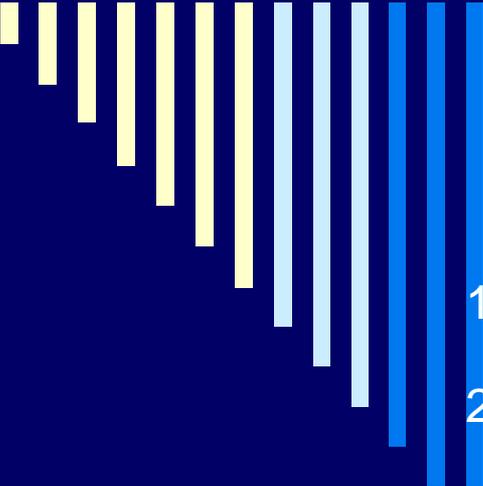


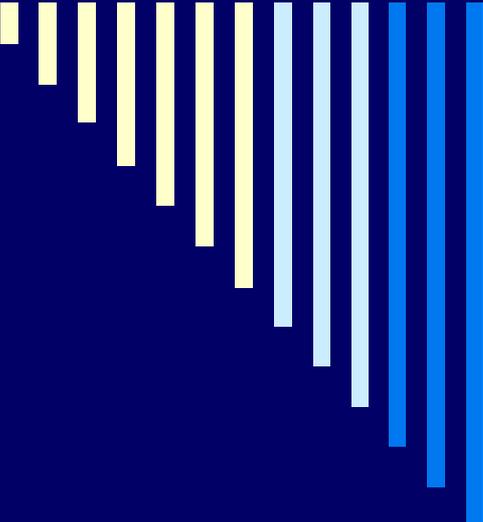
Интерпретация
микробиологических
исследований в клинической
практике. Возможности терапии
инфекций, вызванных
антибиотикорезистентными
штаммами.



Показания для назначения антибиотика

- 1 –документированная или предполагаемая бактериальная инфекция
 - 2 - высокий риск ее возникновения (профилактика ИОХВ)
Клинико-лабораторные признаки инфекции: ССВР;
Общие и местные симптомы инфекции;
Биохимические маркеры (СРБ, пресепсин, прокальцитонин); Органная дисфункция при сепсисе
 - 3 – пациент от глав.врача...
 - 4 – страшно (объемная операция, выходные дни и т.д.)
-

Резистентность к антибиотикам



Селекция резистентности происходит в процессе антибиотикотерапии

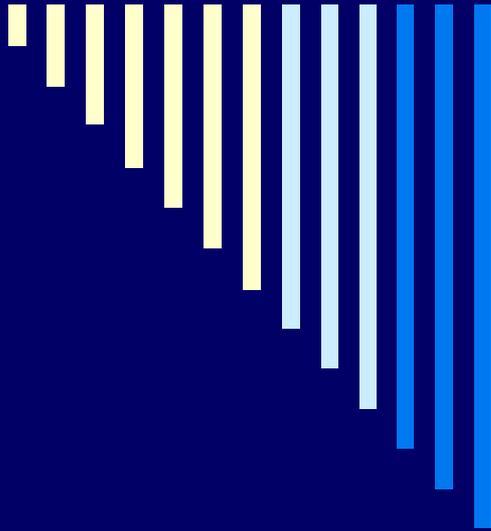
- Наибольший уровень резистентности наблюдается в отделениях с более интенсивным использованием антибиотиков
 - Резистентность развивается к любому антибактериальному препарату
-

Концепция «параллельного ущерба»: обществу, больнице, больному



Часто используемые АБП	Риск селекции резистентных форм
ЦС 5-4	БЛРС-продуценты (снижение потребления на 80% ведет к снижению БЛРС-продуцентов на 44%); Cl. difficile
ФХ, ципрофлоксацин	МБЛ-продуценты (синегнойная палочка)
Ципро-, ЦС 3	Селекция MRSA
Карбапенемы	Селекция МБЛ-продуцентов
Применение нескольких антибиотиков	Селекция полирезистентных возбудителей

Механизмы развития антибиотикорезистентности:



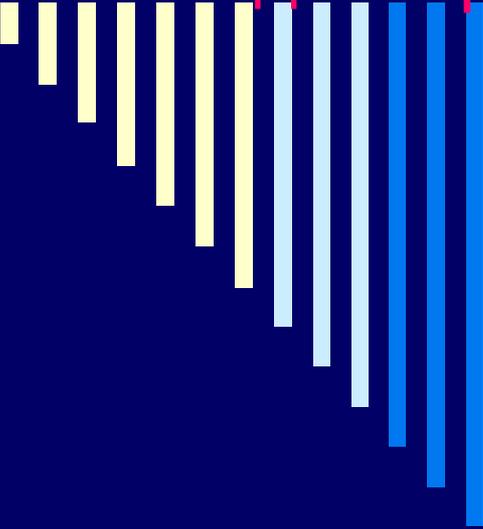
1. Модификация антибиотика
 2. Модификация мишени
 3. Изменение проницаемости микробной клетки
 4. Выработка ферментов, разрушающих антибиотик
 5. Развитие микроорганизмами новых путей метаболизма
-

Гены-маркеры антибиотикорезистентности

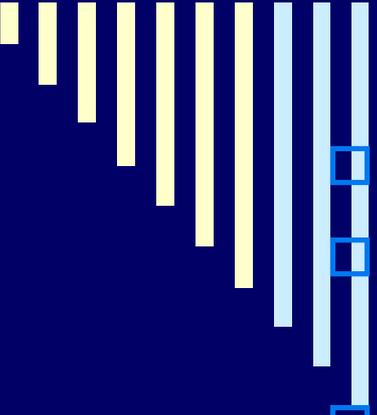
Группа		Типичные препараты	Ген - маркер резистентности	Бактерии - носители генов резистентности
β-лактамы антибиотики				
	пенициллины	ампициллин амоксициллин бензилпенициллин пиперациллин	TEM-1,2; SHV-1,11	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i>), <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>
	цефалоспорины	I поколение: цефазолин цефалотин цефалексин	CTX-M, SHV-5,12	
		II поколение: цефуроксим цефаклор		
		III поколение: цефотаксим цефтриаксон цефтазидим цефиксим		
		IV поколение: цефепим	AmpC	
карбапенемы	Меропенем Имипенем дорипенем	VIM, IMP, NDM, KPC, GES, OXA-20s, OXA-40s, OXA50s		
β-лактамы антибиотики		оксациллин	MecA	<i>S.aureus</i>
гликопептиды	ванкомицин		VanA, VanB	<i>E.faecalis</i> , <i>E.faecium</i>
	тейкоплагин		VanA	
макролиды		эритромицин азитромицин klarитромицин	Mef, Erm	<i>Streptococcus spp.</i>
Фторхинолоны (II, III и IV поколение хинолонов)		II поколение: ципрофлоксацин офлоксацин III поколение: левофлоксацин IV поколение: Моксифлоксацин	GyrA, ParC, QnrA	<i>Streptococcus spp.</i> <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>

Методы борьбы с антибиотикорезистентностью

(С.В. Яковлев, 2014)

- 
1. Поиск и создание новых химиотерапевтических препаратов
 2. Создание комбинированных препаратов, которые включают в себя химиотерапевтические средства различных групп, усиливающие действия друг друга
 3. Смена антибиотиков, мозаичность назначений
 4. Соблюдение основных принципов рациональной химиотерапии
-

Продолжительность терапии АБП

- 
- Оптимально – 7-8 дней или меньше
 - Инфекции, вызванные *S.aureus* с бактериемией, - не менее 14 суток;
 - НПивл, вызванная *P.aeruginosa*, - до 10-14 суток;
 - Инфекции в клапанах сердца, ЦНС, костях, нейтропения – курсы длительные
 - Полирезистентные микроорганизмы – курсы продляются
-



