

**XX Российская конференция
«Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии»**

Симпозиум № 1. Программа SKAT как инструмент преодоления
резистентности в стационаре
16 ноября 2018 г.

**Новые антибиотики для лечения
грамположительных инфекций в рамках
стратегии контроля антимикробной терапии**

Яковлев С.В.

Сеченовский Университет

Дисклеймер

- Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).
- MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.
- В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.
- Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.
- Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу

Декларация заинтересованности

Чтение лекций

Astellas, bioMerieux, MSD, Pfizer

Экспертные консультации

Angelini, Astellas, MSD, Pfizer, Р-Фарм, Алкеми Фарма

Исследовательские гранты

Pfizer

Программы «Antibiotic Stewardship» и СКАТ

«Организованная интервенция, направленная на оценку и улучшение использования антибиотиков за счет способствованию выбору оптимальных режимов АБТ, включая выбор оптимальной дозы, пути введения АБТ, длительности терапии»

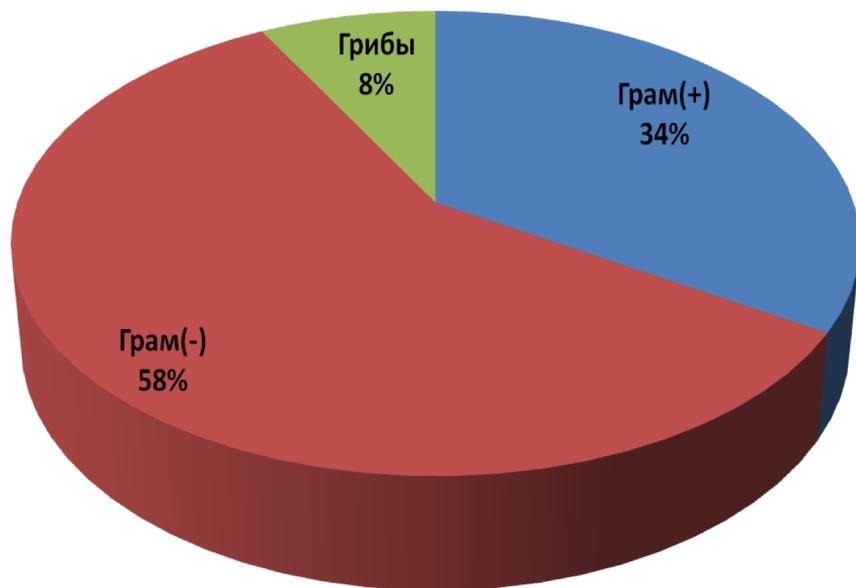
SHEA, IDSA, PIDS. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(4):322-7

Программа СКАТ, 2018

Стратегическая цель

1. Оптимизация применения АМП в стационарах
2. Сдерживание антибиотикорезистентности

Локализация и этиология НИ в ЛПУ РФ: исследование ЭРГИНИ (18 городов, 32 стационара)



