

XVIII Российская конференция с международным участием
«Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии»
Симпозиум №1: Новая веха в истории оксазолидинонов

Оптимизация использования антибиотиков для лечения грамположительных инфекций: фокус на оксазолидиноны

Яковлев С.В.

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Инфекции в стационаре с доминирующей Грам(+) этиологией

Инфекции кожи и МТ (ВИ,НИ)

S.aureus, Streptococci, Clostridia

ИОХВ

S.aureus, Streptococci

Ангиогенные, вкл. КА

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*

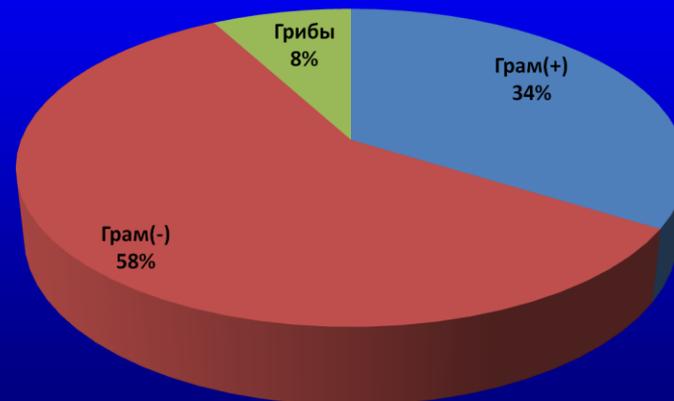
Локализация и этиология НИ в ОРИТ: исследование ЭРГИНИ

Локализация

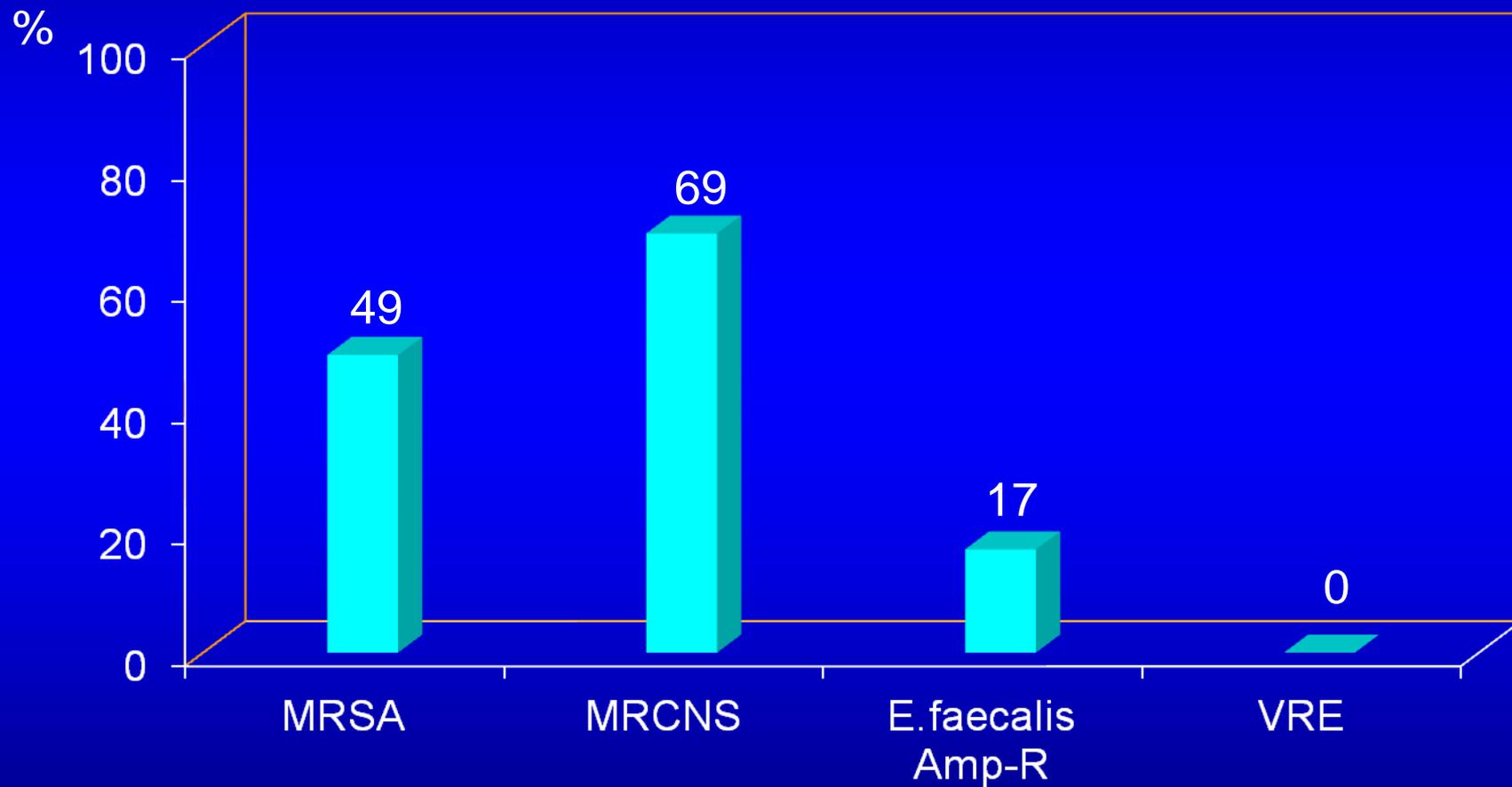
Нижние ДП	42.4%
МВП	19.0%
КиМТ	13.4%
Брюшная полость	11.4%
Ангиогенные	4.8%
Кости и суставы	3.1%
Верхние ДП	2.8%
ЦНС	2.1%
Кишечник (<i>C.difficile</i>)	1.0%

