

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

Современный взгляд на проблему нозокомиальной пневмонии

Б.З. Белоцерковский

**Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова**

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО

Больница Святителя Алексия, г. Москва

г. Москва

16 ноября 2018 г.

Нозологические формы нозокомиальных инфекций

Инфекции	Доля среди НИ, %
Нижних дыхательных путей	42,4
Мочевыводящих путей	19,0
Кожи и мягких тканей	13,4
Абдоминальные	11,4
Ангиогенные	4,8
Костей и суставов	3,1
Верхних дыхательных путей	2,8
ЦНС	2,1
Клостридиальный колит	1,0

С.В. Яковлев, М.П. Суворова, В.Б. Белобородов и соавт. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия 2016; 61(5-6): 32-42

В обновленной версии Российских национальных рекомендаций «Нозокомиальная пневмония у взрослых» представлены доказательные данные об эпидемиологии, диагностике, лечении и способах профилактики этого жизнеугрожающего осложнения.

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Российские национальные рекомендации

2016 г.

Под редакцией
академика РАН Б.Р. ГЕЛЬФАНДА



РАСХИ
РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ
ИНФЕКЦИЯМ



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Andre C. Kalil,^{1,a} Mark L. Metersky,^{2,a} Michael Klompas,^{3,4} John Muscedere,⁵ Daniel A. Sweeney,⁶ Lucy B. Palmer,⁷ Lena M. Napolitano,⁸ Naomi P. O'Grady,⁹ John G. Bartlett,¹⁰ Jordi Carratalà,¹¹ Ali A. El Solh,¹² Santiago Ewig,¹³ Paul D. Fey,¹⁴ Thomas M. File Jr,¹⁵ Marcos I. Restrepo,¹⁶ Jason A. Roberts,^{17,18} Grant W. Waterer,¹⁹ Peggy Cruse,²⁰ Shandra L. Knight,²⁰ and Jan L. Brozek²¹

J Infect Chemother 22 (2016) S1–S65



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Journal of Infection and Chemotherapy

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jic>



Guideline

JAID/JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy – The JAID/JSC Guide to Clinical Management of Infectious Disease/Guideline-preparing Committee Respiratory Infectious Disease WG



Keiichi Mikasa^{a,*}, Nobuki Aoki^b, Yosuke Aoki^c, Shuichi Abe^d, Satoshi Iwata^e, Kazunobu Ouchi^f, Kei Kasahara^a, Junichi Kadota^g, Naoki Kishida^h, Osamu Kobayashiⁱ, Hiroshi Sakata^j, Masahumi Seki^k, Hiroki Tsukada^l, Yutaka Tokue^m, Fukumi Nakamura-Uchiyamaⁿ, Futoshi Higa^o, Koichi Maeda^a, Katsunori Yanagihara^p, Koichiro Yoshida^q



Eur Respir J 2017; 50: 1700582

TASK FORCE REPORT
ERS/ESICM/ESCMID/ALAT GUIDELINES



CrossMark

International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia

Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)

Antoni Torres^{1,16}, Michael S. Niederman^{2,16}, Jean Chastre³, Santiago Ewig⁴, Patricia Fernandez-Vandellos⁵, Hakan Hanberger⁶, Marin Kollef⁷, Gianluigi Li Bassi¹, Carlos M. Luna⁸, Ignacio Martin-Loeches⁹, J. Artur Paiva¹⁰, Robert C. Read¹¹, David Rigau¹², Jean François Timsit¹³, Tobias Welte¹⁴ and Richard Wunderink¹⁵



@ERSpublications

ERS/ESICM/ESCMID/ALAT evidence-based recommendations for HAP/VAP diagnosis, treatment and prevention <http://ow.ly/dGhv30dAVoa>

Cite this article as: Torres A, Niederman MS, Chastre J, *et al.* International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700582 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>].

Определение (I)

- **Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония** – пневмония, развивающаяся через 48 и более часов после госпитализации
- **Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ (НПивл)** – пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 часов от момента интубации и начала ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации

Дифференциально-диагностические критерии НП и НТ

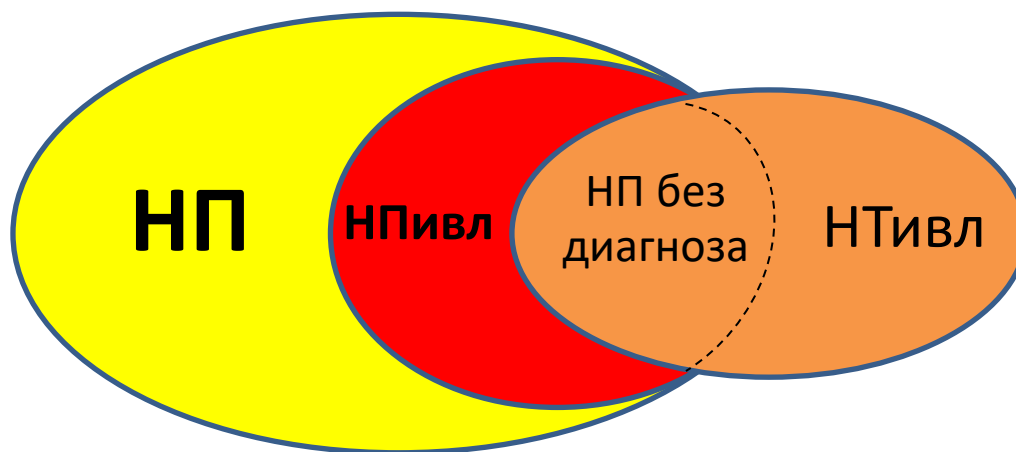
Признак	НП	НТ
Характер мокроты	Гнойная	Гнойная
Микроскопия	> 25 ПМЯ < 10 эпителиоцитов	> 25 ПМЯ < 10 эпителиоцитов
ЭТА (количеств)	≥ 10 в 5 значимых м/о	≥ 10 в 5 значимых м/о
СВР	+	+/-
R/КТ	+	-
Необходимость АМТ	Да	При наличии СВР

Dallas J. et al. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population // Chest 2011; 139(3): 513-8

Niederman M. HAP, HCAP, VAP, and VAT: definitions and challenges in trial design // CID 2010; 51(S1): 12-17
Rodrigues A., Povoas P., Nsier S. et al. Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis in ICU: an international online survey // Crit Care 2014; 18(1): R32

Определение (II)