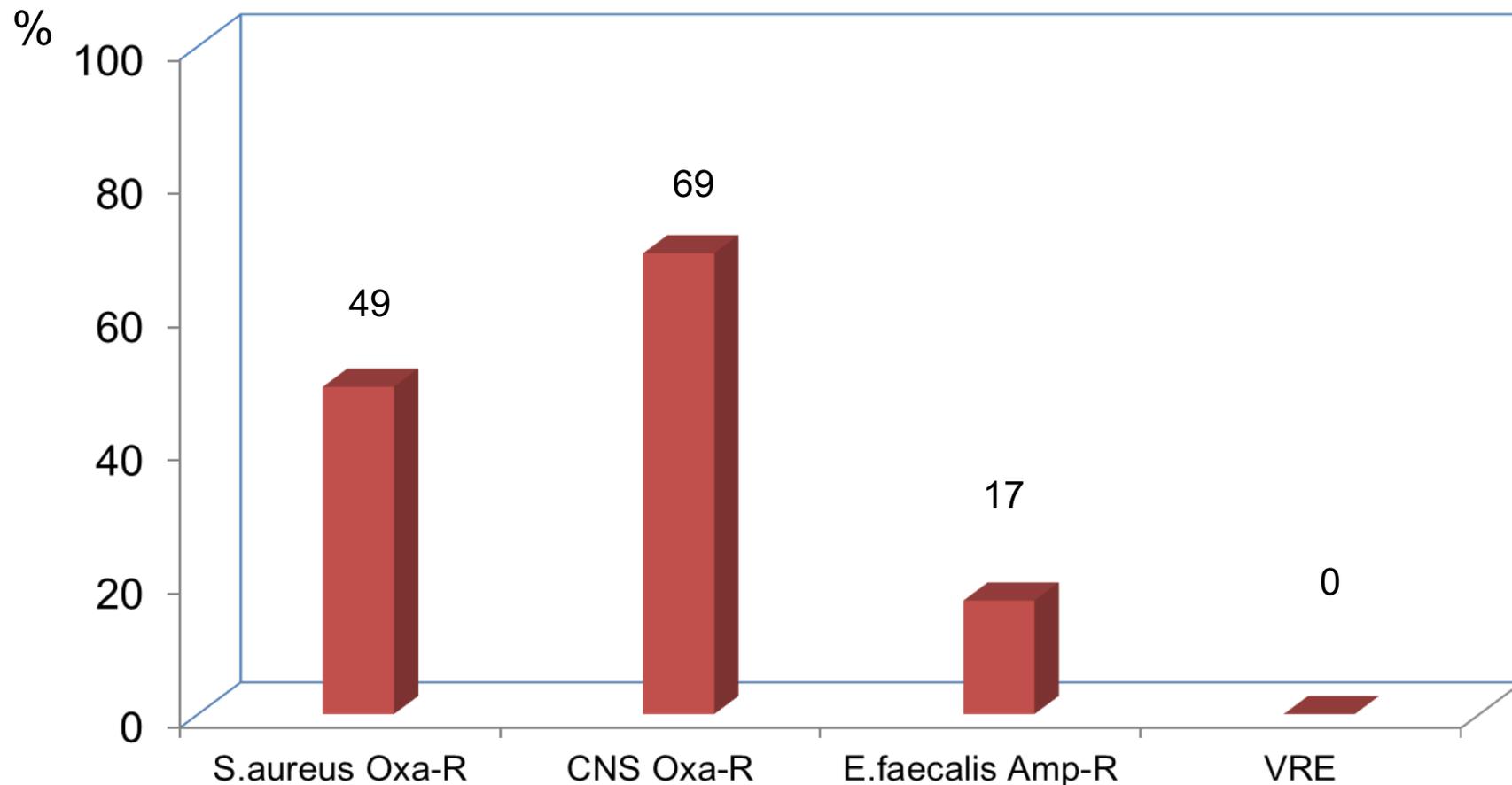
Возбудители

<i>Klebsiella</i> spp.	19.6%
<i>Escherichia coli</i>	12.2%
<i>Staphylococcus aureus</i>	11.3%
<i>Acinetobacter</i> spp.	10.9%
<i>Enterococcus faecalis</i>	7.4%
<i>P.aeruginosa</i>	7.1%
<i>Staphylococci</i> CN	5.1%
<i>Proteus mirabilis</i>	4.5%
<i>Enterococcus faecium</i>	4.2%
<i>Streptococcus</i> spp.	2.9%
<i>Enterobacter</i> spp.	1.9%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1.3%

Инфекции в стационаре с доминирующей Грам(+) этиологией

Инфекции кожи и МТ (ВИ, НИ)	<i>S.aureus, Streptococci, Clostridia</i>
ИОХВ	<i>S.aureus, Streptococci</i>
Ангиогенные, вкл. кат.-асс.	CNS, <i>S.aureus</i>
ИЭ первичный	<i>S.aureus, Streptococci</i>
ИЭ протезированного клапана	CNS, <i>S.aureus, Enterococci</i>
Имплант-асс. инфекции	<i>S.aureus, CNS</i>
Инфекции при гемодиализе	<i>S.aureus, CNS</i>
Инфекции костей и суставов	<i>S.aureus, Streptococci, CNS</i>
Инфекции в неонатологии	CNS, <i>Streptococci gr.B</i>

