

ESCMID

EUROPEAN SOCIETY
OF CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

23rd

ECCMID

Berlin, Germany

27 – 30 April 2013

**Антибиотикорезистентность и
антибактериальная терапия:
ключевые проблемы**

асс. Соловей Н.В.

Кафедра инфекционных
болезней



23rd **ESCMID** Berlin, Germany
27–30 April 2013



ESCMID EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL
MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES



Европейский конгресс по клинической микробиологии и
инфекционным болезням

Наиболее приоритетные направления клинической
микробиологии, инфекционных болезней и
инфекционного контроля

Более 10.000 участников (12 – Республика Беларусь)

Более 50 лекционных сессий (1-4 сообщений в каждой),
до 8 параллельных сессий одновременно

Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria—Time to react is now[☆]

Laura Freire-Moran^a, Bo Aronsson^a, Chris Manz^b, Inge C. Gyssens^c, Dominique L. Monnet^e, Otto Cars^{f,g,*}, the ECDC-EMA Working Group¹

EXPERT
REVIEWS

The rise of antimicrobial resistance: a clear and present danger

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 9(6), 645–648 (2011)

2012 and beyond: potential for the start of a second

pre-antibiotic era?

3 ведущих приоритета ВОЗ на 2015 – 2025 г.г.:

антибиотикорезистентность,

Multi-Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* & Rapidly Growing Treatment Dilemma

Luke Si
Medica

Ready for a world without antibiotics? The
Pensières Antibiotic Resistance Call to Action

Jean Carlet^{1*}, Vincent Jarlie
the Participants of the 3rd

World Health Day 2011—Antimicrobial Resistance:
No Action Today, No Cure Tomorrow

Po-Ren Hsueh

Значение мультирезистентных возбудителей

Неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия



1. Высокая летальность
2. Длительные госпитализации (в т.ч. в ОРИТ)
3. Большая частота осложнений
4. Необходимость в высокотехнологичных инвазивных лечебно-диагностических вмешательствах
5. Значимые экономические потери

Kunz A, et al. Chemotherapy 2010; 56: 492-500

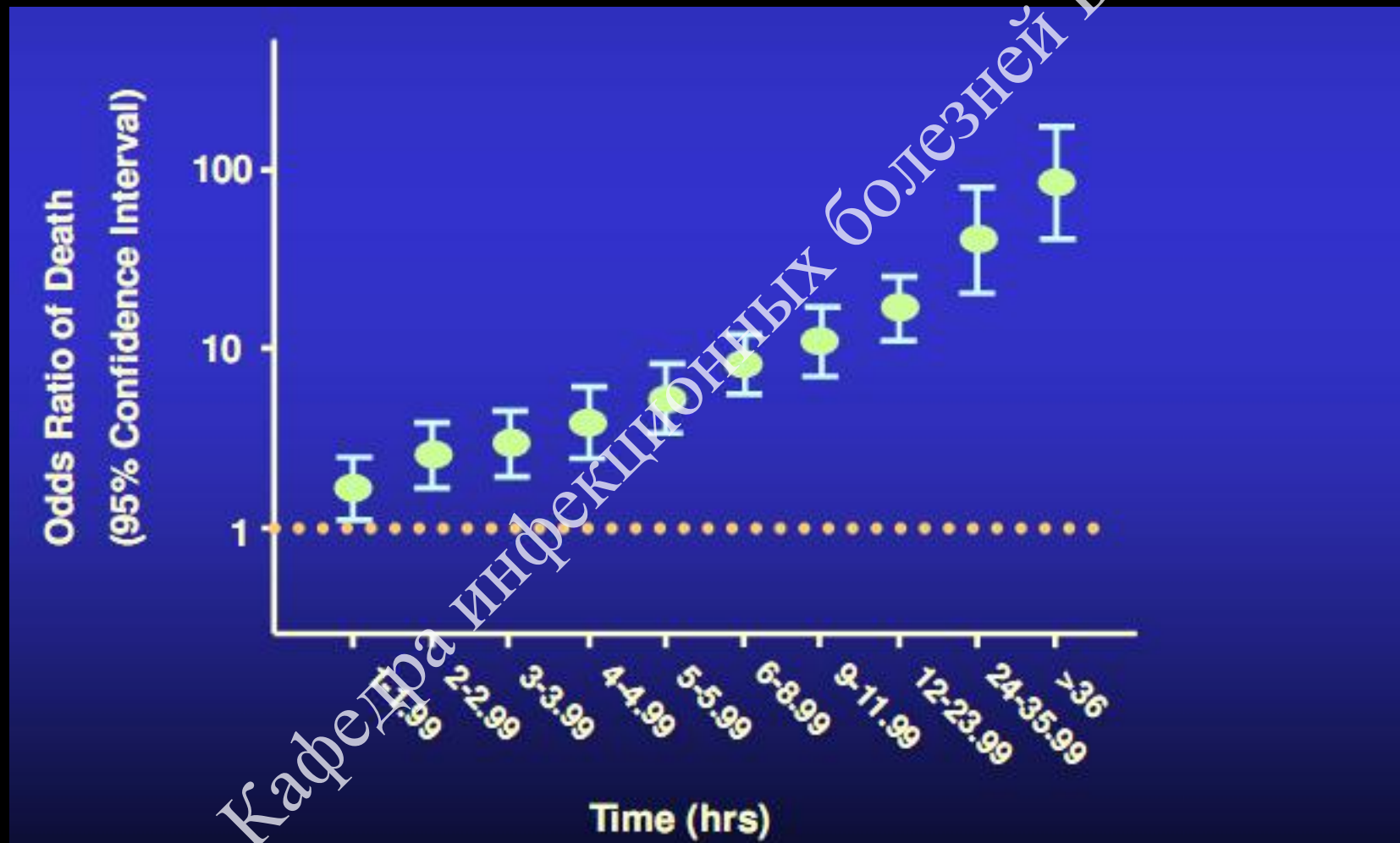
Ho J, et al. Curr Opin Infect Dis 2010; 23: 546-53

Hirsch E, et al. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2010; 10:441-451

Brusselaers N, et al. Ann Intensive Care 2011; 1:47

Neidell M, et al. Clin Infect Dis 2012; 55: 807-15

Увеличение риска летального исхода у септических пациентов с гипотензией в зависимости от времени инициации адекватной антимикробной терапии



