

Полирезистентная инфекция, терапия

Глумчер Ф.С.

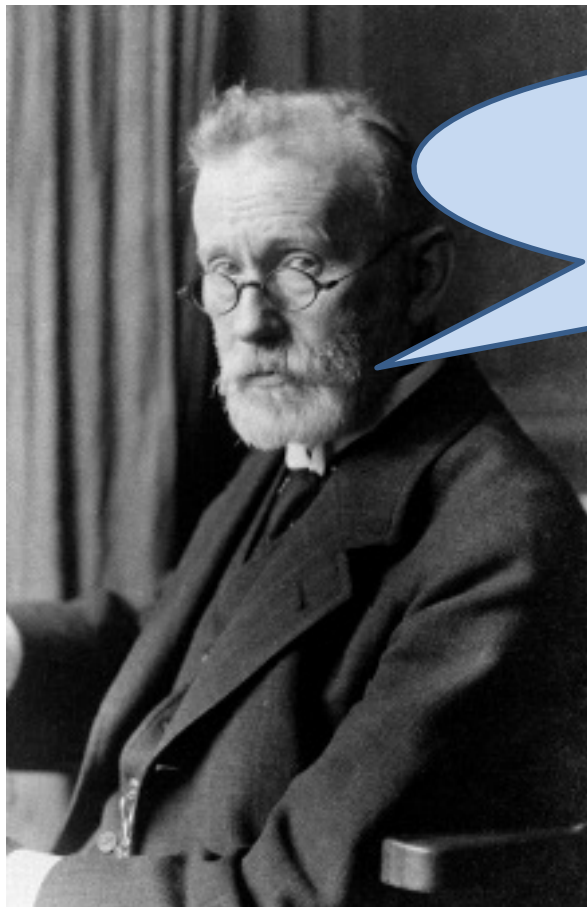
Национальный медицинский
университет им. А.А.Богомольца

Киев 2016

Влияние полирезистентности на результаты лечения

- Полилекарственная резистентность бактерий увеличивает риск смертности, продолжительность госпитализации и затраты, и подрывает медицинскую систему.

Miyakis S, et al. [Clin Infect Dis. 2011;15;53\(2\):177-84.](#)



«Frapper fort et frapper vite»

Основной принцип лечения тяжелых инфекций:

«ударить сильно и ударить быстро»