ЭРГИНИ: Устойчивость Грам(+) возбудителей к антибиотикам (%) (18 городов РФ, 32 стационара)



Сложности лечения стафилококковых инфекций

- Клиническая эффективность антистафилококковых антибиотиков не всегда коррелирует с данными чувствительности *in vitro*
- Формирование вторичных очагов инфекции
 - Мягкие ткани, кость, клапаны сердца, легкие
- Задержка с назначением адекватной АБТ при MRSA
- Неадекватное дозирование и длительность терапии – осложнения и рецидивы инфекции
- Формирование биопленок на имплантах

Анти-MRSA антибиотики

- | | |
|----------------|-----------------------|
| 1. Ванкомицин | |
| 2. Телаванцин | Гликопептиды |
| 3. Далбаванцин | |
| <hr/> | |
| 4. Линезолид | |
| 5. Тедизолид | Оксазолидиноны |
| <hr/> | |
| 6. Даптомицин | Липопептид |
| <hr/> | |
| 7. Цефтаролин | Цефалоспорин |
| <hr/> | |
| 8. Тигециклин | Глицилциклин |
| <hr/> | |

Эффективность других антибиотиков, проявляющих анти-MRSA активность, не документирована в монотерапии (ко-тримоксазол, рифампицин, фузидовая к-та)

Анти-MRSA антибиотики: зарегистрированные показания

Антибиотик	ИКиМТ	ВП	НП	АИ	ИАИ
Ванкомицин	Зеленый	Красный	Зеленый	Зеленый	Зеленый
Линезолид	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Красный	Красный
Даптомицин	Зеленый	Красный	Красный	Зеленый	Красный
Тедизолид	Зеленый	Красный	Красный	Красный	Красный
Цефтаролин	Зеленый	Зеленый	Красный	Красный	Красный
Телаванцин	Зеленый	Красный	Зеленый	Красный	Красный

Антимикробные свойства анти-Грам(+) антибиотиков

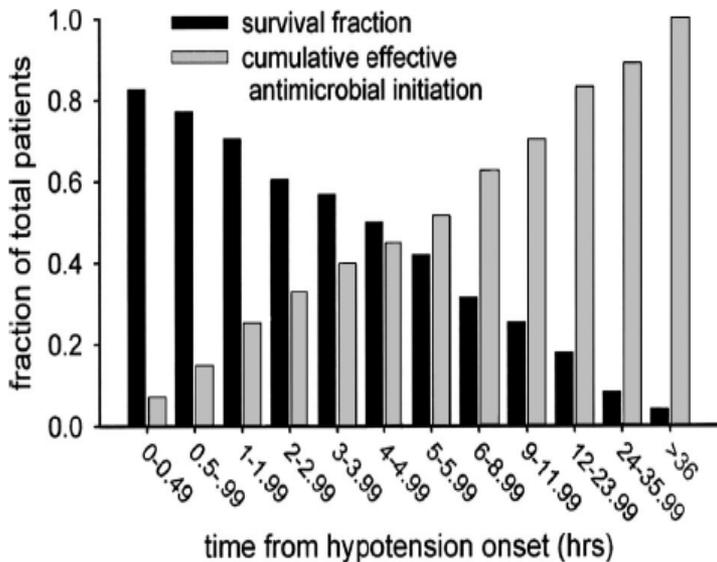
Антибиотик	MSSA	MRSA	VSE	VRE	Gram-
Ванкомицин	Red	Yellow	Green	Red	Red
Телаванцин	Green	Green	Green	Yellow	Red
Линезолид/ Тедизолид	Green	Green	Green	Green	Red
Даптомицин	Green	Green	Green	Yellow	Red
Цефтаролин	Green	Green	Red	Red	Yellow