Возбудители

<i>Klebsiella</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%



ЭРГИНИ: Устойчивость Грам(+) возбудителей к антибиотикам (%)



Ежегодная смертность от инфекций в США

Инфекции	Кол-во умерших	Годы
MRSA	19000*	2005
СПИД	15798	2004
Туберкулез	662	2004
Вирусный гепатит	5793	2002
ТОРС	0	все
Птичий грипп	0	все

Boucher HV & Corey GR. CID 2008;46:S344-9

* В стационарах

Факторы риска летальности при стафилококковых инфекциях

- Неадекватная терапия/отсроченная >24 ч адекватная терапия
- MRSA
- Пневмония или бактериемия
- Шок
- Не санированный первичный локус инфекции
- Продолжительность лечения менее 14 дней

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
- Неадекватное дозирование и длительность терапии – осложнения и рецидивы инфекции
- Формирование биопленок на имплантах

Патогенез и клиническое течение инфекций *S.aureus*

Первичный локус

В/с катетеры
Импланты
Венозные тромбы
Кожа и МТ
- инфекции
- раны
- ожоги
- пролежни
- пирсинг
- укусы
Клапаны сердца
Легкие
В/в инъекции

Бактериемия



Вторичный локус

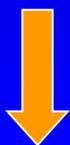
Клапаны сердца
Легкие
Кости/суставы
Позвоночник
- эпидур. пр-во
- м/позв. диски
Селезенка
Почки
Печень
Кожа и МТ
ЦНС

Предикторы осложненной стафилококковой бактериемии

<u>Факторы риска</u>	<u>Относительный риск</u>
Внебольничная бактериемия	3.08
Кожная сыпь	1.80
(+) Гемокультура через 48-96 ч после начала АБТ	4.94
Лихорадка > 72 часов	2.00

Тактика ведения больных с первичной или вторичной *S.aureus* бактериемией

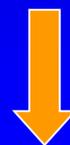
Положительная гемокультура *S.aureus* (однократно!)



Немедленная
АБТ,
мин. 14 дней



Повторные
исследования
гемокультуры
через 2-3 дня



Обследование для
уточнения первичного
локуса и метастатичес-
ких очагов

Решение вопроса об удалении в/с катетеров

При повторной положительной гемокультуре на фоне АБТ – обследование для исключения ИЭ !!!

Длительность терапии инфекций, вызванных *S.aureus*

- Местная инфекция без ССВР 2-5 дней
- Системная инфекция без бактериемии и вторичных очагов 10-14 дней
- Бактериемия неосложненная 14-21 дней
 - Первичный очаг санирован
 - Удален в/с катетер
 - Отсутствуют импланты, протезы
 - ИЭ исключен
 - Нормализация T° и (-) гемокультура в течение 72 ч
 - Не выявлены метастатические очаги
- Бактериемия + вторичный очаг 28 дней

Стафилококковые инфекции

S.aureus, S.epidermidis, CNS



Чувствительность к метициллину (оксациллину)



MSSA, MSSE



MRSA, MRSE, MRCNS

Стафилококковые инфекции (длительность АБТ при бактериемии 21-28 дней)

Staphylococcus aureus

Чувств. к оксациллину

MSSA



Оксациллин

Цефазолин

Клиндамицин

Оксазолидиноны

Эффективность м.б.ниже:

Цеф III пок., ванкомицин,

Ципрофлоксацин, АМО/КК

Устойч. к оксациллину

MRSA



Ванкомицин

Линезолид

Тедизолид

Даптомицин

Цефтаролин

Телаванцин

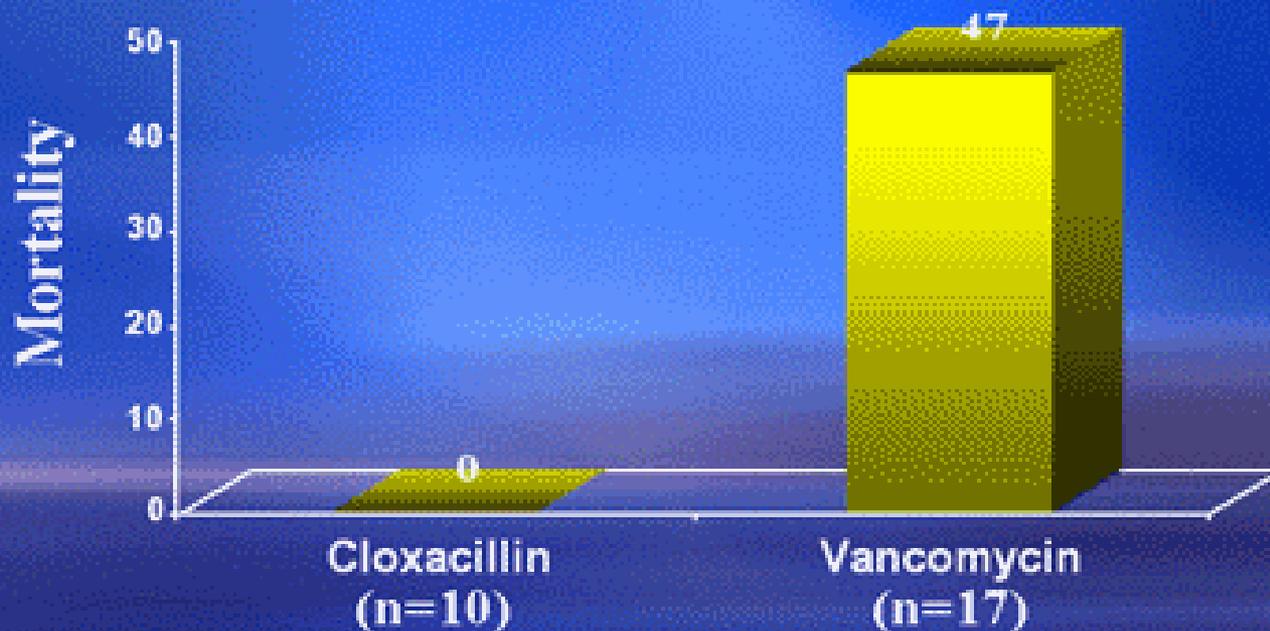
Терапия MSSA бактериемии («S» оксациллин = «S» все бета-лактамы)

Антибиотик	OR смерти (95% ДИ)	P
Оксациллин/Цефазолин	Референсный	
Цефуроксим	1,98 (0,98-4,01)	0,058
Цефтриаксон/Цефотаксим	2,24 (1,23-4,08)	0,008
Бета-лактамы + ингибитор	2,68 (1,23-5,85)	0,013

Paul M., et al., CMI, 2010

При стафилококковых инфекциях ванкомицин – субоптимальный препарат

Ванкомицин при лечении стафилококковой (MSSA) пневмонии с бактериемией



Gonzalez, *Clin Infect Dis*, 1999

MRSA

M **M**ethicillin

R **R**esistant

S **S**taphylococcus

A **A**ureus

Устойчивость к метициллину

= устойчивость к оксациллину

= устойчивость ко всем бета-лактамам (кр. цефтаролина)

= устойчивость к большинству классов антибиотиков

(кроме гликолипептидов, оксазолидинонов, тетрациклинов)

Стафилококковые инфекции (длительность АБТ при бактериемии 21-28 дней)

Staphylococcus aureus

Чувств. к оксациллину

MSSA



Оксациллин

Цефазолин

Клиндамицин

Оксазолидиноны

Эффективность м.б.ниже:

Цеф III пок., ванкомицин,

Ципрофлоксацин, АМО/КК

Устойч. к оксациллину

MRSA



Ванкомицин

Линезолид

Тедизолид

Даптомицин

Цефтаролин

Телаванцин

Проблемы ванкомицина

Фармакокинетика

Антимикробная активность

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

Рекомендации по дозированию ванкомицина

- Для достижения целевого фармакодинамического параметра $AUC_{24}/MIC \geq 400$ при инфекциях, вызванных стафилококками с $МПК \leq 1.0$ мкг/мл, конечная концентрация должна быть на уровне 15.0 – 20.0 мкг/мл.
- Рекомендуется 25.0 – 30.0 мг/кг, затем 15.0 – 20.0 мг/кг каждые 8 – 12 ч. При разовых дозах более 1.0 г длительность инфузии необходимо увеличивать до 1.5 – 2.0 ч.
- В отношении штаммов с $МПК = 2.0$ мкг/мл рекомендуются альтернативные режимы дозирования или другие антибиотики.

