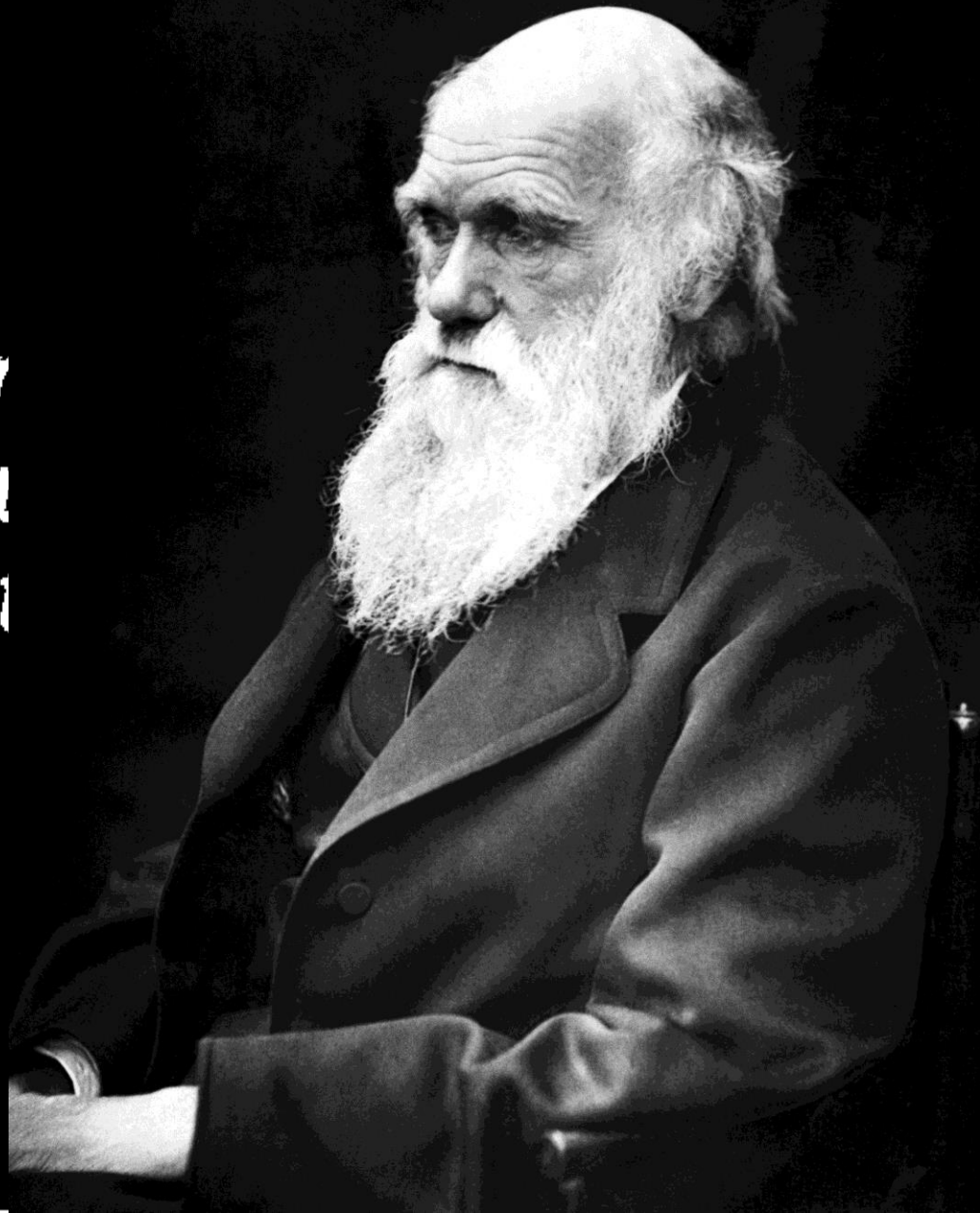


Ведение больных с тяжелыми стафилококковыми инфекциями: взгляд инфекциониста

Белобородов В.Б.

