



Российский Сепсис Форум

Институт хирургии им. А.В. Вишневского



Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии. Все ли вопросы решены?

В.В. Кулабухов



13-14 октября 2016 г., Волгоград

1/1

H

ИХВ

18:30

11.08.1980

15532/13

264

R

4400x3610

W: 4096 L: 2048

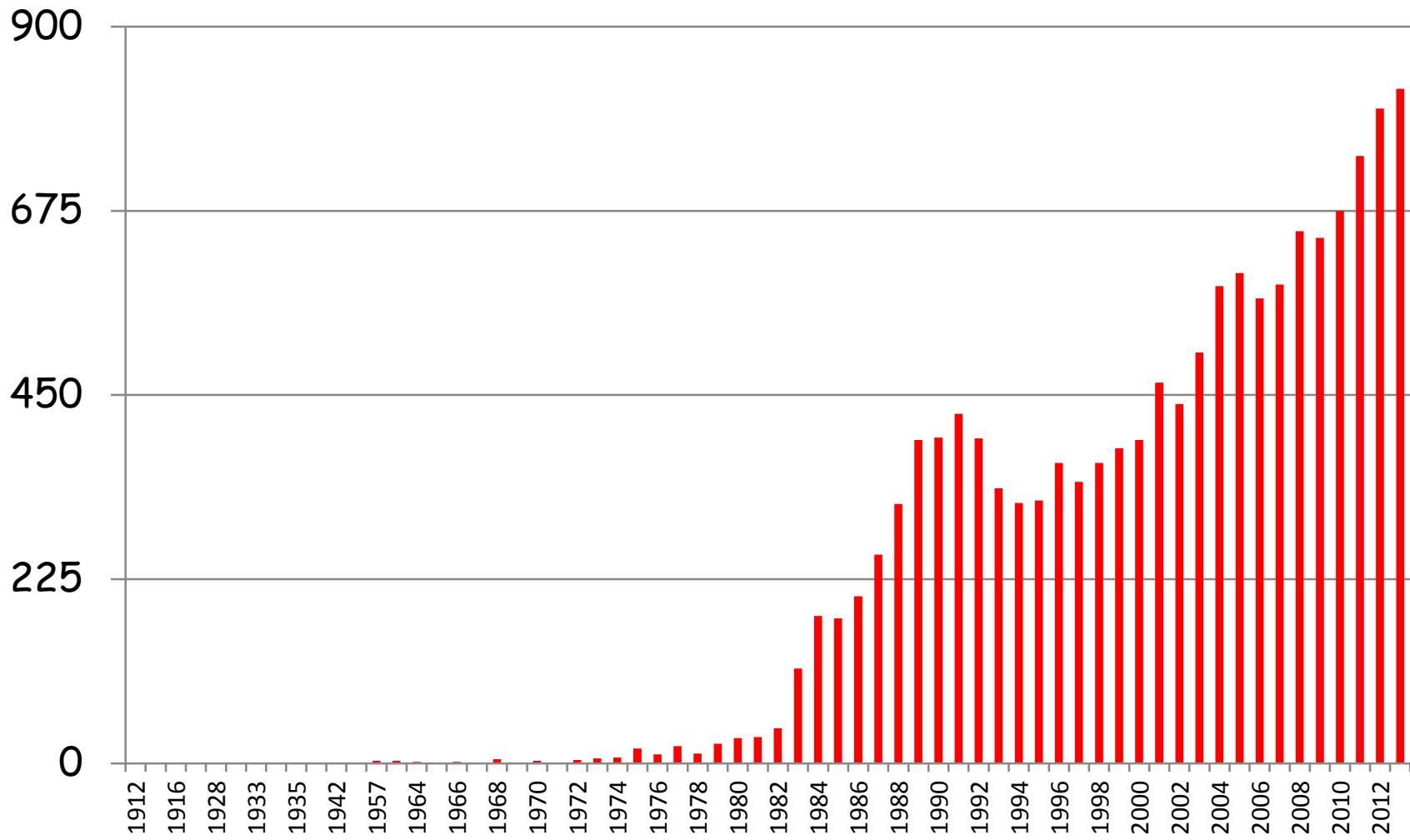
331

Пневмонии

— группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации

Количество публикаций по НП

PubMed



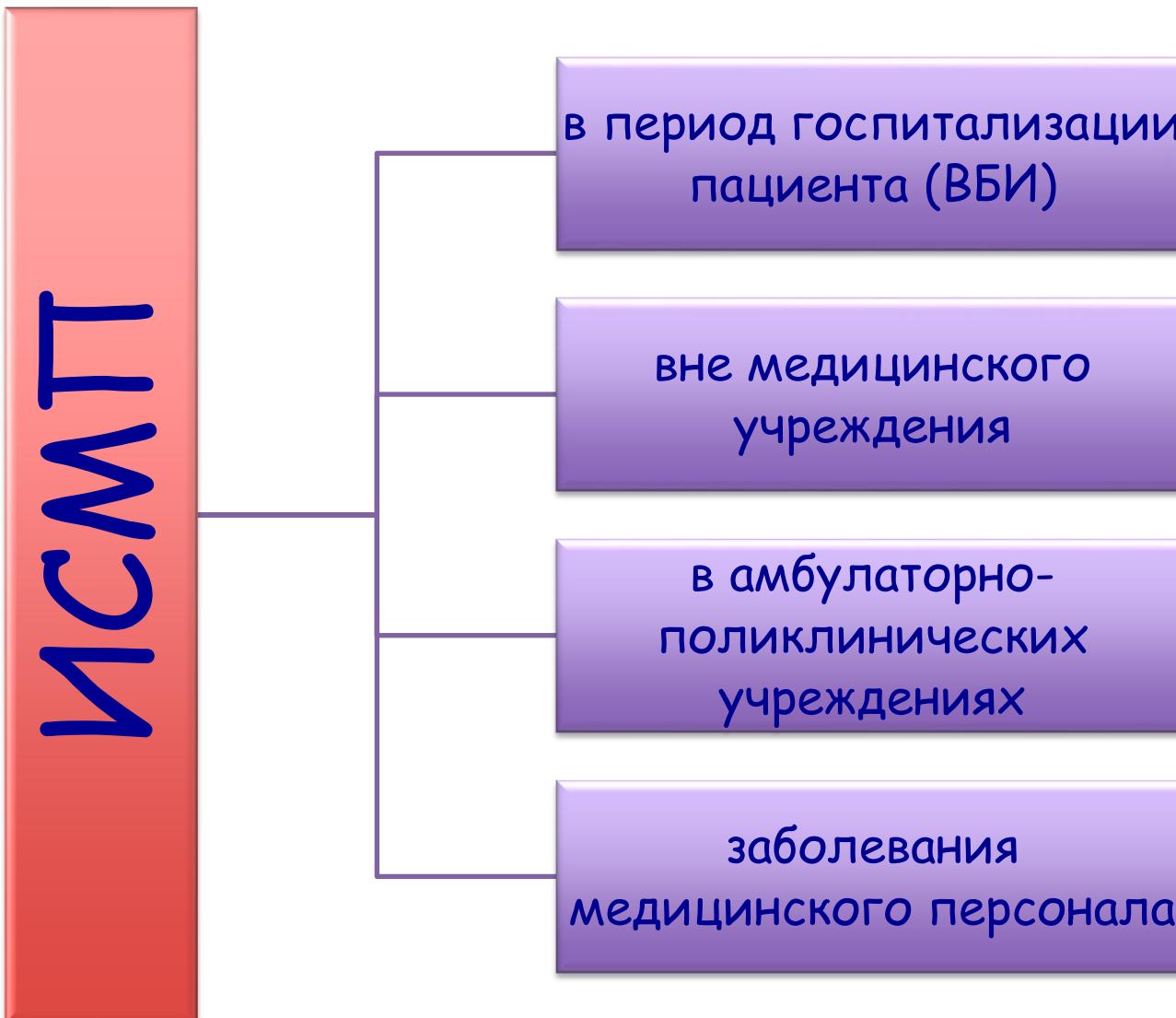
Эпидемиология

- НП занимает ведущее место среди всех нозокомиальных инфекций (13-25%) и является самой частой инфекцией ($\approx 45\%$) в отделениях реанимации и интенсивной терапии
- частота НП составляет 0,5-1,7% от общего числа госпитализированных пациентов
- **15-25%** от числа пациентов, находящихся в ОРИТ
- **НП при ИВЛ** в 6-21 раз чаще, чем у остальных пациентов

Классификация

- внебольничная;
- внутрибольничная (нозокомиальная);
- аспирационная;
- развивающиеся на фоне иммунодефицитов (первичных, вторичных).

ИСМП - любое клинически выраженное инфекционное заболевание, развившееся при оказании медицинской помощи



Классификация

- **Нозокомиальная пневмония** (НП)- пневмония, развивающаяся через 48 ч и более после госпитализации в стационар.
- **Нозокомиальный трахеобронхит**, связанный с проведением ИВЛ ($НТ_{ИВЛ}$)- трахеобронхит, развившийся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.
- **Нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ** ($НП_{ИВЛ}$)- пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.

Механизмы развития ВАП:

- Микоаспирация инфицированного содержимого ротоглотки.
- Проникновение инфекции по эндотрахеальной трубке.

Классификация

- ранняя НП, (до 4 суток)
- поздняя НП, развивается после 4-х
 - Высокий риск инфицирования полирезистентной флорой
 - менее благоприятный прогноз