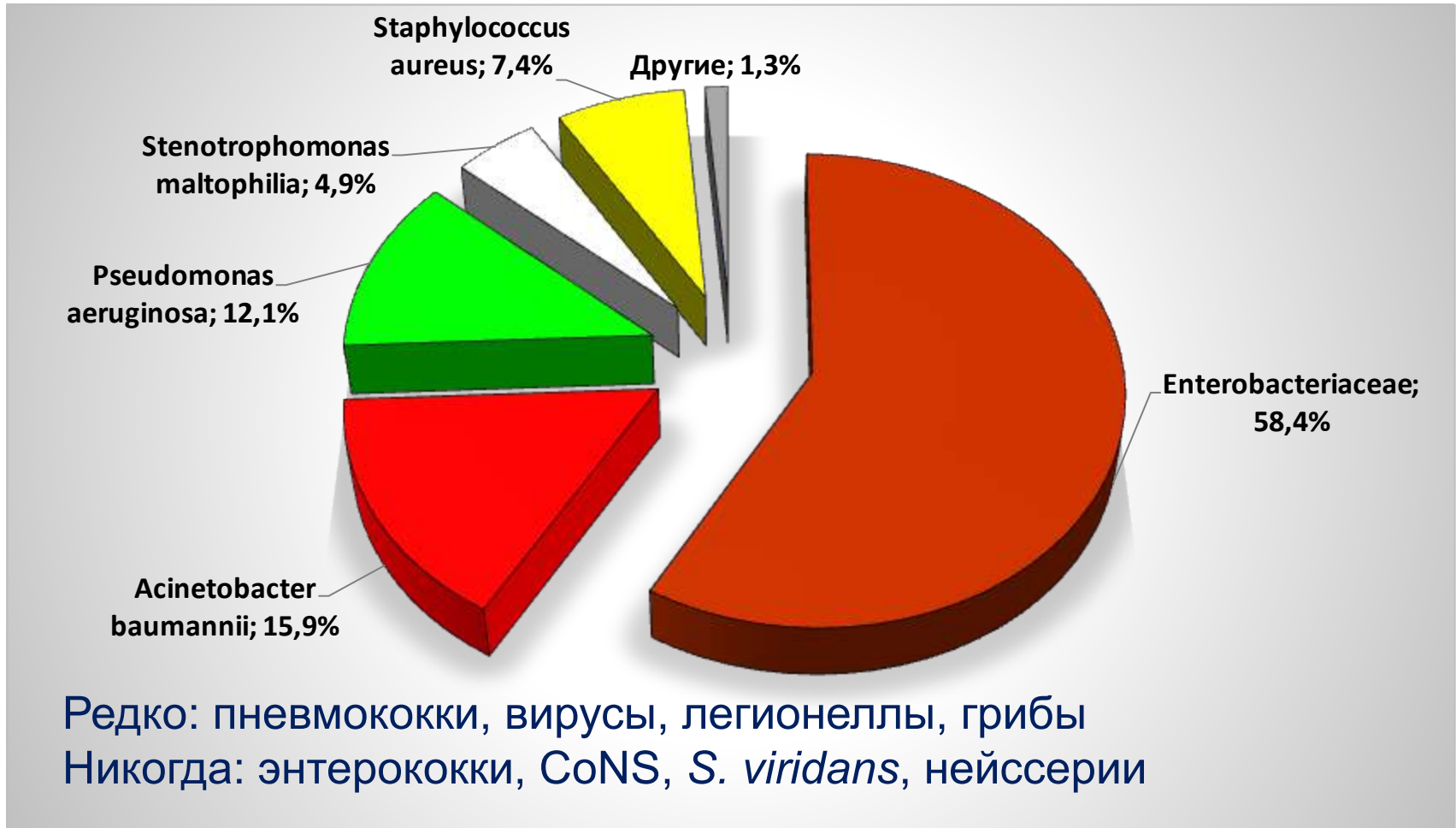
- **Нозокомиальный трахеобронхит**, связанный с проведением ИВЛ (НТивл) – трахеобронхит, развившийся не ранее чем через 48 часов от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.



Антибиотики при VAT (IDSA)

- Диагноз пневмонии не всегда очевиден. Чувствительность и специфичность R-граммы, выполненной портативным аппаратом, ниже, чем КТ.
- У некоторых больных VAT может вызывать закупорку бронхов слизисто-гнойными пробками и тем самым затруднять перевод на спонтанное дыхание. В таких случаях, вероятно, следует применять АМП.
- **Увеличение количества гнойного секрета, положительный результат при окраске проб по Граму в сочетании с признаками СВР и ухудшением оксигенации могут быть показанием к АМТ и при отсутствии инфильтратов на R-грамме, выполненной портативным аппаратом.**

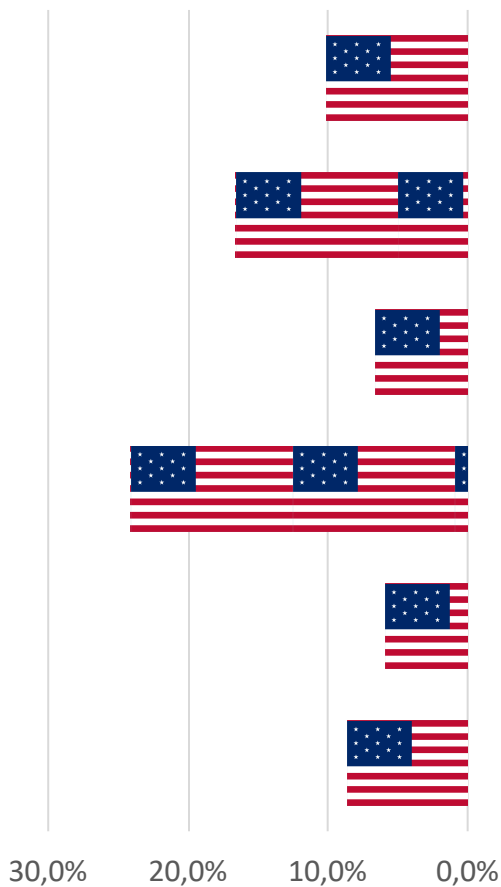
Частота выделения различных возбудителей при НП в РФ (2013-2014 гг.)



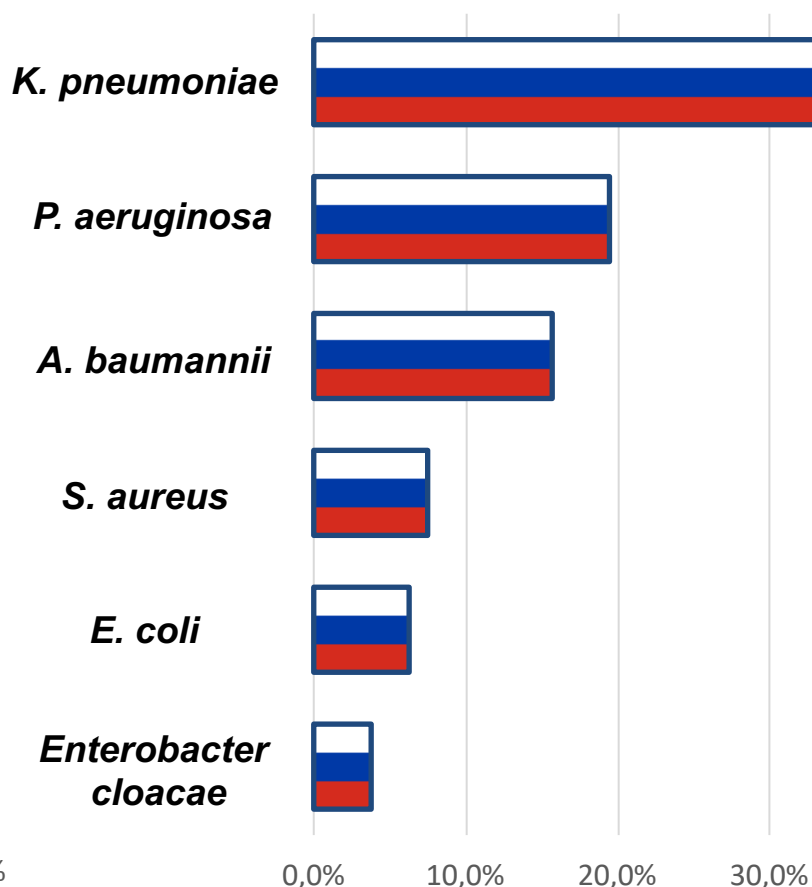
По результатам Национальной программы мониторинга антибиотикорезистентности НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Этиологическая структура НП в России и США