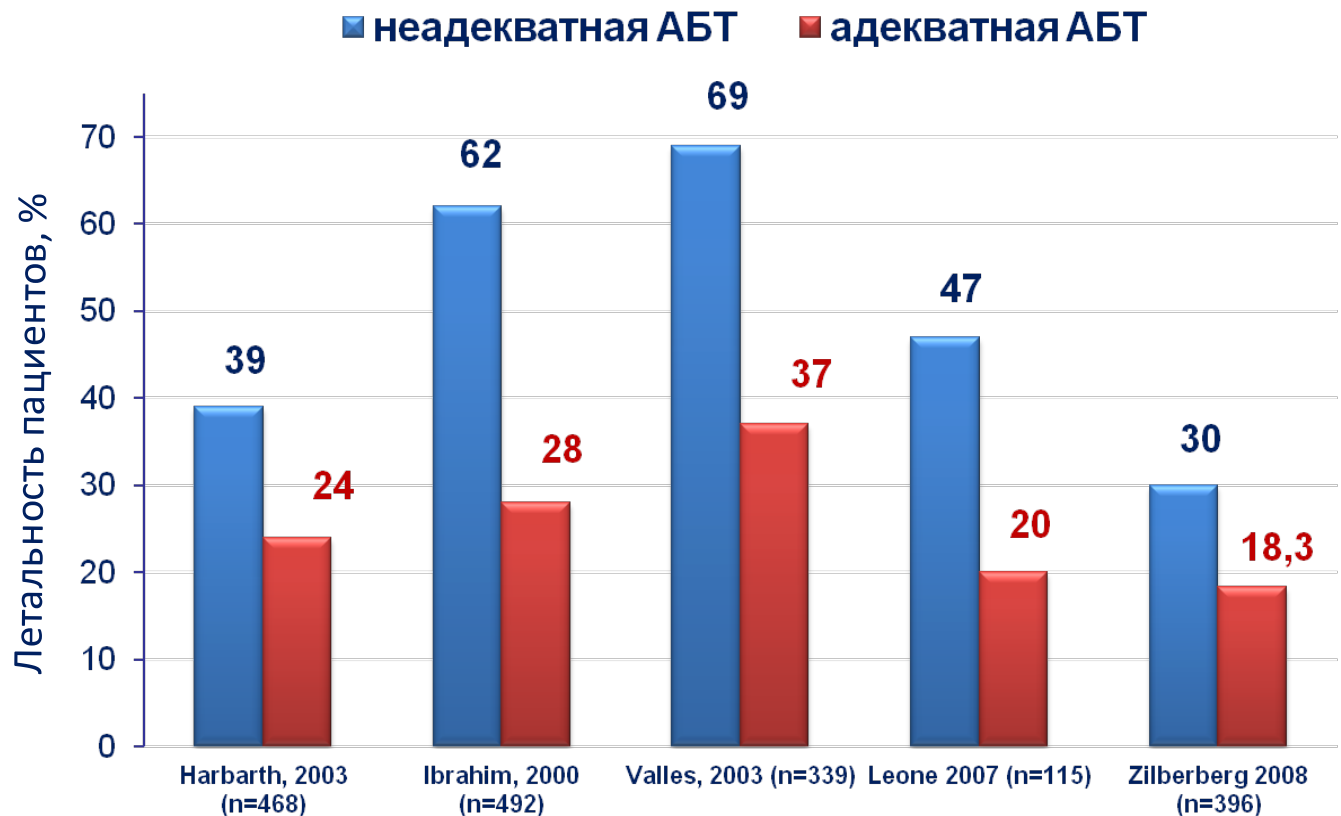
Пауль Ерліх

XVII Международный конгресс медицины,
1913 год

Своевременность адекватного лечения MDR инфекции

- **Несоответствующая начальная антимикробная терапия** при септическом шоке встречается приблизительно у 20 % пациентов и связана с **пятикратной репозицией в выживании**. Усилия, направленные на увеличение частоты адекватного выбора начальной антимикробной терапии должны быть главными в усилиях по уменьшению смертности у пациентов с септическим ШОКОМ.
- Kumar A, et al. Clin Microbiol Infect. 2016 Mar;22 Suppl 1:S9-S14.

Адекватная АБТ снижает летальность пациентов в ОИТ



Harbarth S, Am J Med, 2003; 115(7):529-535. Ibrahim E, CHEST 2000; 118:146–155.

Valles J, CHEST 2003; 123 (5), 1615-1624.

Leone M., Crit Care Med, 2007; Vol. 35(2), 379-385.

Zilberberg, CHEST, 2008; 134(5). P. 962-969

Факторы адекватной начальной терапии

- **Особенности пациента:** эмпирическая терапия , основанная на источнике инфекции, тяжести инфекции, прогноза вероятности ухудшения и смертности,
- **Данные бактериоскопии**
- **Локальная чувствительность и эпидемиология:** выбор эмпирической терапии с максимальным спектром, основанный на локальных особенностях.
- **Адекватная дозировка и длительность антибиотикотерапии**
- **Комбинация vs. монотерапия:** при комбинации необходимо иметь потенциал к синергизму

Результаты исследования: Tumbrello и др.

- Уровень 21-дневной смертности для пациентов с неадекватной начальной терапией составил 52% (39 из 75), в противовес 18% в подгруппе, которая получала адекватное лечение в течении нескольких часов от установления бактериемии (OR 2.18; 95% CI 1.58 to 3.01; P 0.001).
- Анализ 97 пациентов в группе адекватного лечения выявил:
 - 21-дневная смертность была наивысшей в группе (16 пациентов), получавших ФХ (44.4%; OR 4.05; 95% CI 1.89 to 8.65; P 0.001), и самой низкой при терапии карбапенемами (5.5%; OR 0.14; 95% CI 0.02 to 1.03; P 0.01)**

