

Оптимизация антибиотикотерапии
осложненных бактериальных
инфекций по данным
микробиологического диагноза

Ткачик И.П.

ст.н. сотр., канд.мед.наук,

зав. лабораторией микробиологии

Института нейрохирургии

им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины

«Антибиотикорезистентность – глобальная проблема человечества, требующая безотлагательных эффективных действий»

WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance, 2001

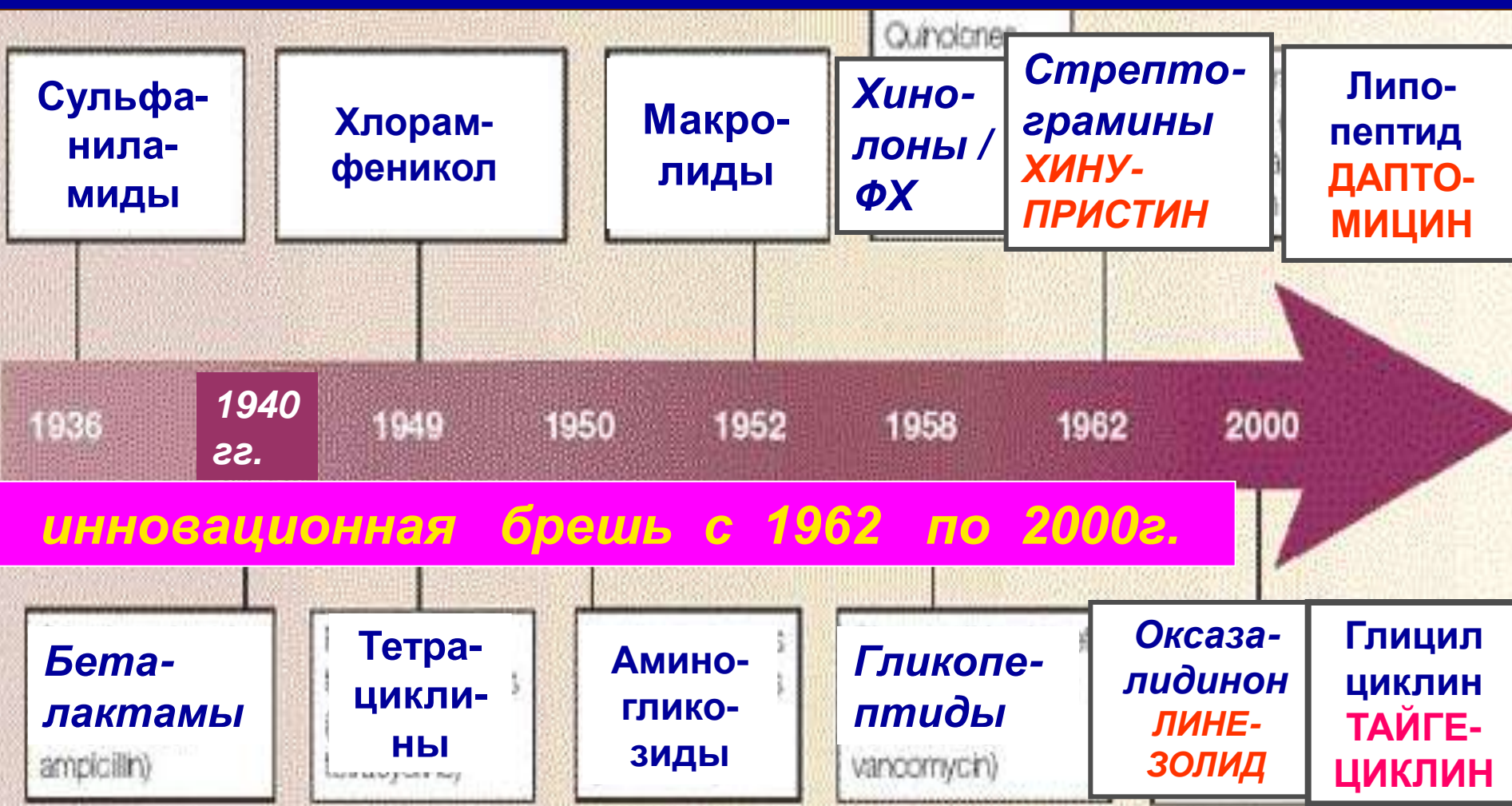
Скорость АБР опережает разработку новых АБ

↓ снижение эффективности эмпирической АБТ

Параллельный процесс:
↑ устойчивости микобактерий, возбудителя малярии, вирусов герпеса, ВИЧ

Угроза возврата в доантибиотическую эру с катастрофическими последствиями – полной утратой эффективности АБ, возвратом эпидемий и пандемий

Дефицит новых классов АБ:



Уменьшение количества новых зарегистрированных АБ

Antibacterial, 1.6%

Antiviral 5.4%

**Стоимость
разработки
1 АБ >
1 млрд.дол.**

Rest of Pipeline 93.0%

АБР возбудителей

Амбулаторных инфекций –

- Пневмококки – респираторный патоген №1
- Уропатогены *E.coli* - (АБР к ампициллину, сульфаниламидам)
- Са-MRSA

Нозокомиальных инфекций –

- *Enterobacteriaceae* – *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*
- *S.aureus*

Инфекций в ОИТ – полирезистентные и панрезистентные *E.faecium*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, БЛРС(+), CRE -*Enterobacteriaceae*, MRSA, MRSE

