

Современные проблемы антибиотикорезистентности возбудителей респираторных и мочевых инфекций

Сергей Сидоренко

**Научно-исследовательский институт детских
инфекций**

Кафедра микробиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Санкт-Петербург

Инфекции дыхательных путей

- Основная причина назначения антибиотиков
- Наиболее распространенные инфекции разрешаются спонтанно
- Естественная длительность
 - Острый средний отит 4 дня
[Little, P., et al. BMJ. 2001]
 - Острый тонзиллофарингит 1 неделя
[Little, P., et al. BMJ. 1997]
 - Острый ринит 1.5 недели
[Heikkinen, T. and A. Jarvinen 2003. Lancet]
 - Острый риносинусит 2.5 недели
[Williamson, I. G., et al. JAMA 2007]
 - Острый бронхит 3 недели
[Little, P., et al. JAMA 2005]
 - ХОБЛ
 - Внебольничная пневмония

Number needed to treat for an additional beneficial outcome - NNTB

Отит

- Сокращение длительности болевого синдрома. **NNBT= 20**
- Предотвращение случая мастоидита. **NNBT = 2500 - 5000**

Риносинусит

- Сокращение болевого синдрома. **NNBT= 5**

Тонзиллофарингит

- Предотвращение случая паратонзиллярного абсцесса.
NNBT= 50 – 200

Острый бронхит

- Сокращение длительности кашля. **NNBT = 6**

Частота спонтанной эрадикации патогенов при инфекциях верхних дыхательных путей

<i>S. pneumoniae</i>	10%
----------------------	-----

Энтеробактерии	20%
----------------	-----

<i>H. influenzae</i>	40%
----------------------	-----

Атипичные бактерии	95%
--------------------	-----

Вирусы	95%
--------	-----

Антибиотики для лечения пневмококковых инфекций

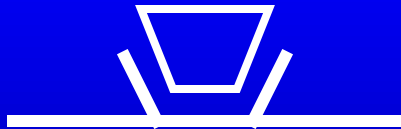
- Бета-лактамы
- Макролиды
- Фторхинолоны
- Тетрациклины
- Ко-тримоксазол

Спектр действия антибиотиков в отношении возбудителей внебольничной пневмонии

	Атипичные + Legionella	S.pn.	Грам(-)
Бета-лактамы	-	+++	+++
Макролиды	+++	++	-
Респираторные ф/х	+++	+++	+++

***S. pneumoniae*: механизм устойчивости к бета-лактамам**

- Модификация пенициллинсвязывающих белков коррелирует с микробиологической устойчивостью
 - Снижение сродства к бета-лактамам
 - Продукция бета-лактамаз не описана



ПСБ чувствительного штамма



ПСБ устойчивого штамма

S. pneumoniae – устойчивость к бета- лактамам

Формирование «мозаичных» ПСБ

Стрептококки
viridans

S. pneumoniae
ПЕН – (I) или (R)

Мутированные
участки *pbp* -
генов

S. pneumoniae
ПЕН=S

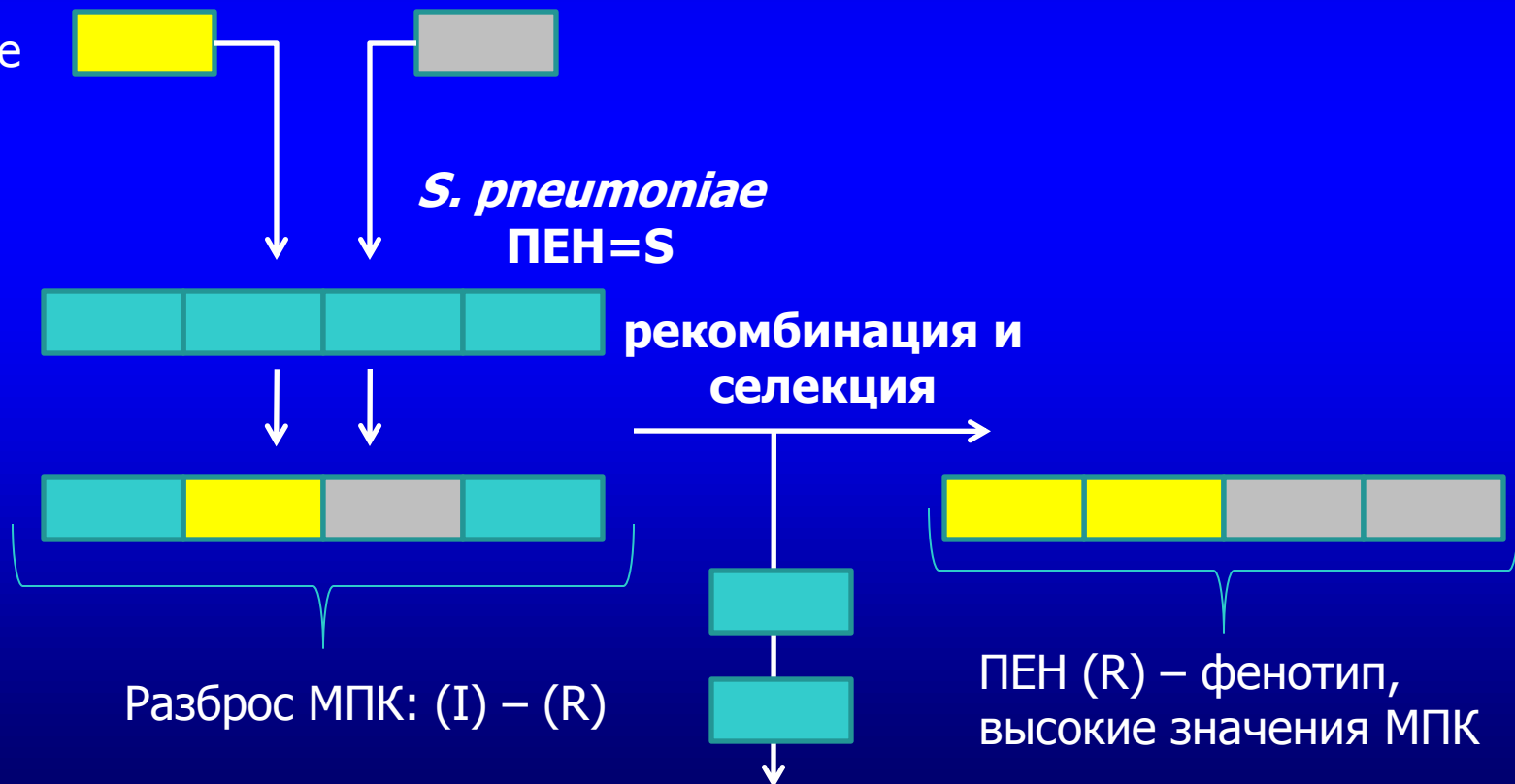
Интактный
pbp - ген

рекомбинация и
селекция

Мозаичный
pbp

Разброс МПК: (I) – (R)

ПЕН (R) – фенотип,
высокие значения МПК



Различия критериев клинических чувствительности ПНЕВМОКОККОВ

Антибиотики	Критерии EUCAST		Критерии CLSI	
	Значение отсечения	Видоспецифические		
		Дикий тип	S ≤ / R >	S ≤ / R ≥
Пенициллин	0.06	Респ.	0.06/2	2 / 8
		Менинг.	0.06/0.06	0.06/0.12
Пенициллин V	0.06	По пенициллину		0.06 / 2.0
Амоксициллин	0.06	По ампициллину		2 / 8
Ампициллин	0.06	0.5/2		Нет
Цефуроксим-Ак	0.12	0.25 / 0.5		1 / 4
Цефотаксим	0.06	Респ.	0.5/2	1 / 4
		Менинг.	0.5/2	0.5/2
Цефиксим, цефтибутен	Нет	Нет		Нет