Causes of Deaths in the EU



*2/3 caused by Gram (-)s

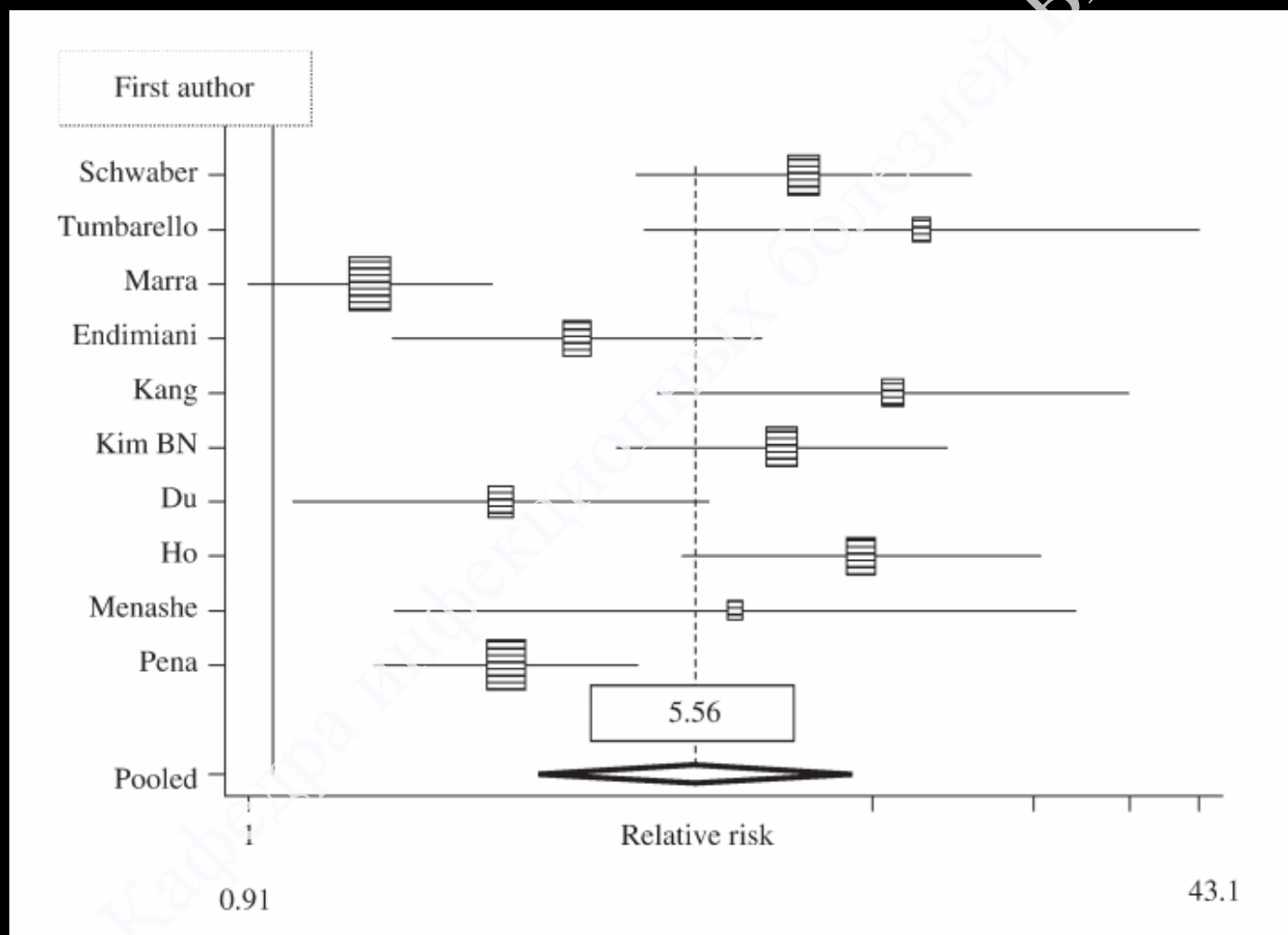
ECDC-EMEA Technical Report, 2009

Проблема № 1: БЛРС-продуцирующие энтеробактерии

Амино-пенициллины	ЦС I	ЦС II	ЦС III	ЦС IV	Ингибитор β -лактамаз	Карбапенемы
R	R	R	R	r	S	S

- резистентность ко всем бета-лактамам за исключением карбапенемов и некоторых ИЗБЛ
- ассоциированная устойчивость к другим классам АБП: аминогликозидам, фторхинолонам, хлорамфениколу и т.д.
- крайне быстрое распространение среди Гр- бактерий (локализация на плазмидах)
- высокая частота носительства среди госпитализированных пациентов и медперсонала, а также во внебольничной среде
- высокая вероятность неэффективности стартовой антибактериальной терапии

Мета-анализ: связь между продукцией БЛРС и задержкой назначения адекватной АБТ при бактериемии, вызванной энтеробактериями (БЛРС+ vs БЛРС-)



Schwaber M, et al. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 913-20

Частота внебольничного носительства БЛРС+ энтеробактерий

- Тайланд: 445 пациентов в 3 провинциях; СТХ-М+ 29,3-50,6% (чаще бессимптомное носительство)
- Португалия: у 2% из 113 образцов фекалий выделены БЛРС+ бактерии (2004)
- США: 2,6% пациентов из 389 – БЛРС+ (2007-2009 г.г.)
- Новорожденные в ОРИТ США – 32,0% - БЛРС+ (инфицирование через домашние контакты)
- Домашние животные: 32% (29/90) – БЛРС+ (Париж)