Российская медицинская академия
последипломного образования

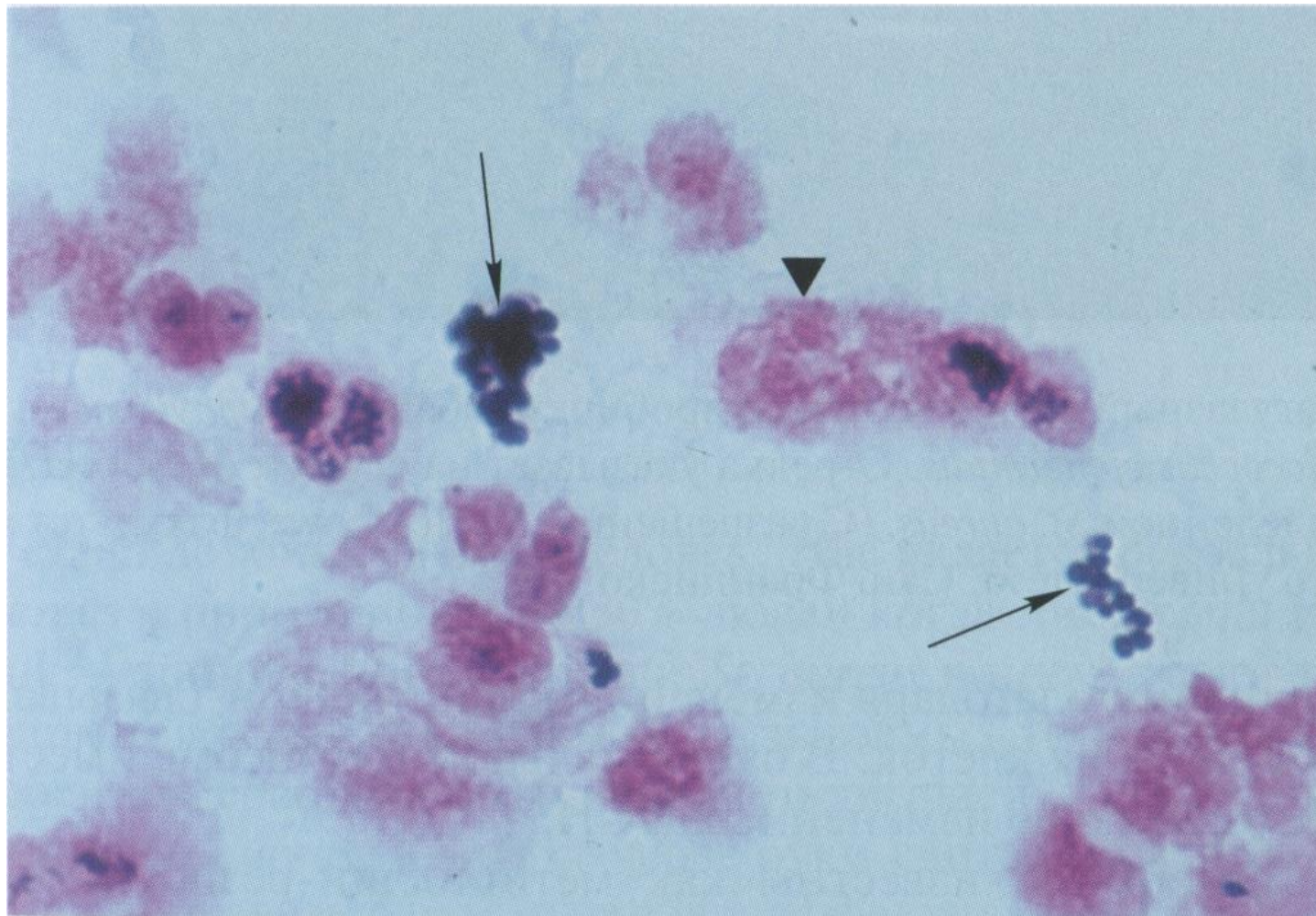
**"It is not
that species
but**



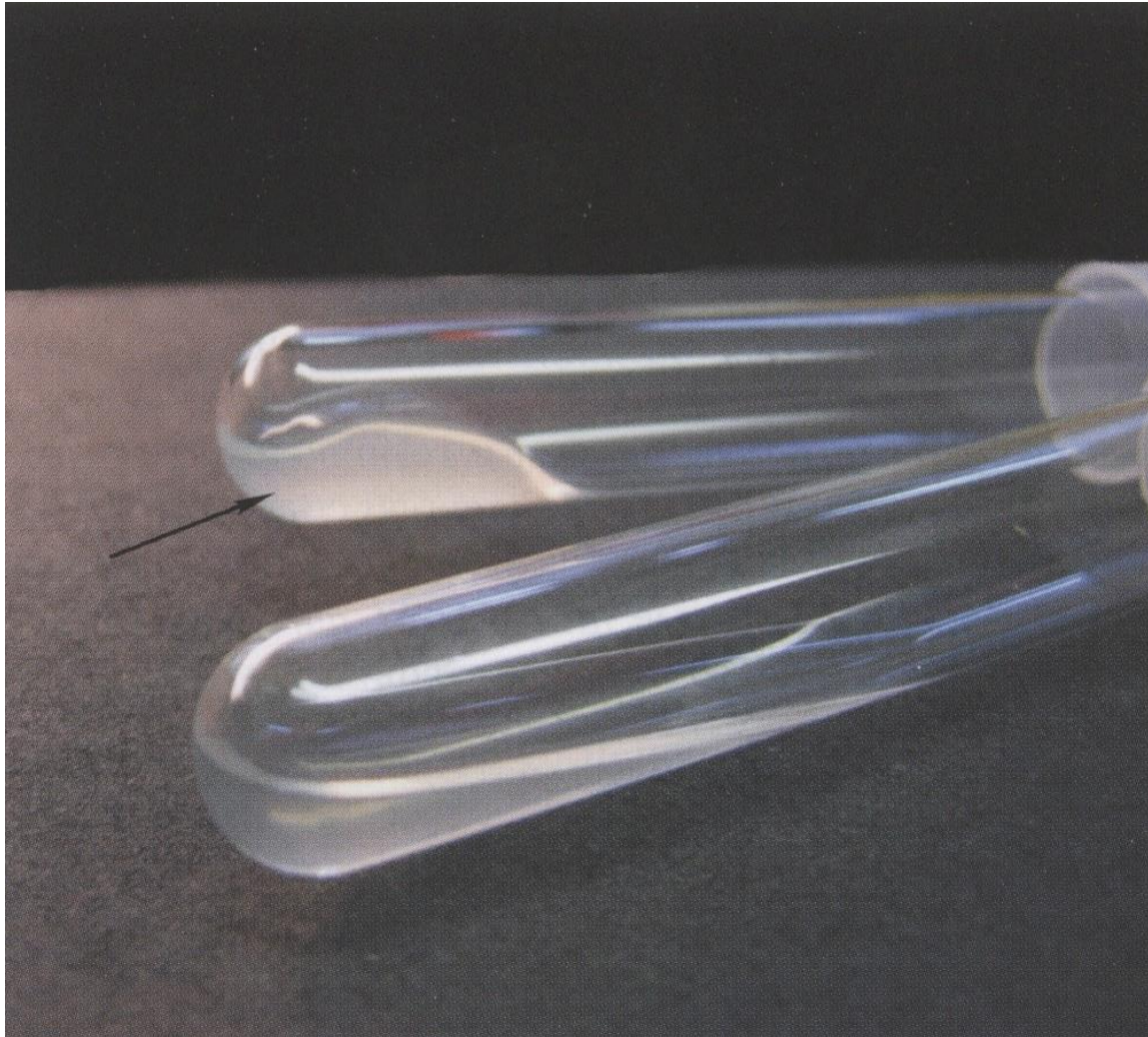
**species
gent,
to**

Charles Darwin

Стафилококки в мазке крови



Коагулазонегативные и коагулопозитивные стафилококки

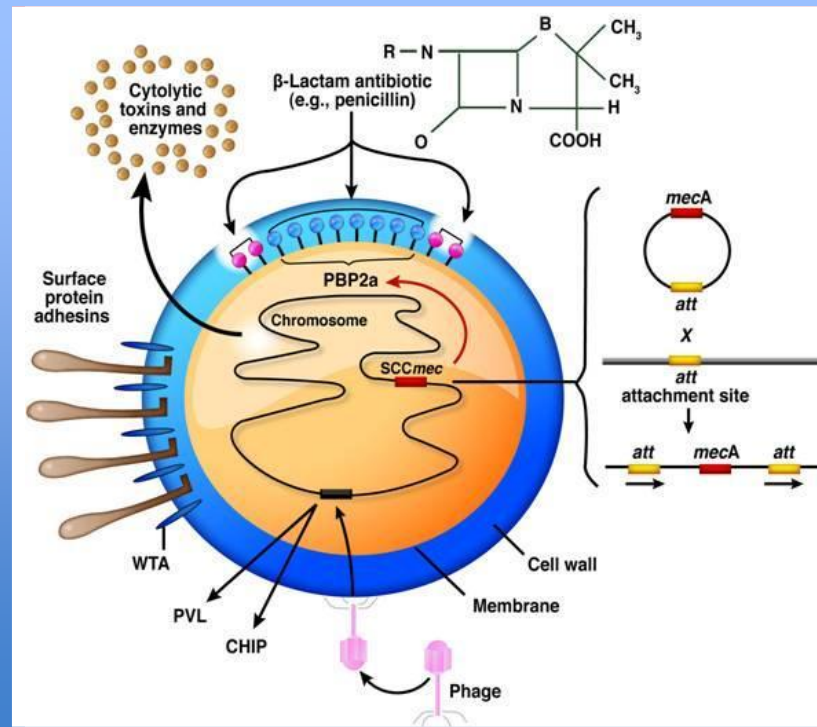


Заболевания, вызываемые стафилококками

- Абсцессы (кожи и мягких тканей, эндокардит, септический артрит, остеомиелит)
- Пищевые отравления
- Синдром ошпаренной кожи и синдром токсического шока
- Фолликулит, целлюлит, импетиго
- Пневмония (внебольничная, нозокомиальная)
- Инфекции катетеров и девайсов имплантированных в ткани (перитонеальный диализ, водители ритма, вентрикуло-перитонеальные шунты, протезы суставов)
- Инфекции кровотока (первичные, вторичные: катетерные)
- Раневые инфекции (послеоперационные)

