

Принципы антимикробной терапии тяжелых нозокомиальных инфекций в ОРИТ

Б.З. Белоцерковский

**Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
г. Москва**

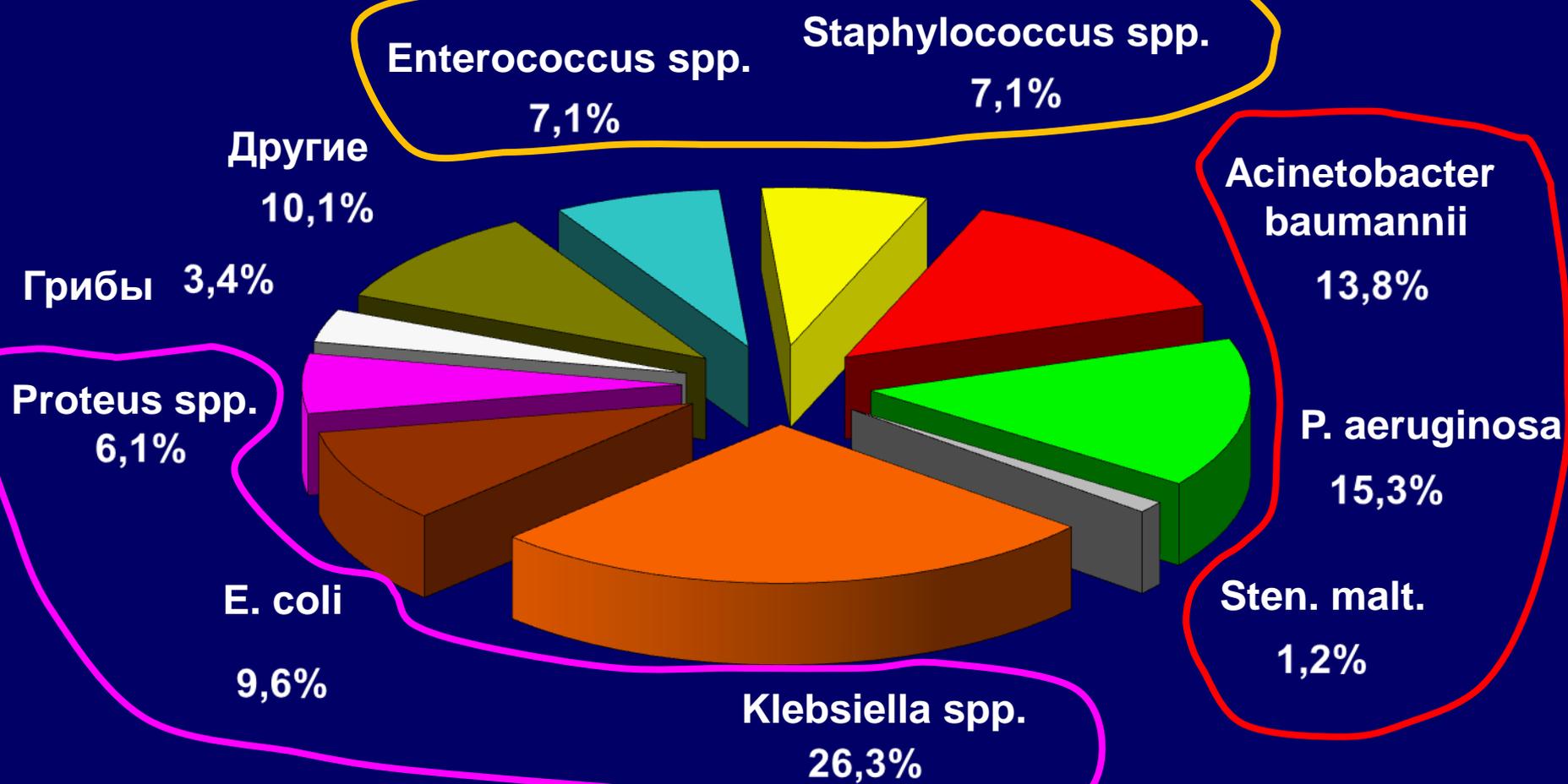
Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО

Больница Святителя Алексия, г. Москва

Нозологическая структура инфекционных осложнений в ОРИТ (n=244)

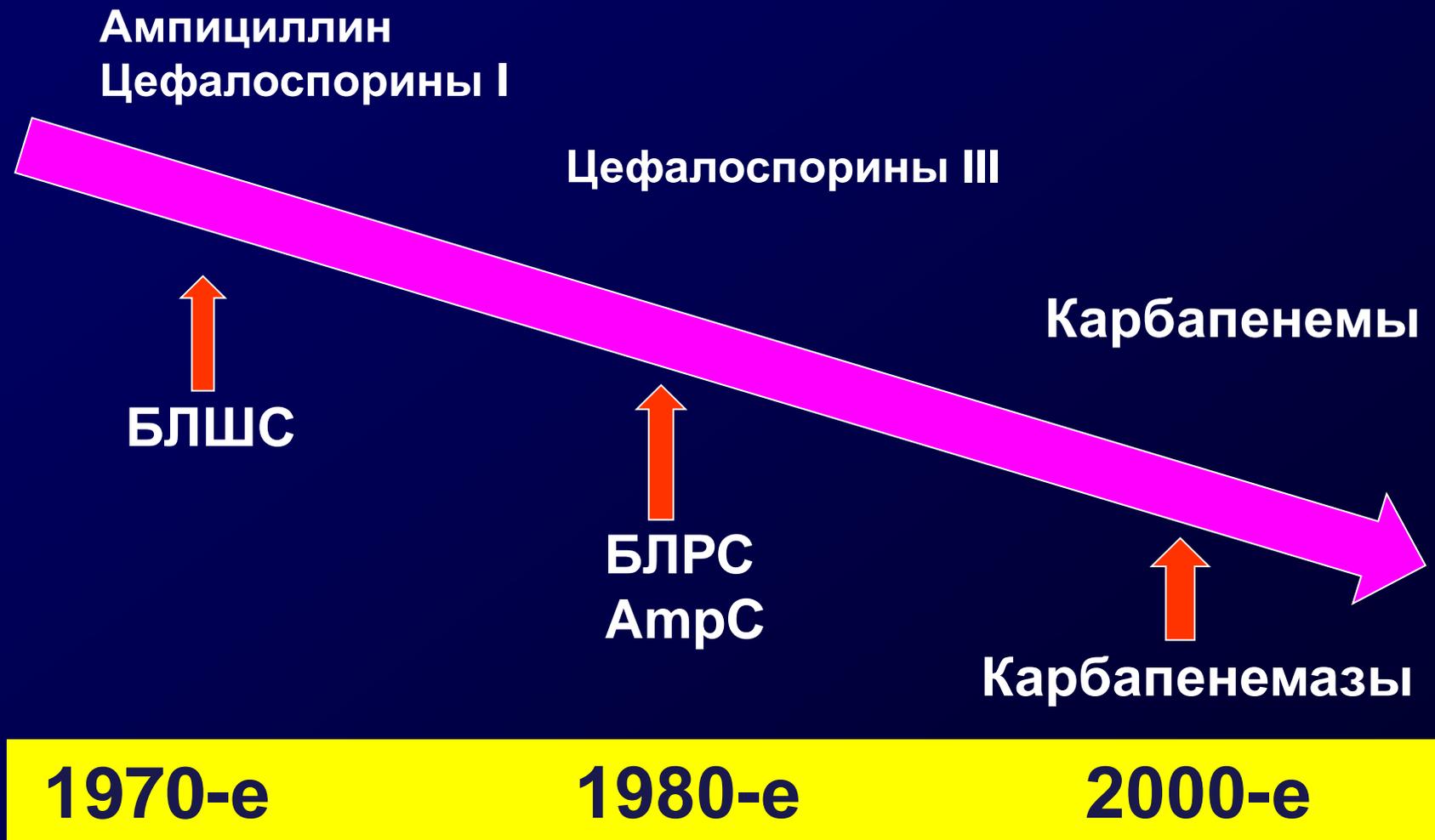


Микробиологическая структура нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильного стационара (n=1500), 2007 - 2016 гг.



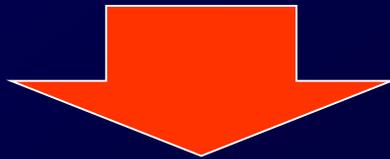
Больница Свт. Алексия, г. Москва

Внедрение новых АМП и чувствительность Гр(-) флоры



Особенности ОРИТ

- Значительное селективное давление антибиотиков
- Ослабление физиологических барьеров
- Интенсивное перекрестное инфицирование



ОРИТ – зона повышенного риска инфицирования, формирования и распространения антибиотикорезистентности

Проблемы современной антимикробной терапии

- Глобальный рост резистентности
- Выход нозокомиальных возбудителей в внебольничную среду
- Региональные различия микробной и антимикробной структуры инфекций
- Снижение эффективности антимикробной терапии
- «Параллельная» антимикробная терапия
- Побочные эффекты антимикробной терапии
- Качественные проблемы диагностики
- Недостаток новых антибиотиков
- Слабая подготовка врачей

Стратегия контроля антимикробной терапии (СКАТ)

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

Российское общество хирургов

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2012

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ)

Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи

Российские клинические рекомендации

Москва – 2017

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP



Edited by

Céline Pulcini, Önder Ergönül, Füsün Can, Bojana Beović



Microbiology Department, University of Medicine and Health Sciences, Hargeisa

2017

Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2017

Edited by J.-L. Vincent

Implementing Antimicrobial Stewardship in Critical Care: A Practical Guide

J. Schouten and J. J. De Waele





Стратификация пациентов в зависимости от наличия факторов риска АБР

- I тип – внебольничные инфекции у пациентов без факторов риска
- II тип – внебольничные инфекции у пациентов с факторами риска: БЛРС
- IIIа тип – «ранняя» нозокомиальная инфекция вне ОРИТ: БЛРС; ±MRSA
- IIIб тип – «поздняя» нозокомиальная инфекция (>7 дней в стационаре или >3 дней в ОРИТ): БЛРС; НФГ ОБ; КП-Р; MRSA
- IV тип – факторы риска инвазивного кандидоза

Факторы риска инфицирования возбудителями с повышенной резистентностью

- Продуцентами БЛРС:
 - АБТ ЦСIII и ФХ в предшествующие 90 суток; предшествующий контакт с медицинской помощью (обращение, госпитализация, поступление из учреждений длительного ухода); продолжительная настоящая госпитализация (но не более 7 суток); тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз, СД, алкогольная висцеропатия, в/в наркомания, ВИЧ)
- MRSA:
 - высокая распространенность MRSA в отделении, назальное носительство, лечение ФХ и ЦС, предшествующая госпитализация, в/в наркомания, наличие трофических язв или пролежней, длительное стояние сосудистого катетера