Luvsanaharav et al. J.Med. Micro 2011; 60:619

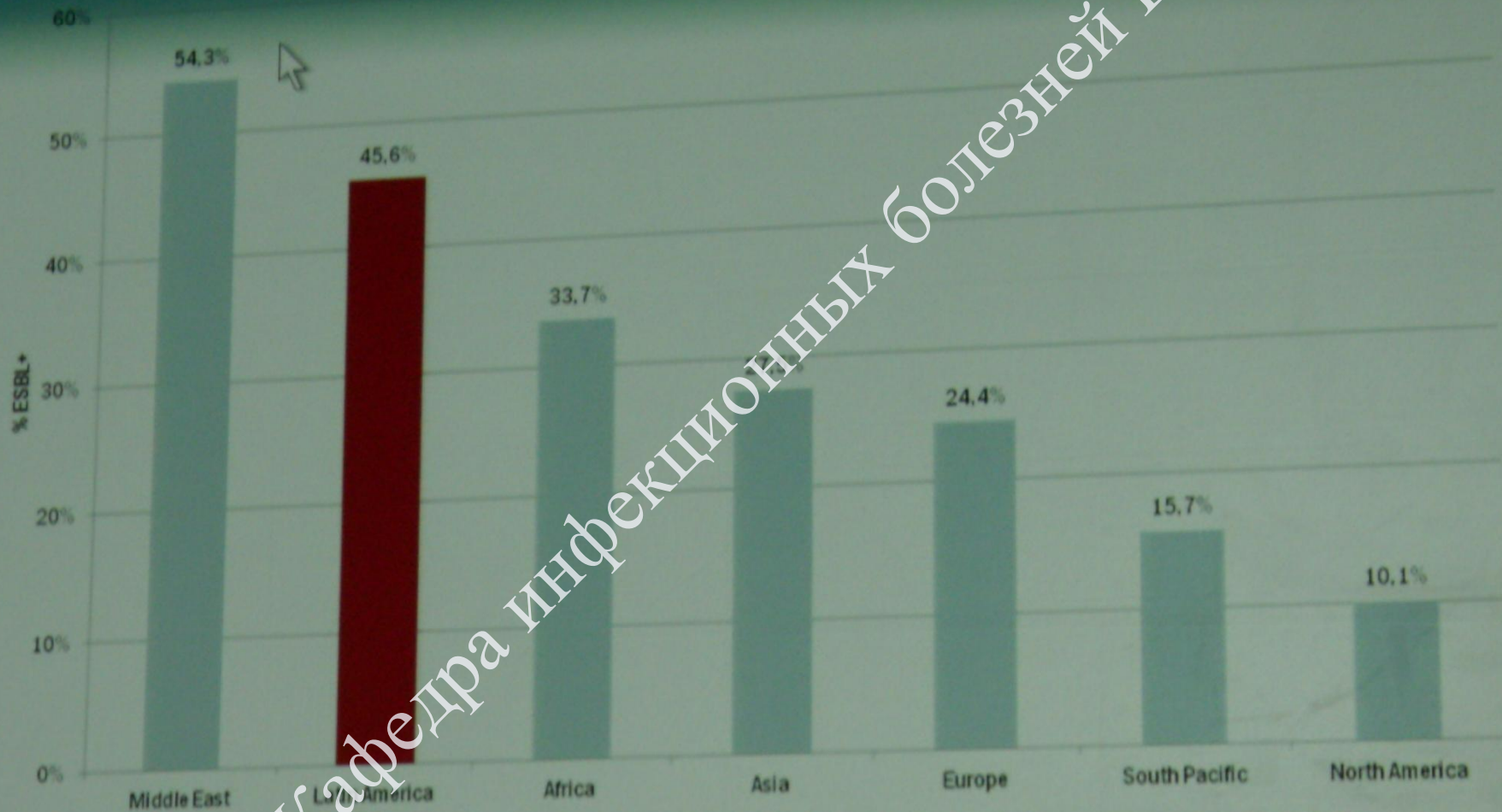
Machado et al. Frontiers Micro 4-8-13

Han et al. ICHE 2012; 33:1242

Heyland et al. JAC 68: 1043

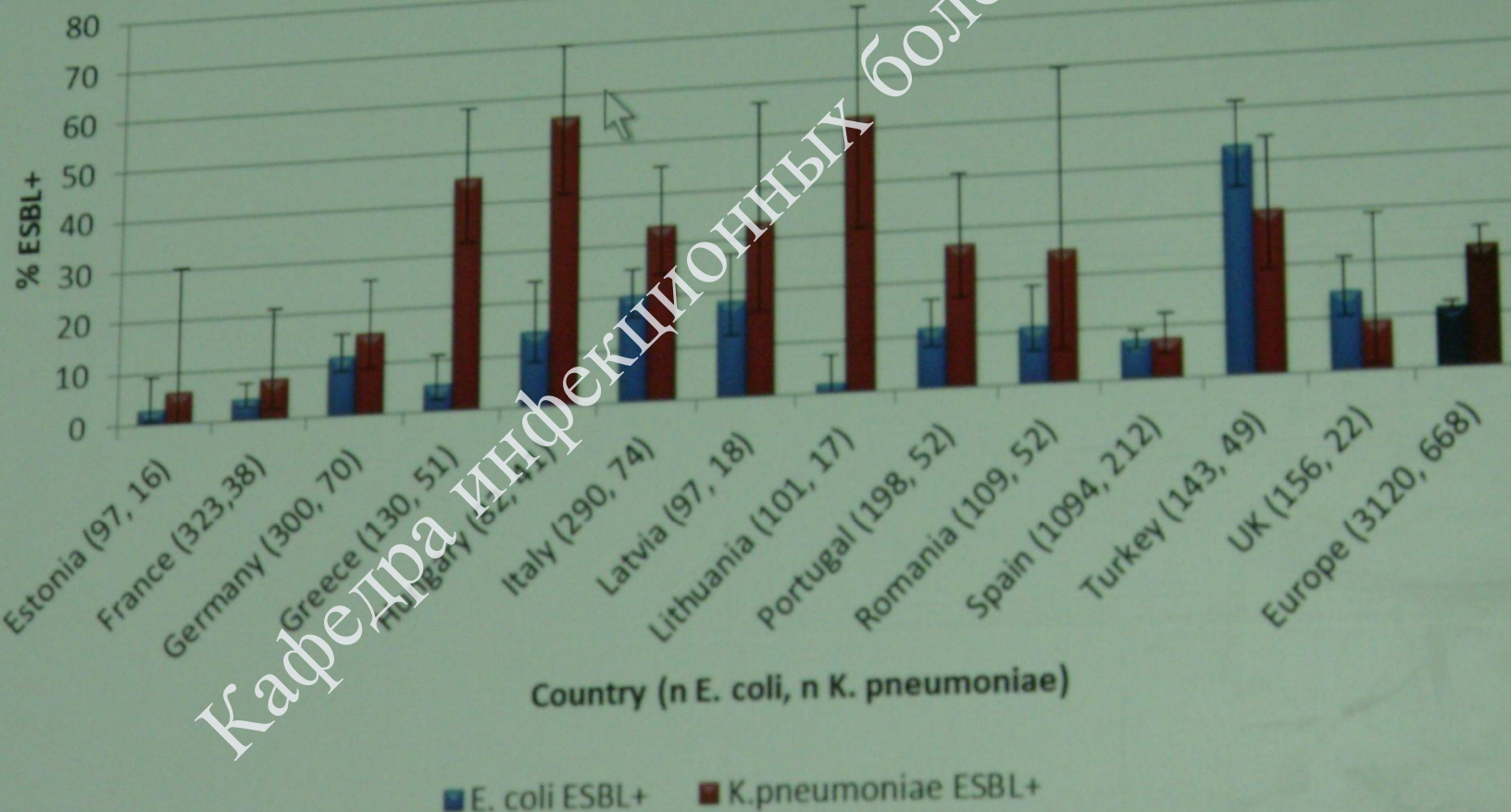
Poirel et al. AAC 2012; 57:2372

Global ESBL+ *K. pneumoniae* Rates 2011



2010-2011

Proportion of ESBL-positive *E. coli* and *K. pneumoniae* from IAI in each European country



Ключевые продуценты ESBL

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli*
- Другие Enterobacteriaceae (реже)
- Грамотрицательные неферментирующие бактерии (ГНФБ): *P.aeruginosa*, *A.baumannii*

Особенно нозокомиальные патогены!!!

БЛРС+ K.pneumoniae: типичная антибиотикограмма

Дата рождения = 29-май-1964

Тип образца = Плевральная жидкость (Pleural fluid)

Микроорганизм = Klebsiella pneumoniae ss. pneumoniae

Ciprofloxacin	R	Nitrofurantoin	R
Imipenem	S	Ampicillin	R
Gentamicin	R	Cefuroxime	R
Ampicillin/Sulbactam	R	Cefepime	R
Ceftazidime	R	Ceftriaxone	R
Meropenem	S	Tobramycin	R
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	R	Amikacin	R

Комментарий

Цефокситин **S** (ДДМ)

Кафедра

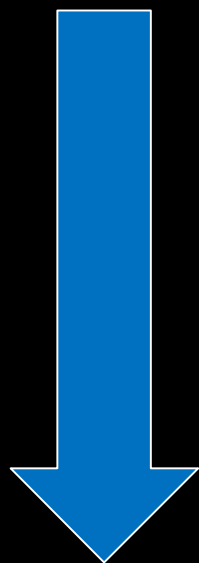
БЛРС+ энтеробактерии: возможности терапии

- Карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем, дорипенем)
- ИЗБЛ (цефоперазон/сульбактам, пиперацillin/тазобактам, амоксициллин/клавуланат и т.д.)
- Цефепим (при чувствительности к нему in vitro)

Потенциально активные препараты резерва:

- Тигециклин
- Колистин

Активность ИЗБЛ в отношении БЛРС+ энтеробактерий



Цефоперазон/сульбактам

Пиперациллин/тазобактам

Амоксициллин/клавуланат

Гикарциллин/клавуланат

Цефтазидим/авибактам

(фаза III клинических испытаний) ?

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

- Мета-анализ, 21 исследование, 1584 пациента
- Летальность в случае использования карбапенемов значительно ниже как при эмпирической, так и при этиотропной АБТ, по сравнению с ФХ или цефалоспорины (RR 0,60, 95% 0,33-0,77)
- Летальность при использовании ИЗБЛ была сопоставимой в сравнении с другими АБ не карбапенемами
- «Карбапенемы могут считаться препаратами выбора для эмпирической терапии пациентов с бактериемиями, вызванными БЛРС+ МО»

- Ранее: в случае тяжелых инфекций, вызванных БЛРС+ энтеробактериями, предпочтение должно отдаваться карбапенемам
- Теперь: **ИЗБЛ и карбапенемы одинаково эффективны в отношении БЛРС+ энтеробактерий**

Летальность в случае эмпирической АБТ 11,4% в группе ИЗБЛ по сравнению с 19,4% в группе карбапенемов

Летальность в случае этиотропной АБТ 9,3% в группе ИЗБЛ по сравнению с 16,7% в группе карбапенемов

Мультивариантный анализ не выявил статистически значимых отличий в летальности, связанных с выбором антибиотика (карбапенемы чаще назначались изначально более тяжелым пациентам)

Clasification of carbapenems

GROUP 1

(COMMUNITY-
ACQUIRED
INFECTIONS)

(Weak activity against
Enterococci and Non-
fermentative bacteria)

Ertapenem

GROUP 2

(NOSOCOMIAL
INFECTIONS)
(Anti-pseudomonal
activity)

Imipenem-
cilastatina
Meropenem
Doripenem

GROUP 3

(NOSOCOMIAL
INFECTIONS)
(Anti-pseudomonal and
MRSA activity)

None authorized

CP5609

Имеет ли эртапенем преимущество перед другими карбапенемами в терапии БЛРС+ инфекций?

- Детройт, 2005-2010
- 261 пациент с инфекциями кровотока, вызванными продуцентами БЛРС
- В мультифакторном анализе внутригоспитальная летальность была значительно ниже среди пациентов, получавших этиотропную терапию карбапенемами по сравнению с другими препаратами (14,9% vs 30,0%, $p=0,04$)
- Эмпирическая терапия: внутригоспитальная летальность в группе эртапенема и других карбапенемов была сопоставимой (12% vs 20,4%, NS)
- Этиотропная терапия: внутригоспитальная летальность в случае использования эртапенема 6,1% по сравнению с 18,3% в случае использования других карбапенемов ($p=0,05$)
- Однако эртапенем чаще получали менее тяжелые пациенты, а инфекции были чаще вызваны кишечной палочкой

Имеет ли эртапенем преимущество перед другими карбапенемами в терапии БЛРС+ инфекций?

- БЛРС+ E.coli или K.pneumoniae
- Всего 244 пациента, 73 (29,9%) получали лечение эртапенемом, 171 (70,1%) имипенемом или меропенемом
- 30-ти дневная летальность статистически значимо не отличалась в двух исследуемых группах (17,6% для имипенема/меропенема, 16,4% для эртапенема)
- Пациенты в группе эртапенема были сопоставимы по тяжести и частоте выделения патогенов с группой имипенема/меропенема

Почему же следует отдавать предпочтение эртапенему при лечении БЛРС+ энтеробактерий?

1. Удобный режим введения препарата (один раз в сутки) – может использоваться для терапии тяжелых инфекций даже амбулаторно
2. Не обладает антисинегнойной активностью (не активен в отношении *P.aeruginosa* и *A.baumannii*) – меньше вероятность селективного прессинга и суперинфицирования множественно устойчивыми патогенами по сравнению с другими карбапенемами
3. При сравнении оригинальных форм экономически выгоднее по сравнению с другими карбапенемами