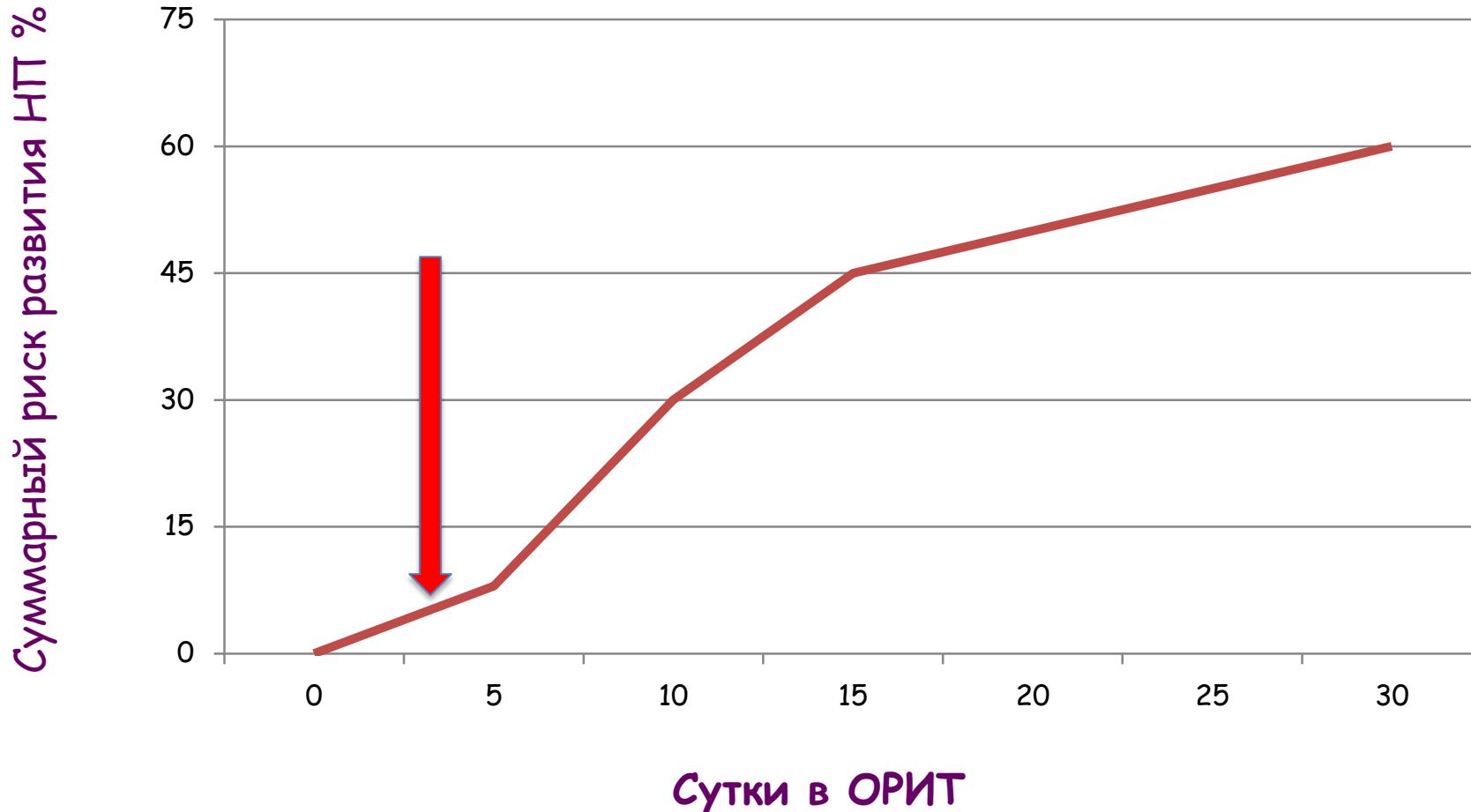
Факторы риска выделения MDR возбудителей НП

- терапия антибиотиками в предшествующие 90 дней;
- развитие пневмонии через 5 суток или более от момента госпитализации;
- высокая распространенность MDR возбудителей в конкретном отделении стационара;
- госпитализация в течение двух и более дней в предшествующие 90 дней;
- пребывание в домах длительного ухода;
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным MDR возбудителями.

Факторы риска для развития НП

Фактор риска	OR (95% CI)
Сердечно-легочная реанимация	5,13 (2,14–12,26)
Длительная седация	4,40 (1,83–10,59)
<u>Экстренная интубация</u>	<u>7,6 (2,51–12,24)</u>
ИВЛ более 48 ч	3,7 (1,98–11,04)
Оценка по шкале Глазго менее 9 баллов	<u>6,78 (2,12–10,68)</u>
Аспирация	<u>9,2 (2,28–12,44)</u>
Оперативное вмешательство	4,2 (2,16–11,92)

Риск развития нозокомиальной пневмонии в ОРИТ



Gregory S. Martin (2005)

Частота НП зависит от типа ОРИТ

Table 6. Pooled means and 95% CI of the distribution of ventilator-associated pneumonia rates, per 1000 ventilator-days by type of adult or pediatric ICU

Type of ICU	No. of units	No of patients	Ventilator days	No. of VAP	Pooled	95% CI
					mean	
					VAP rate	
Medical	42	30,823	86,095	661	7.7	7.1 – 8.3
Medical Cardiac	27	26,704	21,877	236	10.8	9.5 – 12.3
Medical/Surgical	138	109,237	357,214	6,570	18.4	17.9 – 18.8
Neurologic	4	3,869	4,015	113	28.1	23.2 – 33.8
Neurosurgical	25	8,109	14,475	303	20.9	18.7 – 23.4
Pediatric	45	20,905	86,675	560	6.5	5.9 – 7.1
Respiratory	18	2,710	18,571	514	27.7	25.4 – 30.1
Surgical	50	63,270	135,431	2,213	16.3	15.7 – 17.0
Surgical cardiothoracic	28	25,130	32,575	484	14.9	13.6 – 16.2
Trauma	9	4,507	12,266	491	40.0	36.6 – 43.7
Overall	386	295,264	769,194	12,145	15.8	15.5 – 16.1

CI, confidence interval; ICU, intensive care unit; VAP, ventilator-associated pneumonia.

