

**Проблемные
Грам+ микроорганизмы
в стационаре.
Выбор метода лечения.**

Качанко Елена Федоровна

ГУ «Республиканский клинический
медицинский центр» УД Президента РБ

ПРОБЛЕМНЫЕ ГРАМ (+) МИКРООРГАНИЗМЫ

S. aureus

- MRSA
- VISA
- VRSA

Enterococcus spp.

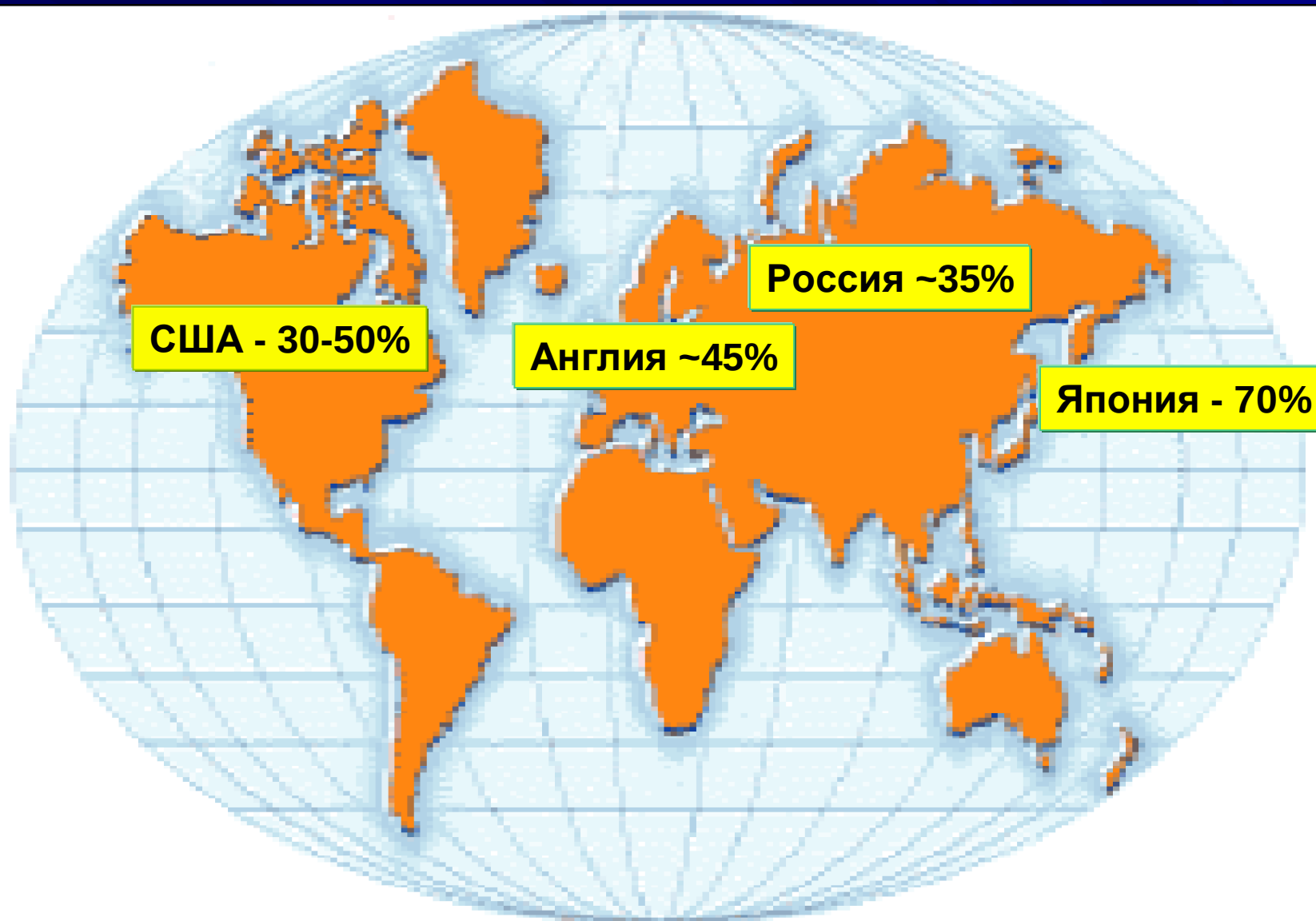
- резистентность к пенициллинам
- резистентность к аминогликозидам
- резистентность к ванкомицину

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Основные термины, используемые при описании MRSA

- **MRSA (*methicillin-resistant S.aureus*)** – штаммы *S.aureus*, резистентные к полусинтетическим пеницилинам, таким как метициллин и оксациллин; имеют перекрестную резистентность ко всем β -лактамным антибиотикам (кроме анти-MRSA цефемов, в частности цефтобипрола).
- **CA-MRSA (*community-associated MRSA*)** – внебольничные штаммы MRSA, выделенные от пациентов, которые не обращались за медицинской помощью
- **HA-MRSA (*healthcare-associated MRSA*)** – внутрибольничные штаммы MRSA, могут выделяться и после выписки из стационара

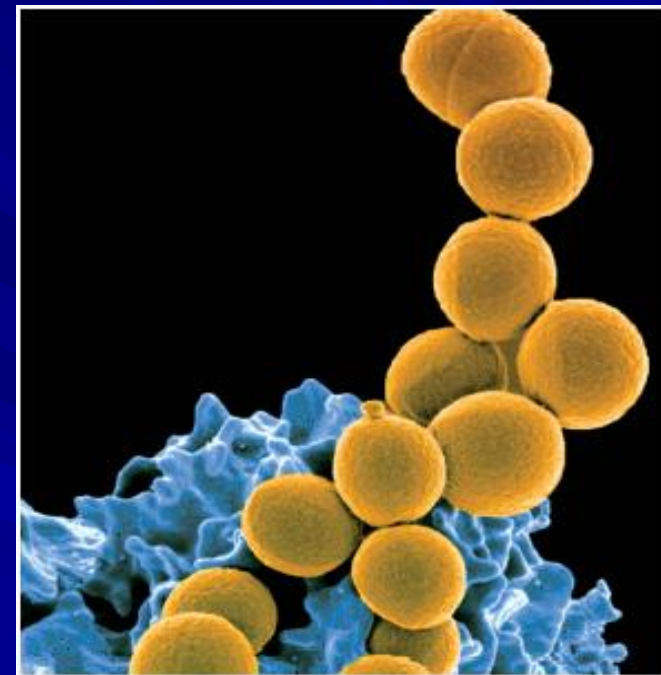
Кафедра инфекционных болезней БГМУ
**MRSA является важнейшей проблемой,
которая имеет тенденцию к росту во всем мире**



Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Ежегодное число смертей в США для отдельных инфекционных заболеваний

Infectious disease	No. of deaths	Year
MRSA	19,000	2005 ¹
AIDS	14,561	2007 ²
TB	644	2006 ³
Viral hepatitis	5793	2002 ¹



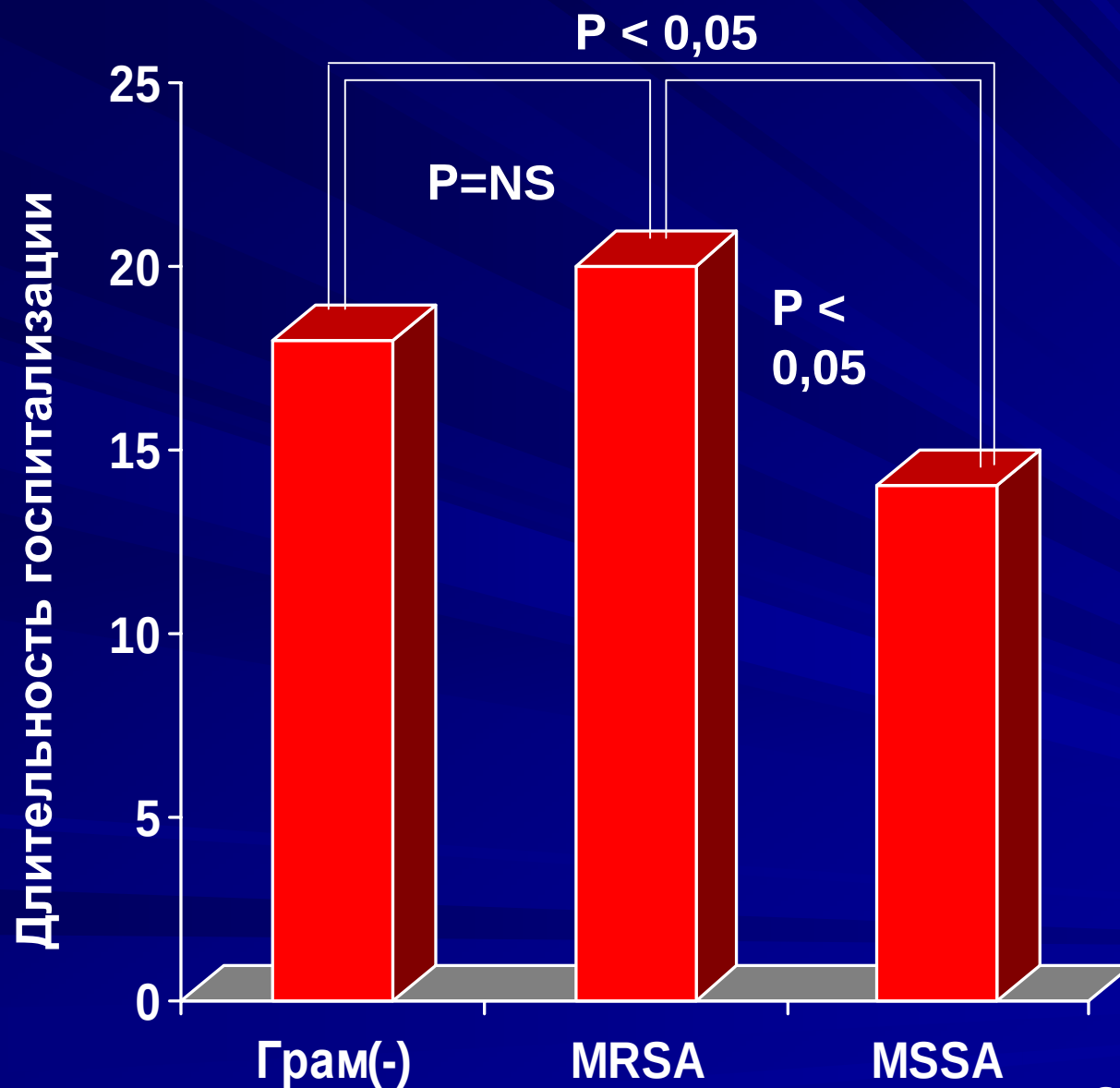
DeLeo and Chambers JCI 2009
adapted from Klevens JAMA 2007

1. Boucher CID 2008; 46(Suppl 5):S344-9

2. <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/basic.htm#ddaids>

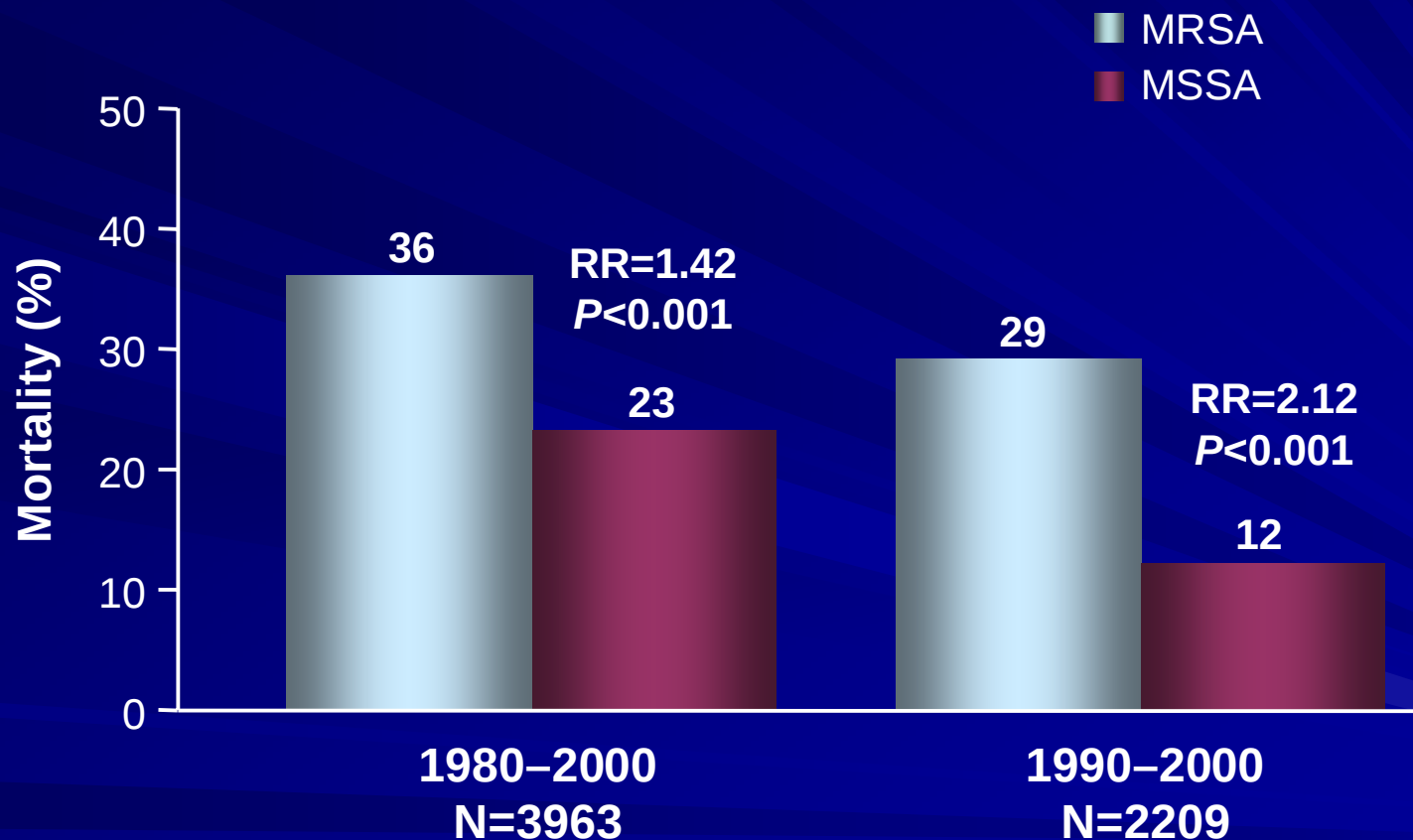
3. <http://www.cdc.gov/TB/publications/factsheets/statistics/TBTrends.htm>

MRSA: ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ



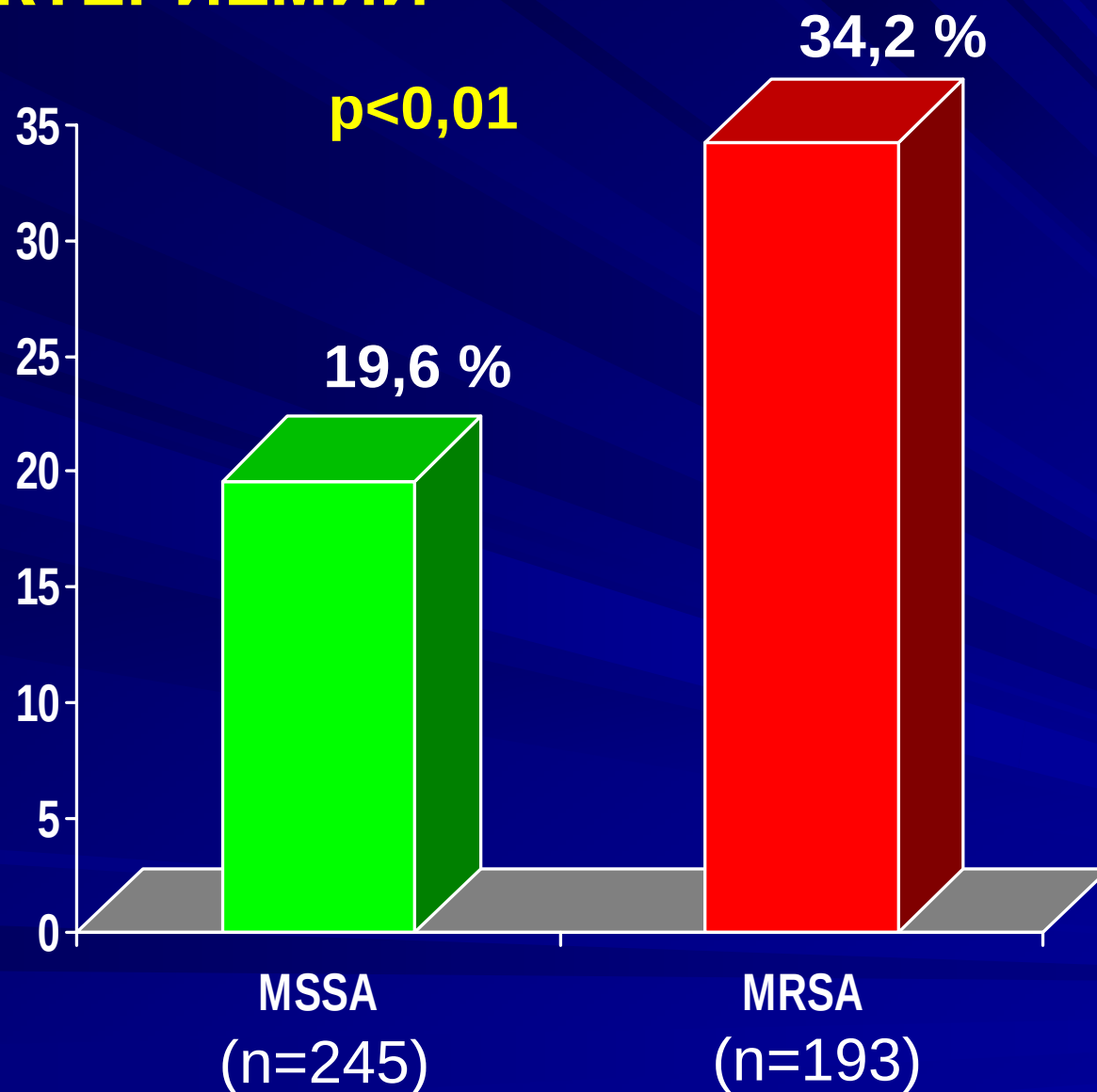
Shor, e.a. Crit Care 2006

Mortality in MRSA and MSSA bacteraemia two meta-analyses



MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *S. aureus*; RR, relative risk.