VSE – ванкомицин-чувств. энтерококк; VRE – ванкомицин-уст. энтерококк

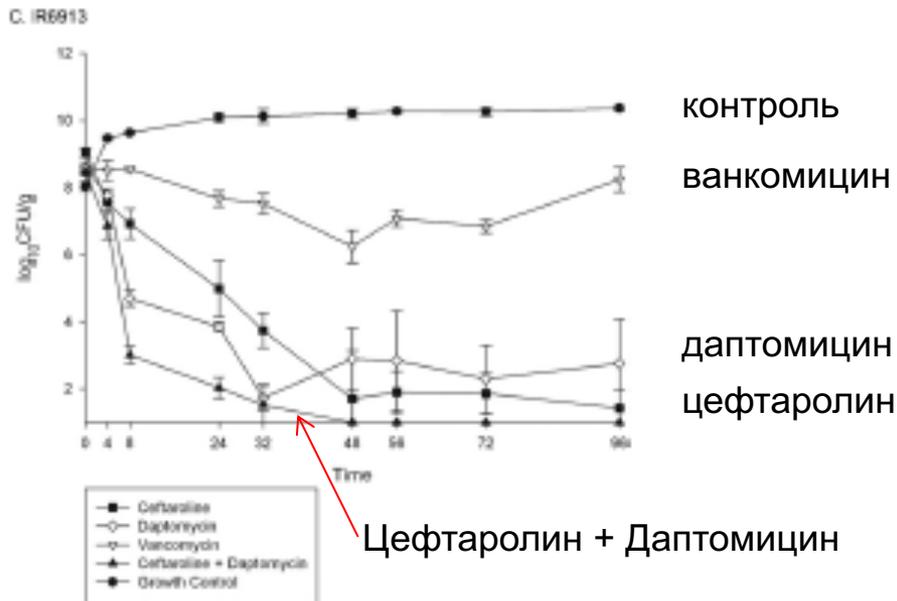
Проблемы ванкомицина

- Тканевая пенетрация
- Слабая природная антистафилококковая активность
- Медленное бактерицидное действие
- Снижение эффективности против MRSA при повышении МПК > 1 мкг/мл

Значение быстрого бактерицидного эффекта при септическом шоке



Скорость киллинга MRSA при экспозиции ванкомицина, даптомицина и цефтаролина



Каждый час задержки адекватной АБТ при развитии гипотензии увеличивает летальность на 7,6%

Kumar A et al. Crit Care Med, 2006; 34: 1589-96

Werth BJ, AAC 2014;58(6):3177-81

Факторы риска летальности при MRSA бактериемии при различных МПК ванкомицина

Ванкомицин	OR (95% ДИ)	P
МПК 1 мкг/мл	1	
МПК 1,5 мкг/мл	2,86 (0,8-9,3)	<0,0001
МПК 2 мкг/мл*	6,39 (1,6-24,3)	0,0003
Неадекватная АБТ	3,6 (1,2-10,9)	
Септический шок	7,3 (4,1-13,3)	<0,0001

* Чувствительные штаммы; R > 2 мкг/мл

Ванкомицином можно вылечить MRSA инфекции с МПК \leq 1 мкг/мл

Early Use of Daptomycin Versus Vancomycin for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia With Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration >1 mg/L: A Matched Cohort Study

Kyle P. Murray,¹ Jing J. Zhao,¹ Susan L. Davis,³ Ravina Kullar,³ Keith S. Kaye,² Paul Lephart,⁴ and Michael J. Rybak^{1,2,3}

	Дапто (n=85)	Ванко (n=85)	P
Клинический неуспех	20,0%	48,2%	<.001
30-дн. летальность	3,5%	12,9%	0.047
Длительность бактериемии	3 (2-5)	5 (3-8)	.003
Рецидив бактериемии	0	4.1%	.1
<u>Многофакторный анализ неудачи лечения:</u>			
Лечение ванкомицином	OR 4.5 (2.1-9.8), P<0.001		
Госпитализация в ОРИТ	OR 5.8 (2.7-15.8), P<0.001		

