

**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»

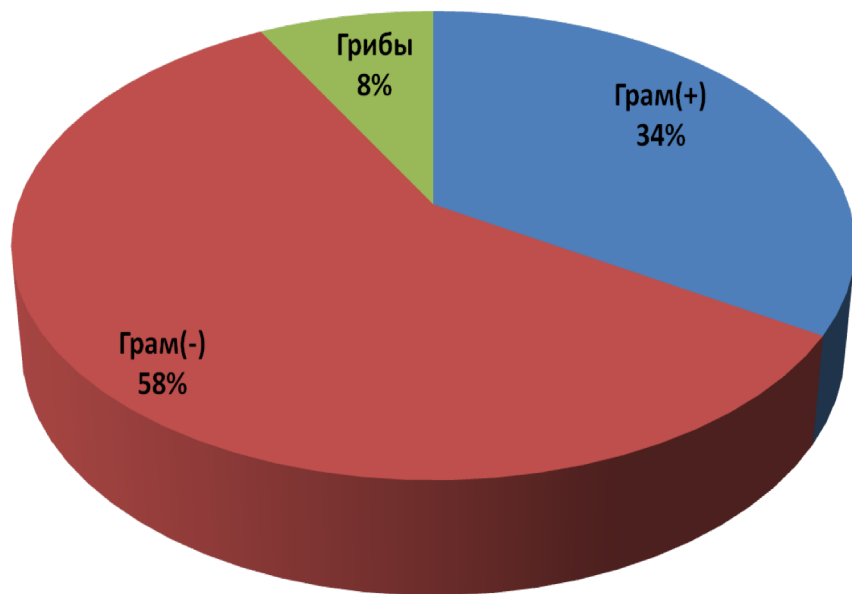
SHEA, IDSA, PIDS. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(4):322-7

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)

*S.aureus, Streptococci, Clostridia*

ИОХВ

*S.aureus, Streptococci*

Ангиогенные, вкл. кат.-асс.