MRSA vs. MSSA: ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ БАКТЕРИЕМИИ



Shurland S., e.a. Inf Contr Hosp Epidemiol 2007; 28:273-8.

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Characteristics of 532 patients with *S. aureus* bacteremia (SAB) according to antibiotic treatment received: a prospective cohort study performed in Australia

Holmes NE et al. J Infect Dis. 2011;204:340–47

Characteristic	Flucloxacillin (Flu) treatment (n = 266)(MSSA)	Vancomycin (Van) treatment (n = 266)	
		MSSA (n = 64)	MRSA (n = 202)
Age, median (IQR), y ^b	59.2 (42.7–72.8)	63.5 (44.4–78.2)	62.9 (49.0–74.3)
Male sex	184 (69.2)	39 (60.9)	142 (70.3)
White ethnicity	215 (80.8)	55 (85.9)	167 (82.7)
Hospital onset	92 (34.6)	28 (43.8)	118 (58.4)
Device associated ^c	100/255 (39.2)	20/59 (33.9)	112/191 (58.6)
Hemodialysis	24/233 (10.3)	10/61 (16.4)	30/142 (21.1)
Principal clinical manifestation ^d			
Device infection without a secondary focus	49 (18.4)	13 (20.3)	54 (26.7)
Skin and skin structure	47 (17.7)	11 (17.2)	31 (15.4)
Sepsis syndrome	27 (10.2)	4 (6.3)	36 (17.8)
Osteoarticular	32 (12.0)	5 (7.8)	12 (5.9)
Infective endocarditis	33 (12.4)	0 (0)	10 (5.0)
Pneumonia/empyema	13 (4.9)	3 (4.7)	17 (8.4)
30-d mortality	35/261 (13.4)	11/63 (17.5)	44/199 (22.1)

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Characteristics of 532 patients with *S. aureus* bacteremia (SAB) according to antibiotic treatment received: a prospective cohort study performed in Australia

Holmes NE et al. J Infect Dis. 2011;204:340–47

Characteristic	Flucloxacillin (Flu) treatment (n = 266)(MSSA)	Vancomycin (Van) treatment (n = 266)	
		MSSA (n = 64)	MRSA (n = 202)
Age, median (IQR), y ^a	59.2 (42.7–72.8)	63.5 (44.4–78.2)	62.9 (49.0–74.3)
Male sex	184 (69.2)	39 (60.9)	142 (70.3)
White ethnicity	215 (80.8)	55 (85.9)	167 (82.7)
Hospital onset	92 (34.6)	28 (43.8)	118 (58.4)
Device associated ^c	100/256 (39.2)	20/59 (33.9)	112/191 (58.6)
Hemodialysis	24/233 (10.3)	10/61 (16.4)	30/142 (21.1)
Principal clinical manifestation ^d			
Device infection without a secondary focus	49 (18.4)	13 (20.3)	54 (26.7)
Skin and skin structure	17 (17.7)	11 (17.2)	31 (15.4)
Sepsis syndrome	13 (13.1)	17 (26.6)	22 (10.9)
Osteoarticular	12 (12.1)	3 (4.7)	17 (8.4)
Infective endocarditis	12 (12.1)	3 (4.7)	17 (8.4)
Disseminated/unknown	12 (12.1)	3 (4.7)	17 (8.4)
30-d mortality	35/261 (13.4)	11/63 (17.5)	44/199 (22.1)

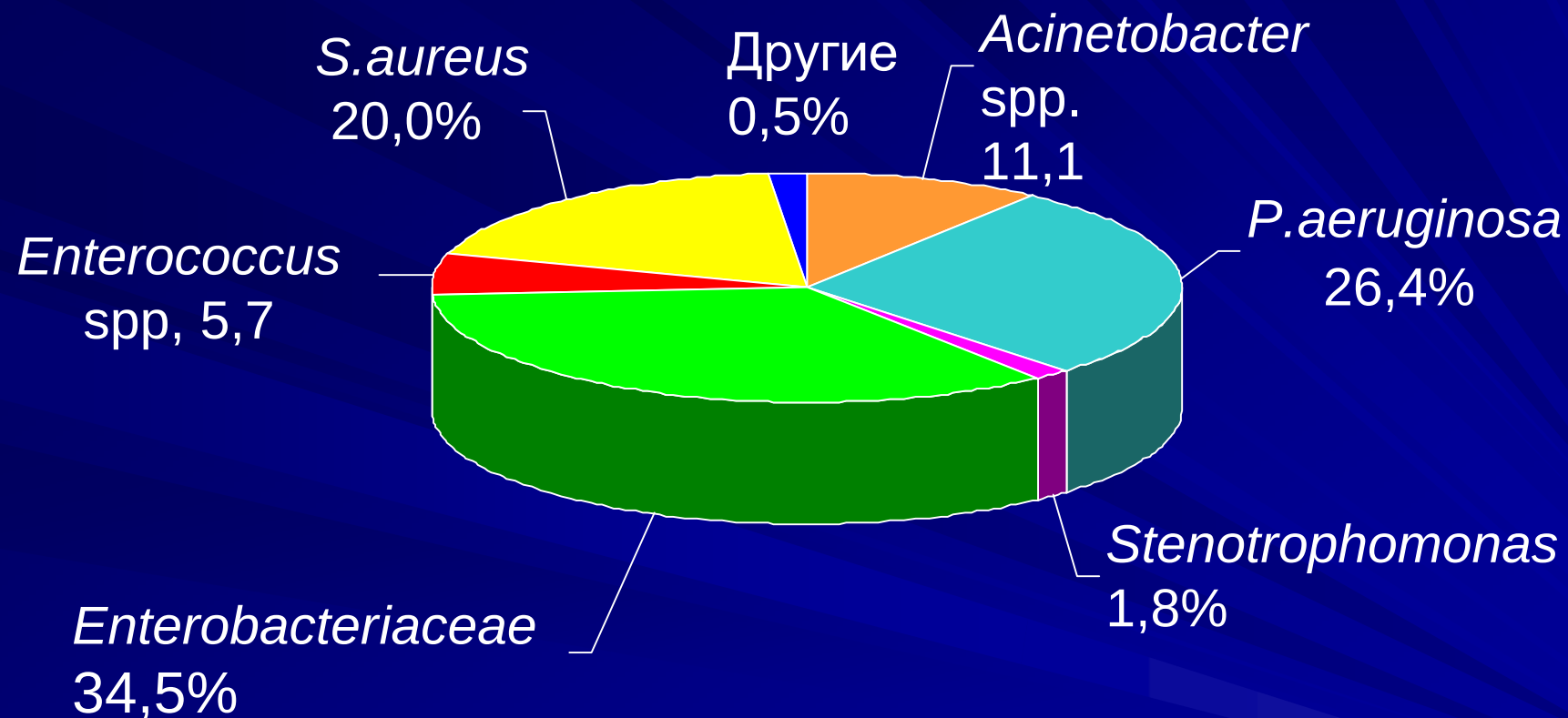
MRSA vs. MSSA: ЛЕТАЛЬНОСТЬ

- Пациенты с MRSA бактериемией имеют больший риск летального исхода по сравнению с MSSA независимо от сопутствующих состояний.
- Наиболее вероятно влияние на исход оказывает антимикробная терапия

**? более позднее назначение
эффективной терапии**

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

ЭТИОЛОГИЯ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РОССИИ, 2006-2007 (n=2382)

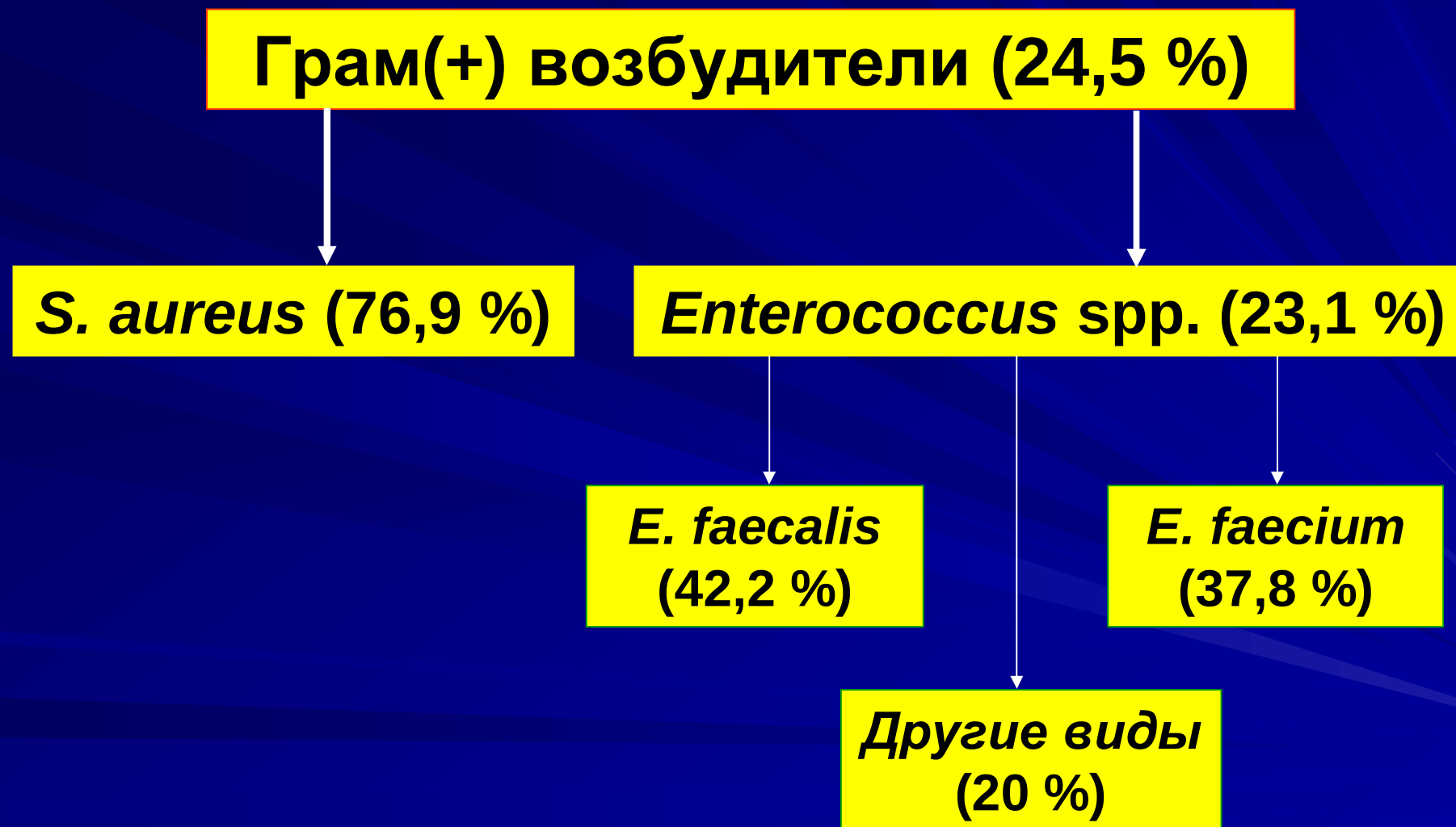


Грам(+) возбудители – 24,5 %

Исследование РЕВАНШ

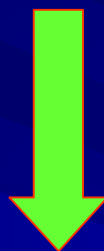
Кафедра инфекционных болезней БГМУ

ЭТИОЛОГИЯ РОЗЕКОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РОССИИ, 2006-2007 (n=2382)



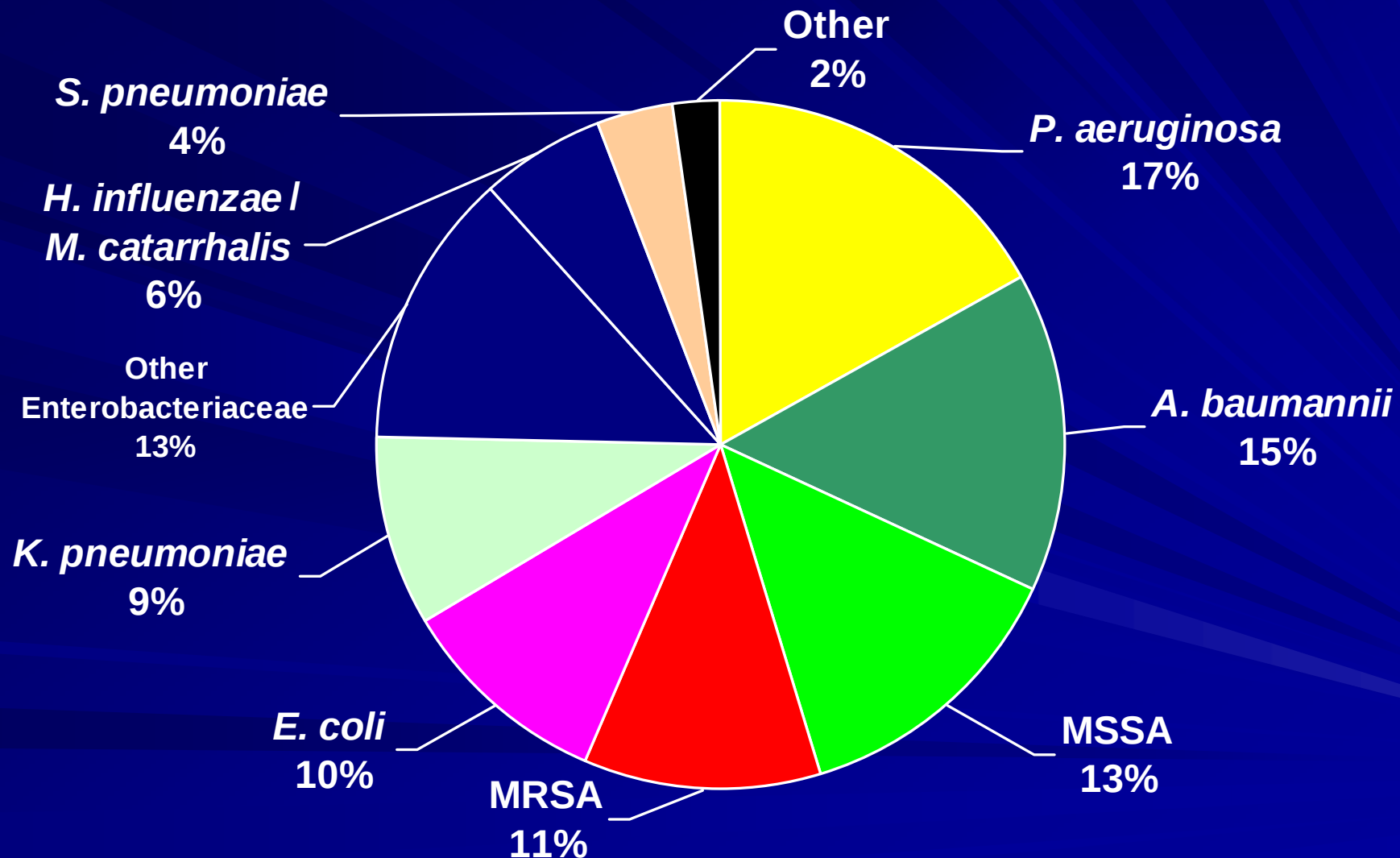
ЭТИОЛОГИЯ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РОССИИ

- Грам(+) возбудители – у ~ 25% пациентов с нозокомиальной инфекцией
- ~ 50% стафилококков – MRSA; ~ 50% энтерококков – ампи-R



~15 % пациентов с нозокомиальными инфекциями нуждаются в назначении препаратов, активных против полирезистентных грам(+) возбудителей

