



ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА
ИМЕНИ С. С. ЮДИНА
СОЧУВСТВИЕ И СООТВЕТСТВИЕ

Принципы антимикробной терапии тяжелых нозокомиальных инфекций в ОРИТ

ЦВЕТКОВ Д.С.

Новые условия или наша реальность

Актуальность
проблемы

Этиология

Проблема
резистентности

Антибактериальная
терапия

Актуальность проблемы

Частота возникновения

≈ 25% всех случаев нозокомиальной инфекции

Атрибутивная летальность

≈ 27% - 51%

Увеличение стоимости

≈ 2900 – 40000 €

Нозокомальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации; 2016

ЭКМО

?

ЭКМО

Исходная тяжесть состояния

Риск микст – инфекции или полирезистентных штаммов

Сопутствующая патология

Инфекция, усугубленная получением медицинской помощи

Длительность лечения

Инфекция, связанный с полирезистентными штаммами

Полирезистентные штаммы

Увеличение летальности до 76%

Тактика антибактериальной терапии?

Настоящее...

Концепция No ESKAPE:

E - *Enterococcus faecium*

S - *Staphylococcus aureus*

K - *Klebsiella pneumoniae*

A - *Acinetobacter baumannii*

P- *Pseudomonas aeruginosa*

E - *Enterobacter* spp.



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

Enterobacteriaceae

58,4%

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

12,1%

Staphylococcus

7,4%

Stenotrophomonas maltophilia

4,9%

ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ – Г «-» МИКРООРГАНИЗМЫ

Вид нозокомиальной пневмонии/Частота выделения полирезистентных штаммов

Enterobacteriaceae

Ранняя; Поздно

Acinetobacter baumannii

Часто

Pseudomonas aeruginosa

Поздняя / Часто

Staphylococcus aureus

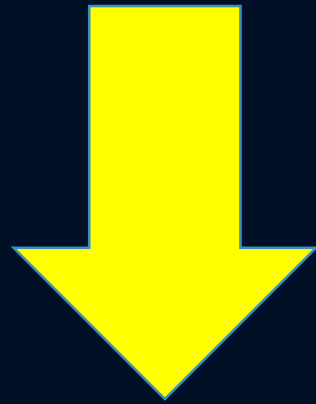
Поздняя (MRSA) / Часто

Stenotrophomonas maltophilia

Поздняя / Редко

Ограниченный выбор антибактериальных препаратов

«Классический» подход к антибактериальной терапии



Карбапенемы с антисинегнойной активностью
(имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем)



