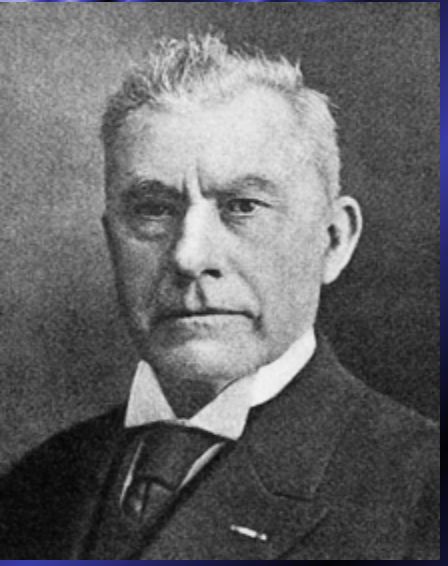
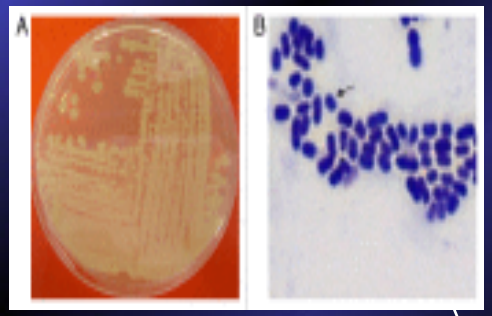
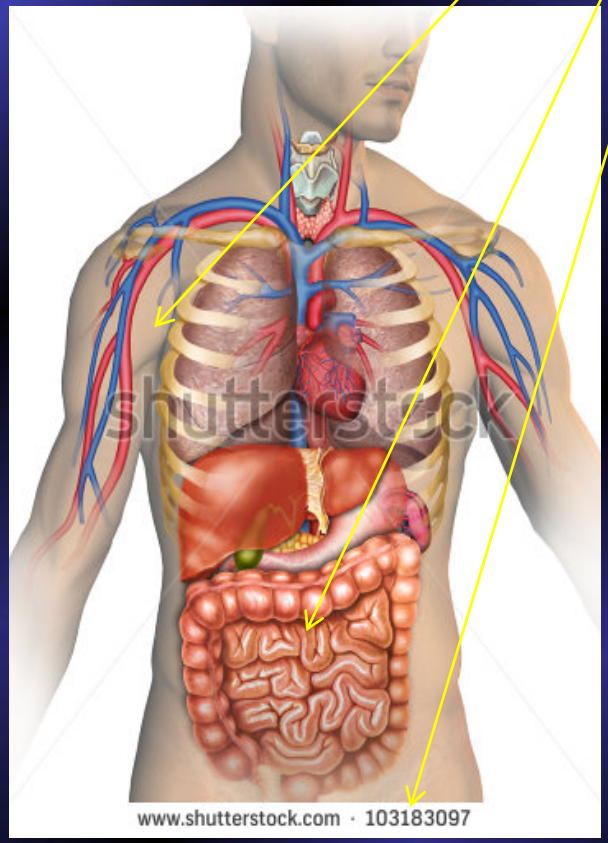
Подходы к лечению антибиотикорезистентной флоры в отделениях интенсивной терапии