Кафедра инфекционных болезней БГМУ
Этиология ВАП:
Results of EU-VAP/CAP Study*

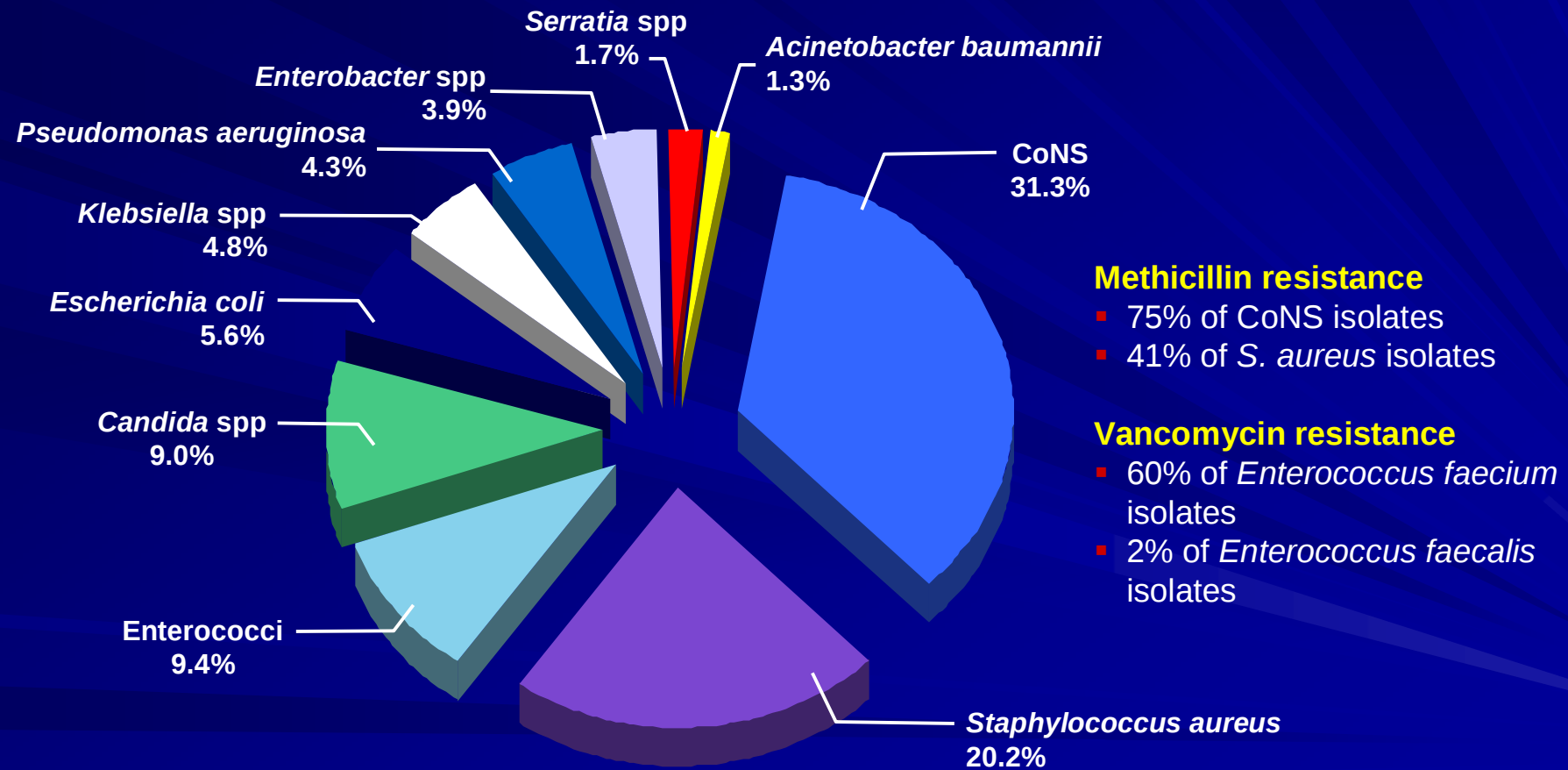


*Endorsed by European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)

Koulenti D, et al. *Crit Care Med* 2009

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

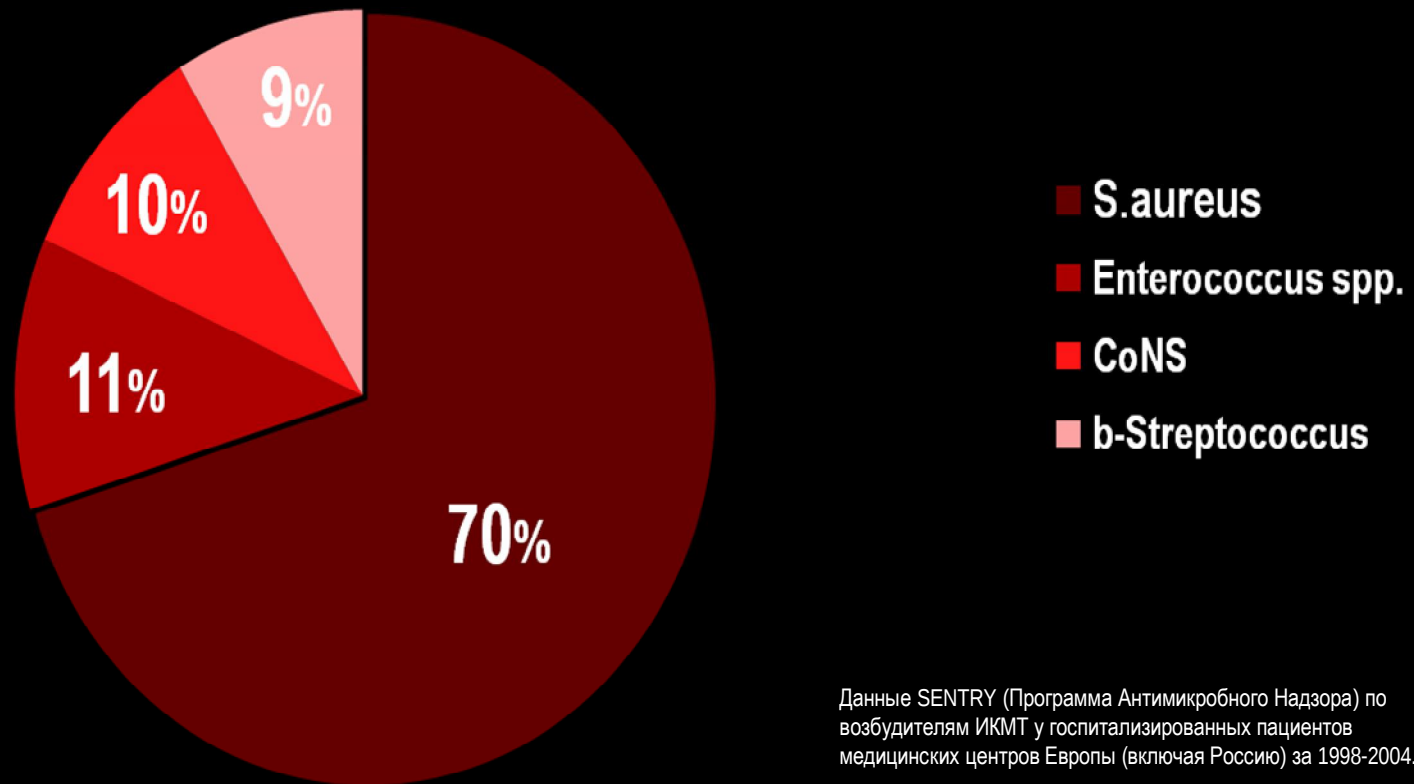
ЭТИОЛОГИЯ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ КРОВотоКА



CoNS: coagulase-negative *Staphylococcus* species.
Wisplinghoff et al. *Clin Infect Dis.* 2004;39:309–317.

Кафедра инфекционных болезней БГМУ
Грам (+) – ведущие возбудители ИКМТ

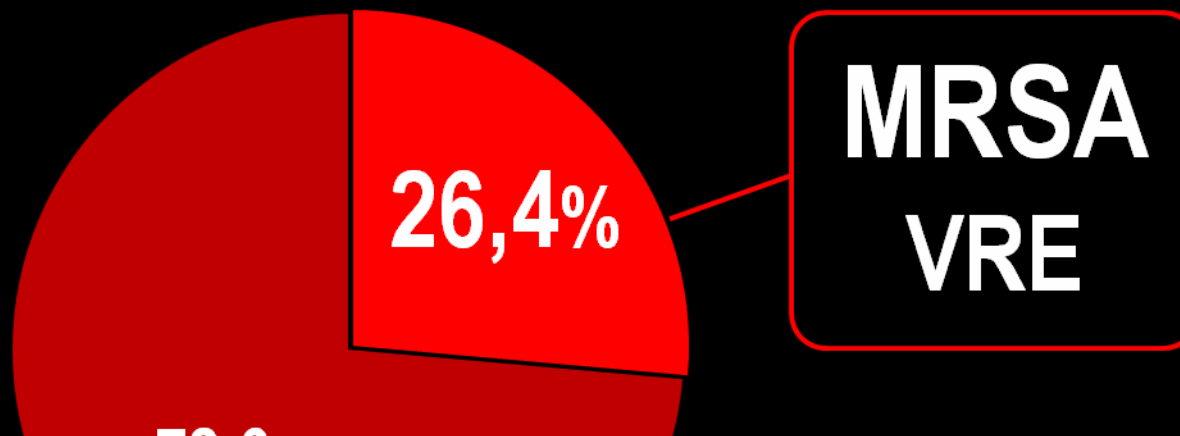
Спектр Грам (+) возбудителей ИКМТ



S. aureus – основной возбудитель инфекций кожи и мягких тканей

**При ИКМТ среди Грам (+)
26,4% устойчивых штаммов!**

Доля множественно устойчивых м/о среди Грам (+)

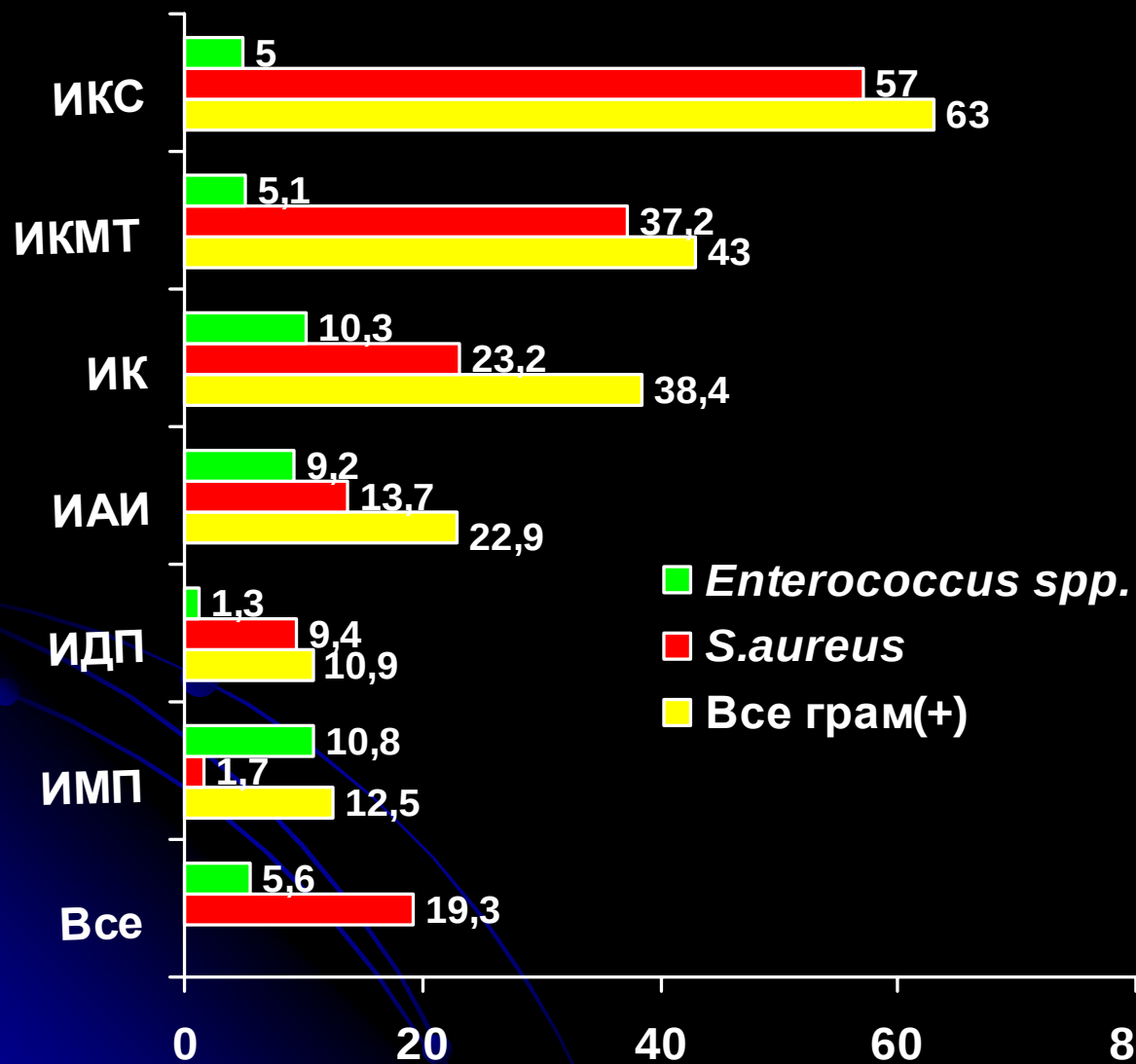


~~пенициллины, защищенные пенициллины, карбапенемы,
цефалоспорины, фторхинолоны, аминогликозиды, линкозамиды,
тетрациклины~~

**Более, чем в четверти случаев при ИКМТ
традиционные антибиотики БЕССИЛЬНЫ!**

КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ БГМУ

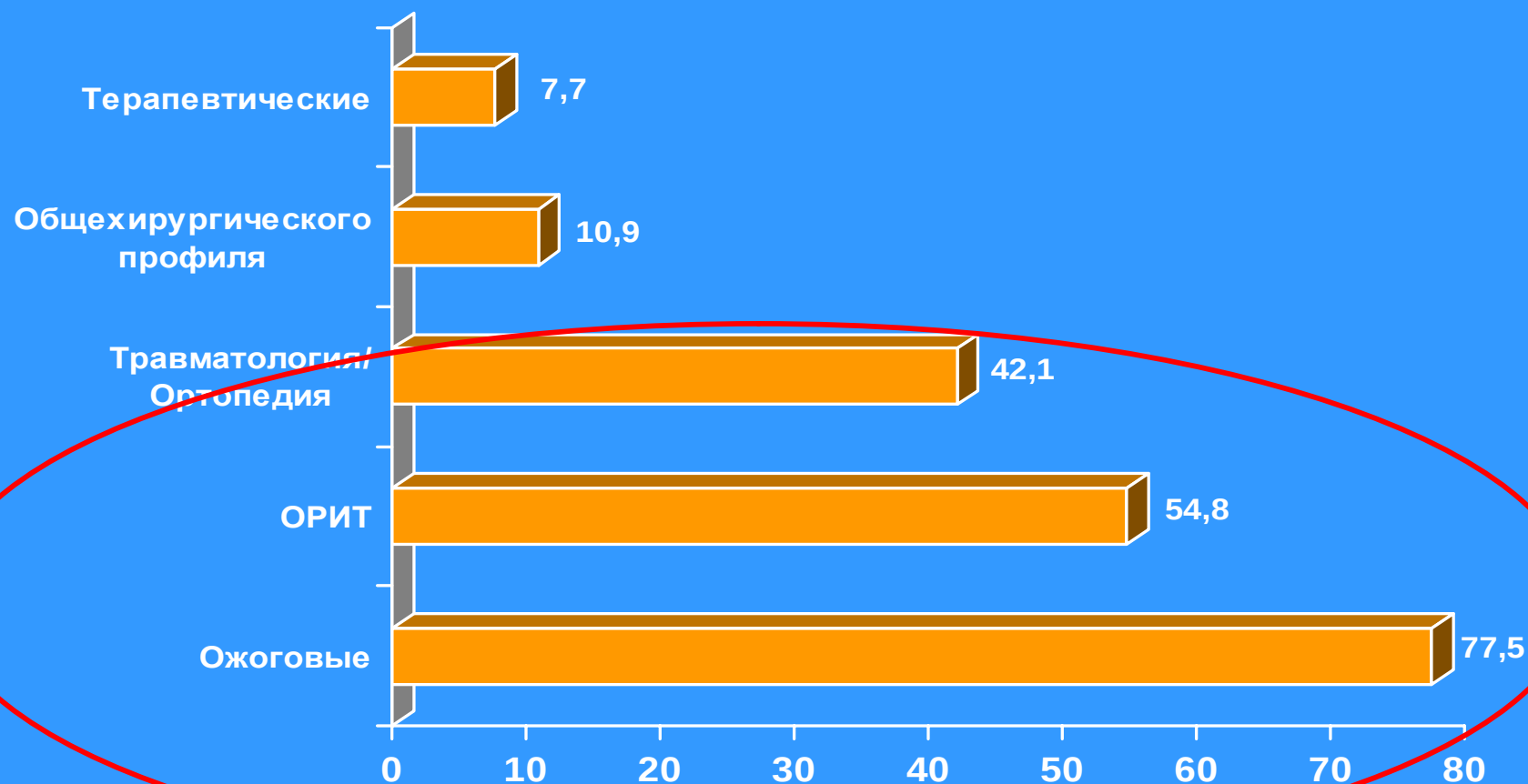
РОЛЬ ГРАМ(+) МИКРООРГАНИЗМОВ В ЭТИОЛОГИИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РОССИИ, 2006-2008 (n=2382)



Кафедра инфекционных болезней БГМУ

ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ MRSA В ОТДЕЛЕНИЯХ РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ

СТЭНТ



L. Stratchounski, e.a.
ECCMID 2003

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Факторы риска MRSA -инфекции

- Предыдущее использование антибиотиков, особенно:^(8,9)
 - Fluoroquinolones
 - Aminoglycosides
 - Cephalosporins
 - Macrolides
- Длительная госпитализация⁽⁸⁾
- Тяжесть заболевания⁽⁸⁾
- Предыдущие оперативные вмешательства⁽⁹⁾
- Наличие внутрисосудистых катетеров⁽¹⁰⁾
- Пребывание в ОРИТ⁽¹⁰⁾
- Механическая вентиляция⁽¹¹⁾
- Энтеральное питание⁽⁹⁾
- Сахарный диабет I типа⁽⁸⁾
- Дерматиты (нр. экзема)⁽⁸⁾
- Серьезные ожоги⁽⁸⁾
- Гемодиализ⁽⁸⁾
- Перитониальный диализ⁽⁸⁾
- Внутривенные наркоманы⁽⁸⁾
- Преклонный возраст ⁽¹⁰⁾
- Мужской пол⁽¹⁰⁾

*ICU: Intensive Care Unit

(8) Boyce JM. Clin Updates Infect Dis 2003;6:1-6.

(9) Graffunder EM et al. J Antimicrob Chemother 2002;49:999-1005.

(10) Haddadin AS et al. Postgrad Med J 2002;78:385-92.

(11) ATS/IDSA. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

ВЫБОР АНТИБИОТИКОВ



Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Антибактериальная терапия НИ, правила:

1. Обеспечение адекватной АБТ.
2. Сокращение нерационального и избыточного применения АМБ у данной категории пациентов.



