

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

Симпозиум №2: Реальности и перспективы лечения инфекций, вызванных
грамотрицательными бактериями, продуцирующими карбапенемазы
16 ноября 2018 г.

**Алгоритм выбора антибиотика при
нозокомиальных инфекциях, вызванных
резистентными к карбапенемам
энтеробактериями**

Яковлев С.В.

Сеченовский Университет

Декларация заинтересованности

Чтение лекций

Astellas, bioMerieux, MSD, Pfizer

Экспертные консультации

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

Исследовательские гранты

Pfizer

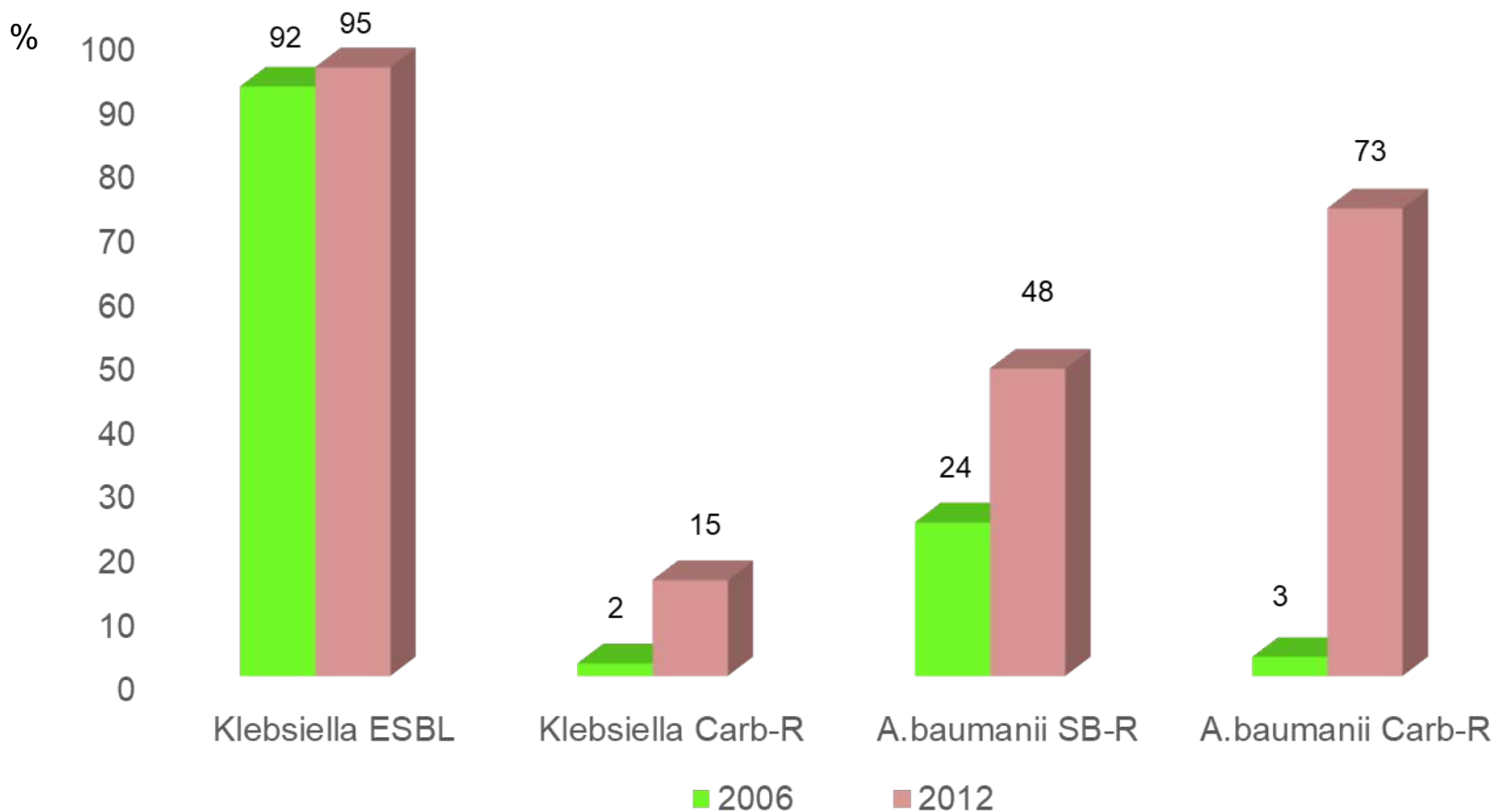
Локализация и этиология НИ в ОРИТ: исследование ЭРГИНИ