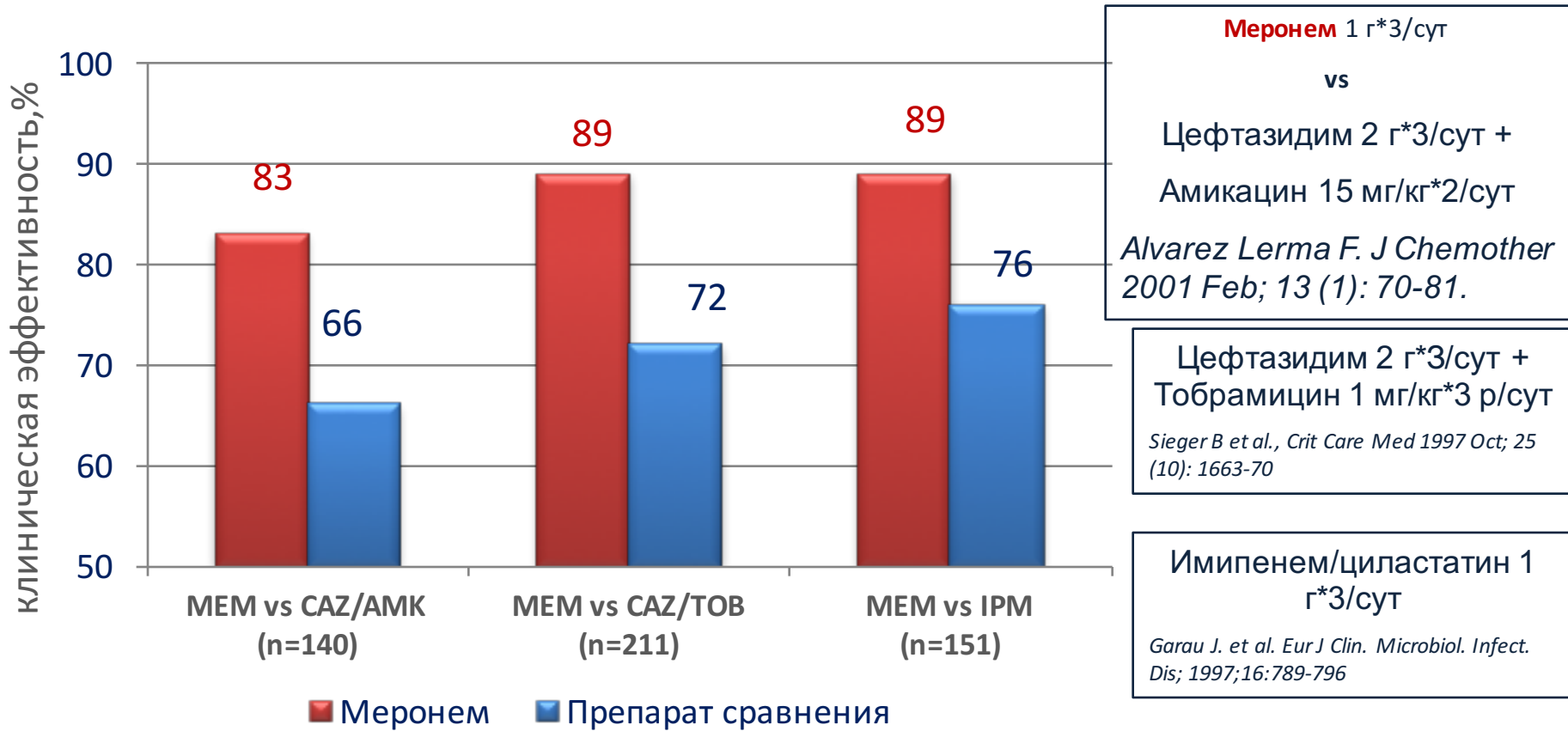
Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of daptomycin tested against Gram-positive pathogens collected in Europe, Latin America, and selected countries in the Asia-Pacific Region (2011). Diagn Microbiol Infect Dis. 2013 Apr;75(4):417-22.