Фармакодинамическое обоснование доз пенициллина для лечения пневмококковой пневмонии

CLSI

- МПК ≤ 2 мкг/мл
 - 12 млн. ЕД/сут
- МПК = 4.0 мкг/мл
 - 18 – 24 млн. ЕД/сут

EUCAST

- МПК ≤ 0.5 мкг/мл
 - 8.0 млн. ЕД/сут
- МПК ≤ 1.0 мкг/мл
 - 16.0 млн. ЕД/сут
- МПК ≤ 2 мкг/мл
 - 24 млн. ЕД/сут

Интервал дозирования 4 – 6 ч

Чувствительность *S. pneumoniae* к пенициллину

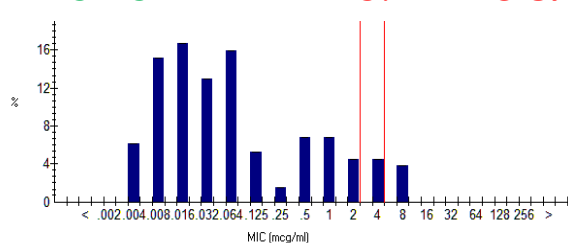
Носители, n = 133

ОСО, n=74

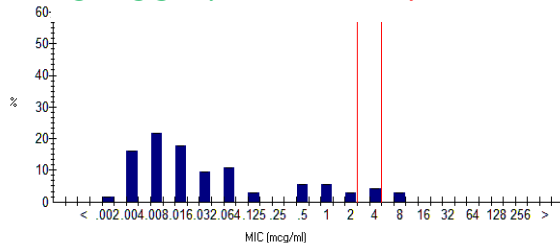
Пневмонии, n = 36

CLSI

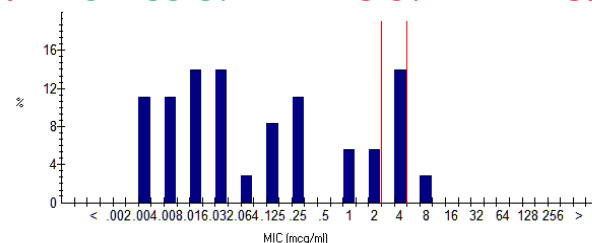
S = 91.7 I = 4.5% R = 3.8%



S = 93.2% I = 4.1% R = 2.7%

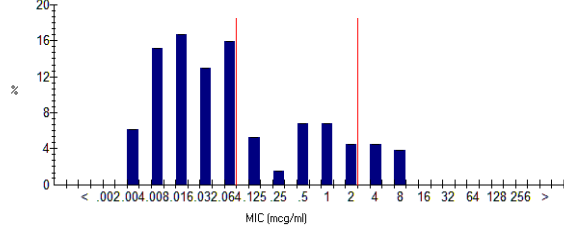


S = 83.3% I = 13.9% R = 2.8%

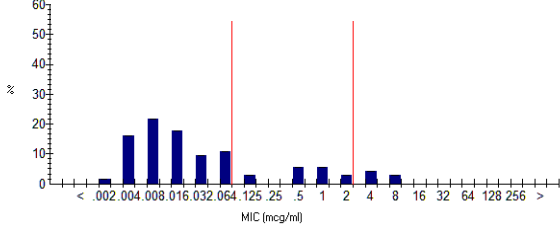


EUCAST

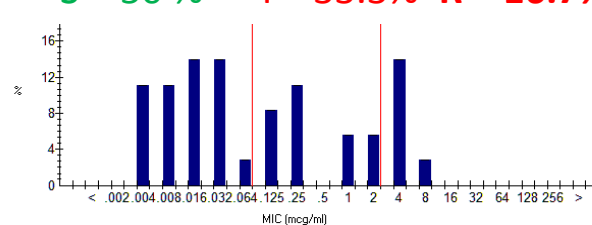
S = 50.8 I = 40.9% R = 8.3%



S = 66.2% I = 27% R = 6.8%



S = 50% I = 33.3% R = 16.7%



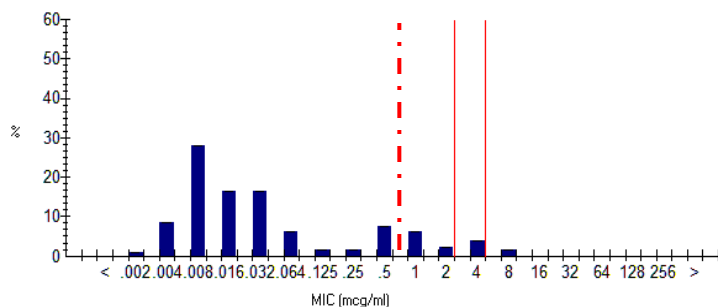
ПЕГАС: I+R=11.2%

Взаимосвязь между фармакокинетикой и МПК

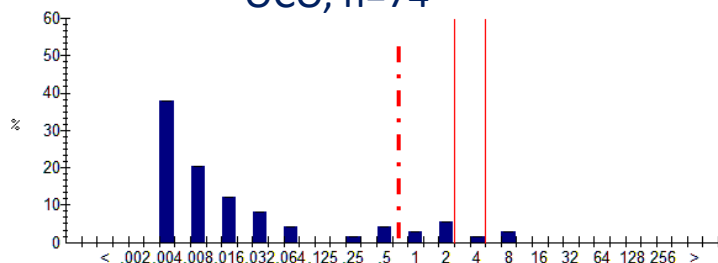
Пациенты	Режимы дозирования амоксициллина/клавуланата	T > МПК (%) для разных МПК мкг/мл			
		1	2	4	8
Взрослые	875/125 x 2 рд.	44	40	-	-
	875/125 x 3 рд.	69	57	-	-
	1000/125 x 3 рд.	> 65	55	41	-
	2000/125 x 2 рд.	> 70	60	49	35
Дети	45/6.4 мг/кг/сут 2 приема	50	41	-	-
	40/10 мг/кг/сут 3 приема	59	44	-	-
	90/6.4 мг/кг/сут 2 приема	61	50	41	-

Чувствительность *S. pneumoniae* к амоксициллину

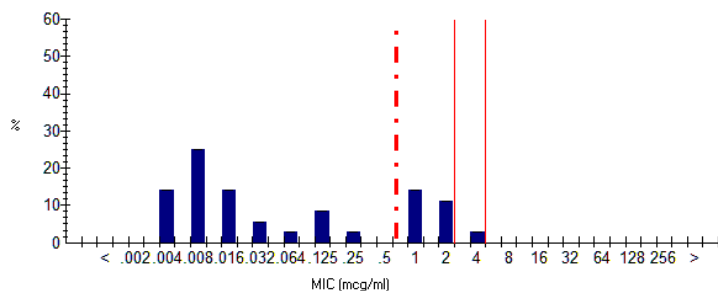
Носители, n = 133



ОСО, n=74



Пневмонии, n = 36



	S	I	R
CLSI	94.7	3.8	1.5
EUCAST	88.6	6.1	5.3

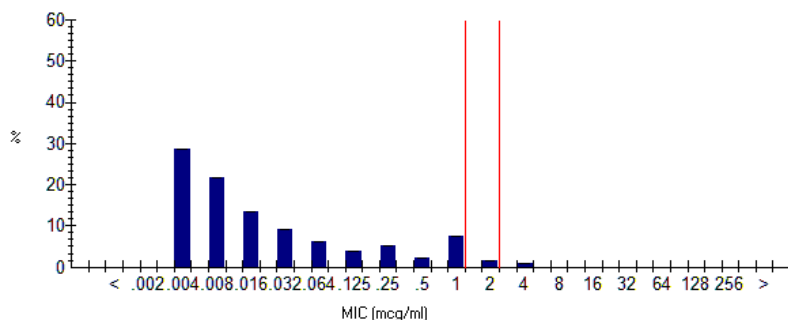
	S	I	R
CLSI	95.9	1.4	2.7
EUCAST	88.0	8.4	3.6