АМТ внебольничных инфекций

При отсутствии факторов риска:

- Цефалоспорины без антисинегнойной активности ± метронидазол или клиндамицин
- Ингибиторзащищенные аминопенициллины
- Антипневмококковые фторхинолоны

При наличии факторов риска БЛРС:

- Карбапенем I группы (эртапенем)
- Тигециклин

АМТ «ранних» нозокомиальных инфекций вне ОРИТ (риск БЛРС ± MRSA)

- **Эртапенем**

- При высоком риске MRSA + анти-Гр+ препарат
 - Ванкомицин при МПК ≤ 1
 - Линезолид (некротические ИКМТ, инфекции ЦНС)
 - Даптомицин (ангиогенные инфекции, ИКМТ, в т.ч. с вовлечением костей и имплантированных суставов)
 - Цефтаролин (ИКМТ, в т.ч. с бактериемией, пневмония)
 - Телаванцин (НП, в т.ч. НПИВЛ, ИКМТ)
 - Тедизолид (ИКМТ)

- **Тигециклин (монотерапия)**

АМТ «поздних» нозокомиальных инфекций в ОРИТ (риск инфицирования БЛРС, НФГ ОБ, MRSA, энтерококками)

- Карбапенемы II группы (дорипенем, меропенем, имипенем/циластатин)
- Ингибиторзащищенные антисинегнойные бета-лактамы
- Антисинегнойные цефалоспорины III-IV поколений ± тигециклин
- Антисинегнойные ФХ ± тигециклин
- Любой режим, не включающий тигециклин, может быть дополнен анти-MRSA препаратом



12.02.2016 г.



НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Российские национальные рекомендации

Под редакцией
академика РАН Б.Р. ГЕЛЬФАНДА



РАСХИ
РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ
ИНФЕКЦИЯМ



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

2-е издание

АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ

Российские национальные рекомендации

Под редакцией
академика РАН Б.Р. ГЕЛЬФАНДА,
академика РАН А.И. КИРИЕНКО,
профессора Н.Н. ХАЧАТРЯН

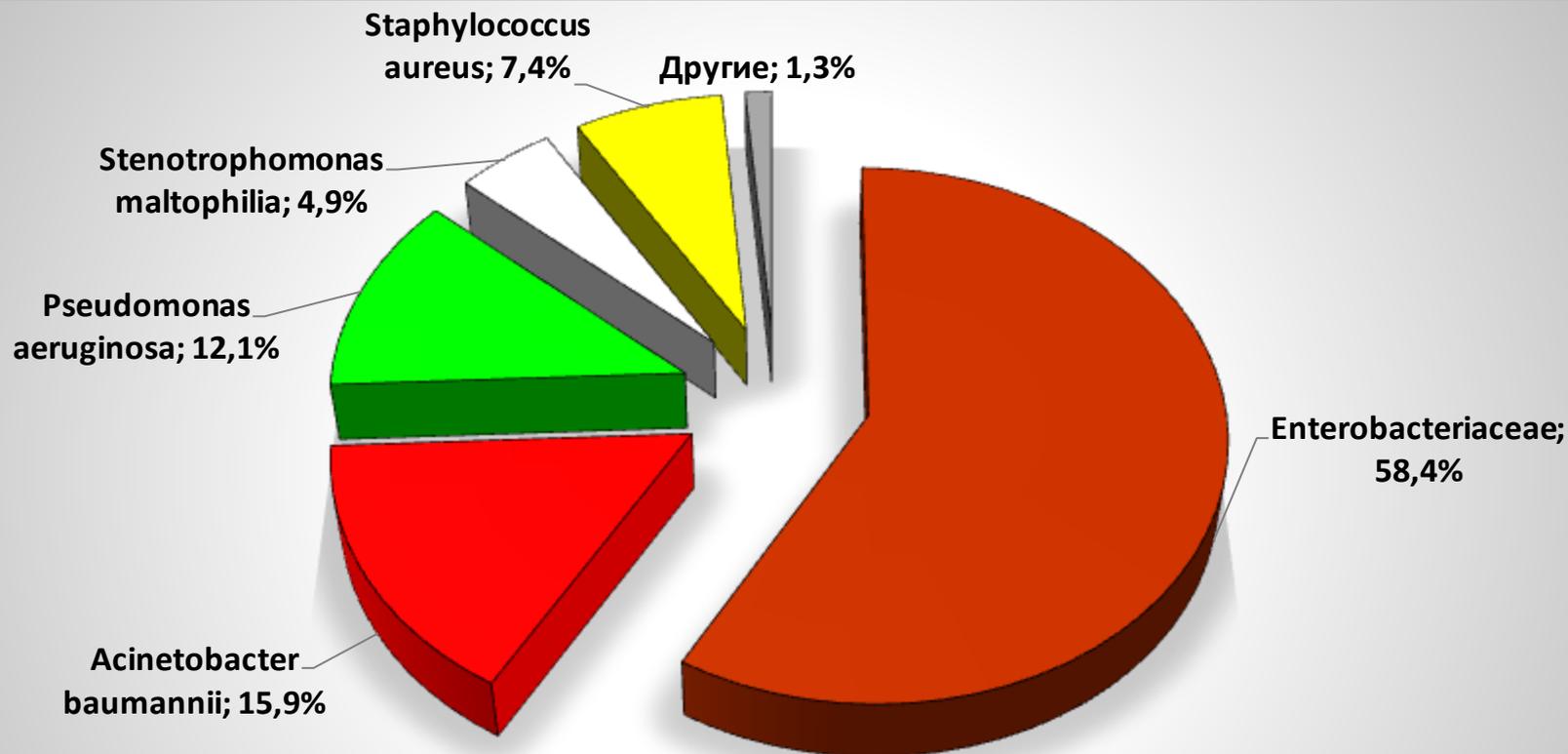


РАСХИ
РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ
ИНФЕКЦИЯМ



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

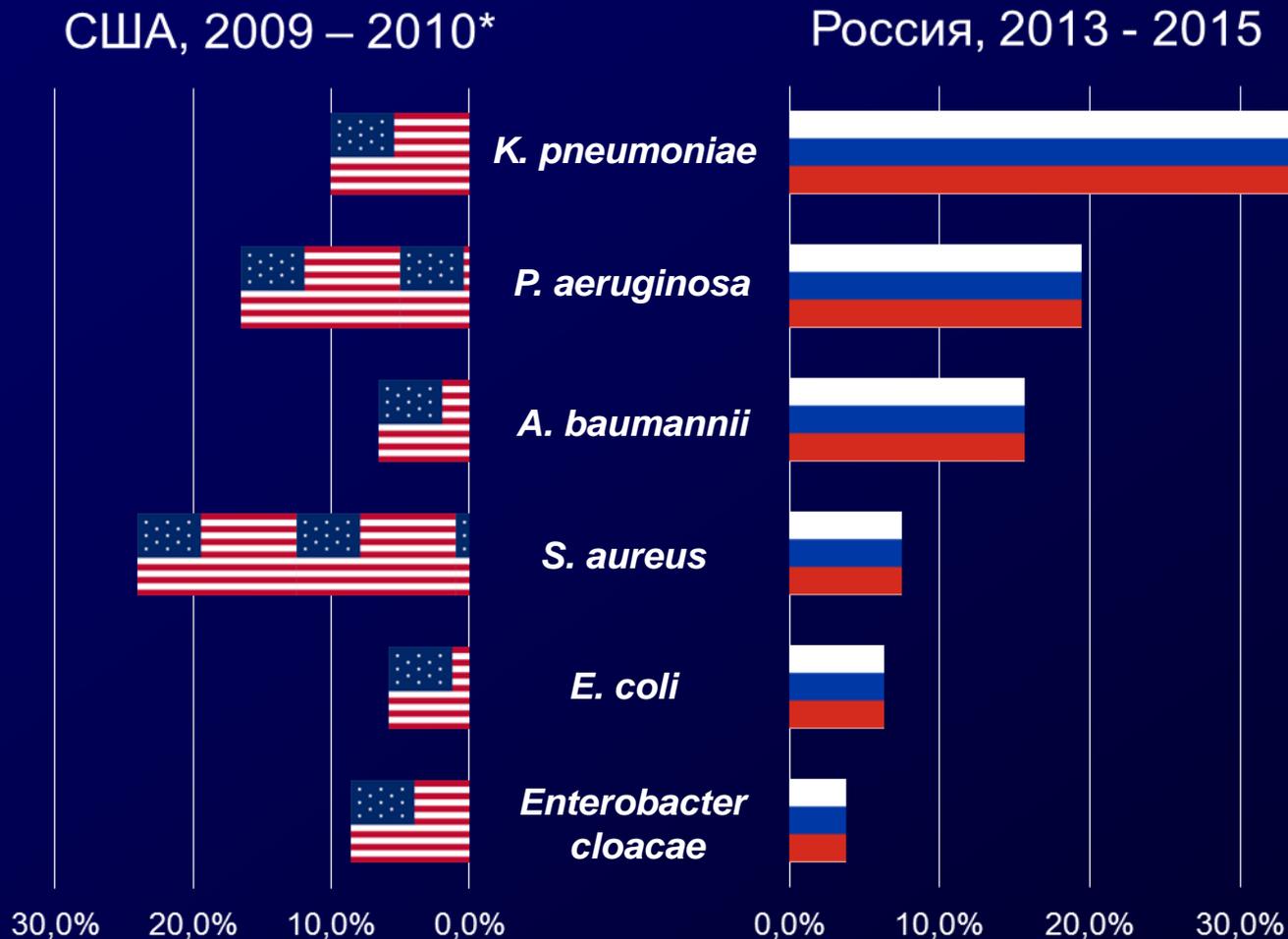
Частота выделения различных возбудителей при НП в РФ (2013-2014 гг.)



