

XX Российская конференция
«Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии»
Москва, 16-17 ноября 2018 г.

Симпозиум № 5. Значение и место ингибитор-защищенных
бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций

**Сравнительная характеристика и современное
позиционирование ингибиторозащищенных
бета-лактамов в клинике**

М.П.Суворова

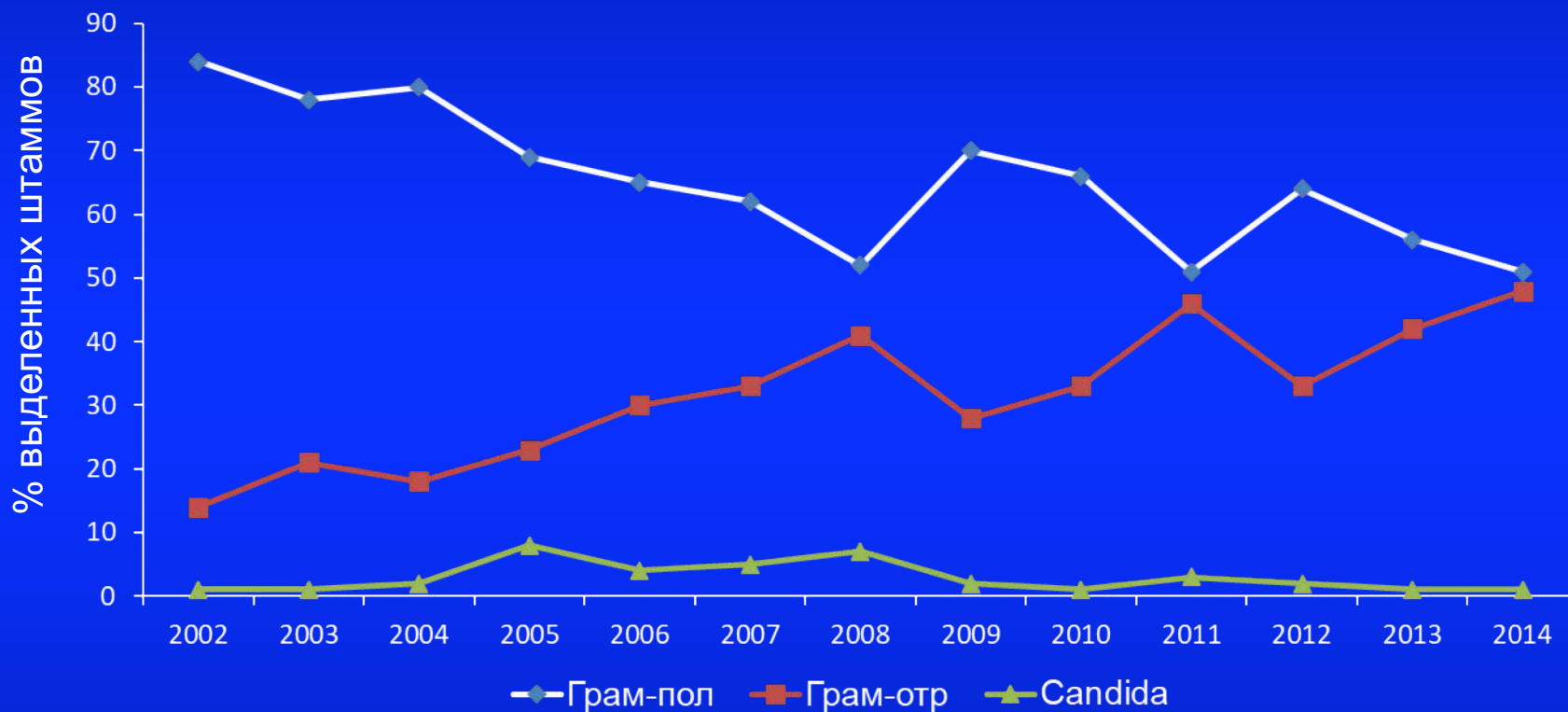
К.М.Н.