Антибактериальная терапия НИ

Спектр вероятных микроорганизмов может быть очерчен при оценке следующих трех факторов:

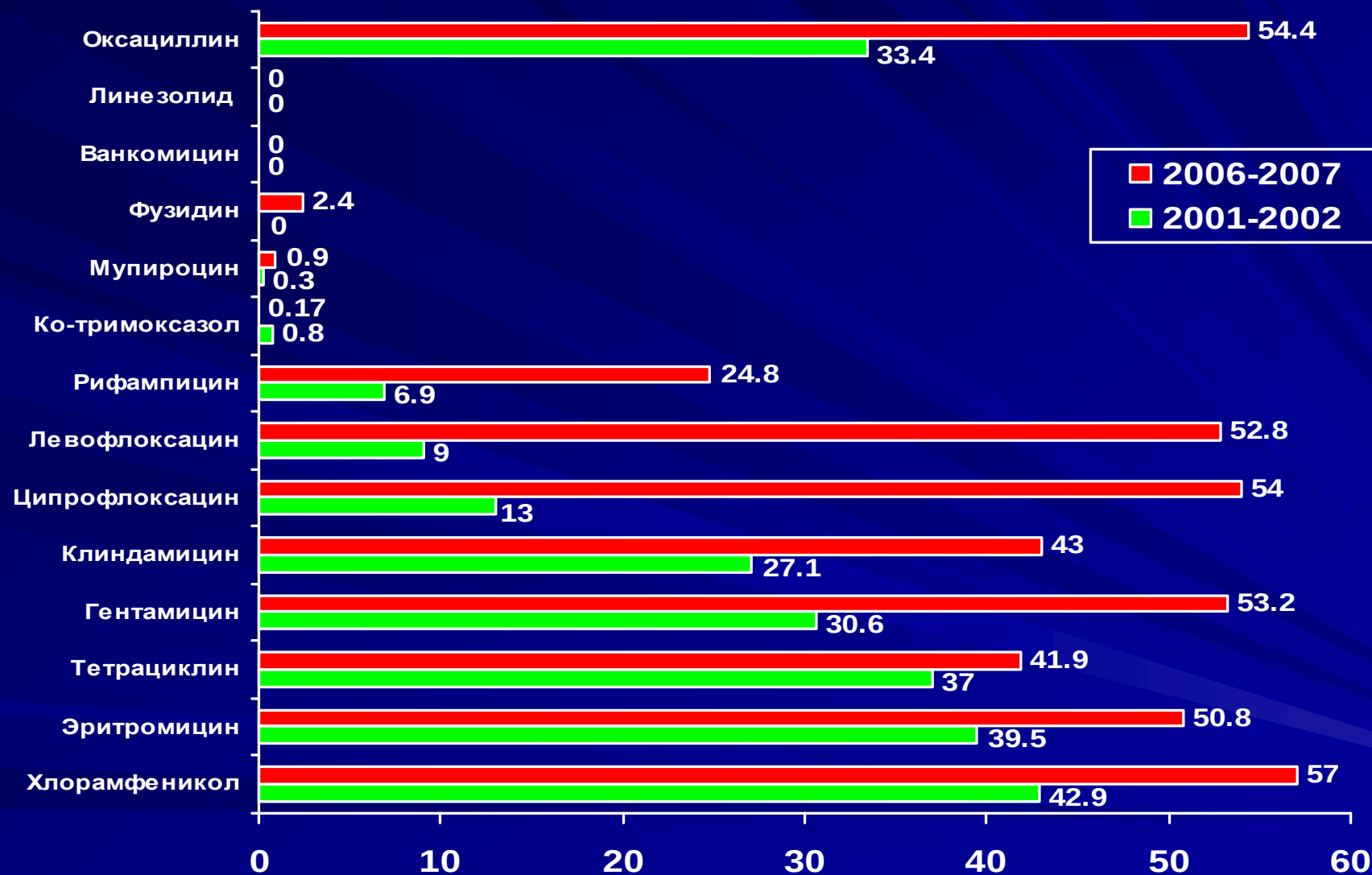
1. Степень тяжести заболевания.
2. Присутствуют ли факторы риска предрасполагающие к тем или иным возбудителям.
3. Является ли НИ ранней или поздней.

Какой препарат для MRSA?

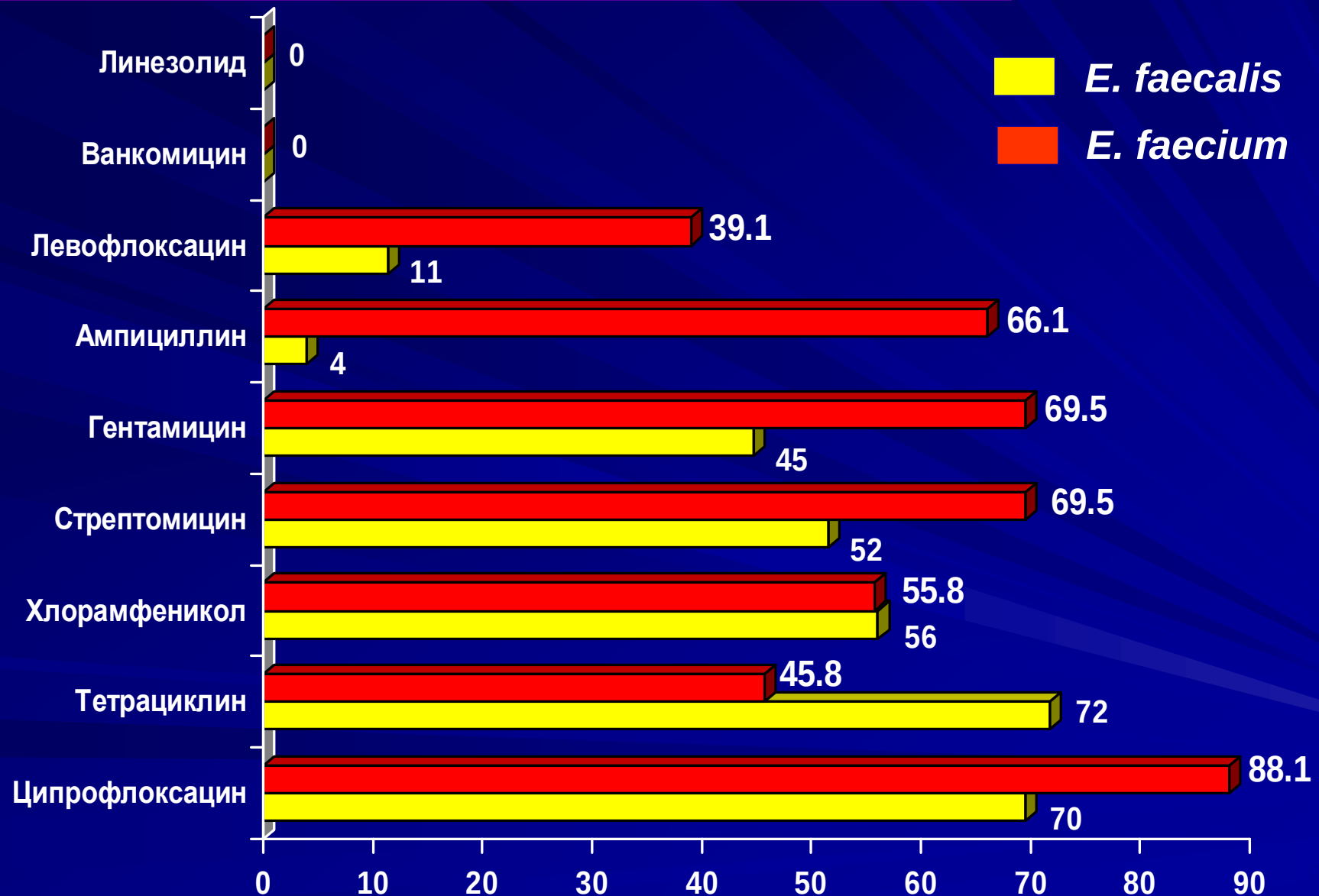
- Ванкомицин
- Тейкопланин
- Линезолид
- Даптомицин
- Тайгециклин
- Телаванцин



НЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (R+I) *S.aureus* в России

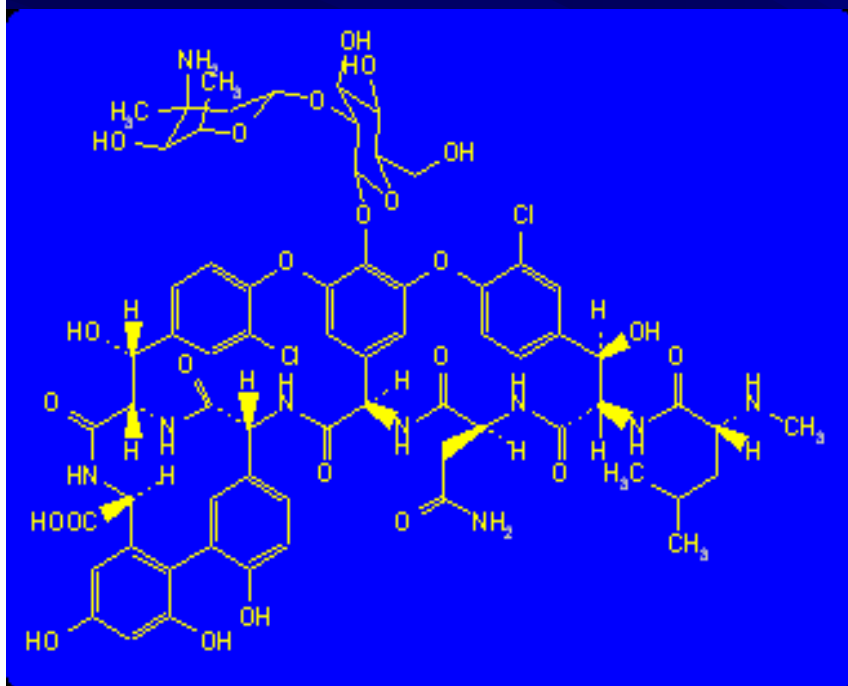


РЕЗИСТЕНТНОСТЬ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ *Enterococcus* spp. В РОССИИ



Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Ванкомицин



H. Vannoy Davis

- **Стандартный режим дозирования ванкомицина направлен на поддержание его уровня в крови в пределах от 5 мг/л до 15 мг/л, за исключением ряда инфекций (менингит, нозокомиальная пневмония и вентилятор-ассоциированная пневмония), при которых рекомендуемые концентрации являются более высокими — 15-20 мг/л.**

■ Это может способствовать
использованию доз
ванкомицина **4 г в сутки** и
более, что приведёт
к повышению риска развития
нефротоксичности,
предупреждают
исследователи.

От чего зависит эффективность ванкомицина?

- МПК
- адекватности режима дозирования
(расчет дозы исходя из массы
тела)
- коррекции режима дозирования
на основе мониторинга остаточной
концентрации препарата
в сыворотке крови

■ **МПК** - минимальная
концентрация, подавляющая
видимый рост исследуемого
микроорганизма в бульонной
культуре или на плотной среде.

ПРИНЦИП ОПРЕДЕЛЕНИЯ МПК (MIC)

Концентрация антибиотика (мг/л)

Контроль

0

0,5

1

2

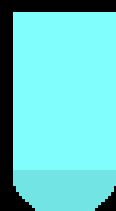
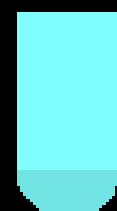
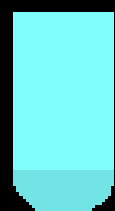
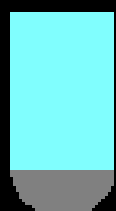
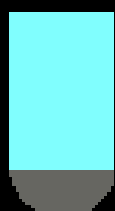
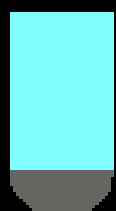
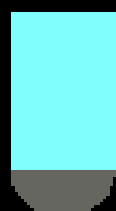
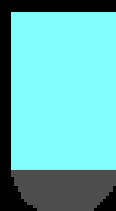
4

8

16

32

64



Рост микроорганизма

Роста нет

Vancomycin Susceptibility Breakpoints in Staphylococci

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Interpretation
≤ 2	Susceptible
4-8	Intermediate
≥ 16	Resistant

**Существует ли зависимость
между МПК ванкомицина
для *S.aureus* и исходами
MRSA-бактериемии,
леченной ванкомицином?**

Обзор опубликованных исследований оценки связи между МПК ванкомицина и результатов лечения пациентов с MRSA-бактериемией

Summary of published studies evaluating association between vancomycin MIC and patient outcome in SAB

Study	Year	MIC comparison (μg/mL)	MIC test method	Infection type	Study design	Clinical outcome
Studies that have shown a worse outcome with higher vancomycin MIC						
Moss-Broider et al [11]	2004	0.5 vs 1.0 vs 2.0	BMD	All MRSA infections	Retrospective cohort	Higher rate of treatment failure with increasing MIC
Sakoulas et al [12]	2004	0.5 vs ≥1	BMD	MRSA bacteremia	Prospective cohort	Higher treatment failure with higher MIC
Hidayat et al [13]	2006	<2 vs ≥2	Etest	MRSA from any site	Prospective cohort	Lower end-of-treatment response and higher infection-related mortality in high MIC group
MacClayton et al [14]	2006	≤0.5 vs ≥2	BD	MRSA bacteremia in hemodialysis patients	Retrospective case-control study	Higher mortality in high MIC group
Neoh et al [15]	2007	1.0 vs ≥2.0	BMD	MRSA bacteremia	Retrospective cohort	Poor outcome associated with higher MIC
Lodise et al [8]	2008	<1.5 vs ≥1.5	Etest	MRSA bacteremia	Retrospective cohort	Higher rate of failure in high MIC group
Soriano et al [16]	2008	1.0 vs 1.5 vs 2.0	Etest	MRSA bacteremia	Prospective cohort	Higher mortality with MIC = 2 μg/mL
Muske et al [17]	2009	1.0 vs 1.5 vs 2.0	Etest	MRSA bacteremia	Retrospective cohort	Higher mortality with MIC ≥2 μg/mL
Haque et al [9]	2010	0.75 vs 3	Etest	MRSA nosocomial pneumonia	Prospective cohort	Increasing 28-d mortality with increasing MIC
Wang et al [18]	2010	<2.0 vs ≥2.0	BMD	MRSA bacteremia	Prospective cohort	Higher mortality in high MIC group
Yoon et al [10]	2010	<2.0 vs ≥2.0	Vitek card	MRSA bacteremia	Retrospective case-control study	MIC = 2 μg/mL was a risk factor for persistent MRSA bacteremia
Choi et al [19]	2011	≤1 vs ≥1.5	Etest	MRSA nosocomial pneumonia	Retrospective cohort	Slower clinical response and higher relapse rate in high MIC group
Kullar et al [2]	2011	<1 vs ≥1	Etest and BMD	MRSA bacteremia	Retrospective cohort	Higher rate of vancomycin failure with higher MIC
Studies that have not showed an association between vancomycin MIC and clinical outcome						
Crompton et al [20]	2010	<2 vs ≥2	Not specified	MRSA SSTI, bacteremia, IE	Retrospective registry	No significant difference in clinical failure rates
Honda et al	2011	≤1 vs ≥2	BMD	MRSA bacteremia	Prospective cohort	Higher MIC not associated with mortality
Studies that have shown a better outcome with higher vancomycin MIC						
Price et al [21]	2009	<1 vs ≥1.5	Etest	S. aureus bacteremia	Prospective cohort	Lower 3-mo mortality with higher MIC

NOTE. BMD, broth microdilution; BD, broth dilution; IE, infective endocarditis; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; SSTI, skin and skin structure infection.