- Против полирезистентной грамотрицательной флоры наиболее активными являются карбапенемы, аминогликозиды (тобромицин), защищенные бета-лактамы, тайгециклин и колистин; против грамположительной – линезолид, тайгециклин, даптомицин.

Лечение MDR инфекции

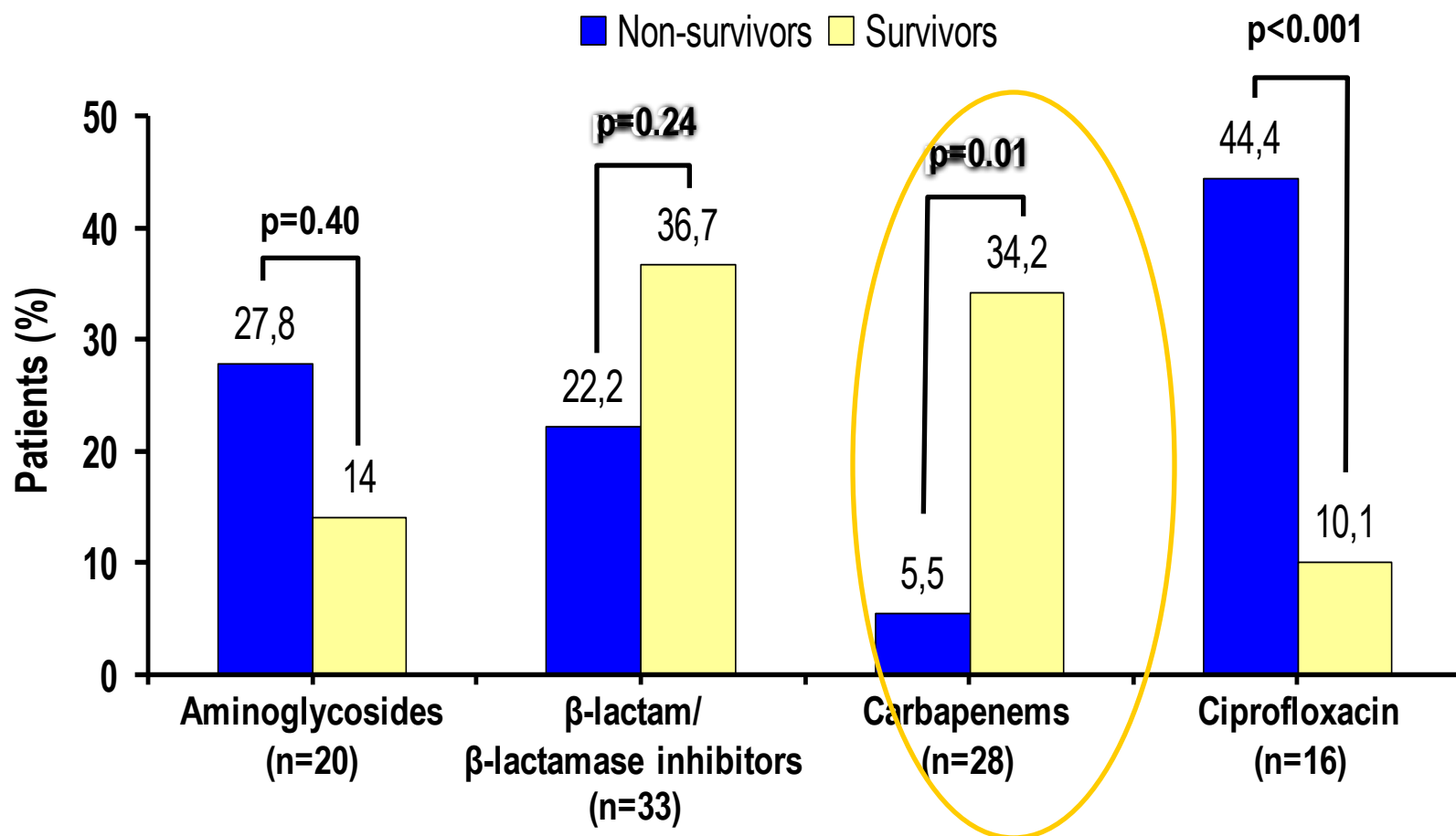
- **ESBL-продуценты E. coli были обнаружены в культуре мочи в 33 %. Все колонии ESBL-продуцентов E. coli были резистентны против LVFX. Эффективность лечения была 9/11 (82 %) в группе фосфомицина/миноциклина, 9/14 (64 %) в группе LVFX, 9/16 (56 %) в группе цефалоспорино-сульбактама, и 19/27 (70 %) в группе МЕРМ.**
- Yamamoto A, Yamasaki K., et al. Nihon Ronen Igakkai Zasshi. 2015;52(2):153-61.