Локализация

Возбудители

Нижние ДП	42.4%	<i>Klebsiella spp.</i>	19.6%
МВП	19.0%	<i>Escherichia coli</i>	12.2%
КиМТ	13.4%	<i>Staphylococcus aureus</i>	11.3%
Брюшная полость	11.4%	<i>Acinetobacter spp.</i>	10.9%
Ангиогенные	4.8%	<i>Enterococcus faecalis</i>	7.4%
Кости и суставы	3.1%	<i>P.aeruginosa</i>	7.1%
Верхние ДП	2.8%	<i>Staphylococci CN</i>	5.1%
ЦНС	2.1%	<i>Proteus mirabilis</i>	4.5%
Кишечник (<i>C.difficile</i>)	1.0%	<i>Enterococcus faecium</i>	4.2%
		<i>Enterobacter spp.</i>	1.9%

Динамика антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий, выделенных в 17 ОРИТ 15 стационаров РФ (ЭРГИНИ, 2013)



Оценка угроз антибиотикорезистентности CDC и приоритеты ВОЗ в разработки новых АМП

Неотложные угрозы

- Enterobacteriaceae – Carb-R
- *Clostridium difficile*
- *Neisseria gonorrhoeae*

Серьезные угрозы

- Enterobacteriaceae – ESBLs
- *Pseudomonas aeruginosa* MDR
- *Acinetobacter baumannii* MDR
- *Streptococcus pneumoniae* MDR
- MRSA
- VRE
- *Candida* Fluconazole – R
- *Shigella*, *Salmonella* MDR

Потенциальные угрозы

- VRSA
- *Streptococcus* gr. A Erythromycin – R
- *Streptococci* gr. B Clindamycin – R

Критически высокий уровень

Enterobacteriaceae – Carb-R
Pseudomonas aeruginosa Carb-R
Acinetobacter baumannii Carb-R

Высокий уровень приоритетности

VRE
MRSA, VISA, VRSA
Helicobacter pylori кларитромицин – R
Salmonella, *Campylobacter* фторхинолон– R
N.gonorrhoeae фторхинолон и ЦефIII – R

Средний уровень приоритетности

Streptococcus pneumoniae Pen-NS
Shigella фторхинолон – R
H.influenzae ампициллин - R

WHO, 2017

Наиболее актуальные карбапенемазы грамотрицательных бактерий

Сериновые карбапенемазы



Класс А



КРС (Kpn)



Класс D



OXA-48 (Kpn)
OXA-23, 40 (Aba)

Металло-карбапенемазы



Класс B



NDM-1 (Kpn, Aba)
NDM + OXA-48 (Kpn)
VIM (Pae, Kpn, Aba)

Kpn – *Klebsiella pneumoniae*

Aba – *Acinetobacter baumannii*

Pae – *Pseudomonas aeruginosa*

Проблема карбапенем-резистентных энтеробактерий (CRE) №1

**Нозокомиальные инфекции, вызванные CRE
характеризуются высокой летальностью**

CRE и летальность

- Нозокомиальная пневмония с бактериемией, вызванная Kpn NDM-1+
 - Общая летальность 72%
 - Атрибутивная летальность 50%

[Bores A, e.a. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:972-6](#)
 - Нозокомиальные инфекции, вызванные Kpn
 - Летальность при NDM-1 40%
 - Летальность при Carb-S 20%

[Patel G, e.a. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:1099-106](#)
 - Ангиогенные инфекции, вызванные MDR *K.pneumoniae*
 - KPC 48%
 - ESBL 22%
 - Чувствительные 17% [Ben-David D, CMI 2017doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x](#)
-
- Фактор риска летальности – отсроченная (>24 ч) адекватная АБТ

CRE и летальность

**Атрибутивная летальность
при нозокомиальных инфекциях,
вызванных энтеробактериями,
продуцирующими KPC и NDM карбапенемазы
составляет 40-50% !**

- **Фактор риска летальности – отсроченная (>24 ч) адекватная АБТ**

Карбапенемазы в ОРИТ скорпомощного стационара Москвы (2017 год)

Микроорганизм	Карбапенемазы	Фенотип устойчивости	Летальность
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=17)	OXA-48	Меропенем – I/R (МПК 2->32) Амикацин – S/r (81%) Тигециклин – S/r (88%) Полимиксин – S/r (94%) Цефтазидим/ави – S (100%)	70,6%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=2)	NDM + OXA-48	Меропенем – R (МПК > 32) Амикацин – R Тигециклин – S и R (50%) Полимиксин – S и R (50%)	2/2
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=18)	OXA-40	Меропенем – R (МПК 8-64) Амикацин – R Тигециклин – S/r (S = 85%) Полимиксин – S (100%)	66,6%

Проблема CRE №2

**Эффективность антибиотиков против CRE
варьирует**

**Эффективность потенциально адекватных
против CRE антибиотиков в монотерапии
не превышает 50%**

Колистин - монотерапия против Carb-R

- Колистин vs Имипенем
 - Летальность 61,9 и 64,2%
 - [Garnacho A, CID 2003;36:1111-8](#)
- Колистин vs Ампициллин/сульбактам
 - Лечение колистином – независимый фактор летальности (OR = 2.07, p=0.041)
 - [Oliveira M, JAC 2008;61:1365-75](#)
- Фармакодинамически обосновано увеличение суточной дозы полимиксина + нагрузочная доза
 - Колистин ингаляционно 9 и > млн МЕ/сут
 - Полимиксин В в/в > 2,5 мг/кг/сут
 - Риск ОПН !