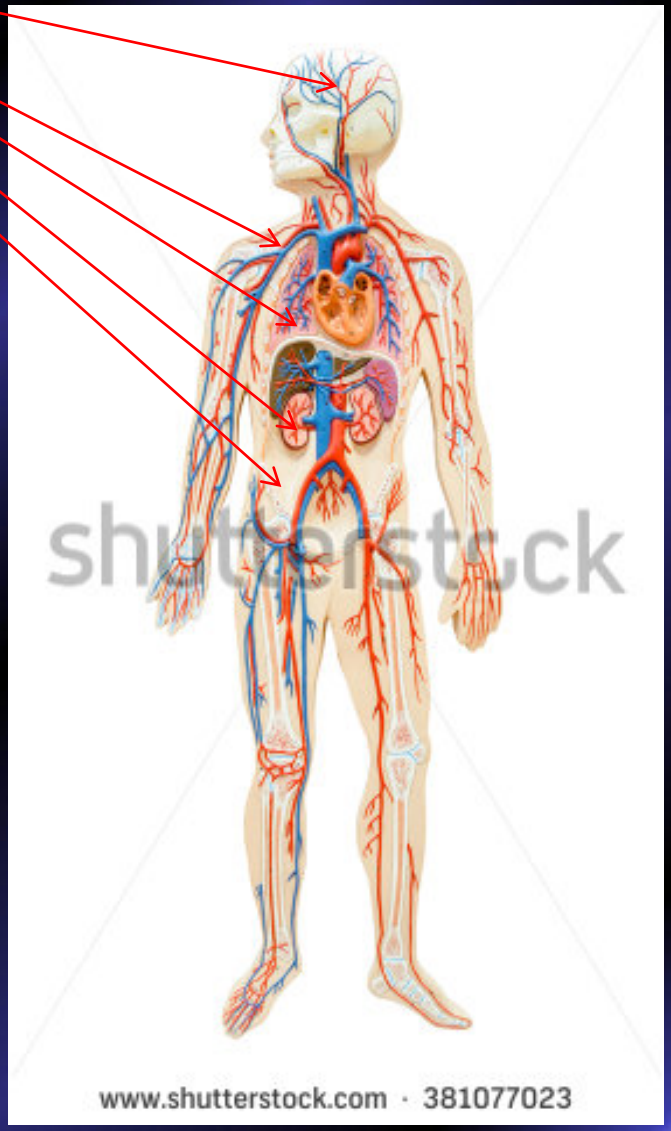
Л.В.Згржебловская, И.Р.Малыш

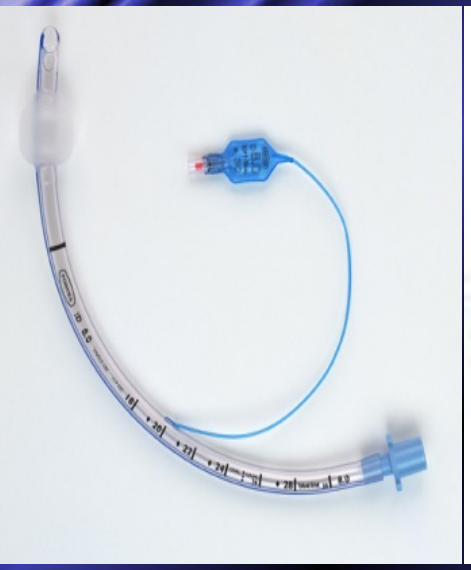




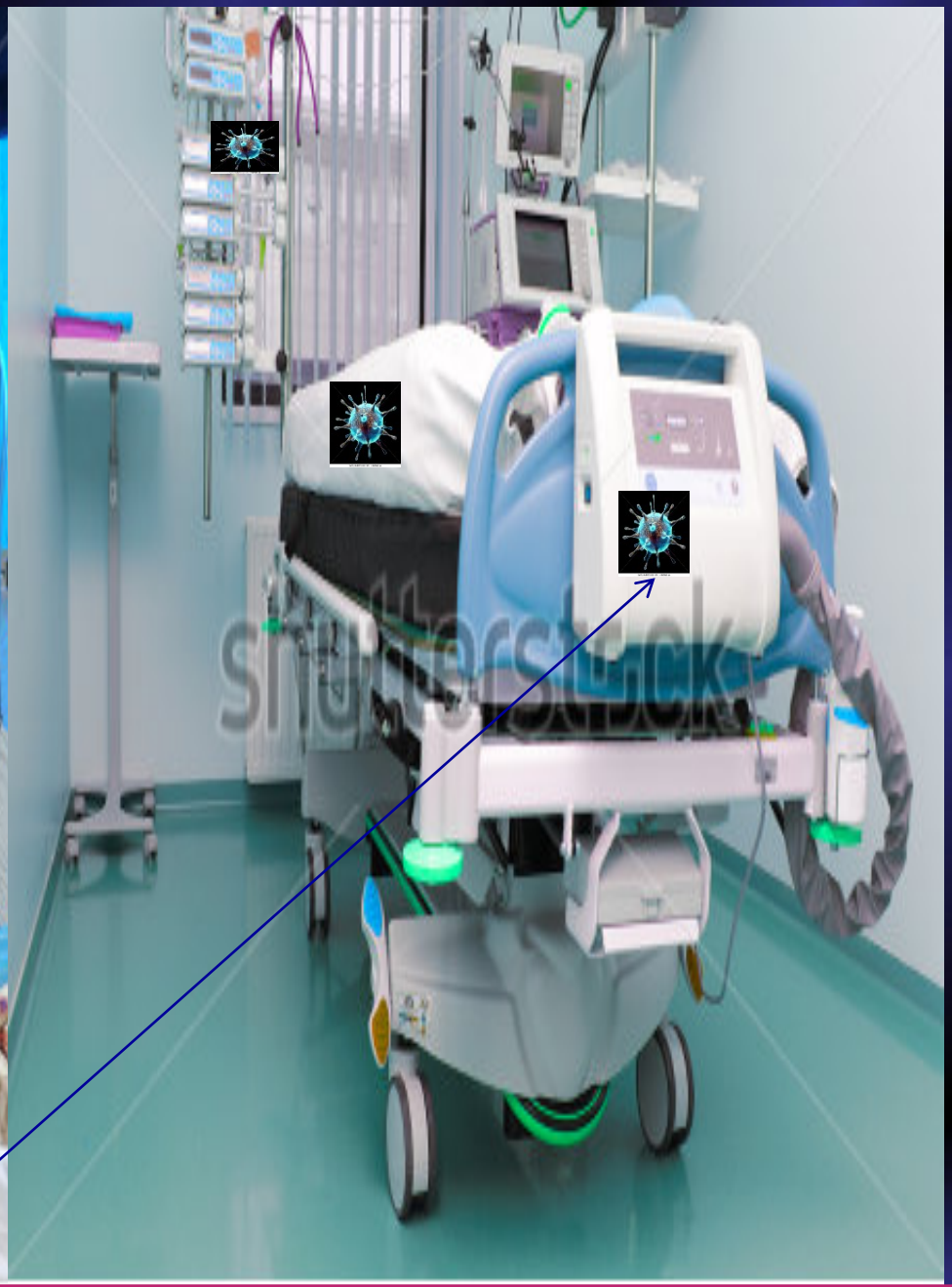
Martineus Beijerinck, 1911


shutterstock
www.shutterstock.com · 103183097


shutterstock
www.shutterstock.com · 381077023



Сезон Acinetobacter

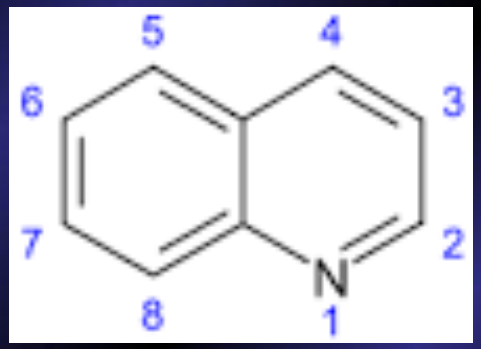


Acinetobacter

PADI
5 Star
Barakuda
Dive Cente

HAT-HATI
ADA
PENYIRAMAN

Acinetobacter-инфекции-это поздние инфекции, развивающиеся на фоне ранее проводимой а/б терапии



Чувствительность штаммов Acinetobacter 2002→2012 г.