Редко: пневмококки, вирусы, легионеллы, грибы
Никогда: энтерококки, CoNS, S. viridans, нейссерии

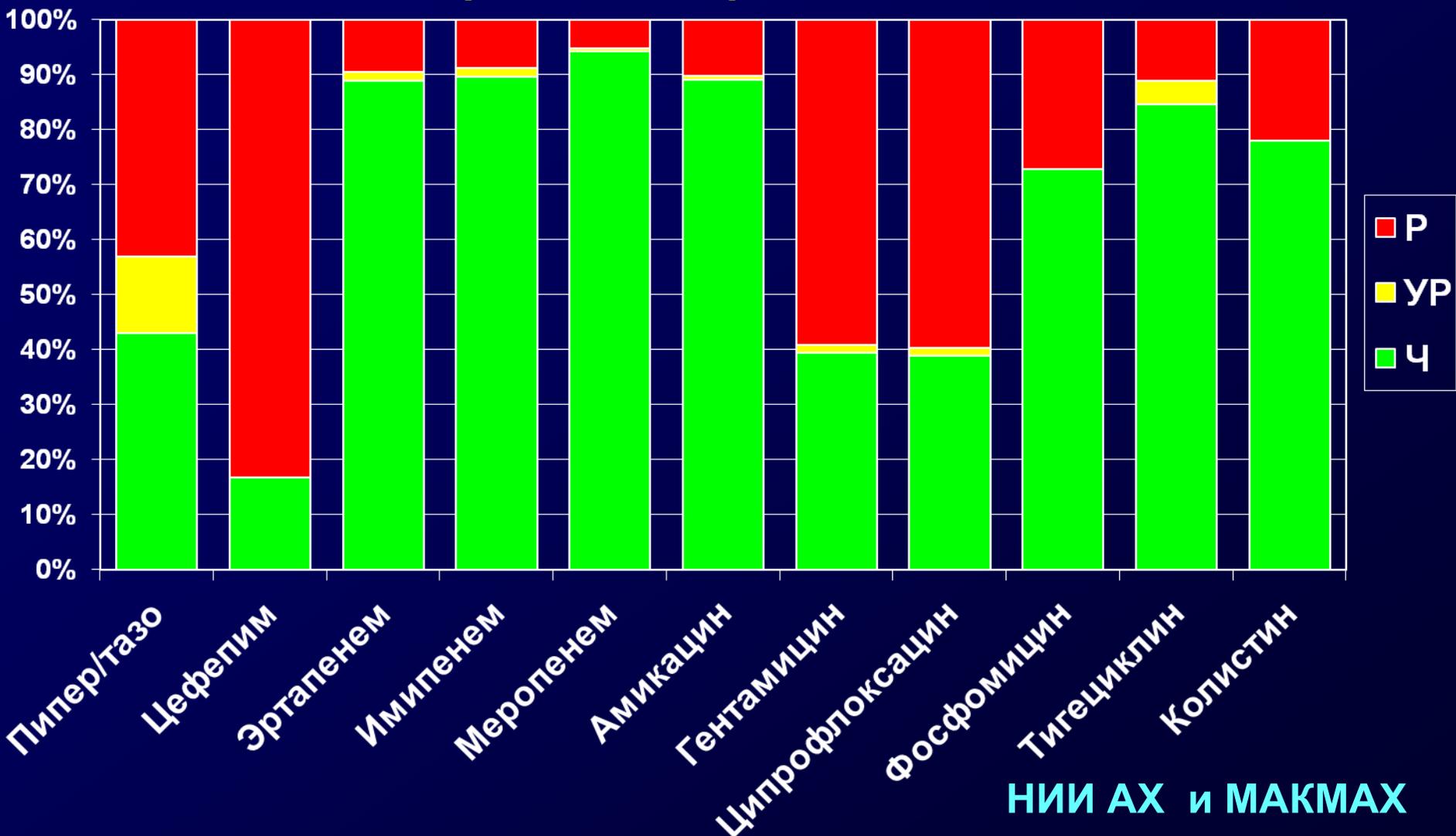
По результатам Национальной программы мониторинга антибиотикорезистентности НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Этиологическая структура НП в России и США



* Sievert DM, Ricks P, Edwards JR et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34(1): 1-14

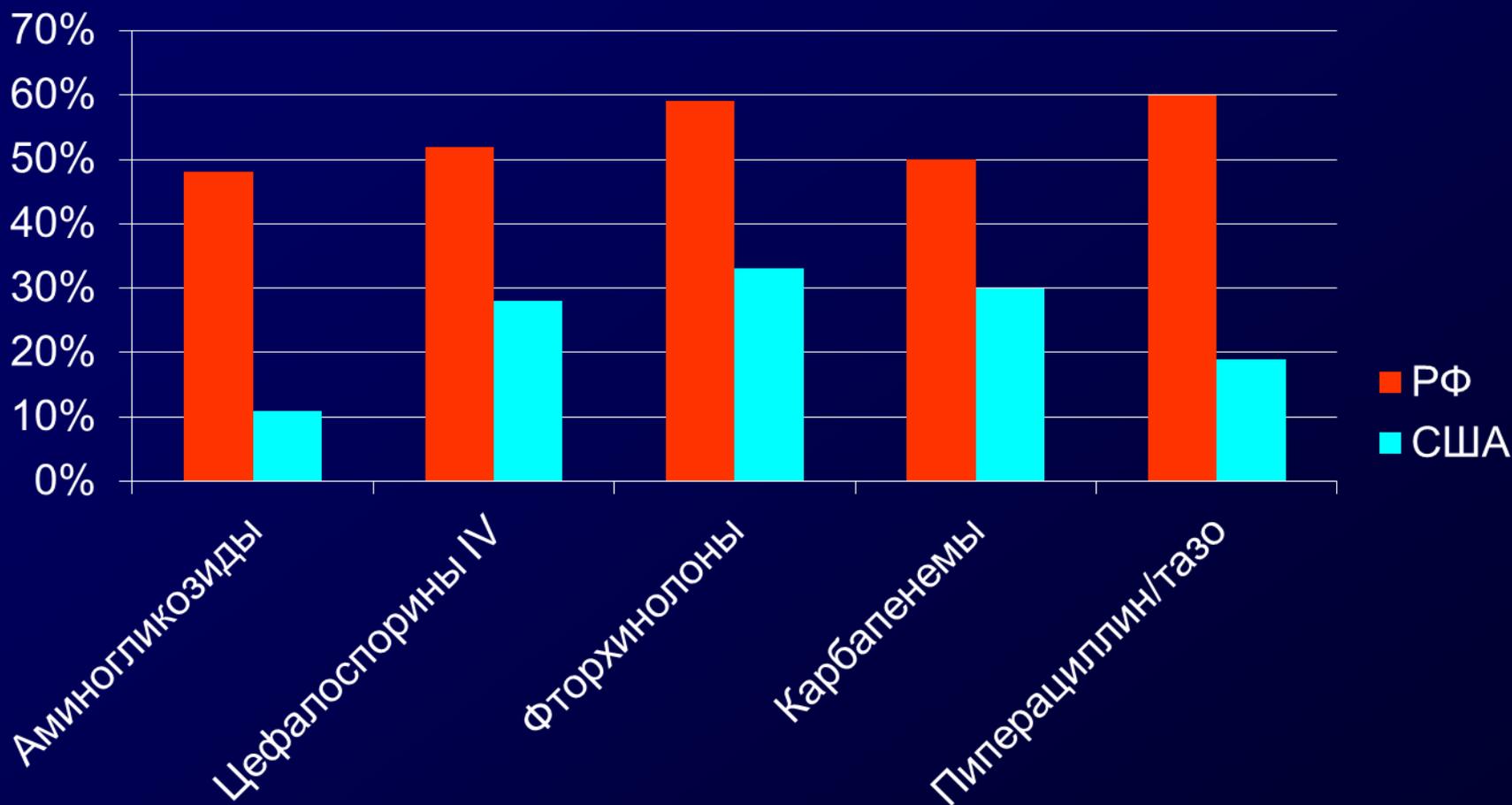
Чувствительность изолятов энтеробактерий, выделенных в различных регионах РФ в 2013-2014 гг.



НИИ АХ и МАКМАХ

В США доля продуцентов БЛРС среди энтеробактерий – лишь 24%(!);
Доля КП-резистентных энтеробактерий – 7%

Резистентность *P. aeruginosa*-возбудителя НП в РФ и США



Механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий к бета-лактамам



Результаты субвидового молекулярного генотипирования карбапенемрезистентных возбудителей методом ПЦР в реальном времени

Вид	Число штаммов, n		Тип карбапенемаз
	Отправлены в НИИ АХ	Продуцируют КП-азы	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	60	45	D (OXA-48) B (NDM)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31	13	B (VIM)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	48	27	D (OXA-23)
		15	D (OXA-40)
		6	D (OXA-24/40)

Больница Святителя Алексия в сотрудничестве с НИИ АХ
СГМУ, 2014-2017 гг.

Эмпирическая антибактериальная терапия ранней (≤ 4 -х дней) НП любой степени тяжести у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<ul style="list-style-type: none">• <i>Streptococcus pneumoniae</i>• <i>Haemophilus influenzae</i>• <i>Staphylococcus aureus</i>¹• Энтеробактерии:<ul style="list-style-type: none">- <i>Escherichia coli</i>- <i>Klebsiella pneumoniae</i>- <i>Enterobacter</i> spp.- <i>Proteus</i> spp.- <i>Serratia marcescens</i>	<p>Ингибиторозащищенные аминопенициллины</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>Карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем)</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>Цефалоспорин III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим)</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>Фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин)</p>

¹ при риске MRSA – рассмотреть вопрос о дополнительном назначении линезолида, ванкомицина или телаванцина

Эмпирическая АМТ «поздней» нозокомиальной пневмонии у пациентов с факторами риска инфицирования ПРВ

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
Энтеробактерии (БЛРС+) <i>Acinetobacter</i> spp.	Карбапенем с антипсевдомонадной активностью (меропенем,

Почему из схем эмпирической АМТ НП с факторами риска исчезли цефтазидим и цефепим?

MRSA

ПЛЮС

Линезолид, ванкомицин или телаванцин при наличии факторов риска инфицирования *MRSA*

Чувствительность энтеробактерий-возбудителей нозокомиальных инфекций дыхательных путей к цефепиму в РФ (2010-2015 гг.)