Карбапенемы (меропенем) – высокая клиническая эффективность в лечении госпитальной пневмонии



- **Меронем** (1г*3 р/сут) эффективен при эмпирической терапии ВАП в т.ч. «проблемных» штаммов - *Acinetobacter spp.* и продуцентов БЛРС¹
- **Меропенем** включен в Рекомендации Общества инфекционных заболеваний Америки по АБТ госпитальной пневмонии / ВАП:
 - *поздняя госпитальная пневмония , наличие факторов риска инфицирования мультирезистентными МО: Ps. Aeruginosa, Kl. pneumoniae (ESBL), Acinetobacter*

Результаты: сравнение начальной «Адекватной терапии» в ОИТ разных антибиотиков



Colodner и др.: результаты чувствительности БЛРС-продуцентов к различным антибиотикам

Overall susceptibility of 1011 isolates **E.coli and Klebsiella, БЛРС+**

Drug	Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	Susceptible (%)
Ertapenem	0.008–32	0.19	0.75	95.0
Imipenem	0.003–32	0.25	0.38	98.8
Meropenem	0.012–32	0.06	0.19	98.2
Piperacillin/ tazobactam	0.023–256	16	>256	59.1
Ciprofloxacin	0.006–32	>32	>32	17.2
Levofloxacin	0.016–32	>32	>32	17.8
Amikacin	0.25–256	6	32	74.5
Gentamicin	0.25–256	96	>256	19.3

Лечение продуцентов ESBL

- Меропенем показал самую мощную активность против *P. aeruginosa* (мукоидная форма) продуцентов ESBL, вызывающих инфекцию нижних дыхательных путей, и его MIC90 была 1 мкг/мл. Против немukoидного типа *P. aeruginosa*, самая мощная активность была у тобрамицина и его MIC90 была 2 мкг/мл. Против *K. pneumoniae*, самую мощную активность имел цефозопран, который ингибировал рост всех штаммов с $\text{MIC90} \leq 0.125$ мкг/мл.
- Goto H, Kumagai S. Jpn J Antibiot. 2015 Feb;68(1):37-54.



Браксон® – наиболее активный из
аминогликозидов для лечения
госпитальной синегнойной инфекции.

Фармакодинамика/фармакокинетика

- При введении дозы меропенема в течение 4 часов концентрации антибиотика в сыворотке указывали, что $T > \text{МПК}$ составляло не менее 75 % интервала дозирования. Использование бета-лактамов путем продолжительных инфузий увеличивает эффективность при лечении тяжелых полирезистентных инфекций, вызванных грамотрицательными организмами.
- [Nichols KR, et al. J Pharm Pract. 2015 Aug;28\(4\):430-3.](#)

- **Основными антибиотиками для лечения продуцентов БЛРС остаются карбапенемы и защищенные ингибиторами БЛРС другие бета-лактамы. Но для продуцентов карбапенемаз наилучшей альтернативой являются комбинации антибиотиков.**

Эпидемиология MDR инфекции

- Если раньше основной проблемой были продуценты БЛРС, то за прошлые 10 лет распространились - продуцирующие карбапенемазы Enterobacteriaceae (CRE), особенно *Klebsiella pneumoniae* (KPC), которые, как правило, являются карбапенем-резистентными.

Gupta N, et al. Clin Infect Dis. 2011;53(1):60-7.