Частота НП зависит от типа ОРИТ

Распространённость ВАП в
нейрохирургических центрах России

18,9 \1000 дней ИВЛ
(95% ДИ 12,4 - 27,7)

Д.В. Бельский и соавт. Вестник анестезиологии и реаниматологии
2011;4:22

Кто живёт в стационарах?

no ESKAPE

Enterococcus faecium

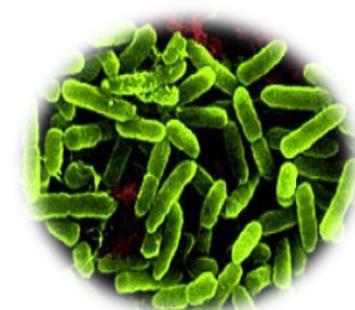
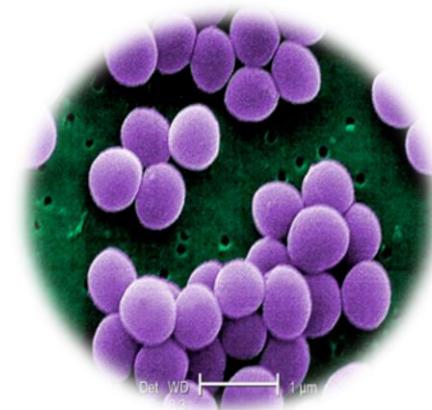
Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumoniae

Acinetobacter Baumannii

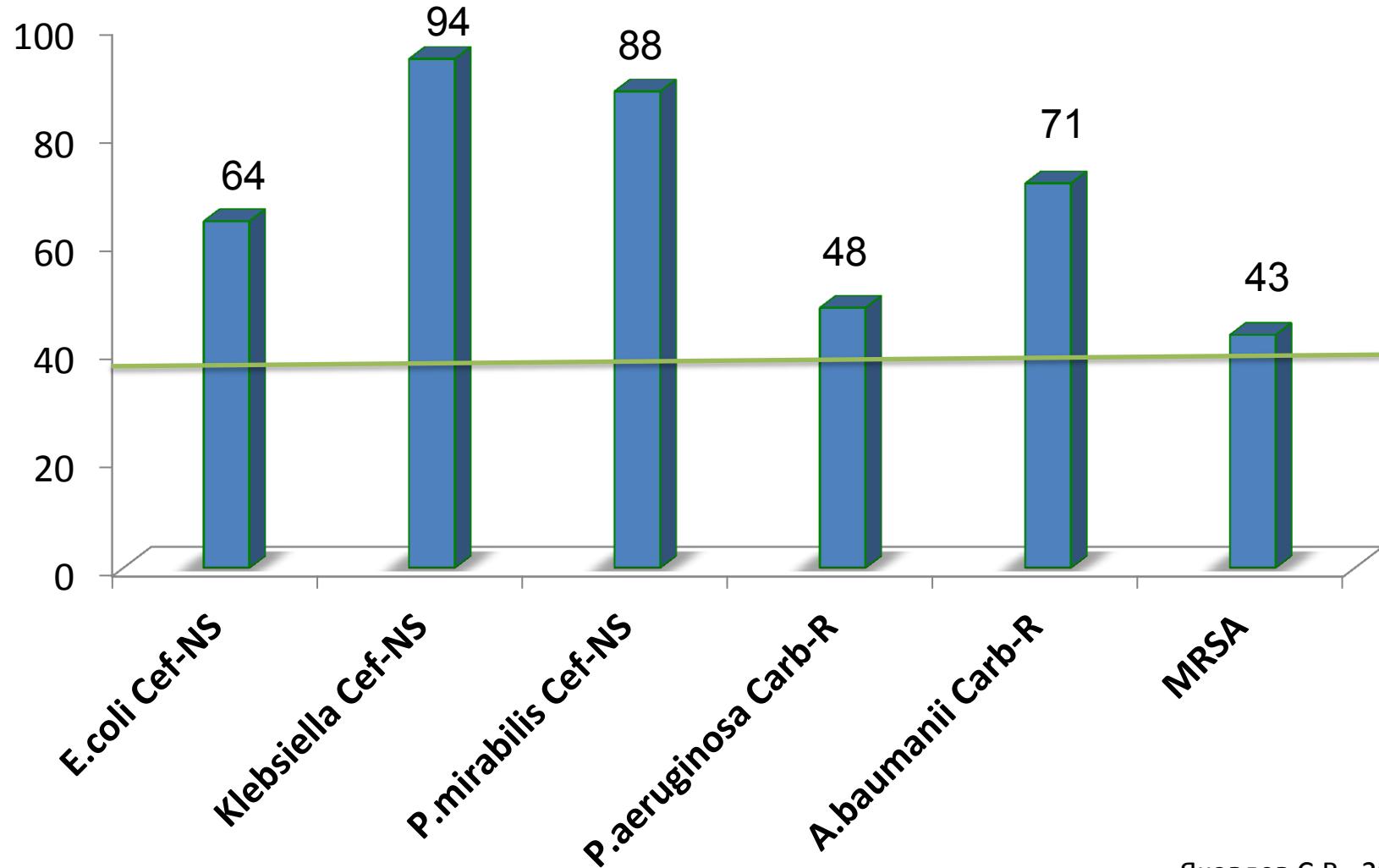
Pseudomonas aeruginosa

Enterobacter spp



При выборе АМП для эмпирической АБТ нозокомиальной пневмонии клиницисты должны ориентироваться на локальные данные по резистентности возбудителей в тех отделениях лечебного учреждения, где находятся пациенты.

Устойчивость возбудителей НИ к антибиотикам в %



Частота выделения различных возбудителей НП в РФ (2013-2014 гг.)

Микроорганизм	Частота выделения, %
<i>Enterobacteriaceae</i>	58,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4,9
Другие	1,3

Основные возбудители НП	Частота встречаемости/ вид НП	Частота встречаемости при НП_{ивл}	Полирезистентные штаммы
Грамотрицательные возбудители			
<i>Enterobacteriaceae:</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp.</i> Другие энтеробактерии	Часто/ранняя, поздняя Часто/ранняя, поздняя Часто/ранняя, поздняя Варьирует/ранняя, поздняя	Часто Часто Часто Варьирует	Часто Часто Часто Часто
<i>P. aeruginosa</i>	Часто/поздняя	Часто	Часто
<i>Acinetobacter spp.</i>	Часто/поздняя	Часто	Часто
<i>S. maltophilia</i>	Редко/поздняя	Редко	Часто
<i>B. cereus</i>	Редко/поздняя	Редко	Часто
<i>H. influenzae</i>	Варьирует/ранняя	Варьирует	Нет
<i>L. pneumophila</i>	Варьирует/поздняя	Варьирует	Нет

Грамположительные микроорганизмы

Метициллиночувствительные <i>S. aureus</i> (MSSA)	Часто/ранняя, поздняя	Часто	Нет
Метициллинорезистентные <i>S. aureus</i> (MRSA)	Часто/поздняя	Часто	Часто
<i>S. pneumoniae</i>	Варьирует/ранняя	Варьирует	Варьирует
Анаэробы	Редко/ранняя	Редко	Нет

Грибы

<i>Candida spp.</i>	Очень редко/поздняя	Редко	Варьирует
<i>A. fumigatus</i>	Очень редко/поздняя	Редко	Редко

Вирусы

Цитомегаловирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус простого герпеса	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус гриппа	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Респираторно-синцитиальный вирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет

Выбор антимикробных препаратов для лечения НП

Микроорганизмы	Препараты 1-й линии ¹	Альтернативные средства ¹
<i>Грамотрицательные</i>		
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , другие энтеробактерии (БЛРС-)	ЦС III-IV поколения Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам ФХ	Карбапенем
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , другие энтеробактерии (БЛРС+)	Карбапенем	Цефоперазон/сульбактам Пиперациллин/тазобактам Цефтазидим/авибактам ²
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> (Carb+)	Режимы терапии не отработаны; возможны различные комбинации карбапенемов, ингибиторозащищенных бета-лактамов, полимиксинов, тигециклина, фосфомицина	

Выбор антимикробных препаратов для лечения НП

<i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам Цефтазидим Цефепим (все +/- амикацин)	Карбапенем (меропенем, дорипенем, имипенем) Ципрофлоксацин или левофлоксацин Цефоперазон/сульбактам; полимиксин В Колистиметат натрия Цефтазидим/авибактам ² Цефтолозан/тазобактам ²
<i>Acinetobacter spp.</i>	Цефоперазон/сульбактам	Карбапенем (имипенем, меропенем, дорипенем) Ампициллин/сульбактам ± АГ Тигециклин ³ ; Полимиксин В Колистиметат натрия ФХ ± АГ Ко-тримоксазол ⁴
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол ⁵	Тигециклин ФХ