Тигециклин при CRE инфекциях: мета-анализ

[Ni W, e.a. *Medicine* 2016;95(11):e3126]

Субанализ относительного риска летальности при различных режимах применения тигециклина

Режимы терапии	Летальность	OR (95% ДИ)	P
Тигециклин монотерапия vs. Тигециклин в комбинации	30-дневная	1,83 (1,07 – 3,12)	0,03
Тигециклин + 1 АБП vs. Тигециклин + 2 АБП	30-дневная	2,18 (1,03 – 4,63)	0,04

Тигециклин при CRE инфекциях: мета-анализ

[Ni W, e.a. Medicine 2016;95(11):e3126]

Выводы:

1. Тигециклин в комбинированном режиме эффективнее другой комбинированной терапии
2. Тигециклин в тройной комбинации эффективнее двойной комбинации

Ретроспективный анализ результатов лечения инфекций, вызванных *K.pneumoniae* – КРС и/или VIM

[Daikos, AAC 2014;58(4):2322-8]

- 205 пациентов; 28-дневная летальность: 40%
- Целенаправленная терапия
 - Моно: 44,4%
 - Комб: 27,2% P=0,018
- Монотерапия – летальность (%)
 - Тигециклин 40,4
 - Колистин 54,5
 - Карбапенем 58,0
- Комбинированная терапия – летальность (%)
 - Карбапенем* + другой АБП 19,3
 - Карбапенем + 2 АБП (Тиге + ПМК или АГ) - 0
 - Другие антибиотики 30,6

* МПК меропенема ≤ 8 мкг/мл

Рекомендация

**Выделение карбапенем-резистентных
энтеробактерий или ацинетобактерий –
показание для комбинированной АБТ !**

Возможности АБТ инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями

Базовые антибиотики

Меропенем и дорипенем

Тигециклин

Полимиксин В

Полимиксин Е (колистин)

АБП для комбинаций

Гентамицин и амикацин

Сульбактам + бета-лактам

Фосфомицин

Эртапенем

Перспективы монотерапии

Цефтазидим/авибактам

Активность ингибиторов бета-лактамаз

Класс бета-лактамаз	Цефалоспорины	Карбапенемазы	Сулбактам Клавуланат Тазобактам	Авибактам
A	БЛРС	KPC	+/-	+
B	-	NDM, VIM	-	-
C	AmpC	-	-	+
D	-	OXA-48	-	+/-

Цефтазидим/авибактам (Завицефта) – первый антибиотик, зарегистрированный FDA и EMA для лечения инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями

Цефтазидим/авибактам при инфекциях, вызванных CRE (KPC или OXA-48) – возможности монотерапии

- 38 пациентов с инфекцией CRE при неэффективности предшествующей АБТ
- Цефтазидим/авибактам:
 - 13 пациентов - монотерапия
 - 25 пациентов – комбинация (тигециклин или амикацин)
 - Средняя длительность терапии 16 дней
- Результаты:
 - Эрадикация 63,2%
 - Клиническое излечение 68,4%
 - Летальность 39,5% (в случае эрадикации – 20,8%)
- Количество дней АБТ до назначения цефтазидим/авибактама:

Излеченные – 9	Эрадикация – 8	Выжившие - 10
Без эффекта – 21	Персистирование – 29	Умершие – 15

Цефтазидим/авибактам vs. Колистин при инфекциях, вызванных CRE

Проспективное, наблюдательное, многоцентровое исследование

Результаты

	Цефтазидим/ авибактам	Колистин	Δ	P
30-дн.летальность	9%	32%	23% (95%ДИ 9-35%)	.0012

Вероятность выздоровления при лечении цефтазидим/авибактамом была на 64% выше (95% ДИ 57-71%) по сравнению с колистином

Цефтазидим/авибактам монотерапия против ОХА-48

- 57 пациентов с различными инфекциями, вызванными MDR *K.pneumoniae* ОХА-48 с чувств. к
 - колистин - 75%
 - фосфомицин – 17%
 - тигециклин – 12%
 - амикацин – 5%
 - цефтаз/ави – 100%
- 81% пациентов получали цефтазидим/ави в монотерапии
- Медиана времени начала терапии 2 дня, длительность – 13 дн.
- Излечение – 80%
- 14-дневная летальность 14%
- Результаты лечения не различались в группах моно- и комбинированной терапии