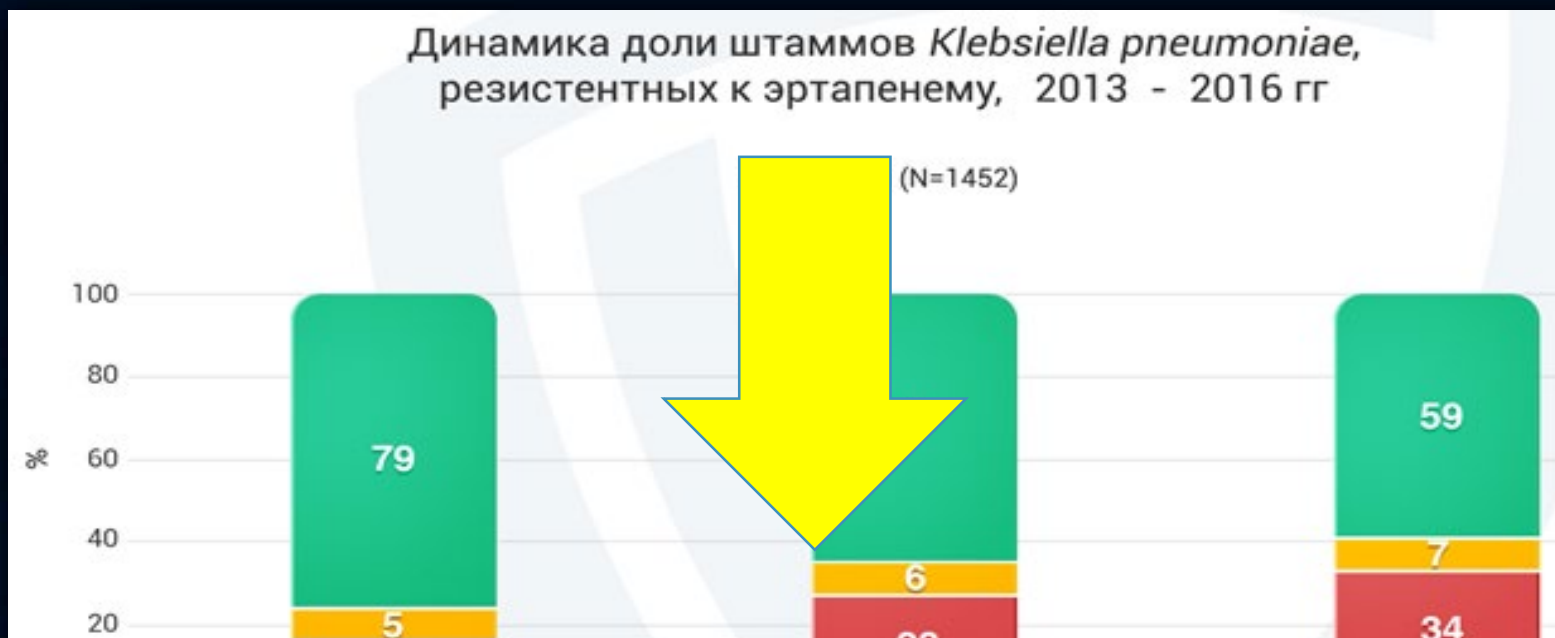
Динамика доли выделенных штаммов палочки, устойчивых к карбапенемам



Устойчивость к карбапенемам среди P.aeruginosa достигло плато

Уровень продукции металло-β-лактамаз составляет 21%

Enterobacteriaceae основные возбудители НП



Рост устойчивости к карбапенемам за счет продукции карбапенемаз среди *Klebsiella pneumoniae* - наиболее значимая клиническая проблема

Нозокомиальная пневмония

Преобладание

Г «-» микроорганизмов

Ведущая роль
Enterobacteriaceae

Устойчивый рост
резистентности к
карбапенемам

«Новый» этап антибактериальной терапии нозокомиальных пневмоний

Но есть и хорошие новости

Пенициллины
ЦС I-II

ЦС III

азы
то спектра
1970 ▶

БЛРС и AmpC
β-лактамазы
1980 ▶

Карбапенемазы
2000 ▶

«Умные» антибактериальные препараты

Цефтазидим/авибактам (Завицефта)