Antimicrobial Stewardship Program

Ограничение применения АБ

- аргументированное назначение
АБ по клиническим показаниям

Оптимизация АБТ

Сдерживание АБР

рациональный выбор АБ
адекватный режим
дозирования – доза/ кратность
продолжительность

↑ Роль микробиологического диагноза

Мониторинг АБР приоритетных патогенов →

алгоритм эмпирической АБТ

Этиологическая диагностика и чувствительность →

целенаправленная АБТ

*МБ контроль эффективности проводимой АБТ → коррекция
(Е-тесты/МИК)*

Эффективная АБТ - взаимодействие с микробиологической лабораторией

- Точный этиологический диагноз и АБчувствительность возбудителя –
– обоснование этиотропной АБТ
- *Критическая оценка результатов с учетом глобального, регионального уровня АБР*
- **Определение этиологической структуры**
(приоритетных патогенов)
- **Ретроспективный анализ мониторинга АБР** –
– обоснование эмпирической АБТ (прогнозируемая чувствительность приоритетных патогенов)
- **МБ контроль эффективности проводимой АБТ**
(микробиологический мониторинг, E-тесты, МИК) –
– санация, персистенция, суперинфекция

1/3 НИ в ОИТ можно предупредить: *EPIC STUDY I, 1995*

EPIC STUDY II (*n=14414, 1265 ОИТ из 75 стран; Vincent JL, 2009*)

- Получали АБ - 71% больных
- Инфицировано - 51% больных
- Этиология 62% гр —; 47% гр+, 19% грибы, mixt
- Патогены: *MRS* полирезистентные *Acinetobacter*, *P.aeruginosa*, ↑mixt
- Локализация:
 - Респираторный тракт - 64%
 - Абдоминальные инфекции - 20%
 - Ангиогенные инфекции - 15%
 - Кожа, мягкие ткани - 7%
- Летальность инфицированных в 2 раза > 25% vs 11% ($P<0,01$)
- Риск инфицирования связан с ↑ продолжительности в ОИТ

*ИНФЕКЦИИ – НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА
ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ В ОИТ*

НИ в ОРИТ РФ - ПРИОРИТ

62 стационара, 29 городов РФ (В.Руднов, 2011)

- **Получали АБ – 93% больных
с профцелью – 23,6%**
в т.ч. 16,6% – без инфекции
- **Доминирует гр – 63,7%**
- **Наиболее частая локализация – легкие и
брюшная полость**
< Ангиогенные инфекции < ИКМТ
- **Приоритетные патогены:**
Acinetobacter, P.aeruginosa
MSSA, MRSA – 7,1%, mixt

Особенности тяжелых инфекционных процессов

Полиэтиологичность –

- осложненные интраабдоминальные инфекции – синергидные анаэробно-аэробные ассоциации флоры ЖКТ
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей – mixed аэробов + анаэробов
- посттравматическая раневая \ хирургическая инфекция
 - пневмония у пациентов с факторами риска

Неэффективность стандартной АБТ –

↑ осложнений, продолжительности госпитализации, финансовых затрат, неблагоприятных исходов

ИАИ полиэтиологичны (≤ 48 час)

возбудители — гр- и гр+ анаэробы и аэробные бактерии кишечника с прогнозируемой АБЧ:

- Аэробы – *Enterobacteriaceae*: *E. coli* - 50,43%
K. pneumoniae - 15,79%; др. – 18,77%
(Hawser S., 2010, SMART)
- Неспорообразующие анаэробы – *B. fragilis*,
P. melaninogenica, *F. nucleatum*,
Peptostreptococcus, *C. perfringens*,
Porphyromonas (Finegold S.M. 1995)
- Синергидные анаэробно-аэробные ассоциации
— в среднем от 4,5 до 9,4 патогенов
(Finegold S.M., 1977; Gorbach S.L., 1974; Lewison M.E., 1990).

Инфекции кожи и мягких тканей

первичные: абсцесс, рожистое воспаление
этиология - *S.pyogenes*, *S.aureus* – MSSA ($\leq 3\%$ MRSA)

вторичные – посттравматические / операционные
раневые инфекции, пролежни, лимфаденит,
лимфангит, укусы животных

осложненные – некротический фасцит, пиомиозит,
синергидный некротический целлюлит,
инфекционная гангрена

Летальность – до 50% (File T., 2003)

Локализация – нижние конечности, промежность
Отсутствие гнойного экссудата

Полимикробная этиология: *S.pyogenes*,
S.aureus ↑ MRSA, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*,
+ анаэробы - *Peptococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Prevotella*

Анализ случаев *MRSA*-бактериемий в Англии в 2009г. (Wilson J., 2011)

- 28% этиологически связаны с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей
- 20% - с сосудистой катетеризацией в ЛПУ

Колонизация *MRSA* здоровых взрослых в течение
18мес. увеличивает риск последующей инфекции:

28% - *MRSA*-бактериемии

56% - *MRSA* - пневмонии

(по сравнению с *MSSA*- колонизацией)

Патоген *MRSA* сопровождаются более высокой заболеваемостью и летальностью по сравнению с *MSSA* ($p < 0,001$)