США, 2009 – 2010*



Россия, 2013 – 2015**



*Sievert DM, Ricks P, Edwards JR et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34(1): 1-14

**Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М., 2016

Факторы риска инфицирования возбудителями с повышенной резистентностью

- **Продуцентами БЛРС:**

- АБТ ЦСIII и ФХ в предшествующие 90 суток; предшествующий контакт с медицинской помощью (обращение, госпитализация, поступление из учреждений длительного ухода); продолжительная настоящая госпитализация (но не более 7 суток); тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз, СД, алкогольная висцеропатия, в/в наркомания, ВИЧ)

- **MRSA:**

- высокая распространенность MRSA в отделении, назальное носительство, лечение ФХ и ЦС, предшествующая госпитализация, в/в наркомания, наличие трофических язв или пролежней, длительное стояние сосудистого катетера

Эмпирическая антибактериальная терапия ранней (≤ 4 -х дней) НП любой степени тяжести у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<ul style="list-style-type: none">· Streptococcus pneumoniae· Haemophilus influenzae· Staphylococcus aureus¹· Энтеробактерии:<ul style="list-style-type: none">- Escherichia coli- Klebsiella pneumoniae- Enterobacter spp.- Proteus spp.- Serratia marcescens	<p style="text-align: center;">Ингибиторозащищенные аминопенициллины</p> <p style="text-align: center;">ИЛИ</p> <p style="text-align: center;">Карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем)</p> <p style="text-align: center;">ИЛИ</p> <p style="text-align: center;">Цефалоспорин III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим)</p> <p style="text-align: center;">ИЛИ</p> <p style="text-align: center;">Фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин)</p>

¹ при риске MRSA – рассмотреть вопрос о дополнительном назначении линезолида, ванкомицина или телаванцина

Эмпирическая АМТ «поздней» нозокомиальной пневмонии у пациентов с факторами риска ПРВ

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
Энтеробактерии (БЛРС+) <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Карбапенем с антипсевдомонадной активностью (меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем) или Ингибиторзащищенный бета-лактам с антипсевдомонадной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам)
<i>MRSA</i>	ПЛЮС Линезолид, ванкомицин или телаванцин при наличии факторов риска инфицирования <i>MRSA</i>

Эмпирическая АМТ НП

РосНацРек		Япония		IDSA	
Без ФР	С ФР	Без ФР	С ФР	VAP	НАР (низкий риск)
ИЗАП	<div style="background-color: yellow; border: 2px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> Антисинегнойные цефалоспорины III-IV поколений для эмпирической терапии </div>				
КПа					
ЦIIIa					
рФХ			ципро	Азтреонам	КПб (2)
± Ванко, телаван	линезолид		+		
		± клинда (аспирация)		± ФХ, АГ, полимикс	
		± Ванко, тейко, линезолид		± Ванко, линезолид	

Чувствительность энтеробактерий-возбудителей нозокомиальных инфекций дыхательных путей к цефепиму в РФ (2010-2015 гг.)

Ч: 19.72%

N: 198; 95% ДИ: 17.38-22.3

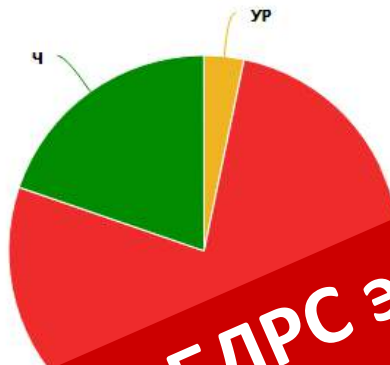
УР: 3.29%

N: 33; 95% ДИ: 2.35-4.58

Р: 70%

Цефепим

МАКМАХ, НИИАХ (с)



Всего госпитальных
участков

тестировано
изолятов (РФ):
1004

map.antibiotic.ru

В США доля продуцентов БЛРС энтеробактерий-возбудителей НП составляет 24%

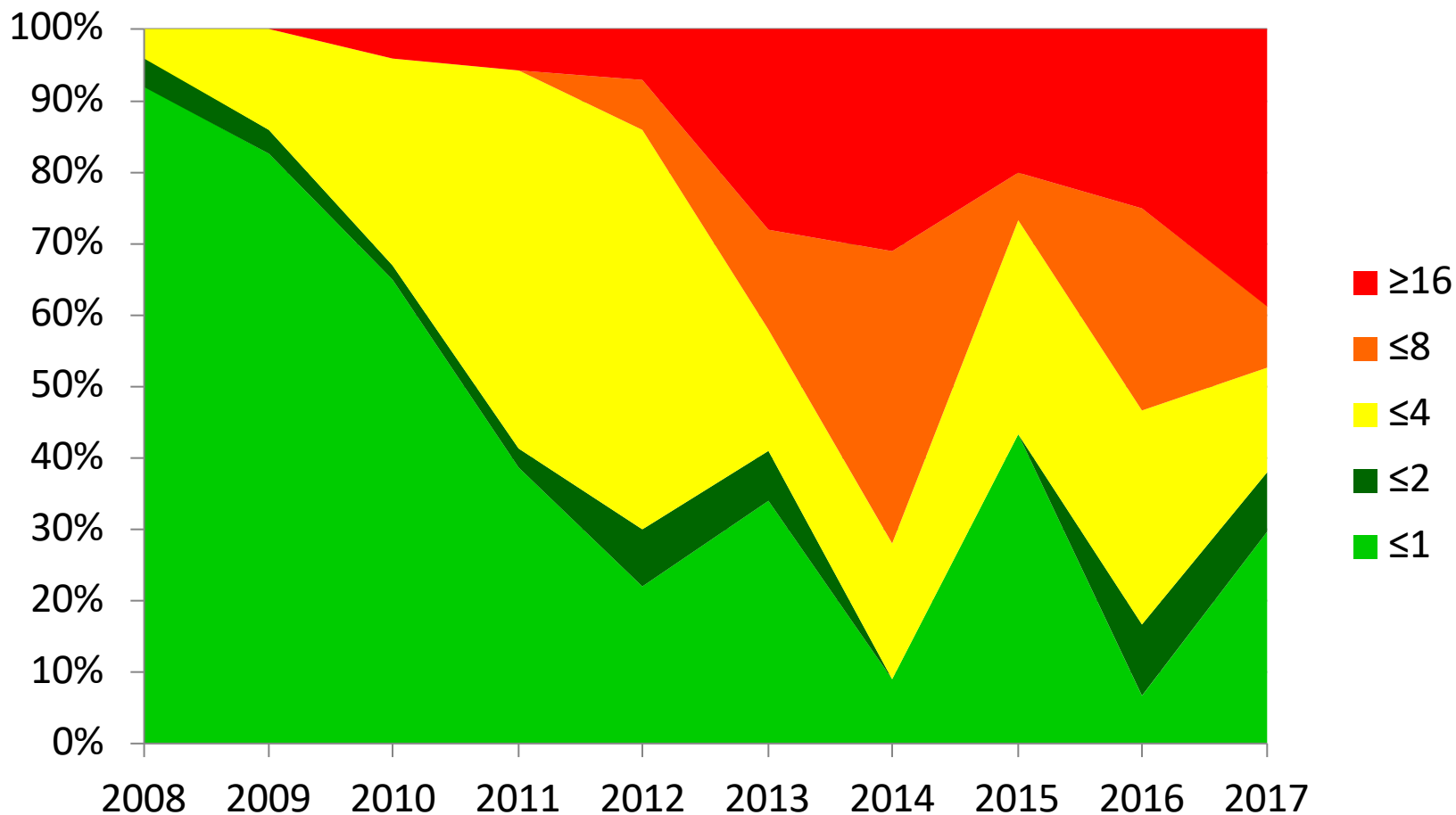


Отзывы и предложения: Email

НИИАХ | МАКМАХ

Проблему продукции БЛРС энтеробактериями решают карбапенемы

Распределение нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* по МПК имипенема