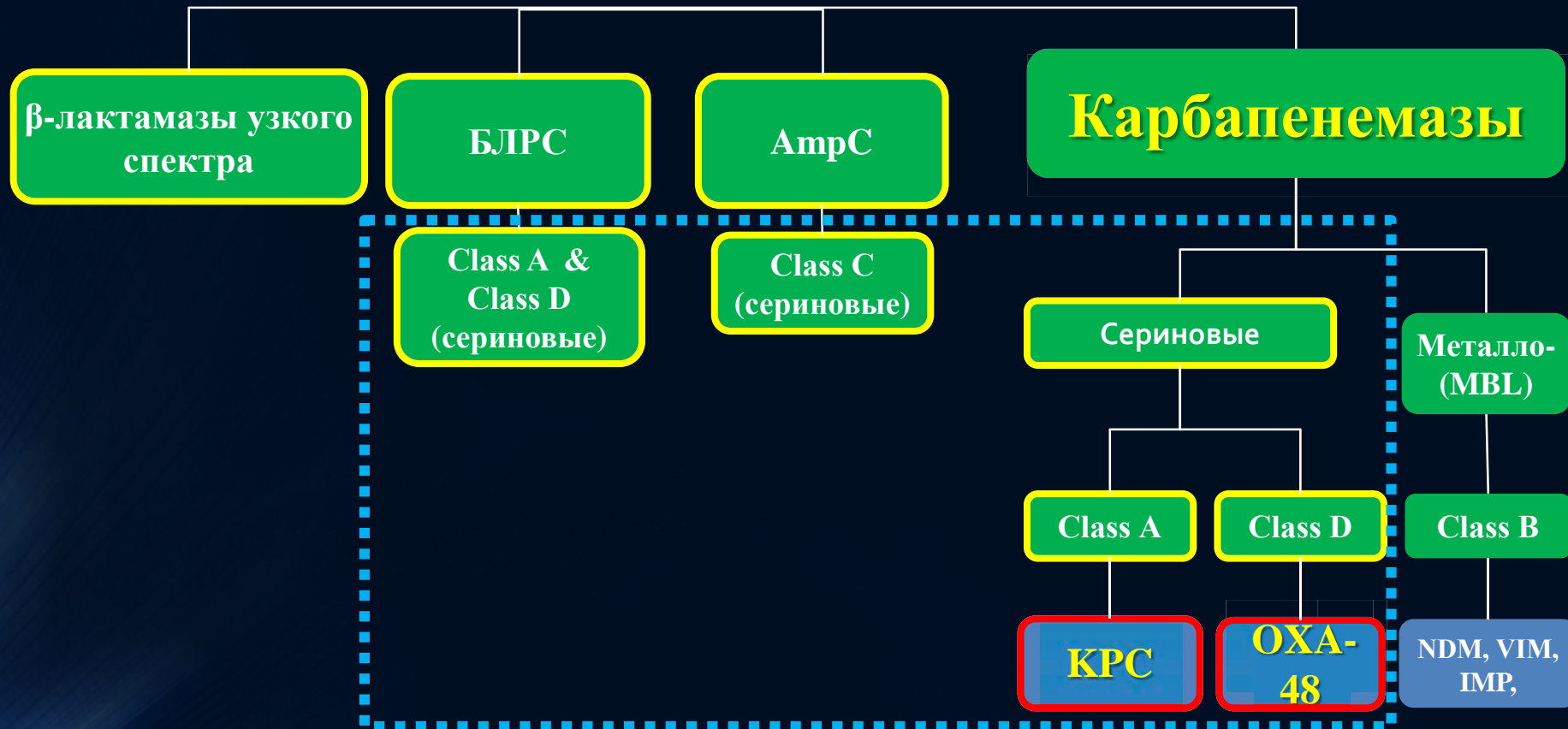
преодолевают устойчивость к карбапенемам

Механизмы резистентности



Но появился препарат, способный перекрывать основные из них, в том числе и в отношении карбапенемаз

Цефтазидим/авибактам (Завицефта) перекрывает основные механизмы устойчивости к карбапенемам и цефалоспорином III поколения



Bradford PA. Clin Microbiol Rev 2001;14:933–51;

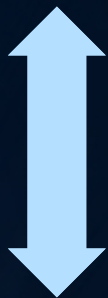
Jacoby GA. Clin Microbiol Rev 2009;22:161–82;

Stuart JC, Leverstein-Van Hall MA. Int J Antimicrob Agents 2010;36:205–10.