Consensus ASHSP & IDSA, Clin Infect Dis 2009; 49:325-7
IDSA Guidelines on MRSA, Clin Infect Dis 2011;52:1-38

Антимикробные свойства анти-Грам(+) антибиотиков

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

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

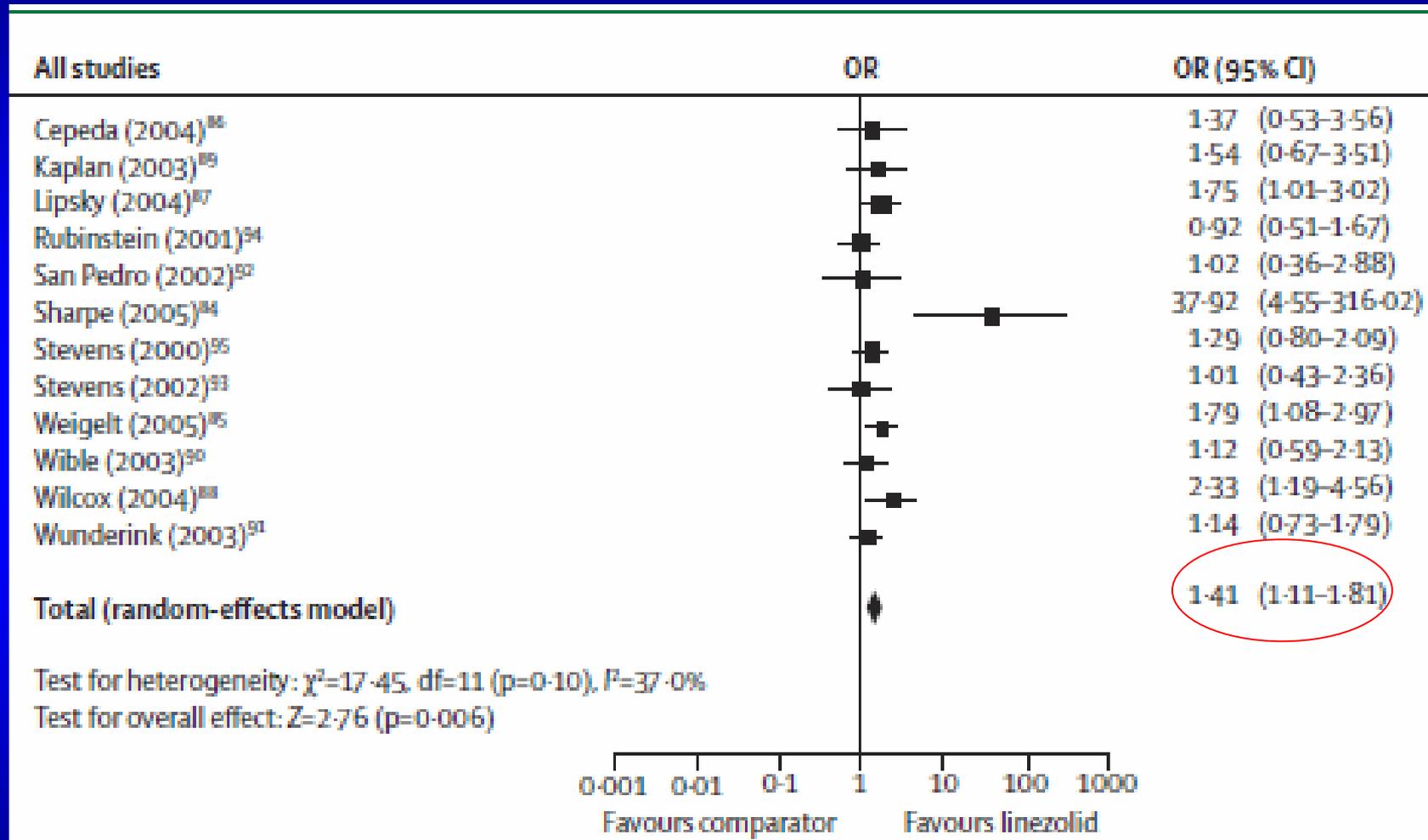
Локализация инфекции – первичный очаг

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

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

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



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
 - Более частое развитие ЖК НЛР
 - Периферическая нейропатия
 - Миелосупрессия при применении > 2 нед (тромбоцитопения)
- Лекарственные взаимодействия в ОРИТ - ингибитор MAO: гипертензия, тахикардия, ишемия миокарда; серотониновый синдром: возбуждение, галлюцинации, судороги, гипертермия, диарея
 - адреналин, допамин, добутамин, псевдоэфедрин, ингибиторы ОЗС