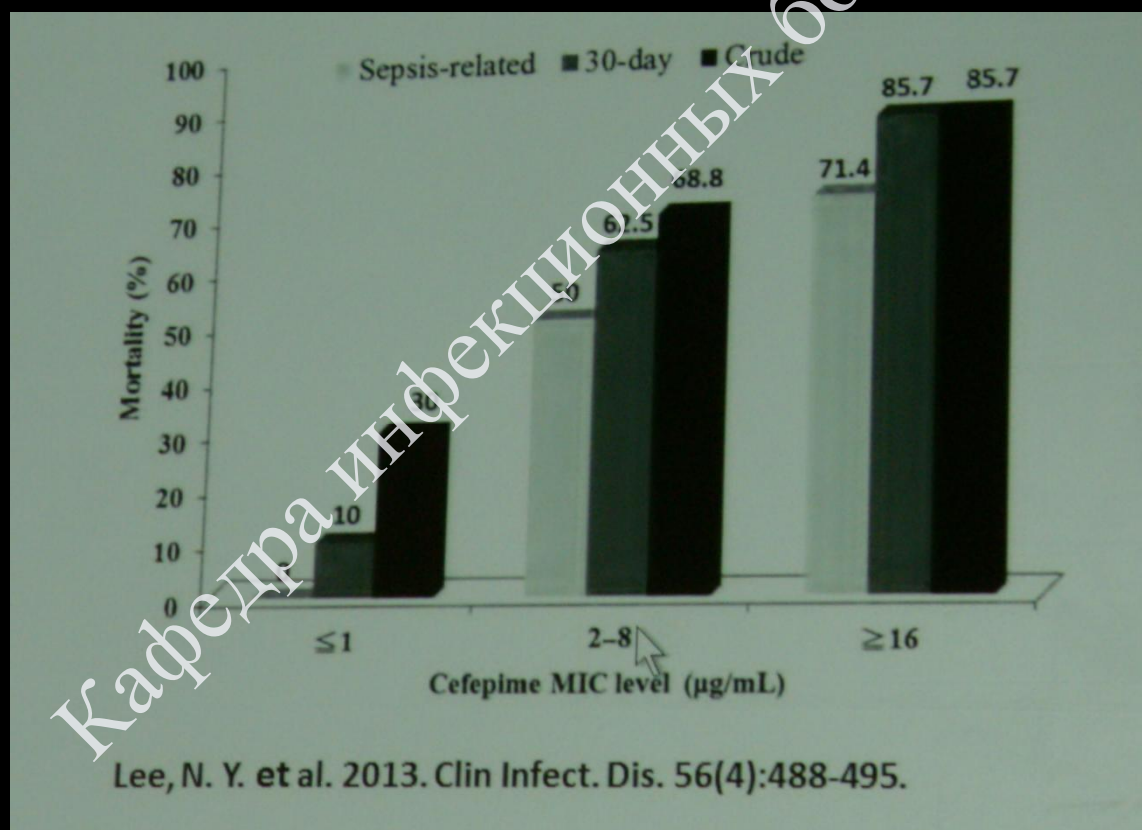
Эртапенем: показания 2013

- Инфекции кровотока, вызванные БЛРС+ патогенами
- Инфекции МВП, вызванные БЛРС+ патогенами
- Не-синегнойная тяжелая инфекция
- Смешанные аэробно-анаэробные инфекции (интраабдоминальные, ИОХВ, ИНДП и т.д.)
- Де-эскалационная терапия
- Амбулаторная терапия тяжелых инфекций

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Возможно использование цефепима для терапии БЛРС+ энтеробактерий в случае использования новых критериев чувствительности in vitro (CLSI 2012, EUCAST 2011)

Летальность в 3 подгруппах пациентов с БЛРС+энтеробактериями, чувствительными in vitro к цефепиму, в зависимости от МПК препарата

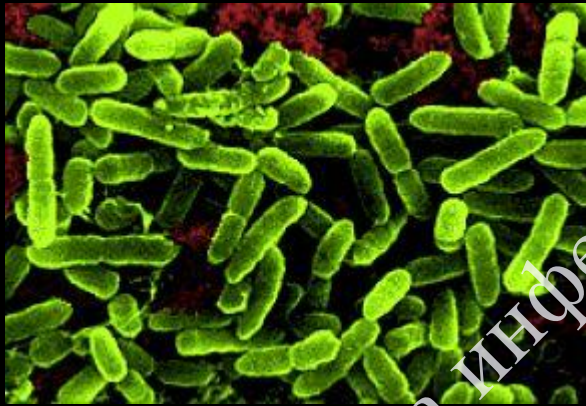


Инфекции мочевыводящих путей, вызванные БЛРС+ энтеробактериями, и пероральный фосфомицин

- Обсервационное исследование пациентов с осложненными ИМВП, вызванными продуцентами БЛРС (Турция, 1 центр)
- Фосфомицин трометамол 3 г каждые 48 ч всего 3 дозы
- Клиническая и микробиологическая эффективность в группах сравнения карбапенемы vs фосфомицин была сопоставимой (19/20 vs 21/27, 16/20 vs 16/27, NS)

Кафедра инфекционных болезней ЕТМУ

Проблема № 2: мультирезистентные (MDR) и чрезвычайно резистентные (XDR) ГНФБ



**Pseudomonas
aeruginosa**



**Acinetobacter
baumannii**

НФГБ: общая характеристика

- крайне неприхотливые микроорганизмы
- повсеместная распространенность в окружающей среде, в том числе в среде стационаров
- природная устойчивость к целому ряду антибиотиков (макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол, ко-тримоксазол и т.д.)
- быстрое развитие приобретенной устойчивости к дезинфектантам и ко всем используемым антибиотикам, в том числе в процессе АБТ
- множество факторов патогенности, способность образовывать биопленки
- развитие тяжелых инфекций у иммунокомпрометированных пациентов и пациентов в критическом состоянии с высокой атрибутивной летальностью, особенно в случае неадекватной АБТ

Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance

A.-P. Magiorakos¹, A. Srinivasan², R. B. Carey², Y. Carmeli³, M. E. Falagas^{4,5}, C. G. Giske⁶, S. Harbarth⁷, J. F. Hindler⁸, G. Kahlmeter⁹, B. Olsson-Liljequist¹⁰, D. L. Paterson¹¹, L. B. Rice¹², J. Stelling¹³, M. J. Struelens¹, A. Vatopoulos¹⁴, J. T. Weber² and D. L. Monnet¹

- ◎ **Резистентность** – устойчивость к 1 АБ
- ◎ **Мультирезистентность (MDR)** – устойчивость по меньшей мере к 1 АБ в 3 и более категориях АМП
- ◎ **Чрезвычайная резистентность (XDR)** – устойчивость по меньшей мере к 1 АБ во всех категориях АМП, за исключением 1-2 категорий
- ◎ **Панрезистентность (PDR)** - устойчивость ко всем АБ во всех категориях АМП

Влияние мультирезистентности на длительность госпитализации и вероятность инвазивных вмешательств

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 2006, p. 43–48
0066-4804/06/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.50.1.43–48.2006
Copyright © 2006, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 50, No. 1

Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact†

Valerie Aloush,¹ Shiri Navon-Venezia,² Yardena Seigman-Igra,² Shaltiel Cabili,¹ and Yehuda Carmeli^{2*}

Department of Internal Medicine VI,¹ and Divisions of Epidemiology and Infectious Diseases,² Tel Aviv Sourasky Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Received 22 June 2005/Returned for modification 4 October 2005/Accepted 16 October 2005

TABLE 3. Impact of MDR *P. aeruginosa* on study patient outcomes compared to their matched controls

Outcome	% of cases (n = 82)	% of controls (n = 82)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			RR ^f (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Mortality ^a	21	12	2.3 (0.8–6.0)	0.08	4.4	0.04
Length of stay ^b	20 ^c	10 ^c	2.0 (1.4–3.0)	<0.001	2.0	0.001
Surgery ^d	27	16	2.5 (1.0–6.4)	0.05	2.5 (1.0–6.4)	0.05
Procedures ^d	38	11	5.4 (2.0–14.0)	0.001	5.4 (2.0–14.0)	0.001
Chronic care ^e	55	24	6.0 (1.3–26.8)	0.01	6.0 (1.34–26.8)	0.02
Full activity at discharge ^e	34	59	6.7 (2.0–22.4)	0.002	4.7 (1.3–16.2)	0.015

^a Multivariate model adjusted for McCabe score.

^b Multivariate survival analysis model adjusted for male gender, being bedridden, and invasive device score. RR and OR denote the hazard ratio.

^c Median length of stay after inclusion in the study.

^d No other variable was retained in the multivariate model.

^e Multivariate analysis for surviving patients admitted from home.

^f RR, relative risk.

Антибиотикограмма XDR изолята синегнойной палочки

Пиперациллин	R	Имипенем	R
Пиперациллин/тазобактам	R	Меропенем	R
Тикарциллин	R	Гентамицин	R
Тикарциллин/клавуланат	R	Амикацин	R
Цефтазидим	R	Ципрофлоксацин	R
Цефепим	R	Полимиксин В	S

XDR изоляты *P. aeruginosa* – **42,4%** среди всех
выделяемых штаммов в многопрофильных
стационарах г. Минска

НФГБ: продукция карбапенемаз

Пенициллины

ЦС I и II

ЦС III и IV

ИЗБЛ

Карбапенемы

Пенициллиназы: KPC, IMI, GES

Класс А



Металло-бета-лактамазы: VIM, IMP, NDM-1, SPM, GIM, DIM, SIM...

Класс В



Оксациллиназы: OXA-48, OXA-181...

