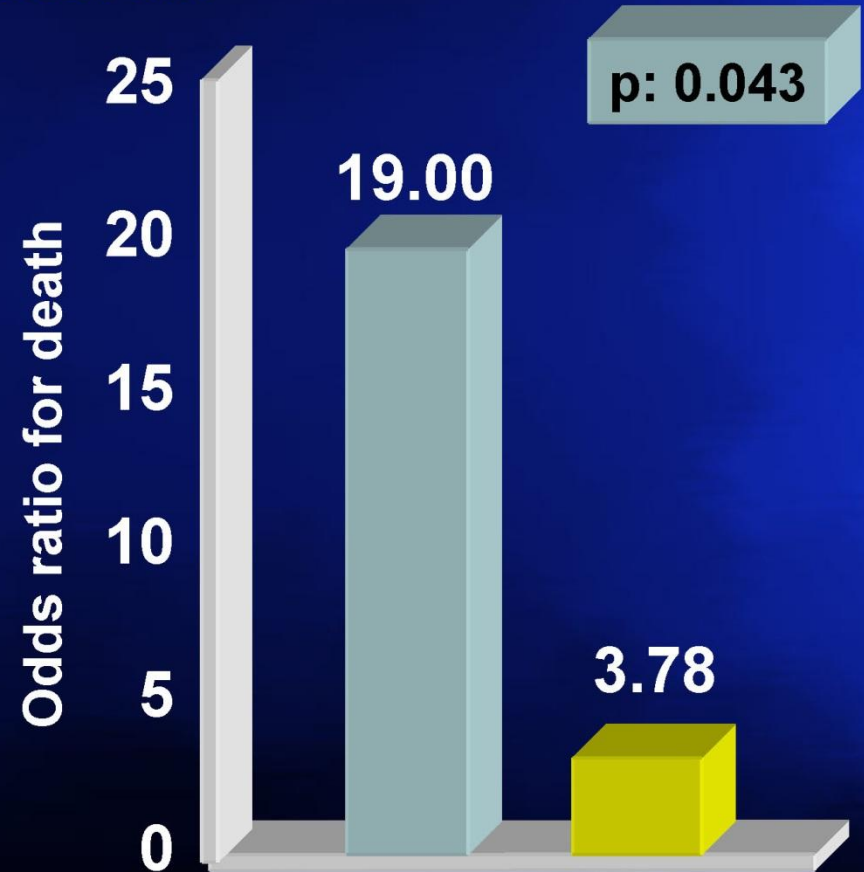
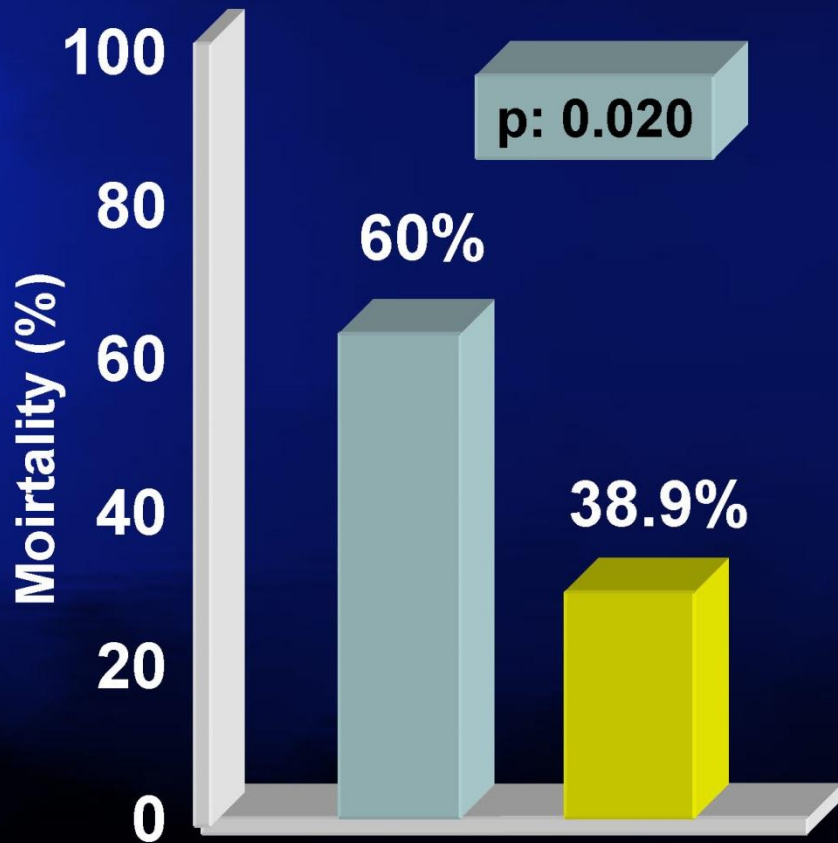