Сеченовский Университет

Особенности антибиотикорезистентности в XXI веке

- В структуре нозокомиальных инфекций стали доминировать полирезистентные штаммы грамотрицательных бактерий
- Полирезистентные нозокомиальные штаммы вышли за пределы ОРИТ
- Полирезистентные микроорганизмы стали определяться во внебольничной среде и у пациентов, госпитализированных с внебольничными инфекциями
- Снижение клинической эффективности антибиотиков при лечении инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями

Микроорганизмы, выделенные из крови в ОРИТ скорпомощного стационара Москвы



Suvorova M, Protsenko D, et al. Analysis of bacteremia during 12-year period in ICU of emergency hospital of Moscow. ECCMID 2015, P0042

Локализация и этиология НИ в ЛПУ РФ: исследование ЭРГИНИ

Распространенность НИ в стационарах России в среднем 7,61%,
распространенность в ОРИТ – 26,3%

Локализация

Нижние ДП	42.4%
МВП	19.0%
КиМТ	13.4%
Брюшная полость	11.4%
Ангиогенные	4.8%
Кости и суставы	3.1%
Верхние ДП	2.8%
ЦНС	2.1%
Кишечник (<i>C.difficile</i>)	1.0%

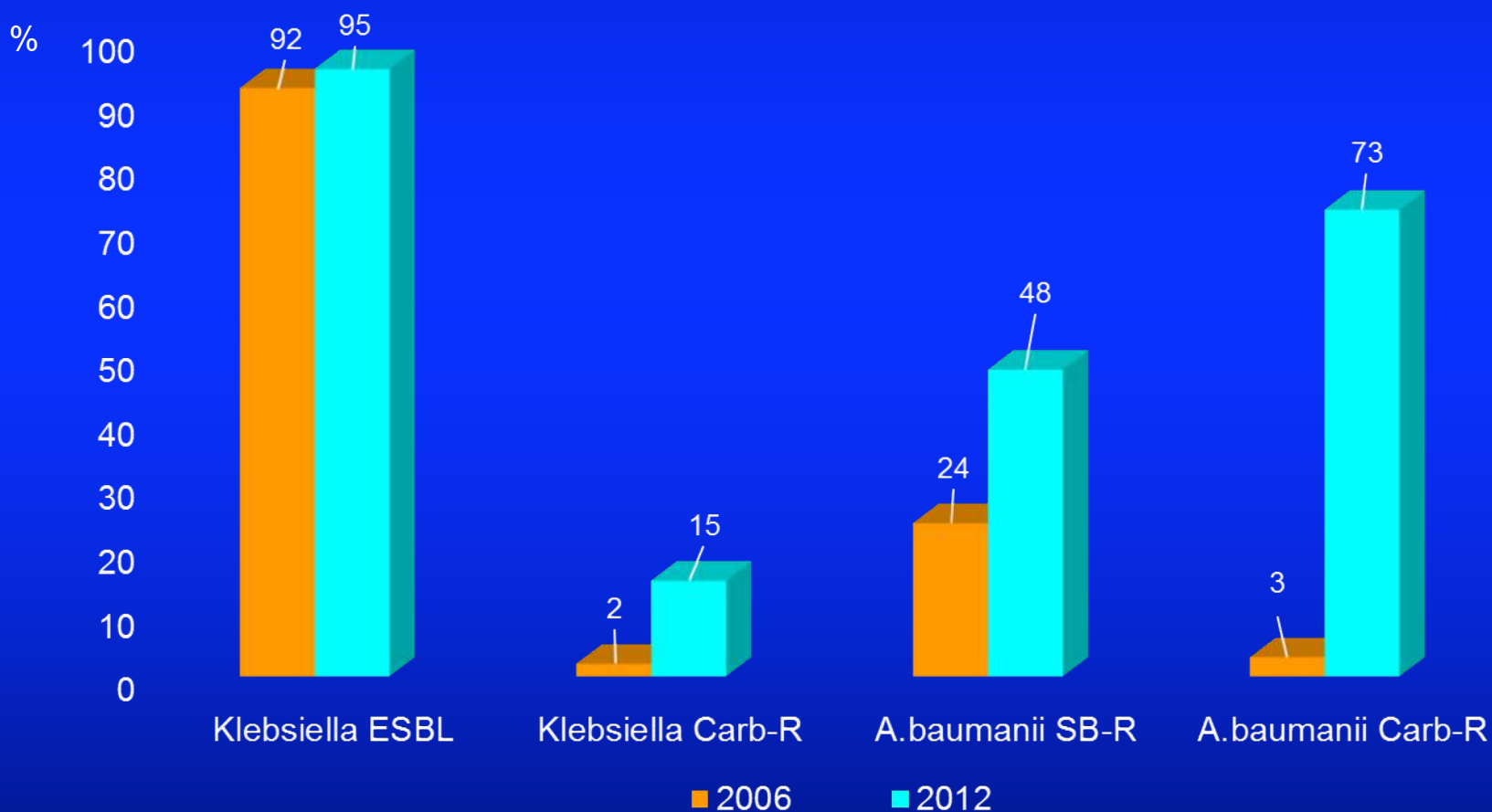
Возбудители

<i>Klebsiella spp.</i>	19.6%
<i>Escherichia coli</i>	12.2%
<i>Staphylococcus aureus</i>	11.3%
<i>Acinetobacter spp.</i>	10.9%
<i>Enterococcus faecalis</i>	7.4%
<i>P.aeruginosa</i>	7.1%
<i>Staphylococci CN</i>	5.1%
<i>Candida spp.</i>	8.4%

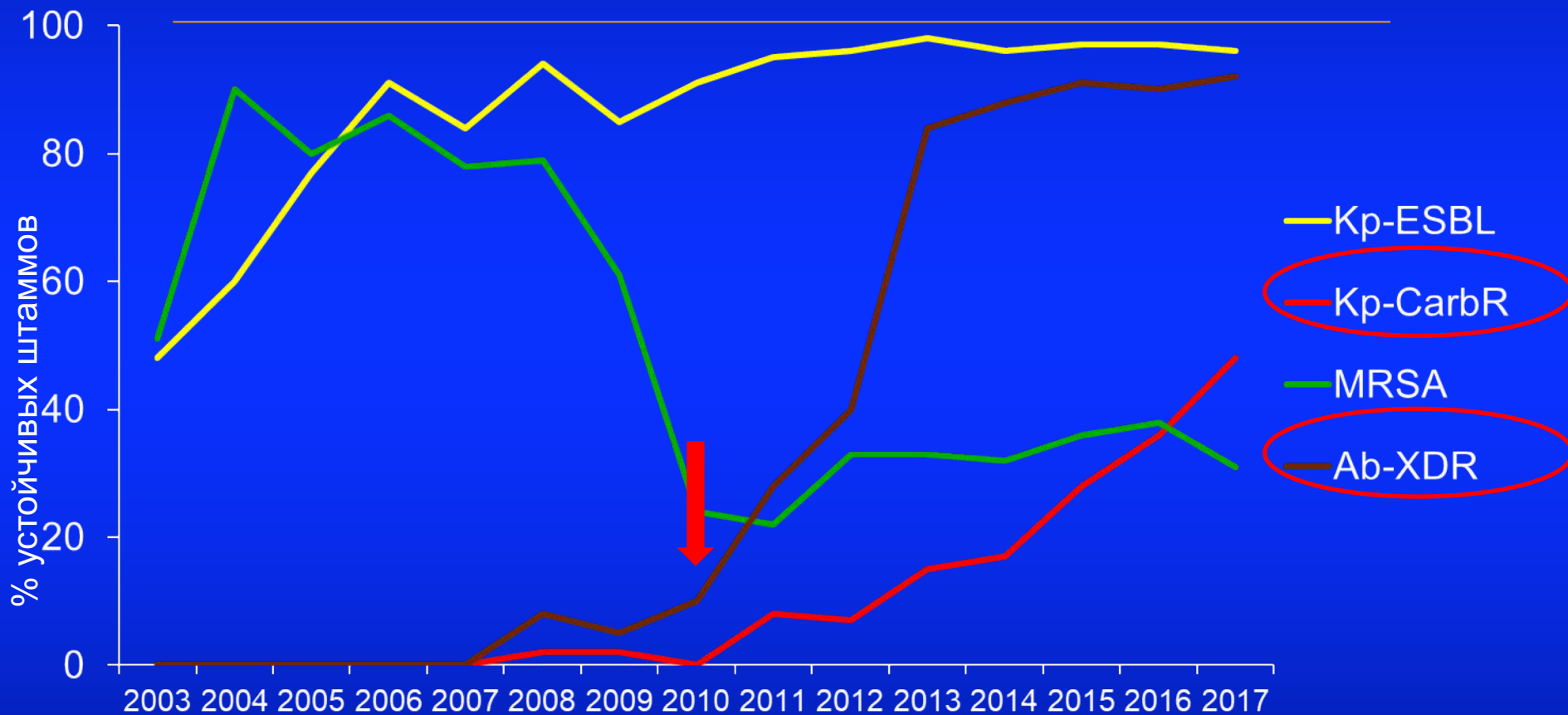
ЭРГИНИ: Устойчивость возбудителей НИ к антибиотикам (%)