	S	I	R
CLSI	97.2	2.8	0
EUCAST	92.9	4.3	2.8

ПЕГАС: I + R = 0.3%

Чувствительность *S. pneumoniae* к цефотаксиму

Носители, n = 133

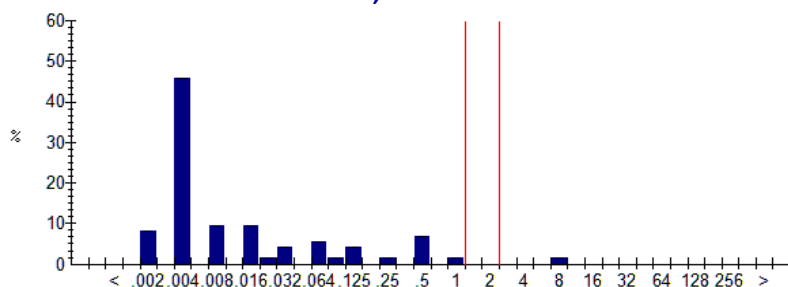


S = 97.7%

I = 1.5 %

R = 0.8 %

ОСО, n=74

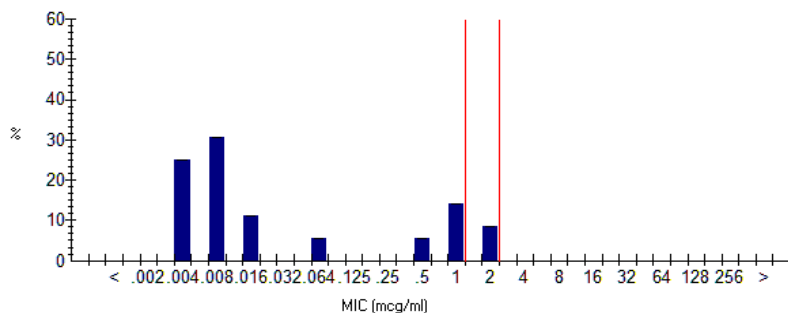


S = 98.6%

I = 0 %

R = 1.4%

Пневмонии, n = 36



S = 91.7%

I = 8.3 %

R = 0 %

**Необходимо тщательное локальное
наблюдение за устойчивостью к бета-
лактамам для своевременного перехода на
максимальные дозы**

Механизмы устойчивости к макролидам

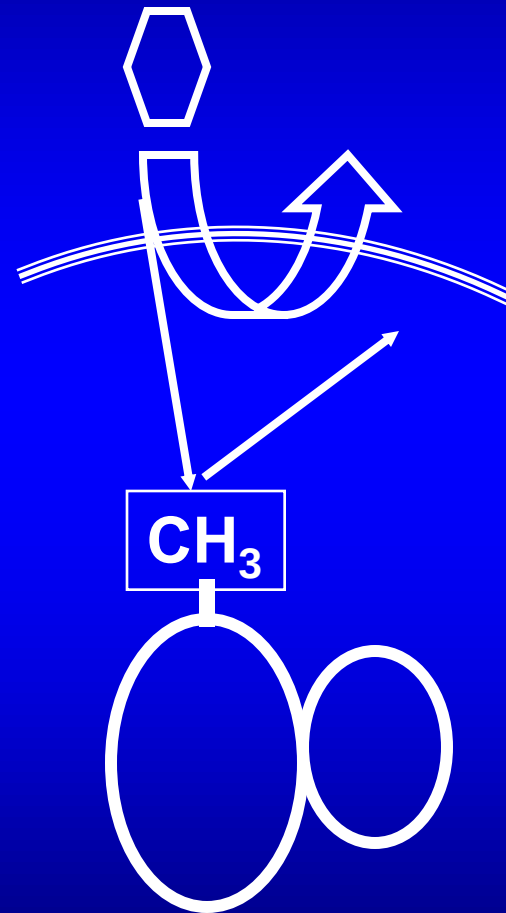
Модификация мишени

- Метилирование (*erm* -гены)
- Мутации в генах рРНК
- Мутации в генах рибосомальных белков L4, L22

Активное выведение (*mef* - гены)

Ферментативная модификация

- Для стрептококков не актуален



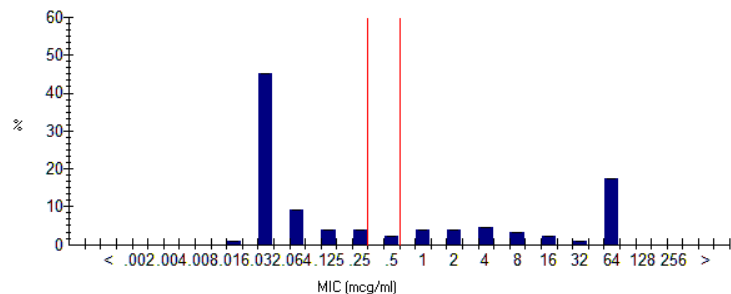
Наиболее распространенные фенотипы *S. pneumoniae*

	14-15-ч	16-ч	Кли
Конститутивное метилирование	R	R	R
Индукцибельное метилирование	R-I	R-s	R-s
Эффлюкс	R-I	S	S

- Фенотипическая дифференцировка эффлюкса и индуцибельного метилирования в ряде случаев невозможна

Чувствительность *S. pneumoniae* к эритромицину, азитромицину, кларитромицину

Носители, n = 133

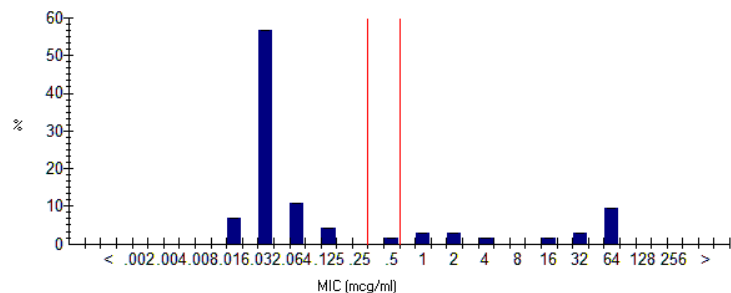


S = 62.4%

I = 2.3 %

R = 35.3 %

ОСО, n=74

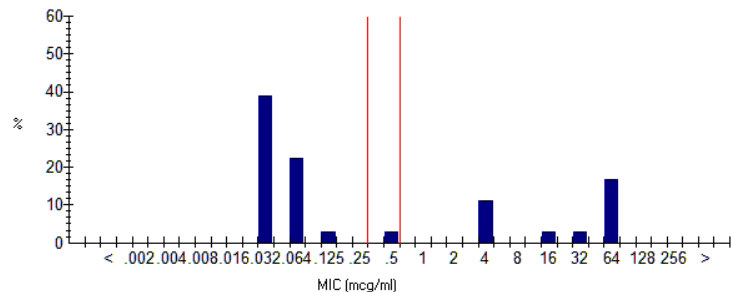


S = 78.3%

I = 1.4 %

R = 20.3 %

Пневмонии, n = 36



S = 63.9%

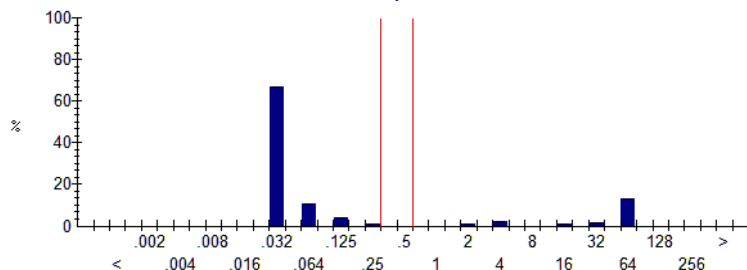
I = 2.8 %

R = 33.3 %

ПЕГАС: I+R=6.4%

Чувствительность *S. pneumoniae* к клиндамицину, джозамицину, спирамицину, мидекамицину