Клацид проникает в биопленки

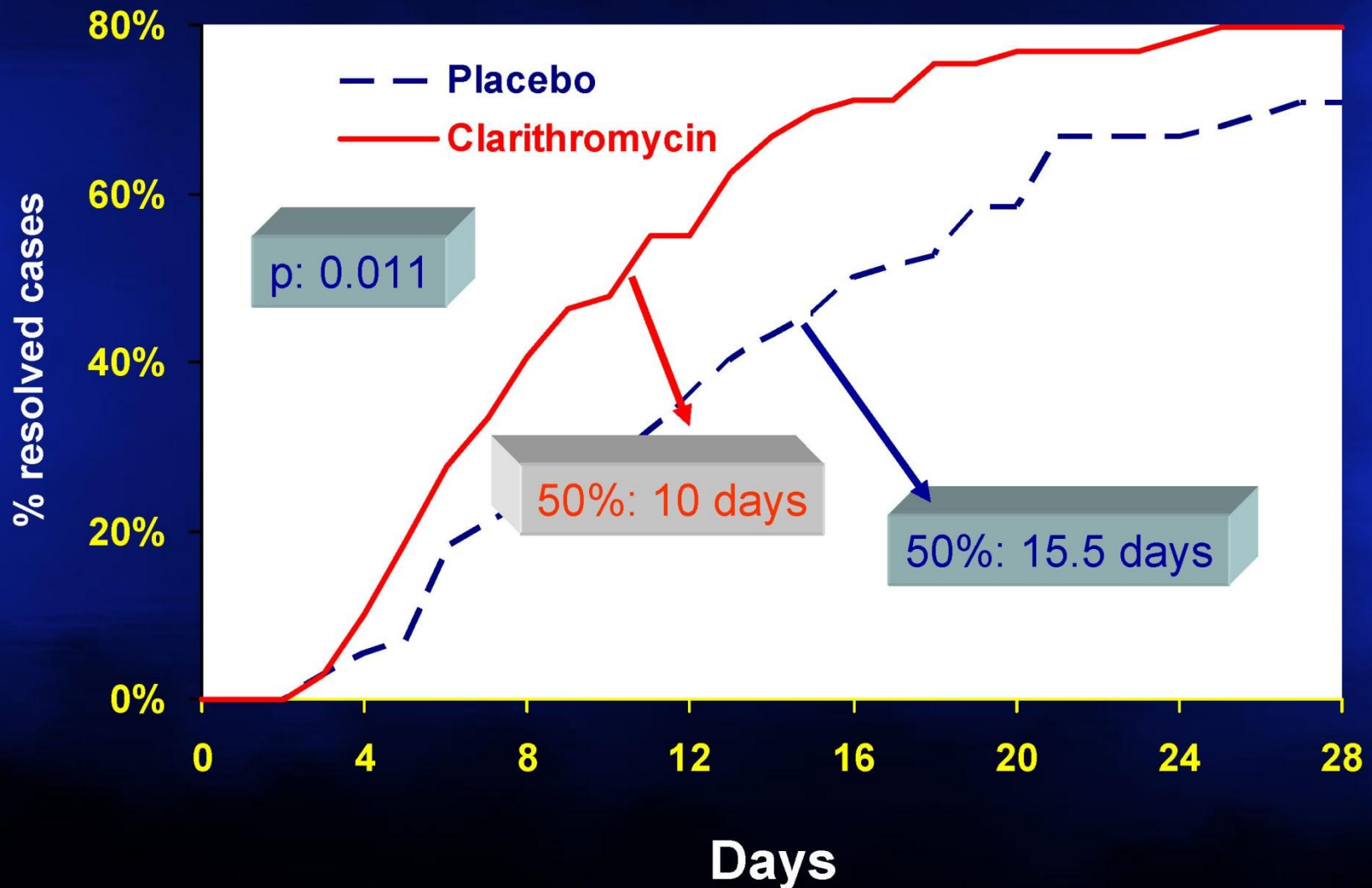


DEATH BY SEPTIC SHOCK + MODS

PLACEBO
CLARITHROMYCIN



EFFECT ON RESOLUTION OF VAP



RESULTS

Administration of IV Clarithromycin

- **Is NOT accompanied by Serious Adverse Events**
- **Prolongs considerably survival of patients with MODS + Septic Shock by decreasing 5-fold risk of death**
- **Reduces the time to resolution of VAP**
- **Reduces the time to de-intubation**

IV CLARITHROMYCIN FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Novel recommendations:

- **Ventilator Associated Pneumonia**
- **Septic Shock**
- **≥2 organ failures**