Биологические особенности S.aureus

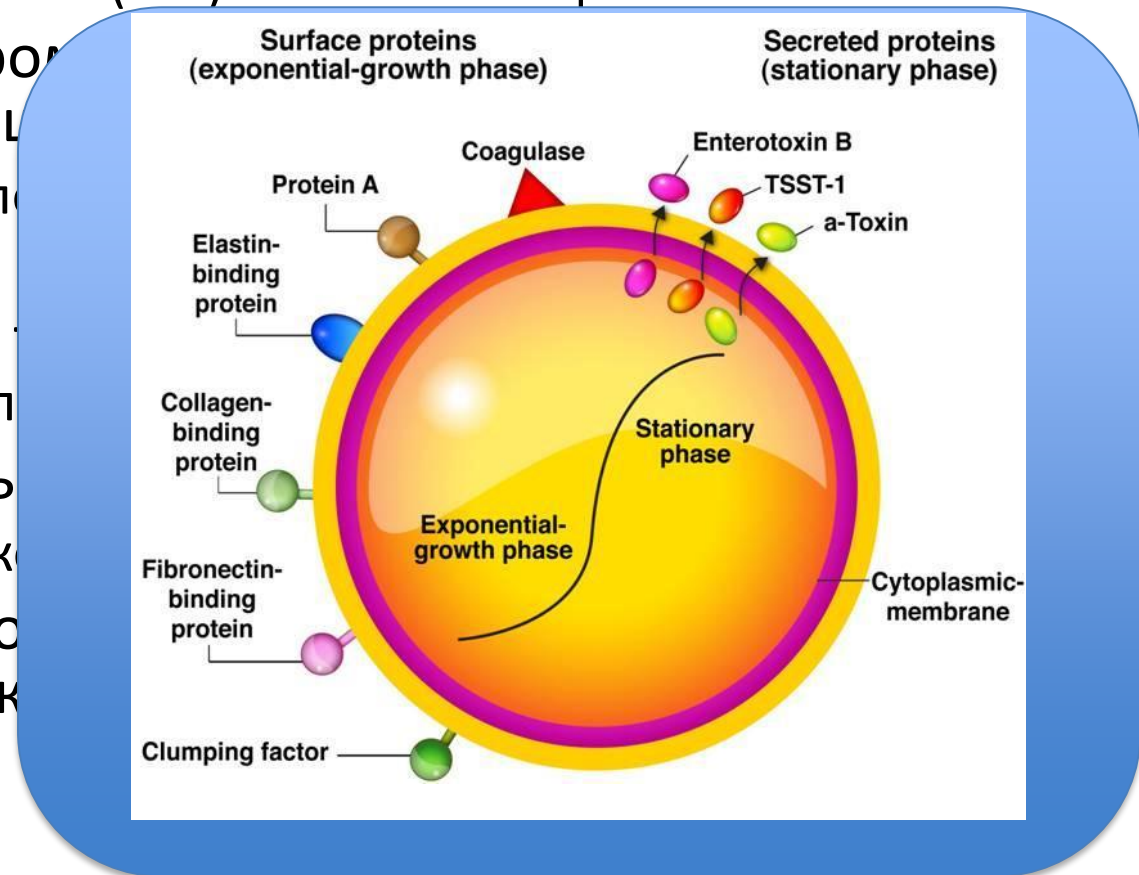
- Белок А (вирулентность) – подавление активации комплемента в Fc области IgG
 - Нарушение
- Тейхоевые кислоты
 - прикрепление
 - индукция
- Полисахариды
- Пептидогликановая активационная каскада



В,

Биологические особенности S.aureus

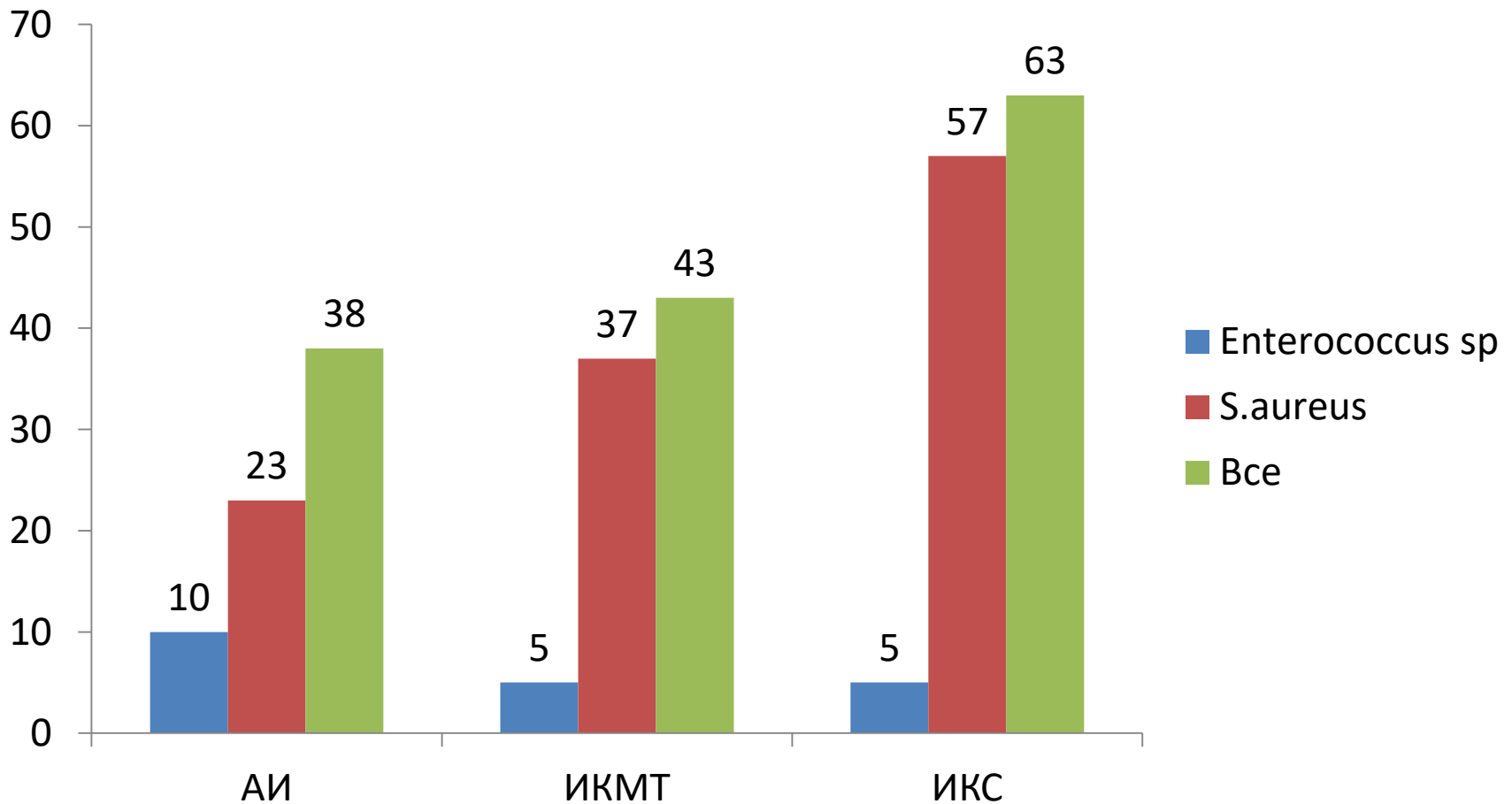
- Энтеротоксин – пищевые отравления
 - Суперантигены (A-E) – кишечник-ЦНС
- Токсин синдрома выделенных и
– (тампоны, п
TSST
- Эксфолиатин
 - Отслойка эп
- Лейкоцидин
 - гибель лейко
- Ферменты: ко
протеазы, нук