Стафилококки - приоритетные патогены

- инфекций кожи, мягких тканей
S.aureus *MSSA, CA-MRSA*
- хирургических инфекций – внебольничных
S.aureus MSSA и нозокомиальных – *MRSA*
- ангиогенных катетер-ассоциированных и полимер-ассоциированных инфекций –
S.epidermidis (MRSE)
- шунт-менингитов — *MRSE*

S.aureus - актуальный возбудитель пневмоний —
MSSA, CA-MRSA, HA-MRSA

VISA -0%-0,1%-0% в 2005-10гг. (*EARSS, 2011*)

Оптимизация АБТ в ОИТ
динамичный мониторинг АБР →
прогнозируемая устойчивость
приоритетных возбудителей

Гр+

- **MRSA**, (*E-test*, *MIK* → **VISA**)
- **VRE** (подтверждающие тесты)

Гр –

- (+) БЛРС *Enterobacteriaceae* (подтверждающие тесты)
- Карбапенем-резистентные *Enterobacteriaceae*
CRE, *NDM-1* (*K. pneumoniae*, *E. coli*) (подтверждающие тесты)
- Карбапенем-резистентные *P. aeruginosa* и
Acinetobacter

Мониторинг *MRSA*-иназивной инфекции в 2011г., в % (*EUCAST*)



Резистентность

MRSA к

ВАНКОМИЦИНУ:

VISA (МИК 2-4 мкг/мл) -
0%-0,1%-0%

в 2005-08гг. (*EARSS*, 2010),

РФ - 0%

EPIC STUDY I I, 2009:

MRSA – 10,3%,

Северная

Америка – 17,4%,

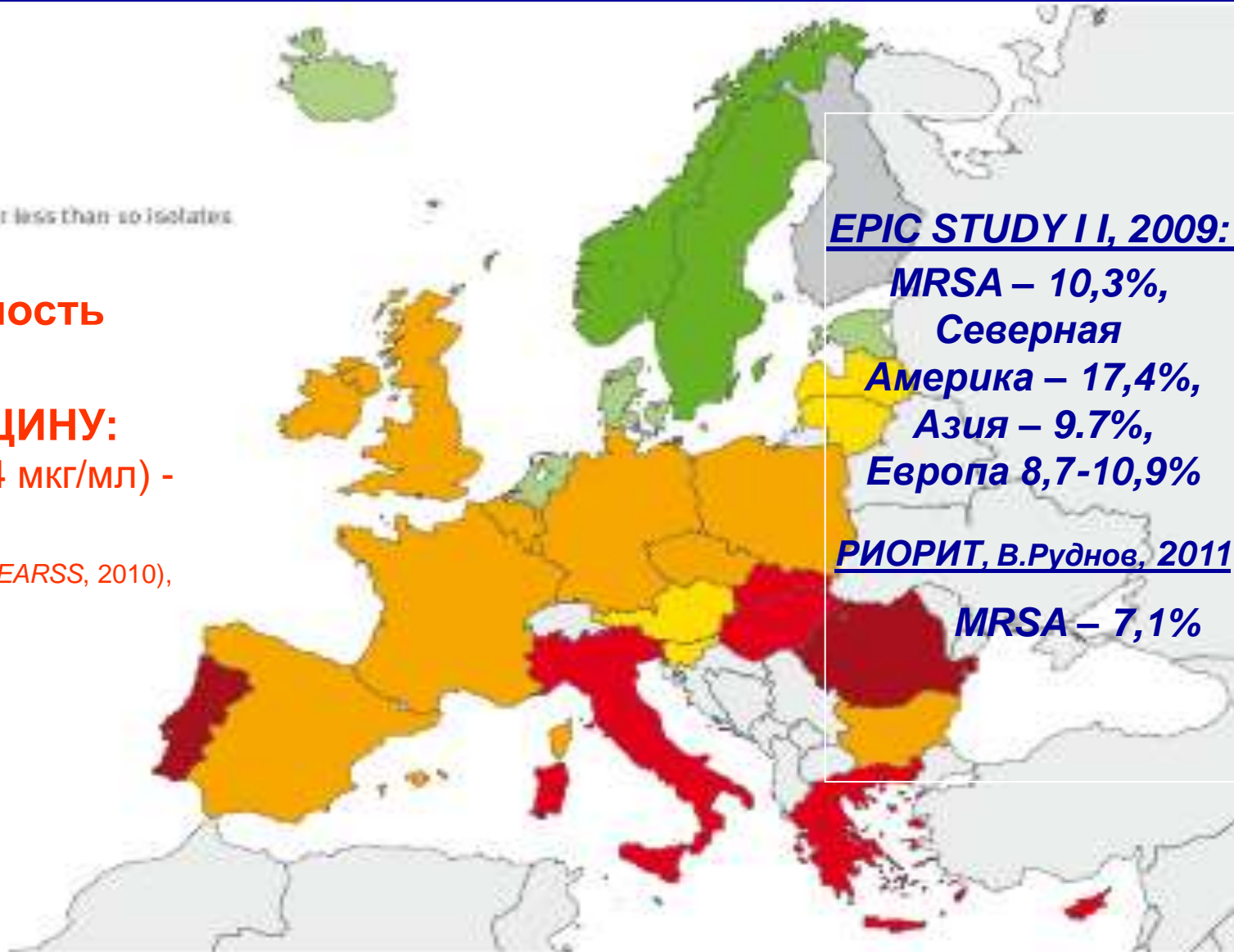
Азия – 9,7%,

Европа 8,7-10,9%

РИОРИТ, В.Руднов, 2011

MRSA – 7,1%

Non-visible countries



ZAAPS Program - 8 лет, 14 тыс. клин. изолятов

Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Program in European Countries

ECCMID 2010

JMI Laboratories

North Liberty, IA, USA

www.jmilabs.com

ph. 319.665.3370, fax 319.665.3371

ronald-jones@jmilabs.com

RN JONES, JE ROSS, MG STILWELL, RE MENDES

JMI Laboratories, North Liberty, USA

АБР к линезолиду в течение 2002-2009гг.