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



Ситуация с антибиотикорезистентностью в ОРИТ: Гемокультуры в ГКБ имени Юдина (№7) Москвы в 2003-2017 г.г. Общеввропейские тенденции



Kp – *Klebsiella pneumoniae*

Ab – *Acinetobacter baumannii*

XDR – R к имипенему, сульбактаму, ЦС, ФХ, АГ

Яковлев С.В., Суворова М.П., 2018, в печати

Основные механизмы устойчивости микробов к антибиотикам

- **Ферментативная инактивация** антибиотика
 - Бета-лактамазы
 - Аминогликозид-модифицирующие ферменты
- **Модификация мишени действия** антибиотика
 - Пенициллинсвязывающие белки (ПСБ)
 - Устойчивость стафилококков к оксациллину
 - Устойчивость пневмококков к пенициллину
 - Рибосомы: макролиды, линезолид, тетрациклины
- **Нарушение проницаемости** внешних структур микробной клетки – утрата поринового канала
 - Устойчивость *P.aeruginosa* к имипенему
- **Активное выведение** антибиотика из микробной клетки (эффлюксные помпы)
 - Устойчивость *P.aeruginosa* к меропенему

Бета-лактамазы – основной механизм устойчивости к бета-лактамным антибиотикам

Бактерии, продуцирующие бета-лактамазы (БЛ)

- **Постоянная продукция БЛ** класса В (металлоэнзимы) – природная устойчивость к бета-лактамам
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
- **БЛ – доминирующий механизм устойчивости** к бета-лактамам
 - *E.coli* и др. энтеробактерии
 - *S.aureus* и *Staphylococci* CN
 - *H.influenzae*, *M.catarrhalis*
 - *Acinetobacter baumannii*
 - *Bacteroides* spp.
- **БЛ – возможный, но не основной механизм устойчивости**
 - *Enterococcus* spp.
 - *P.aeruginosa*

Продукция бета-лактамаз не описана

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus* spp.

Характеристика бета-лактамаз

- Химическая структура активного центра
 - Сериновые или металло-энзимы
- Локализация
 - Плазмидная или хромосомная
- Субстратный профиль
 - Гидролиз различных антибиотиков
- Чувствительность к ингибиторам бета-лактамаз

Классификация бета-лактамаз

Сериновые бета-лактамазы

- | | | |
|-----------|--|--|
| • Класс А | пенициллиназы
бета-лактамазы широкого спектра
БЛРС | <u>Ферменты</u>
PC1 <i>S.aureus</i>
TEM-1,2, SHV-1
TEM- 3-26;
SHV- 2-6; CTX-M
KPC |
| • Класс С | Цефалоспорины | AmpC |
| • Класс D | Оксациллиназы | OXA-48 <i>K.pneu</i>
OXA-23, 40 <i>A.bau</i> |

Металло-бета-лактамазы

- Класс В Все бета-лактамы, кроме азтреонама NDM-1, VIM

Ингибиторы бета-лактамаз

Бета-лактамной структуры

Клавулановая кислота

Сульбактам

Тазобактам

Не бета-лактамной структуры

Авибактам

Релебактам

Спектр активности ингибиторов бета-лактамаз

Бета-лактамазы



Ингибиторозащитные бета-лактамы

- Полусинтетические пенициллины узкого спектра
 - Амоксициллин/клавуланат
 - Ампициллин/сульбактам
- Полусинтетические пенициллины широкого спектра
 - Пиперациллин/тазобактам
- Цефалоспорины широкого спектра
 - Цефотаксим/сульбактам
 - Цефтриаксон/сульбактам
- Цефалоспорины широкого спектра с антисинегнойной активностью
 - Цефоперазон/сульбактам
 - Цефепим/сульбактам
- Новые ингибиторы бета-лактамаз
 - Цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам, азтреонам/авибактам, имипенем/релебактам