Worse Outcome with High MIC
N = 13 (81%)

No association
N=2

Holland & Fowler, CID. 2011

Outcomes in 65 Patients with MRSA IE according to vancomycin E test MIC of the MRSA isolate

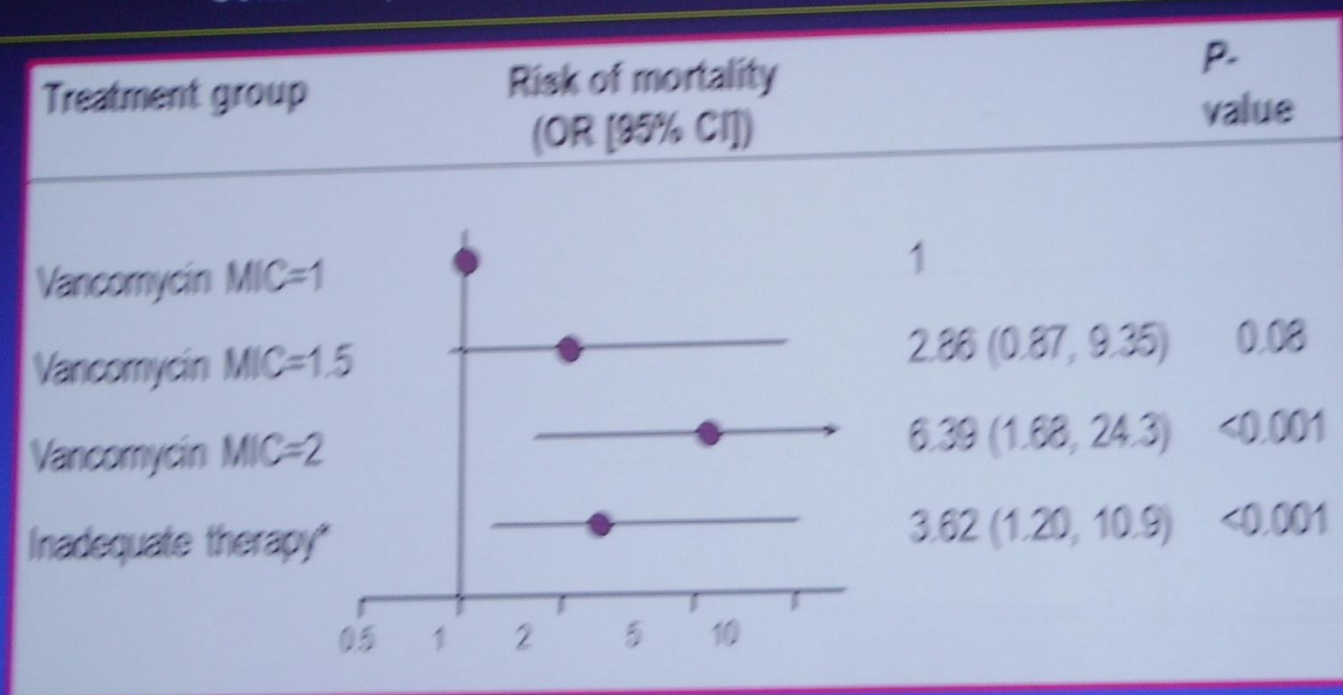
Bae IG, Federspiel J, Miro JM et al. J Infect Dis. 2009; 200:1355–66

	≤1 mg/L N=28	1.5 mg/L N=31	2 mg/L N=6
Heart failure	25%	23%	67%
Persistent bacteremia	43%	42%	83%
Surgery	25%	26%	33%
Mortality	39%	29%	67%

P = NS for all comparisons

Vancomycin MIC significantly predicts mortality in MRSA bacteremia

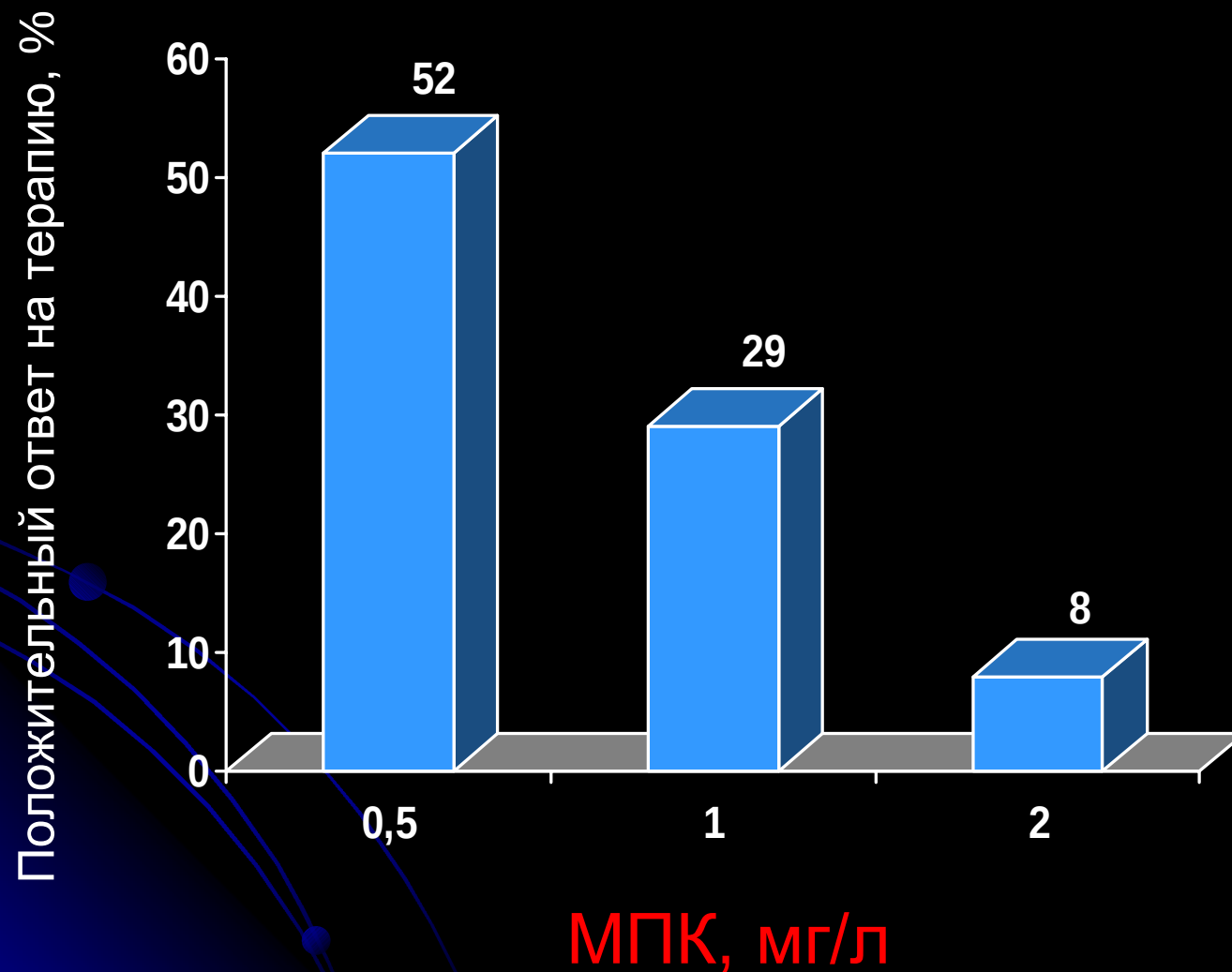
Soriano A, et al. Clin Infect Dis. 2008; 46:193–200



*Inadequate therapy defined as empirical therapy to which the MRSA strain was resistant

КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ БГМУ

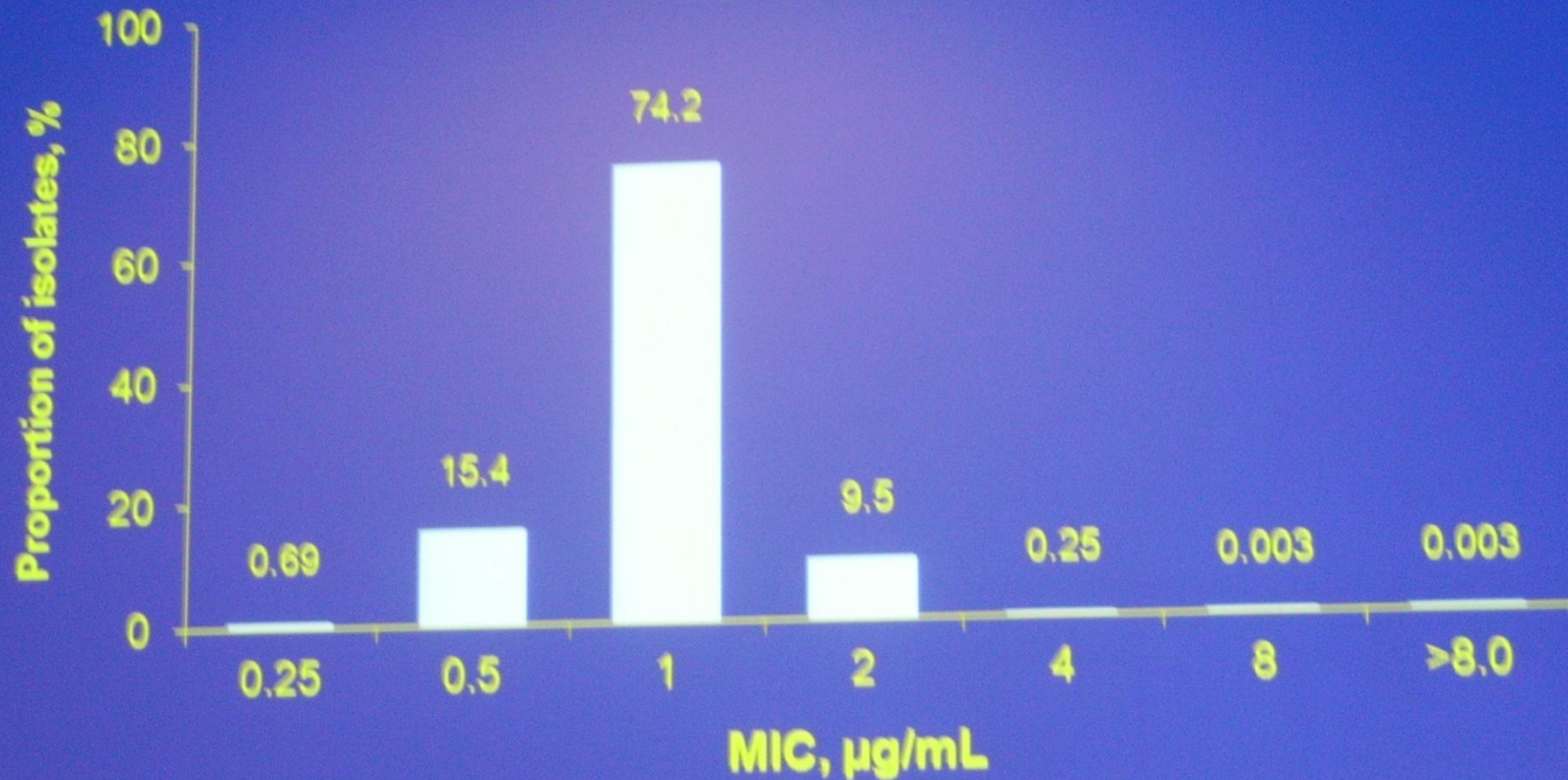
ВАНКОМИЦИН: МПК И ЭФФЕКТИВНОСТЬ



Gould I. Int J Antimicrob Agent 2008; 31(Suppl.2):1-9.

Vancomycin MIC distributions for *S. aureus*

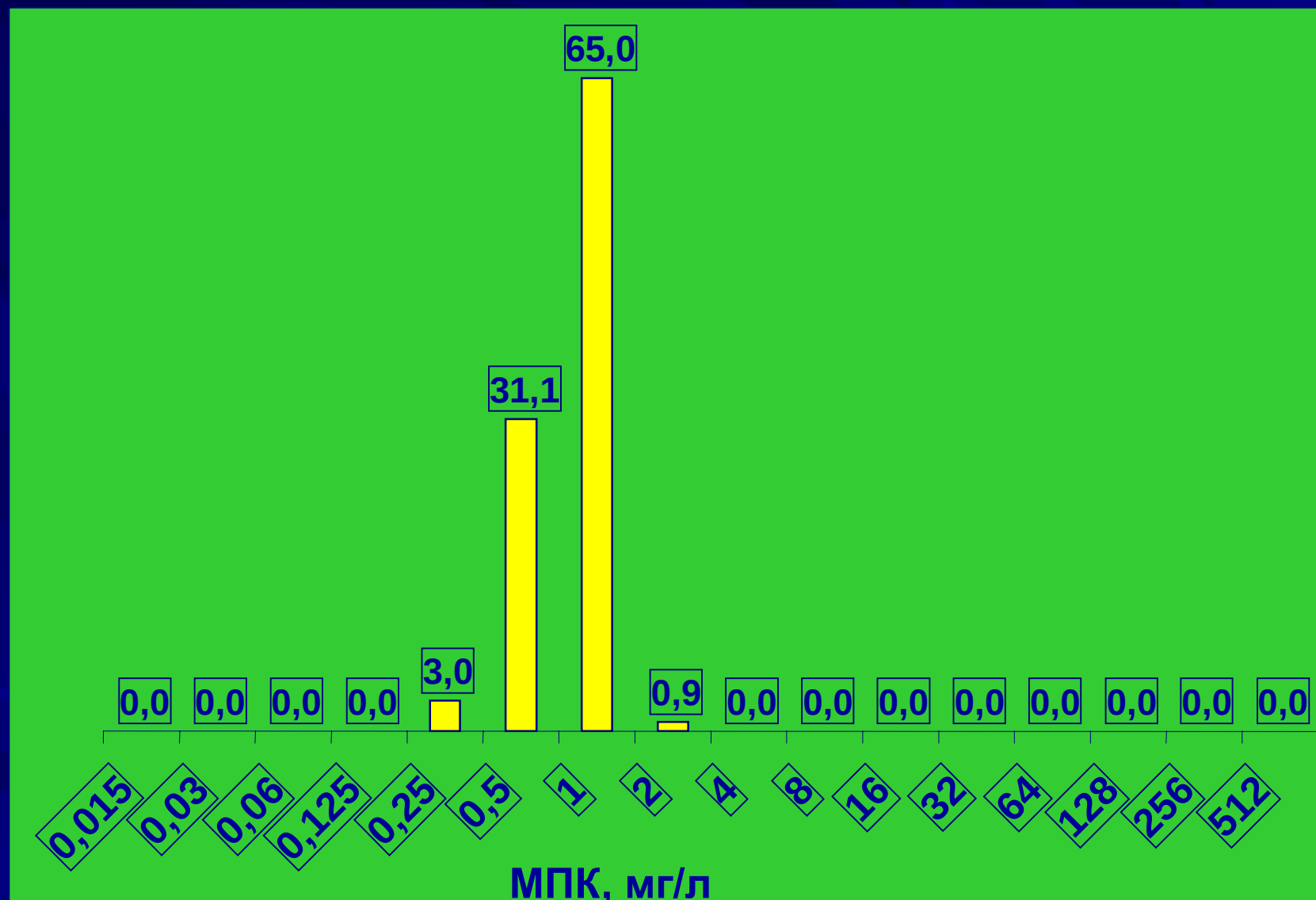
Vancomycin MIC distribution for wild-type *S. aureus* in Europe (N=87,764)



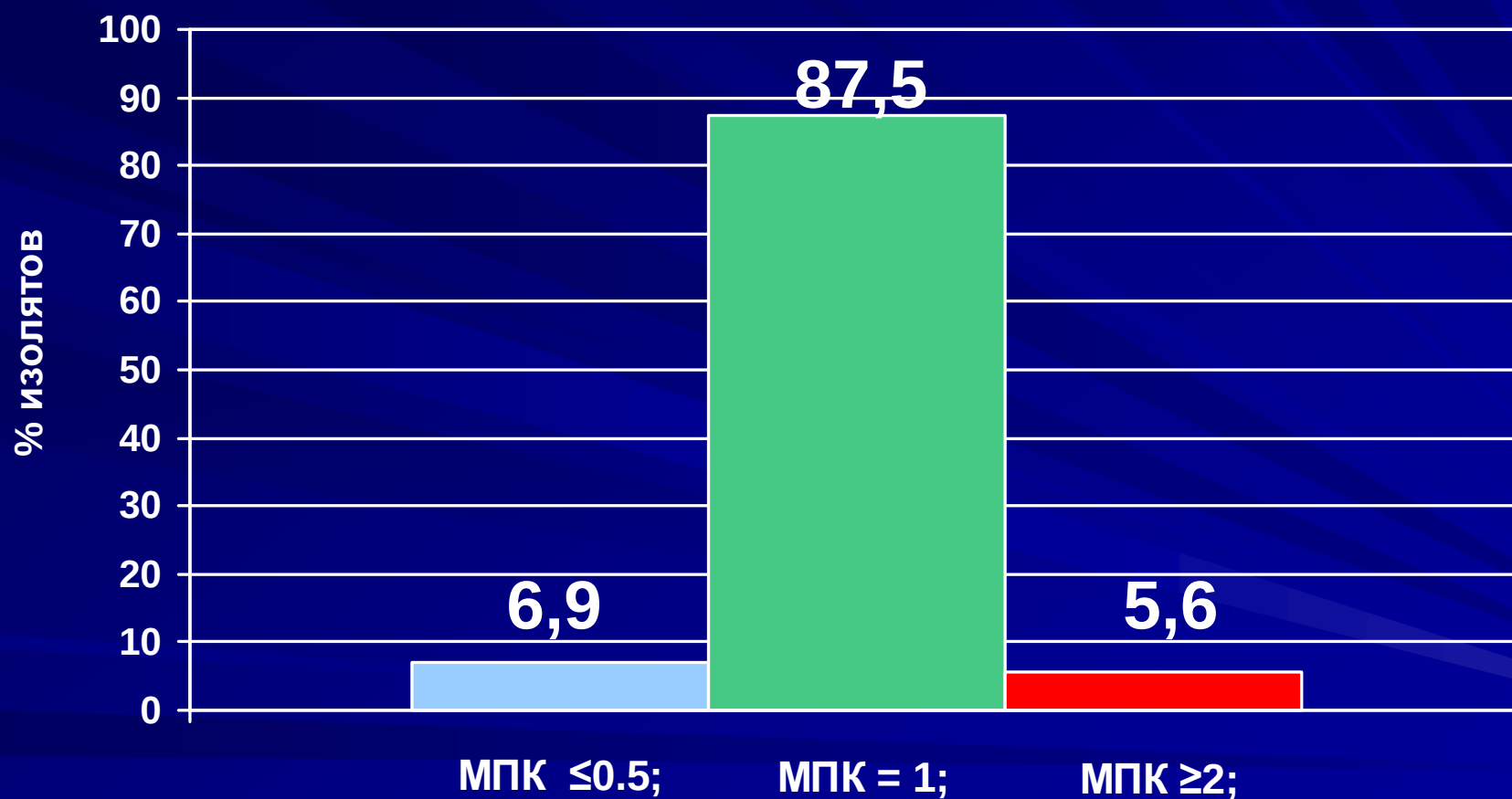
<http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=38&Specium=-1> [accessed Mar 2012]

КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ БГМУ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МПК ВАНКОМИЦИНА (%) В МНОГОПРОФИЛЬНЫХ СТАЦИОНАРАХ РОССИИ

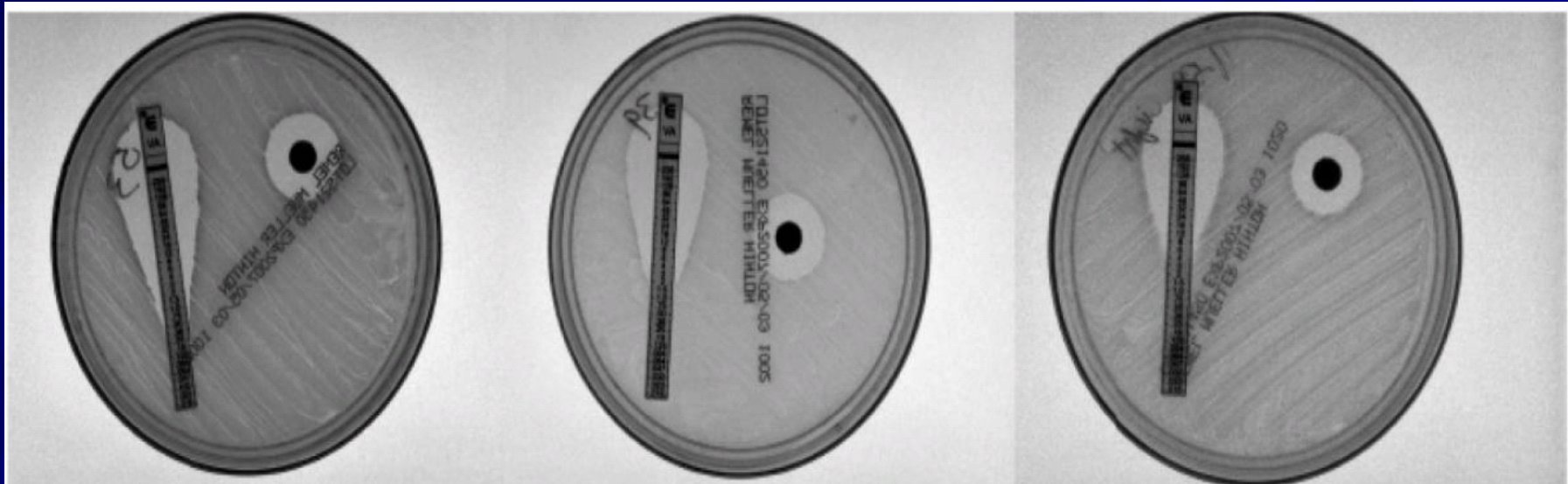


Кафедра инфекционных болезней БГМУ
**Распределение по МПК MRSA,
выделенных в ОРИТ России**



Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д. и др. Эпидемиология резистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2002; 4 (4): 325–36.