S.aureus 0% → 0,1-0,2%

- *S.epidermidis* 0% → 0,9%-0,29%
- *E.faecalis*\ *E.faecium* 0% → 1,0% \ 0,24%
- *Streptococcus* 0%

Результаты мониторинга АБР клинически значимых штаммов *S.aureus* (MRSA = 87%) у пациентов ОИТ 26.01-20.04.2013

АБ	n	R %	S %
Оксациллин	65	87	13
Ванкомицин	65	0	100
Тейкопланин	65	0	100
Линезолид	65	0	100
Доксициклин	65	40	60
Тайгециклин	65	0	100

Результаты мониторинга АБР клинически значимых штаммов *Staphylococcus spp.* (MRS =84%) у пациентов ОИТ 26.01-20.04.2013

АБ	n	R %	S %
Оксациллин	128	84	16
Ванкомицин	128	0	100
Тейкопланин	128	0	100
Линезолид	128	0	100
Доксициклин	126	33	67
Тайгециклин	92	0	100

Энтерококки - возбудители нозокомиальных бактериемий, уроинфекций, шунт-менингитов

- В ОИТ *Enterococcus*-инфекции - 10,9% - независимый фактор повышенной летальности
(EPIC Study II, Vincent J., 2009).
- В европейских странах частота VREfm $\leq 37\%$ (EARSS, 2010), в США у 49% пациентов из крови выделяют *VREfm* (Morris J, 1995).

Уровень устойчивости *E. faecalis* к ванкомицину $\leq 3,7\%$ (EARSS, 2010);

в Украине *VRE* значительно повышен $\geq 45-60\%$
Диско-диффузионный метод не подтверждает VRE

Результаты мониторинга АБР клинически значимых штаммов *Enterococcus spp.* (*Efs+Efm*) у пациентов ОИТ 26.01-20.04.2013

АБ	n	R (%)	S (%)
Ампициллин	49	4 (8%)	45(92%)
Ванкомицин	65	0	100
Тейкопланин	65	0	100
Линезолид	65	0	100
Ко-амоксиклав	49	4 (8%)	45(92%)
Тайгециклин	48	0	48 (100%)

Клиническое значение гр- бактерий

Приоритетные возбудители в ОИТ:

62% - Европе - *Acinetobacter, P.aeruginosa* (EPIC STUDY II - Vincent, 2009)

70% - США - *Acinetobacter, P.aeruginosa, +ESBL Enterobacteriaceae*
(Gaynes R., 2005)

- нозокомиальной пневмонии, ВАП-47%
- урологических инфекций (ИМП) 45%
- ключевые патогены хирургических инфекций
E.coli, Klebsiella, Enterobacter, P.aeruginosa, Acinetobacter
(Hidron A., 2009)

Скорость распространения АБР Гр- патогенов >Гр+

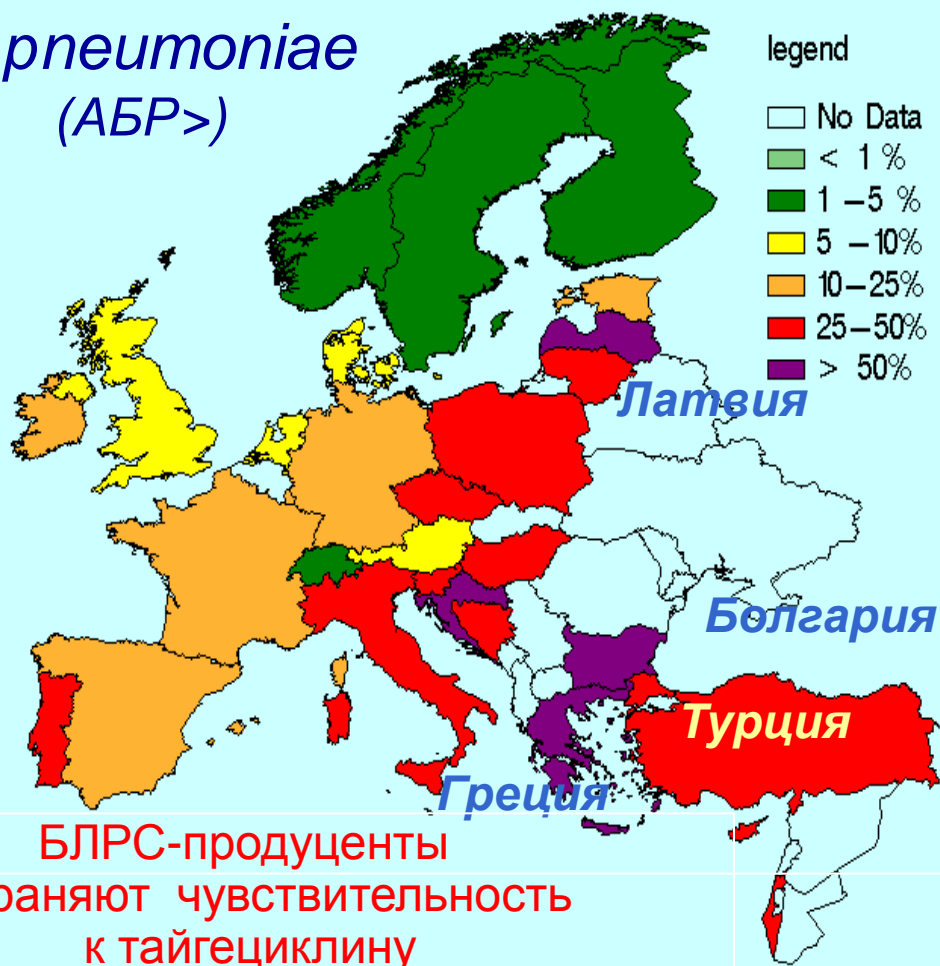
Резерв эффективных АБ ограничен (Kumarasamy K., 2010)