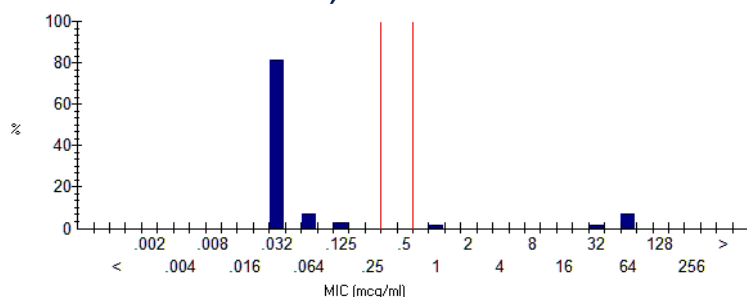
Носители, n = 133



S = 82%

I = 0% R = 18%

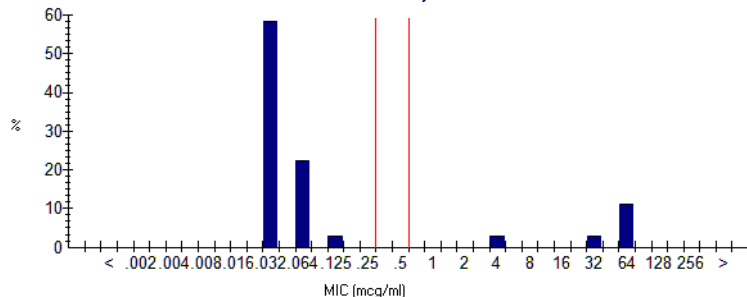
ОСО, n=74



S = 90.5%

I = 0% R = 9.5%

Пневмонии, n = 36



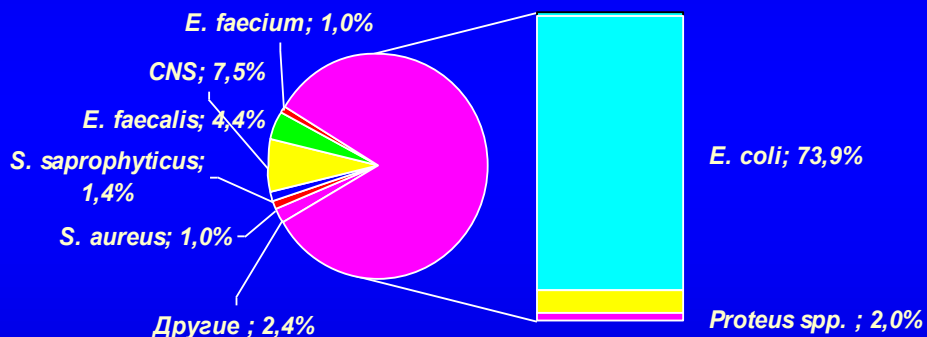
S = 83.3%

I = 0% R = 16.7%

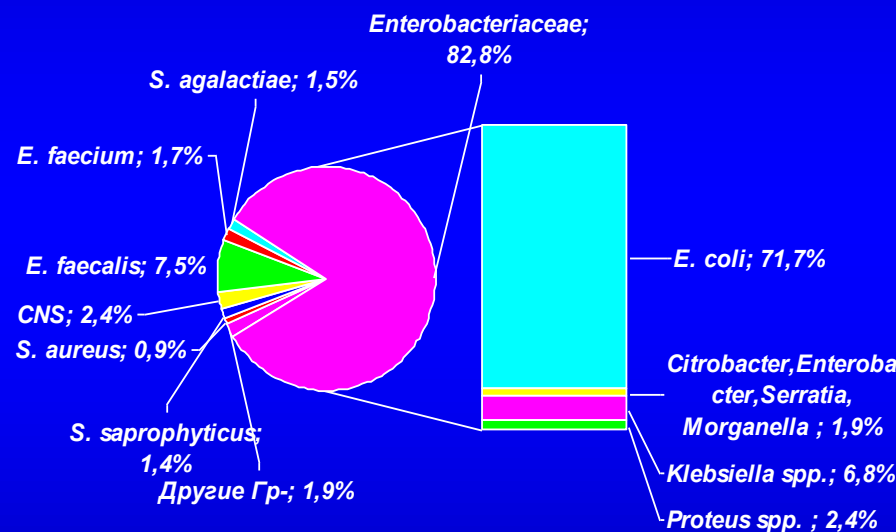
**Макролиды утратили свою
роль как средства
монотерапии респираторных
инфекций**