Резистентность стафилококков

- > 90% штаммов содержат плазмиды несущие информацию о структуре β -лактамазы, разрушающей пенициллины (за исключением оксациллина)
- Резистентные к метициллину штаммы несут ген *mecA* (модификация ПСБ):
 - MRSA, ORSA
- Резистентность к ванкомицину определяется генами расположенными в транспозоне на плазмиде, определяющем замену в пептидогликане -D-аланина на -D-лактат или другими механизмами:
 - VISA, VRSA

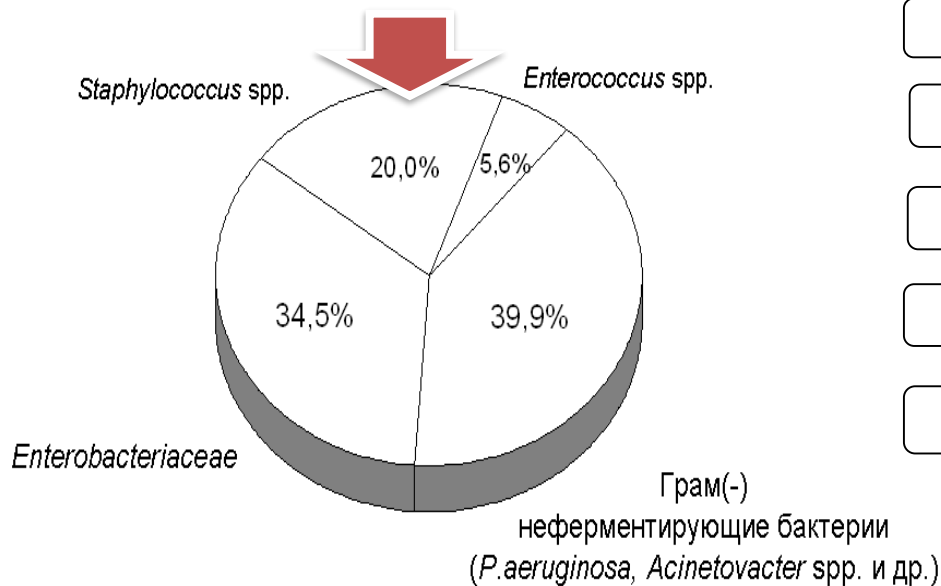
Роль грамположительных возбудителей в этиологии нозокомиальных инфекций в РФ в 2006-2008 (n=2382)



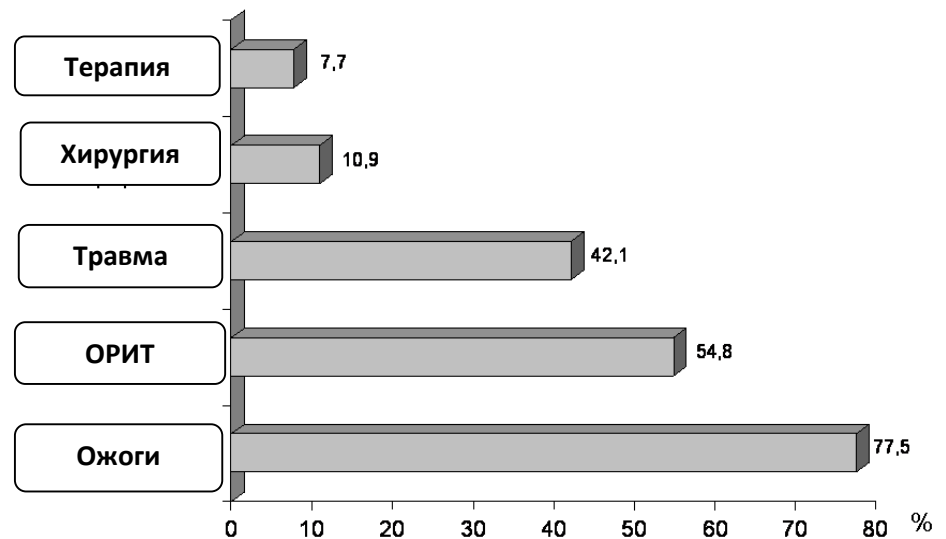
Распространенность MRSA в стационарах РФ

Проблема MRSA-инфекций наиболее актуальна в отделениях реанимации и интенсивной терапии, травматологии, ожоговой травмы, гнойной хирургии².

Этиология нозокомиальных инфекций в России¹



Доля MRSA в зависимости от отделения¹



1. Дехнич. Терапия нозокомиальных стафилококковых инфекций в России: время менять стереотипы. "Врач" №10 // 2010 // 5 с.1-4.
2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под редакцией академика РАН и РАМН В.С. Савельева. 2009г.-89с

ВОЗ. Международный отчет по антибиотикорезистентности 2014.