Кафедра инфекционных болезней БГМУ
Staph. aureus «чувствительный» in vitro к ванкомицину



Vancomycin MIC, 0.5 µg/mL

Zone diameter, 17 mm

Vancomycin MIC, 2 µg/mL

Zone diameter, 17 mm

Vancomycin MIC, 8 µg/mL

Zone diameter, 17 mm

Клиническая
эффективность
ванкомицина 52%

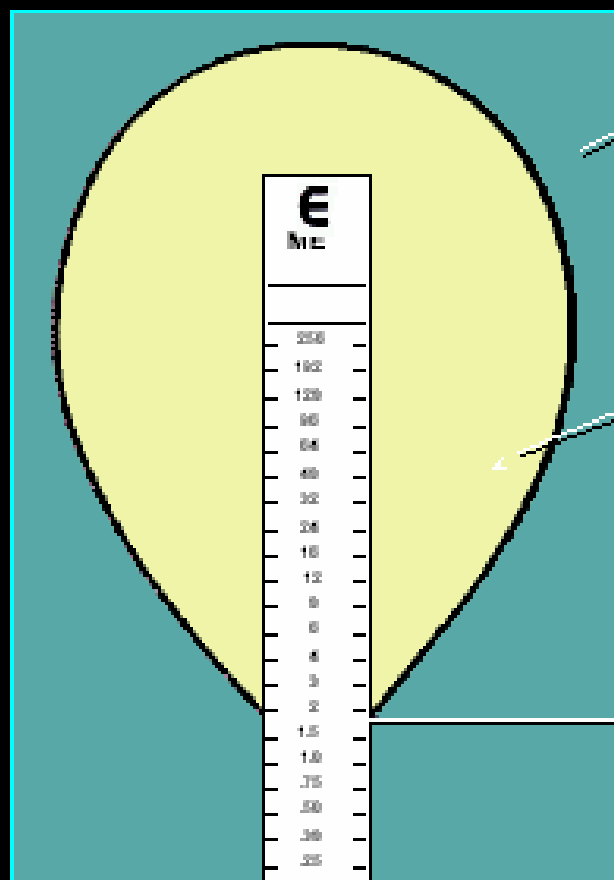
Клиническая
эффективность
ванкомицина 23%

Клиническая
эффективность
ванкомицина 8%

Mohr JF, Murray BE. Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2007; 44:1536–42.

**Диско-диффузионный метод
определения
чувствительности не
позволяет прогнозировать
клинический эффект
ванкомицина**

Е-ТЕСТ: ПРИНЦИП ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ



Зона роста бактерий

Эллипсоидная зона
подавления роста

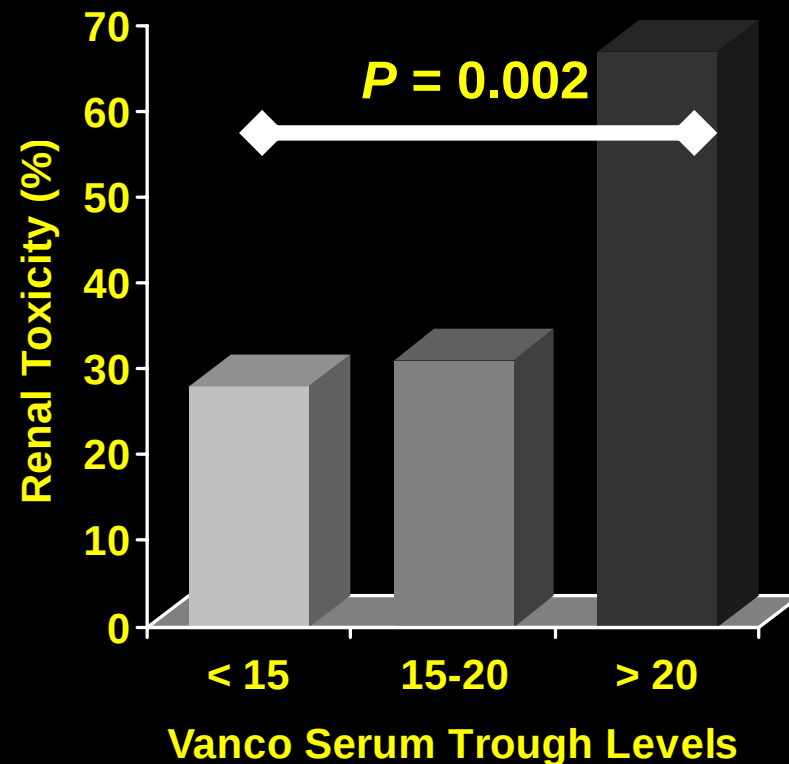
МПК 2 мкг/мл, (мг/л)

Нефротоксичность ванкомицина

- Retrospective review

- Multivariate linear regression

- Only trough $> 20 \mu\text{g/ml}$ for all (RR, 2.82)
 - Only duration of vancomycin > 14 days if vasopressor use excluded (RR, 3.33)



Может полностью отказаться от ванкомицина



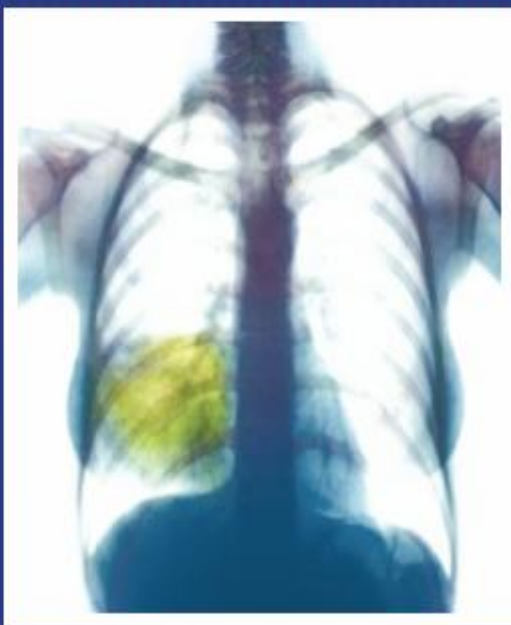
Кафедра инфекционных болезней БГМУ
Российское респираторное общество (РРО)
Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР)

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов

Российское общество патологоанатомов



НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ у ВЗРОСЛЫХ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

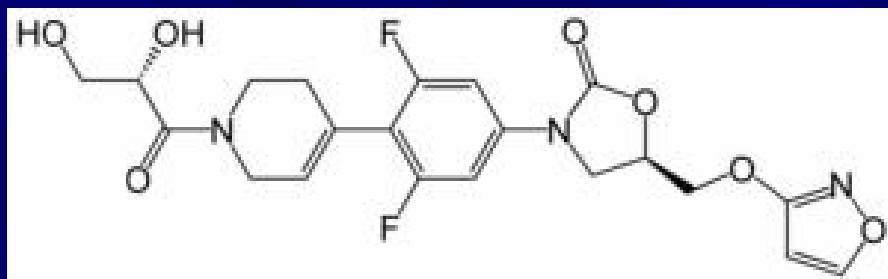
<http://sia-r.ru/literature/>

"Препаратом выбора при MRSA-НП является линезолид, который характеризуется достоверно более высокой клинической эффективностью. Ванкомицин следует применять только при невозможности назначения линезолида."

Оксазолидиноны

- Единственный представитель – **ЛИНЕЗОЛИД**
- Действует на аэробные и анаэробные грам (+) бактерии в том числе MRSA, MRSE, VRE, DRP
- Показания
 - инфекции вызванные полирезистентными грам (+) кокками
 - осложненные и неосложненные инфекции кожи и мягких тканей
 - внебольничная и нозокомиальная пневмония

Линезолид

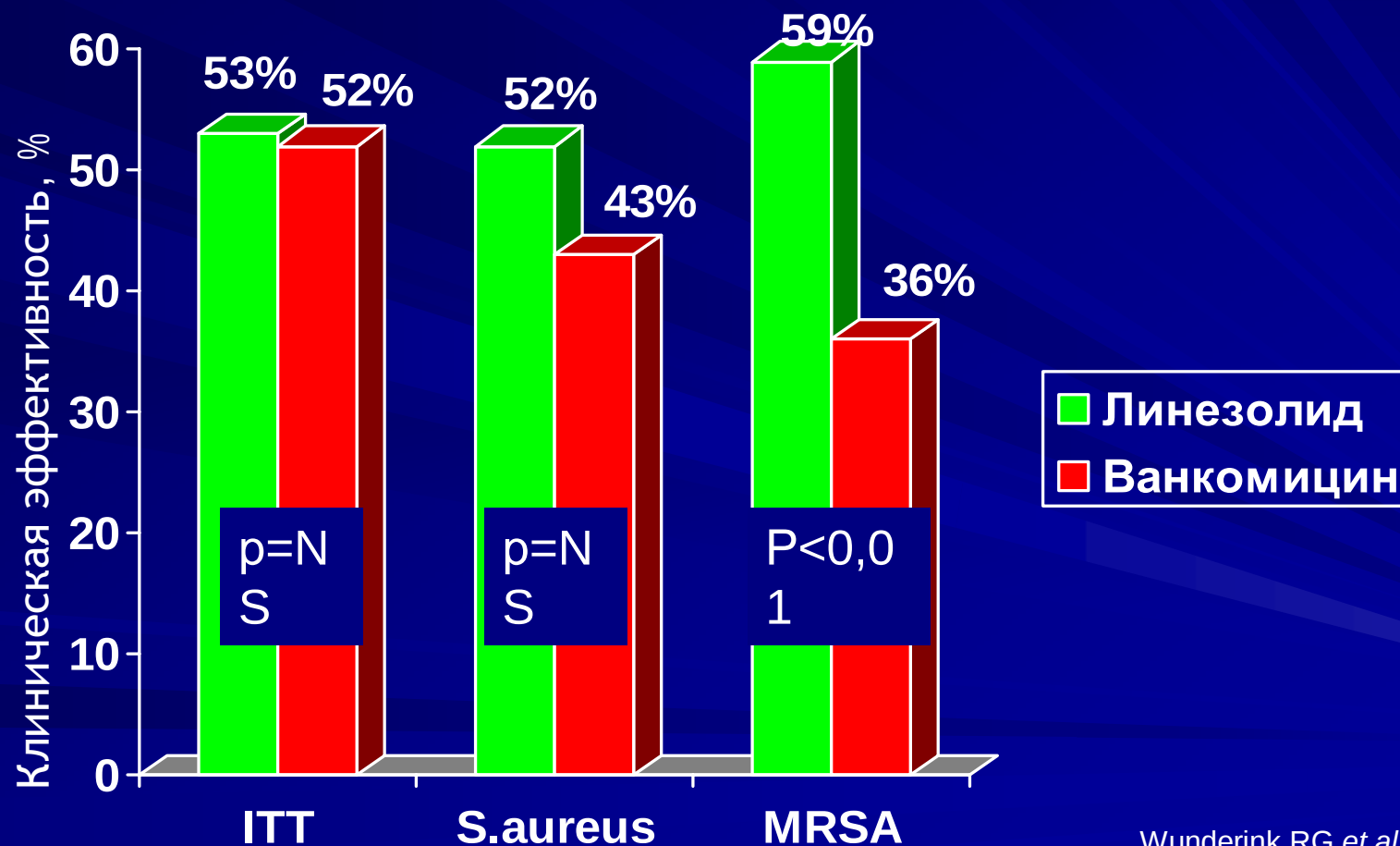


ИЗМЕНЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРИ СЕПСИСЕ



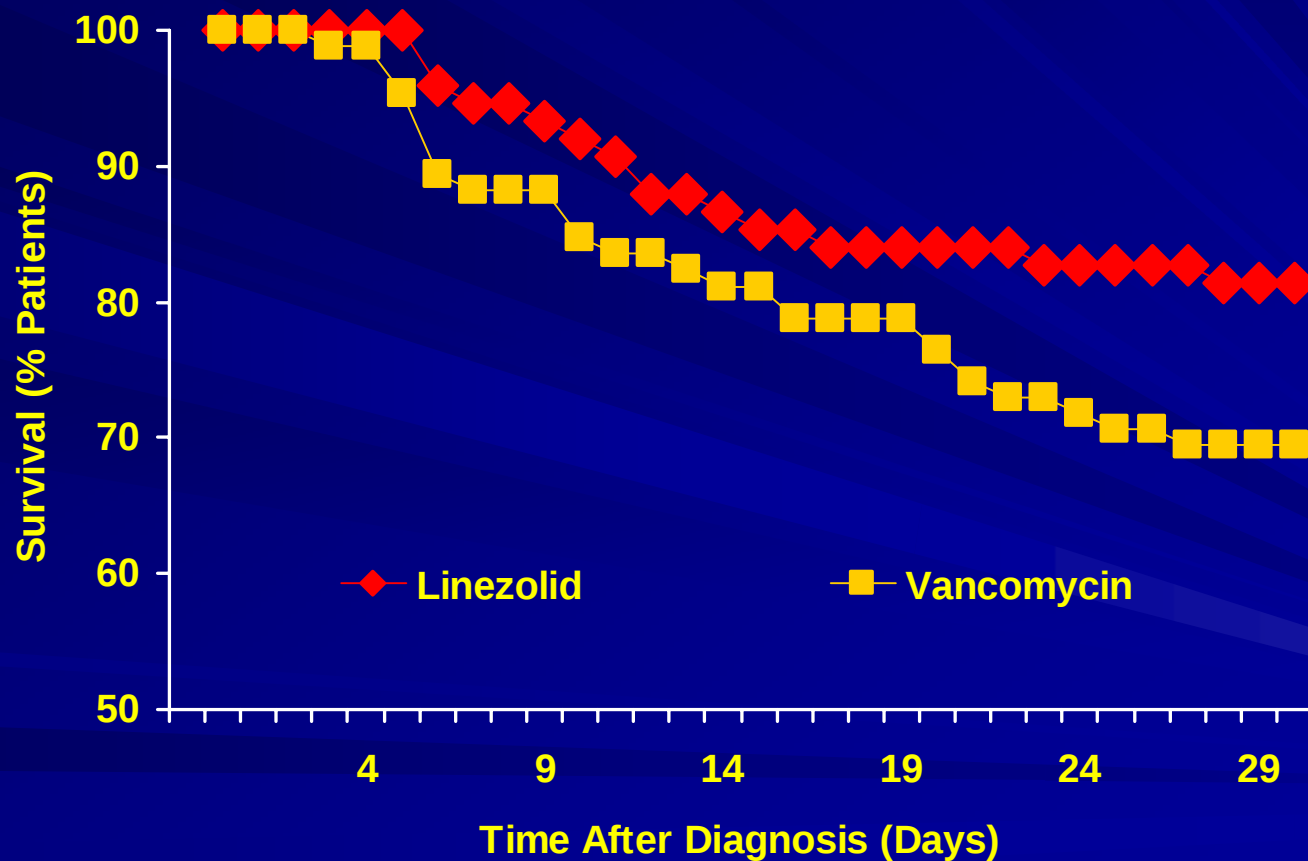
ЛИНЕЗОЛИД vs. ВАНКОМИЦИН ПРИ НП, ВЫЗВАННОЙ MRSA

- Сопоставимая частота клинического выздоровления в популяции пациентов с НП, вызванной *S. aureus*
- Более высокая выживаемость у пациентов с НП, вызванной MRSA
- Линезолид 80% (60/75) по сравнению с 63,5% в группе ванкомицина (54/85) ($p=0,03$)