Эволюция оксазолидинонов: Тедизолид

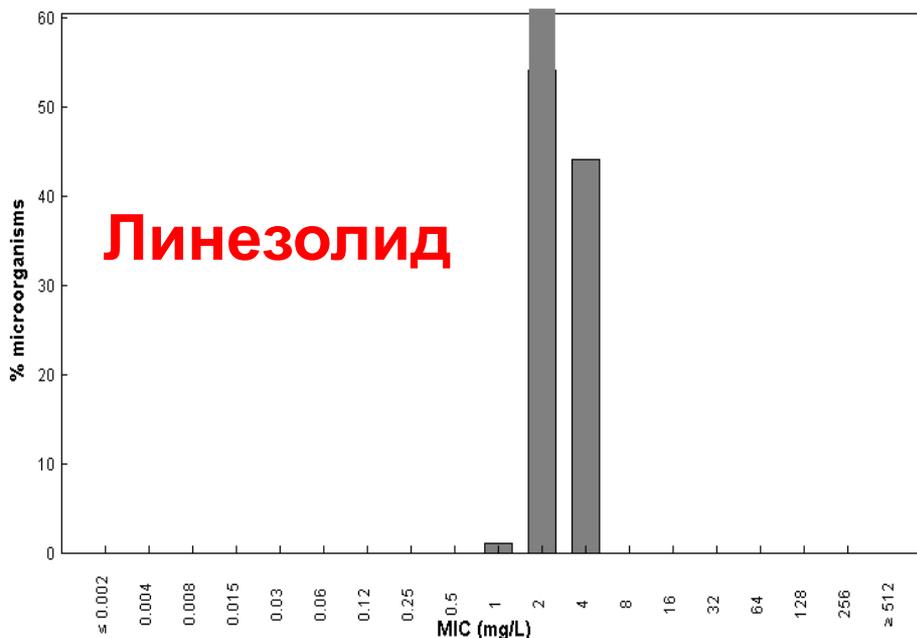
Клинико-фармакологические характеристики, определяющие потенциал тедизолида в клинике

- Высокая природная активность против стафилококков (> Lin, Vanco, Ceftarolin; = Dapto, Telav)
- Низкий потенциал развития резистентности
- Меньшая доза по сравнению с линезолидом (200 мг vs 1200 мг) при равной эффективности
 - Лучшая переносимость
- Более длительный $T_{1/2}$ – интервал 24 часа
- Меньшая частота ЖК НЛР, отсутствие риска тромбоцитопении
- Отсутствие лекарственных взаимодействий

EUCAST: распределение МПК линезолида и тедизолида в отношении MRSA

Linezolid / *Staphylococcus aureus* MRSA
International MIC Distribution - Reference Database 2016-11-15

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

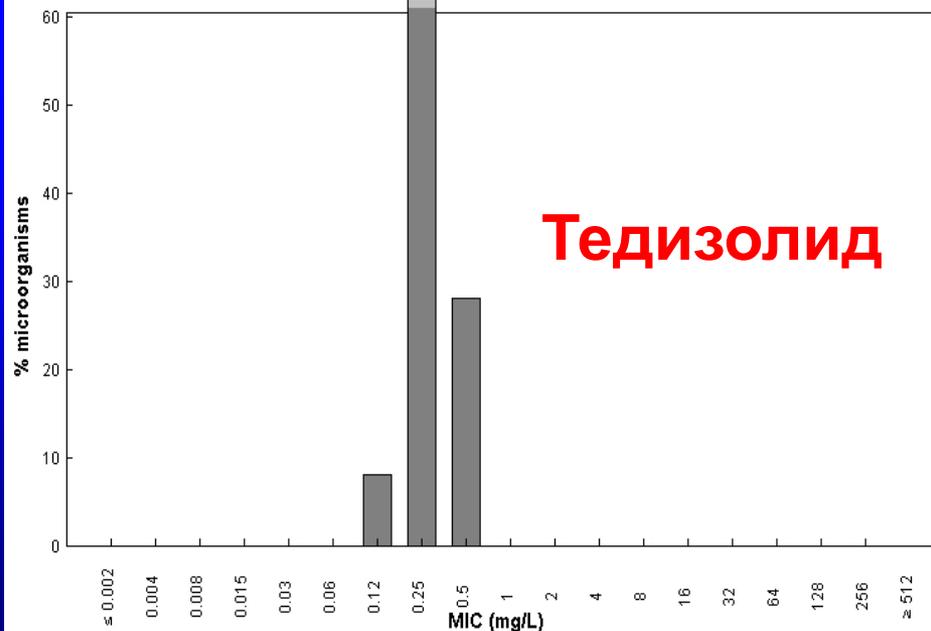


MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): -
Wildtype (WT) organisms:

2574 observations (6 data sources)

Tedizolid / *Staphylococcus aureus* MRSA
International MIC Distribution - Reference Database 2016-11-15

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): -
Wildtype (WT) organisms:

3244 observations (9 data sources)

Сравнительная антистафилококковая активность тедизолида и линезолида (МПК, мкг/мл) - клинические штаммы, II фаза КИ

Препарат	Фенотип	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Тедизолид	MSSA	0,25	0,25
	MRSA	0,25	0,25
Линезолид	MSSA	1	2
	MRSA	1	2

Сравнительная антистафилококковая активность тедизолида и линезолида (МПК, мкг/мл) - клинические штаммы, II фаза КИ

Препарат	Фенотип	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Тедизолид	MSSA	0,25	0,25
	MRSA	0,25	0,25

Концентрации тедизолида в мышцах:

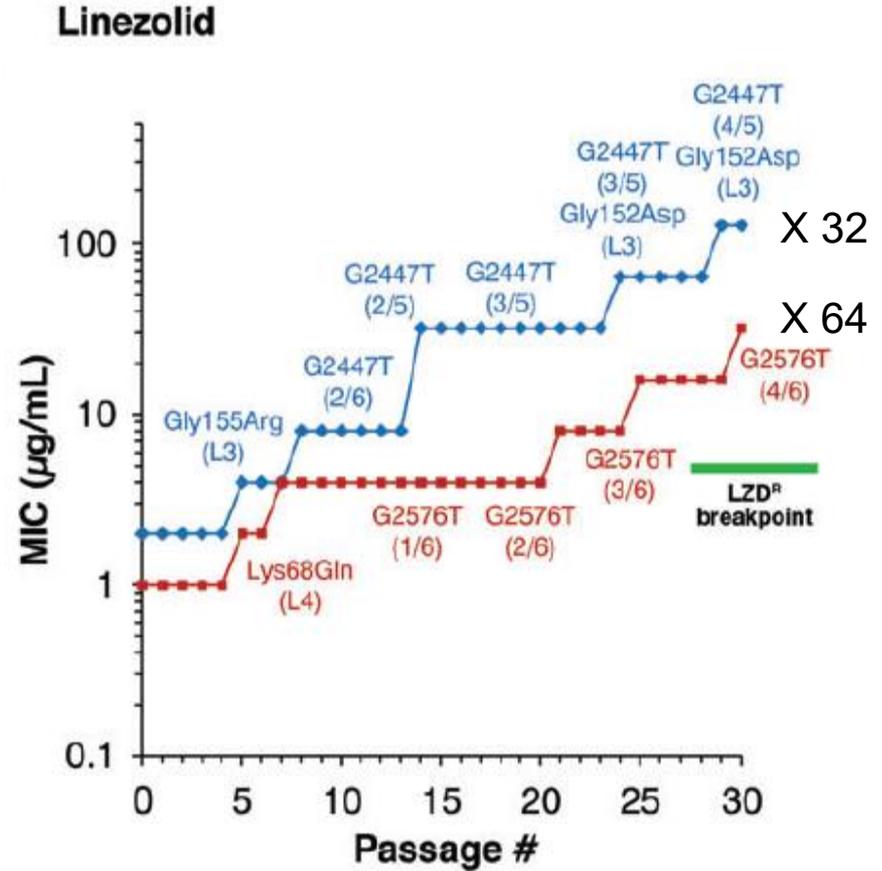
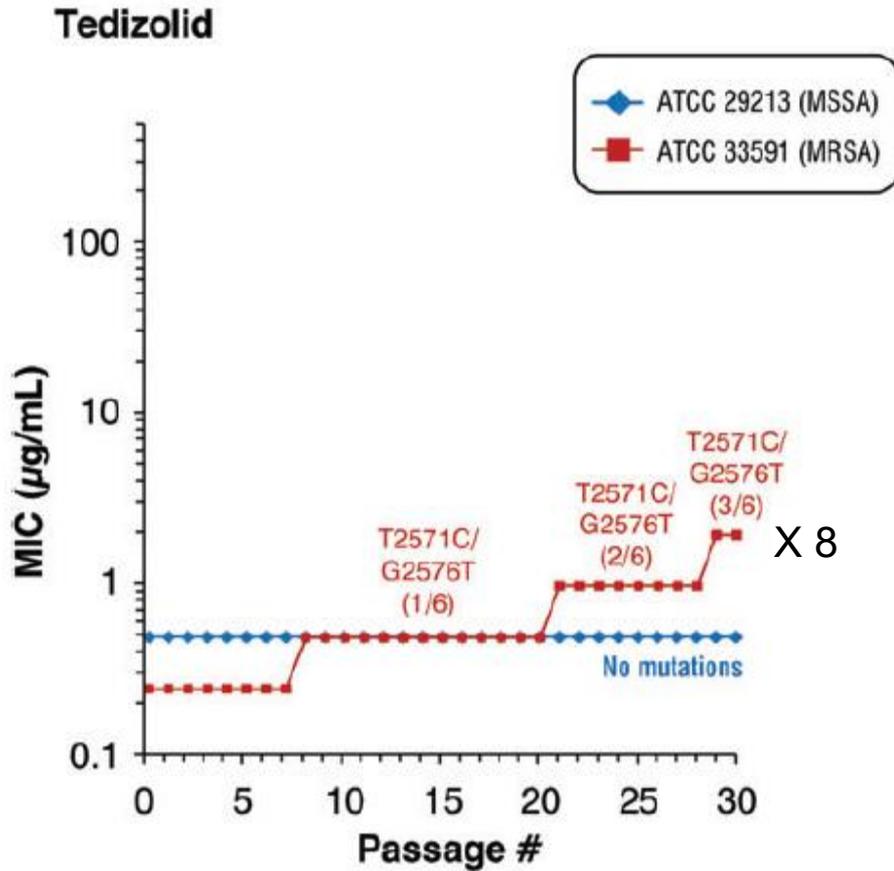
максимальная 0,68 мкг/мл