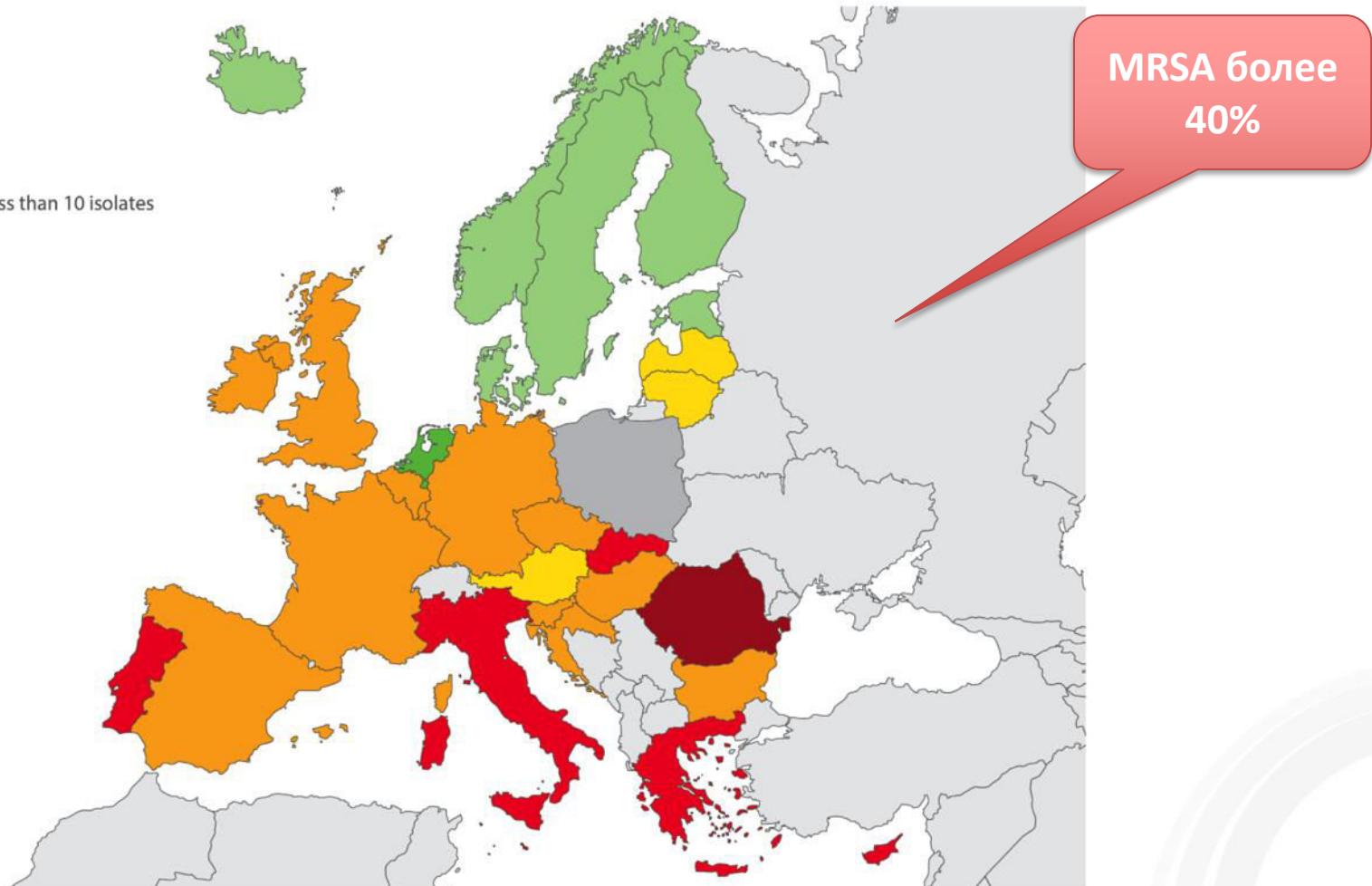
Схемы АБ терапии НП, (карбапенемазопродуцирующие энтеробактерии и ацинетобактерии)

Микроорганизм	Схемы терапии
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter spp.</i>	<p>При МПК меропенема или дорипенема $\leq 8,0$ мкг/мл Максимальные дозы меропенема* или дорипенема* (продленная инфузия) + полимиксины или тигециклин в зависимости от чувствительности возбудителя Цефтазидим/авибактам**</p>
	<p>При МПК меропенема $> 8,0$ мкг/мл Полимиксины + тигециклин +/- аминогликозиды +/- фосфомицин Эртапенем + меропенем Цефтазидим/авибактам**</p>
	<p>При отсутствии данных о значениях МПК меропенема Различные комбинации трех или четырех антибиотиков: карбапенем*; тигециклин; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид</p>