БЛРС-продуценты *Enterobacteriaceae* – возбудители инвазивных инфекций \ EARSS, 2011: карбапенемы стабильно активны к БЛРС-продуцентам

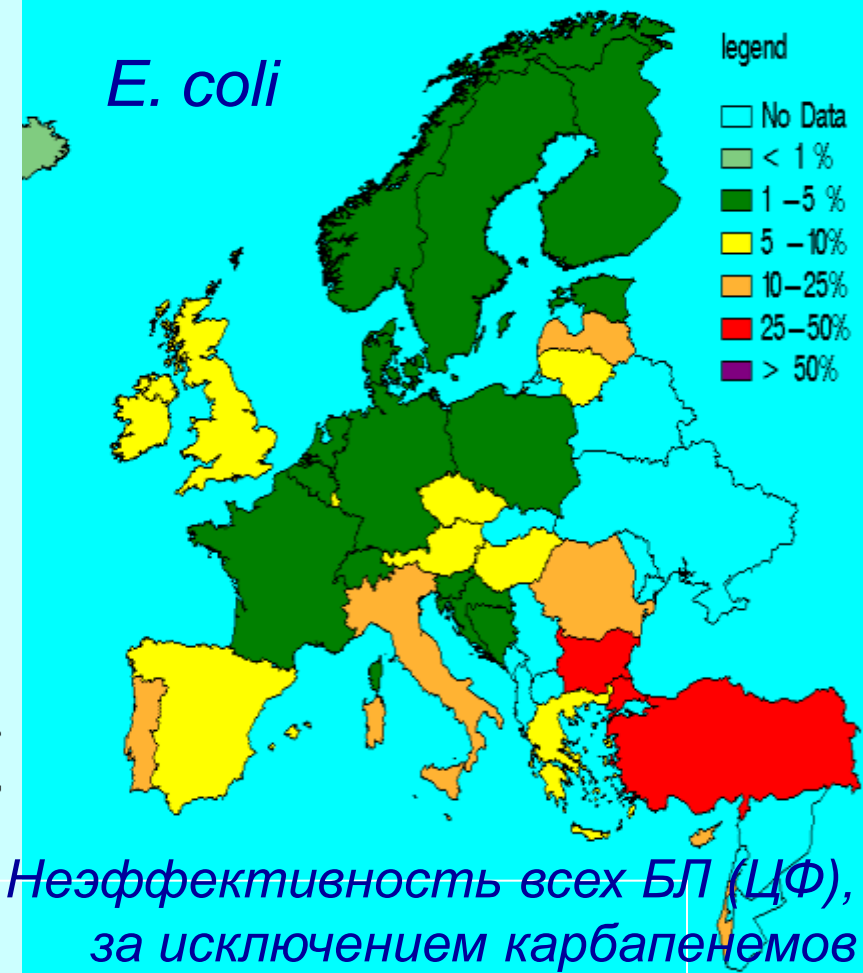
Klebsiella, E.coli, Pr.mirabilis «РЕЗОРТ» Решедько. Г., 2008

http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/table_reports.aspx

K. pneumoniae
(АБР>)



E. coli



Карбапенем-резистентные *Enterobacteriaceae* *Klebsiella, E.coli* в Европе EARSS, 2011:

- В большинстве европейских стран, в РФ не обнаружены карбапенем-резистентные *Klebsiella, E.coli, Pr.mirabilis*
- Карбапенем-резистентные *E.coli*:
Франция, Англия $\leq 0,03\%$, Болгария $0,66\%$, Греции $0,72\%$
- Карбапенем-резистентные *K. pneumoniae*:
 0% - Австрии, Дании, Герм, Латвии, Литве, Швеции
 $0,16-0,17\%$ - Испании, Франции, $0,72\%$ - Польше
 $43,5\%$ - в Греции (2009г.)

Значение продуцентов карбапенемаз

Enterobacteriaceae - CRE - *K. pneumoniae*, *E. coli* в США

- За последнюю декаду частота CRE-инфекций в США увеличилась в 10 раз

Jacob, J. T. Morbidity & Mortality Weekly Report. 2013;62(9):165-170.