Этиология внебольничных инфекций МВП в РФ

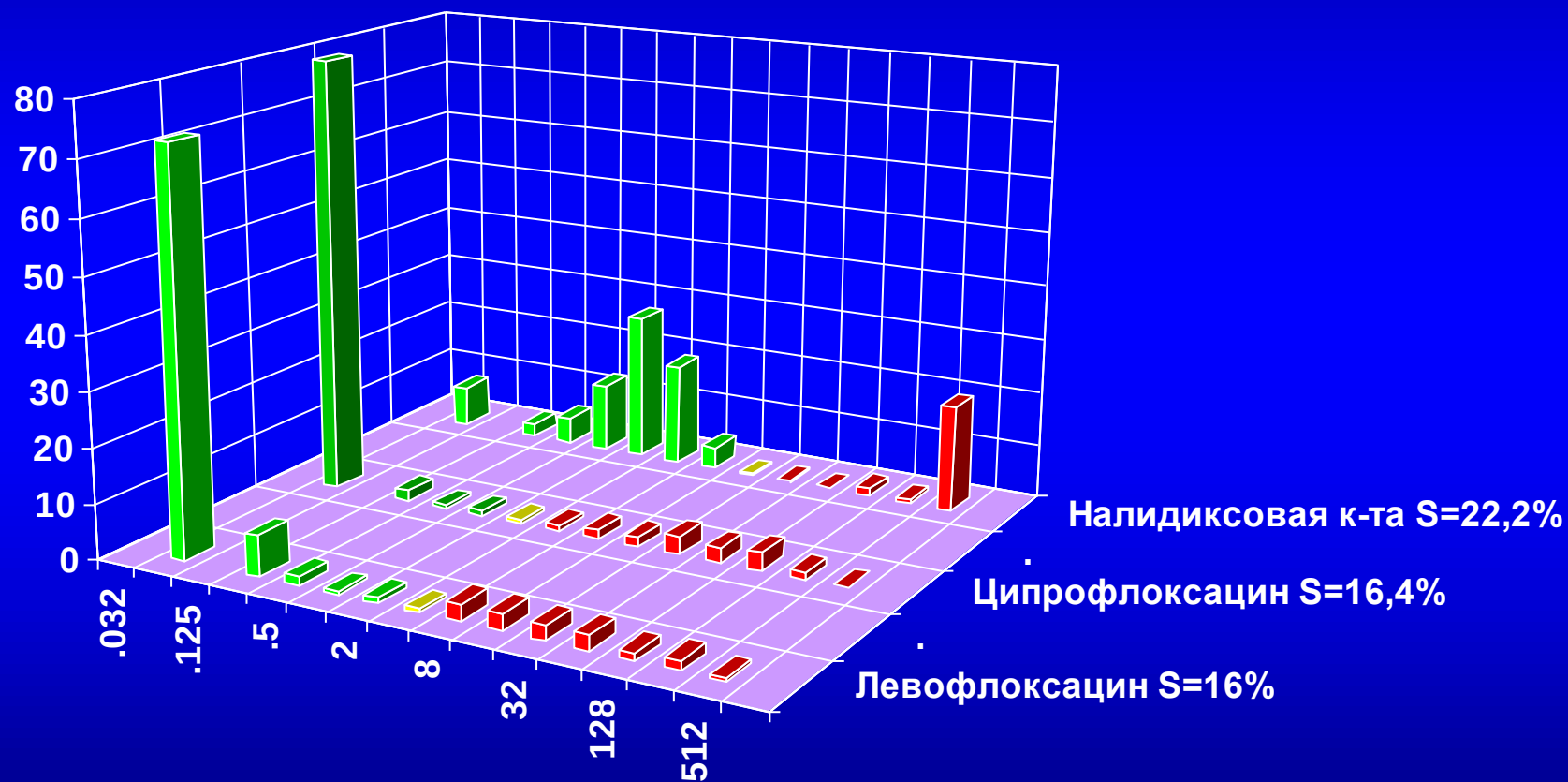
Страчунский Л.С. УТИАР-I-II, 2004-2005



Сидоренко С.В., 2004-2006



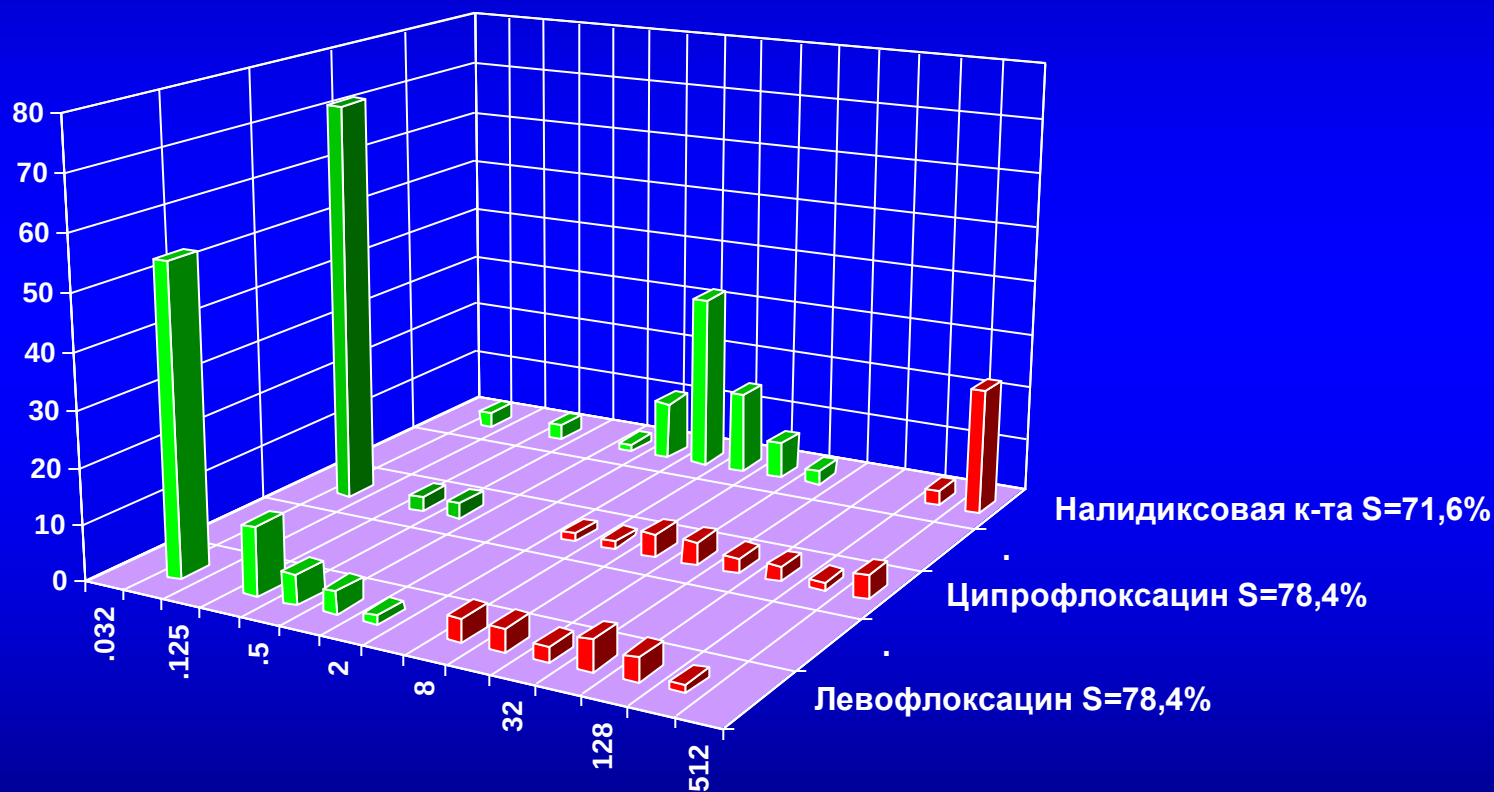
Устойчивость *E. coli* к хинолонам



	UTIAP-1	Москва, 2005	Дармис, 2011
Налидиксовая кислота	8,2	22,2	13.2
Норфлоксацин	4,8	-	
Ципрофлоксацин	4,8	16,4	10.0
Левифлоксацин	4,8	16,0	9.5



Устойчивость других *Enterobacteriaceae* к хинолонам



Устойчивость других Enterobacteriaceae к хинолонам



Проблемы устойчивости к фторхинолонам

В отношении грам- бактерий

- Активность всех фторхинолонов (**в том числе новых**) практически одинакова
- Наблюдается практически полная перекрестная резистентность