CNS, *S.aureus*

ИЭ первичный

*S.aureus, Streptococci*

ИЭ протезированного клапана

CNS, *S.aureus, Enterococci*

Имплант-асс. инфекции

*S.aureus, CNS*

Инфекции при гемодиализе

*S.aureus, CNS*

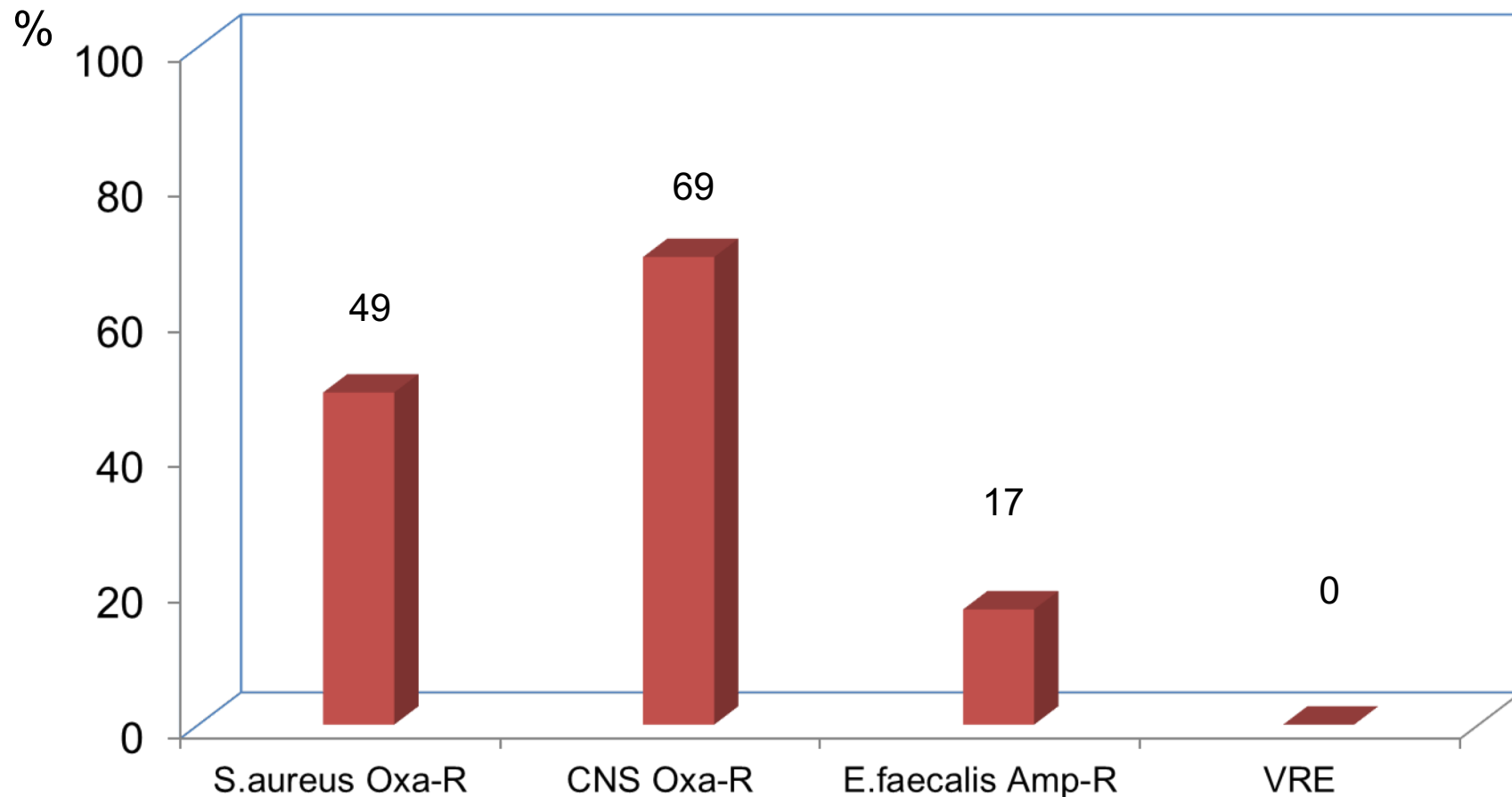
Инфекции костей и суставов

*S.aureus, Streptococci, CNS*

Инфекции в неонатологии

CNS, *Streptococci gr.B*

# 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  | <b>Гликопептиды</b>   |
| 3. Далбаванцин |                       |
| <hr/>          |                       |
| 4. Линезолид   |                       |
| 5. Тедизолид   | <b>Оксазолидиноны</b> |
| <hr/>          |                       |
| 6. Даптомицин  | <b>Липопептид</b>     |
| <hr/>          |                       |
| 7. Цефтаролин  | <b>Цефалоспорин</b>   |
| <hr/>          |                       |
| 8. Тигециклин  | <b>Глицилциклин</b>   |
| <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

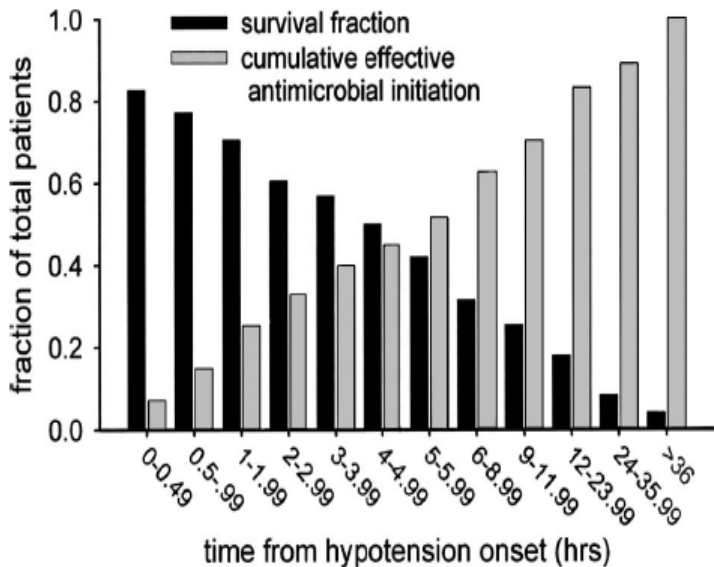
| Антибиотик              | MSSA  | MRSA   | VSE   | VRE    | Gram-  |
|-------------------------|-------|--------|-------|--------|--------|
| Ванкомицин              | Red   | Yellow | Green | Red    | Red    |
| Телаванцин              | Green | Green  | Green | Yellow | Red    |
| Линезолид/<br>Тедизолид | 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