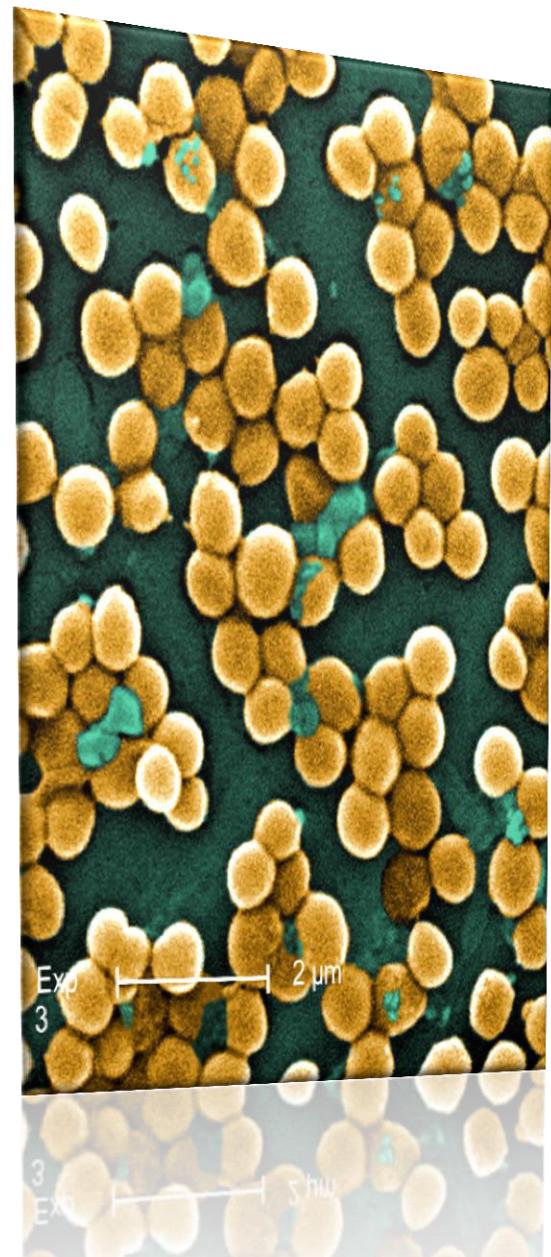
Staphylococcus aureus. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country,
EU/EEA countries, 2014

- █ < 1%
- █ 1% to < 5%
- █ 5% to < 10%
- █ 10% to < 25%
- █ 25% to < 50%
- █ ≥ 50%

- █ No data reported or less than 10 isolates
- █ Not included



Staphylococcus aureus



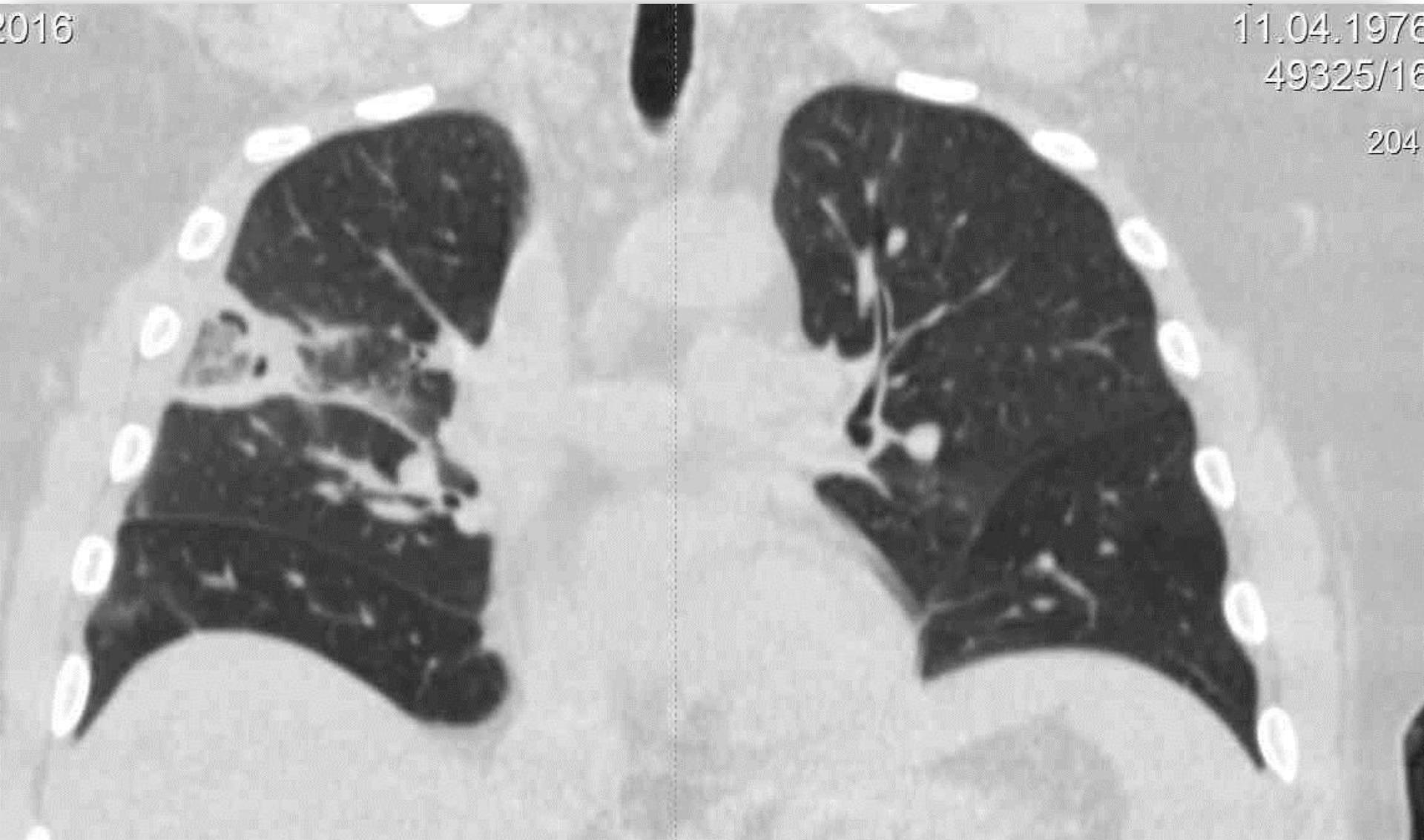
- обнаружен в 1880 г в Шотландии Александром Огстоном
- ✓ **Нозокомиальная пневмония**
 - ✓ НПивл с факторами риска (25-40% *S.aureus*)
 - ✓ Неврология (до 50% *S.aureus*)
- ✓ **Ангиогенные инфекции, вкл. катетер-ассоциированные (CNS + *S.aureus*)**
- ✓ **Инфекции кожи и мягких тканей, вкл. послеоперационные и при ожоговой травме**
- ✓ **Инфекционный эндокардит**
- ✓ **Инфекции в отделении гемодиализа**
 - ✓ Инфекции костей и суставов
 - ✓ Третичный перитонит