В отношении грам+ бактерий

- Преимуществами обладает левофлоксацин

Неблагоприятные тенденции

- Относительно быстрое формирование и распространение устойчивости

Проблемы устойчивости к фторхинолонам

В отношении грам- бактерий

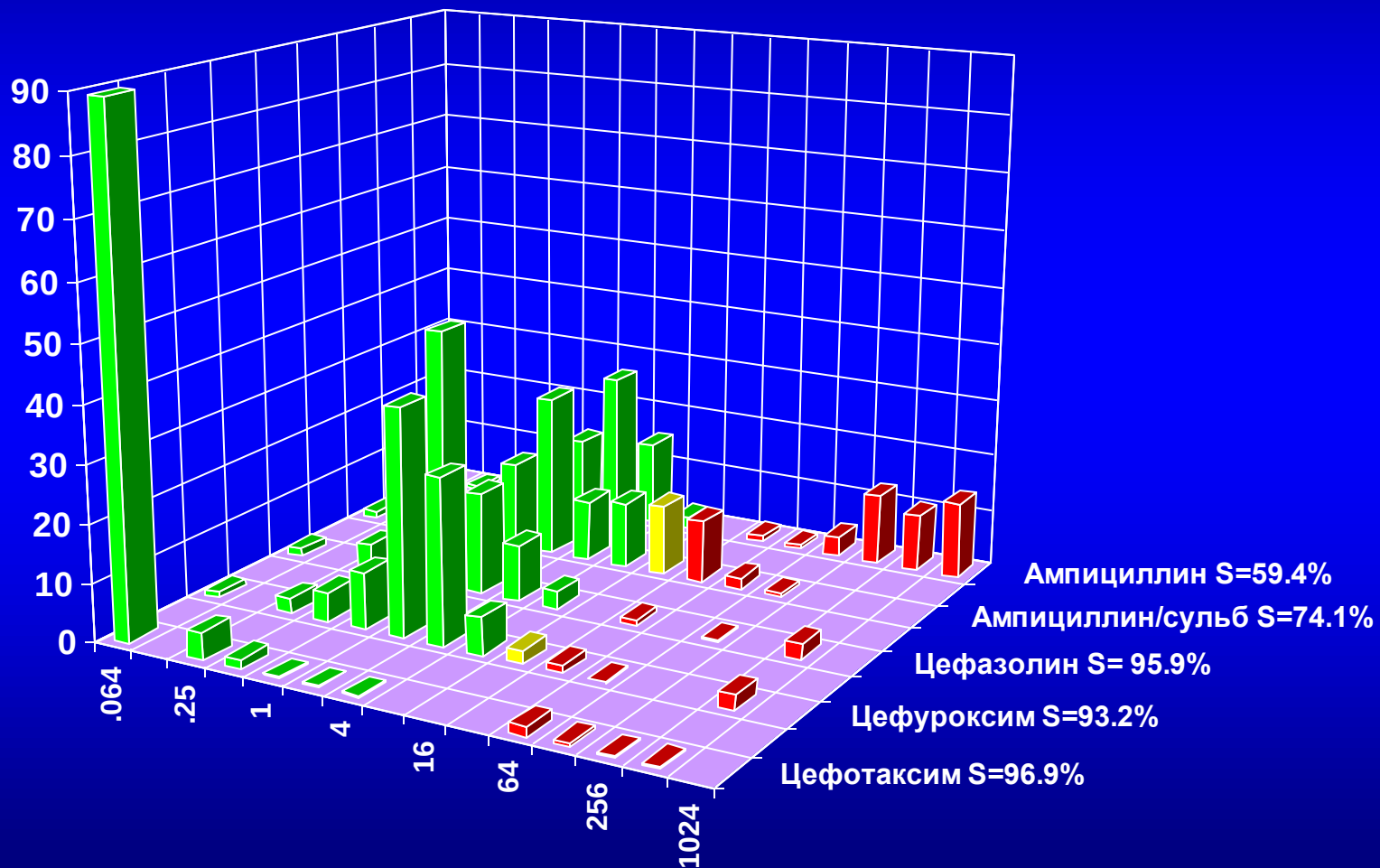
Частота распространения устойчивости *E. coli* к фторхинолонам превысила 10%

Препараты не могут рассматриваться как средства эмпирической терапии

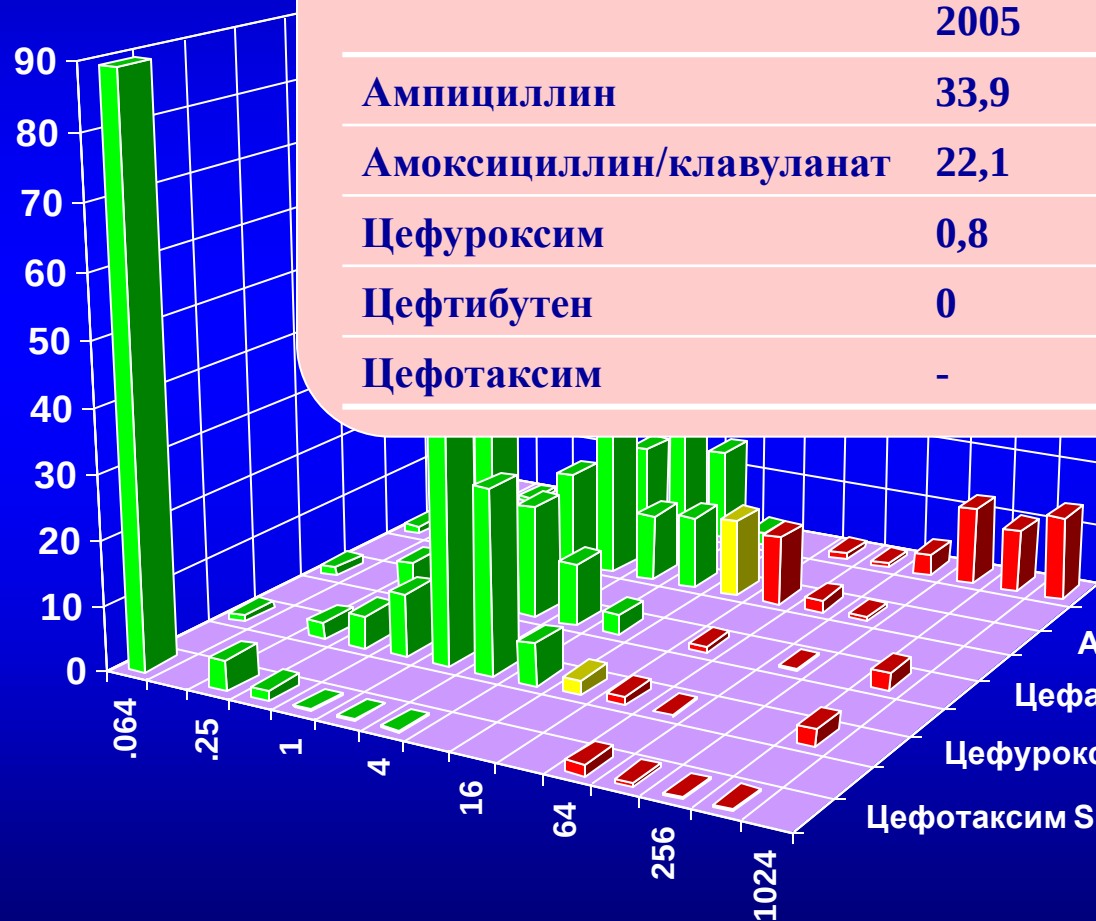
Неблагоприятные тенденции

- Относительно быстрое формирование и распространение устойчивости

Устойчивость *E. coli* к бета-лактамам



Устойчивость *E. coli* к бета-лактамам



	УТИАР, 2005	Москва, 2006	Дармис, 2011
Ампициллин	33,9	40,6	39.5
Амоксициллин/клавуланат	22,1	25,9	27.4
Цефуроксим	0,8	6,8	-
Цефтибутен	0	-	2.1
Цефотаксим	-	3,1	2.1