Класс D



MDR и XDR P.aeruginosa: возможности терапии

В случае XDR (Col-S only):

- колистин + антисинегнойный карбапенем
- колистин + цiproфлоксацин/левофлоксацин

В случае MDR:

- антисинегнойный карбапенем
- антисинегнойный ЦС III-IV ± аминогликозиды II-III
- цiproфлоксацин/левофлоксацин ± аминогликозиды II-III

MDR и XDR A.baumannii: возможности терапии

- В случае XDR:
 - колистин + карбапенемы с антисинегнойной активностью
 - колистин + цефоперазон/сульбактам
 - тигециклин
- В случае MDR:
 - карбапенемы с антисинегнойной активностью
 - карбапенемы с антисинегнойной активностью + сульбактам
 - цефоперазон/сульбактам
 - ампициллин/сульбактам

Проблема № 3: неадекватность режимов дозирования АБ в ряде клинических ситуаций (учет ФК/ФД особенностей антибиотиков)

Описывает отношения между вводимой дозой АБ и изменениями его концентрации в организме с течением времени

Фармакокинетика
«То, что организм делает с АБ»

Описывает отношения между концентрацией АБ в локусе инфекции и его эффектом на микроорганизм

Фармакодинамика
«То, что АБ делает с микроорганизмом»

Доза

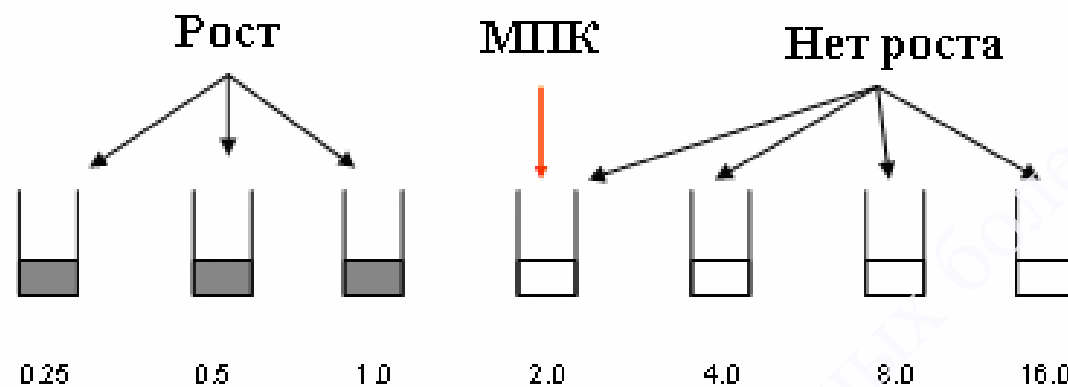
Концентрация
АБ в крови

Концентрация АБ
в локусе инфекции

Эффект

Клинич.
исход

ФК/ФД индекс ($T > \text{МПК}$, $\text{AUC}/\text{МПК}$, $\text{C}_{\text{max}}/\text{МПК}$)
Взаимоотношение доза-эффект



Культуральные среды,
содержащие АБ

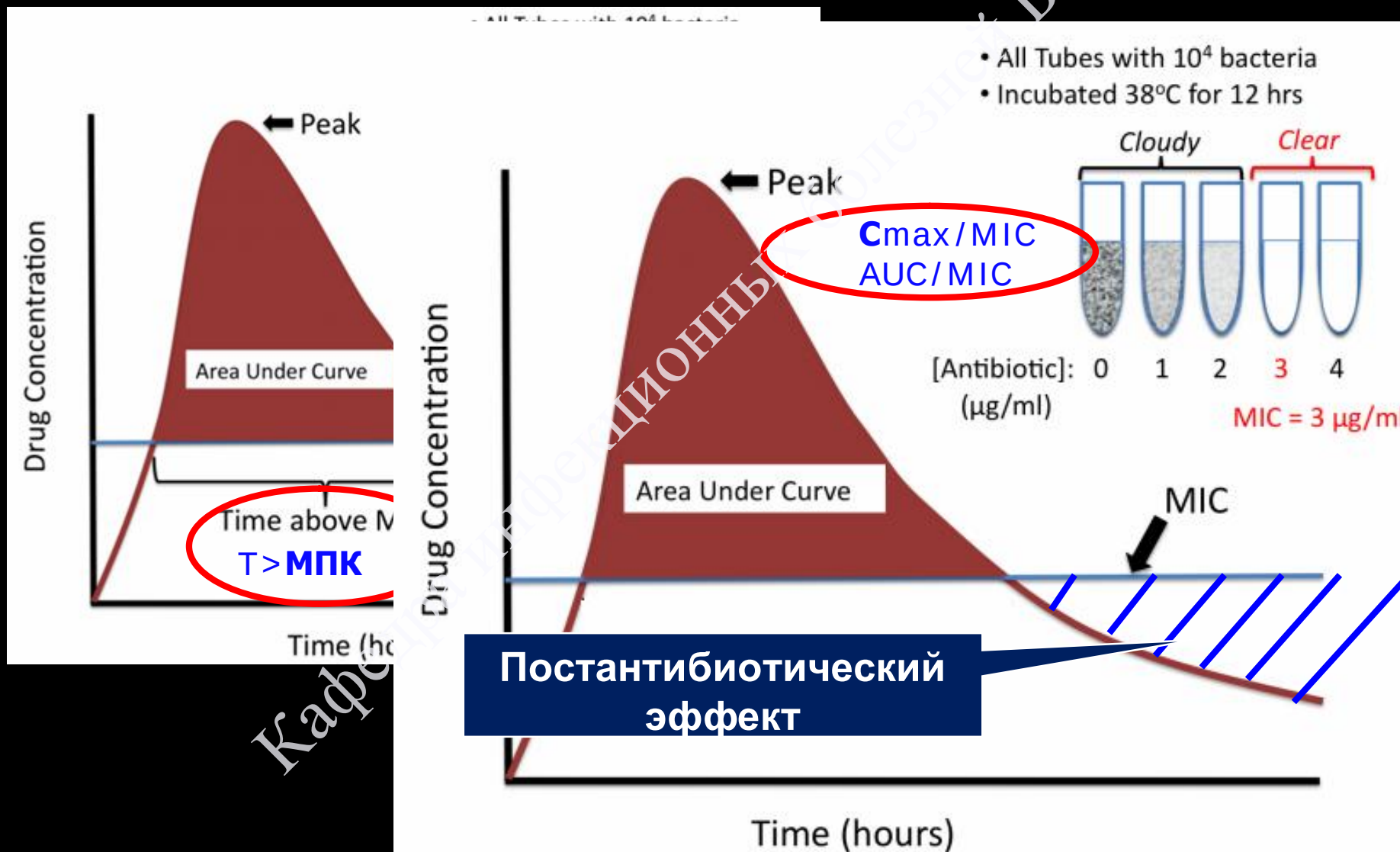
Инокуляция МО из
пробирок с разведениями
АБ, равным МПК и выше

Культуральные среды,
НЕ СОДЕРЖАЩИЕ АБ

МБК

Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Время-зависимые и концентраций-зависимые АБ



Использование высоких доз (1 г) дорипенема в виде 4-х часовых инфузий

8 пациентов с ВАП, вызванной *P.aeruginosa*

МПК дорипенема 4-8 мкг/мл (т.е. дорипенем – R)

Клиническое излечение – 75%

Вероятность достижения целевого
фармакодинамического индекса для *P.aeruginosa*
с МПК 4 мкг/мл – 97,2%

Apisarnthanarak , et al. Clin Infect Dis 2010; 51: 1352-4

European Medicines Agency issued recommendations on dosing, duration and precautions for treatment of pts with nosocomial pneumonia with doripenem

- Based on PK/PD modeling and safety data from approximately 500 subjects, **1 g doripenem q 8 h as a 4-h infusion** may be considered when treating patients with NP (including VAP), in the following instances:
 - **augmented renal clearance**
(particularly those with $\text{CrCl} \geq 150 \text{ ml/min}$)
 - **infections by non-fermenting gram-negative pathogens**
- **Usual treatment duration for nosocomial pneumonia is 10-14 days**
- **If non-fermenting gram-negative pathogens are confirmed, the addition of an aminoglycoside should be considered**