Распространенность MRSA в России

Countries, territories and other areas or groupings	Data source ^{b, c, d}	Resistance (%)	No. tested isolates	Type of surveillance, population or samples ^c	Period for data collection	Year of publication or report
Russian Federation	National data	Hospital isolates: 66.8; Community: 3.8	Hospital: 284; Community: 417	Comprehensive (hospital and community, respectively)	Hospital: 2011–2012 Community: 2006	2013

Распространенность MRSA в России

- Среди госпитальных штаммов – 66,8%
- Среди внебольничных штаммов – 3,8%

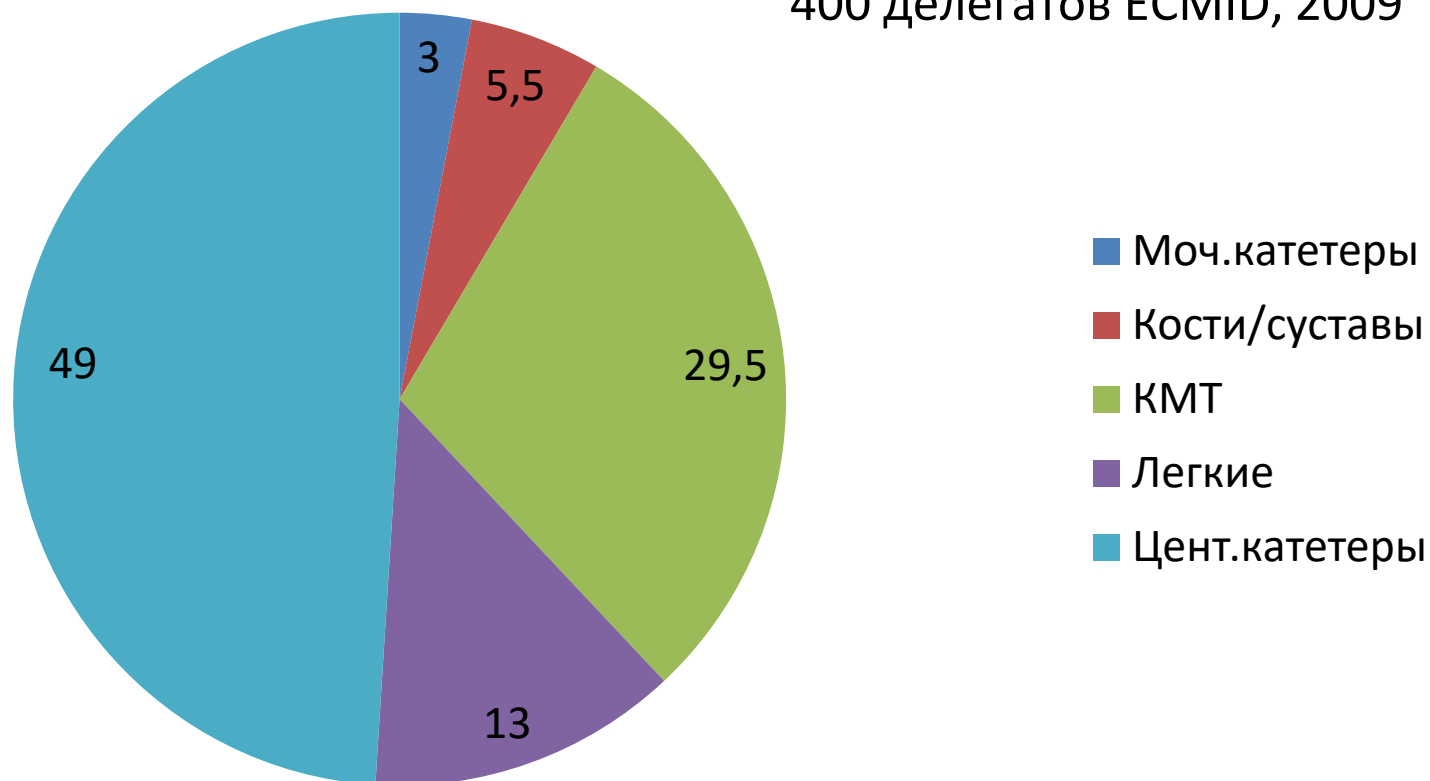
Факторы риска MRSA



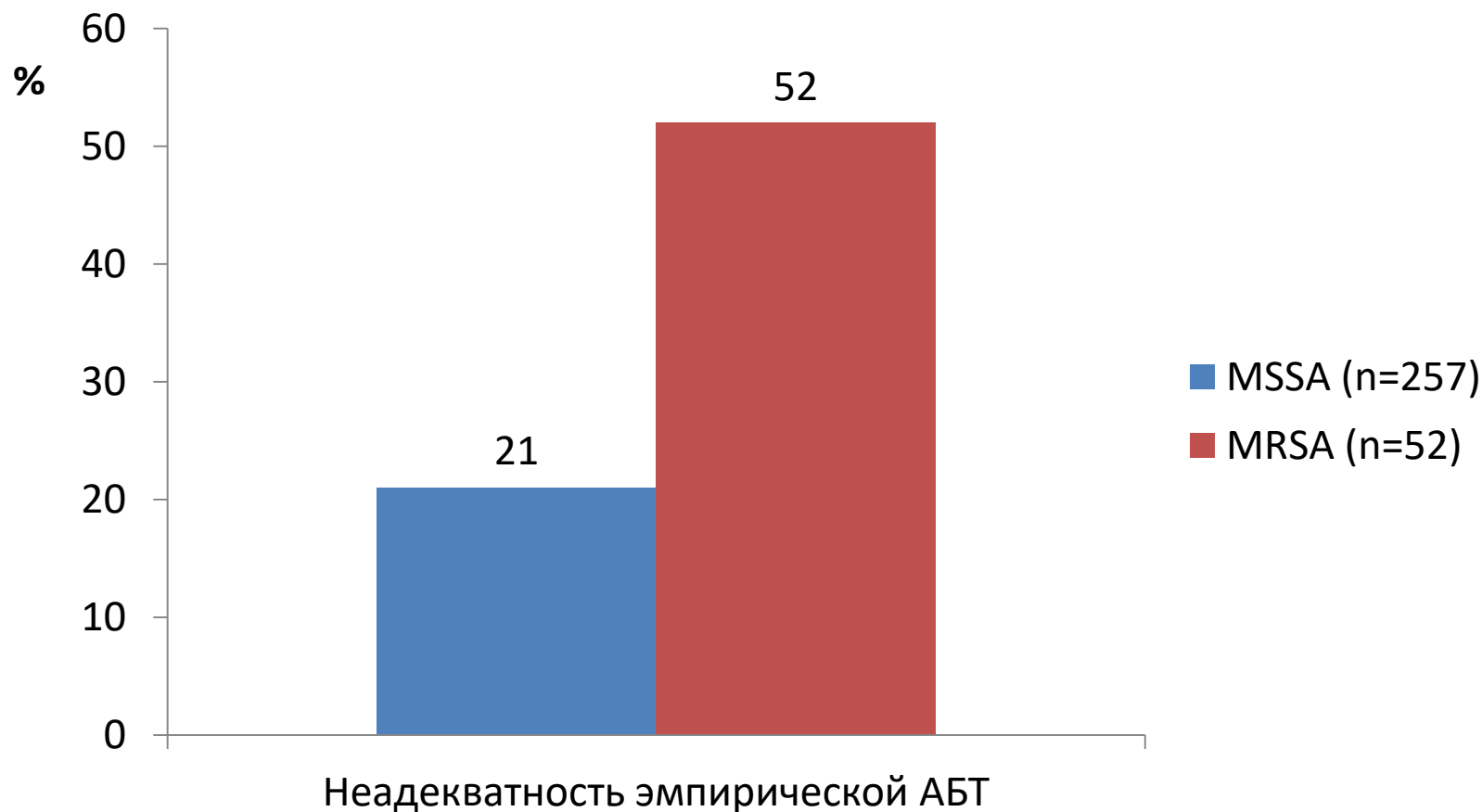
- ➡ Предшествующая колонизация (MRSA)
- ➡ Распространенность MRSA >10%
- ➡ Два или более следующих критериев:
 1. Госпитализация в течение года или нахождение в интернате
 2. Предшествующее назначение (6 месяцев) хиолонов
 3. >65 лет
 4. Гемодиализ