Амикацин 98% → 54%

Ампициллин-сульбактам 96% →65%

Имипенем 100% → 48%

Тигециклин 98% → 44%

Миноциклин 70% → 70%

Колистин 98% → 98%

Изменения внешней мембраны

Продукция цефалоспориназ

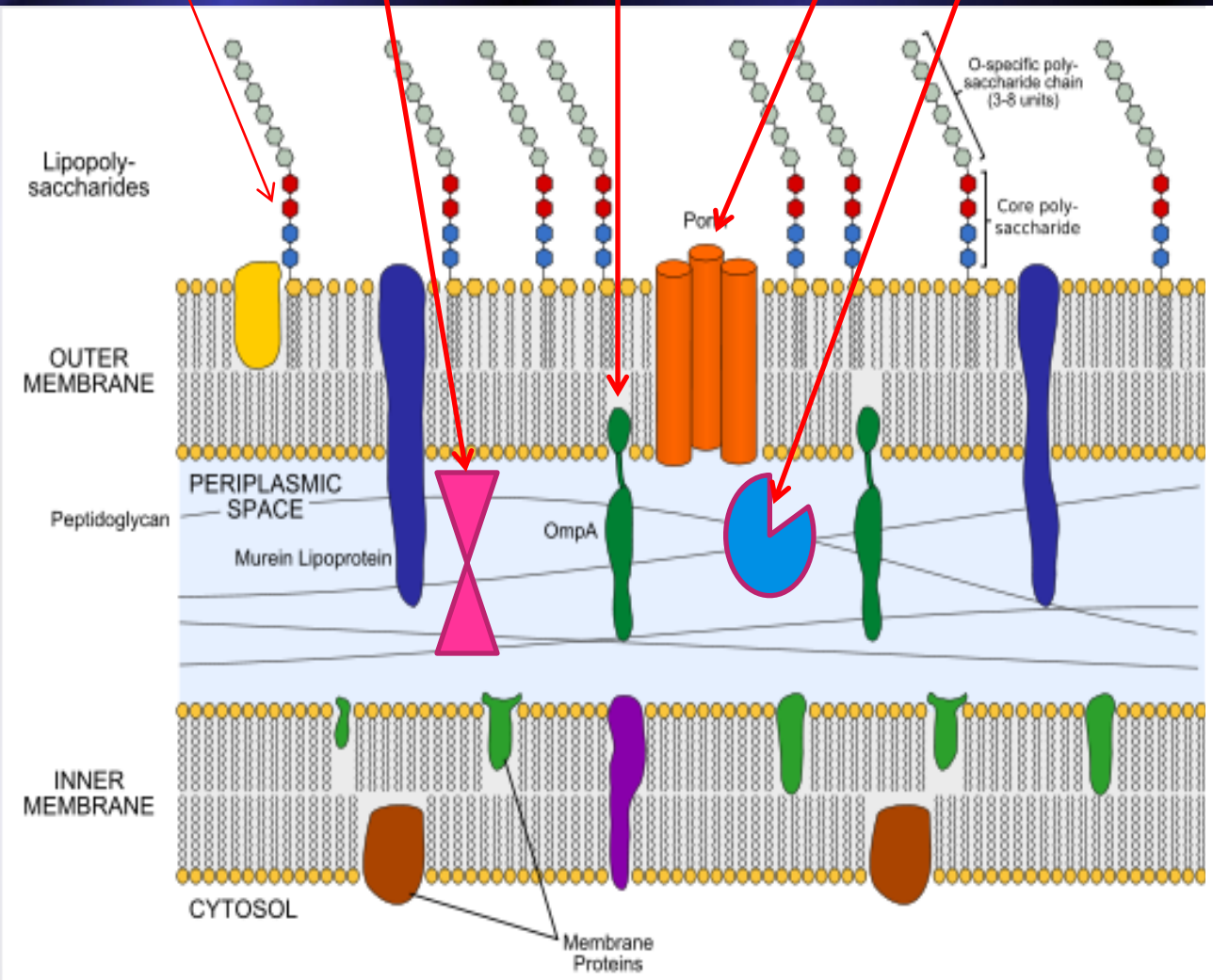
Продукция карбапенемаз

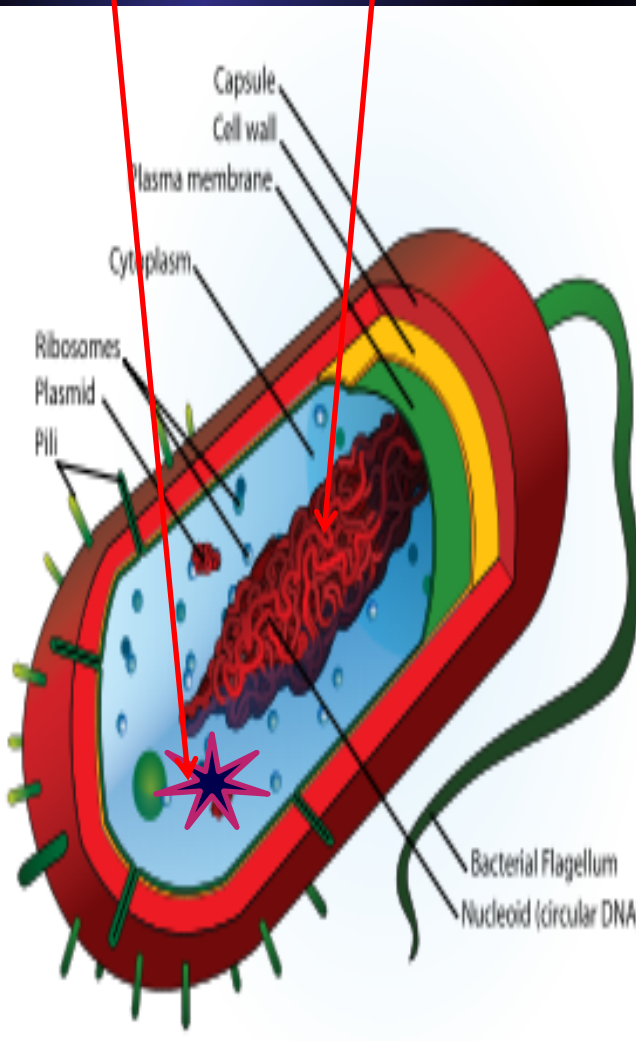
Изменения пориновых канальцев

Гиперэкспрессия выбрасывающих помп

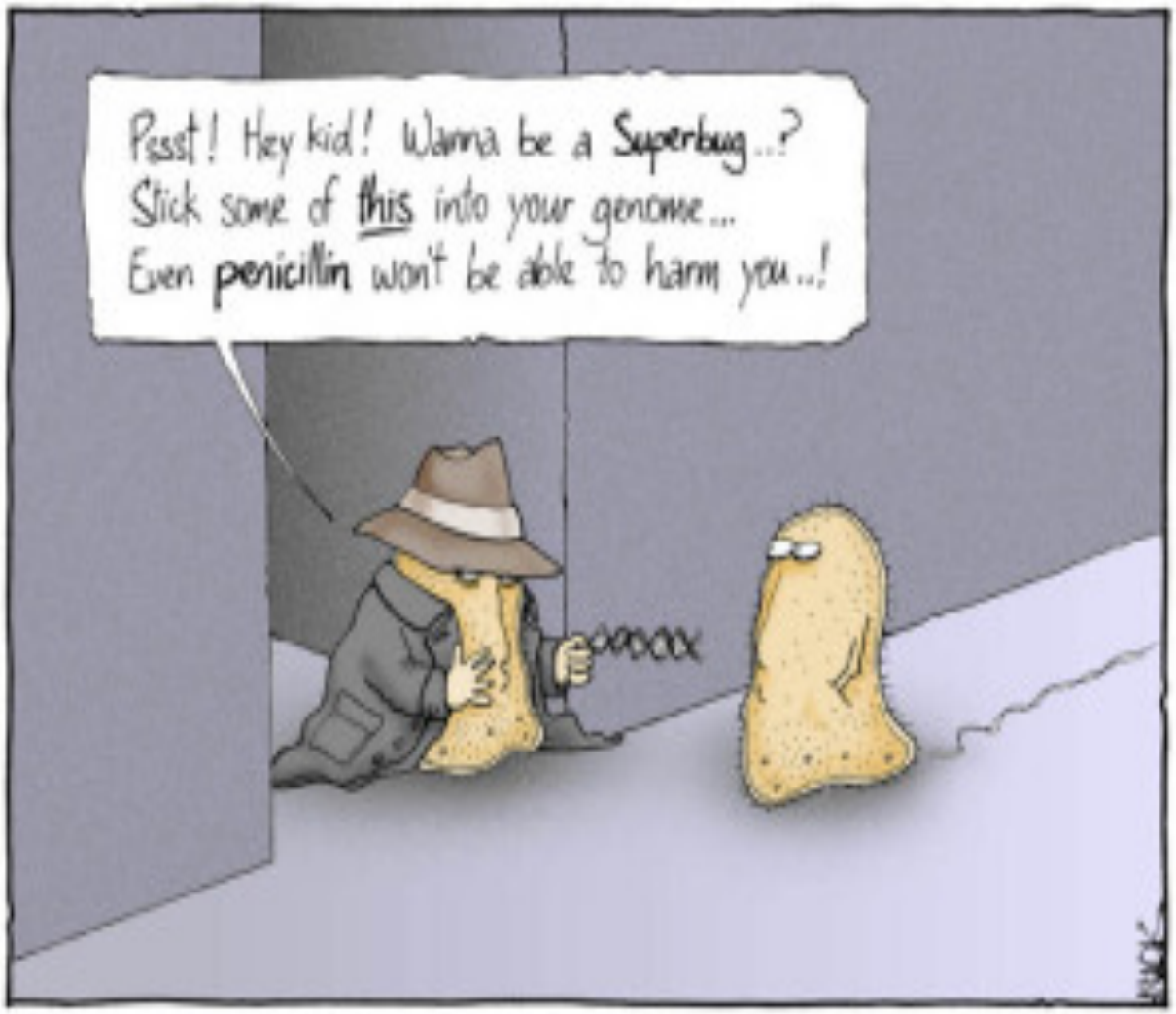
Экспрессия а/г модиф энзимов

Мутации в генах gyr A, par C





Островок резистентности в геноме включает 45 генов



It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

Acinetobacter:

резистентность к

пенициллинам;

цеф- 2;

цеф-3

MDR Acinetobacter:

резистентность к защ. пеницил;

защ. цеф-3;

фторхинолонам;

аминогликозидам

XDR Acinetobacter:

резистентность к защ. пеницил;

защ. цеф-3;

фторхинолонам;

аминогликозидам;

карбапенемам

PDR Acinetobacter:

резистентность к защ. пеницил;

защ. цеф-3;

фторхинолонам;

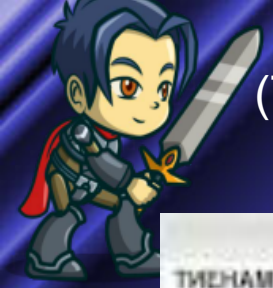
аминогликозидам;

карбапенемам;

тигециклину/ колистину

MDR- Acinetobacter

пенициллин	-	цефтриаксон	-	ципрофлоксацин	-
оксациллин	-	цефотаксим	-	офлоксацин	-
ампициллин	-	цефтазизим	+/-	левофлоксацин	+/-
ампициллин-сульбактам	-	цефоперазон	-	моксифлоксацин	-
Амоксициллин клавуланат	-	цефепим	-	гатифлоксацин	-
Тикарциллин клавуланат	-	цефоперазон-сульбактам	-	ванкомицин	-
Пиперациллин тазобактам	-	имипенем	+	тейкопланин	-
цефазолин	-	меропенем	+	линезолид	-
цефалотин	-	гентамицин	-	колистин	+
цефуроксим	-	амикацин	+/-	тигециклин	+



Исследование MYSTIC (The Meronem Year susceptibility Test Information

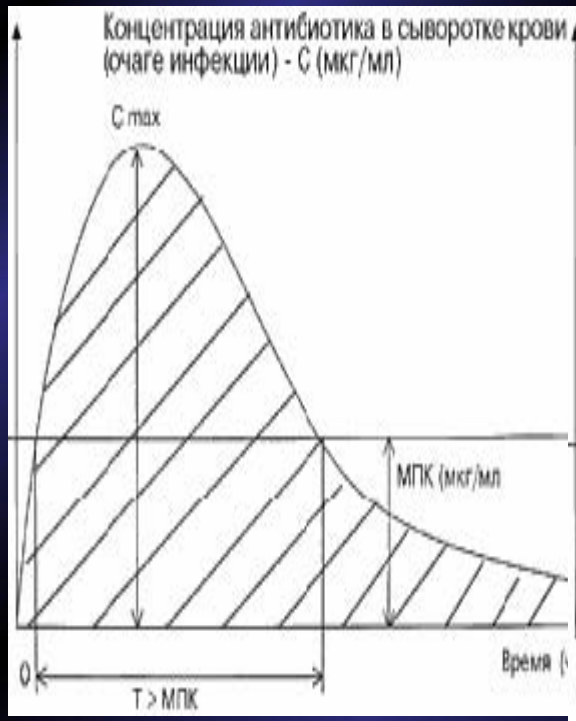
versus

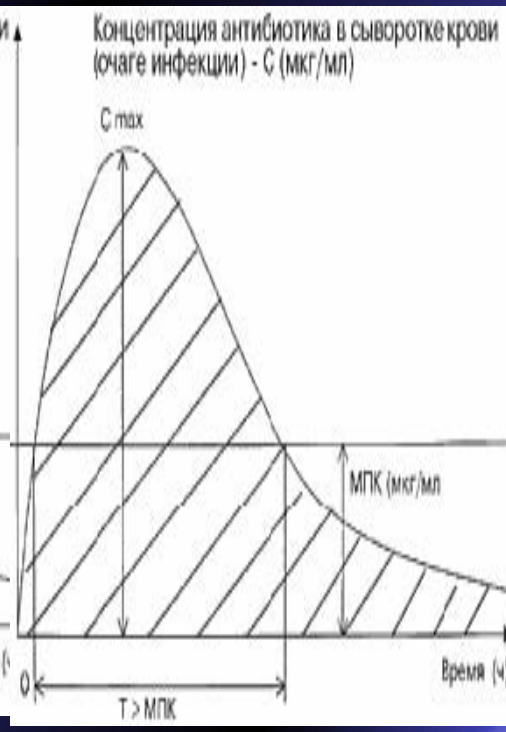
Резистентность к карбапенемам повышается с возрастом

60-64% CRAB

46-51% CRAB

13-17% CRAB





+

=

- Доказано, что комбинационная а/б терапия при MDR-Acinetobacter инфекции снижает риск развития резистентности.

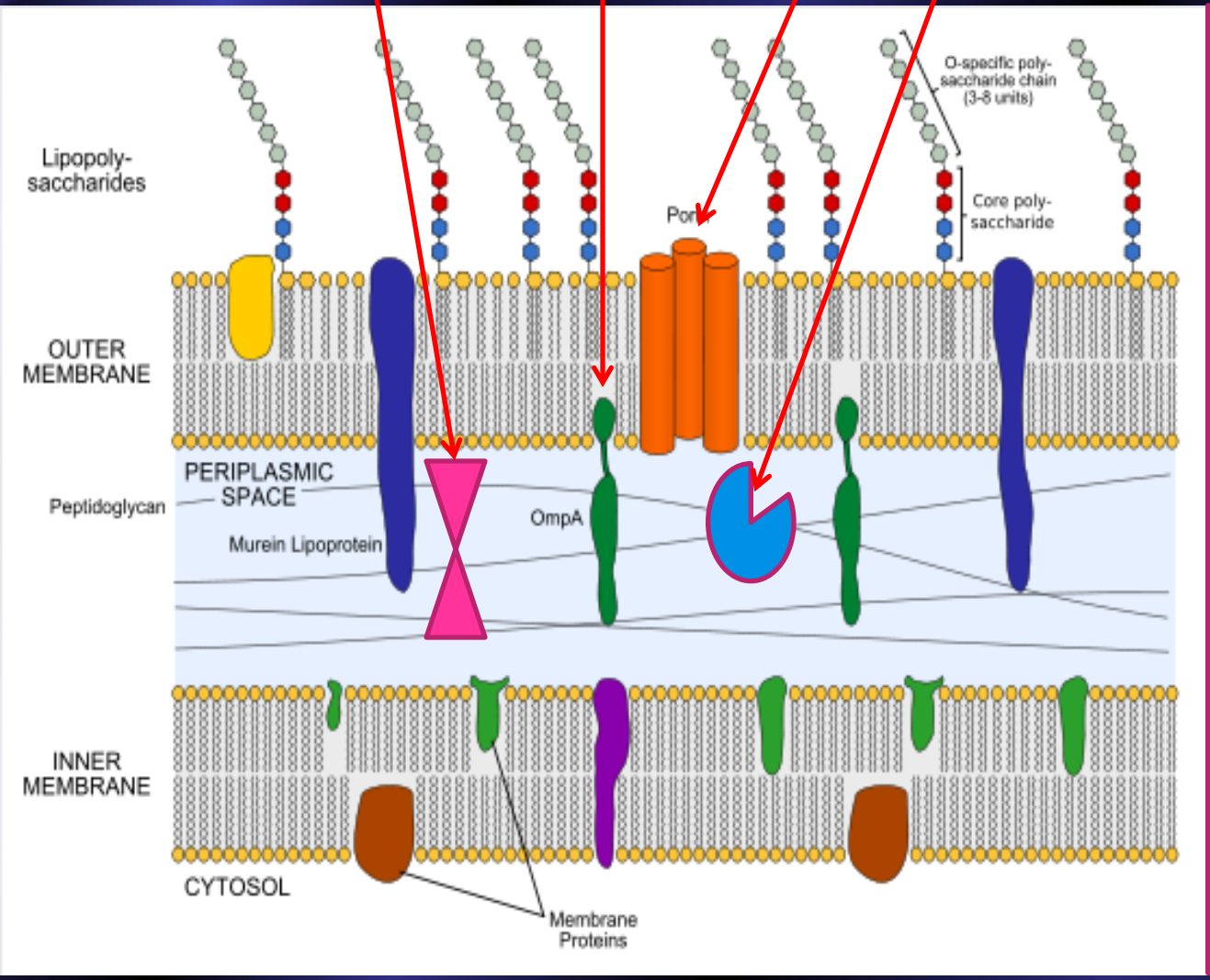
- Доказан синергизм in vitro и in vivo при применении комбинаций:
  - Имипенем+ рифампицин
  - Имипенем+тобрамицин
  - Имипенем+амикацин
  - Имипенем+левофлоксацин
  - Имипенем+фосмицин
  - Имипенем+цефтазидим