Больница Свт. Алексия, г. Москва



Результаты субвидового молекулярного генотипирования карбапенемрезистентных возбудителей методом ПЦР в реальном времени

Вид	Число штаммов, n		Тип карбапенемаз
	Отправлены в НИИ АХ	Продуцируют КП-азы	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	73	51	D (OXA-48)
		11	B (NDM)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38	13	B (VIM)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	62	38	D (OXA-23)
		24	D (OXA-24/40)

09.09.18

Больница Свт. Алексия в сотрудничестве с НИИ АХ СГМУ, 2014-2018 гг.

Факторы риска инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями

- Предшествующее применение карбапенемов
- Колонизация КП-Р бактериями (т.е. носительство)
- Высокая распространенность карбапенемрезистентных возбудителей в отделении
- Поездка в эндемичные регионы (Индийский субконтинент, Турция, Греция)

Антибактериальная терапия инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз

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

Nordmann P, et al. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med* 2012;18:263-72.

Morrill HJ et al. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Open Forum Infect Dis* 2014

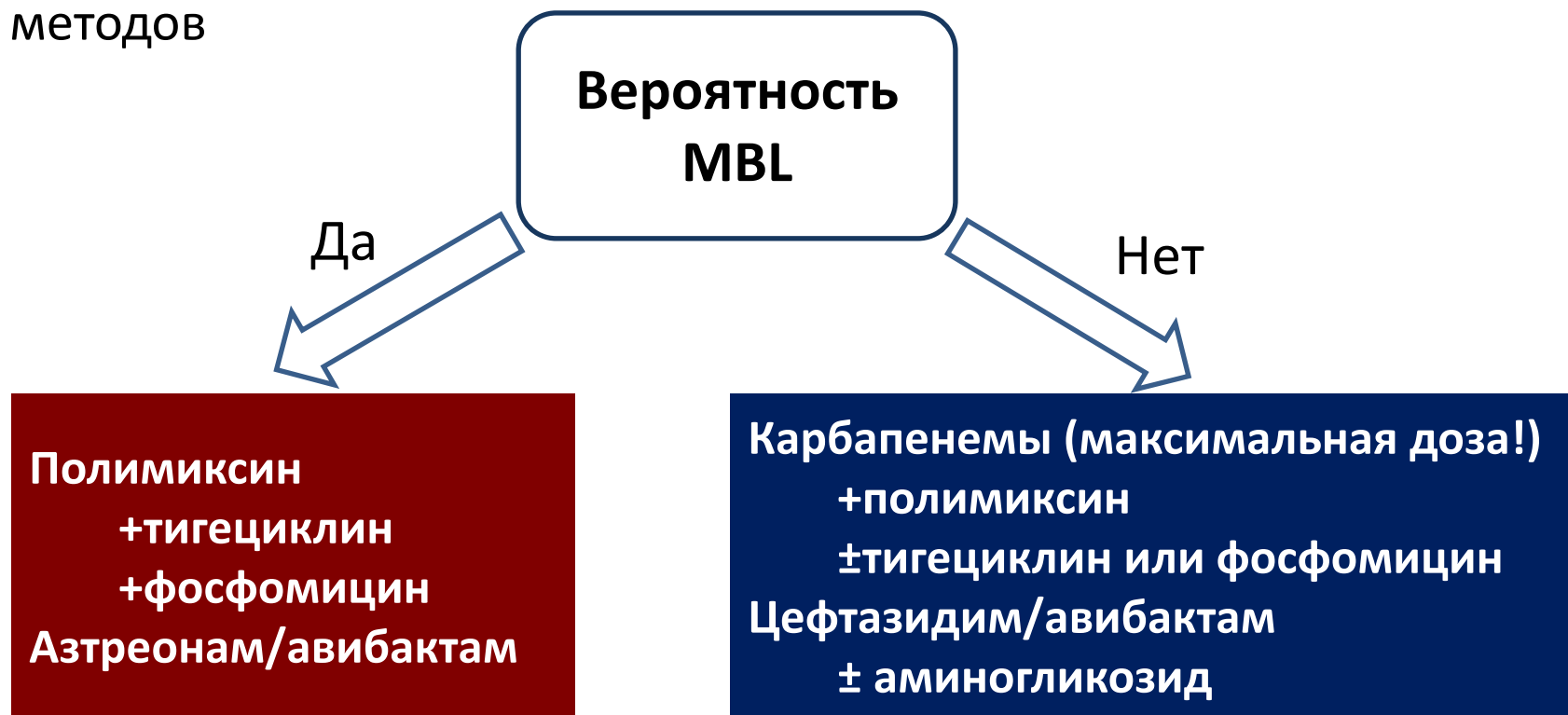
Rodriguez-Bano J. et al. Diagnosis and antimicrobial treatment on invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae.

Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(5):337.e1-337.e21.

Bassetti M. et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med* 2015: 41: 776-795

Эмпирическая терапия инфекций, предположительно вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями

- Принять во внимание: тяжесть инфекции, локализацию очага, сопутствующую патологию, данные локального микробиологического мониторинга и молекулярных экспресс-методов



Условия эффективности лечения карбапенемами инфекций, вызванных нечувствительными штаммами

- МПК ≤ 8 (4 16)
- Максимальная доза
- Продленная инфузия
- Комбинированная терапия

Режимы, включающие карбапенемы,
значительно эффективнее схем без карбапенемов

Akova M., Daikos G.L., Tzouveleki L., Carmeli Y. Clin Microbiol Infect
2012; 18: 439-448

Dubrovskaya Y, Chen TY, Scipione MR, et al. Risk factors for treatment failure of
polymyxin B monotherapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*
infections. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:5394–5397

Влияние оптимизированного по данным ТЛМ режима введения меропенема на результат лечения инфекций, вызванных продуцирующей КРС *K. pneumoniae*

Фактор	OR (95% CI)	p
Пожилой возраст	1,032 (0,969-1,1)	0,322
Charlson Comorbidity Index ≥ 4	0,158 (0,025-0,999)	0,050
Сстаб/МПК меропенема > 1	10,556 (1,612-69,122)	0,014
Сстаб/МПК меропенема > 4	12,250 (1,268-118,361)	0,030
Комбинация с 1 активным АМП	3,267 (0,334-31,914)	0,309
Комбинация с 2 активными АМП	0,952 (0,179-5,081)	0,954
Комбинация с 3 активными АМП	2,059 (0,202-20,959)	0,542