Клинико-микробиологические свойства ингибиторов бета-лактамаз

- Ингибиторы бета-лактамаз, имея бета-лактамную структуру, не обладают собственной клинически значимой антимикробной активностью
 - Исключение: сульбактам – природная активность против *Acinetobacter baumannii*
- Спектр природной активности ингибиторозащищенных препаратов определяется природным спектром основного антибиотика
- Все ранние ингибиторозащищенные бета-лактамы обладают высокой антианаэробной активностью

Спектр природной активности ингибиторозащищенных бета-лактамов

ИЗ бета-лактамы Микроорганизмы	Амоксициллин/КК	Тикарциллин/КК	Ампициллин/СВ	Цефотаксим/СВ	Цефоперазон/СВ	Пиперациллин/ТБ	Цефепим/СВ
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	++	+	++	++	0	+	++
<i>Staphylococcus aureus</i> – MSSA	++	+	++	+	0	+	++
<i>Enterococcus faecalis</i>	++	0	++	0	0	+	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	++	++	+	++
<i>Escherichia coli</i>	++	++	++	++	++	++	++
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+/-	+	+/-	++	++	++	++
Другие Enterobacterialis	0	+/-	0	++	++	++	++
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	++	++	++	0	++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	+/-	0	0	+	++	++

++ Высокая активность; + Умеренная активность; +/- Некоторые бактерии устойчивы;
0 Крайне слабая активность или природная устойчивость

Позиционирование ингибиторозащищенных бета-лактамов

Ингибиторозащищенные

Аминопенициллины

Цеф III

Антисинегнойные Пен/Цеф

АМО/КК

АМП/СБ

Цефот/СБ

ПИП/ТАЗО, Цефопер/СБ

Цефрт/СБ

Цефепим/СБ

Внебольничные инф.

Внеб/НИ

Нозокомиальные инфекции

НДП

ИАИ

ВДП

МТ

МВП

КиМТ

КиМТ

Лимитирующие факторы

Слабая активность
против Грам(-)

нет активности
против НФГОБ

Слабая активность
против Грам(+) – кроме
цефепим/СБ

Ингибиторозащищенные аминопенициллины

Амоксициллин/клавуланат

Антибиотик 1-й линии при внебольничных респираторных инфекций, в т.ч. осложненных

Устойчивость *S.pneumoniae* и *H.influenzae* в РФ < 10%

Лимитирующий фактор: диарея

Ампициллин/сульбактам

Доказанная эффективность и основная область применения – внебольничные инфекции брюшной полости, малого таза, КиМТ

Высокая эффективность при НИ, вызванных *Acinetobacter* spp.
[Chu H, Braz J Inf Dis 2013;17:389-94]

Данные по эффективности против БЛРС противоречивы:

- ✓ эффективны при инфекциях МВП
- ✓ малоэффективны при тканевых инфекциях и сепсисе

Цефотаксим/сульбактам

- По сравнению с ИЗ аминопеницилинами:
 - Более высокая активность против *E.coli* и других энтеробактерий
 - Сходная активность против пневмококков, стрептококков
 - Нет активности против энтерококков
- По сравнению с ИЗ антисинегнойными бета-лактамами (ПИП/ТАЗО, Цефоп/СБ):
 - Значительно более высокая природная активность против Грам(+)
 - Сходная активность против *E.coli* и других энтеробактерий
 - Нет активности против *P.aeruginosa*

Цефепим/сульбактам vs. Цефоперазон/сульбактам

- Более высокая природная активность против:
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - Грамположительных бактерий:
 - *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *Streptococcus* spp.
- Большая стабильность к БЛРС и др. бета-лактамазам



Активность антибиотиков против грамотрицательных бактерий (МПК₅₀, мкг/мл)

Антибиотик	E.coli	K.pneu – ESBL	P.aeruginosa	A.baumannii – Imi - S	A.Baumannii – Imi - R
Ампициллин/сульбактам	16	128	>128	4	4
Имипенем	0,12	0,12	2	0,25	16
Цефепим	0.03	8	2	8	32
Цефепим/сульбактам	0,03	8	2	1	2
Цефотаксим	0,06	32	32	32	>128
Цефотаксим/сульбактам	0,06	8	16	2	2