Клиническая интерпретация результатов

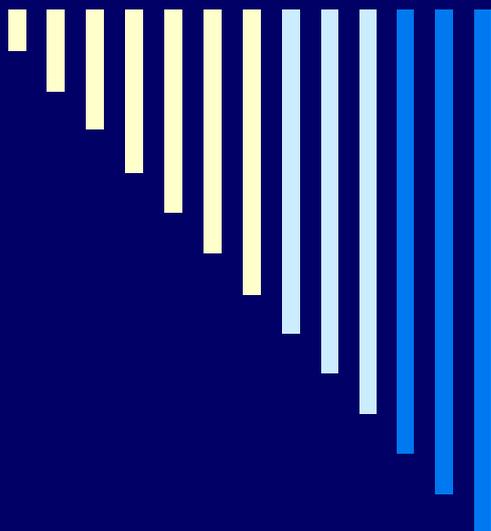
- Микроорганизм – истинный возбудитель инфекции.
 - Микроорганизм – компонент нормальной микрофлоры.
 - Микроорганизм – колонизирующий локус, из которого был получен материал.
 - Микроорганизм – контаминировавший клинический материал.
-



Примеры:

- В микробиологическом исследовании крови - *Acinetobacter baumannii* в двух из трех порций
 - В микробиологическом исследовании носового отделяемого – *Staphylococcus, coagulase negative* 10^2
 - Пациент с абдоминальным сепсисом, бактериемией, вызванной *Acinetobacter*, в анамнезе, в настоящее время на фоне нормотермии, нормального ОАК, прокальцитонина 0,5 нг/мл в дренажном отделяемом из брюшной полости определяется *Acinetobacter baumannii*
 - В микробиологическом исследовании крови - *Staphylococcus epidermidis* в одной из трех порций
-

«ПРОБЛЕМНЫЕ» возбудители



Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumoniae,

Acinetobacter baumannii,

Pseudomonas aeruginosa,

Enterobacter species



Стафилококковые инфекции

- MSSA или MRSA?
 - MSSA - Препараты выбора - β -лактамы:
Оксациллин, Цефазолин,
Цефуроксим, Амоксициллин,
амоксициллин/клавуланат
-



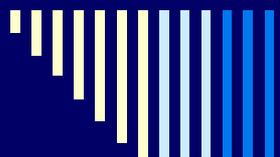
Клиническая интерпретация резистентности к оксациллину

Результат бактериологического исследования

Микроорганизм: *Staphylococcus aureus*

Оксациллин	R	
Цефазолин	R	
Цефтриаксон	R	
Имипенем	S →	R
Гентамицин	R	
Линкомицин	S →	R
Ванкомицин	S	

Типы резистентности к метициллину (оксациллину) у стафилококков

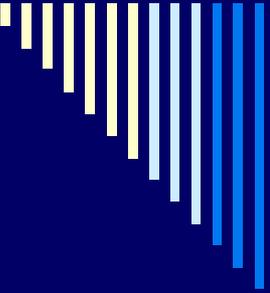


Тип резистентности	Наличие гена « <i>mecA</i> »	Механизм	Пограничная резистентность	Эффективность ингибиторов в бета-лактамаз	Перекрестная резистентность ко всем бета-лактамам	Множественная резистентность к другим классам антибиотиков
Классическая						
- гомогенная	+	Дополнительный	-	-	+	+
- гетерогенная	+	ПСБ (ПСБ-2а)	+/-	-	+	+
Инактивация бета-лактамазами	-	Гиперпродукция бета-лактамаз	+	+	-	-
Модифицированные ПСБ (1,2,4)	-	Мутации обычных ПСБ (1,2,4)	+	-	-	-



Классическая резистентность MRSA

- Устойчивость ко всем бета-лактамам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам)
- Часто – устойчивость к аминогликозидам, линкозамидам, фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам



Стафилококковые инфекции *S.aureus*

- **ВАЖНО:** Чувствительность к метициллину (оксациллину)
 - **MSSA:** аминопенициллины, оксациллин, цефазолин
 - **MRSA:** ванкомицин, линезолид, даптомицин, тигециклин, телаванцин, цефтаролин
 - Альтернативные препараты: фузидиевая кислота, рифампицин, ко-тримоксазол
-



Ванкомицин

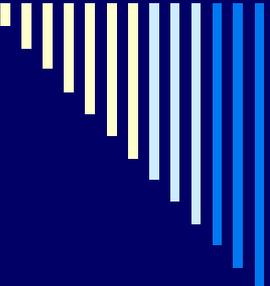
- **Природная активность**
 - Грамположительные бактерии
 - Стафилококки, включая MRSA
 - Энтерококки, включая резистентные к пенициллинам
- **Показания к применению**
 - MRSA инфекции
 - Энтерококковые инфекции (Амп, Пен –R)
- **Распространение VRE**
- **Побочные эффекты:**
 - Нефротоксичность
 - Гистамин-опосредованные реакции



Недостатки ванкомицина

- Потенциальная токсичность
- Только парентеральный путь введения
- Недостаточные концентрации во многих тканях
- Необходимость мониторинга концентрации в сыворотке крови
- Появление ванкомицинорезистентных штаммов *S.aureus* (VRSA), а также энтерококков (VRE)

- Khare M, Keady D. Expert Opin Pharmacother. 2003;4:165-77.
 - (2) Stevens DL. Clin Infect Dis 2006;42 (Suppl 1):S51-7.
 - (3) Hiramatsu K. Lancet Infectious Diseases 2001; 1:147–155



Современные возможности ванкомицина

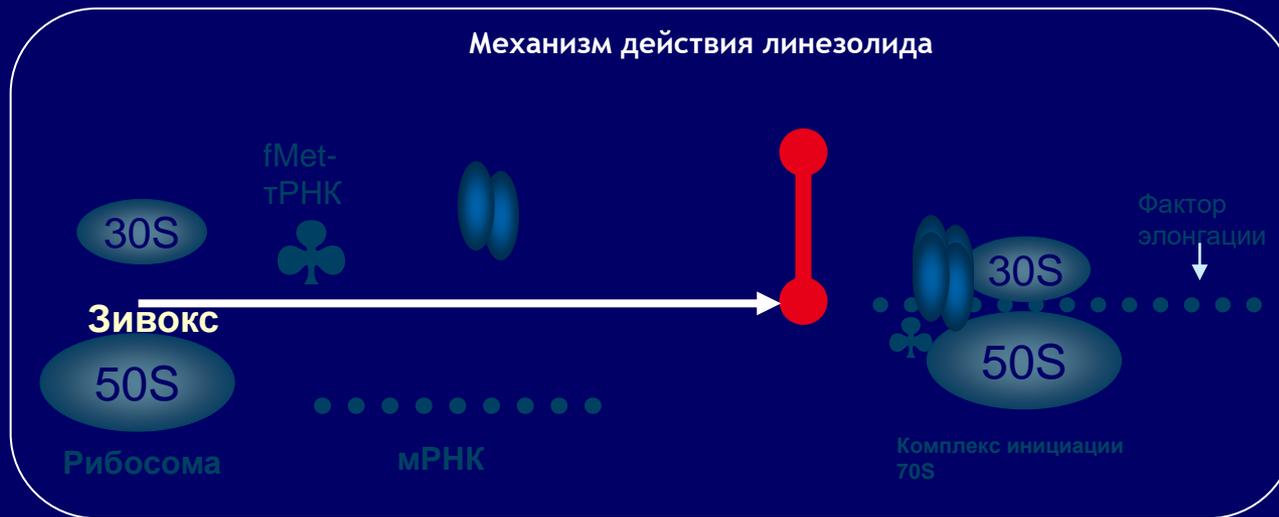
Потенциал ванкомицина сохраняется при лечении

- Инфекций мочевыводящих путей
- Инфекций кожи и мягких тканей
 - без некроза
- Ангиогенных инфекций
 - с санированным первичным очагом
- MRSA инфекций с МПК < 1 мкг/мл

При других инфекциях или в случае MRSA с МПК ≥ 1 мкг/мл - оптимальны **альтернативные режимы** терапии

Линезолид

- Селективно ингибирует синтеза бактериальных белков, что снижает риск наличия или формирования перекрестной резистентности ^{1,3}



Линезолид связывается со специфическим сайтом рибосомальной субъединицы 50S, препятствуя образованию 50S и 30S субъединицами рибосом комплекса инициации 70S. по Stevens DL *et al*² и Moellering RC³.

(1) Инструкция по медицинскому применению препарата Зивокс, приказ Росздравнадзора от 13.01.2006 г. №2. Ппр.рег. №06

(2) Moellering RC. Ann Intern Med 2003;138:135-42.