Клинические категории интерпретации результатов микробиологических исследований

Новые определения EUCAST

- **S – Susceptible, standard dosing regimen / Ч – Чувствительный при стандартном режиме дозирования:**

высокая вероятность эффективности терапии при стандартном режиме дозирования АМП

- **I – Susceptible, increased exposure (I) / У – Чувствительный при увеличенной экспозиции АМП:**

высокая вероятность эффективности терапии при увеличении экспозиции АМП путем коррекции режима дозирования или благодаря его повышенной концентрации в очаге инфекции

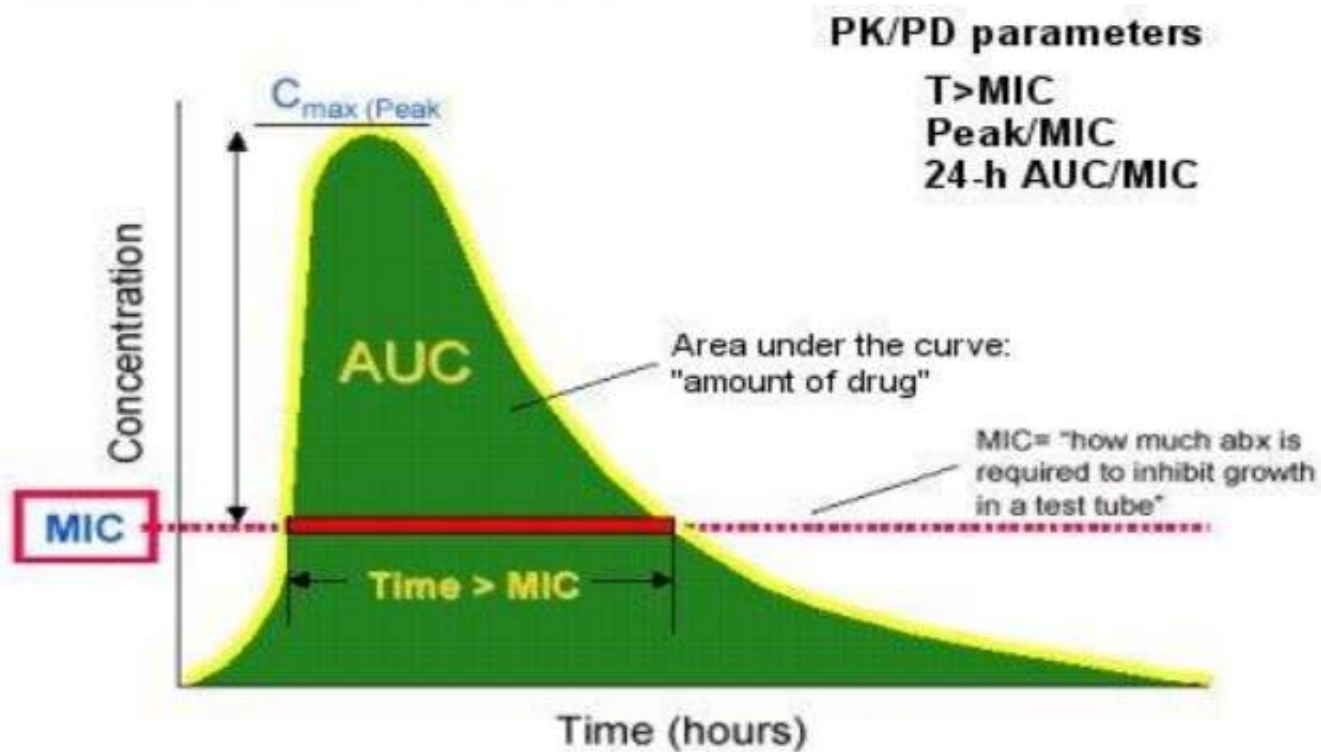
- **R – Resistant / P – Резистентный:**

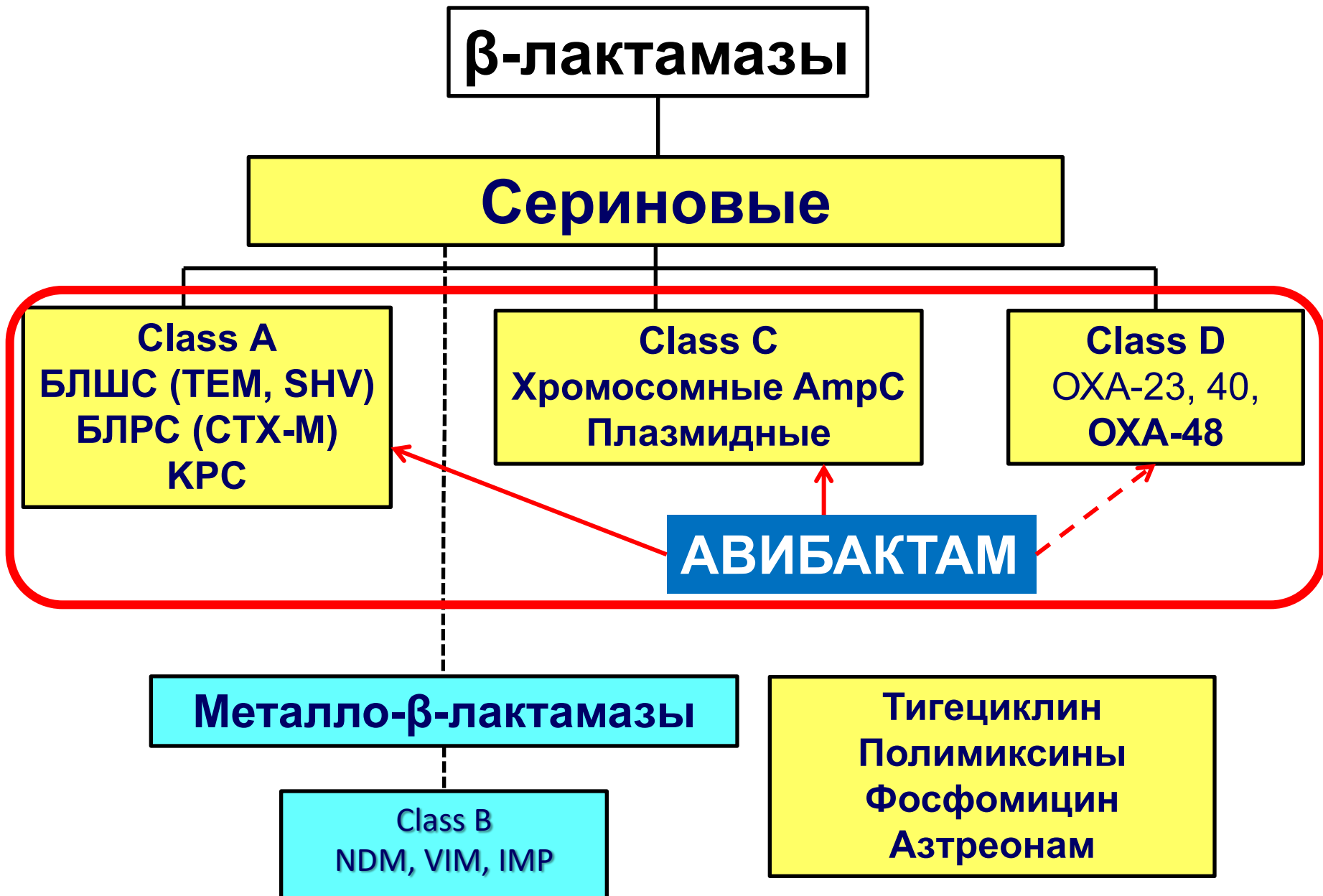
высокая вероятность терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции

NB!