Ампициллин S=59.4%

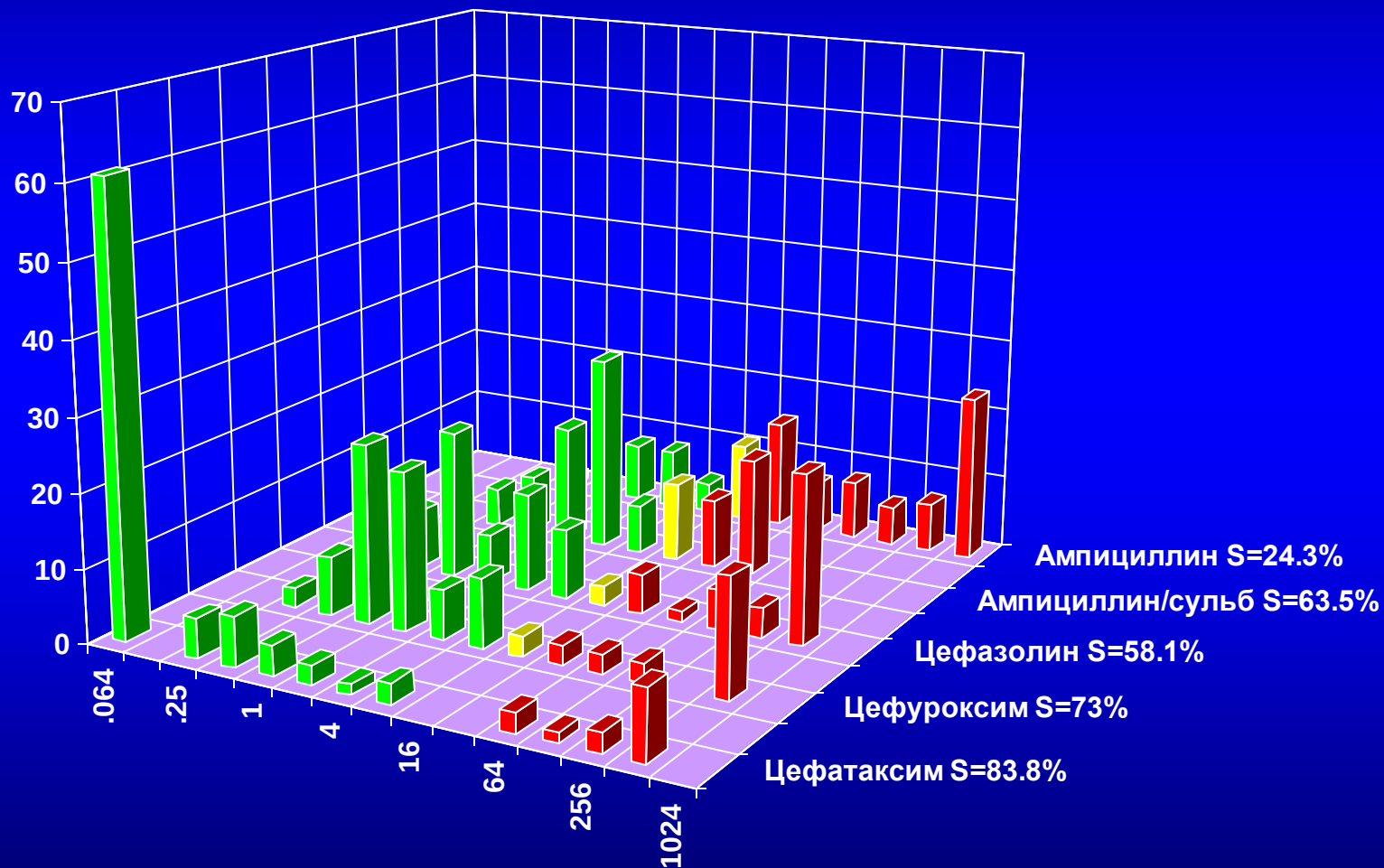
Ампициллин/сульб S=74.1%

Цефазолин S= 95.9%

Цефуроксим S=93.2%

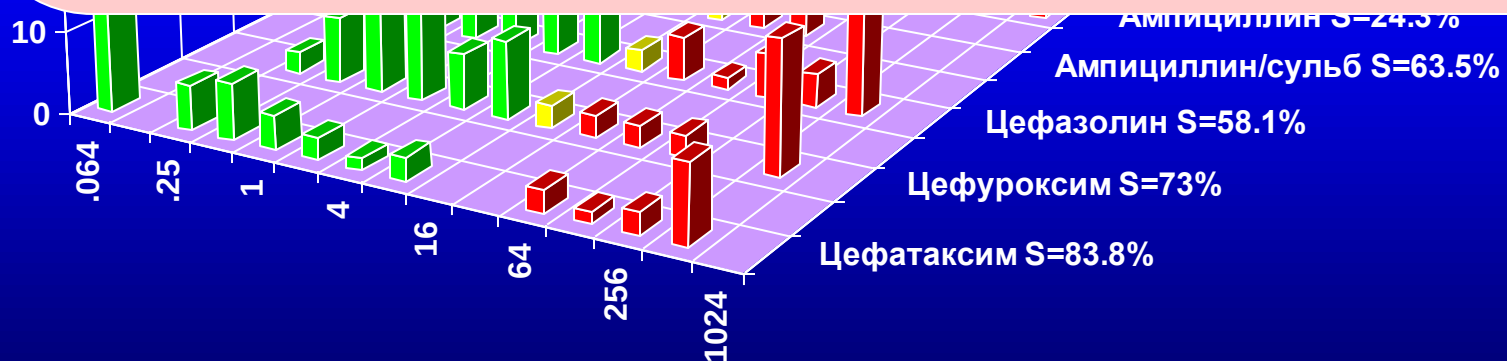
Цефотаксим S=96.9%

Устойчивость других *Enterobacteriaceae* к бета-лактамам



Устойчивость других Enterobacteriaceae к бета-лактамам

	УТИАР, 2005	Москва, 2006	Дармис, 2011
Амоксициллин/клавуланат	0	36,5	36.0
Цефуросим	7,7	27,0	-
Цефтибутен	0	-	20.0
Цефотаксим	-	16,2	28.0



Проблемы устойчивости к бета-лактамам

- Выход во внебольничные условия штаммов, несущих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)
 - БЛРС способных разрушать цефалоспорины всех поколений