Линезолид увеличивает выживаемость при ВАП, вызванной MRSA

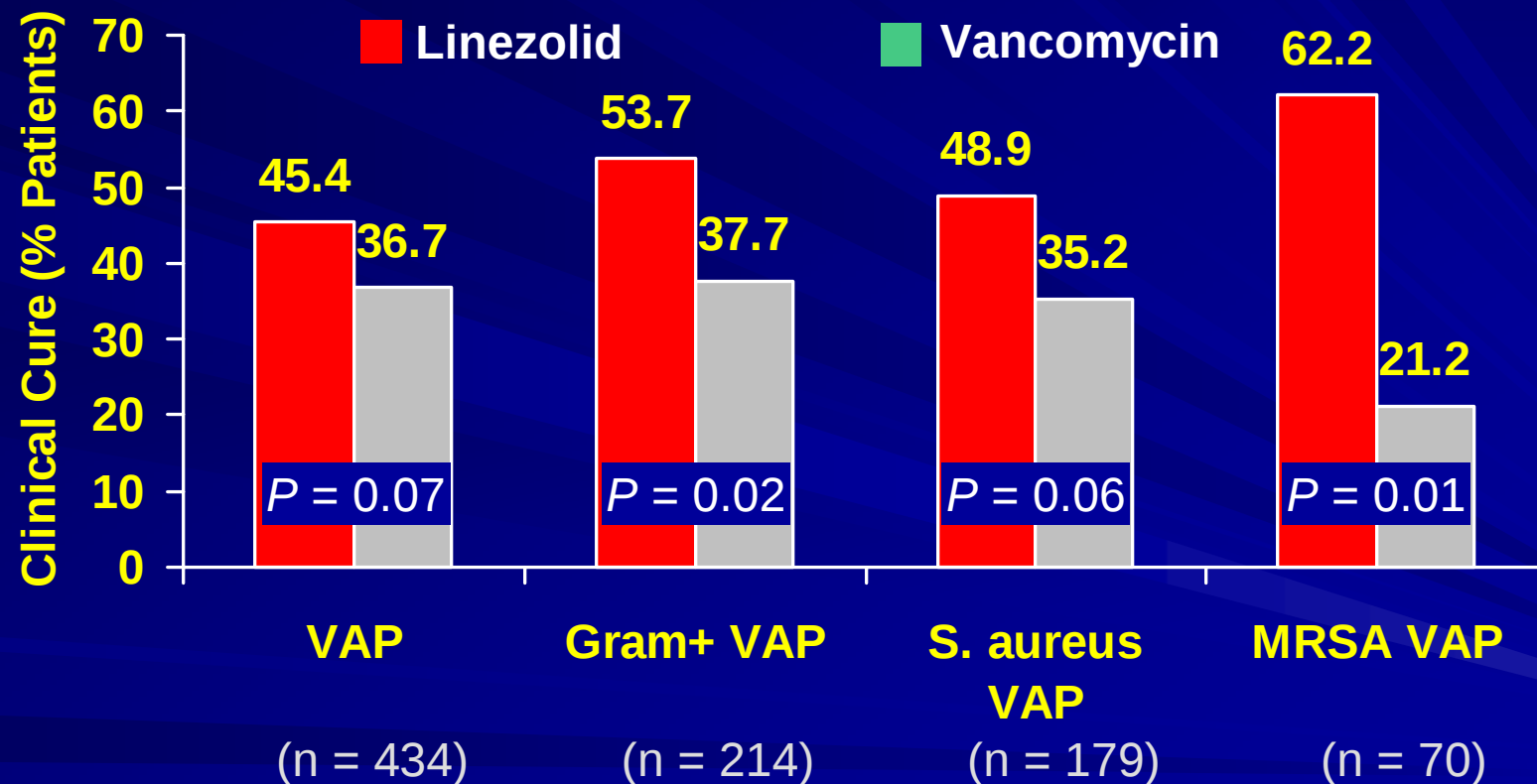
Retrospective analysis of 2 randomised, double-blind studies



Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Линезолид высоко эффективен при ВАП MRSA пневмонии

Retrospective analysis of 2 randomised, double-blind studies



Adapted from Kollef MH, Rello J, et al. *Intensive Care Med.* 2004;30:388-394.

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Госпитальная пневмония,

вызванная MRSA

Точки над і расставлены 21 октября
2010 года

ZEPHyR

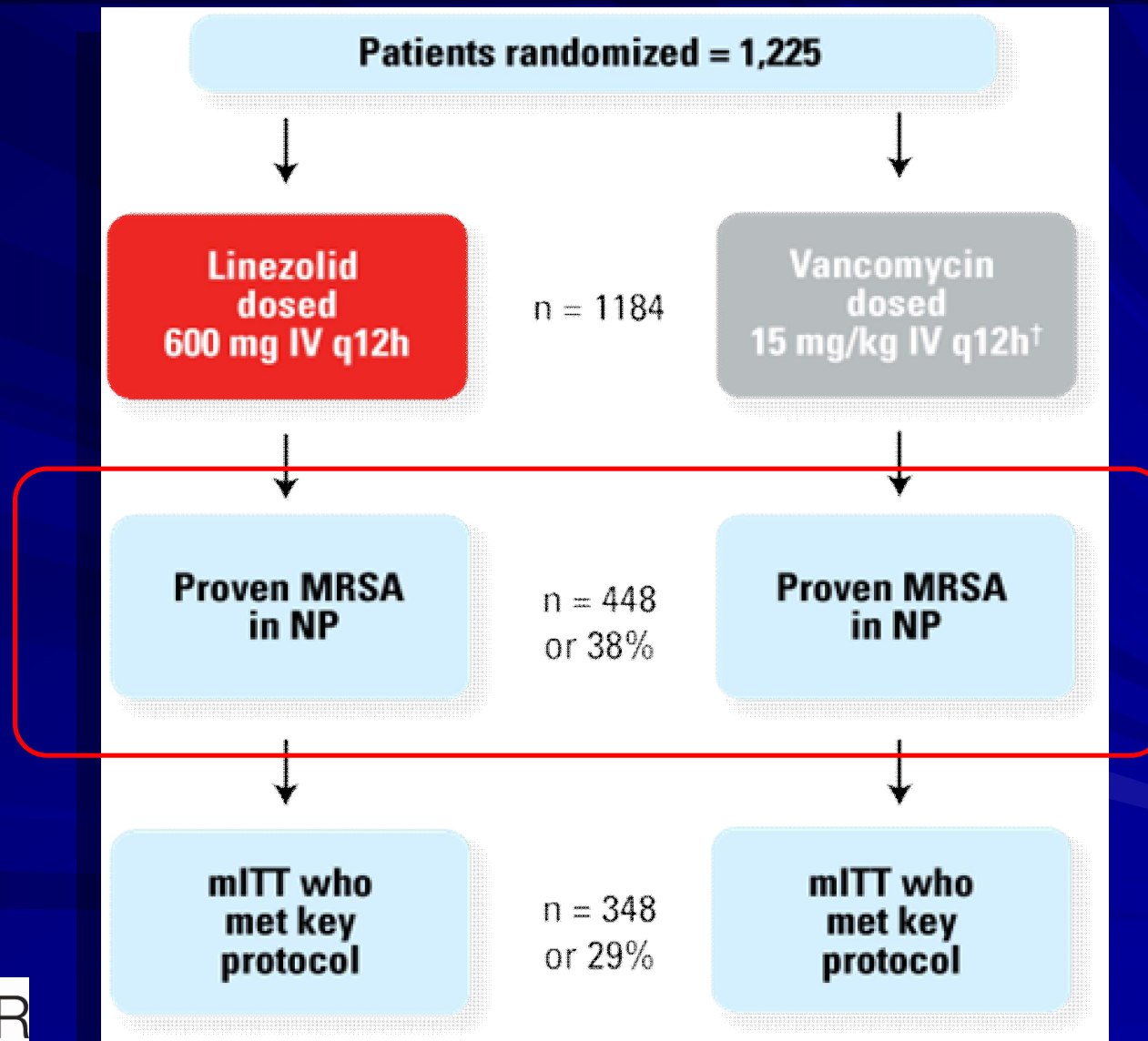
Linezolid in the treatment of subjects with nosocomial pneumonia proven to be due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

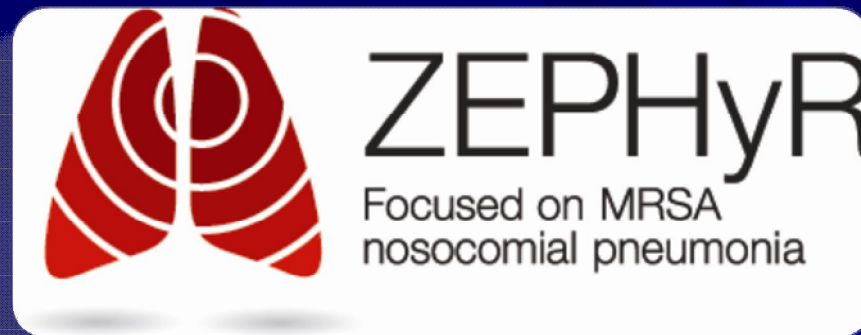
Самое крупное исследование в мире по лечению нозокомиальных пневмоний, вызванных MRSA.

Рандомизированное, двойное-слепое исследование
1225 пациентов в 156 центров по всему миру

ZEPHyR presented at the 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. October 21, 2010. Vancouver , Canada

Оценку прошли 78% пациентов с доказанной MRSA госпитальной пневмонией



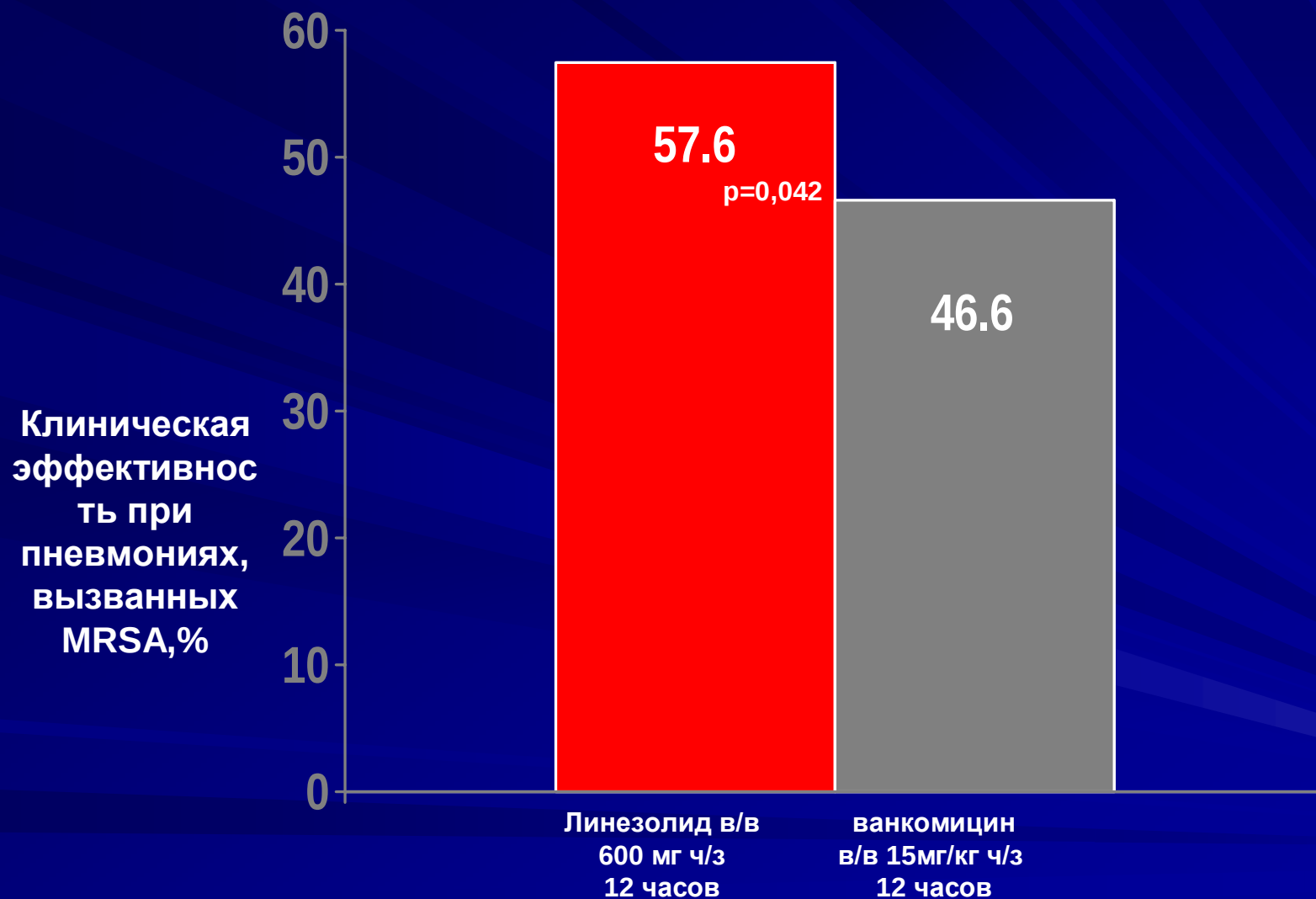


**Линезолид – терапия первой линии для
госпитальной и внебольничной
пневмонии, вызванной MRSA.**

IDSA recommendations.

Российские национальные рекомендации по лечению
нозокомиальной пневмонии.

Кафедра инфекционных болезней БГМУ



ZEPHyR presented at the 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. October 21, 2010. Vancouver , Canada

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

ДАПТОМИЦИН

Относится к новому классу антибиотиков –
циклических мембранодеполяризационных
липопептидов¹

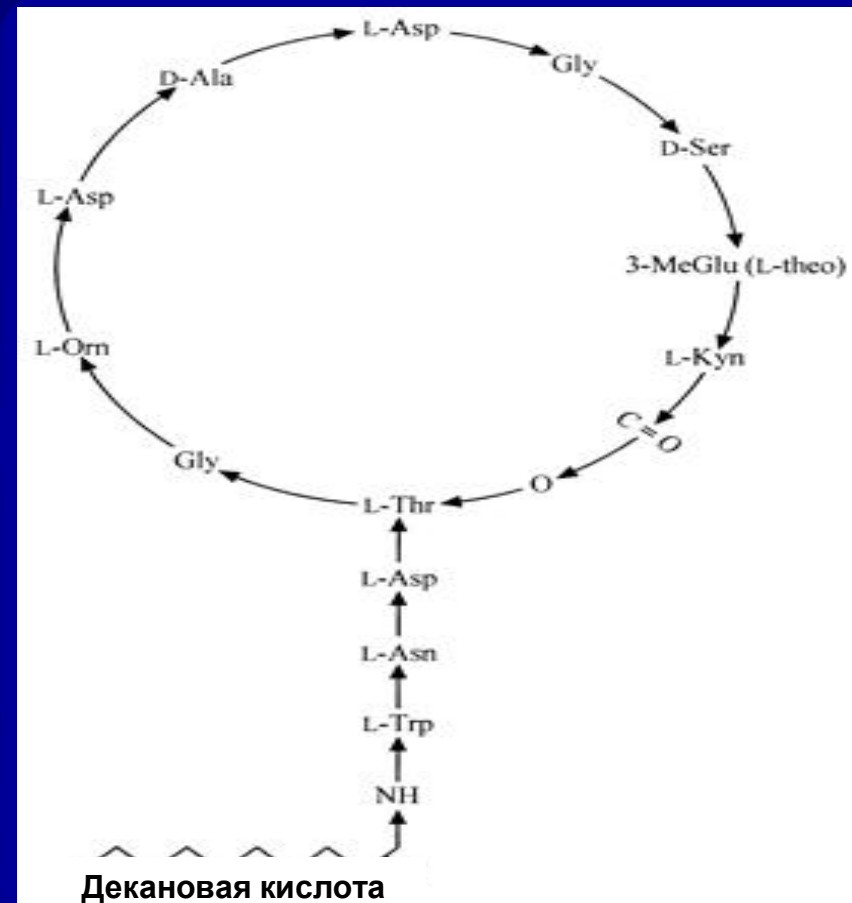
- Широкий спектр активности
против Грам+ бактерий, включая
MRSA²
- Быстрый бактерицидный эффект²
- Применяется 1 раз в день, в/в³

MRSA – метициллин – резистентный *S. aureus*;

¹LaPlante, Rybak. *Exp Opin Pharmacother* 2004;5:2321–2331

²Silverman et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2538–2544

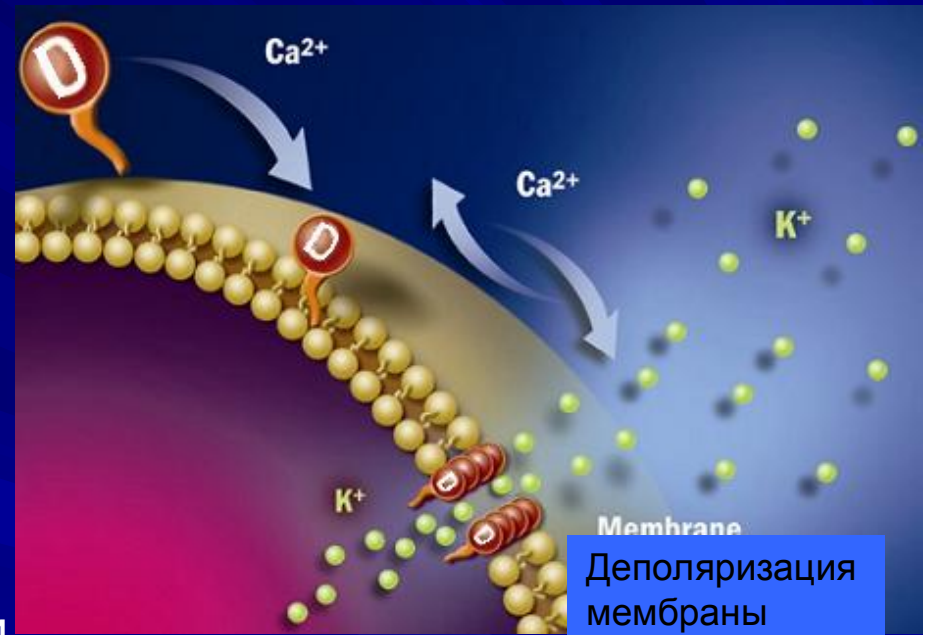
³Инструкция по медицинскому применению препарата Кубицин



Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Механизм действия

- Даптомицин обладает новым механизмом действия¹, обеспечивает уничтожение Грам (+) бактерий путем прекращения целого ряда функций мембраны бактериальной клетки без проникновения в ее цитоплазму
- Обратимо связывается с мембраной Грам (+) бактерий²
- Быстрая деполяризация мембраны клетки
 - Эффлюкс ионов калия^{2,3}
 - Нарушение градиента концентрации ионов^{2,3}
- Деполяризация приводит к гибели клетки
 - Подавление синтеза ДНК и РНК⁴
 - Вызывает быстрый бактерицидный эффект без лизиса клетки⁴



¹Canepari et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1220–1226;

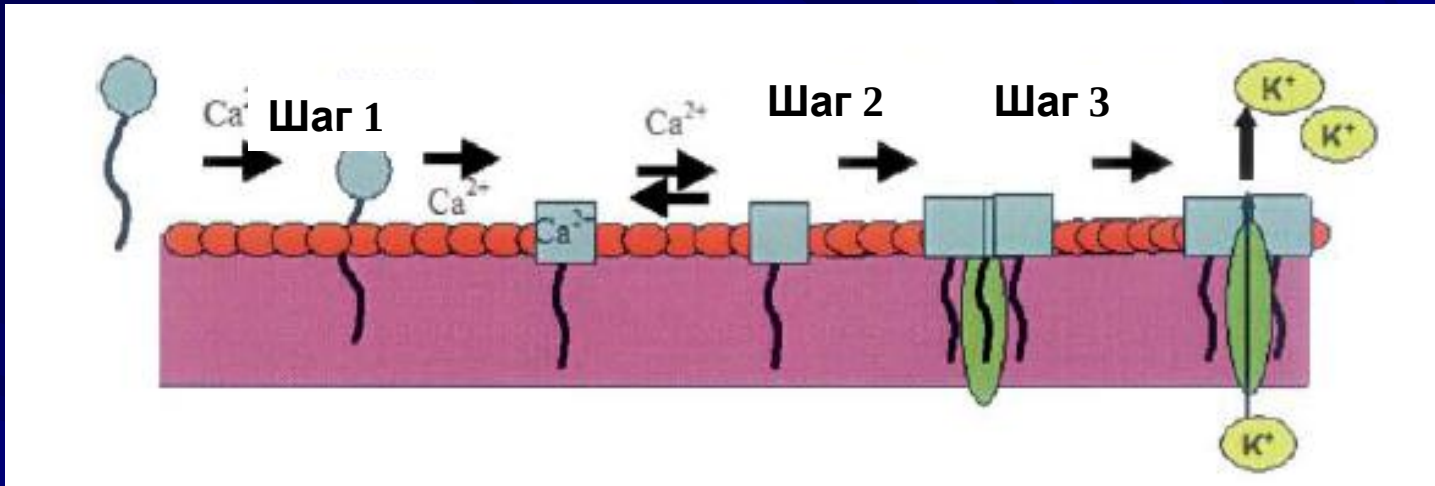
²Silverman et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2538–2544

³Alborn et al., *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2282–2287;

⁴Steenbergen et al. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:283–288

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Механизм действия (этапы)



- Шаг 1 – даптомицин присоединяется к цитоплазматической мембране бактериальной клетки, кальций-зависимый механизм
- Шаг 2 – олигомеризация даптомицина и разрушение мембраны
- Шаг 3 – высвобождение внутриклеточных ионов K^+ и гибель клетки

Бактерицидные антибиотики vs бактериостатики

Преимущества бактерицидного эффекта:

- Быстрое уничтожение бактерий¹
- Снижение вероятности развития резистентности или рецидива инфекции¹

Преимущество бактерицидных антибиотиков в лечении ряда инфекций:¹⁻³

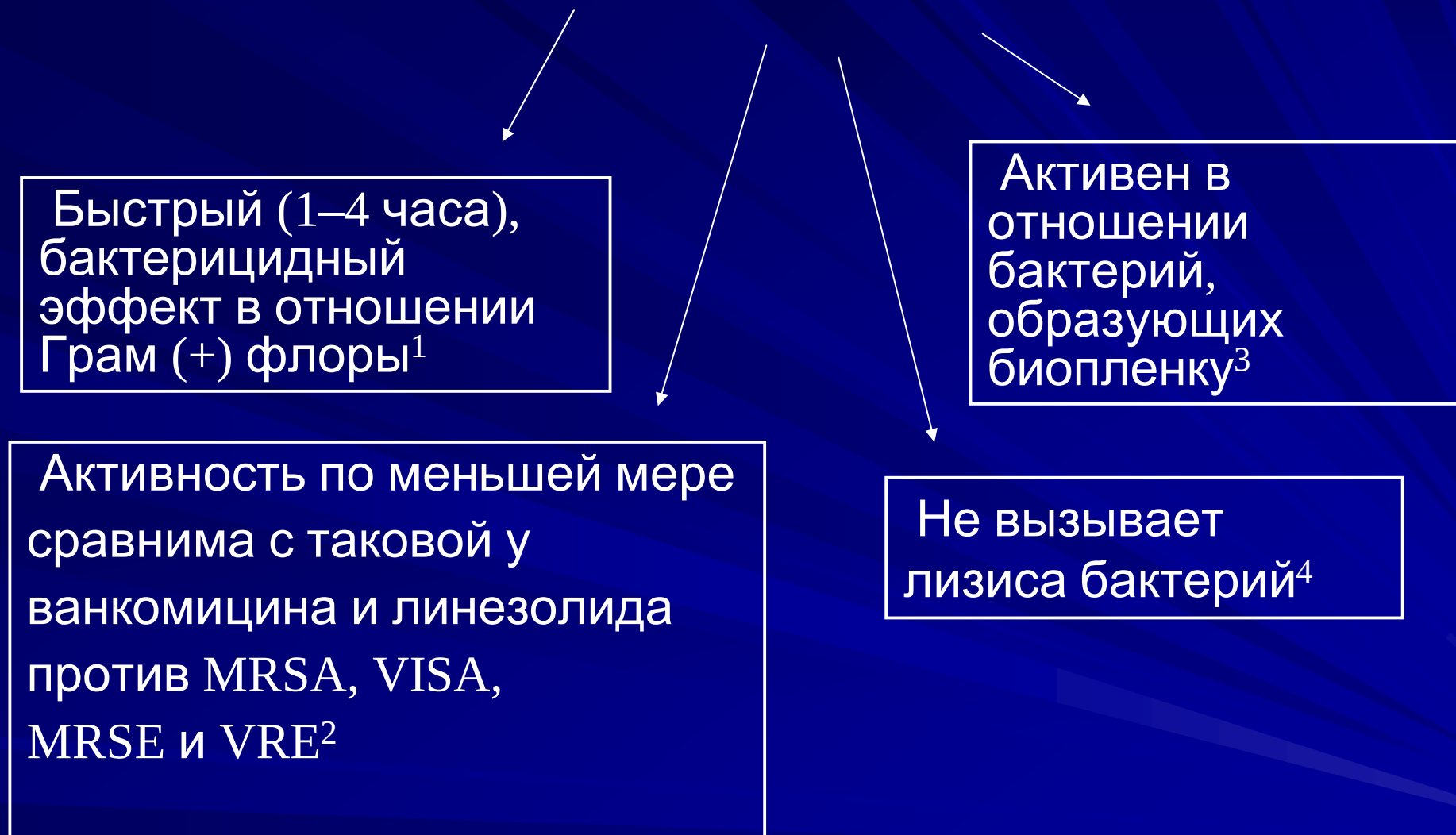
- Эндокардит
- Менингит
- Остеомиелит
- Инфекции у пациентов с нейтропенией
- Тяжелые инфекции

1. Finberg RW et al. *Clin Infect Dis* 2004;39:1314–1320

2. Pankey GA, Sabath LD. *Clin Infect Dis* 2004;38:864–870

3. Alder J, Eisenstein B. *Curr Infect Dis Rep* 2004;6:251–253

Кафедра инфекционных болезней БГМУ Бактерицидная активность *in vitro*



¹Wale et al. *J Med Microbiol* 1989;30:45–49

Rybak et al. *Antimicrob agents Chemother* 2000;44(4):1062–6

³Raad I et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:5046–5050

⁴Steenbergen et al. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:283–288

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Даптомицин эффективен:

■ Грам-положительная флора:

- Staphylococci
- Streptococci
- Enterococci*
- Gram-positive strains that are resistant to multiple first-line antibiotics, including:1,2
- *Staphylococcus aureus*,
- *Staphylococcus haemolyticus*
- Coagulase-negative staphylococci
- *Streptococcus pyogenes**
- *Streptococcus agalactiae**
- *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis**
- Group G streptococci
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus* spp.
- Метициллин-резистентные *S. aureus* (MRSA)
- Метициллин-резистентные *S. epidermidis* (MRSE)
- Ванкомицин-резистентные *S. aureus* (VRSA)
- Ванкомицин-резистентные enterococci (VRE)

Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

Table 5. Intravenous antimicrobial treatment of intravenous catheter-related bloodstream infection in adults according to the specific pathogen isolated.

Pathogen	Preferred antimicrobial agent	Example, dosage ^a	Alternative antimicrobial agent	Comment
Gram-positive cocci				
<u><i>Staphylococcus aureus</i></u>				
Meth susceptible	Penicillinase-resistant Pen ^b	Naf or Oxa, 2 g q4h	Cfaz, 2 g q8h; or Vm, 15 mg/kg q12h	Penicillinase-resistant Pen or Csps are preferred to Vm. ^c For patients receiving hemodialysis, administer Cfaz 20 mg/kg (actual weight), round to nearest 500-mg increment, after dialysis
Meth resistant ^a	Vm	Vm, 15 mg/kg q12h	Dapto, 6–8 mg/kg per day, or linezolid; or Vm plus (Rif or Gm); or TMP-SMZ alone (if susceptible)	Strains of <i>S. aureus</i> with reduced susceptibility or resistance to Vm have been reported; strains resistant to linezolid and strains resistant to Dapto have been reported
Coagulase-negative staphylococci				
Meth susceptible	Penicillinase-resistant Pen	Naf or Oxa, 2 g q4h	First-generation Csp or Vm or TMP-SMZ (if susceptible)	Vm has dosing advantages over Naf and Oxa, but the latter are preferred because of concerns about increasing Vm resistance
Meth resistant	Vm	Vm, 15 mg/kg iv q12h	Dapto 6 mg/kg per day, linezolid, or Quin/Dalf	For adults <40 kg, linezolid dose should be 10 mg/kg; strains resistant to linezolid have been reported

^a Если МИК Ванкомицина < 16 mg/L

2011 IDSA guidelines for the treatment of MRSA bacteremia/endocarditis

Liu C et al. Clin Infect Dis. 2011; 52:285-292

- **MRSA bacteremia**

- Vancomycin (C_{min} 15–20 mg/L) (A-II), or
- Daptomycin, 6 mg/kg/d (A-I) or 8–10 mg/kg/d (B-III)*

- **MRSA native valve IE**

- Vancomycin (A-II), or
- Daptomycin, 6 mg/kg/d (A-I) or 8–10 mg/kg/d (B-III)*

- **MRSA prosthetic valve IE**

- Vancomycin plus Rifampin at least 6 weeks plus gentamicin for 2 weeks (B-III)

*Daptomycin is not licensed for doses >6 mg/kg

Показания к применению даптомицина:

- **бактериемия, вызванная S.aureus**
- **инфекционный эндокардит, вызванный S.aureus**
- **катетер - ассоциированные инфекции**
- **инфекции кожи и мягких тканей**
- **осложненные инфекции кожи и мягких тканей:**
 - - острая раневая инфекция: укушенные раны, травматические, послеоперационные
 - - осложненное воспаление рыхлой клетчатки
 - - хроническая раневая инфекция: язвенные инфекции ног при сахарном диабете, язвенные инфекции ног при варикозной болезни, пролежни
 - - инфицированные ожоги
 - - крупные абсцессы
 - - парапроктиты с абсцессами или без абсцессов
 - - вторичные кожные инфекции
 - - хирургические инфекции

КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ БГМУ

АМЕРИКАНСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ВАНКОМИЦИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

- При остаточной к-ции <10 мг/л высока вероятность формирования штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину
- При МПК штамма <1 мг/л для достижения ПФК/МК >400 рекомендовано поддержание остаточного уровня ванкомицина 15-20 мг/л
- Для более быстрого достижения равновесной к-ции рекомендована вводная доза 25-30 мг/кг
- При МПК ≥ 2 мг/л невозможно достижение ПФК/МПК >400 без риска развития токсических эффектов
- Рекомендован индивидуальный подбор дозы на основе мониторинга остаточной к-ции
- *Для достижения рекомендуемого значения остаточной сывороточной концентрации в случае, если МПК <1 мг/л, большинство пациентов с нормальной функцией почек должны получать ванкомицин в дозе 15-20 мг/кг в расчёте на действительную массу тела каждые 8-12 ч. Длительность инфузии должна быть увеличена с 1,5 до 2 ч в случае, если рассчитанная разовая доза ванкомицина превышает 1 г.*

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

MSSA

bioMerieux Customer: Minsk GCGE
 Microbiology Chart Report Printed Apr 19, 2010 09:26 CDT

Patient Name: I [REDACTED] Patient ID: 28581/12
 Location: 3 D.GKB Physician:
 Lab ID: 28581/12 Isolate Number: 1

Selected Organism : Staphylococcus aureus

Source: ZEV Collected: Apr 7, 2010

Comments:

Susceptibility Information			Analysis Time: 11.25 hours	Status: Final		
Antimicrobial	MIC	Interpretation	Antimicrobial	MIC	Interpretation	
Cefoxitin Screen	NEG	-	Teicoplanin	<= 0.5	S	
Benzylpenicillin	>= 0.5	R	Vancomycin	<= 0.5	S	
Oxacillin	2	S	Tetracycline	<= 1	S	
Gentamicin	<= 0.5	S	Tigecycline	<= 0.12	S	
Tobramycin	<= 1	S	Fosfomycin	<= 8	S	
Levofloxacin	0.25	S	Nitrofurantoin	<= 16	S	
Moxifloxacin	<= 0.25	S	Fusidic Acid	<= 0.5	S	
Inducible Clindamycin Resistance	NEG	-	Mupirocin	<= 2	S	
Erythromycin	<= 0.25	S	Rifampicin	<= 0.5	S	
Clindamycin	<= 0.25	S	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	<= 10	S	
Linezolid	2	S				

+ = Deduced drug * = AES modified ** = User modified

AES Findings

Confidence: Consistent

Phenotype: MACROLIDES/LINCOSAMIDES/STREPTOGRAMINS RESISTANT TO STREPTOGRAMINS (SGA-SGB)

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

MRSA

bioMerieux Customer: Minsk GCGE
Microbiology Chart Report Printed Apr 19, 2010 09:18 CDT

Patient Name: [REDACTED] Patient ID: 28064/12
Location: 4 GKB Physician:
Lab ID: 28064/12 Isolate Number: 1

Selected Organism : Staphylococcus aureus

Source: KROV Collected: Apr 5, 2010

Comments:	
-----------	--

Susceptibility Information			Analysis Time: 8.25 hours	Status: Final		
Antimicrobial	MIC	Interpretation	Antimicrobial	MIC	Interpretation	
Cefoxitin Screen	POS	+	Teicoplanin	<= 0.5	S	
Benzylpenicillin	>= 0.5	R	Vancomycin	1	S	
Oxacillin	>= 4	R	Tetracycline	>= 16	R	
Gentamicin	>= 16	R	Tigecycline	0.25	S	
Tobramycin	>= 16	R	Fosfomycin	32	S	
Levofloxacin	>= 8	R	Nitrofurantoin	<= 16	S	
Moxifloxacin	4	I	Fusidic Acid	<= 0.5	S	
Inducible Clindamycin Resistance	NEG	-	Mupirocin	<= 2	S	
Erythromycin	>= 8	R	Rifampicin	>= 32	R	
Clindamycin	>= 8	R	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	<= 10	S	
Linezolid	2	S				

+= Deduced drug *= AES modified **= User modified

AES Findings			
Confidence:	Consistent		
Phenotype:	BETA-LACTAMS		MODIFICATION OF PBP (mecA)
	MACROLIDES/LINCOSAMIDES/STREPTOGRAMINS		MLSB+SA CONSTITUTIVE

≤ 1

МПК ванкомицина

> 1

- **Ванкомицин**
- 15-20 мг/кг (8-12ч в/в, мониторинг C_{min} для поддержания к-ции 15 мг/л)

Даптомицин

Эндокардит
Бактериемия
ИКМТ

Линезолид

- Пневмония
- Инфекции ЦНС
- ИКМТ

Может полностью отказаться от ванкомицина



**Знаете ли Вы МПК стафилококков
для ванкомицина в Вашем
стационаре?**



**Много ли Вы знаете стационаров
где возможен мониторинг
концентрации ванкомицина?**





ИНТЕРНЕТ-ЦЕНТР ДИСТАНЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Тематика курсов ДО:



Антимикробная терапия в
клинике
внутренних болезней

Общая информация

Основные цели и задачи проекта

Нормативное регулирование курсов ДО

Документы, которыми регулируется использование дистанционного образования

Опрос для слушателей ДО

Предлагаем Вам ответить на несколько вопросов, касающихся обучения на курсах ДО для врачей

Региональные центры

Информация о региональных центрах ДО для врачей по антимикробной терапии (Минск - e-mail: kachanka.elena@mail.ru)



Организаторы проекта

Кафедра клинической фармакологии СГМА (ККФ)

НИИ антимикробной химиотерапии СГМА (НИИАХ)

При поддержке

Агентства США по международному развитию (USAID)

Фармакопеи США (USP)

***В делах спорных
суждения различны,
но истина всегда
одна.***

Ф. Петрарка

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