Режимы АМТ сепсиса

- A. **C_{max}** – Однократный высокодозовый (аминогликозиды)
- B. **AUC/MIC** – Интермиттирующий (ФХ, гликопептиды)
- C. **T_f>МПК** – Продленные/постоянные инфузии (β -лактамы)





Цефтазидим/авибактам

Показания:

- Осложненные интраабдоминальные инфекции
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит
- Госпитальная пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких
- **Инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии**

D. Van Duin et al. Colistin vs Ceftazidime-avibactam in the Treatment of Infections due to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*

- Проспективное многоцентровое обсервационное исследование (CRACKLE – консорциум по резистентности клебсиелл и других энтеробактерий к карбапенемам) КРС!
- Декабрь 2011 – январь 2016
- 38 пациентов в качестве стартовой терапии получали цефтазидим/авибактам, 99 – колистин
- VSI – 46%, инфекции дыхательных путей – 22%
- **30-дневная летальность: 9% и 32% соответственно (абс. разница 23%, 95% CI 9-35%, p=0,0012)**

Ограничения полимиксинов

- В/в колистин – off-label в РФ
- Недостаточная пенетрация в ткани
- Необходимость применения высоких доз (9 млн в сутки!)
- Нефро- и нейротоксичность
- Риск суперинфицирования устойчивыми возбудителями (*Proteus spp.*, *Serratia*, *Providencia*, *Burkholderia*, *Morganella*, Гр(+) и большинство анаэробов ...)
- Рост резистентности возбудителей, в том числе в связи с бесконтрольным применением в животноводстве
- Риск развития устойчивости в процессе лечения

Эффективность колистина при НП

- 258 больных ОРИТ
- Инфекции, вызванные MDR Гр(-) возбудителями (в основном НП и бактериемия)
- Излечение – 79,1%
- Нефротоксичность – 10%

Доза, млн/сутки	Летальность, %
9	21,7
6	27,8
3	38,6 (p=0,0011)

Michalopoulos A., Falagas M.E. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(5): 779-788

IDSA-2016 о полимиксинах

- В некоторых ОРПТ возбудители, чувствительные только к полимиксинам, вызывают более 20% Гр-пневмоний. При таких условиях включение колистина в схемы эмпирической терапии может повысить ее адекватность.
- Неизвестно, как это может повлиять на частоту развития ОПН, устойчивость возбудителей к колистину и отдаленные результаты лечения.
- **Чрезмерно широкое применение полимиксинов чревато утратой ими нынешней позиции препаратов последнего выбора при Гр-инфекциях.**

Возможные ограничения тигециклина

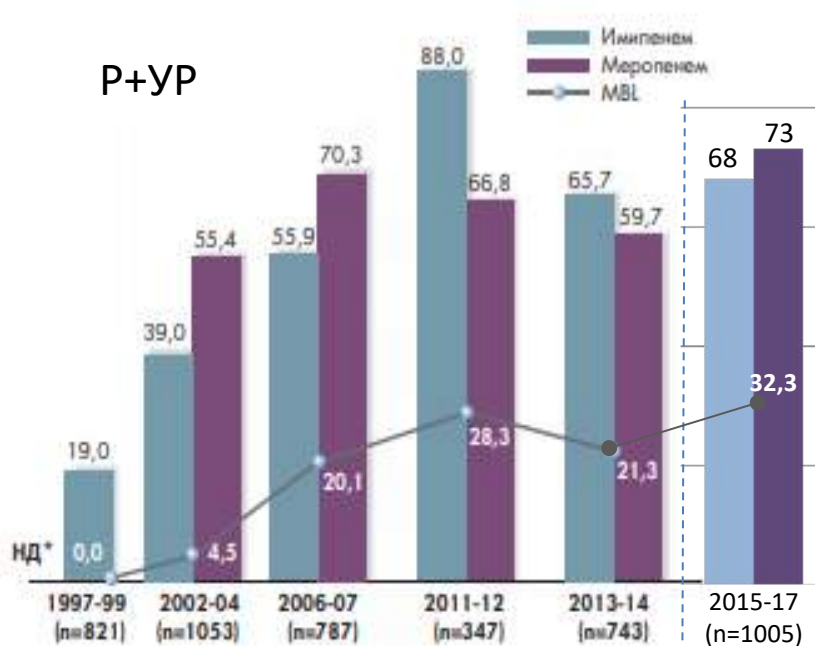
- необходимость коррекции дозы при патологии печени риск панкреатита, других НЯ со стороны ЖКТ
- недостаточная эффективность монотерапии и стандартной дозы
- официально не рекомендован при нозокомиальной пневмонии
- отсутствие активности в отношении *P. aeruginosa*, *Proteus* spp., *Providencia*, *Morganella*
- «В проспективном анализе результатов клинических исследований было отмечено некоторое увеличение общей летальности в группе пациентов, получавших тигециклин, по сравнению с группой пациентов, получавших препараты сравнения. **Поэтому тигециклин должен применяться только в случаях отсутствия альтернативной терапии**» (Инструкция по медицинскому применению ...).

Вместе с тем, весьма широкий спектр антимикробной активности, включающий полирезистентных Gr(+) возбудителей, ацинетобактерии, энтеробактерии-продуценты бета-лактамаз (в том числе MBL), высокая степень проникновения в ткани делают тигециклин препаратом выбора у ряда пациентов с тяжелыми полимикробными нозокомиальными инфекциями дыхательных путей в сочетании с инфекциями брюшной полости или мягких тканях при отсутствии терапевтической альтернативы.

Цефтолозан/тазобактам (2:1)

- Цефтолозан стабилен к действию AmpC; потенциально активен в отношении *P. aeruginosa*, устойчивых к цефтазидиму, меропенему и пиперациллину/тазобактаму за счет потери пориновых каналов и активного эффлюкса
- Цефтолозан/тазобактам – дополнительная активность в отношении продуцентов БЛРС и анаэробов (Farrell D.J. et al., 2014)
- Неактивен в отношении продуцентов карбапенемаз классов А, В и D, *A. baumannii*
- **Зарегистрирован в РФ по показаниям оИАИ и оИМП**
- Высокое проникновение в легкие → потенциальное средство при НП
- Завершено исследование III фазы «Ц/Т при НП»: в дозе 3 г каждые 8 часов не уступал препарату сравнения

Продукция карбапенемаз карбапенемрезистентными штаммами *P. aeruginosa*



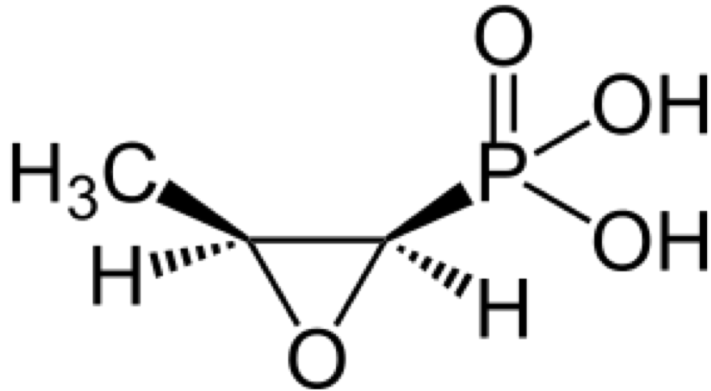
М.В.Эйдельштейн и соавт.
 Антибиотикорезистентность
 нозокомиальных штаммов *Pseudomonas
 aeruginosa* в стационарах России. Клин
 микробиол антимикроб химиотер 2017;
 19(1): с. 37-41