Wang F-D, e.a. Intern J Antimicrob Ag 2004;23:590-5

Позиционирование ингибиторозащищенных бета-лактамов широкого спектра

Цефотаксим/сульбактам

Внебольничные инфекции с риском полирезистентных возбудителей (ИАИ, ИМВП)

Нозокомиальные инфекции – ранние, без риска *P.aeruginosa*

Цефепим/сульбактам

Нозокомиальные инфекции – поздние, с риском *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*

Инфекции, вызванные БЛРС продуцентами:
замена карбапенемов – уменьшение карбапенемового прессинга
и риска карбапенемаз

Программа SKAT: Стратификация пациентов по риску антибиотикорезистентности и инвазивного кандидоза

Типы пациентов для выбора эмпирической терапии

- **Тип I**
 - Внебольничные инфекции без риска ПРВ
- **Тип II**
 - Внебольничные инфекции с риском ПРВ (БЛРС)
- **Тип III**
 - IIIa: НИ ранние, вне ОРИТ, без предшествующих АБП – риск БЛРС
 - IIIb: НИ поздние, в ОРИТ, предшествующие АБП – риск БЛРС + MRSA, Carb-R, НФГОб
- **Тип IV**
 - НИ с риском инвазивного кандидоза



СКАТ: выбор АБП по типу пациентов – позиционирование ИЗ бета-лактамов

Тип I: Внебольничные инфекции без риска полирезистентных возбудителей (БЛРС)

Ампициллин/сульбактам

Амоксициллин/клавуланат

Цефотаксим

Тип IIIa: НИ ранние, вне ОРИТ, без предшествующих АБП – риск БЛРС

Цефотаксим/сульбактам

Цефепим/сульбактам

Эртапенем

Тигециклин

Тип II: Внебольничные инфекции с риском полирезистентных возбудителей (БЛРС)

Цефотаксим/сульбактам

Эртапенем

Тип IIIb: НИ поздние, в ОРИТ, предшествующие АБП – риск БЛРС + **MRSA, НФГ ОБ, ± Carb-R**

Цефепим/сульбактам

Карбапенем II группы

Цефтазидим/авибактам

(все +/-

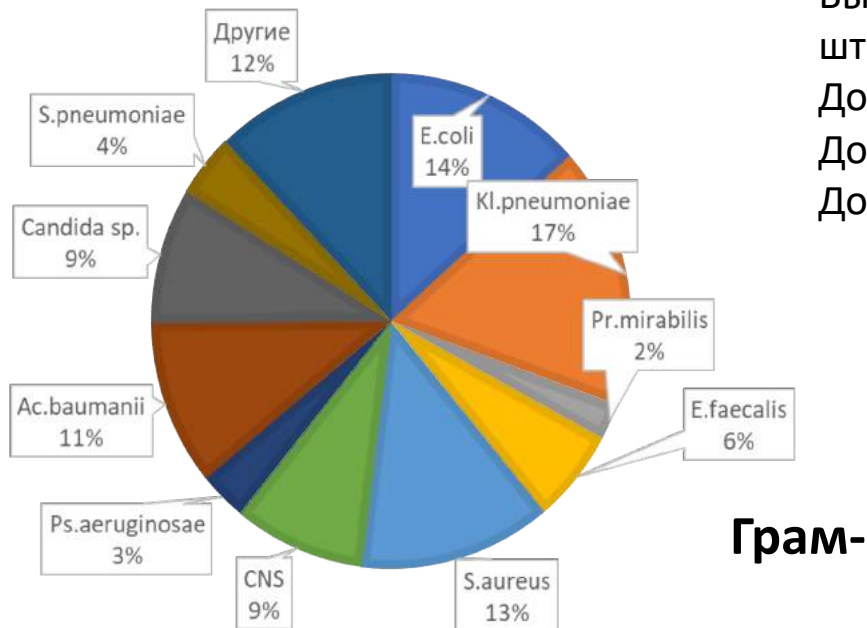
тигециклин/колистин/линезолид)

Программа СКАТ представляет методологию выбора назначения антибиотика согласно стратификации по риску резистентности (идеология)

Но конкретные рекомендации при разработке программ эмпирической антибактериальной терапии должны строиться с учетом локального микробиологического мониторинга

Микробиологический паспорт ОРИТ в III кв.2018 г.