Устойчивость возбудителей МВП к ко-тримоксазолу

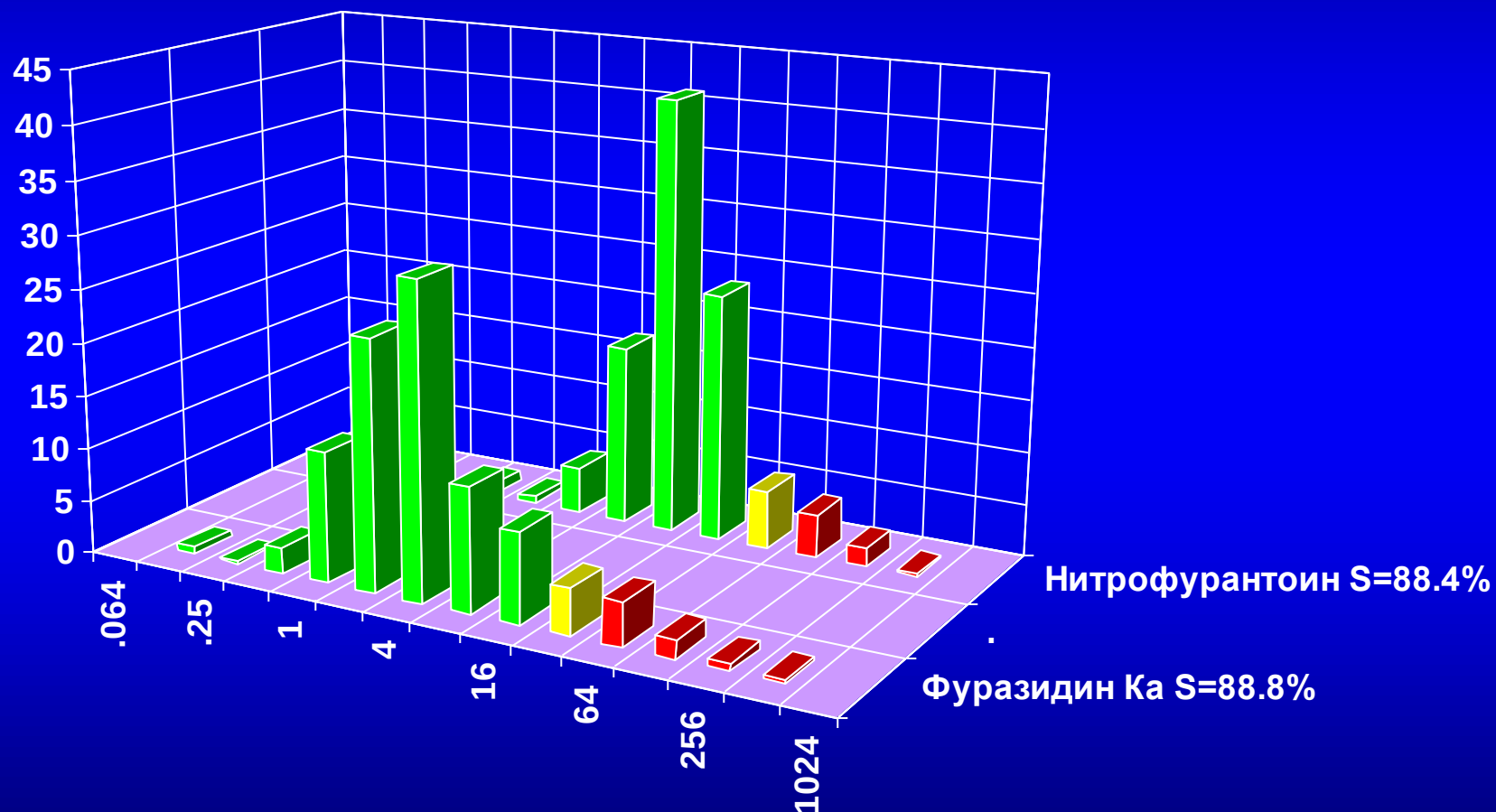
Возбудитель	УТИАР	Москва, 2006	Дармис, 2011
<i>E. coli</i>	19,4	31.0	22.6
<i>Klebsiella</i> spp.	-	25.0	28.0
<i>Proteus</i> spp	-	53.0	50.0
<i>Staphylococcus</i> spp	-	5.0	-

Устойчивость возбудителей МВП к ко-тримоксазолу

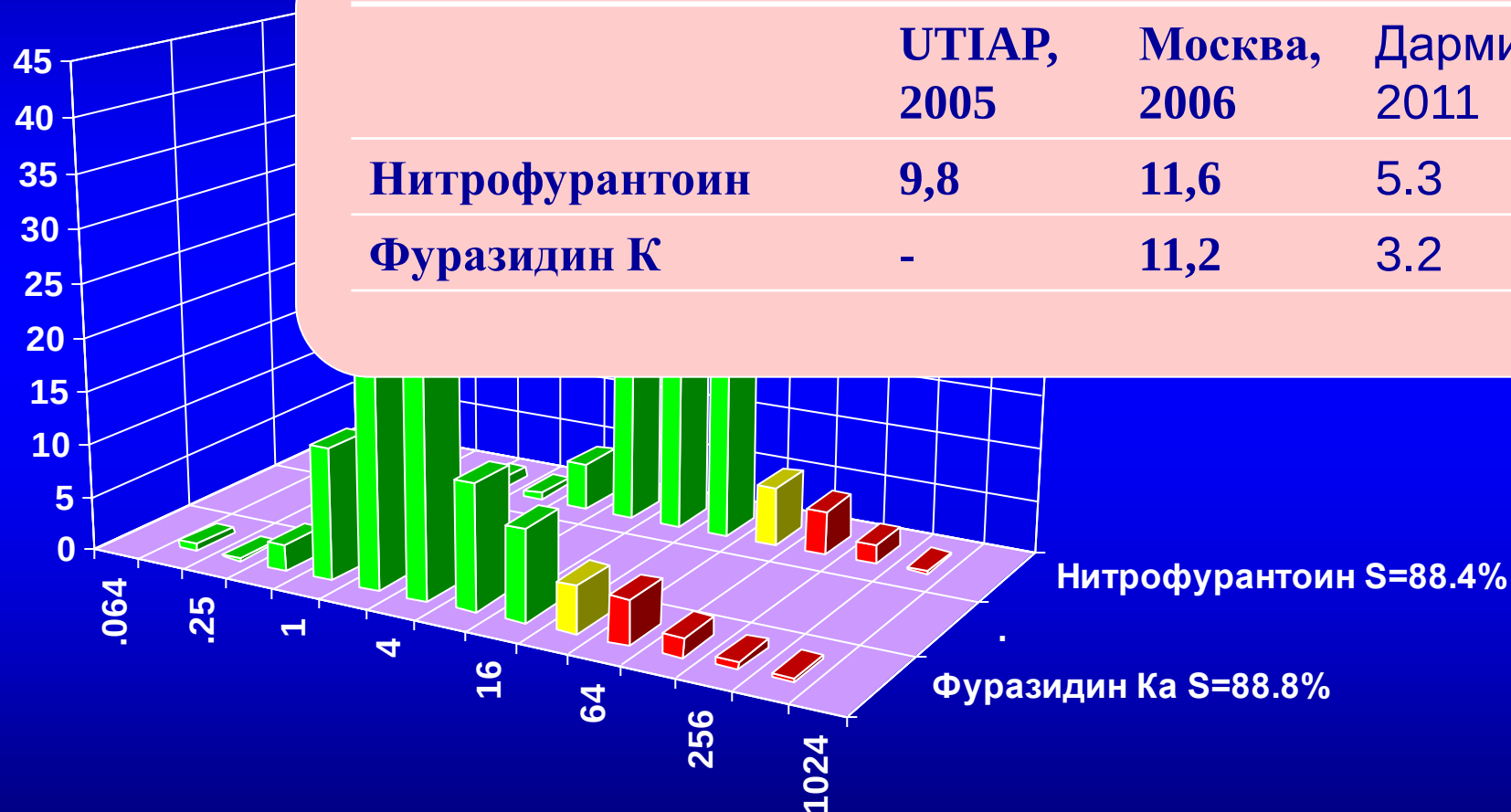
Возбудитель	УТИАР	Москва 2006	Армис, 2011
<i>E. coli</i>			
<i>Klebsiella</i> spp.			
<i>Proteus</i> spp	-	53.0	50.0
<i>Staphylococcus</i> spp	-	5.0	-

Ко-тримоксазол не может рассматриваться в качестве средства эмпирической терапии

Устойчивость *E. coli* к нитрофуранам



Устойчивость *E. coli* к нитрофуранам



Устойчивость к фосфомицину всех патогенов (Дармис, 2011)

Возбудитель	Устойчивость (%)
<i>E. coli</i>	1.6
<i>Klebsiella spp.</i>	35.2
<i>P. mirabilis</i>	19.2
<i>Enterococcus spp.</i>	0
Неферментирующие Грам-	68.9

Эволюция рекомендаций по терапии инфекций МВП

1980-е – 2010

- Острый цистит – средства выбора
 - Хинолоны и фторхинолоны
 - 3 дня: налидиксовая кислота, норфлоксацин
- Острый пиелонефрит – средства выбора
 - Фторхинолоны
 - 10 – 14 дней: ломефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин

2010 и далее

- На фоне роста устойчивости к фторхинолонам эти препараты не рассматриваются как средства выбора для лечения острого цистита
 - Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology, 2011
 - Национальные рекомендации по лечению ИМВП