(3) Fung HB *et al*. Clin Therapeutics 2001; 23(3):356-391

Факторы, обуславливающие проникновение линезолида в ткани:

- и Низкая молекулярная масса
- и Липофильная молекула
- и Низкая связь с белками

Линезолид^{1,2}

Молекулярный вес -337.35 Да

Молекула липофильная

Связь с белками 31%

Ванкомицин^{3,4}

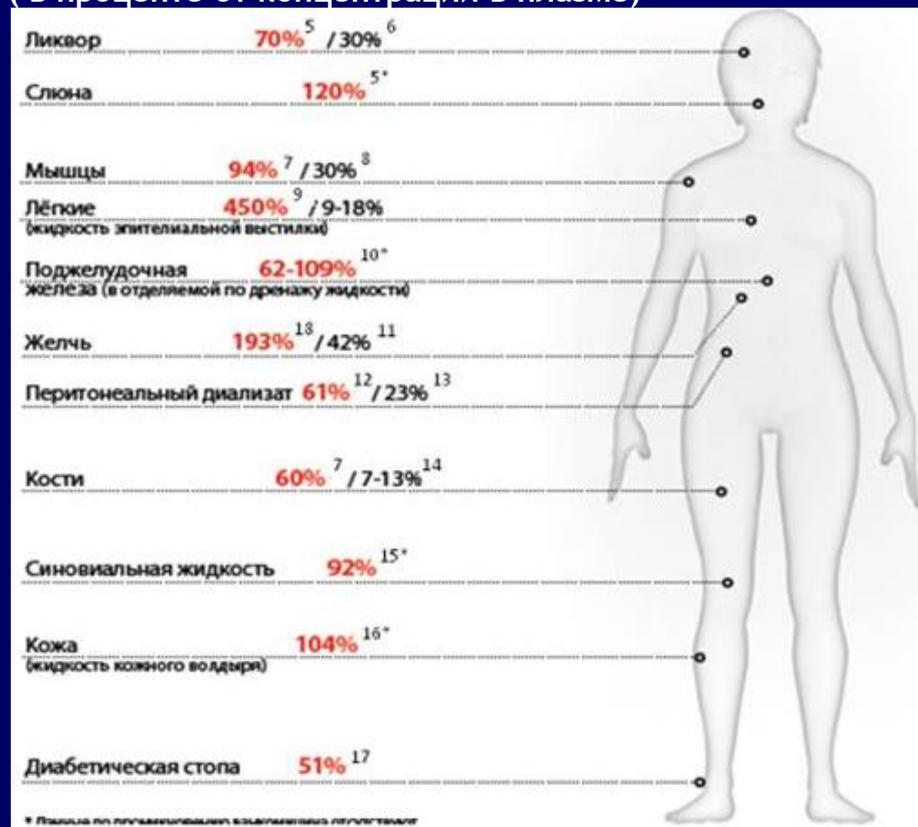
Молекулярный вес -1485.74 Да

Молекула гидрофильная

Связь с белками 55%

Линезолид/ванкомицин

Проникновение в ткани и жидкие среды организма
(в проценте от концентрации в плазме)



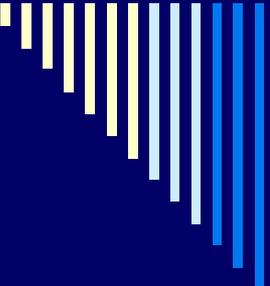
Инструкция по медицинскому применению препарата Ливонг, фирма Россия/Индия, от 13.01.2006 г. www.zyvox.com. (11) Zyvox (linezolid). Prescribing information. Pfizer, Rev. 07/2007. Available at www.zyvox.com. Accessed 6th October, 2009. (12) Vancomycin hydrochloride injection. Prescribing information. Baxter International, rev. 02/2007. Available at www.drugs.com/pro/vancomycin.html. Accessed December 12, 2007. (13) <http://www.fda.gov/ohrt/ohrt/medwatch/vancomycin.htm>. (14) ZYVOX™ (linezolid) Brochure for the Anti-Infective Drug Products Advisory Committee Meeting (March 24, 2000). <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3597b1ba.pdf>. Accessed 05/12/2009. (15) Richard JD et al. CID 2002;37:250-255. (16) Lovering AM et al. J Antimicrob Chemother. 2002;50(1):73-77. (17) Baschner JD et al. J Antimicrob Chemother. 2002;50(1):239-242. (18) Lamer C et al. Antimicrob Agents and Chemother. 1984;27(2):287-290. (19) Rao GG et al. J Antimicrob Chemother. 2001;48(6):931-942.

(11) Matzke GR et al. Clin Pharmacokinet. 1986;11(4):257-282. (12) Gendjar SR et al. Proceedings of the Am. Society of Nephrology/ Int. Society of Nephrology World Congress of Nephrology, San Francisco, CA, Oct., 2001:A2205. (13) Blevins RD et al. Antimicrob Agents and Chemother. 1984;25(5):603-606.

(14) Graziani AL et al. Antimicrob Agents and Chemother. 1988;32(9):1320-1322. (15) Rana B et al. J Antimicrob Chemother. 2002;50(5):747-750.

(16) Gee T et al. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(6):1843-1846. (17) Stein GE et al. J Antimicrob Chemother. 2007;60:819-823

(18) Pea F, Viale P, Lugano M et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2009; 63 (1) 167-169 (19) Lovering AM et al. J Antimicrob Chemother. 2002;50(1):73-77.



Линезолид: антимикробные свойства

Спектр природной активности: Грам(+) бактерии

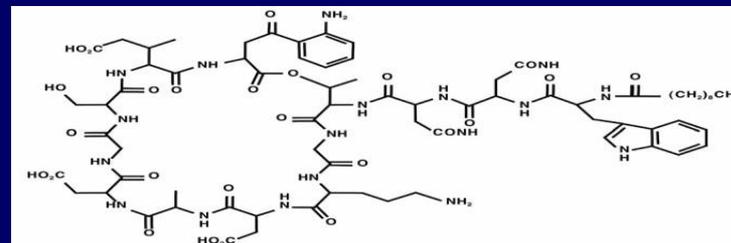
- = ванкомицину, = даптомицину
- Сохраняет **активность** против резистентных к ванкомицину штаммов
- Стафилококки: MRSA
- Энтерококки: VRE
- Стабильно низкая частота устойчивых штаммов
- **В РФ устойчивых к линезолиду штаммов не выявлено**
- In vitro - бактериостатическое действие
- In vivo - проявляет бактерицидность,
- подавление продукции стафилококковых экзотоксинов,
- **Тканевые концентрации > сывороточных**



Линезолид

- Препарат выбора: Нозокомиальные MRSA-инфекции –пневмония и тяжелый сепсис
 - –Инфекции любой локализации, вызванные стафилококками, устойчивыми к ванкомицину (МПК >1 мкг/мл)
 - •Всегда сохраняется чувствительность к линезолиду
 - –Инфекции MRSA у больных на гемодиализе, при почечной недостаточности
 - –Тяжелый сепсис/шок с ОПН
 - –MRSA-инфекции ЦНС, вкл. инфекцию шунтов
-

Даптомицин



Новый класс антибиотиков –липопептид

Активен против Грам(+) бактерий

•Область применения:

осложненные инфекции ИКМТ

•стафилококковая бактериемия

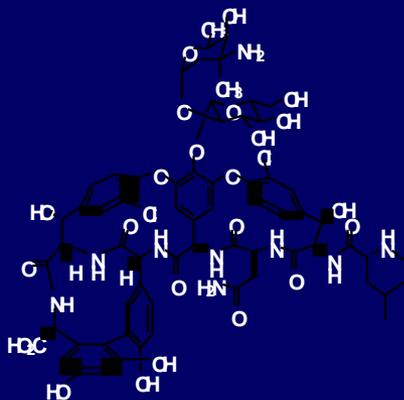
эндокардит

Применяется 1 раз в сутки в дозе 4, 6,10 мг/кг

Не применяется при пневмонии!