Ч: 19.72%

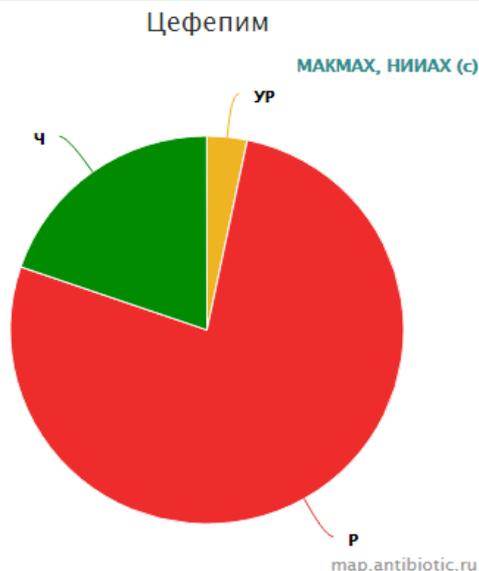
N: 198; 95% ДИ: 17.38-22.3

УР: 3.29%

N: 33; 95% ДИ: 2.35-4.58

Р: 76.99%

N: 773; 95% ДИ: 74.29-79.49



Всего городов-участников: 21

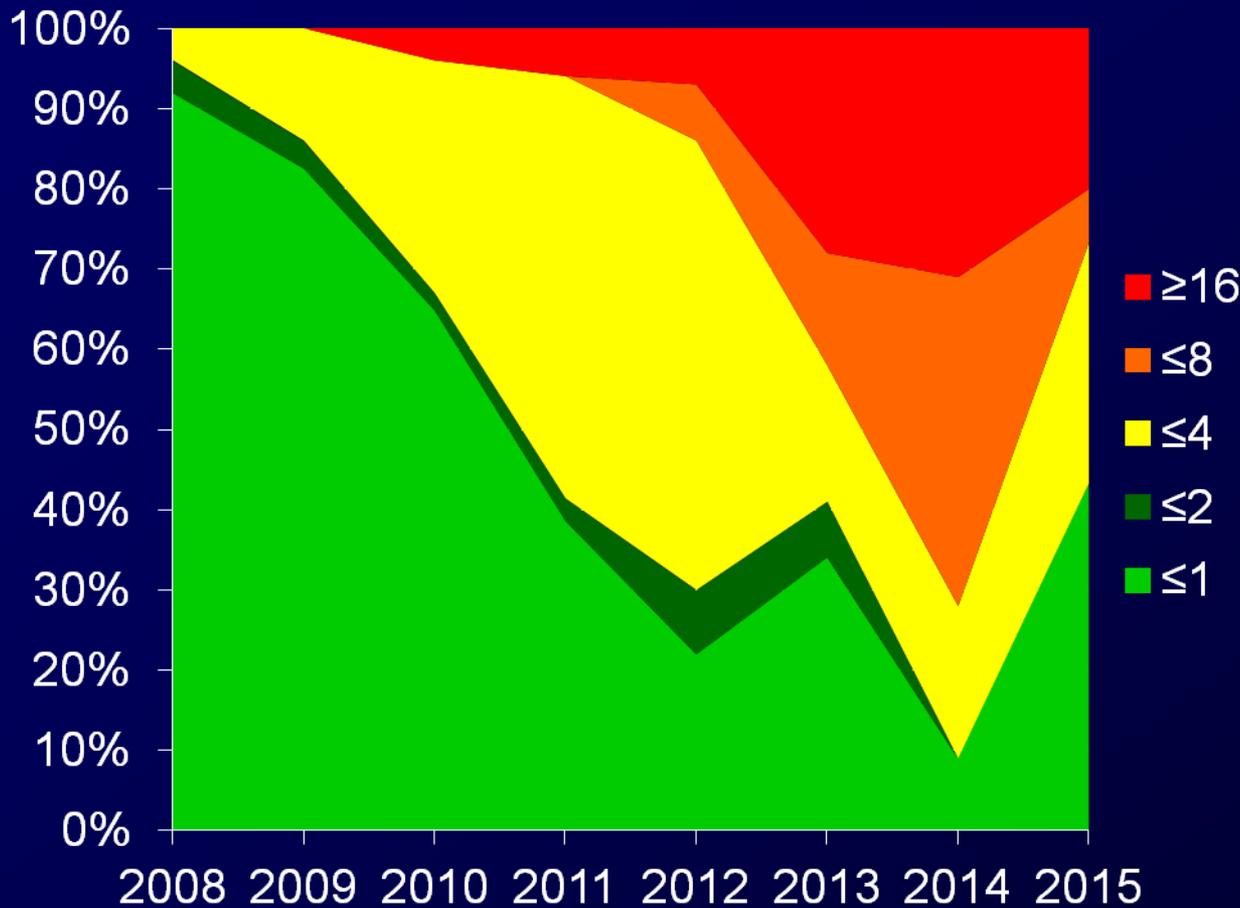
Протестировано изолятов (РФ): 1004

В США доля производителей БЛРС среди энтеробактерий-возбудителей НП составляет 24%

Препараты для лечения синегнойных инфекций (при условии чувствительности к ним выделенного возбудителя)

Класс	Представители
Карбапенемы*	Меропенем Дорипенем Имипенем/циластатин
Цефалоспорины III-IV поколений*	Цефтазидим Цефепим
Защищенные бета-лактамы*	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам Цефтазидим/авибактам Цефтолозан/тазобактам
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин Левифлоксацин
Аминогликозиды	Амикацин Тобрамицин
Полимиксины	Полимиксин В Полимиксин Е (колистеметат натрия)**
Другие препараты	Фосфомицин Азтреонам

Распределение нозокомиальных штаммов *K.pneumoniae* по МПК имипенема



	C L S I 09	E U C A S T 15
S	48	27
I	25	46
R	27	27

Больница Свт. Алексия
2013-2015 гг.

Почему это происходит?

Факторы риска инфицирования карбапенемазопродуцирующими бактериями

- Предшествующее применение карбапенемов
- Высокая распространенность карбапенемрезистентных возбудителей в отделении
- Поездка в регион с высокой распространенностью карбапенемрезистентных возбудителей (Индийский субконтинент, Турция, Греция)

Фенотипы резистентности клебсиелл-продуцентов бета-лактамаз

Антибиотик	ОХА-48	БЛРС + ОХА-48
Амикацин	>32	≥64
Азтреонам	≤8	≥64
Цефепим	≤8	≥64
Цефотаксим	8	≥64
Цефтазидим	≤1	≥64
Цефуроксим	>16	≥64
Ципрофлоксацин	>2	>2
Эртапенем	>4	>4
Имипенем	4	8
Меропенем	>8	>8
Пипер/таз	>64	>64

Пациентка Б.Т.Я., 67 лет

Миопатия Эрба. ДН III. Трахеостома. ИВЛ.
Пневмония. Гнойный трахеобронхит.

Дата	07.09	08.09	09.09	10.09	11.09	12.09	13.09	14.09
maxT	36,7	36,8	37,7	37,5	38,8	37,3	37,5	38,8
L	9,5	8,3	8,2	11,2	15,8	12,4	12,3	17,3
АМТ					Меропенем			

Дата	15.09	16.09	17.09	18.09	19.09	20.09	22.09	23.09	24.09
maxT	38,4	37,0	37,5	37,5	37,0	37,1	37,1	36,7	36,9
L	20,9	13,5	12,8	17,8	10,1	6,5	5,9	7,9	7,7
АМТ	Цефотаксим			Цефтазидим					

Антибактериальная терапия НП, вызванной продуцентами карбапенемаз

Микроорганизм	Схемы терапии
<p><i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>Acinetobacter</i> spp.</p>	<p>При МПК меропенема или дорипенема ≤ 8.0 мкг/мл Максимальные дозы меропенема или дорипенема (продленная инфузия) + полимиксины или тигециклин в зависимости от чувствительности возбудителя; Цефтазидим/авибактам*</p>
	<p>При МПК меропенема > 8.0 мкг/мл Полимиксины + тигециклин +/- аминогликозиды +/- фосфомицин; Эртапенем + меропенем; Цефтазидим/авибактам*</p>
	<p>При отсутствии данных о значениях МПК меропенема Различные комбинации 3-х или 4-х антибиотиков: Карбапенем; тигециклин; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид</p>

Nordmann P, et al. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med 2012;18:263-72.

Morrill HJ et al. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Open Forum Infect Dis 2014

Rodríguez-Bano J. et al. Diagnosis and antimicrobial treatment on invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae.

Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Enferm Infecc Microbiol Clin 2015;33(5):337.e1-337.e21.

Bassetti M. et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. Intensive Care Med 2015; 41: 776-795

Чувствительность к АБП продуцентов карбапенемаз

<i>Enterobacteriaceae</i> *		<i>P. aeruginosa</i> **	<i>A. baumannii</i> ***
Амикацин	54,6%	Колистин	Колистин 98%
Колистин	77,7%	97,6%	
Тигециклин (18,6 УР)	59,2%	Полимиксин В	Критерии EUCAST для тигециклина отсутствуют; МПК ≤ 2 имеют 79,7% штаммов
Фосфомицин	29,2%	97,6%	

*М.В. Сухорукова и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2017; 19(1): с. 49-56.

**М.В.Эйдельштейн и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2017; 19(1): с. 37-41

***М.В. Сухорукова и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2017; 19(1): с. 42-47

Полимиксины

- Механизм действия: взаимодействие катионного пептида и (-) заряженного ЛПС, приводящее к дестабилизации мембраны и гибели клетки
- Спектр активности: *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Salmonella*, *Shigella* spp.), включая продуценты ESBL, KPC, VIM, NDM; MDR и XDR НФГОб (псевдомонады и ацинетобактерии)
- Природно устойчивы: *Proteus*, *Providencia*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Morganella*, Гр(+) и большинство анаэробов

Тигециклин (глицилциклин)

- Связывается с 30S-субъединицей рибосом и нарушает синтез белка. Преодолевает активный эффлюкс и устойчивость рибосомальных белков, которые инактивируют старые тетрациклины
- Активен в отношении Гр+, включая MRSA и VRE. Действует на *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter freundii*, включая штаммы-продуценты БЛРС и КП-резистентные, *Acinetobacter* spp., *Legionella pneumophila*

Hoban DJ et al. Global in vitro activity of tigecycline and comparator agents: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial 2004-2013 *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2015; 14: 27

- Показания: осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции кожи и мягких тканей, внебольничная пневмония (у взрослых)
- $V_d = 500-700$ л

Возможные ограничения

ТИГЕЦИКЛИНА

- необходимость коррекции дозы при патологии печени (класс С по Чайлд-Пью)
- риск панкреатита, других НЯ со стороны ЖКТ
- официально не рекомендован при нозокомиальной пневмонии
- отсутствие активности в отношении *P. aeruginosa* и *Proteus spp.*
- «В проспективном анализе результатов клинических исследований было отмечено некоторое увеличение общей летальности в группе пациентов, получавших тигециклин, по сравнению с группой пациентов, получавших препараты сравнения. Поэтому тигециклин должен применяться только в случаях отсутствия альтернативной терапии» (Инструкция по медицинскому применению ...).

Вместе с тем, весьма широкий спектр антимикробной активности, включающий полирезистентных Гр(+) возбудителей, ацинетобактерии, энтеробактерии-продуценты бета-лактамаз (в том числе MBL), высокая степень проникновения в ткани делают тигециклин препаратом выбора у ряда пациентов с тяжелыми полимикробными нозокомиальными инфекциями дыхательных путей в сочетании с инфекциями брюшной полости или мягких тканях при отсутствии терапевтической альтернативы.