AMRmap

Год	Отправлены в НИИ АХ, n	Продуцируют MBL (VIM)	
		n	%
2015	10	5	50
2016	10	5	50
2017	11	2	18
2018	9	0	0

Больница Свт. Алексия
 в сотрудничестве с НИИ АХ СГМУ

Фосфомицин



- Наименьшая ММ (138 Да) → наилучшее проникновение во все ткани и жидкости, включая кости, кожу, МТ, клапаны сердца, ликвор, ГМ, легкие, желчь, абсцессы, фагоциты
- Угнетает раннюю стадию синтеза пептидогликана клеточной стенки путем связывания с пируваттрансферазой
- Бактерицидное действие
- Хорошо проникает в биопленки, нарушает их структуру, действует на м/о в составе биопленки,
- Препятствует адгезии м/о
- Активен в отношении Гр+, *P. aeruginosa* (вариабельно), энтеробактерий.
- На 95% элиминируется почками
- Только в комбинации!
- Vd увеличивается у больных в критических состояниях на 50%
- Назначают по 4-8 г х 3-4 р. (т.е. по 16-24 г в сутки) за 1 час до второго а/б, продолжительность инфузии до 6 ч
- Благоприятный профиль безопасности



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Optimizing intravenous fosfomycin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation



O. Asuphon^a, P. Montakantikul^b, J. Houngsaitong^b, P. Kiratisin^c, P. Sonthisombat^{a,*}

^aDepartment of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand

^bDepartment of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, Thailand

^cDepartment of Microbiology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

- Симуляционная модель
- Карбапенемрезистентная *P. aeruginosa*
- Пролонгированная инфузия фосфомицина (16-24 г)
+ инфузия карбапенема
- МПК90 дорипенема 6
- МПК90 фосфомицина 1024
- Фосфомицин + дорипенем: МПК90 дорипенема 2,
МПК90 фосфомицина 128

Фосфомицин

- *In vitro* активен в отношении продуцентов сериновых и металлобеталактамаз
- Есть сообщения о развитии резистентности в процессе лечения
- **Комбинация Фосфомицина с КП, пип/тазо, азтреонамом, колистином, тигециклином, ФХ и АГ и эффективна, обладает синергизмом и способна предотвратить развитие резистентности**

Michalopoulos A. et al. Clin Microbiol Infect 2010; 16(2): 184-186

Akova M., Daikos G.L., Tzouvelekis L., Carmeli Y. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 439-448

Dinh A. et al. Scand J Infect Dis 2012; 44: 182-9

Bassetti M. et al. Intensive Care Med 2015; 41: 776-795

Falagas M.E. et al. Clinical Microbiol Reviews 2016; 29: 321-347

Asuphon O. et al. Intern J Infect Dis 2016

Препараты для лечения псевдомонадных инфекций

Класс	Представители
<p data-bbox="160 554 678 772">Основа: Бета-лактамы</p> 	<p data-bbox="1203 404 1653 911">Аминогликозид или Полимиксин или Фторхинолон или Фосфомицин</p>
<p data-bbox="587 1011 1248 1093">ДЕЭСКАЛАЦИЯ!</p>	

1. Bassetti M et al. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in Gram-negative bacterial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(1):55-65; 2. Bassetti M, Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of Gram-negative bacterial infections *Curr Opin Crit Care.* 2015 ;21(5):402-11

Динамика чувствительности нозокомиальных штаммов *S. aureus* к оксациллину



Ограничения «старых» анти-MRSA препаратов

Телаванцин

10 мг/кг

1 раз в сутки

Продолжительность инфузии не менее 60 мин

Показания: осложненные инфекции кожи и
мягких тканей;
нозокомиальная пневмония (включая ИВЛ-
ассоциированную).

Телаванцин: структура и механизм действия

J.A. Karlowsy et al., CID 2015, 61(2); M.R. Leadbetter et al. J Antibiot 2004 57(5);
D.L. Higgins et al. Antimicrob Ag Chemother 2005, 49(3)



Липофильная боковая цепочка

- связь с мембраной
- быстрое бактерицидное действие
- активность в отношении VISA и бактерий в стационарной фазе

Уникальный двойной механизм действия:

ингибция поздних стадий синтеза пептидогликана

деполяризация и разрушение мембраны бактериальной клетки

Липофильная боковая цепочка

Плюс благоприятные ФК свойства:

• быстрый клиренс

• длительный T_{1/2}

Телаванцин (липогликопептид)

зарегистрирован в РФ в 2015 г.

- Двойной механизм действия (угнетение поздних стадий синтеза пептидогликана + деполяризация мембраны с потерей внутриклеточных ионов)
- МПК 50/90 для *S. aureus* и CoNS 0,03 и 0,06
- Самое быстрое начало антимикробного действия
- Выраженный бактерицидный эффект
- Бактерицидная активность в отношении *S. aureus* в стационарной фазе и VISA сохраняется
- Обладает постантибиотическим эффектом (24 ч)
- Хорошо проникает в легкие и биопленки
- Действует на внутриклеточно расположенные микроорганизмы

Телаванцин у пациентов с избыточной массой тела

- Результаты терапии у пациентов ИМТ>30 и пациентов без избытка массы тела сопоставимы – 78,8% и 76,7% соответственно
- Эффективность такая же без коррекции дозы по массе (средняя доза в исследовании 7,2 мг/кг)
- Отмечено успешное применение при ИКМТ, бактериемии, эндокардите, остеомиелите, диабетической стопе

Российские национальные рекомендации 2016 г.

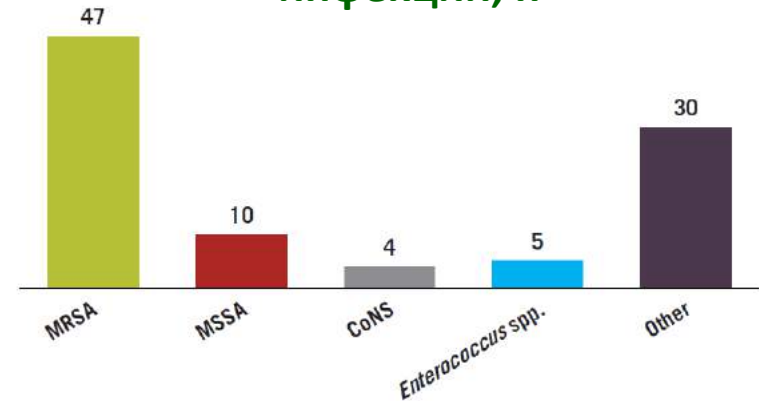
- Препаратом выбора при MRSA-НП является линезолид, который характеризуется достоверно более высокой клинической эффективностью на основании результатов рандомизированных исследований.
- Риск неуспеха при терапии ванкомицином возрастает в случае выделения MRSA со значениями МПК > 1 мкг/мл.
- Телаванцин эффективен в отношении MRSA с МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл; препарат противопоказан при ОПН (КК < 50 мл/мин)