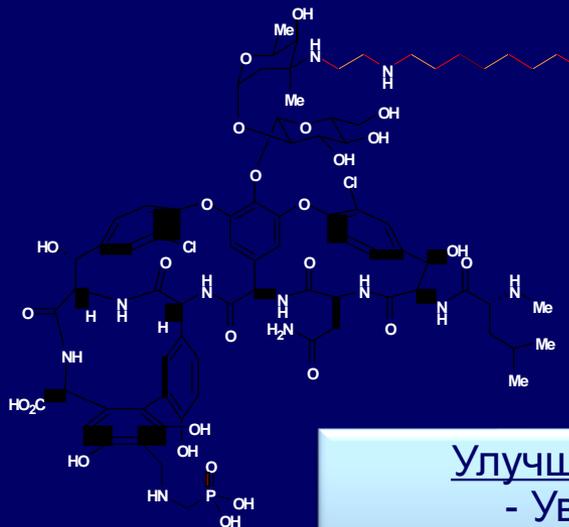
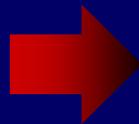
Телаванцин – новый полусинтетический липогликопептид

Более эффективный препарат с улучшенной ФК в
сравнении с ванкомицином



Ванкомицин

(подавляет синтез микробной стенки)



Улучшенные ФК- свойства

- Увеличенный период полувыведения
- Почечный клиренс

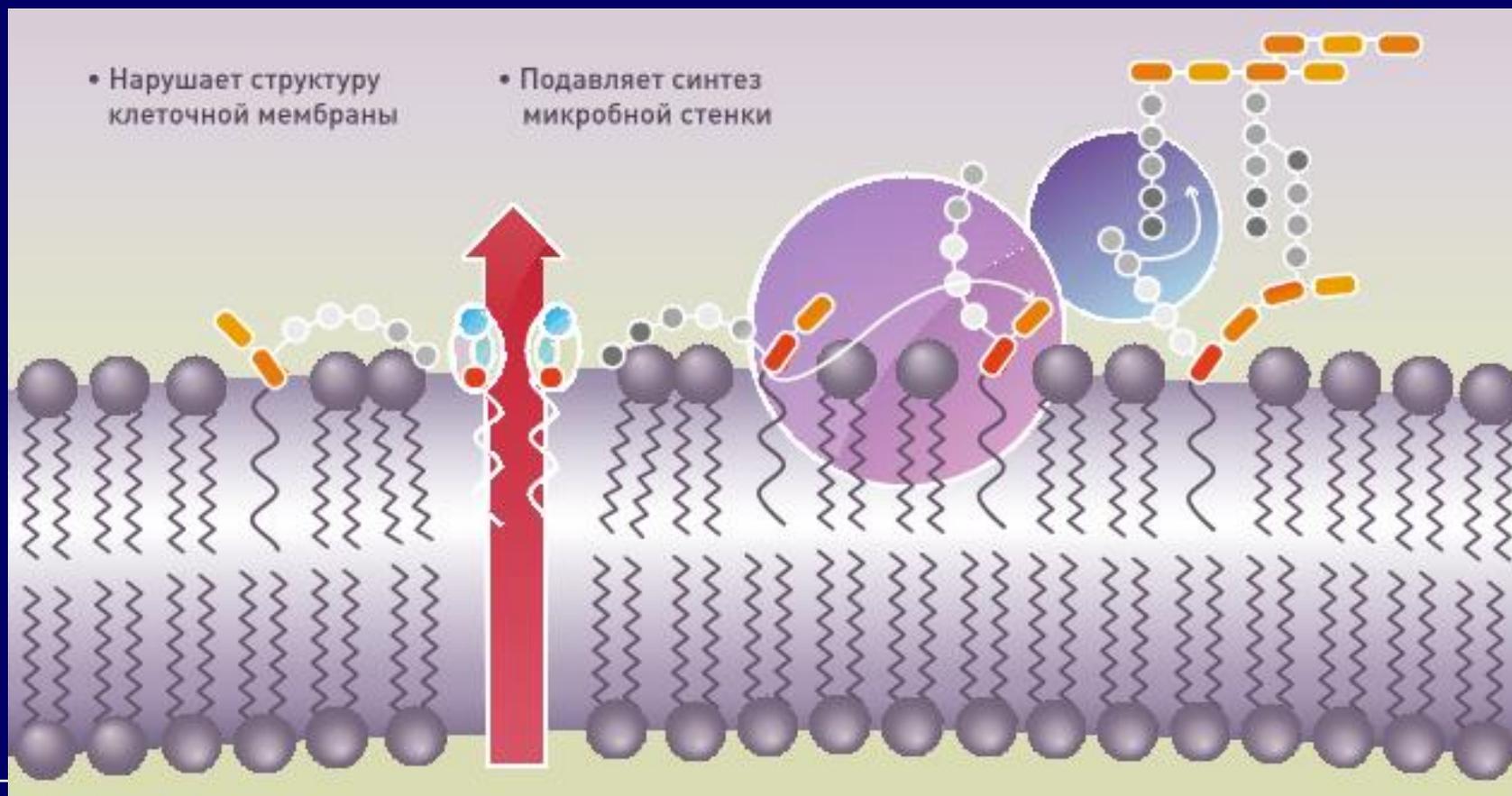
Телаванцин

(подавляет синтез микробной стенки и
нарушает функцию и структуру
микробной стенки)

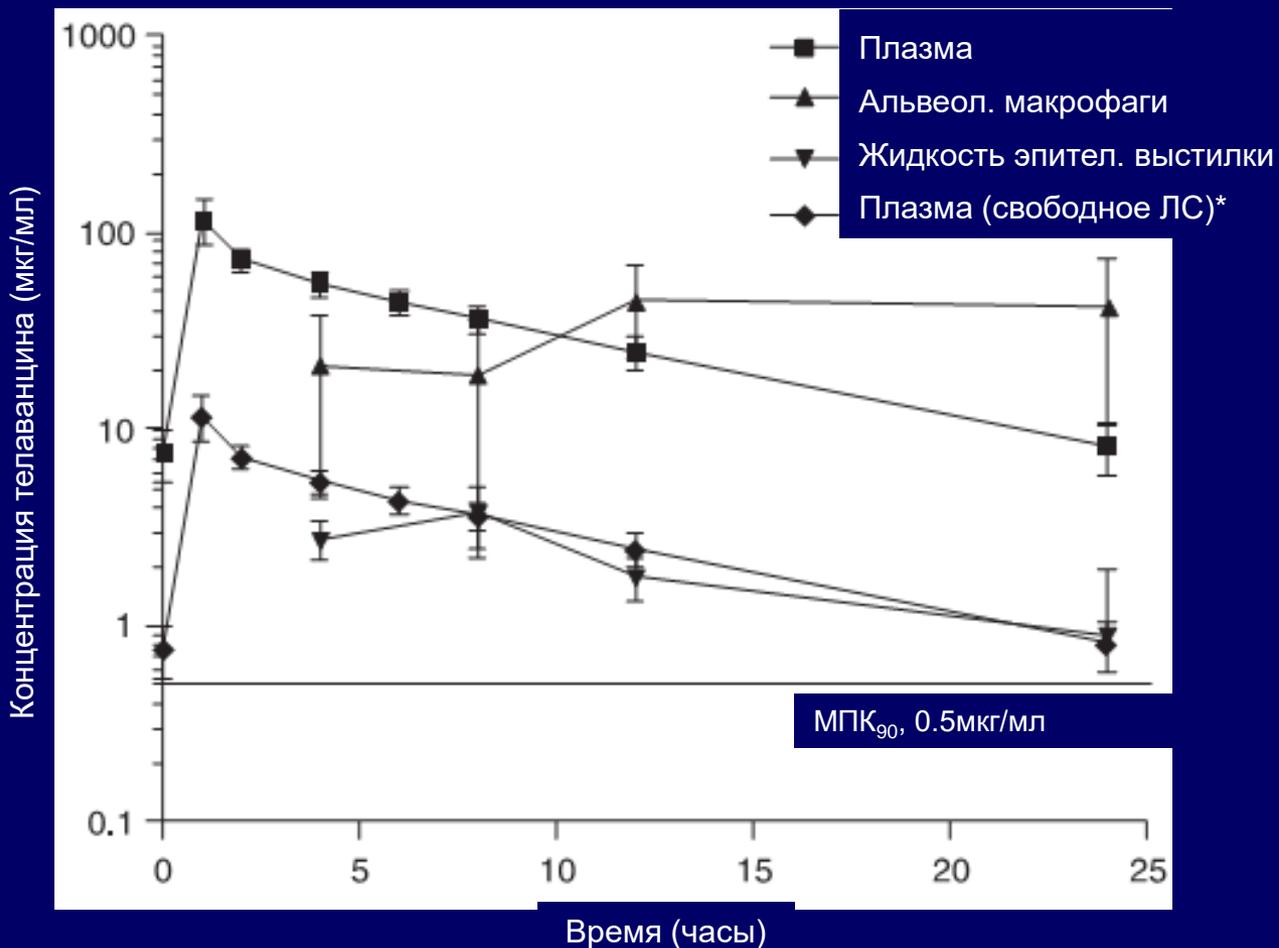
- Связывание с мембраной
- Улучшенная эффективность
 - Более быстрый бактерицидный эффект
 - Активность в отношении VISA/hVISA