Наиболее частые очаги ангиогенных инфекций MRSA

400 делегатов ECMID, 2009



Неадекватность АБТ бактериемии *S. aureus* в 9 Европейских странах



Проблема лечения MRSA инфекций в клинической практике

Management of MRSA Infections in Adult Patients

2011 Clinical Practice Guidelines by the
Infectious Diseases Society of America

Catherine Liu, M.D.
Assistant Clinical Professor
Division of Infectious Diseases
University of California, San Francisco

Инфекции вызванных MRSA

- Первичные и рецидивирующие инфекции кожи и мягких тканей
- Бактериемия и эндокардит
- Пневмония
- Инфекции костей и суставов
- Инфекции центральной нервной системы
- Роль комбинированной или дополнительной терапии
- Дозирование и мониторинг ванкомицина
- Определение чувствительности к ванкомицину
- Лечение персистирующей bacteriemia и случаев неэффективности ванкомицина
- Неонатальные инфекции

Антибиотики разрешенные в РФ и активные против MRSA

Антибиотик	оИКМТ	БакЭ	Пнев	Мен	Осм	Уро
Ванкомицин	+	+	+	+	+	
Тейкопланин	+	+	+	+	+	+
Телаванцин	+		+			
Линезолид	+		+			
Даптомицин	+	+				
Цефтаролин	+					

МЗ РФ по поводу ванкомицина и тейкопланина

С осторожностью:

- повышенная чувствительность к ванкомицину (риск перекрестной повышенной чувствительности),
- почечная недостаточность (требуется коррекция режима дозирования и мониторинг состояния слуха, гематологических показателей, показателей функции почек и печени),
- длительное лечение (требуется мониторинг состояния слуха, гематологических показателей, показателей функции почек и печени),
- одновременное лечение другими ототоксическими и нефротоксическими препаратами: аминогликозидами, колистином, амфотерицином В, циклоспорином, цисплатином, фуросемидом и этакриновой кислотой.

Дозировка ванкомицина

- Ванкомицин в/в 15-20 мг/кг через 8-12 час, но не более 2 грамм/сутки (BIII).
- При тяжелом состоянии и подозрении инфекцию вызванную MRSA, рекомендуется нагрузочная доза 25-30 мг/кг (CIII).
- Риск синдрома красного человека или анафилаксии связанной с высокой дозой – продленная инфузия (2 часа) и премедикация антигистаминными препаратами
- Продленная инфузия ванкомицина существенно не улучшает исходы по сравнению с обычным введением (AII).

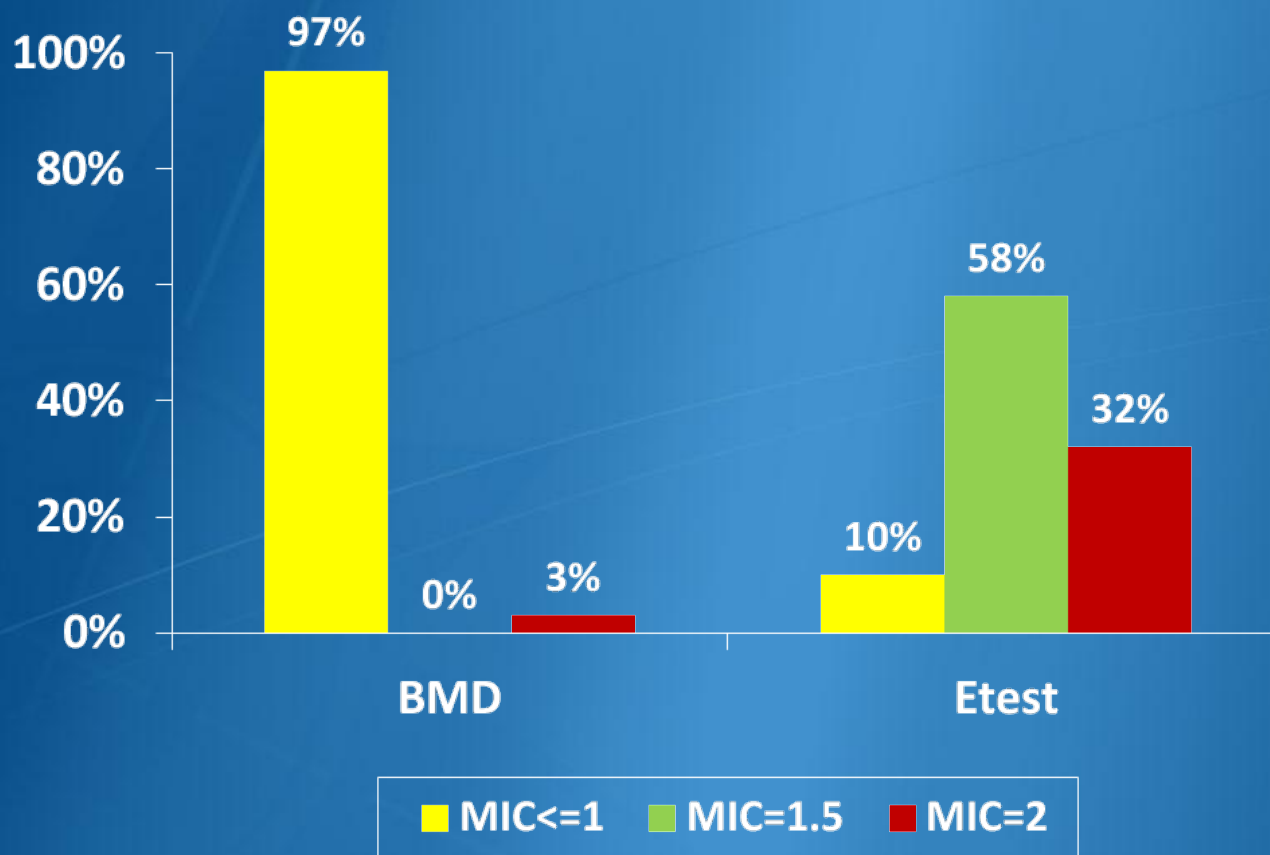
Рекомендации по лечению MRSA инфекций (IDSA)