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ



Выполнено 907 исследований. Выделено 554 штаммов м/о

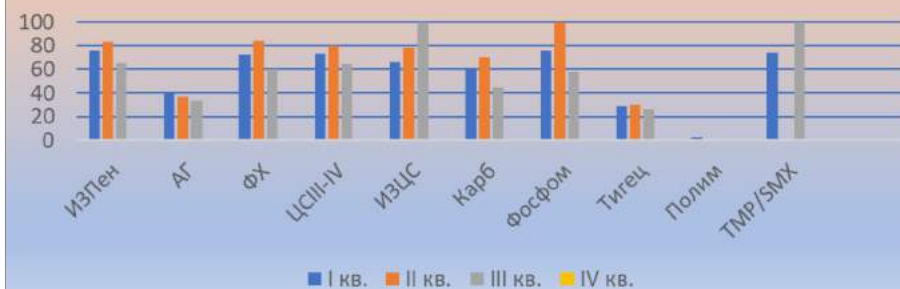
Доля Грам- палочек - 48% (266/554)

Доля Грам+ кокков - 43,1% (239/554)

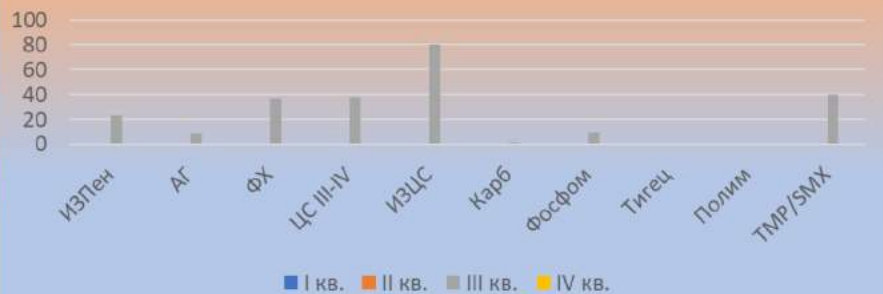
Доля грибов Candida –8,9%(49/554)

Грамм-

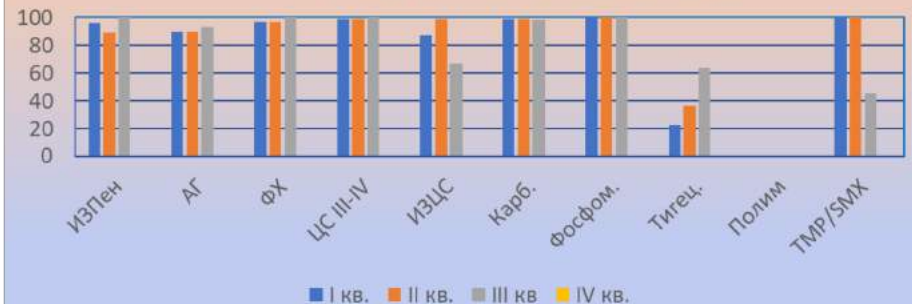
Резистентность Kl.pneumoniae



Резистентность E.coli

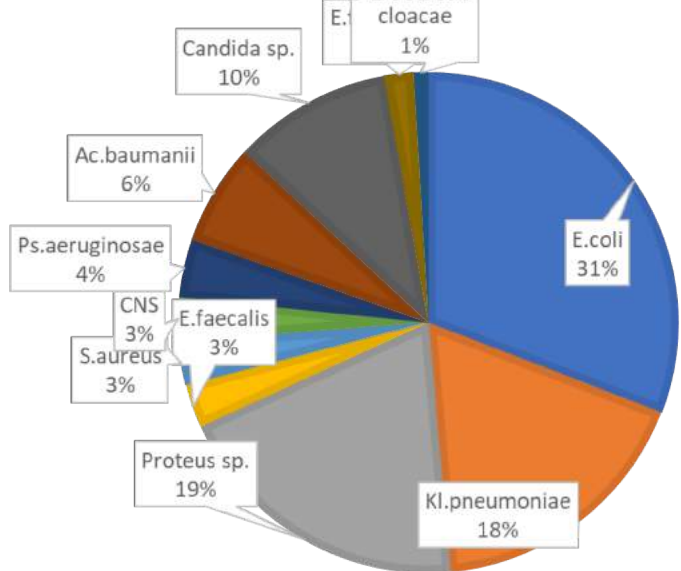


Резистентность Ac.baumannii



МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ ОТДЕЛЕНИЯ общего профиля В III кв. 2018 г.