Дозирование антипсевдомонадных препаратов: пиперациллин/тазобактам

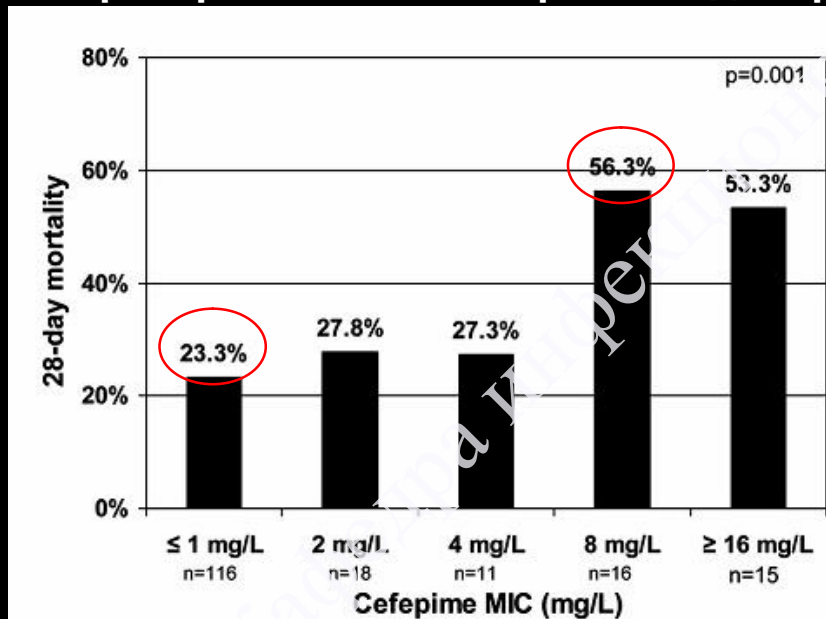


Дозирование антипсевдомонадных препаратов: цефепим

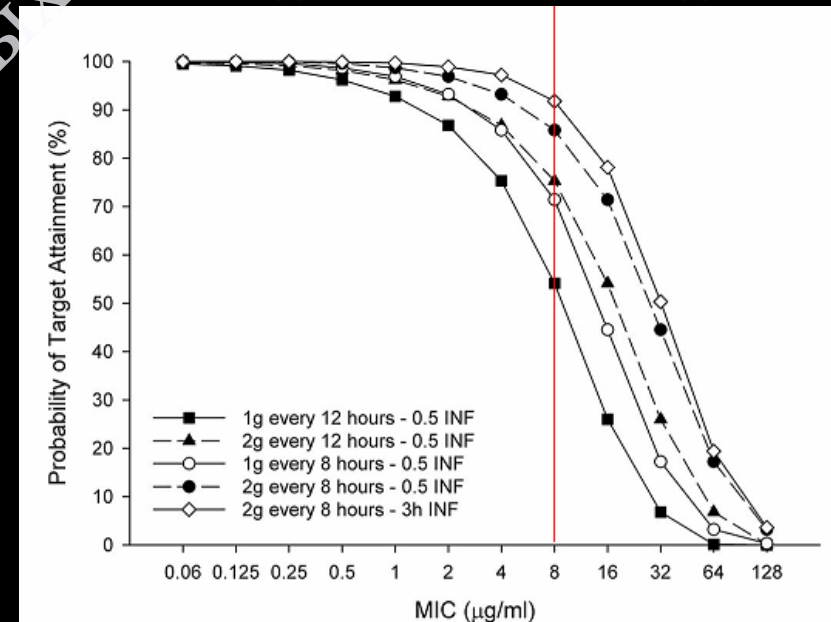
	МПК (мг/л)	
	S	R
EUCAST (2011)	$\leq 8^*$	> 8
CSLI/NCCLS (2011)	$\leq 8^{**}$	≥ 32

* Критерий основан на режиме дозирования **2 г каждые 8 ч**

** Критерий основан на режиме дозирования 1 г каждые 8 ч или 2 г каждые



Bhat SV, et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:4390-4395



Nikasio AM, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:1476-1481

Дозирование антипсевдомонадных препаратов: аминогликозиды

Гентамицин 7 мг/кг каждые 24 ч в/в

Тобрамицин 7 мг/кг каждые 24 ч в/в

Амикацин 20 мг/кг каждые 24 ч в/в

Концентраций-зависимые АБ с длительным
постантибиотическим эффектом $\Rightarrow$ вводим 1 раз
в сутки

Целевые ФД параметры: AUC/MIC 80-100 или
C_{max}/MIC 8-10

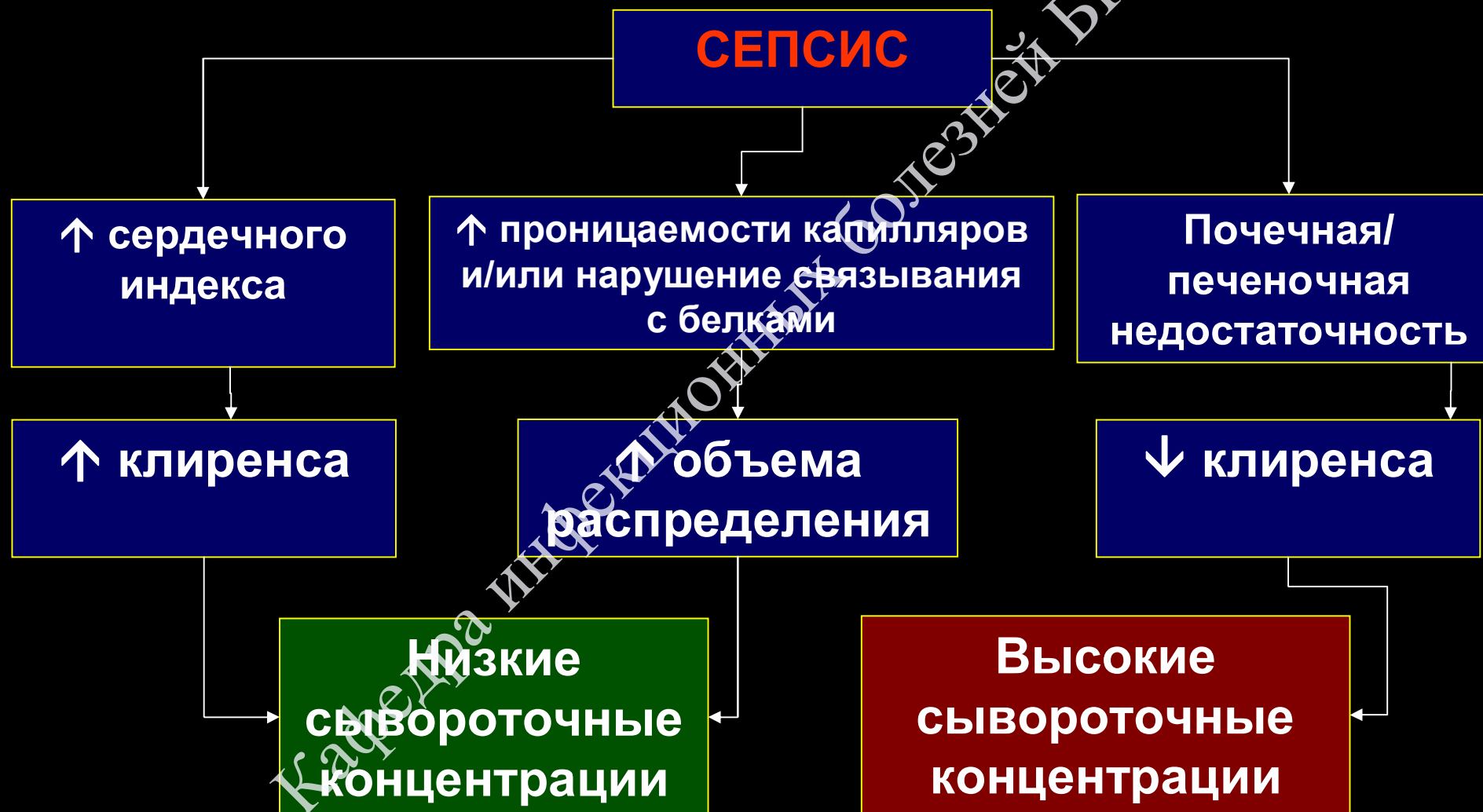
Длительность терапии не должна превышать 5-6
дней

Chen LF, et al. Med Clin N Am 2011; 95:819-842
Craig WA, et al. Crit Care Clin 2011; 27:107-121

Одинакова ли эффективны
стандартные режимы дозирования у
этих двух пациентов?



ИЗМЕНЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРИ СЕПСИСЕ



Концентрация бета-лактамов у пациентов в критическом состоянии (исследование DALI)

PK Parameters – Piperacillin (n=109)

Pharmacokinetic Parameter	Value	Healthy volunteer data #
Elimination rate constant (h^{-1})	0.28 (0.21 – 0.37)	na
C_{min} (mg/L)	30.3 (9.0 – 62.2)	na
AUC_{0-24} (mg/h/L)	408 (243 – 620)	183 (40)
Volume of distribution (L)	33.0 (18.9 – 66.5)	18.1 (6.1)
Clearance (L/hr)	7.4 (5.4 – 13.9)	11.0 (3.0)
Half-life (h)	2.3 (1.8 – 3.3)	0.9 (0.1)

PK Parameters – Cefepime (n=14)

Pharmacokinetic Parameter	Value	Healthy volunteer data #
Elimination rate constant (h^{-1})	0.20 (0.13 – 0.23)	na
C_{min} (mg/L)	8.26 (5.84 – 20.40)	na
AUC_{0-24} (mg/h/L)	683.1 (301.3)	135
Volume of distribution (L)	73.8 (36.1 – 94.7)	13
Clearance (L/hr)	8.0 (5.8 – 13.1)	7.3
Half-life (h)	3.9 (3.1 – 8.3)	2.1