Ванкомицин – базовый препарат, имеющий большое количество ограничений

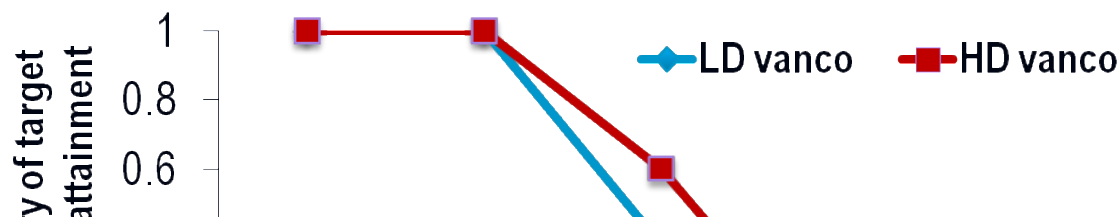
- Низкая тканевая пенетрация
- Нефротоксичность
- Медленная бактерицидная активность
- Необходимость мониторинга концентрации для достижения необходимого уровня фармакодинамических показателей при выявлении штаммов с МПКван ≥ 1.5 мкг/мл

1. Catherine Liu et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clinical Infectious Diseases 2011;52(3):e18–e55
2. Michael Rybak et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66:82-98

Выявление штаммов с МПКван ≤ 2 мкг/мл



Вероятность достижения ФД цели при применении 2 г и 4 г ванкомицина



- К 2014 году в России уровень MRSA с МПК=2 мг/л к ванкомицину достигает 26%

Сидоренко С.В. АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ, 2015, 60; 1-2

- МПКван=2 мг/л
 - Вероятность достижения ФД цели = «0»
 - Высокая вероятность неэффективности лечения
 - Наблюдается не повсеместно и, вероятно, связана с клональным распространением штаммов

Клиническое значение МПК ванкомицина при инфекциях вызванных *S.aureus*: систематический обзор (22 исследования)

- Вне зависимости от очага инфекции MRSA:
 - МПКван = 2 мкг/мл коррелирует с клинической неэффективностью (OR, 2.69; $P < 0.01$)
 - МПКван коррелирует с летальностью (OR=1.64; $P < 0.01$)
 - МПКван = 2 мкг/мл коррелирует с летальностью (OR =1.72; $P < 0.01$)

The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis

S. J. van Hal,^{1,2} T. P. Lodise,³ and D. L. Paterson⁴

Комбинированная терапия

- Добавление гентамицина (AII) или рифампицина (AI) не рекомендуется. Нет доказательств пользы

Эндокардит	Ванко	Ванко + Риф	P
Неэффективность	4/ 22 (18%)	2/20 (10%)	> 0.05
Бактериемия	7 дней (5-11)	9 дней (6-13)	> 0.05
Лихорадка	7 дней (3-8)	7 дней (3-10)	> 0.05

- Нет клинических исследований с гентамицином из-за высокой нефротоксичности

Неэффективность ванкомицина =
персистенция bacteriemia вызванной MRSA

Продолжительность bacteriemia:

- MSSA и β -лактамы - 3-4 суток
- MRSA и ванкомицин/даптомицин – 7-9 суток

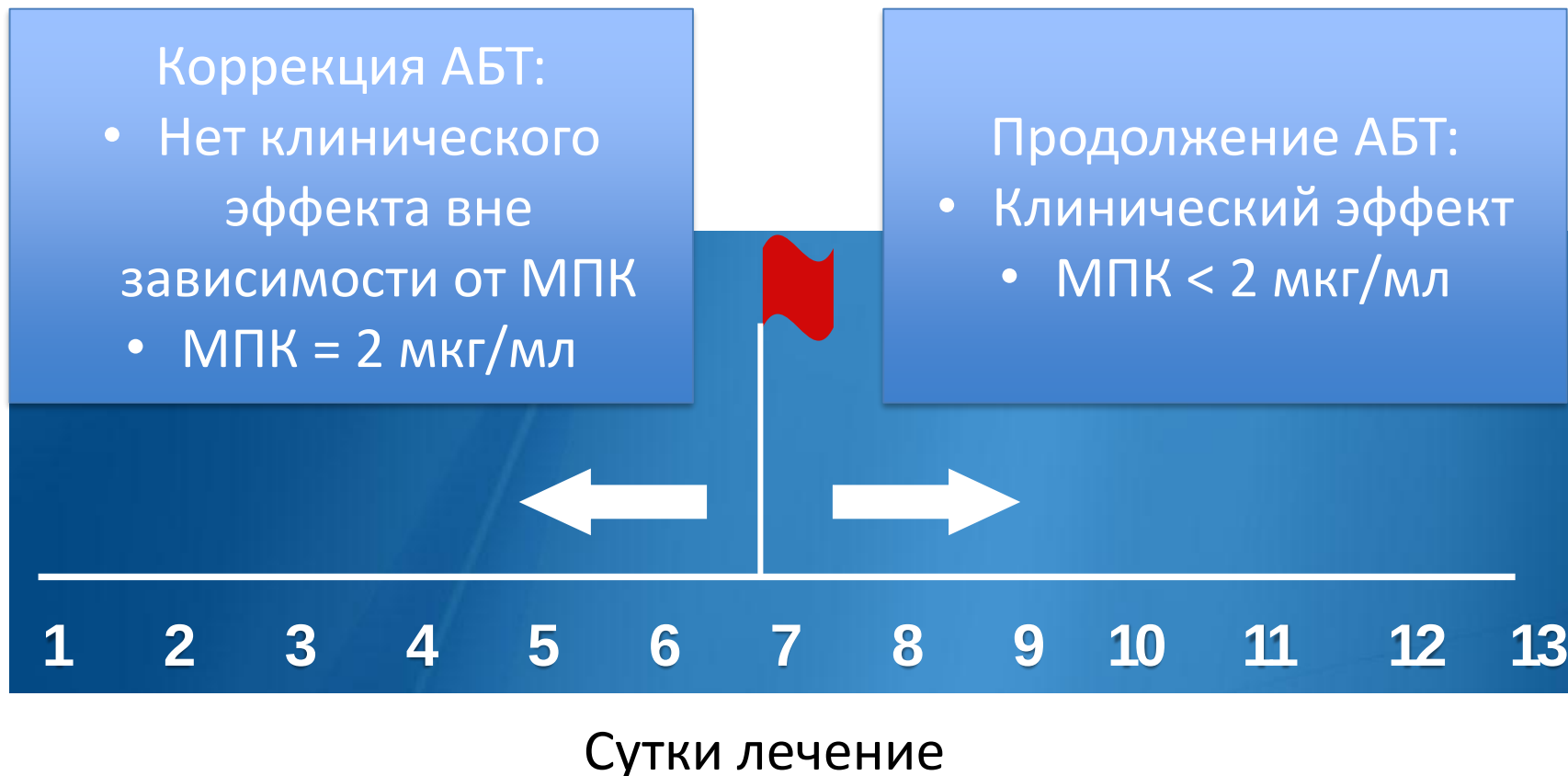
Оценка влияния других факторов:

- Физиологические параметры пациента
- Концентрация ванкомицина
- Чувствительность (МПКван)
- Наличие и возможность санации других локусов инфекции

Продолжительность лечения

- Низкая эффективность при лечении < 14 дней
- Неосложненная бактериемия (минимум 14 дней), если исключены:
 - Эндокардит
 - Нет имплантированных протезов
 - Отрицательный посев крови взятой на 2-4 день
 - Улучшение состояния в течение 72 часов
 - Нет доказательств метастатических очагов инфекции
- Осложненная бактериемия (нет указанных выше критериев): 4-6 недель

Персистирующая бактериемия MRSA на фоне лечение ванкомицином



Персистирующая бактериемия MRSA на фоне лечение ванкомицином

- Выбрать альтернативный режим, а не добавлять препараты
- Высокая доза даптомицина (10 мг/кг) при наличии чувствительности в комбинации с другим препаратом (VIII):
 - Гентамицин 1 мг/кг в/в через 8 часов
 - Рифампицин 600 мг 1 раз или 300-450 мг 2 раза внутрь/ в/в
 - Линезолид 600 1 раз внутрь/ в/в
 - β -лактам

Что делать при сниженной чувствительности к ванко- и даптомицину?