Лечение MDR инфекции

- **Enterobacteriaceae продемонстрировали высокую резистентность против цефалоспоринов (52.3 %) и фторхинолонов (38.9 %), но были чувствительными к β -лактаму+ингибитор. 30.5 % Enterobacteriaceae были продуцентами ESBL и 4.3 % были карбапенемрезистентные. Ac baumannii показал низкую чувствительность к антибиотикам за исключением тайгециклина (90.5 %) и колистина (100 %). Частота карбапенем-резистентного Ac baumannii составляла 76.6 %. Резистентность к имипенему и меропенему составляли 42.1 % и 32.2 %.**
- Zhao C et al. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2015 Jun 9;95(22):1739-46.

Лечение MDR инфекции

- Оценивали активность *in vivo* меропенема и компарторов против Verona интегрон-закодированной металло- β -лактамазы (MBL) (MBL) (VIM) - продуцентов Enterobacteriaceae на мышинной модели. Меропенем вызывал репозицию log КОЕ против всех изолятов, несмотря на высокие МПК, прогнозирующие резистентность к карбапенемам. Полученные результаты предполагают, что несмотря на *in vitro* резистентность, **меропенем в большей дозе методом длительной инфузии может быть возможным вариантом лечения инфекций, вызванных продуцентами MBL-типа карбапенемаз Enterobacteriaceae.**
- Ghazi IM, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Nov;59(11):7145-7.

Комбинации антибиотиков

- Ретроспективные и проспективные изучения обеспечивают данные о том, что лечение Enterobacteriaceae с МПК меропенема и имипенема ≥ 8 мг/л с помощью комбинации двух или даже трех антибиотиков, включая колистин, тайгециклин в большой дозе, аминогликозид и фосфомицин, уменьшает смертность перед монотерапией колистином или тайгециклином или фосфомицином.
- Rafailidis PI, Falagas ME. Curr Opin Infect Dis. 2014 Dec;27(6):479-83.

Комбинации антибиотиков

- Результаты изучения иллюстрируют эффективность комбинированной терапии больших доз **колистина и меропенема** для преодоления резистентности к карбапенемам грам-бактерий, с высокой резистентностью к карбапенемам.
- Mohamed AF, et al. J Antimicrob Chemother. 2016 Feb 4. pii: dkv488.

Комбинации антибиотиков

- Множественные наблюдательные изучения связали терапию комбинации карбапенема и колистина с более низкой смертностью по сравнению с монотерапией для лечения этих инфекций. **Результаты особенно благоприятны, если пациенты лечатся карбапенемом и вторым средством, таким как колистин, тайгециклин и гентамицин, но лучшая комбинация должна быть определена в будущих исследованиях.**
- . Doi Y, Paterson DL. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Feb;36(1):74-84.

Комбинации антибиотиков

- Тридцать девять опубликованных исследований и 15 тезисов конференции были включены в метаанализ. Комбинированная терапия показала синергичность в 77 % случаев (95% CI, 64 - 87 %) для *Acinetobacter baumannii*, 44 % (95% CI, 30 - 59 %) для *Klebsiella pneumoniae*, и 50 % (95% CI, 30 - 69 %) для *Pseudomonas aeruginosa*, с низкой частотой антагонизма для всех. Дорипенем показал высокую синергичность для всех трех бактерий. Для *A. baumannii*, меропенем был более синергичен, чем имипенем, тогда как для *P. aeruginosa* была обнаружена противоположная зависимость.
- [Zusman O, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Oct;57\(10\):5104-11.](#)

Комбинации антибиотиков

- Резистентность карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* к колистину и тайгециклину была оценена, используя E-тесты (Liofilchem, Розето Дегли Абраzzi, Италия). В отличие от их синергичного эффекта при других локализациях инфекции, **колистин и тайгециклин проявили выраженный антагонизм к карбапенем-резистентным штаммам *A. baumannii*, изолированных у пациентов с ВАП.** Поэтому, необходимо искать варианты альтернативного лечения ВАП, вызванной карбапенем-резистентными штаммами *A. baumannii*.
- Cikman A, et al. Int J Med Sci. 2015 Aug 14;12(9):695-700.
- .