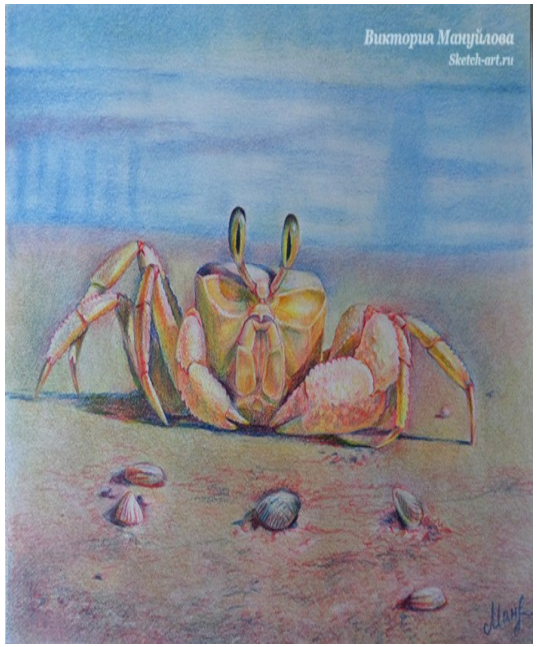
Продукция цефалоспориназ

Продукция карбапенемаз

Изменения пориновых канальцев

Гиперэкспрессия выбрасывающих помп





CRAB(carbapenem-resistant acinetobacter)

XDR- Acinetobacter

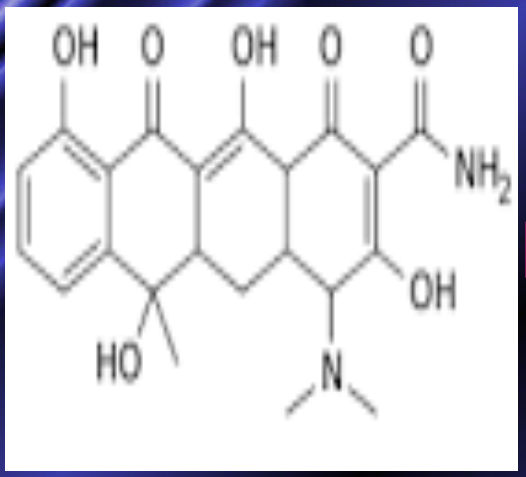
пенициллин	-	цефтриаксон	-	ципрофлоксацин	-
оксациллин	-	цефотаксим	-	офлоксацин	-
ампициллин	-	цефтазизим	-	левофлоксацин	+/-
ампициллин-сульбактам	-	цефоперазон	-	моксифлоксацин	-
Амоксициллин клавуланат	-	цефепим	+/-	гатифлоксацин	-
Тикарциллин клавуланат	-	цефоперазон-сульбактам	-	ванкомицин	-
Пиперациллин тазобактам	-	имипенем	+/-	тейкопланин	-
цефазолин	-	меропенем	+/-	линезолид	-
цефалотин	-	гентамицин	-	колистин	+
цефуроксим	-	амикацин	+/-	тигециклин	+

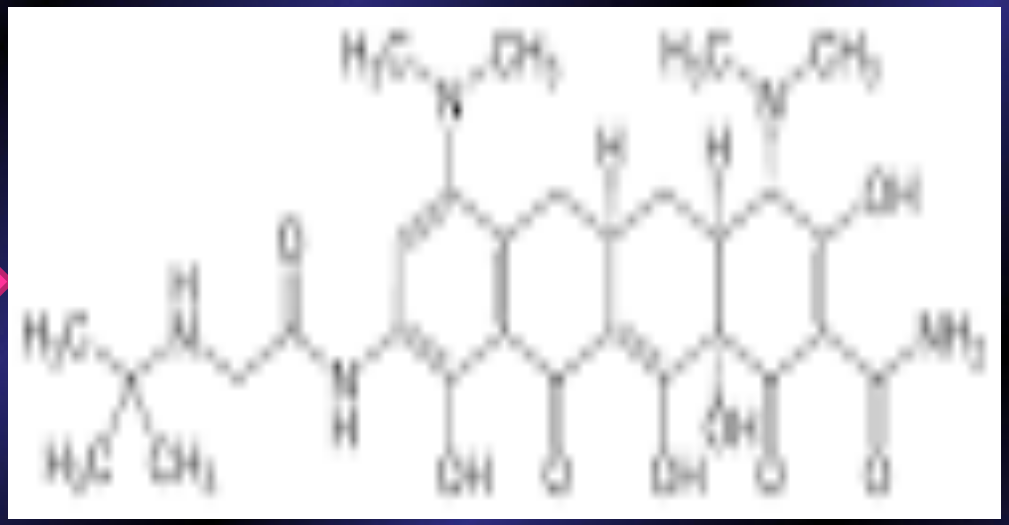
Дозы сульбактама:

Минимальная-6 г/сут= 18 г ампициллин-сульбактама
Оптимальная- 9 г/сут= 27г ампициллин-сульбактама
Максимальная-12 г/сут=36 г ампициллин-сульбактама
9 гр сульбактама по эффективности= 9 млн колистина
В микробиологических исследованиях чувствительности к сульбактаму нет, т.к. его стандартная доза =4гр.

Сульбактам не рекомендуется использовать в виде монотерапии, т.к резистентность развивается быстро.