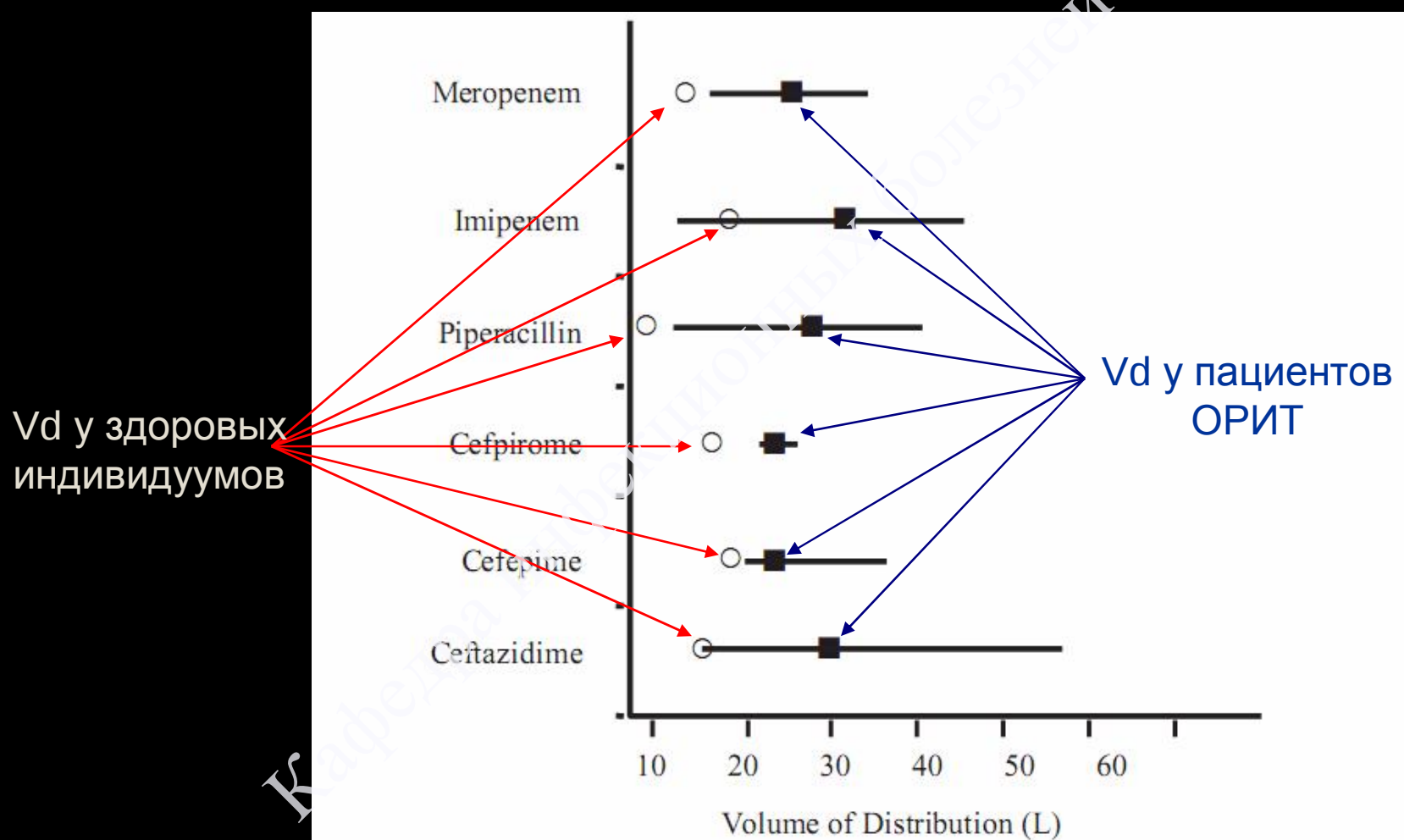
Discussion – PK and PK/PD

- V_d – commonly 2 x healthy volunteers
- CL – highly variable – in >25% of patients is double that seen in healthy volunteers
- Beta-lactams
 - 20% of patients don't achieve 50% $fT_{>MIC}$
 - 50% don't achieve 50% $fT_{>MIC}$
- Vancomycin
 - 55% of patients don't achieve AUC/MIC 400

PK Parameters – Meropenem (n=89)

Pharmacokinetic Parameter	Value	Healthy volunteer data #
Elimination rate constant (h^{-1})	0.22 (0.10)	0.95
C_{min} (mg/L)	5.68 (2.03 – 14.10)	na
AUC_{0-24} (mg/h/L)	504 (207 – 939)	201 - 219
Volume of distribution (L)	38.89 (18.82 – 89.32)	12.5 – 20.7
Clearance (L/hr)	6.5 (3.9 – 15.4)	11.3 – 19.7
Half-life (h)	3.1 (2.3 – 4.6)	1

Сравнение объемов распределения (V_d) бета-лактамов у здоровых добровольцев и пациентов в критическом состоянии



Новые «старые» препараты: колистин



- активность в отношении чрезмерно резистентных *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae* («терапия спасения»)
- приобретенная резистентность в сравнении с другими антипсевдомонадными препаратами редка
- обладает гораздо меньшей нефротоксичностью, чем предполагалось ранее
- традиционный режим дозирования: 1-2 млн МЕ каждые 8 ч внутривенно
- режимы дозирования в инструкциях по применению являются недостаточно эффективными и обоснованными в свете последних данных о фармакокинетике и фармакодинамике препарата

Yahav D, et al. Clin Microbiol Infect 2012; 18:18-29

Cheng CY, et al. Int J Antimicrob Agents 2010; 35:297-300

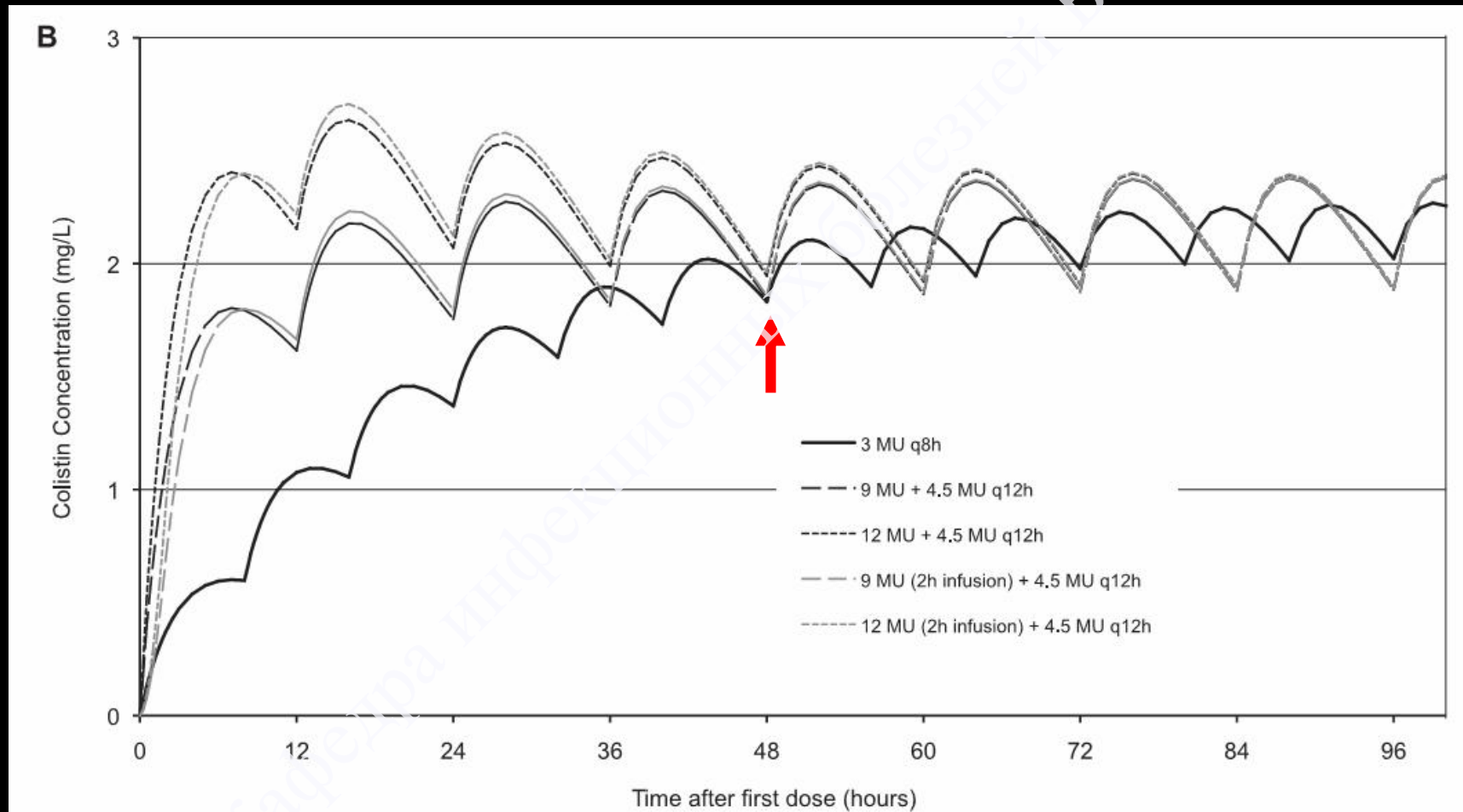
Falagas ME, et al. Clin Infect Dis 2009; 48:1729-1731

Couet W, et al. Clin Microbiol Infect 2012; 18:30-39

Plachouras D, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 3430-3436

Garonzik SM, et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3284-3294

Пример колистина



Plachouras D, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 3430-3436

Современные подходы к дозированию колистина

1. Расчет загрузочной дозы (одинакова для всех категорий пациентов) = масса тела (кг) / 7,5 (максимально до 10 млн МЕ в виде внутривенной инфузии в течение 30-120 мин)
2. Расчет поддерживающей дозы (первая поддерживающая доза – через 24 ч от загрузочной)