Условия эффективности лечения карбапенемами инфекций, вызванных нечувствительными штаммами

- МПК ≤ 8 (4 16)
- Максимальная доза
- Продленная инфузия
- Комбинированная терапия

Режимы, включающие карбапенемы, значительно эффективнее схем без карбапенемов

Akova M., Daikos G.L., Tzouvelekis L., Carmeli Y. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 439-448

Dubrovskaya Y, Chen TY, Scipione MR, et al. Risk factors for treatment failure of polymyxin B monotherapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:5394–5397

Комбинация двух карбапенемов против КП-нечувствительных возбудителей

- Экспериментальные данные: КРС имеют наибольшее сродство к эртапенему.
- Суицидное ингибирование карбапенемаз: при одновременном назначении КРС преимущественно ингибируют эртапенем, а активность второго КП сохраняется. Эртапенем вводят за 1 ч до второго препарата.
- Комбинацию эртапенема с меропенемом и дорипенемом с успехом применяли для лечения НПивл, ИМП и бактериемии, вызванных колистинрезистентными КРС-*K. pneumoniae*.
- Комбинация двух КП может быть эффективной опцией в отношении продуцентов сериновых беталактамаз (КРС, ОХА-48).

Giamarellou H., 2013; Ceccarelli G., 2013; Bulik CC, 2011; Wiskirchen D.E., 2013; Morrill H.S., 2015; Poirel L., 2015

Цефтазидим/авибактам

препарат зарегистрирован в РФ в мае 2017 г.

- Авибактам – новый не β -лактамный ингибитор β -лактамаз
 - угнетает БЛРС, AmpC, OXA-48, KPC
 - Сохраняет активность цефтазидима в отношении устойчивых к КП энтеробактерий и полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* (Lagace-Weins P. et al. Core Evid, 2014; 9: 13-25)
 - МБЛ устойчивы
- Высокоактивен *in vitro* в отношении возбудителей НИ, включая НПивл: энтеробактерии >99%, *P. aeruginosa* >95% (Sader H.S. et al, 2015)
- Не действует на *A. baumannii* и анаэробы

β-лактамазы

Сериновые

Class A
БЛШС (TEM, SHV)
БЛРС (CTX-M)
KPC

Class C
Хромосомные AmpC
Плазмидные

Class D
OXA-23, 40,
OXA-48

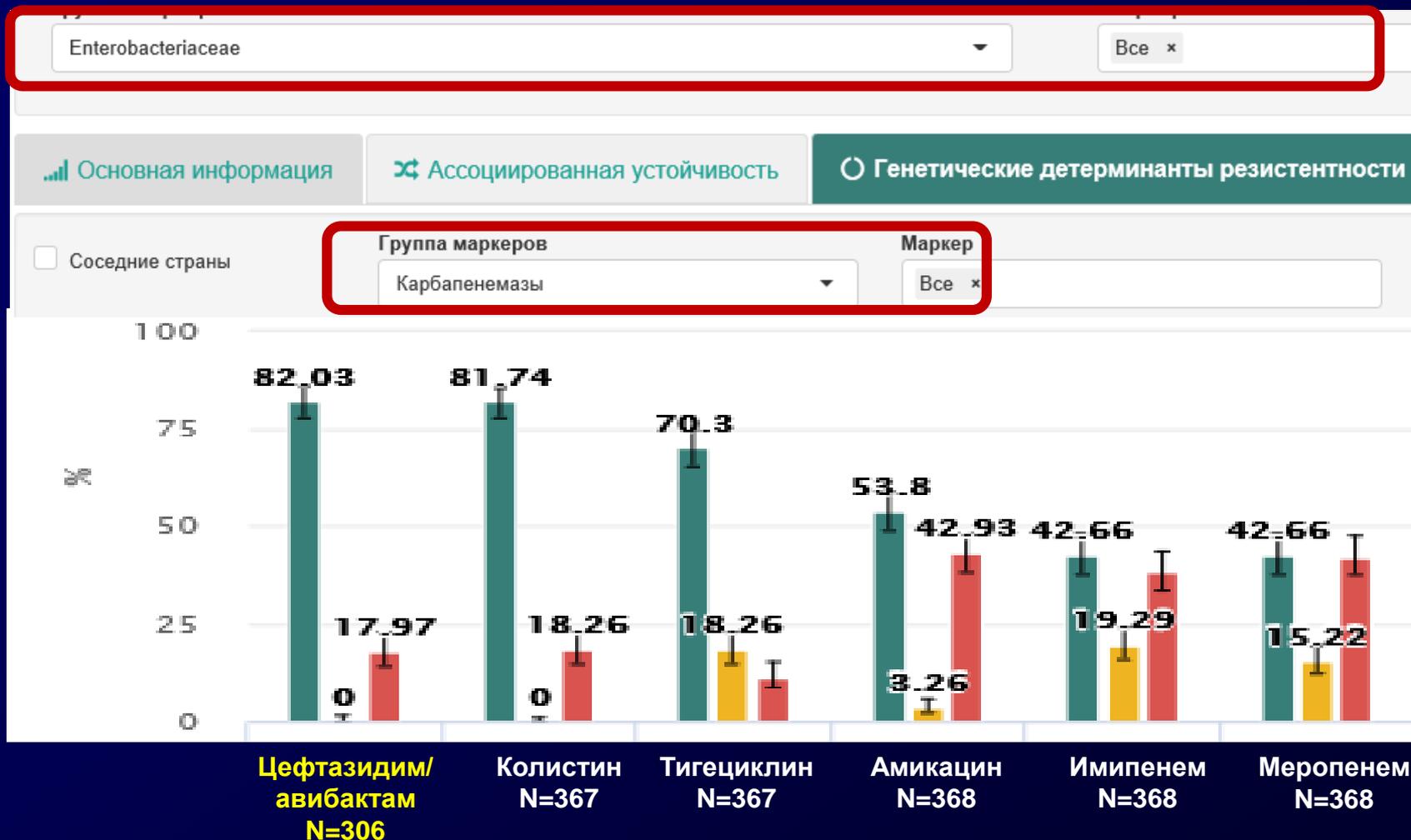
АВИБАКТАМ

Металло-β-лактамазы

Class B
NDM, VIM, IMP

Тигециклин
Полимиксины
Фосфомицин
Азтреонам

Активность цефтазидима/авибактама в отношении карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий, выделенных в Российской Федерации (1997-2016 гг.)



МПК некоторых антибиотиков в отношении штаммов *K. pneumoniae* – продуцентов ОХА-48

№ штамма	Тигециклин	Меропенем	Имипенем	Дорипенем	Эртапенем	Колистин	Фосфомицин	Цефтазидим	Цефтазидим/авибактам	Амикацин
644	2	16	4	8	32	1	128	128	0,5	512
806	2	32	8	16	32	1	256	128	0,5	512
812	2	32	8	16	32	64	128	256	0,5	512
814	2	16	4	16	32	1	128	0,5	0,5	512
989	2	16	8	16	32	1	256	128	0,5	512
1262	2	32	8	8	32	1	128	128	0,5	512
1343	2	32	4	16	32	1	128	256	0,5	512
1344	2	16	8	8	32	1	256	256	0,5	512
1535	2	1	1	0,5	4	1	64	256	0,5	32

Больница Святителя Алексия (г. Москва) в сотрудничестве с НИИ АХ СГМУ

Цефтазидим/авибактам

Показания:

- Осложненные интраабдоминальные инфекции
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит
- Госпитальная пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких
- **Инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии**

Цефтазидим/авибактам

- Схема введения: 2-х часовая инфузия 2 г цефтазидима / 500 мг авибактама каждые 8 часов. Достаточно для лечения тяжелых Гр- инфекций!
- Цефтазидим и авибактам не вступают в лекарственное взаимодействие друг с другом
- Нет синергизма или антагонизма с другими антибиотиками (метронидазолом, тобрамицином, левофлоксацином, ванкомицином, линезолидом, колистином, тигециклином)

Edeki T et al. ICAAC 2013; Poster A-1019

Nicolau D et al. ICAAC 2013; Poster A-1027

Das S et al. ECCMID 2015; Abstract

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Завицефта® ЛП-004289 43

Влияние сепсиса на фармакокинетику антибиотиков



Фармакокинетика цефтазидима и авибактама

Параметр	Цефтазидим 2 г каждые 8 ч	Авибактам 500 мг каждые 8 ч
Vd, л	17	22
t _{1/2} , ч	2,7	2,7
Связывание с белком, %	21	8
Проникновение в жидкость альвеолярной выстилки, %	21	25-35

Zasowski E.J. et al. Pharmacotherapy 2015; 35(8): 755-770

Дозирование цефтазидима/авибактама у особых популяций пациентов

- Пожилые пациенты
 - Коррекция дозы не требуется
- Пациенты с почечной недостаточностью
 - При $КК \geq 51$ коррекция дозы не требуется

КК (мл/мин)	Доза, мг	Частота введения
31-50	1000/250	Каждые 8 ч
16-30	750/187,5	Каждые 12 ч
6-15	750/187,5	Каждые 24 ч
Терминальная ПН, ГД	750/187,5	Каждые 48 ч

Цефтазидим и авибактам выводятся при гемодиализе. Препарат следует вводить по окончании сеанса.