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ



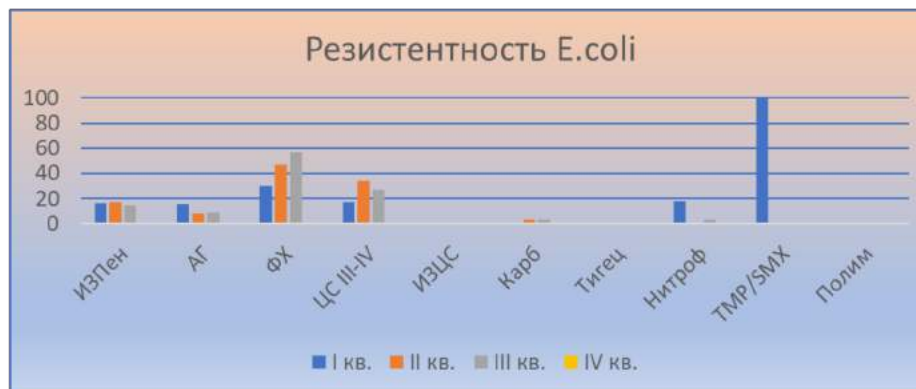
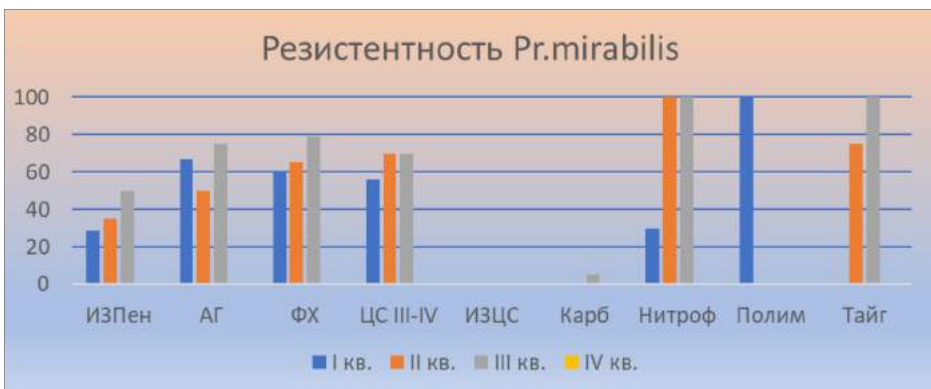
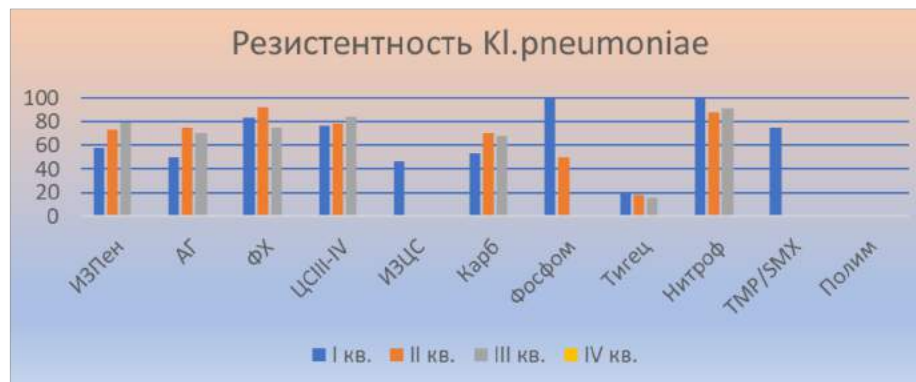
Грам-

Проведено исследований 175. Выделено 107 штаммов м/о

Доля Грам- палочек - 79,4% (85/107)

Доля Грам+ кокков - 10,3% (11/107)

Доля грибов Candida –10,3%(11/107)



Микробиолог	+
Клинический фармаколог	+
Эпидемиолог	+
Администрация	V