ПД (млн МЕ) = (КК/10)+2 в 2-3 введения

Клиренс креатинина (КК) рассчитывается по формуле Кокрофта-Голта

Рекомендуемые интервалы введения разовых доз, на которые делится суточная ПД, в зависимости от КК: < 10 мл/мин – каждые 12 ч, 10-70 мл/мин – каждые 12 или каждые 8 ч, КК > 70 мл/мин – каждые 12 или каждые 8 ч

Nachouras D, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 3430-3436

Garonzik S, et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3284-3294

Couet W, et al. Clin Microbiol Infect 2012; 18:30-39

Dalfino L, et al. Clin Infect Dis 2012; 54: 1720-1726

High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study

Lidia Dalfino,¹ Filomena Puntillo,¹ Adriana Mosca,² Rosa Monno,² Maria Luigia Spada,¹ Sara Coppolecchia,¹ Giuseppe Miragliotta,² Francesco Bruno,¹ and Nicola Brienza¹

¹Anesthesia and Intensive Care Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation; and ²Microbiology Section, Department of Interdisciplinary Medicine, University of Bari, Italy

- Проспективное исследование 28 пациентов ОРИТ с сепсисом
- Загрузочная доза колистина 9 млн МЕ, поддерживающая доза 4,5 млн МЕ каждые 12 ч ($Cr_{Cl} > 50$ мл/мин)
- 50% получили монотерапию колистином
- 64,3% - инфекции кровотока, 35,7% - вентилятор-ассоциированные пневмонии
- Клиническое выздоровление в 23 случаях (82,1%)

Проблема № 4 - «Параллельный ущерб» (collateral damage)

- Селекция полирезистентных микроорганизмов под действием используемых АБ
- не только и не столько среди штаммов возбудителя, на которых была направлена АБТ,
- но и среди микроорганизмов, не являющихся этиологически значимыми
- и изначально даже не входившими в спектр действия препарата

C.difficile ААД → ванкомицин

США, нозокомальные
штаммы
1989 г. — 0,3% VRE
2003 г. — 28% - VRE

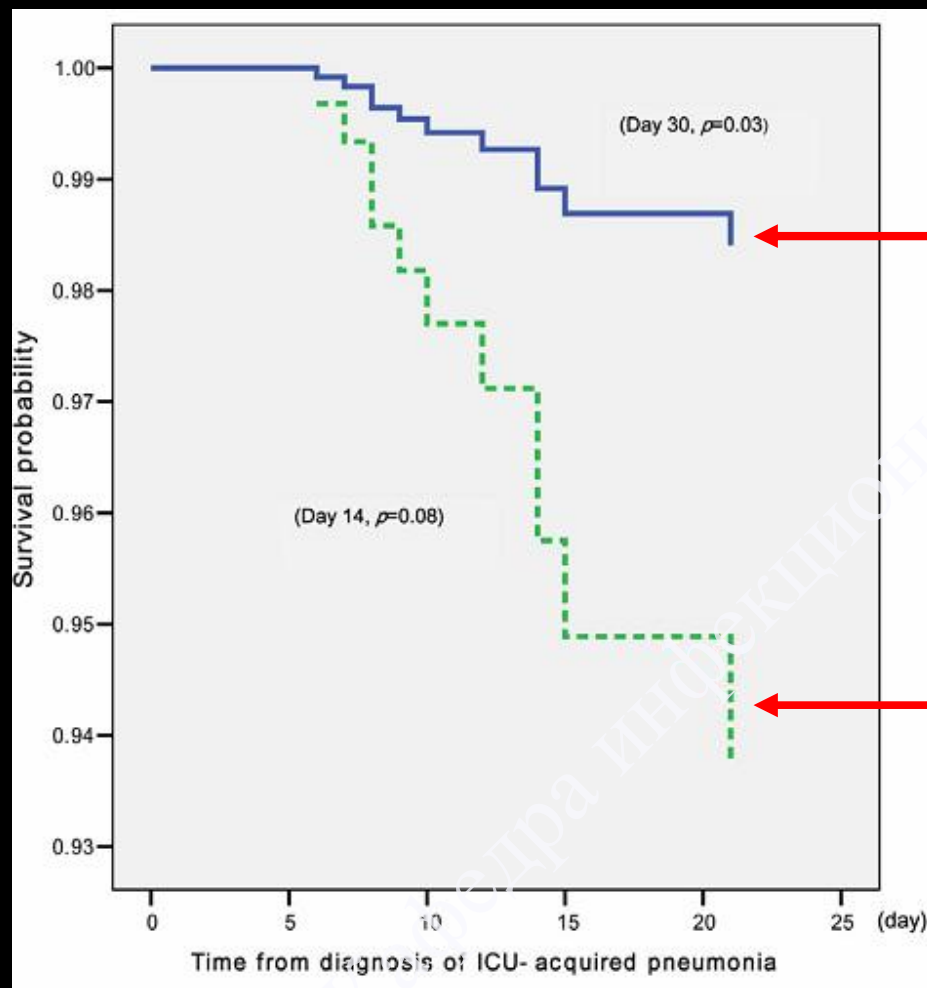
Клиндамицин и метронидазол —
независимые факторы риска
инфицирования MDR *P.aeruginosa*

J Hosp Infect 2008; 69: 402

Эртапенем и резистентность ГНФБ к карбапенемам с антисинегнойной активностью

Setting	Study period (addition of ertapenem)	Ertapenem use (DDD)	Group 2 carbapenem use (DDD before/after ^a)	% carbapenem susceptible (pre versus post ertapenem introduction)
Single centre, ca. 300-bed tertiary centre/teaching hospital; USA [16] ^b	March 2004 to December 2008 (July 2005)	58.4/1000 PD	37.5 to 21.0/1000 PD	<i>Pseudomonas</i> , 62.2 vs. 70.4 (P= N/S) Enterobacteriaceae, 82.5 vs. 88.6 (P= N/S)
Single centre, 344-bed teaching hospital; USA [6] ^c	January 2002 to December 2005 (July 2003)	44/1000 PD (median)	30 to 25/1000 PD (median)	<i>Pseudomonas</i> , 69 vs. 88
Single centre, 770-bed teaching hospital; USA [7]	January 2002 to December 2007 (May 2003)	3.4 to 8.9/1000 PD	21.5 to 31.1/1000 PD	Enterobacteriaceae, no change
Single centre, 770-bed teaching hospital; USA [14]	January 2003 to December 2008 (May 2003)			<i>Pseudomonas</i> , 69 vs. 88
Retrospective, longitudinal hospital database study of nine medical wards (400 beds, 139 185 patient admissions, 504 ward months); Israel [15] ^d	2001 to 2005 (2001)	2130	4637	Enterobacteriaceae, no change
Single-centre study using pharmacy purchase records and microbiology reports; USA [13]	2000 to 2007 (2003)	1670 (2003 to 2007)	1650 to 2295	<i>Pseudomonas</i> , 3.8% annual increase in imipenem-resistant <i>Pseudomonas</i> (P= 0.001), associated only with group 2 carbapenem use (P= 0.0014)
Single centre, 200-bed tertiary care centre; Brazil [10,11]	March 2005 to March 2007 (March 2006)	42.6/1000 PD	46.3 to 16.1/1000 PD	<i>Pseudomonas</i> , 73.2 vs. 71.9 (P= N/S) (imipenem); 76.6 vs. 71.9 (P= 0.0001) (meropenem)
Single centre, 200-bed, tertiary care centre; Brazil [12]	April 2006 to March 2008 (2006)	31.5/1000 PD	61.1 to 48.7 DDD/1000 PD	<i>Pseudomonas</i> , 20 to 0 (P= N/S)
Multicentre (25 community and teaching hospitals), retrospective, data analysis; USA [8,9]	January 2000 to December 2008	7.3 to 15.9 ^e	10.4 to 15.3 ^e	<i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , Enterobacteriaceae, no change
				<i>Pseudomonas</i> , 85.4 to 81.0 (P= N/S)

Атрибутивная летальность при ВАП между пациентами с деэскалацией и без деэскалации АБТ



Деэскалация

30-дневная
летальность 2,3%

Отсутствие
деэскалации

30-дневная
летальность 14%

Эра мультирезистентных нозокомиальных патогенов: ЧТО МЫ МОЖЕМ СДЕЛАТЬ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ?

- оптимизировать инфекционный контроль в стационарах
- проводить рутинный микробиологический мониторинг на локальном и региональном уровнях
- использовать формуляры и протоколы АБТ
- осуществлять тесное взаимодействие между госпитальными эпидемиологами, клиническими микробиологами и клиницистами
- изучать факторы риска инфицирования полирезистентными возбудителями в нашем регионе и использовать знания на практике
- постоянно учиться рациональной АБТ проблемных инфекций с учетом достижений современной клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
- понять: **нозокомиальные полирезистентные возбудители – объективная реальность наших дней**