REPROVE

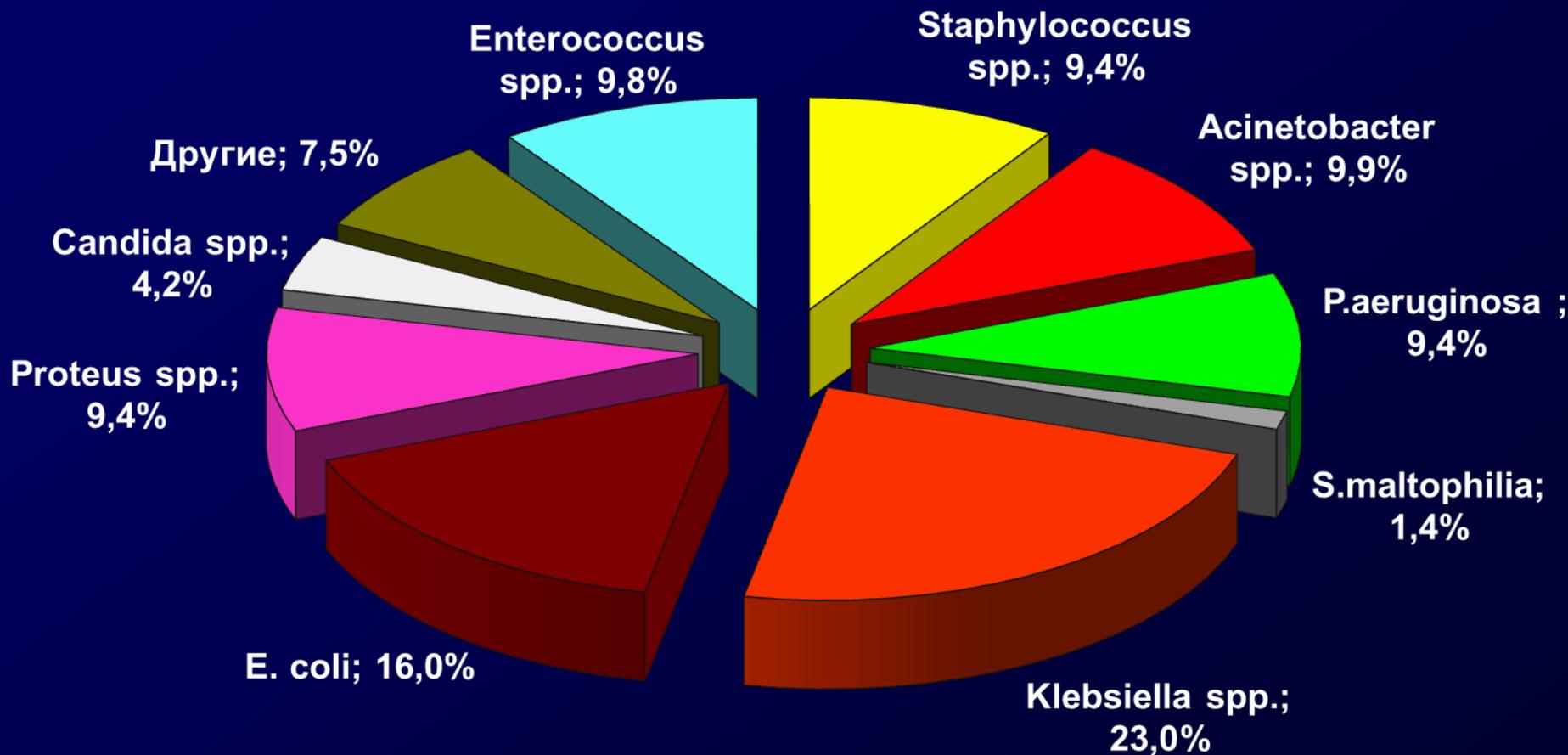
многоцентровое двойное слепое РКИ III фазы

- 23 страны
- 808 больных с нозокомиальной пневмонией, включая НПИВЛ
- У 13,2% APACHEII > 20; у 34,7% НПИВЛ
- Цефтазидим/авибактам 2 г/500 мг каждые 8 часов (2-х часовая инфузия)

vs

- Меропенем 1 г каждые 8 часов (30-ти минутная инфузия)
- **Цефтазидим/авибактам соответствовал статистическим критериям «non-inferiority» на 21-й день**
- Летальность от всех причин на 28-й день была одинаковой
- Профиль переносимости и безопасности был ожидаемо благоприятным для бета-лактамов

Микробиологическая структура нозокомиальных интраабдоминальных инфекций (n=213), 2007 - 2015 гг.



Этиологическая структура внебольничных и нозокомиальных ИАИ

Возбудитель	Частота выделения, %	
	Внебольничные ИАИ	Нозокомиальные ИАИ
<i>E. coli</i>	41,5	16,0
<i>K. pneumoniae</i>	15,4	23,0
<i>Proteus spp.</i>	10,4	9,4
<i>P. aeruginosa</i>	7,7	9,4
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	9,9
<i>S. maltophilia</i>	0	1,4
Энтерококки	4,6	9,8
Стафилококки	6,2	9,4
Анаэробы	9,2	1,5
<i>Candidae spp.</i>	0	4,2
Другие м/о	5,0	6,0

Больница Святителя Алексия, г. Москва, 2007-2015 гг.

Проблемы этиологии нозокомиальных ИАИ

- Большая этиологическая роль
 - клебсиелл
 - НФГОб
 - грамположительной флоры
 - грибов
- Выше устойчивость
 - всех энтеробактерий – к ЦС, ФХ и АГ
 - клебсиелл – к карбапенемам
 - НФГОб – почти ко всем антибиотикам
 - стафилококков – к бета-лактамам

Антимикробная терапия п/о перитонита и абсцессов

Необходимы микробиологические данные!

- Карбапенемы (дорипенем, меропенем, имипенем/циластатин)
- Цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам
- Цефалоспорины IV поколения (цефепим) + метронидазол (только в учреждениях с высокой распространенностью продуцентов хромосомных бета-лактамаз класса C – *Enterobacter*, *Citrobacter*)
 - все ± амикацин
- Тигециклин + АГ, КП, ФХ

В стационарах с высокой распространенностью MRSA любая схема может быть дополнена ванкомицином или линезолидом

RECLAIM 1, 2, 3

- Взрослые с оИАИ, n=1043
- Цефтазидим/авибактам 2,5 г + метронидазол х 3 р. vs Меропенем 1 г х 3 р.
- Цефтазидим/авибактам соответствовал критериям non-inferiority (82,5% vs 84,9%)
- Цефтазидим/авибактам был эффективен в отношении цефтазидимустойчивых возбудителей
- Вывод: цефтазидим/авибактам – потенциальная альтернатива карбапенемам в лечении пациентов с оИАИ

RECAPTURE 1, 2

- Взрослые с оИМВП, n=810
- Цефтазидим/авибактам 2,5 г + vs Дорипенем 0,5 г x 3 р.
- Цефтазидим/авибактам соответствовал критериям non-inferiority (71,2% vs 64,5%)
- Цефтазидим/авибактам был эффективен в отношении цефтазидимустойчивых возбудителей
- Вывод: цефтазидим/авибактам – потенциальная альтернатива карбапенемам в лечении пациентов с оИМВП

Wagenlehner F. et al. Clin Inf Dis 2016; 63(6): 754-62

Клиническая эффективность цефтазидима/авибактама и меропенема у пациентов, инфицированных продуцентами бета-лактамаз (*P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*)

Группа	Число инфицированных продуцентами бета-лактамаз		Клиническое излечение, %
	n/N	%	
Цефтазидим/авибактам	56/387	14,5	87,5
Меропенем	74/394	18,8	86,5

R.E. Mendes et al. Antimicrob Agents and Chemother 2017; 61(6): e02447-16

Цефтазидим/авибактам по сравнению с наилучшей доступной терапией у пациентов с оИМВП или оИАИ, инфицированных *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивыми к цефтазидиму (REPRISE): рандомизированное целенаправленное исследование 3 фазы

- Январь 2013 – август 2014
- 333 пациента
- Клиническое излечение – 91% в обеих группах

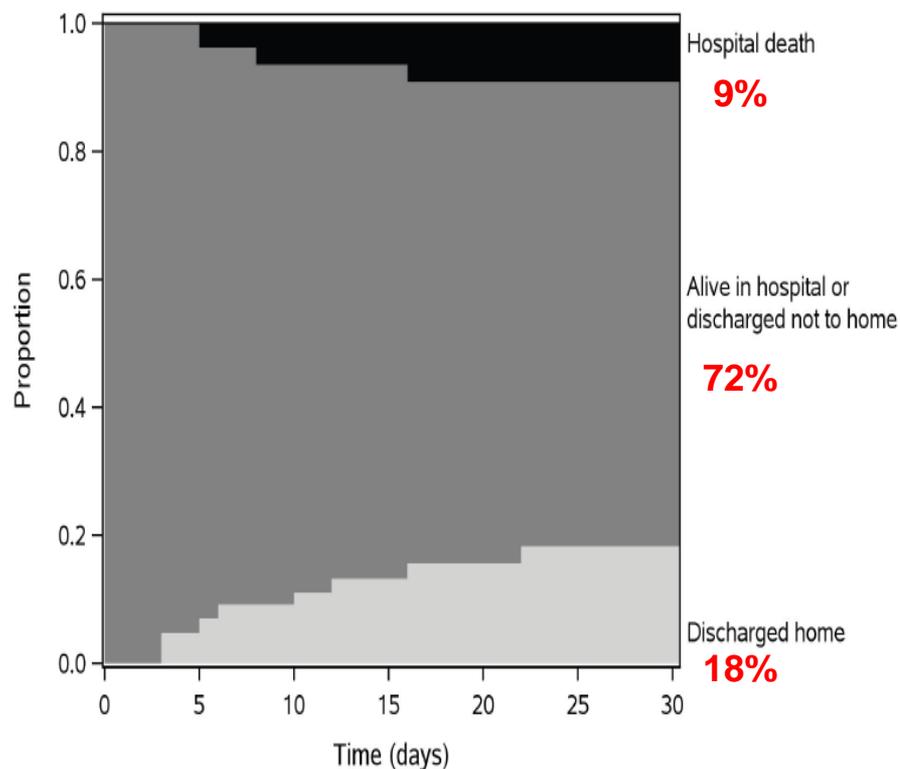
Y. Carmeli et al. Lancet Infect Dis 2016; 16: 661-673

D. Van Duin et al. Colistin vs Ceftazidime-avibactam in the Treatment of Infections due to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*.
ECCMID, Amsterdam, April 10, 2016

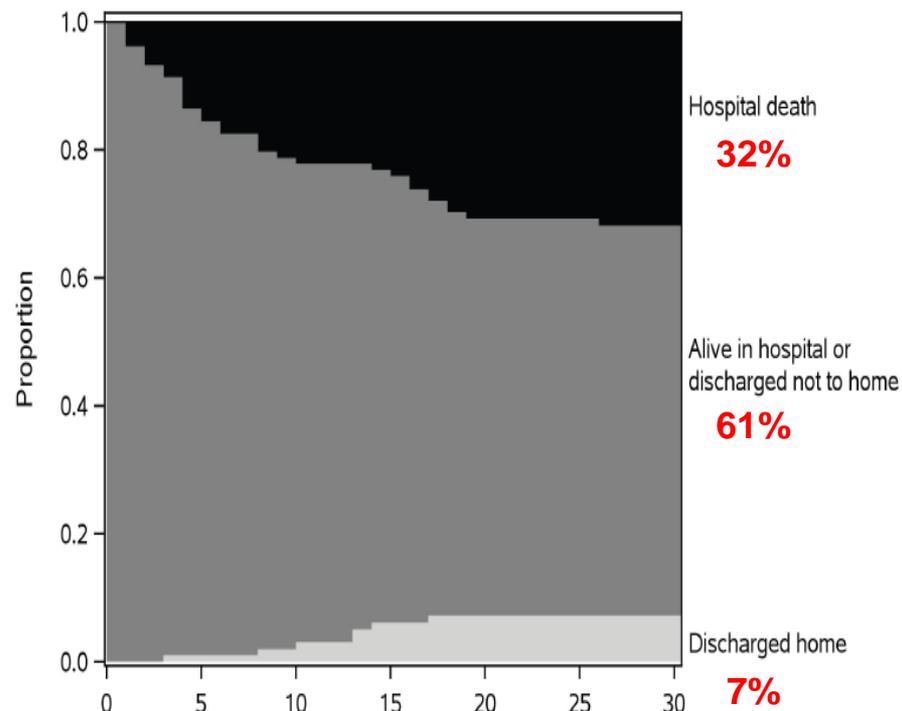
- Проспективное многоцентровое обсервационное исследование (CRACKLE – консорциум по резистентности клебсиелл и других энтеробактерий к карбапенемам) КРС!
- Декабрь 2011 – январь 2016
- 38 пациентов в качестве стартовой терапии получали цефтазидим/авибактам, 99 – колистин
- VSI – 46%, инфекции дыхательных путей – 22%
- 30-дневная летальность: 9% и 32% соответственно (абс. разница 23%, 95% CI 9-35%, $p=0,0012$)