Телаванцин – двойной механизм действия

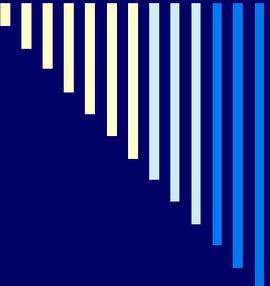
Обеспечивает повышенную активность и
снижает риск для развития резистентности



Телаванцин хорошо проникает в жидкость эпителиальной выстилки и альвеолярные макрофаги



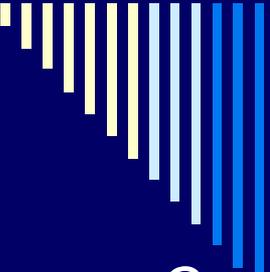
*Концентрация свободного лекарственного средства была подсчитана как общая концентрация по предполагаемому 90% соединению с плазмой крови



Цефтаролина фосамил

Обладает активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

- Ингибирует биосинтез клеточной стенки бактерий за счет связывания с ПСБ. Активен в отношении *MRSA* и пенициллиннечувствительного *Streptococcus pneumoniae* в связи с его высоким сродством к измененным ПСБ этих микроорганизмов.
- Неактивен в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС, сериновые карбапенемазы, МБЛ, Резистентность также может быть связана с эффлюксом.
- Показания: осложненные ИКМТ, внебольничная пневмония.



Тигециклин – относится к глицилциклинам

- ✓ Связывается 30S субъединицей бактериальной рибосомы
- ✓ Прочность связывания в 5 раз выше, чем у тетрациклина или миноциклина

Преодолеывает два основных механизма резистентности²

Рибосомальная защита

Повышенный эффлюкс

Однако тигециклин уязвим к действию эффлюксного механизма *Pseudomonas aeruginosa*

Тигециклин является бактериостатиком^{3,4}

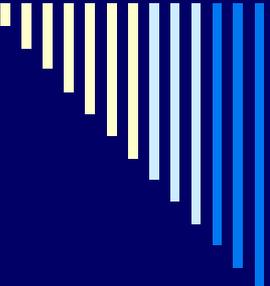
- ✓ Бактерицидное действие отмечается в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Legionella pneumophila*

1. Olson MW, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2156-2166.

2. Chopra I. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1:464-469.

3. Greer ND. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2006;19:155-161.

4. Edelstein PH. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:533-540.



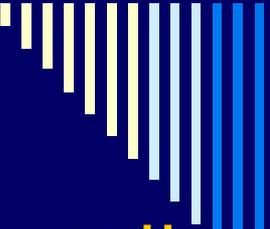
Другие механизмы резистентности

β -лактамазы
(включая БЛРС и
карбапенемазы)

Изменения
пенициллинсвязывающих
белков
(изменения участка-мишени)

Мутации ДНК-гиразы

**Тигециклин способен преодолевать любые из указанных
механизмов резистентности**

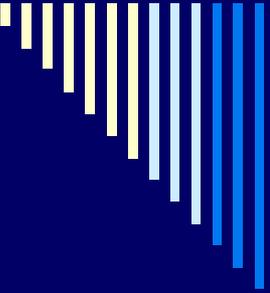


Оптимальный выбор АБТ при MRSA инфекциях

- **Нозокомиальная пневмония, включая НПивл**
- – Линезолид, телаванцин
- • **Ангиогенный сепсис, включая катетер-ассоциированный**
- – Даптомицин, Ванкомицин
- • **Инфекции кожи и мягких тканей**
- – Без некроза: Ванкомицин
- – Некротические: Линезолид, Даптомицин, Тигециклин, Цефтаролин (Зинforo), Телаванцин (Вибатив), Тедизолид (Сивекстро)

- **Внебольничные пневмонии**
- - Цефтаролин
- • **Абдоминальные**
- – Тигециклин (возможно применение в монотерапии)
- • **Инфекционный эндокардит**
- – Даптомицин, Ванкомицин
- • **Инфекции ЦНС, вкл. шунтов**
- – Линезолид, Ванкомицин (в США – ко-тримоксазол)

- • **Полимикробные (MRSA+ энтеробактерии)**
- – Тигециклин



Клиническое значение энтерококков

Нозокомиальная бактериемия/сепсис

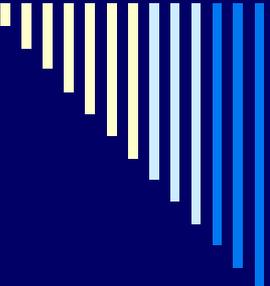
- Эндокардит

(наркоманы; протезированный клапан)

- Нозокомиальные абдоминальные инфекции

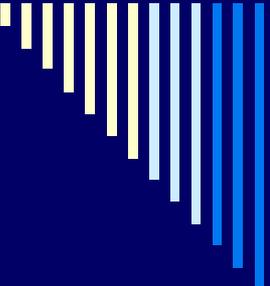
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей

(нозокомиальные)



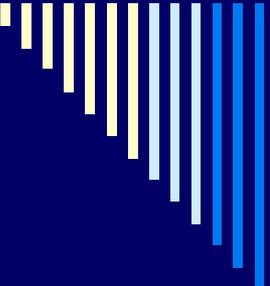
Выбор антибиотиков при энтерококковых инфекциях

- **Enterococcus faecalis**
- **ВАЖНО:** Чувствительность к ампициллину
- **ЕСТЬ:** Ампициллин (до 12 г/сутки!)
- **НЕТ:** Ванкомицин, Линезолид, Тигециклин



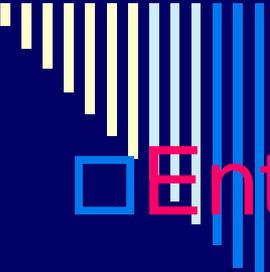
Выбор антибиотиков при энтерококковых инфекциях

- **Enterococcus faecium** (природная устойчивость к β -лактамам)
 - **ВАЖНО:** Чувствительность к ванкомицину
 - **ДА:** Ванкомицин, Линезолид, Тигециклин
 - **НЕТ (VRE):** Линезолид; Тидезолид
 - **ВАЖНО:** Высокий уровень резистентности к аминогликозидам – предполагает устойчивость к фторхинолонам!
-



Пример:

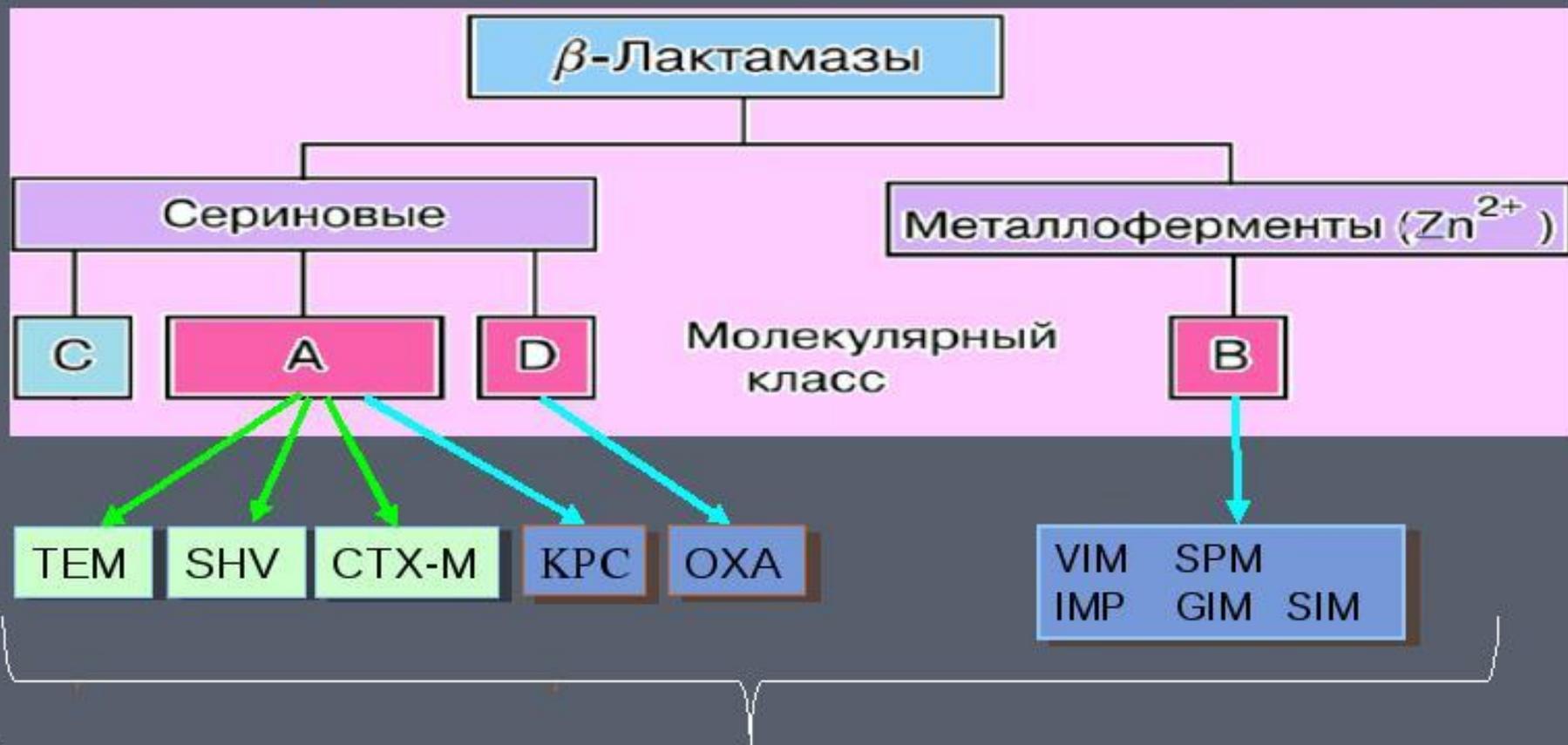
- Пациент после стентирования мочеточника, клиника ИМВП, в посеве мочи – *Ent. faecalis* $5 \cdot 10^7$ КОЕ/мл, чувствительный к ампициллину.
 - Препарат выбора?
 - Ампициллин 12 г/сут
 - Ампициллин/сульбактам 9 г/сут
 - Линезолид 600 мг 2 р/сут
-



Enterobacteriaceae –
граммотрицательные палочки:

- E. coli
 - Kl. pneumoniae
 - Enterobacter
 - Citrobacter
 - Proteus
 - Morganella
-

Классификация семейства бета-лактамаз



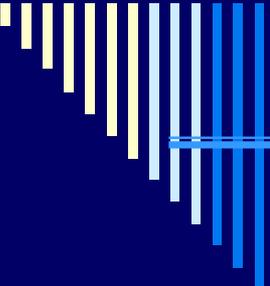
- Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)
- Ингибитор-устойчивые бета-лактамазы
- Карбапенемазы

Интерпретация данных БЛК-исследования

Результат бактериологического исследования

Микроорганизм: *Klebsiella pneumoniae*

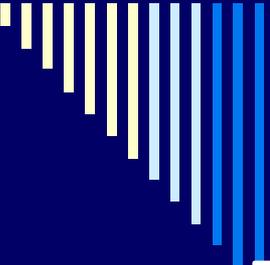
Ампициллин	10 мм	R
Амоксициллин/КК	13 мм	R
Цефтриаксон	18 мм	S
Цефотаксим	16 мм	S
Цефтазидим	14 мм	S
Цефепим	22 мм	S
Меропенем	26 мм	S
Амикацин	16 мм	S
Ципрофлоксацин	13 мм	R



Косвенные признаки бета-лактамаз
расширенного спектра – резистентность хотя
бы к ОДНОМУ из цефалоспоринов!

Микроорганизм: *Klebsiella pneumoniae*

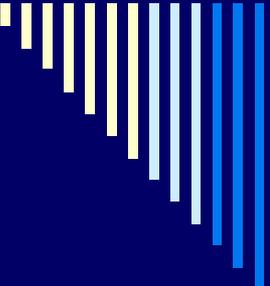
Ампициллин	10 мм	R
Амоксициллин/КК	13 мм	R
Цефтриаксон	18 мм	S
Цефотаксим	16 мм	S
Цефтазидим	14 мм	R
Цефепим	22 мм	S
Меропенем	26 мм	S
Амикацин	16 мм	S
Ципрофлоксацин	13 мм	R



Клиническая оценка госпитальных штаммов *Enterobacteriaceae*

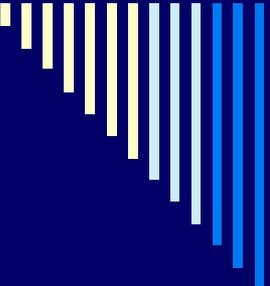
При наличии косвенных признаков БЛРС:

- Не применять цефалоспорины III поколения, фторхинолоны
- **Наиболее надежны карбапенемы**
- Эффективность защищенных бета-лактамов и цефепима переменчива – применение возможно только с учетом чувствительности *in vitro*



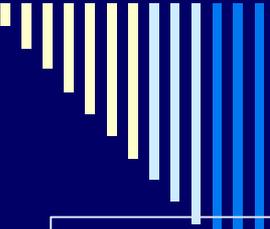
Карбапенемы

- Антипсевдомонадные:
 - Имипенем
 - Меропенем
 - Дорипенем
- Без активности против *P.aeruginosa*:
 - Эртапенем



Карбапенемы: антибактериальная активность

- **Энтеробактерии:** *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteusi* др.
- **Меропенем = Дорипенем > Имипенем = Эртапенем**
- *Acinetobacter baumannii*
- **Меропенем = Дорипенем* = Имипенем**
- *Pseudomonas aeruginosa* Меропенем = **Дорипенем* >> Имипенем**
- Максимальная разрешенная доза 1,5 может быть недостаточной для штаммов с МПК >2 мкг/мл!



Теоретическая база для комбинированного применения карбапенемов

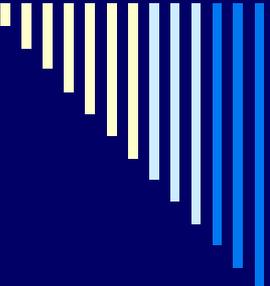
Суицидальное ингибирование активности карбапенемаз карбапенемами

Эртапенем является наименее *in vitro* активным карбапенемом в отношении карбапенемазопродуцирующих штаммов *K.pneumoniae*. Предположительно это связано с наиболее высокой эффективностью карбапенемаз именно к данному препарату

Дорипенем является потенциально наиболее *in vitro* активным карбапенемом в отношении Гр+ бактерий



Теоретически такая комбинация выглядит наиболее перспективной



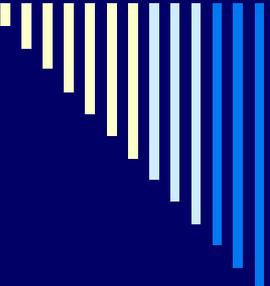
Альтернативные средства:

- Цефоперазон/сульбактам – 6-8 г/сут
- Пиперациллин/тазобактам – 13,5-18 г /сут
- Тигециклин (особенно при БЛРС (+)+энтерококки+MRSA)
- Амикацин – при инфекциях мочевыводящих путей – возможно
- Амоксициллин/клавуланат – только при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей - возможно



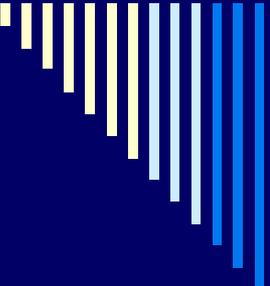
Способы повышения эффективности антибиотиков