Daptomycin Versus Vancomycin for Bloodstream Infections Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* With a High Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration: A Case-Control Study

Carol L. Moore,^{1,2} Paola Osaki-Kiyan,¹ Nadia Z. Haque,^{1,2} Mary Beth Perri,¹ Susan Donabedian,¹ and Marcus J. Zervos^{1,3}

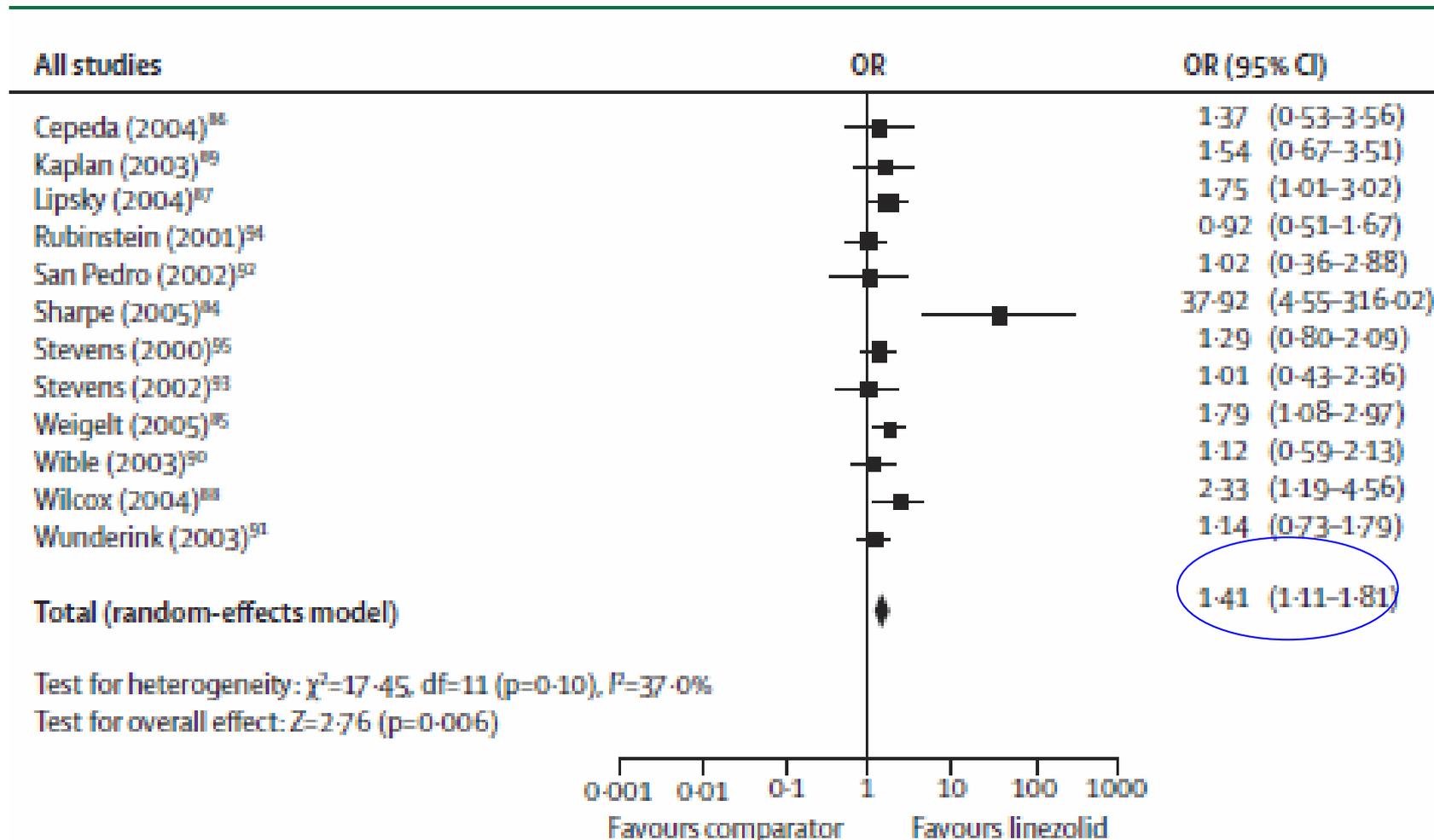
	Дапто (n=59)	Ванко (n=118)	P
Клинический неуспех	17%	31%	0.08
60-дн. летальность	8%	20%	0.046
Клинический неуспех в зависимости от МПК			
1.5 мкг/мл	24%	30%	0.53
2.0 мкг/мл	12%	38%	0.06