Сравнение эффективности колистина и цефтазидима/авибактама для лечения инфекций, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями

Ceftazidime-avibactam, n=38



Colistin, n=99



Ограничения полимиксинов

- Эффективны лишь высокие дозы
- Недостаточная пенетрация в ткани
- Нефро- и нейротоксичность
- Риск суперинфицирования устойчивыми возбудителями (*S. marcescens*, *Proteus* spp. *Providencia*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Morganella*, Гр(+)) и большинство анаэробов ...)
- Развитие резистентности в процессе лечения



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases 2017; 59: 118–123

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Клиническая эффективность цефтазидима/авибактама в сравнении с другими активными препаратами для лечения бактериемии, вызванной продуцирующими карбапенемазы энтеробактериями, у гематологических больных



Juan J. Castón^a, Isabel Lacort-Peralta^b, Pilar Martín-Dávila^c, Belén Loeches^d, Salvador Tabares^e, Liz Temkin^f, Julián Torre-Cisneros^{a,*}, José R. Paño-Pardo^{d,g}

^a Infectious Diseases Unit Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba, Spain

^b Pediatric and Specialties Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

^c Infectious Diseases Service, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

^d Infectious Diseases and Clinical Microbiology Unit, Hospital Universitario La Paz-IDIPAZ, Madrid, Spain

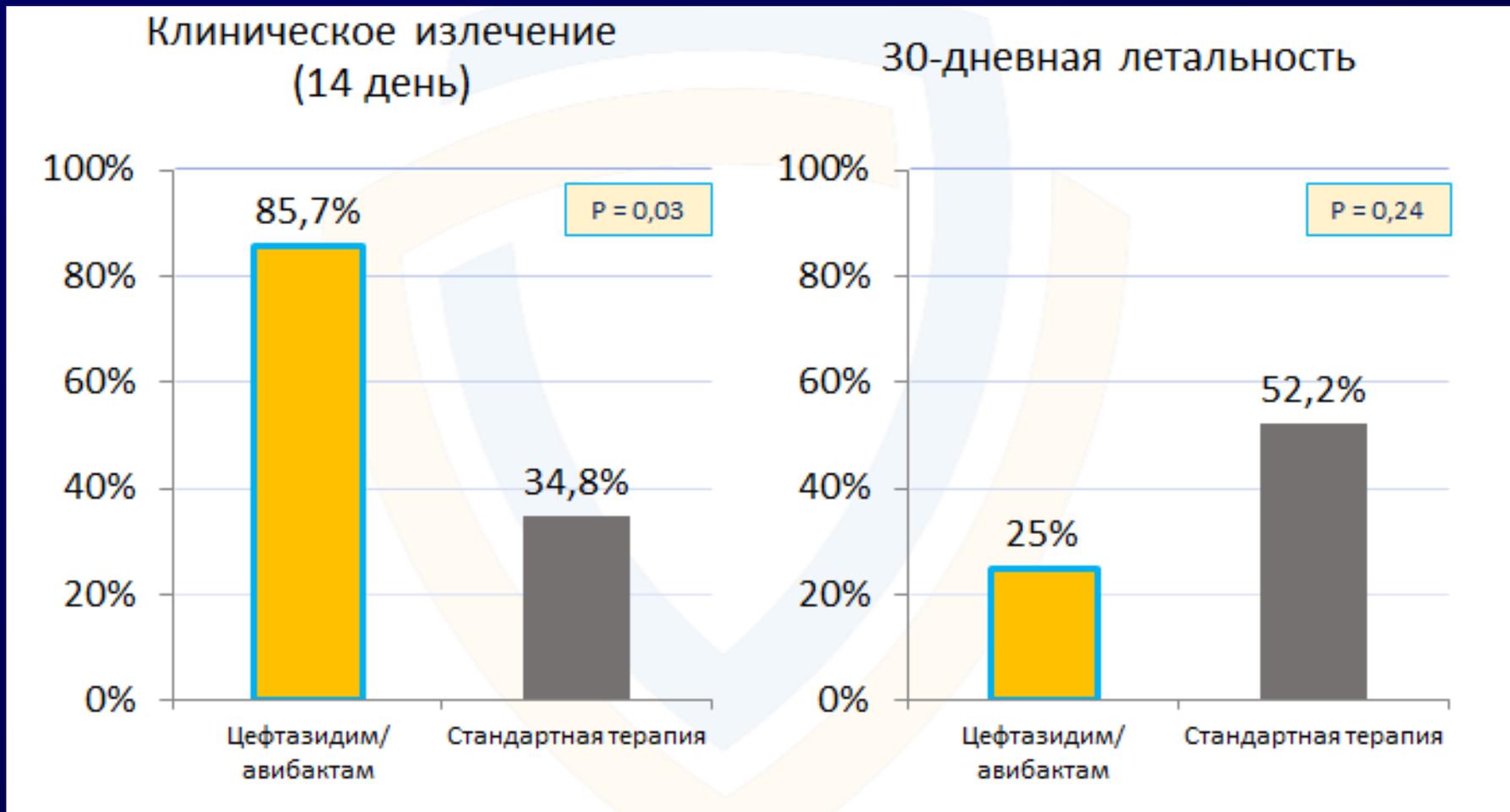
^e Department of Hematology, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba, Spain

^f Division of Epidemiology and Preventive Medicine, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

^g Present address: Division of Infectious Diseases Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"-IIS Aragón, Zaragoza, Spain

Характеристика	Цефтазидим/авибактам	Стандартная терапия	p
Патоген: - <i>K. pneumoniae</i>	75 %	82,6 %	1,00
Тип карбапенемазы:			
- ОХА 48	62,5 %	60,8 %	1,00
- КРС	37,5 %	40,9 %	1,00

Результаты лечения цефтазидимом/ авибактамом и другими АМП

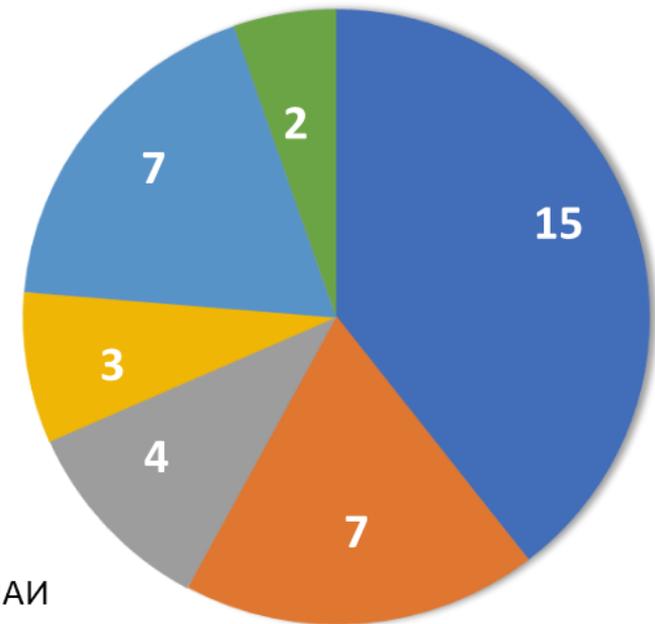


2017 Jan 24;61(2)

Цефтазидим/авибактам как препарат спасения при инфекциях, вызванных карбапенемрезистентными микроорганизмами

Elizabeth Temkin,^a Julian Torre-Cisneros,^{l,j} Bojana Beovic,^b Natividad Benito,^{c,d} Maddalena Giannella,^e Raúl Gilarranz,^f Cameron Jeremiah,^g Belén Loeches,^h Isabel Machuca,^{l,j} María José Jiménez-Martín,^k José Antonio Martínez,^l Marta Mora-Rillo,^h Enrique Navas,^m Michael Osthoff,ⁿ Juan Carlos Pozo,^o Juan Carlos Ramos Ramos,^h Marina Rodríguez,^o Miguel Sánchez-García,^k Pierluigi Viale,^p Michel Wolff,^{q,r} Yehuda Carmeli^{a,s}

- *Klebsiella pneumonia* – 34 (22 KPC, 12 OXA-48)
- *Klebsiella oxytoca* – 1 (KPC)
- *Escherichia coli* – 1 (OXA-48)
- *Pseudomonas aeruginosa* – 2



- оИАИ
- Пневмонии
- оИКМТ
- оИМВП
- Первичная бактериемия
- Другие

Antibiotic	No. of isolates tested ^a	% Susceptible
Imipenem	36	2.8 ^b
Meropenem	33	0.0
Ceftazidime	38	0.0
Colistin	34	41.2

Результаты лечения получавших цефтазидим/авибактам (n=38)

- Клиническое излечение – 26 (68,4%)
- Клиническое улучшение – 6 (15,8%)
- Микробиологическая эрадикация – 24 (63,2%)

- **Задержка с началом терапии Ц/А коррелировала с ухудшением клинического и микробиологического исхода.**
- **Ограничение использования Ц/А для предотвращения развития резистентности имеет важное значение, однако ожидание эффекта от стандартной (и потенциально более токсичной) терапии с задержкой перехода на Ц/А может снизить вероятность излечения пациента.**

Важнейшее условие успеха АМТ – в/в введение эффективного препарата в течение 1 часа после диагностики септического шока и тяжелого сепсиса

1. Каждый час задержки с АМТ при развитии гипотензии увеличивает летальность на 7,6%
2. Начало АМТ при септическом шоке:
 - В течение 30 минут – выживаемость 80%
 - Через 6 часов - выживаемость 40 % и менее

«Грамотное отношение к АБТ ... подразумевает рациональное использование антибиотиков с максимально узким спектром активности, достаточным, однако, в конкретной клинической ситуации.»