через 12 ч 0,48 мкг/мл

Антимикробная активность анти-MRSA антибиотиков (МПК₅₀, мкг/мл)

Микроорганизмы	Тедизолид	Линезолид	Ванкомицин
MSSA	0,25	1-2	1
MRSA	0,25	2	1
CA-MRSA	0,5	2	4
MRSA Lin-R	0,5-4	2->8	1
S.aureus cfr+	0<5-1	8-32	-
MRSE	0,25	1	2
VISA	0,25	2	>2
PRSP	0,25	1	0,25
S.pyogenes	0,12-0,25	1	0,5
E.faecalis	0,25-0,5	2	1-2
E.faecium Van-R	0,12-0,5	1-2	>32

Развитие резистентности к тедизолиду и линезолиду



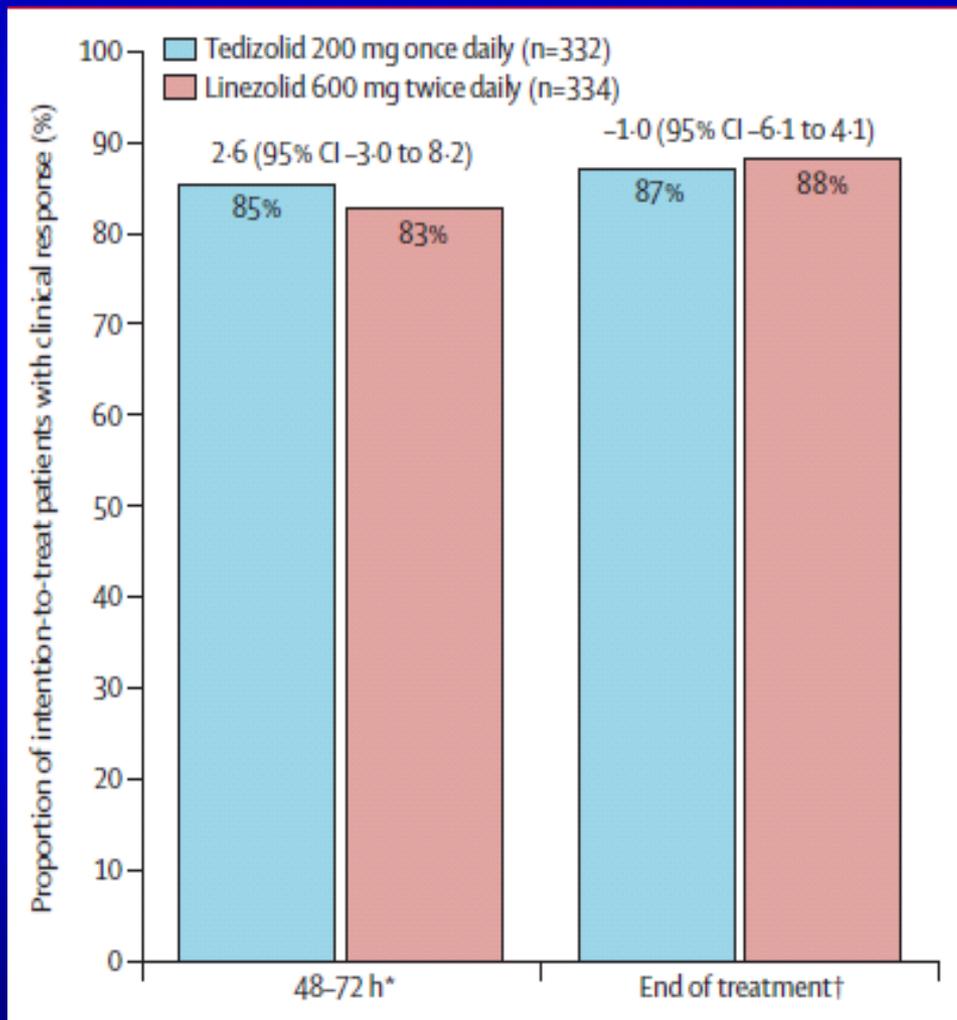
Тедизолид и линезолид при инфекциях КиМТ, III фаза (ESTABLISH-1)

Тедизолид вн. 200 мг в сутки – 6 дней

Линезолид вн. 1200 мг в сутки – 10 дней

Клинический эффект, %	Тедизолид	Линезолид
48-72 ч	79,5	79,4
Конец лечения (СЕ)	80,2	81,1

Тедизолид и линезолид при инфекциях КиМТ, III фаза (ESTABLISH-2)