- Частота в 2012г. В США – 4% при кратковременном пребывании в ОИТ, 18% - долгосрочной госпитализации
- Факторы риска – продолжительная госпитализация (72%), уретральные катетеры в течение 2 суток (47%)
→ возникновение CRE-инфекций
- Неэффективны все БЛ, включая карбапенемы
- Летальность при CRE – инвазивных инфекциях (бактериемии) достигает 40-50%
- CRE сохраняют чувствительность к тайгециклину

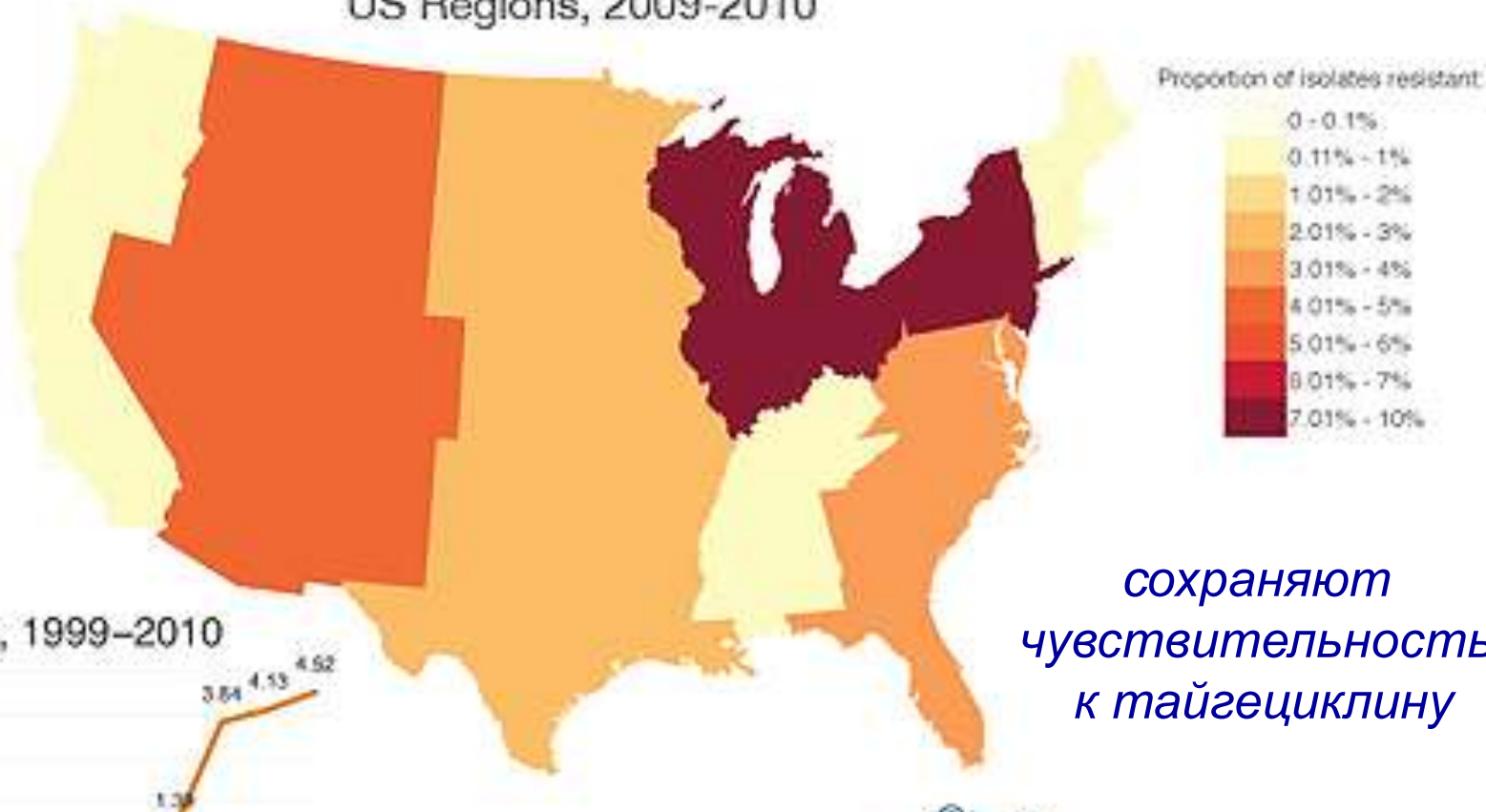
Patel G, Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:1099–106.

Schwaber MJ, Clin Infect Dis 2011;52:848–55.

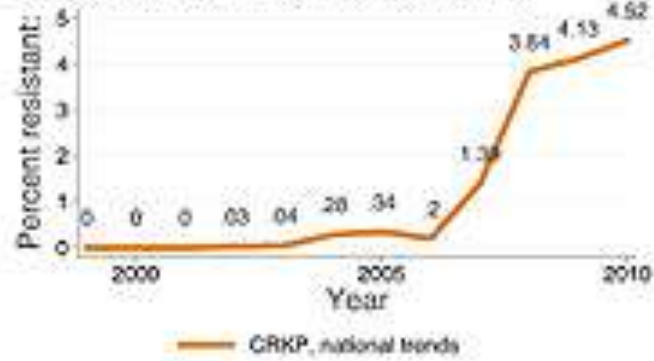
Chitnis AS. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:984–92.

Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

US Regions, 2009-2010



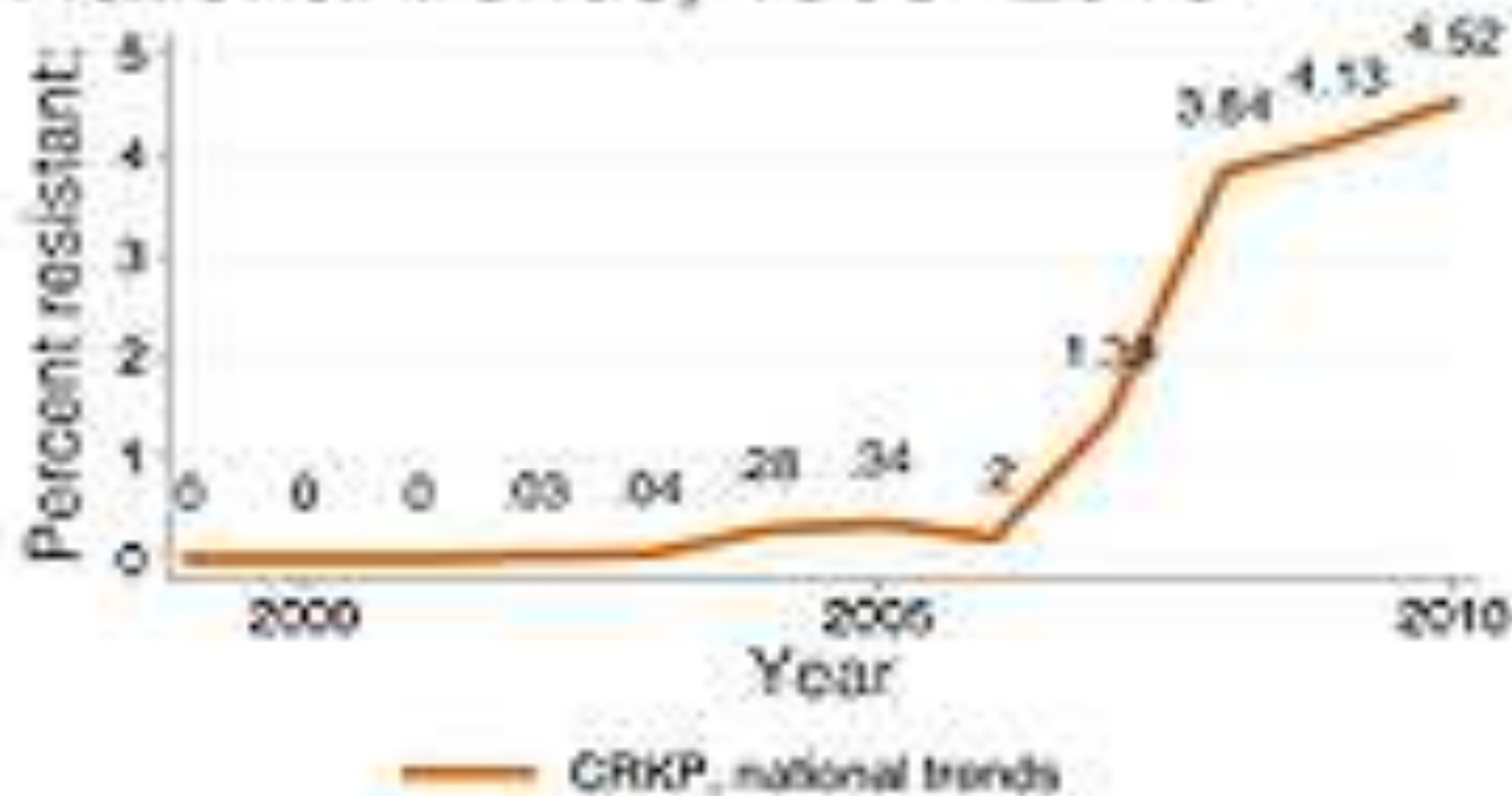
National trends, 1999-2010



*сохраняют
чувствительность
к тайгециклину*

Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

National trends, 1999–2010



Распространение металлобеталактамаз - *NDM-1* карбапенем-устойчивых *Enterobacteriaceae* – «супербактерий» (продуцентов *NDM-1*) Kumarasamy K., 2010

Возбудители
эндогенной
урологической
инфекции, пневмонии,
бактериемии -
NDM-1 продуценты
E. coli - 36 штаммов
K. pneumoniae - 111
Citrobacter, *Proteus*,
Enterobacter

Bangladesh, India,
Pakistan, the UK
Нью-Дели-металло-
бета- лактамазы-1
(*NDM-1*)



Проблемные нозокомиальные патогены ОИТ- *P. aeruginosa* и *Acinetobacter*

P. aeruginosa- , *Acinetobacter* - инфекции

независимый фактор

повышенной госпитальной

летальности в ОИТ

Высокая АБР к ЦФ, АГ, ФХ

(этиотропное применение по АБграмме),

Сохраняют чувствительность

к а/с карбапенемам,

сульперазону,

тайгециклину (*Acinetobacter*)

Для эмпирической АБТ

– мониторинг АБР в ОИТ

– а/с карбапенемы:

меро-, имипенем

(эртапенем неактивен)