Новый взгляд на тактику антибактериальной терапии

Возбудитель

Механизм
резистентности



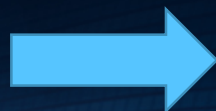
Антибактериальный
препарат

Возбудитель

Антибактериальный
препарат

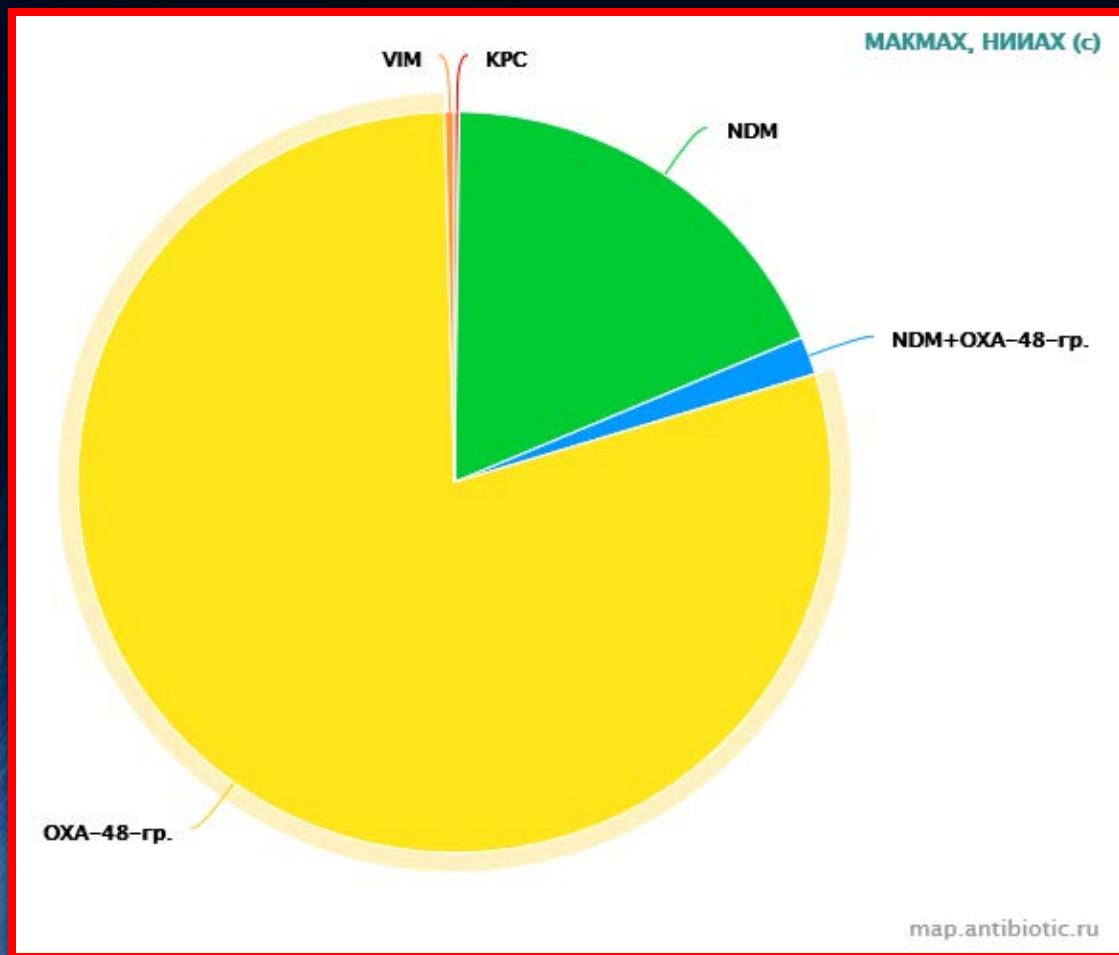


ПРОШЛОЕ



НАСТОЯЩЕЕ

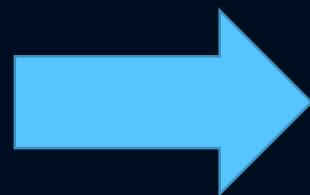
Доля различных типов карбапенемаз у штаммов *Klebsiella pneumoniae*



Производство **OXA-48** —
преобладающий механизм
резистентности среди
Enterobacteriaceae в РФ

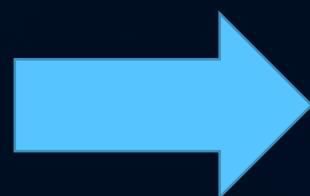
Оценка эффективности цефтазидима/авибактама

Эффективность по сравнению с карбапенемами



Снижение нагрузки на карбапенемы

Эффективность по сравнению с колистином



Нозокомиальная пневмония, вызванная резистентными штаммами

Цефтазидим/авибактам и меропенем Нозокомиальная пневмония (REPROVE)

ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

808 пациентов

Цефтазидим/авибактам
2000 мг/500 мг
Инфузия 120 минут
каждые 8 часов

Длительность введения –
7 – 14 суток

Меропенем
1000 мг
Инфузия 30 минут
Каждые 8 часов

сMITT (clinically modified intent-to-treat) - клинически модифицированная популяция всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению

726 пациентов

Группа I
356 пациентов

Клиническая
эффективность
21 – 25 день со дня
рандомизации

Группа II
370 пациента

Клиническая эффективность



Цефтазидим/авибактам и Колистин (карбапенем-резистентные штаммы)

ПРОСПЕКТИВНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

137 пациентов

Длительность введения –
7 – 14 суток

Группа I
38 пациентов
Цефтазидим/авибактам

Группа II
99 пациентов
Колистин

Цефтазидим/авибактам и Колистин

Вид инфекции

Инфекция
мочевыводящих путей

46%
Инфекция кровотока

22%
Нозокомиальная
пневмония

Цефтазидим/авибактам

Монотерапия 14(37%)

Тигециклин 12(32%)

Амикацин 6 (16%)

Карбапенемы 11 (29%)

Фосфомицин 1 (3%)

Колистин

Монотерапия 6 (6%)

Тигециклин 60 (61%)

Амикацин 23 (23%)

Карбапенемы 59 (60%)

Фософмицин 3 (3%)

Цефтазидим/авибактам и Колистин (30 – дневная летальность)



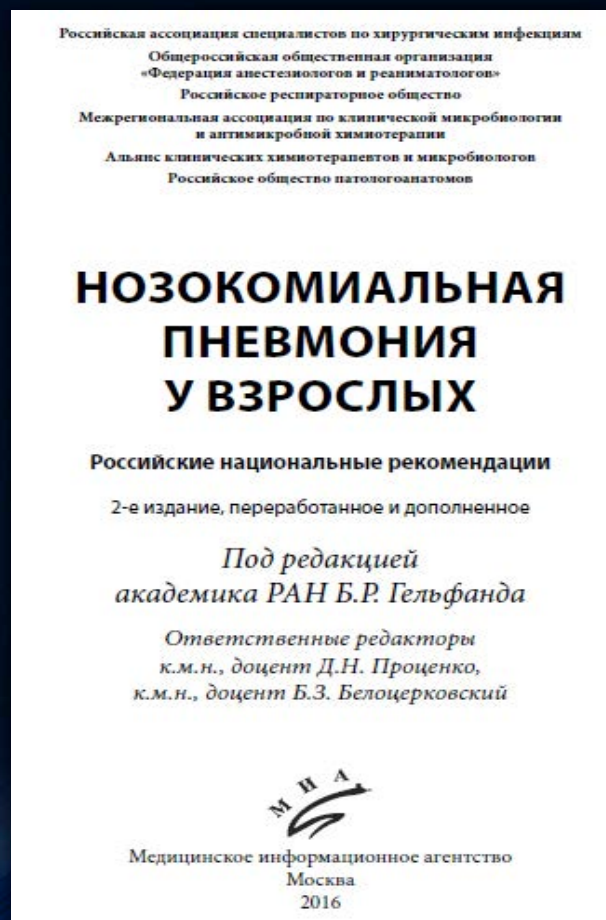
Препарат Завицефта показан для лечения следующих инфекций:

- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- госпитальная пневмония, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);

• осложненные аэробными грамотрицательными бактериями у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии

Решение проблемы «off-label» при нозокомиальной пневмонии

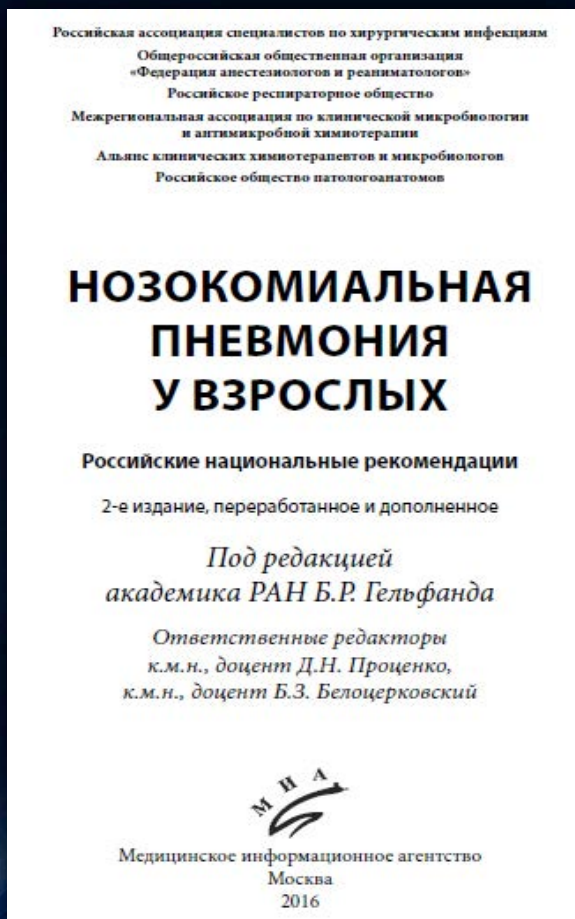
Позиции в рекомендациях



Выбор антимикробных препаратов для лечения НП установленной этиологии

Микроорганизмы	Препараты 1-й линии ¹	Альтернативные средства ¹
<i>Грамотрицательные</i>		
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , другие энтеробактерии (БЛРС-)	ЦС III–IV поколения Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам ФХ	Карбапенем
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , другие энтеробактерии (БЛРС+)	Карбапенем	Цефоперазон/сульбактам Пиперациллин/тазобактам Цефтазидим/авибактам²
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> (Carb+)	Режимы терапии не отработаны; возможны различные комбинации карбапенемов, ингибиторозащищенных бета-лактамов, полимиксинов, тигециклина, фосфомицина (более детально рекомендации приведены в табл. 18)	
<i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам Цефтазидим Цефепим (все +/- амикацин)	Карбапенем (меропенем, дорипенем, имипенем) Ципрофлоксацин или левофлоксацин Цефоперазон/сульбактам; полимиксин В Колистиметат натрия Цефтазидим/авибактам² Цефтолозан/тазобактам ²
<i>Acinetobacter spp.</i>	Цефоперазон/сульбактам	Карбапенем (имипенем, меропенем, дорипенем) Ампициллин/сульбактам ± АГ Тигециклин ³ Полимиксин В Колистиметат натрия ФХ ± АГ Ко-тримоксазол ⁴
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол ⁵	Тигециклин ФХ

Позиции в рекомендациях



Рекомендованные схемы антибактериальной терапии НП, вызванной карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями и ацинетобактериями

Микроорганизм	Схемы терапии
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter spp.</i>	При МПК меропенема или дорипенема $\leq 8,0$ мкг/мл Максимальные дозы меропенема* или дорипенема* (продленная инфузия) + полимиксины или тигециклин в зависимости от чувствительности возбудителя Цефтазидим/авибактам**
	При МПК меропенема $> 8,0$ мкг/мл Полимиксины + тигециклин +/- аминогликозиды +/- фосфомицин Эртапенем + меропенем Цефтазидим/авибактам**
	При отсутствии данных о значениях МПК меропенема Различные комбинации трех или четырех антибиотиков: карбапенем*; тигециклин; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид

N.B. Отсутствует эффективность в отношении *Acinetobacter spp.*

От рекомендаций к практике при нозокомиальной пневмонии

Как препарат 1-ой линии (альтернатива карбапенемам)

Поздняя нозокомиальная пневмония + высокий риск карбапенем – резистентных штаммов (механизм резистентности)

согласно локальному микробиологическому мониторингу

Как препарат 2-ой линии

согласно данным микробиологического исследования

и неэффективности проводимой стартовой антибактериальной терапии

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