с. 111 (примечание к таблице 13)

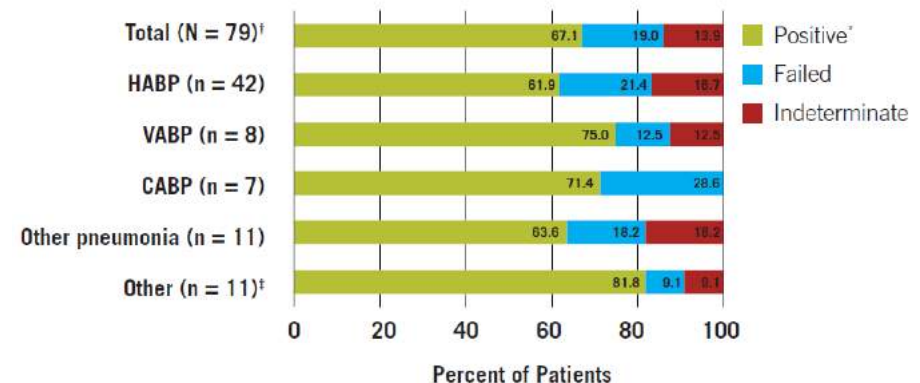
Телаванцин в терапии инфекций нижних дыхательных путей: реальная практика

- 01.01.15-24.10.17
- 45 центров в США
- Инфекции н.д.п. отмечены у 90 из 1063 пациентов, получавших телаванцин
- Средняя доза 8,7 мг/кг
- Средняя продолжительность лечения 8 дней
- Лишь у 20% пациентов телаванцин был назначен в качестве средства 1-й линии
- У 8 пациентов отмечено ухудшение функции почек, что потребовало отмены лечения в 5 случаях

Микробиологическая структура инфекций, n



Результаты лечения, %

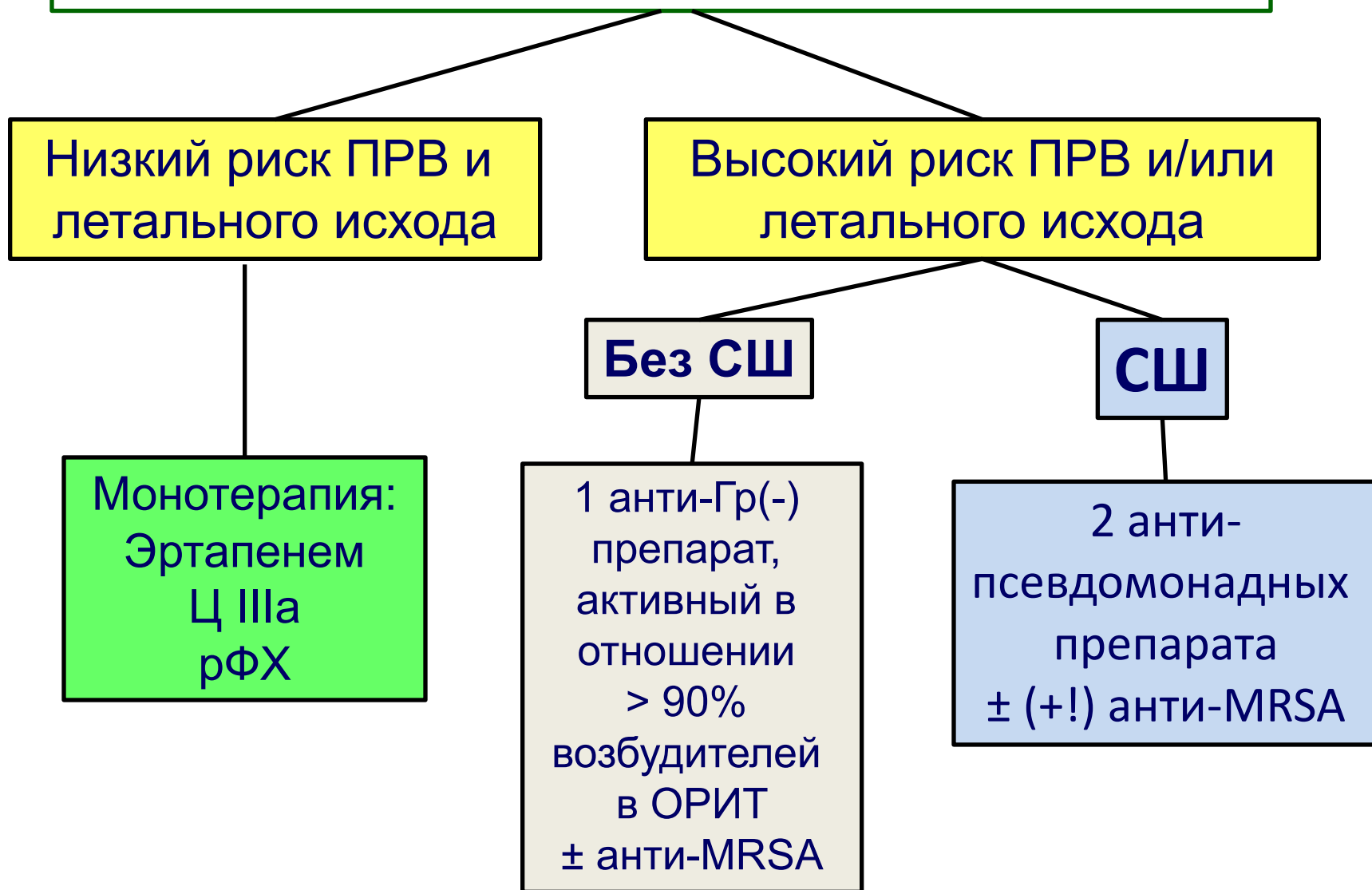


Изменение КК у пациентов, получавших телаванцин более 21 дня

КК после завершения лечения, мл/мин	КК до начала лечения, мл/мин				ВСЕГО
	<30	30–<50	50–<80	≥80	
<30	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	4 (3.0)
30–<50	0	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	7 (5.2)
50–<80	0	3 (2.2)	14 (10.4)	27 (20.1)	44 (32.8)
≥80	0	0	6 (4.5)	73 (54.5)	79 (59.0)
ИТОГО	1 (0.7)	8 (6.0)	24 (17.9)	101 (75.4)	134 (100.0)

A. Hassoun et al. Evaluation of Renal Function Changes in Patients with Prolonged Telavancin Therapy (>21 days): Results from the Telavancin Observational Use Registry (TOUR™) Presented at IDWeek 2018™, San Francisco, CA, October 3–7, 2018

Оценка риска ПРВ и летального исхода



Пути оптимизации антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии

1. Оценка факторов риска устойчивости возбудителей
2. Следование клиническим рекомендациям
3. Планирование эмпирической АМТ на основании данных локального микробиологического мониторинга
4. Внедрение экспресс-методов микробиологической диагностики
5. Детекция носительства полирезистентных возбудителей (особенно КР-Р!)
6. Учет ФК/ФД
7. Внедрение терапевтического лекарственного мониторинга
8. Использование рациональных комбинаций
9. Своевременное начало и прекращение АМТ
10. Применение качественных препаратов



Нет НП!