Цефтазидим/авибактам + Азтреонам против CRE

- 10 пациентов (4 – после трансплантации органов) с инфекцией, вызванной *K.pneumoniae* CARB-R
 - ST147: NDM-1 + OXA-48 + CTX-M-15
 - Все штаммы R к азтреонаму (МПК > 16 мг/л), цефтазидим/авибактаму (> 16/4), меропенему (> 16), имипенему (> 16), АГ, ФХ
 - Тигециклин МПК 2 мг/л
 - Колистин 4/10 резистентны с МПК > 8 мг/л
- Клинический успех терапии у 6/10 пациентов
- 30-дневная летальность 30%, все смерти не связаны с инфекцией

Резюме клинических исследований цефтазидим/авибактами при CRE

- Эффективен в монотерапии при инфекциях, вызванных CRE – KPC и OXA-48
 - Излечение инфекции от 69 до 85%
 - 30-дневная летальность от 8 до 21%
- В комбинации с азтреонамом эффективен при инфекциях, вызванных Kpn OXA-48 + NDM
- Задержка с началом терапии Ц/А коррелировала с ухудшением клинического и микробиологического исхода

Проблема CRE №3

Клиническая эффективность антибиотиков против CRE варьирует в зависимости от вида карбапенемазы и значения МПК

Для эффективной АБТ CRE необходимо:

1. Детекция наличия карбапенемазы
2. Определение вида карбапенемазы
3. Количественная оценка чувствительности – МПК (полимиксин, меропенем)

В разумные сроки (< 24 ч)

Карбапенемы против карбапенемаз: важно знать МПК!

КРС

<u>МПК, мкг/мл</u>	<u>% неуспеха</u>
1,0	29,4
2,0	25,0
4,0	28,6
8,0	33,3
>8	75,0

КРС или VIM –

имипенем или меропенем +
другой АБП

<u>МПК, мкг/мл</u>	<u>Летальность, %</u>
≤ 8 мкг/мл	19,3%
> 8 мкг/мл	35,5%

Карбапенемазы Грам(-) бактерий и возможности АБТ

Сериновые карбапенемазы



Класс А



KPC (Kpn)



Цефтазидим/авибактам

1. Цефтазидим/авибактам
2. Меропенем + тигециклин



Класс D



OXA-48 (Kpn)



OXA-23, 40 (Aba)



Тигециклин + полимиксин

Металло-карбапенемазы



Класс B



NDM-1 (Kpn, Aba)

VIM-2, 4 (P.ae)



Тигециклин + полимиксин +....?
Цефтазидим/авибактам + азтреонам

Наиболее надежные режимы антибактериальной терапии

Российские клинические рекомендации по нозокомиальной пневмонии, 2016 г.

АБТ в случае карбапенемрезистентных возбудителей

Микроорганизм	Схемы терапии
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter</i> spp.	<p>При МПК меропенема или дорипенема ≤ 8.0 мкг/мл</p> <p>Максимальные дозы меропенема или дорипенема (продленная инфузия) + полимиксины или тигециклин в зависимости от чувствительности возбудителя;</p> <p>Цефтазидим/авибактам</p>
	<p>При МПК меропенема > 8.0 мкг/мл</p> <p>Тигециклин + полимиксин +/- аминогликозиды +/- фосфомицин;</p> <p>Эртапенем + меропенем;</p> <p>Цефтазидим/авибактам</p>
	<p>При отсутствии данных о значениях МПК меропенема</p> <p>Различные комбинации 3-х или 4-х антибиотиков:</p> <p>Карбапенем; тигециклин; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид;</p> <p>цефтазидим/авибактам</p>

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям
Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»
Российское респираторное общество
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии
Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов
Российское общество патологоанатомов

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Российские национальные рекомендации
2-е издание, переработанное и дополненное

Под редакцией
академика РАН Б.Р. Гельфанда

Ответственные редакторы
к.м.н., доцент Д.Н. Проценко,
к.м.н., доцент Б.З. Белоцерковский



Алгоритм выбора АБП при CRE

Выделение CRE – энтеробактерий, устойчивых к карбапенемам (*Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*, *Proteus ssp.*, *Enterobacter ssp.*, другие)

Детекция МБЛ – ЕДТА, ПЦР

Сериновые карбапенемазы
ОХА-48, KPC

МПК меропенема или
дорипенема

≤ 8 мкг/мл

>8 мкг/мл или
нет данных

Карбапенем
+ Тигециклин
± АГ

Цефтазидим/авибактам

Не уточнено, или
NDM+ОХА-48

Цефтазидим/авибактам +/-
Азтреонам
или Тиге + ПМВ + другой АБП

Металло-карбапенемазы
NDM, VIM

Тигециклин + ПМВ +/-
Фосфомицин или АГ