Проблемы ванкомицина

- Тканевая пенетрация
- Слабая природная антистафилококковая активность
- Медленное бактерицидное действие
- Снижение эффективности против MRSA при повышении МПК > 1 мкг/мл

Вывод: применение ванкомицина возможно у пациентов без сепсиса при значениях МПК ≤ 1 мкг/мл

Линезолид или ванкомицин/бета-лактам при лечении Грам(+) инфекций: мета-анализ РКИ



Оксазолидиноны - линезолид

- В клинической практике с 2001 года – первая альтернатива ванкомицину
- Хорошая тканевая пенетрация
 - Преимущество при «тканевых» инфекциях
 - Более высокая эффективность при НП и некротических инфекциях КимТ
- Стабильная ФК при сепсисе с ПОН, в ОРИТ – простота дозирования
- Первая возможность перорального лечения MRSA инфекций

Недостатки линезолида, на которые мы «закрывали глаза»

- Низкая природная антистафилококковая активность: МПК 2-4 мкг/мл
- Сообщения о вспышках инфекций, вызванных стафилококками, устойчивыми к линезолиду
- Проблемы с переносимостью и токсичностью
 - Периферическая нейропатия
 - Миелосупрессия при применении > 2 нед (тромбоцитопения)
- Лекарственные взаимодействия в ОРИТ - ингибитор МАО: гипертензия, тахикардия, ишемия миокарда; серотониновый синдром: возбуждение, галлюцинации, судороги, гипертермия, диарея
 - адреналин, допамин, добутамин, псевдоэфедрин, ингибиторы ОЗС

Тедизолид vs. Линезолид

Характеристики	Линезолид	Тедизолид
Интервал дозирования	12 час	24 час
МПК ₉₀ для MRSA, мкг/мл	2	0,25
МПК ₉₀ для VRE, мкг/мл	0,5	2
Суточная доза, мг	1200	200
Равная эффективность	10 дней	6 дней
Тромбоцитопения, %	11	5
Риск лекарственных взаимодействий: Адреналин, допамин, добутамин, ингибиторы ОЗС	ЕСТЬ	НЕТ

Лечение MRSA сепсиса – альтернатива ванкомицину при МПК > 1 мкг/мл

Локализация инфекции – первичный очаг

- Ангиогенный сепсис/эндокардит
 - даптомицин
- Пневмония
 - линезолид, телаванцин; цефтаролин (ВП)
- Абдоминальный сепсис
 - линезолид, тигециклин
- Кожа и мягкие ткани
 - даптомицин, тедизолид, линезолид, цефтаролин, телаванцин

Ограничения:

линезолид, тигециклин

Дополнительные факторы:

ОПН, ХПН – линезолид, тедизолид; цефтаролин 400 мг

Септический шок – цефтаролин, даптомицин

Очаг + бактериемия – даптомицин, цефтаролин

Пенетрация в ЦНС – линезолид

СКАТ и новые анти-MRSA антибиотики

- Снижение надежности ванкомицина диктует необходимость включения в больничный формуляр новых анти-MRSA антибиотиков
- Перечень препаратов следует определять из потребностей стационара
- Дифференцированное применение анти-MRSA антибиотиков следует определять по локализации инфекции и тяжести пациента