- Увеличение дозы
- Сокращение промежутков между введениями
- Увеличение продолжительности инфузии
- Сочетание методик



Сравнительный анализ карбапенемов

	Карбапенемазы класса А	Карбапенемазы класса В (металло-бета-лактамазы)
МПК к карбапенемам	↑ →	↑ ↑
Чувствительность к ингибиторам	да	нет
Активность тигециклина	++	+++
Активность азтреонама	0	+



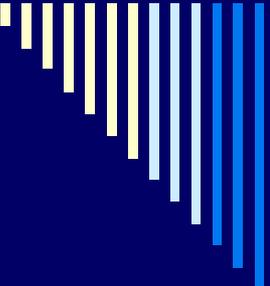
Карбапенемазы: возможности преодоления

□ Карбапенемазы класса А

- Меропенем 4-6 г/сут, Дорипенем 3 г/сут или Имипенем
- 4 г/сут (3-час инфузия) +
- Ингибитор бета-лактамаз (Цефоперазон/сульбактам,
- Ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам)
- Тигециклин

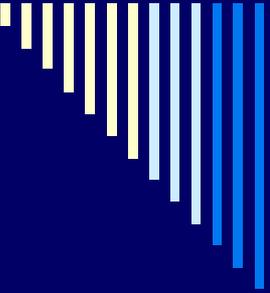
Металло-бета-лактамазы класса В

- Тигециклин
- Колистин
- Азтреонам
-
- Полимиксин+Рифампицин+ тигециклин



Грамотрицательные неферментирующие палочки:

- *P. aeruginosa*
 - *Acinetobacter*
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
 - *Flavobacterium (Chrysobacterium) meningosepticum*
-



Тактика при выявлении *P. aeruginosa*:

- Ориентироваться на данные БАК-исследования
 - Антисинегнойные препараты:
 - ципрофлоксацин (800-1200 мг/сут);
цефтазидим (6 г /сут); цефепим (до 6 г/сут); цефоперазон/сульбактам;
фосфомицин (+/-) – при ИМВП;
азтреонам; карбапенемы (кроме эртапенема!)
-

Бактерии в биопленках

1 мин

3 часа

12 часов

1 день

3 дня

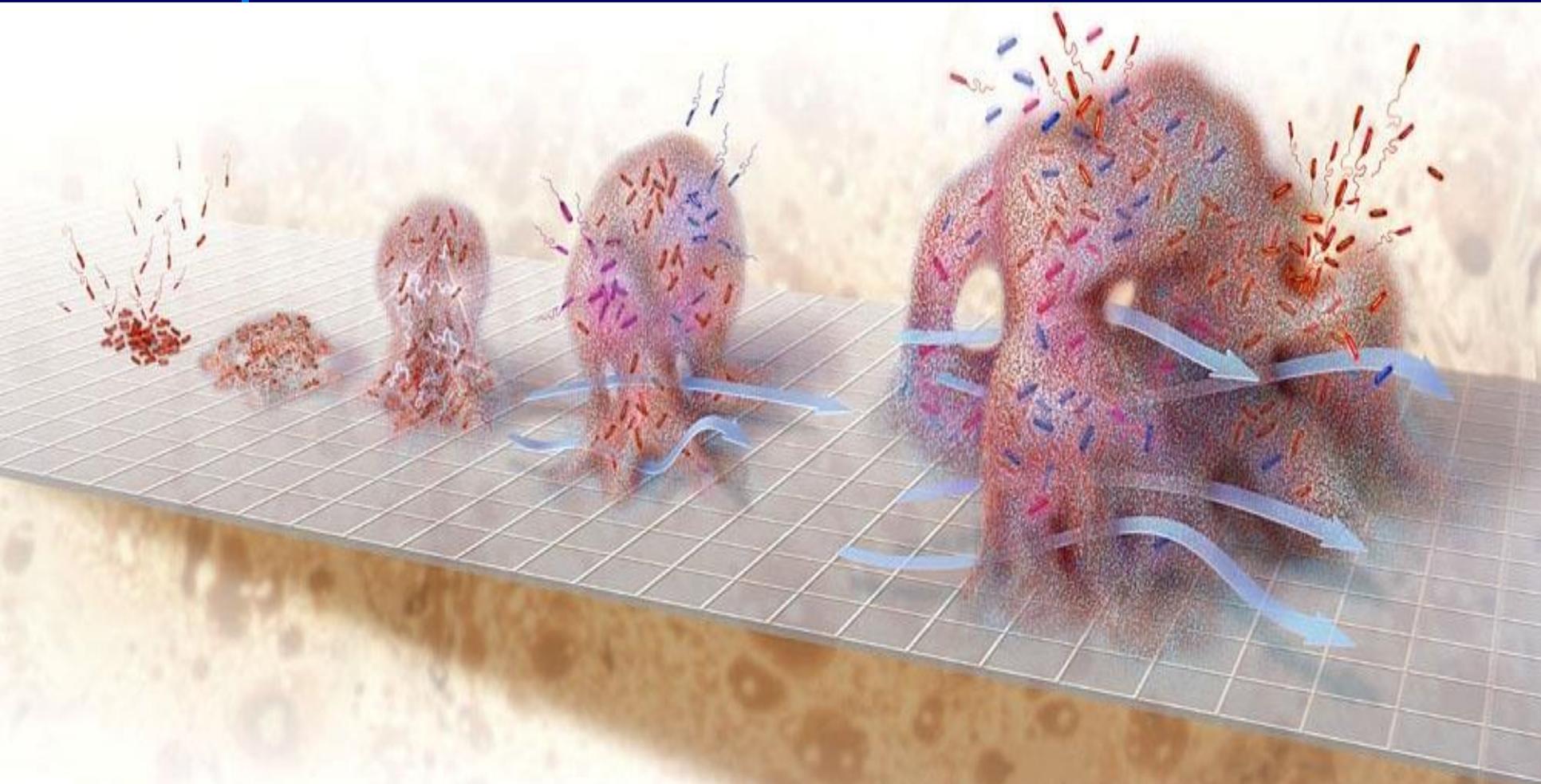
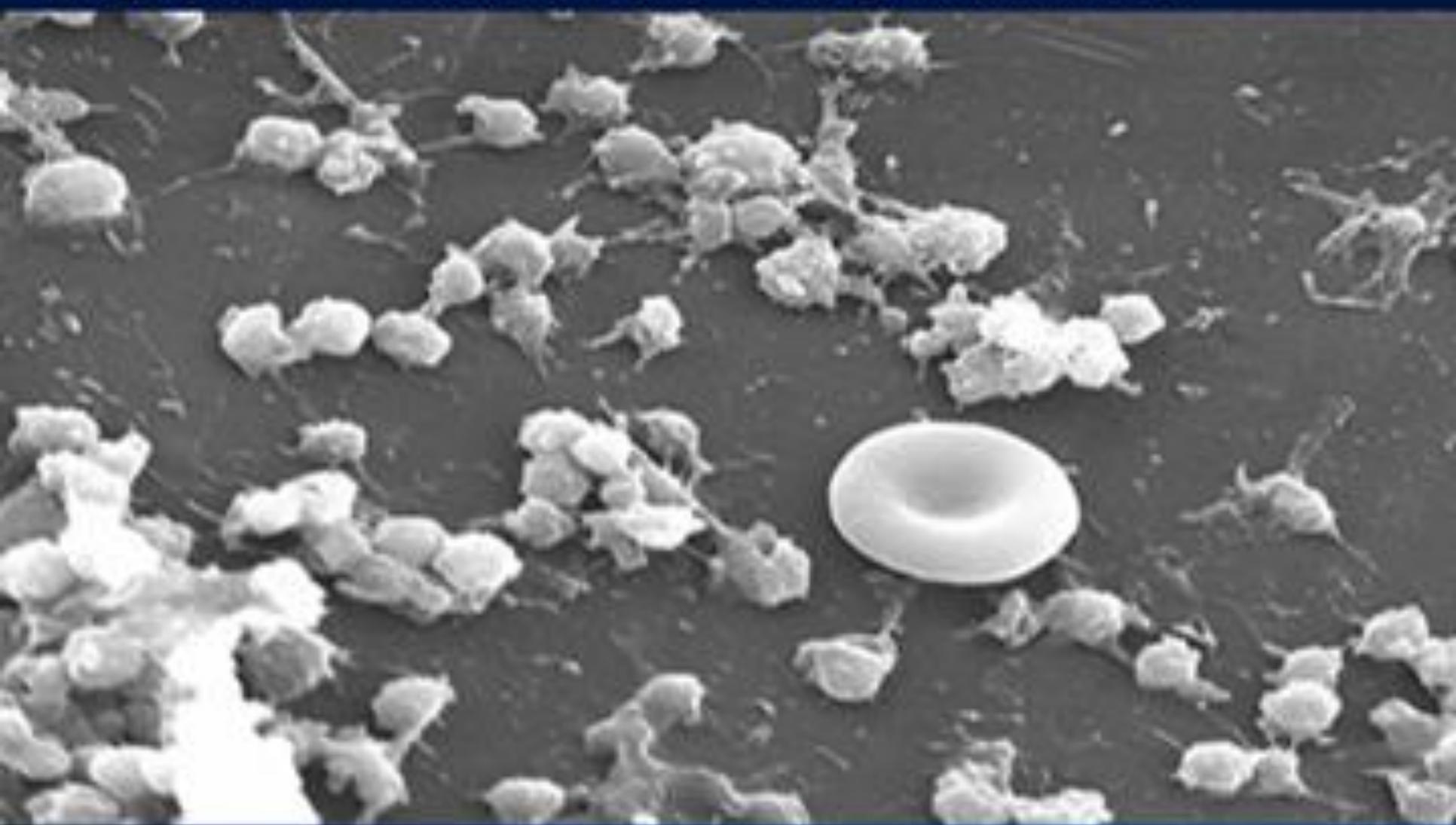
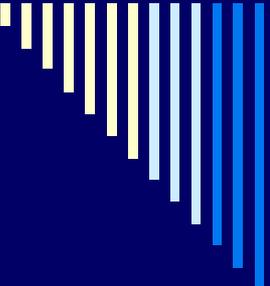