Комбинации антибиотиков

- Синергизм был обнаружен для двойных на основе колистина комбинаций для штаммов *K. pneumoniae* с высокими МПК трех антибиотиков - меропенема, тайгециклина и колистина. Добавление третьего антибиотика не увеличивало синергичный эффект для этих штаммов. Антагонизм не встречался. Эти результаты поддерживают идею, согласно которой **двойные комбинации на основе колистина являются достаточными, и самый эффективный препарат для комбинации с колистином должен быть выбран согласно МПК.**
- Stein C, et al. PLoS One.2015 Jun 11;10(6):e0126479.
-

Комбинации антибиотиков

- Эксперименты против 10 СРЕ изолятов *Klebsiella pneumoniae* показали что комбинации **плаздомицина с колистином** является синергичной против 60 % штаммов. Синергичность плаздомицина с меропенемом или фосфомицином была обнаружена против 20 % и 25 % изолятов, соответственно. Антагонизм не наблюдался ни для одной из проверенных комбинаций. Результаты этого изучения предполагают, что плаздомицин можно использовать для лечения инфекций, вызванных СРЕ.
- [Rodríguez-Avial I, et al. Int J Antimicrob Agents. 2015 Dec;46\(6\):616-21.](#)
-
-

Комбинации антибиотиков

- Эффективность комбинированной терапии бактериемии и ВАП, вызванной продуцентами карбапенемаз *K. pneumoniae*, кажется, доказанной, но в случаях *P. aeruginosa* и *A. baumannii* ее эффективность сомнительна. Фосфомицин, который является активным против *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, не обеспечивает высокую эффективность при инфекции XDR. Необходимы более новые антибиотики для лечения инфекции XDR.
- [Karaiskos I, Giamarellou H. Expert Opin Pharmacother. 2014 Jul;15\(10\):1351-70.](#)
-

Новые антибиотики

- После нескольких лет стагнации были выполнены несколько новых успешных разработок области антибактериальных средств. Большинство этих новых разработок входят в уже открытые классы антибиотиков. Новые бета-лактамы активные цефалоспорины против MRSA (**цефтаролин и цефтобипрол**), созданы новые комбинации бета-лактама с ингибиторами бета-лактамазы (**цефтолозан/ тазобактам, цефтазидим/ авибактам, имипенем/релебактам и меропенем/RPX7009**). Новые разработки также наблюдаются среди оксазолидонов (**тедизолид , радезолид, кадазолид и MRX-I**), макролидов/кетолидов (**модитромицин и солитромицин**), аминогликозидов (**плазомицин**), хинолонов (**немоноксацин, делафлоксацин и аварофлоксацин**), тетрациклинов (**омадоциклин и эравациклин**), а так же среди гликопептидов и липопептидов (**оритрованцин, телаванцин, далбаванцин и суротомицин**).
- Kern WV. Internist (Berl). 2015 Nov;56(11):1255-63.

Новые антибиотики

- У только немногих новых молекул есть соответствующая активность против грамотрицательных MDR инфекционных патогенов, особенно штаммов-продуцентов карбапенемаз. Среди них цефтозолан/тазобактам был недавно одобрен для клинического использования. Другие антибиотики, такие как **комбинации с авибактамом, плазомицин и эравациклин**, показали многообещающую активность в клинических испытаниях фазы 2 и 3.
- Bassetti M, Righi E. Curr Opin Crit Care. 2015 Oct;21(5):402-11.

Новые антибиотики

- МПК 50 и 90 **тебипенема** против 100 клинических изолятов ESBL-продуцентов *E. coli* была 0.06 мг/л с диапазоном МПК от ≤ 0.06 до 0.25 мг/л. Тебипенем был очень активен против ESBL-продуцентов *E. coli*. Пероральный прием тебипенема пивоксила 300 мг 3 раза в день в течение двух дней отлично переносился, был безопасным, и вызвал высокую подавляющую и бактерицидную активность в сыворотке и в моче. Тебипенем пивоксил может быть пероральным средством для эффективной терапии ESBL-продуцентов *E. coli*.
- [Thamlikitkul V, et al. J Med Assoc Thai. 2014 Dec;97\(12\):1259-68.](#)
-

- Спасибо за внимание!