цефоперазон+сульбактам

тайгециклин -

Acinetobacter



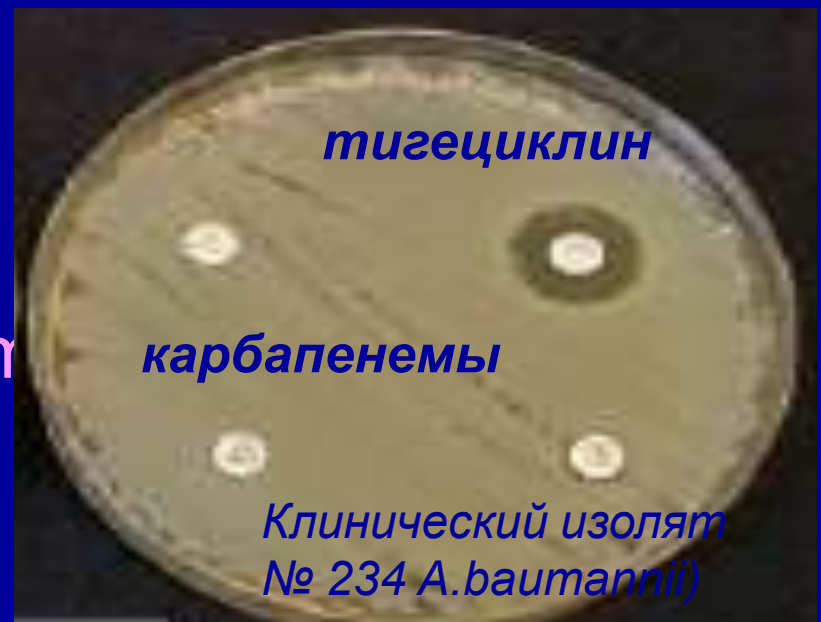
Угрозу представляет рост устойчивости к карбапенемам *Acinetobacter (A.baumannii)*

В Европе ↑ рост устойчивости к меропенему до **43%** в 2006г. с 23,9% в 2004 г. (“MYSTIC”)

В РФ резистентность к меропенему ↑ до **14,5%** в 2008г. с 3,4% в 2004г. «РЕЗОРТ», Решедько Г., 2008

Чувствительны к имипенему – 62,5%, к тигециклину (МИК ≤ 2 µg/ml) – **95,8%** *Acinetobacter*
Fernandez L., 2012

French multicentre study: **12% *Acinetobacter*** карбапенемрезистентны
(Joly-Guillou M., 2010)



Карбапенемы – последний инновационный класс БЛ в отношении гр- бактерий

Механизм приобретенной резистентности – продукция карбапенемаз \ металло-беталактамаз (МβЛ)

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter

Enterobacteriaceae

Угроза панрезистентности - широкое распространение внутри популяций Гр- бактерий

(кодирующие гены локализованы внутри мобильных генетических элементов)

→ окончание эпохи АБТ бета-лактамами

ВОЗ: АБР одна из трех величайших угроз
для здоровья человека к 2015 г.

Необходимость внедрения инновационных АБ:

- ТАЙГЕЦИКЛИНА* (глицилциклина)

* Активность против Гр+ *MRSA*, *VRE-VREfm*
Гр- + *ESBL E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*

карбапенем-, панрезистентных Acinetobacter

Не активен в отношении *P.aeruginosa*

in vitro снижена чувствительность
к *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*

Инновационных анти Гр- АБ в ближайшей перспективе нет
Активны - карбапенемы: ими-, меро-,
дорипенем, полимиксины (коломицин)

- анти-*MRSA* ЦФ V поколения
- ДАПТОМИЦИНА (липопетида)
- ДАЛБАВАНЦИН, ОРТИВАНЦИН, ТЕЛАВАНЦИН (гликопептиды)

Результаты мониторинга АБР клинически значимых штаммов *Acinetobacter (A.baumannii)* у пациентов ОИТ 26.01-20.04.2013

АБ	n	R	S \ I
ЦФ III-IV	29	29	0
ципрофлоксацин	29	28	1
левофлоксацин	29	24	5
имипенем	29	14 (40%)	15 (60%)
меропенем	29	14 (40%)	15 (60%)
Тайгециклин	29	2 (7%)	S= 19 (65%) I = 8 (28%) включая CR-штаммы

Результаты мониторинга АБР клинически значимых штаммов *Enterobacteriaceae* (*K.pneumoniae*=31) у пациентов ОИТ 26.01-20.04.2013

АБ	n	R (%)	S (%) \ I (%)
ЦФ III-IV	51	49 (96%)	2 (4%)
ципрофлоксац.	51	40 (78%)	10 (20%) \ 1(2%)
левофлоксацин	51	35 (68%)	12 (24%) \ 4 (8%)
имипенем	51	0	51 (100%)
меропенем	51	0	51 (100%)
тайгециклин	51	0	39 (76%) \ 11(24%)
	31 <i>K.p.</i>	0	19 (62%) \ 11(38%)

Тайгециклин – не подвержен механизмам АБР:

«защита рибосом», ферментативная инактивация, нарушение проницаемости клеточной стенки, эффлюкс

АМ активность в отношении:

- Гр- (+) *ESBL Enterobacteriaceae, CRE,*
карбапенем-, пан-резистентных *Acinetobacter*
- Гр+ патогенов - *MRSA*, в т.ч. *VISA* - сниженной чувствительностью к ванкомицину МИК ≤ 2 мг/л
VRE-VREfm, PRSP, MDRSP
- Синергидных аэробно-анаэробных ассоциаций бактерий ЖКТ, поверхности кожных покровов

Сохранение эффективности карбапенемов



IIDSA



Bad Bugs Need Drugs

10x'20

Ten new **ANTIBIOTICS** by 2020

**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ**