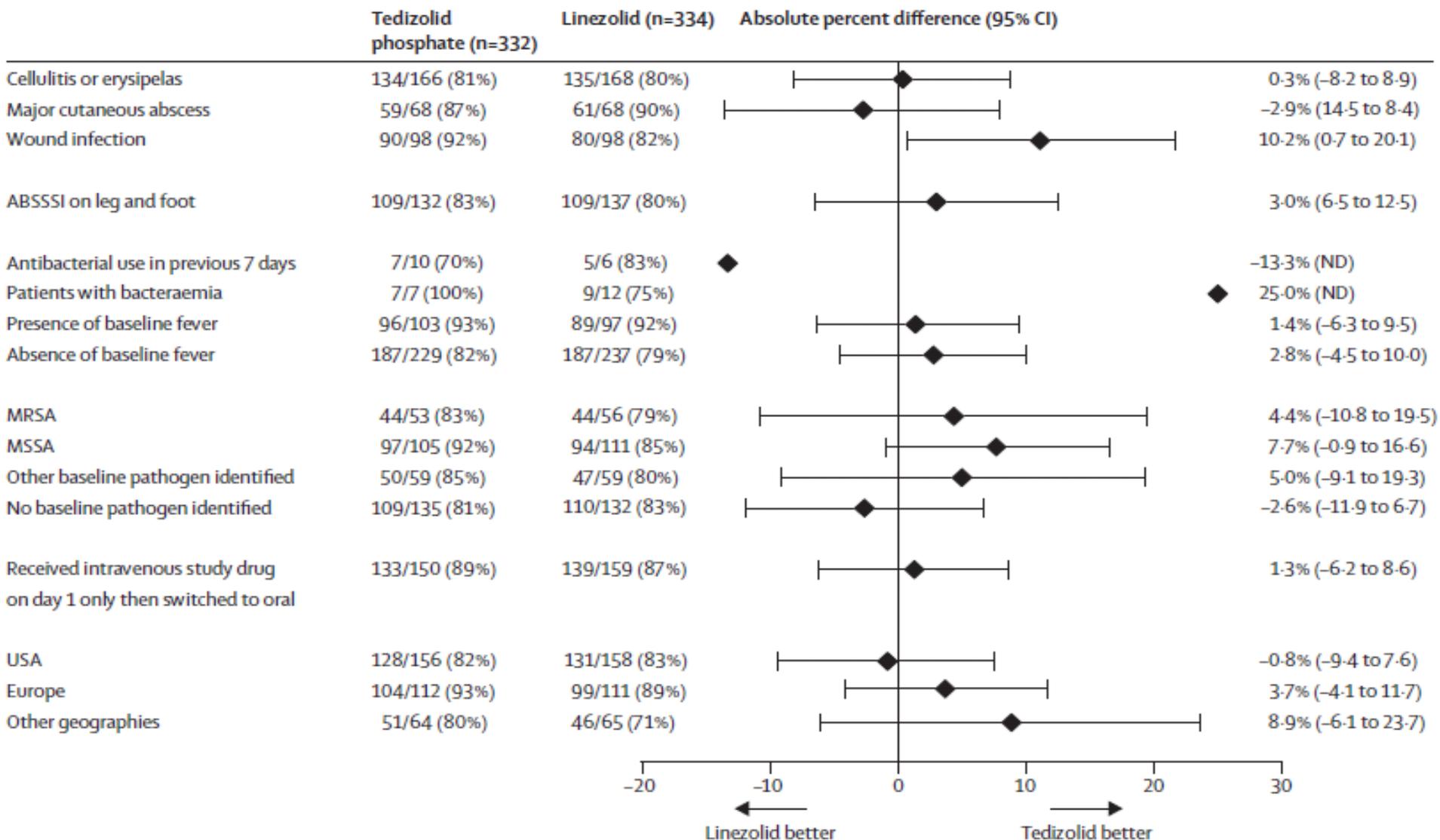


Тедизолид 200 мг в сутки
в/в – внутрь – 6 дней

Линезолид 1200 мг в сутки
в/в – внутрь – 10 дней

ESTABLISH-2

Ранний ответ на лечение в подгруппах пациентов



ESTABLISH-1 и ESTABLISH-2 объединенный анализ безопасности

НЛР	Тедизолид	Линезолид	P
ЖКТ – все	16,0	23,0	<.05
Тошнота	8,2	12,2	<.05
Рвота	2,9	5,6	<.05
Диарея	3,9	5,2	NS
Тромбоцитопения	4,9	10,8	=.0003

Тедизолид (Сивекстро) при оИКиМТ, в т.ч. вызванные MRSA

- 6-дневный курс тедизолида 200 мг/сут не уступает по эффективности 10-дневному курсу линезолида 1200 мг/сут
 - При достоверно лучшей переносимости и меньшем риске развития тромбоцитопении
- «Простота» применения у пациентов с коморбидностью и при тяжелом сепсисе
 - Не требуется коррекции дозы при ОПН, нарушении функции печени, ожирении, у пожилых
 - Однократное дозирование
 - Нет риска лекарственных взаимодействий
- Возможность ступенчатой терапии