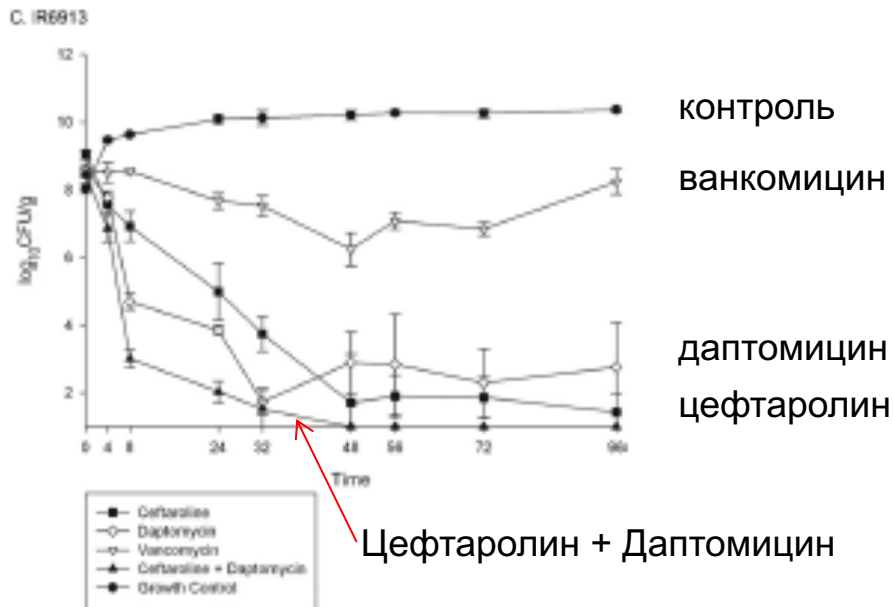
# Проблемы ванкомицина

- 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,<sup>1</sup> Jing J. Zhao,<sup>1</sup> Susan L. Davis,<sup>3</sup> Ravina Kullar,<sup>3</sup> Keith S. Kaye,<sup>2</sup> Paul Lephart,<sup>4</sup> and Michael J. Rybak<sup>1,2,3</sup>

|   | 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,<sup>1,2</sup> Paola Osaki-Kiyan,<sup>1</sup> Nadia Z. Haque,<sup>1,2</sup> Mary Beth Perri,<sup>1</sup> Susan Donabedian,<sup>1</sup> and Marcus J. Zervos<sup>1,3</sup>