Сульбактам+цефепим
Сульбактам+имипенем
Сульбактам+меропенем
Сульбактам+амикацин
Сульбактам+рифампицин
Сульбактам+тикарциллина клавуланат
Сульбактам+фосмицин





1940г-первый класс а/б широкого спектра действия

Ингибируют синтез бактериальных протеинов; резистентны к рибосомальным протективным протеинам, в меньшей степени выбрасываются помпами

Enterococcus

MRSA

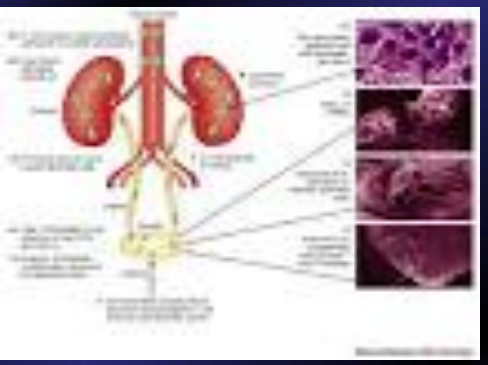
Klebsiella

Acinetobacter

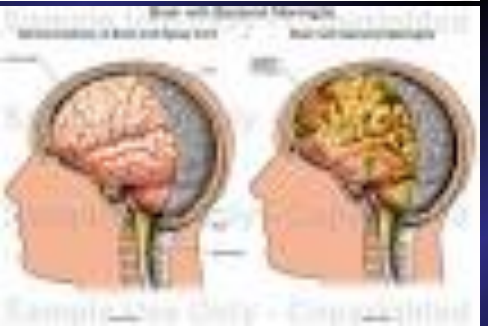
Enterobacter

При лечении ВАП рекомендуется увеличить стандартную дозировку тигециклина (100 мг старт→50 мг каждые 12 часов) до 200 мг старт→ 100 мг каждые 12 часов

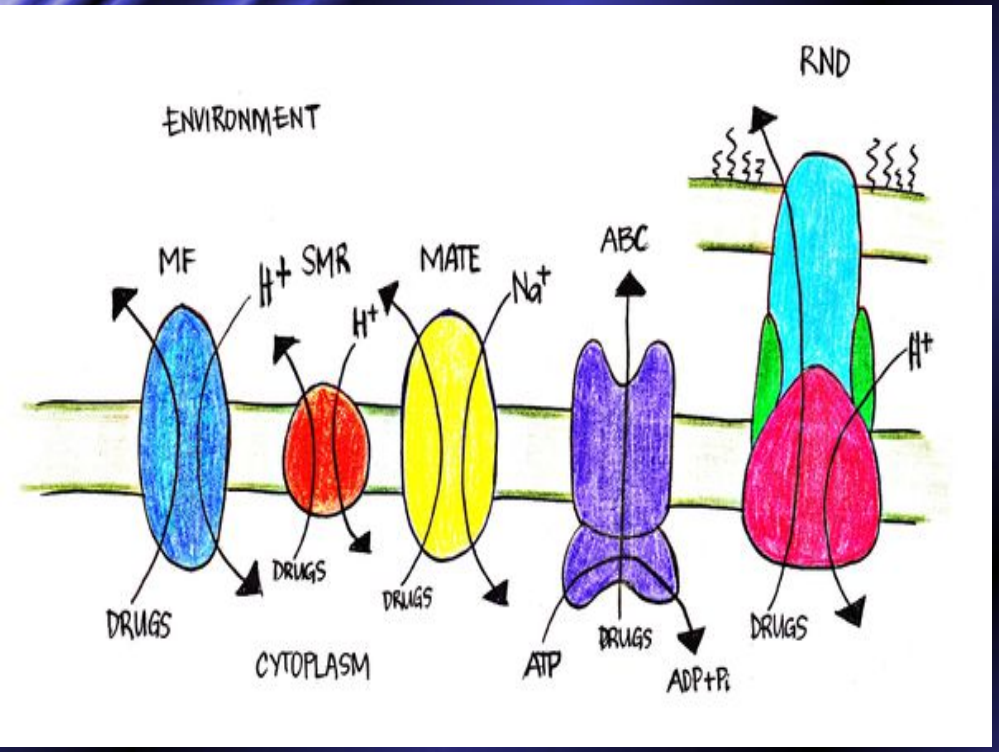
Тигециклин не рекомендуют для лечения катетер-ассоциированного сепсиса, т.к. его концентрация в крови низкая из-за большого объема распределения

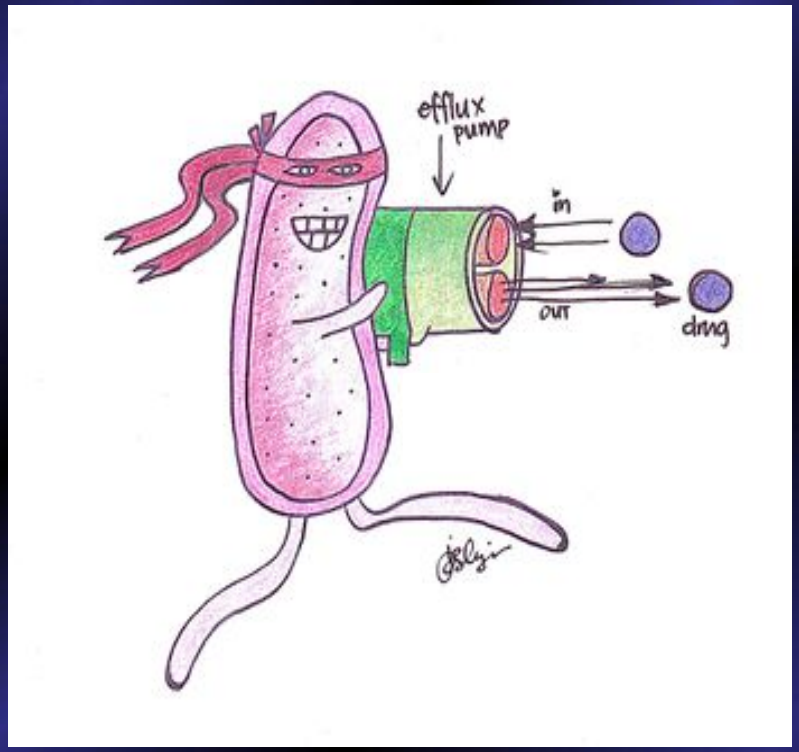


Тигециклин не рекомендуют для лечения инфекции мочевых путей, т.к только 15-22% тигециклина экскретируется неизменным с мочой



Тигециклин минимально проникает через гемато-энцефалический барьер, поэтому не используется для лечения менингоэнцефалита





Для предупреждения развития резистентности тигециклин следует использовать в комбинации:

Тигециклин+амикацин

Тигециклин+левофлоксацин

Тигециклин+цефтриаксон

Тигециклин+цефтазидим

Тигециклин+цефоперазон

Тигециклин+имипенем

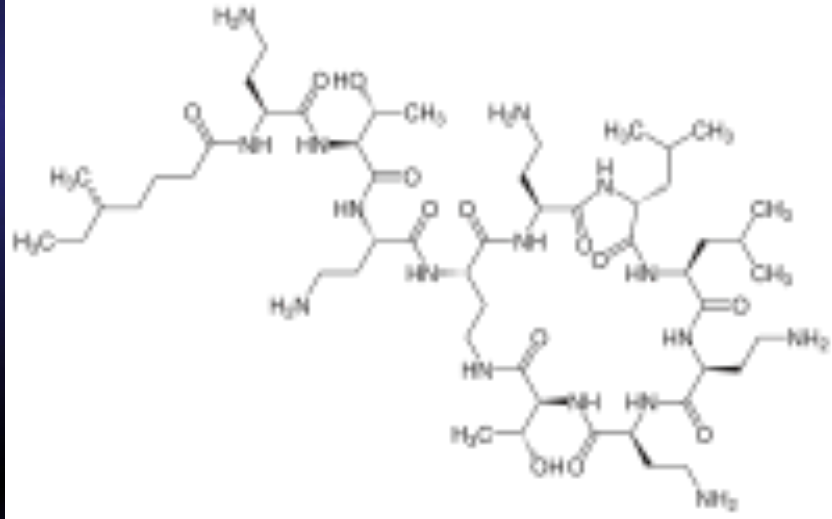
Тигециклин+колистин

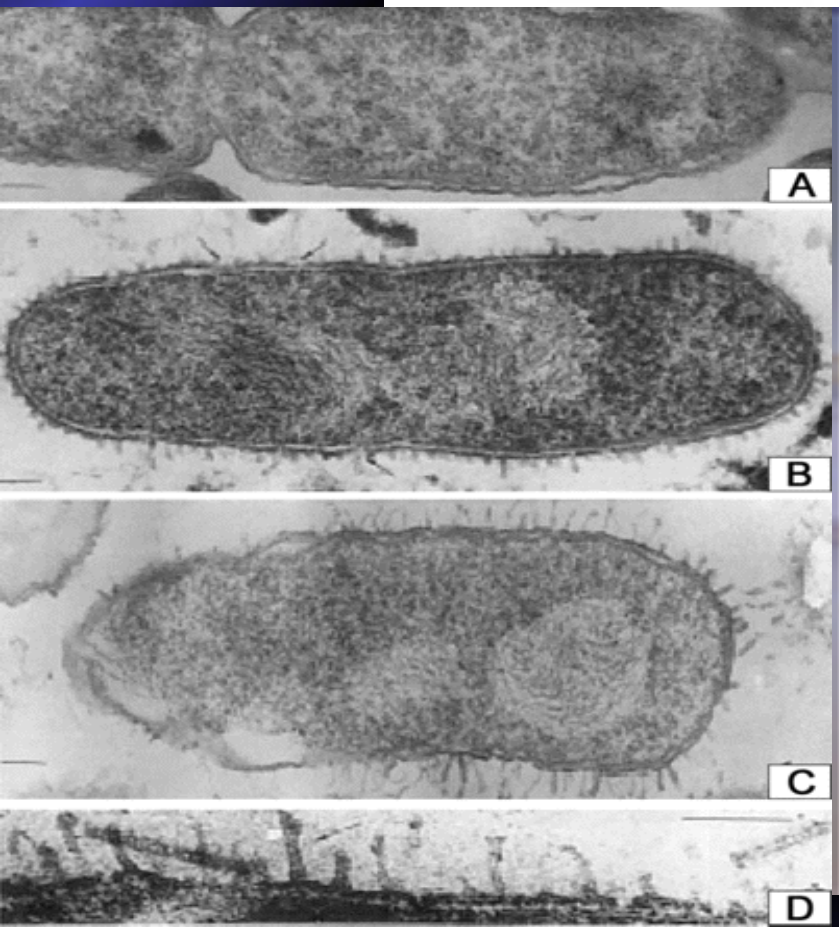
N.B! Тигециклин нельзя использовать с пиперациллином-тазобактамом!

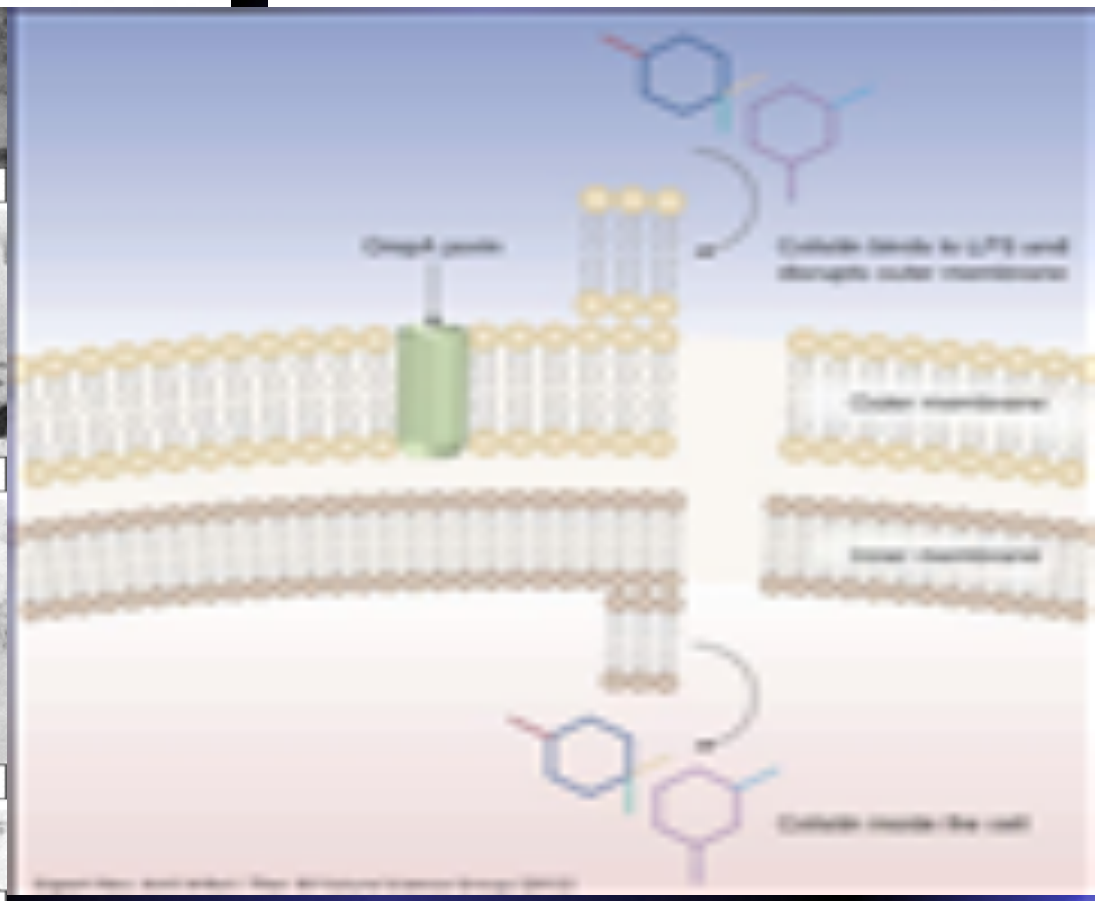
PDR- Acinetobacter

пе[illegible]	-	цефтриаксон	-	ципрофлоксацин	-
оксациллин	-	цефотаксим	-	офлоксацин	-
ампициллин	-	цефтазизим	-	левофлоксацин	-
ампициллин-сульбактам	-	цефоперазон	-	моксифлоксацин	-
Амоксициллин клавуланат	-	цефепим	-	гатифлоксацин	-
Тикарциллин клавуланат	-	цефоперазон-сульбактам	-	ванкомицин	-
Пиперациллин тазобактам	-	имипенем	-	тейкопланин	-
цефазолин	-	меропенем	-	линезолид	-
цефалотин	-	гентамицин	-	колистин	+
цефуроксим	-	амикацин	-	тигециклин	-