*Р.С. Козлов, А.В. Голуб,
2010 г.*

Колистин
Тигециклин

Меро
Дори
Ими/цил

эртапенем

цефоперазон/сульб
цефепим

цефотаксим, цефтриаксон

цефазолин, цефуроксим

амокси/клав, амп/сульб

амоксициллин, оксациллин, цефазолин

Разумно применяйте комбинации АМП

Теоретическое обоснование:

- Полимикробный характер большинства НИ
- Расширение антимикробного спектра – снижается риск неадекватной эмпирической терапии
- Потенциальный синергизм антибиотиков
- Снижение риска развития резистентности в процессе лечения

Множественная терапия (multidrug therapy)

SSC-2016

Комбинированная терапия для расширения спектра
(цефотаксим + метронидазол; пип/тазо + ванко + эхинокандин; цефтаролин + осельтамивир)

«Двойной удар» по высокорезистентному возбудителю
(КП + АГ/полимиксин; 2 КП; оксазолидинон + рифампицин; терапия туберкулеза)

Сочетание АМП для угнетения продукции токсинов (бета-лактамы + клиндамицин при стрептококковом токсическом шоке) или для потенциальной иммуномодуляции (бета-лактамы + макролид при пневмококковой пневмонии)

Не пренебрегайте дезэскалацией!

Микробиология

- **Первый этап** – быстро, мощно, широко
- **Второй этап АМТ** – через 48-72 ч, на основании клинических, лабораторных (в т.ч. м/б, биомаркеры) и инструментальных данных

Дезэскалация:

- переход на препарат с более узким спектром
- сокращение числа препаратов в комбинации
- укорочение курса АМТ

или сочетание этих подходов.

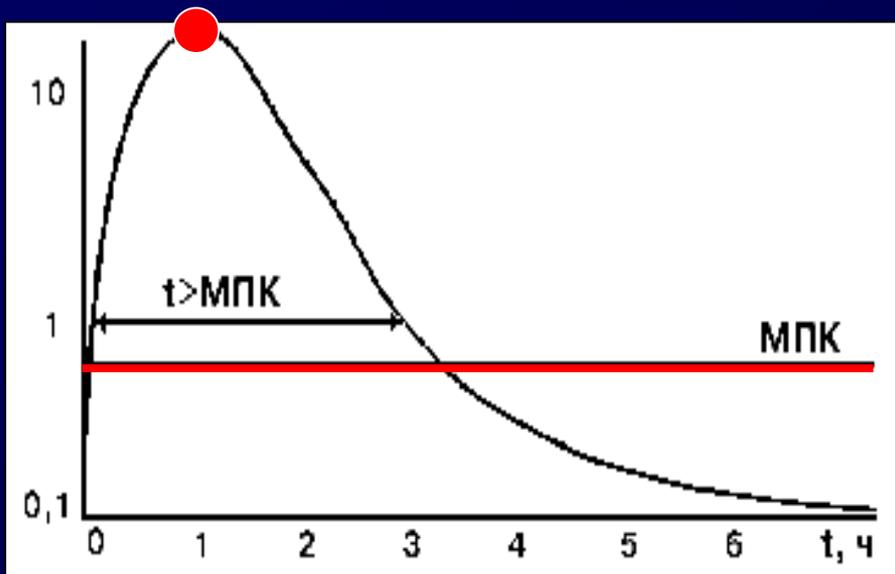


«Снять ненужное!»

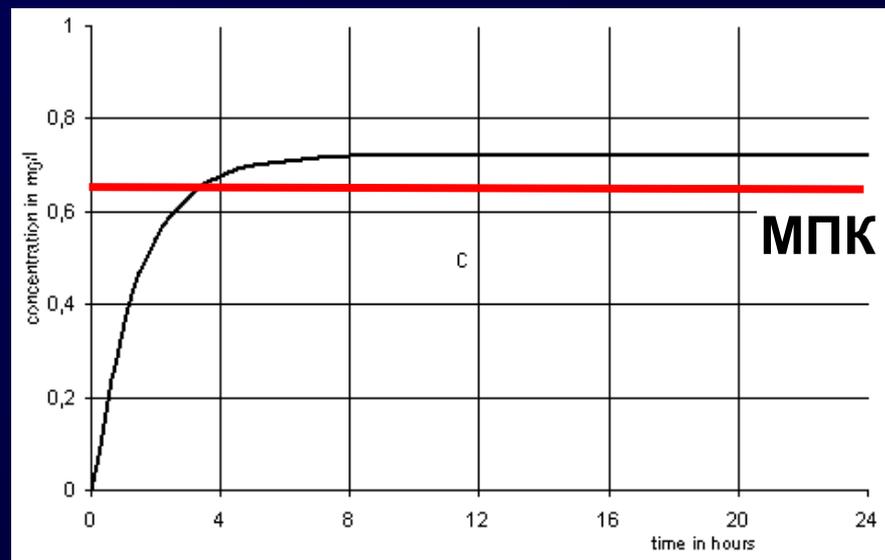
Учитывайте ФК/ФД

А. Однократный высокодозовый – важно C_{max}
(аминогликозиды)

В. Продленные инфузии – важно $t > MPK$
(цефтазидим, цефепим, карбапенемы)



A.



B.

Применяйте качественные препараты

- Все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности АМП получены при исследовании оригинальных препаратов.
- Число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведенных исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и м/б эффективность генериков, ограничено.
- При выборе АМП у пациентов с сепсисом/шоком следует применять оригинальные препараты. Фактор стоимости не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.
- В случае получения качественных данных о терапевтической эквивалентности генерических препаратов необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр.



Наши обязанности: строгое соблюдение правил получения материала, его хранения и транспортировки в лабораторию

Наши пожелания:

Круглосуточная работа микробиологической лаборатории

Внутренний и внешний контроль качества

Наличие референтных лабораторий

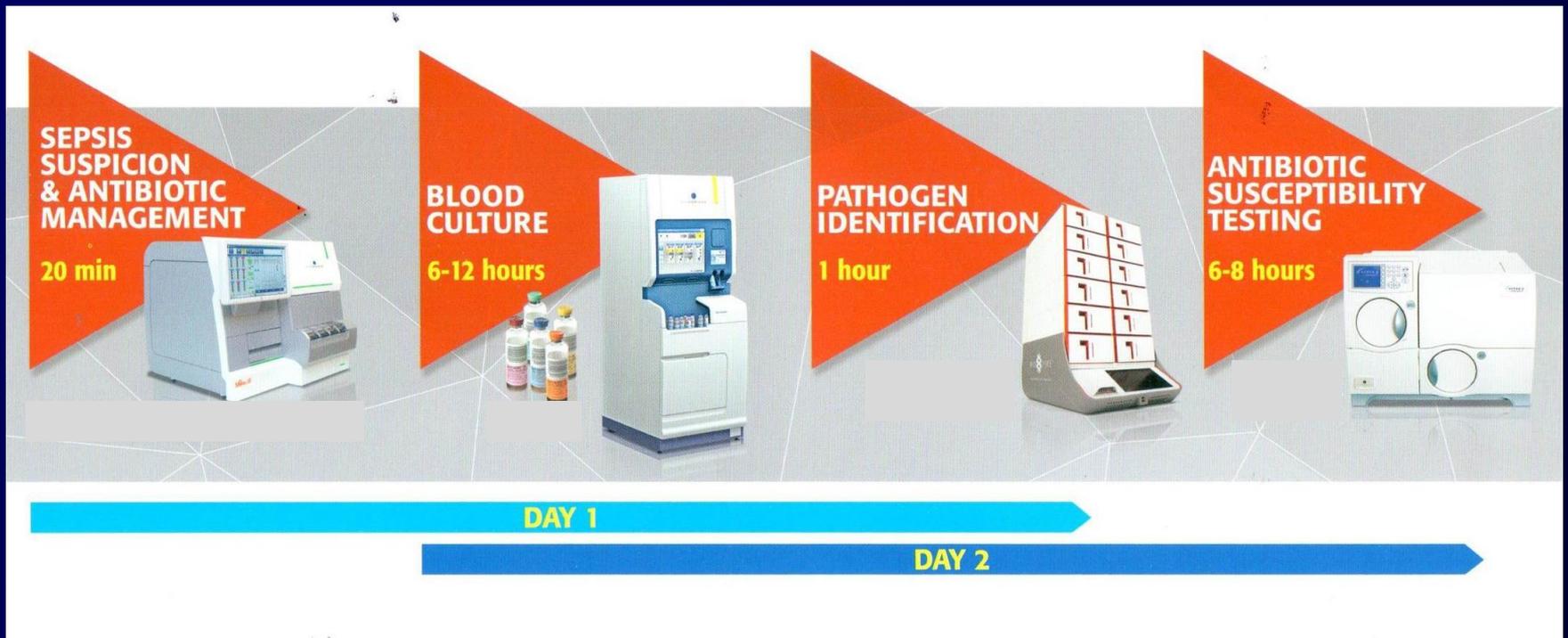
Оптимизация панелей для определения чувствительности м/о

Определение МПК

Унификация критериев интерпретации результатов (Клин. рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к АМП», 2015 — EUCAST)

Субвидовое молекулярное генотипирование полирезистентных штаммов

Побуждайте микробиологов к внедрению современных технологий.



Экспресс-метод ПЦР-диагностики бактериальных и вирусных инфекций



- Метод позволяет обнаружить в образце биоматериала ДНК
 - MRSA
 - *C. difficile*
 - продуцентов БЛРС
 - продуцентов карбапенемаз разных классов

Стартовая терапия становится целенаправленной

Помните о полирезистентных возбудителях!

Факторы риска инфицирования ПРВ:

- антимикробная терапия/профилактика в предшествующие 3 месяца
- перевод пациента из другого стационара
- госпитализация в предшествующие 6 месяцев
- пребывание в учреждениях длительного ухода (дома престарелых, интернаты и др.)
- хронический диализ в предшествующие 30 дней

... и предупреждайте их распространение

- Ограничение межгоспитальных переводов
- Активный скрининг среди переведенных из учреждений/стран высокого риска
- Изоляция колонизированных
- Антисептическая гигиена рук медперсонала
- Контактные меры предосторожности
- Ограничение использования ФХ, ЦС широкого спектра, КП
- Отказ от неоправданно длительных курсов АМТ
- Деконтаминация поверхностей и оборудования
- Антисептические ванны ?
- Обучение медперсонала
- Закрытие или ограничение деятельности отделений высокого риска

Akova M., Daikos G.L., Tzouvelekis L., Carmeli Y. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 439-448

Guidance for Control of CRE. CDC 2012

Tacconelli E., Cataldo M.A., Dancer S.J. et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl 1): 1-55.

Борьба с нозокомиальными инфекциями



Профилактика

Оптимизация
антимикробной
терапии

Мониторинг