|  | 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  |

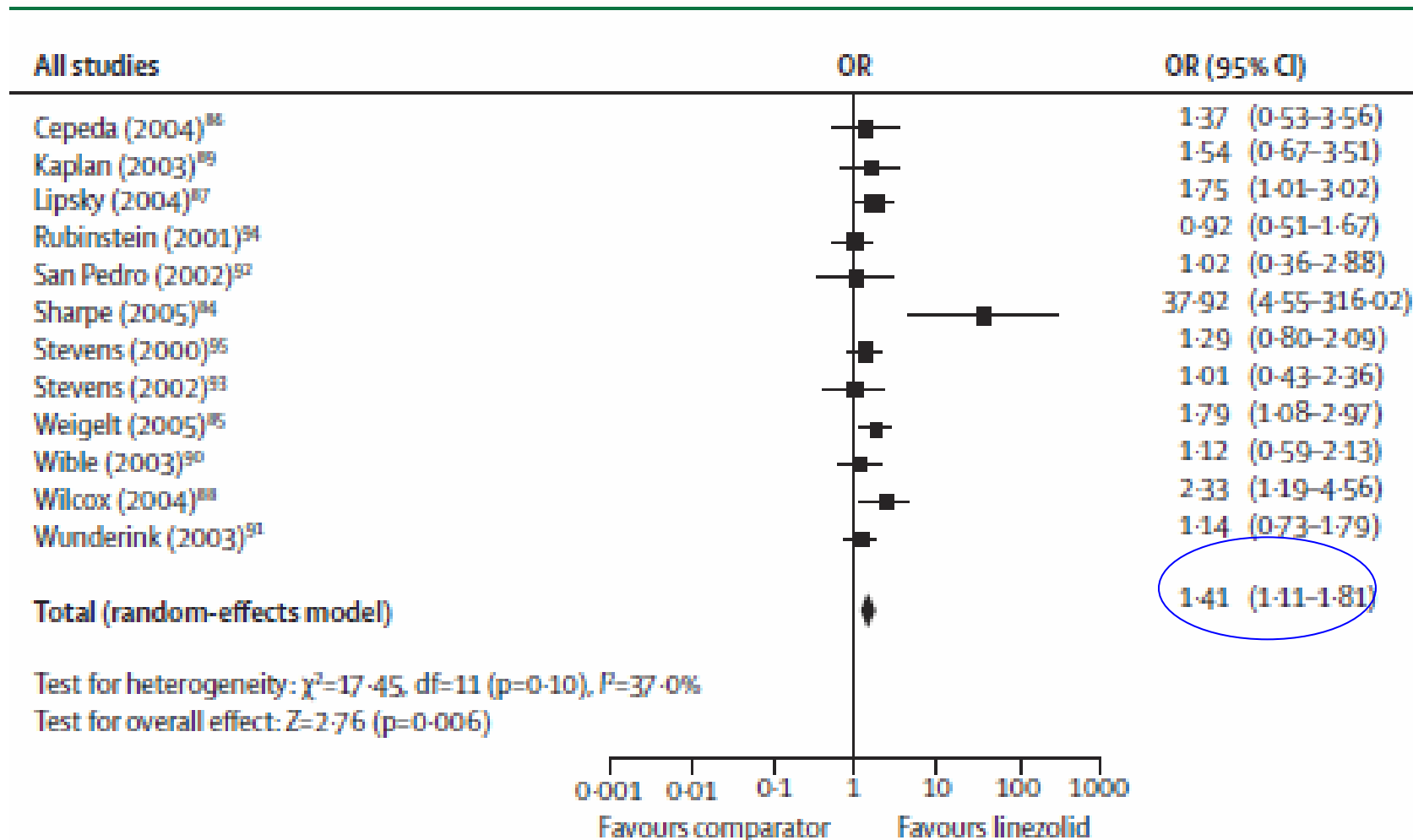


# Проблемы ванкомицина

- 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  $\leq 1$  мкг/мл**

# Линезолид или ванкомицин/бета-лактамы 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 <sub>90</sub> для MRSA, мкг/мл   | 2         | 0,25      |
| МПК <sub>90</sub> для VRE, мкг/мл  | 0,5       | 2         |
| Суточная доза, мг  | 1200      | 200       |
| Равная эффективность   | 10 дней   | 6 дней    |
| Тромбоцитопения, %   | 11        | 5         |
| Риск лекарственных взаимодействий:<br>Адреналин, допамин,<br>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