- TMP-SMX 5 мг/кг в/в через 12 час (CIII)
 - Данные In vitro: дапто + TMP-SMX vs. Дапто – более быстрая бактерицидная активность у штаммов Rдапто
- Линезолид 600 мг внутрь/ в/в через 12 час (CIII)
 - Эффект монотерапии и комбинаций, низкая эффективность лечения ИЭ левых отделов
- Телаванцин 10 мг/кг в/в 1 раз в сутки (CIII)
1 описание успешного лечения
персистирующей бактериемии MRSA

Evaluation of the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia.

Usery JB¹, Vo NH, Finch CK, Cleveland KO, Gelfand MS, Self TH.

- **Бактериemia MRSA (2008-2010),
ретроспективно. n=122 (D53, L15, V54)**

Показатель	Дапто	Лин	Ванко
• Клиническая эффективность (%)	58,5	60	61,1
• Микробиологическая эффективность (%)	93,6	100	90
Рецидив инфекции (абс)	4/24	1/9	8/49
Новая инфекция (абс)	5/42	0/9	7/49
Нет эффекта (абс)	11	4	9

У получавших линезолид – более высокая летальность
(P = 0.0186).

Walkey A et al. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chest. 2011 May;139(5):1148-55.

Jiang H, et al. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013 Sep;32(9):1121-8.

Takada H et al. Linezolid versus vancomycin for nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the elderly: A retrospective cohort analysis: Effectiveness of linezolid in the elder. Am J Emerg Med. 2016 Oct 29

28 пациентов ≥65 лет

пневмония MRSA: LZD (n=11) или VCM (n=17)

Летальность: 0% vs. 41% (P=.02)

Роль цефтаролина в лечении инфекций вызванных MRSA

Цефтаролин: III фаза КИ оИКМТ

Название	Пациенты	Режим	Цель
P903-06 CANVAS 1	оИКМТ: ЦТЛ 353 & ВАН+АЗТ 349	ЦТЛ 600 мг x 12 ч ВАН 1 г + АЗТ 1 г x 12 ч 5-14 суток	Все пациенты и ИТТ - клиническая эффективность не ниже на период окончания АБТ
P903-07 CANVAS 2	оИКМТ: ЦТЛ 348 & ВАН+АЗТ 346		

ОИКМТ: (CANVAS 1 и 2)

Популяция	Цефтаролин, количество пациентов (%)	Ванкомицин+ Азтреонам, количество пациентов (%)	Различия , % (95% CI) CE
Клин. эффективность	559/610 (91.6)	549/592 (92.7)	-1.1 (-4.2 до 2.0)
ITT	595/693 (85.9)	586/685 (85.5)	0.3 (-3.4 до 4.0)
ITT – Конец	349/400 (87.3)	339/397 (85.4)	1.9 (-2.9 до 6.7)
ITT – 3 сутки	296/400 (74.0)	263/397 (66.2)	7.7 (1.3 to 14.0)

Wilcox MH et al. *J Antimicrob. Chemother.* 65(Suppl. 4), iv53–iv65(2010).

Corey GR et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 65(Suppl. 4), iv41–iv51(2010).

Интегрированная оценка активности антибиотиков против микробов на 3 сутки

Основной возбудитель [†]	Цефтаролин n/N (%)	Ванкомицин+ азтреонам n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	188/246 (76.4)	156/236 (66.1)
MSSA	85/104 (81.7)	65/84 (77.4)
MRSA	102/142 (71.8)	92/153 (60.1)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	25/47 (53.2)	28/49 (57.1)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	9/13 (69.2)	6/7 (85.7)
<i>Streptococcus anginosus group</i>	8/9 (88.9)	6/10 (60.0)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	6/8 (75.0)	4/8 (50.0)
<i>Escherichia coli</i>	5/8 (62.5)	7/13 (53.8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5/9 (55.6)	1/7 (14.3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6/8 (75.0)	3/6 (50.0)

[†] Представлены данные об важнейших возбудителях

Преимущество ZINFORO™ перед ванкомицином с азтреонамом на 3 сутки лечения НЕ оказало влияния на исход лечения в целом

Адаптировано: Friedland HD et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2231–2236

E-MITT, популяция ITT модифицированная по диагнозу; MRSA- резистентные к метициллину *Staphylococcus aureus*; MSSA- чувствительный к метициллину *Staphylococcus aureus*

Клиническая эффективность цефтаролина при ОИКТ в исследованиях CANVAS и CAPTURE

	CANVAS	CAPTURE
Мужчины	444/693 (64%)	379/694 (55%)
Возраст	48	58
Сахарный диабет	122/693 (18%)	295/647 (46%)
Дней терапии	8,3 ($\pm 3,2$)	6,1 ($\pm 5,5$)
Клинический эффект	559/610 (92%)	550/647 (85%)
Микробиологич.эффект	434/468 (93%)	293/363 (81%)
MRSA	142/152 (93%)	144/178(81%)
Эффект при диабете	96/110 (87%)	244/295 (83%)
Целлюлит	213/229 (93%)	259/305 (85%)

Use of ceftaroline after glycopeptide failure to eradicate meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia with elevated vancomycin minimum inhibitory concentrations.

Paladino JA¹, Jacobs DM², Shields RK³, Taylor J⁴, Bader J⁵, Adelman MH⁶, Wilton GJ⁶, Crane JK⁷, Schentag JJ².

- Многоцентровое, ретроспективное, случай/контроль (n=32)
- Оценка цефтаролина при неэффективности ванкомицина (МПК_≥2)
- Медиана перехода на цефтаролин – 5 сутки (3-15,8 дней)
- Медиана эрадикации: 4 суток (3-7,5) & 8 суток (5,8-19,5) [P=0.02].
- Замена ванкомицина цефтаролином:
 - повысила клиническую эффективность
 - позволила рассматривать цефтаролин в качестве альтернативы

Заключение

- Стафилококковые инфекции остаются актуальными и представляют собой широкий спектр заболеваний
- Особую проблему представляют инфекции вызванные MRSA с МПКван ≥ 2 мкг/мл из-за ограниченного выбора эффективных антибиотиков
- Цефтаролин доказал свою эффективность в лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных MRSA, в том числе при неэффективности других антибиотиков