Иллюстрация Keith Kasnot, Scientific American 2001

**Биопленка во внутривенном катетере
спустя 24 часа после его установки**





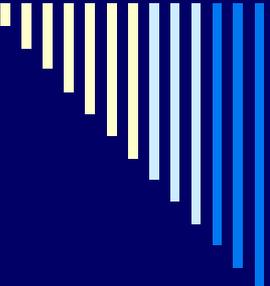
Сложности лечения инфекций, вызванных *P.aeruginosa*

Высокая вирулентность

- Быстрое развитие и генерализация инфекции
- Биопленки– «недоступность» для антибиотиков
- Множественные, иногда сочетанные, механизмы резистентности; фенотип непредсказуем
- Сложности выбора эмпирической терапии
- Быстрое формирование полирезистентности в процессе антибиотикотерапии
- Селекция и распространение устойчивых клонов в Стационаре

Устойчивость может формироваться на этапе первой линии антимикробной химиотерапии!

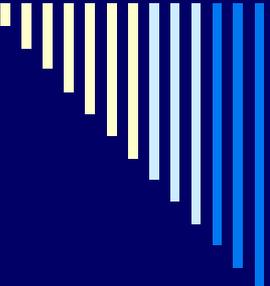
Атрибутивная летальность при инфекциях, вызванных *P.aeruginosa*, достигает 30%



Механизмы устойчивости *P. aeruginosa*

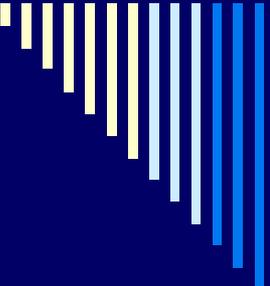
Механизмы устойчивости

- Гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз (ЦСIII, пиперациллин/тазобактам)
 - Снижение проницаемости (Имипенем)
 - Активное выведение (Меропенем, Цефепим)
 - Продукция металло-бета-лактамаз (все бета-лактамы, кроме Азтреонама)
 - **Возможны многочисленные фенотипы**
-



Сложности лечения инфекций, вызванных *P.aeruginosa*

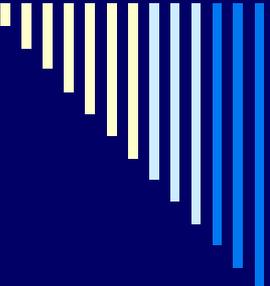
- Нет «идеального» антибиотика
- Сложности планирования терапии при отсутствии данных локального мониторинга устойчивости
- Тенденции распространения резистентных штаммов *P.aeruginosa* в ОРИТ РФ
- –Высокая устойчивость к ципрофлоксацину и амикацину
- –Устойчивость к цефепиму = цефтазидиму
- –Устойчивость к имипенему \geq меропенему
- –Практически нет устойчивости к полимиксину, но неэффективен в монотерапии
- –Небольшая устойчивость к пиперациллин/тазобактаму
- Оптимально лечение с использованием данных микробиологического исследования
- Длительность терапии!



Инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*

Нет определенно рекомендованного антибиотика!

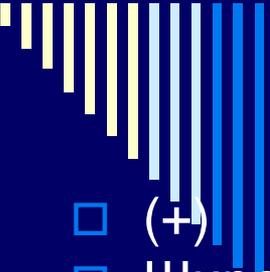
- Сложности планирования эмпирической терапии при отсутствии данных локального мониторинга устойчивости
- В случае полирезистентных штаммов:
 - максимальные дозы
 - продленные инфузии бета-лактамов
 - комбинации бета-лактамов с аминогликозидами, с полимиксином
- В случае панрезистентных штаммов целесообразно определение МПК



Что назначать в случае панрезистентных *Acinetobacter baumannii* ?

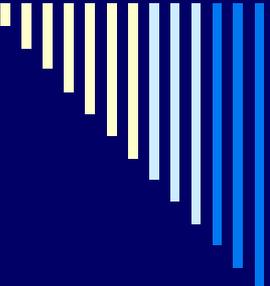
Высокая частота ассоциированной устойчивости –
возможности фторхинолонов и аминогликозидов
ограничены

- Среди АГ наиболее активен нетилмицин
 - Среди ФХ наиболее активен моксифлоксацин
 - **Препарат выбора** – тигециклин моно- или комбинации
+ меропенем; + нетилмицин и моксифлоксацин; + полимиксин
 - Уровень устойчивости к карбапенемам м.б. невысокий (МПК
8-32 мкг/мл) – максимальные дозы + ингибитор БЛ
 - Меро 6 г/сут / Ими 4 г + сульперазон 8 г/сут
 - Колистин (полимиксин Е) – в комбинации при НП, полимиксин
В в/в – при других локализациях
 - (?) + Рифампицин к любому режиму терапии
-



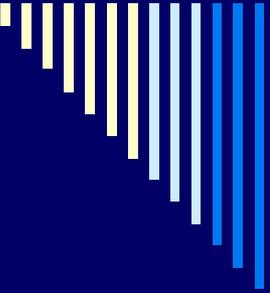
Тигециклин как препарат выбора?

- (+)
- Широкий спектр –
- Возможности для эмпирической терапии в ОРИТ
- Высокая пенетрация в ткани и макрофаги – эффективность при труднодоступной локализации инфекции, в тч в некротизированных участках
- Активность против карбапенемаз-продуцентов – терапия устойчивых штаммов
- Эффективность при хирургических инфекциях
- (-)
- Прир. Устойчивость против *P.aeruginosa* - ограничение
- Низкие концентрации в крови – сложности при бактериемии
- Бактериостатик – целесообразны комбинации
- Нет зарегистрированного показания НП; возможно назначение off-label



Тактика при выявлении *Stenotrophomonas maltophilia*

- **Ко-тримоксазол**
- – Нет проспективных рандомизированных исследований. В большинстве ретроспективных анализов «случай-Контроль» - более низкая 30-дневная летальность
- – Бактериостатик
- – До 20 мг/кг/сут по триметоприму
- **Тикарциллин/клавуланат**
- **Тигециклин**
- – Моно- или комбинации (+ ФХ или ко-тримоксазол?)



Тактика при выявлении *Flavobacterium* (*Chrysobacterium*) *meningosepticum*:

- АБП, действующие на грам(+)флору:
фторхинолоны, тетрациклины,
макролиды
-