Colistin
colistimethaatnatrium
Colistin




A
B
C
D



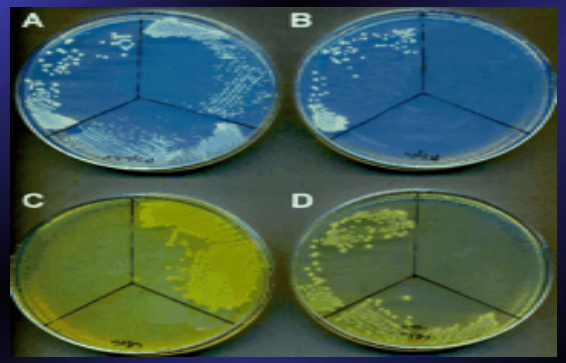
О чем необходимо помнить при назначении колистина?

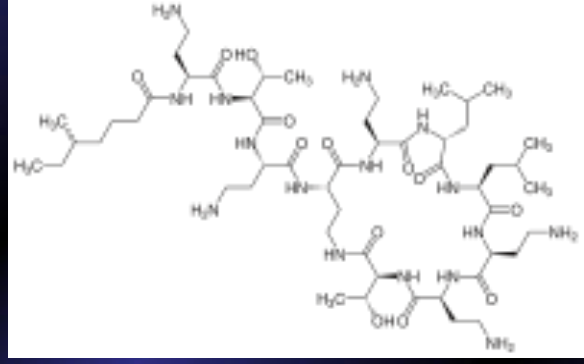
1. Только 32% колистинметата натрия в течение 4 часов гидролизуется в плазме до колистина, поэтому нагрузочные дозы колистина пересмотрены и должны составлять 4,5-9млн ЕД.

2.Стандартные дозы: вместо 2млн каждые 8 часов→ 4,5 млн нагрузочная доза→3 млн каждые 8 часов.

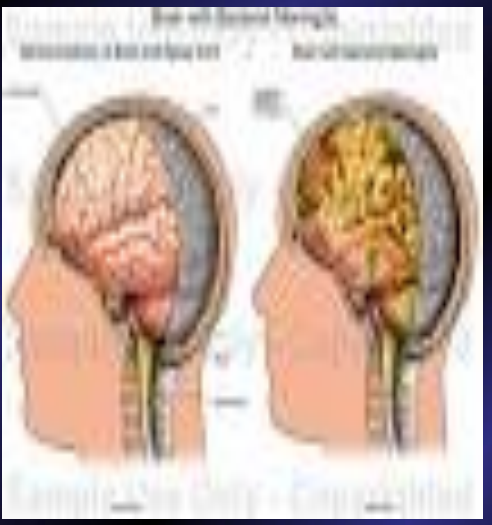
3. Колистин связывается с липидами клеток человеческого организма, освобождение колистина из тканей длится на протяжении 5 дней после последнего введения

4. Побочные эффекты: нефротоксичность; нейротоксичность (раздражение менингеальных оболочек), развитие псевдомембранозного колита.





1. Колистин плохо проникает в легкие, поэтому в/в введение 3 млн ЕД каждые 8 часов следует сочетать с ингаляционным введением 500 000 ЕД каждые 12 часов- 2 млн ЕД каждые 8 часов.
2. Перед ингаляцией колистина следует обязательно использовать бронходилататоры из-за бронхоконстрикторного эффекта колистина

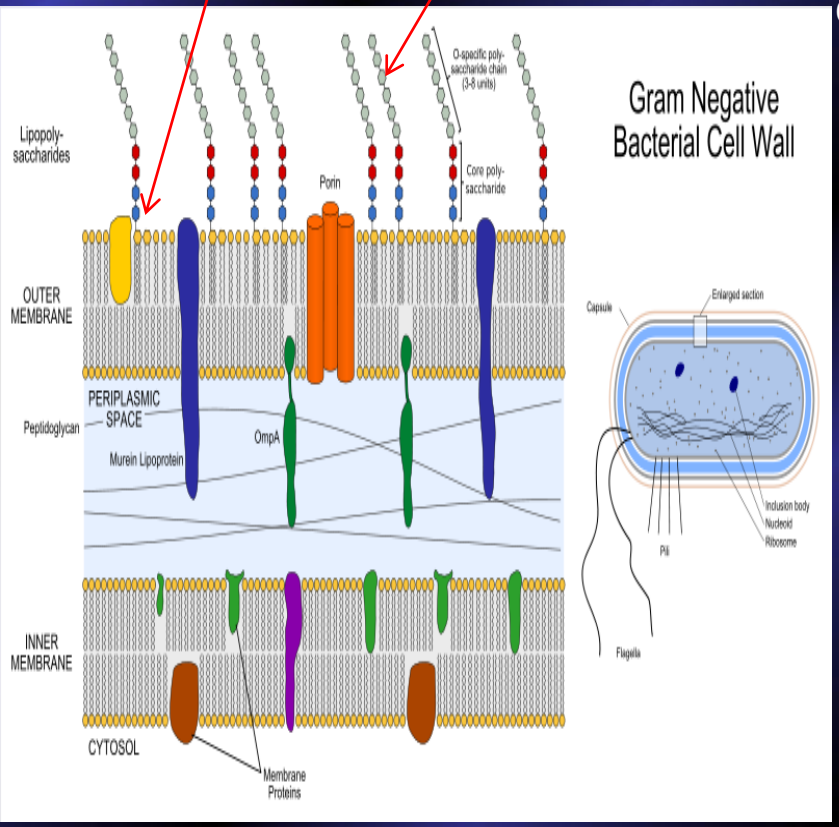


1. Колистин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому в/в введение колистина 3 млн ЕД каждые 8 часов следует сочетать с интратекальным введением 125 000- 500 000 ЕД в сутки
2. При наличии Acinetobacter менингита шунты должны быть удалены.
3. Длительность а/б терапии Acinetobacter менингита должна составлять 21 день; в/в а/б терапия продолжается до получения 3-х стерильных посевов ликвора

Традиционно, колистин считается бактерицидным препаратом, но …

Уменьшение «-» заряда липида А

Утрата LPS



Исследованиями in vitro и in vivo доказан синергизм при использовании комбинаций:

Колистин+ фосмицин
Колистин+ванкомицин/тейкопланин
Колистин+ рифампицин
Колистин+азитромицин
Колистин+пиперациллин
Колистин+цефтазидим
Колистин+имипенем
Колистин+меропенем
Колистин+ципрофлоксацин
Колистин+левофлоксацин
Колистин+ампициллин-сульбактам
Колистин+тигециклин

Благодарю за внимание!