2016

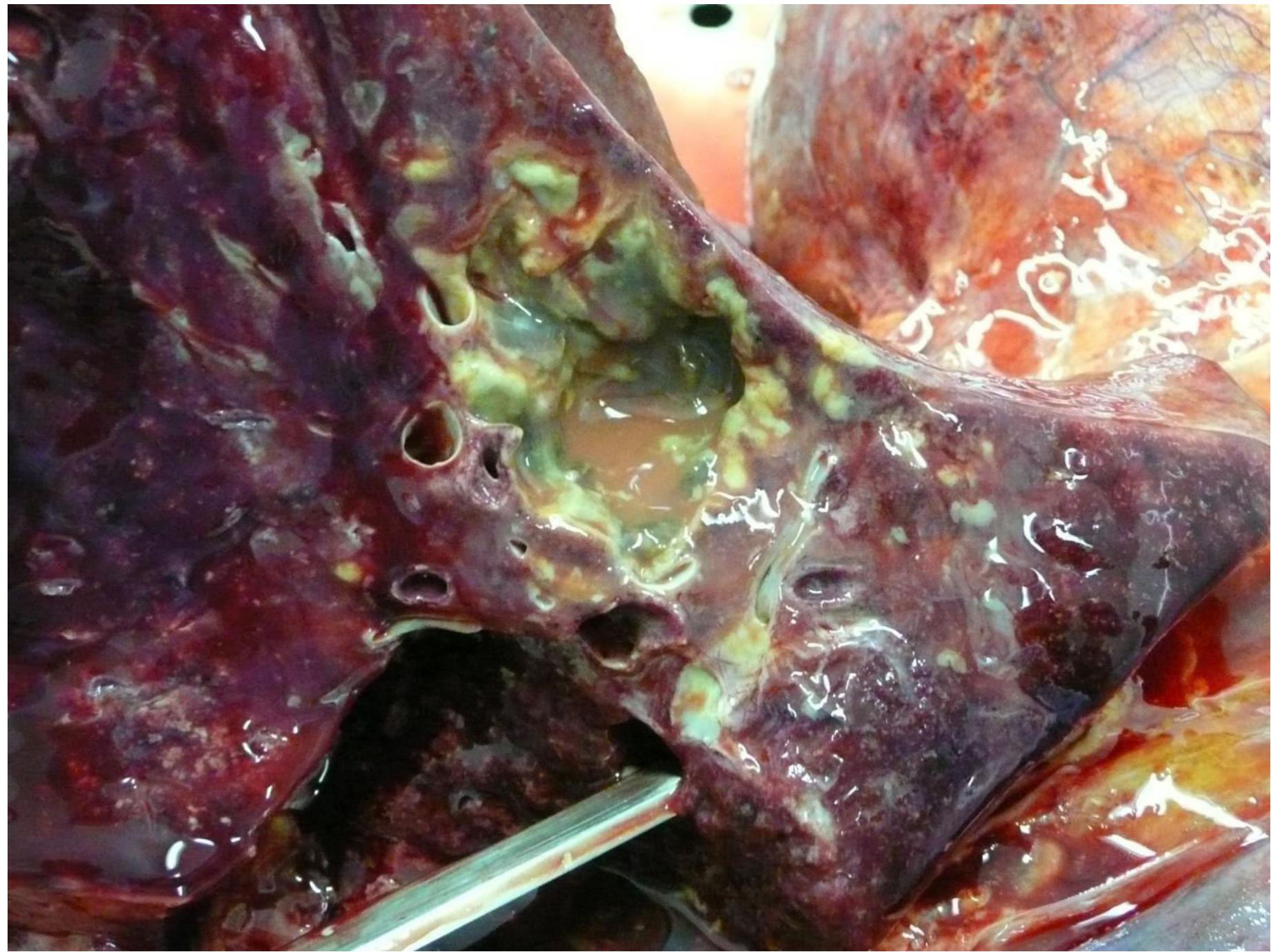
11.04.1976

49325/16

204

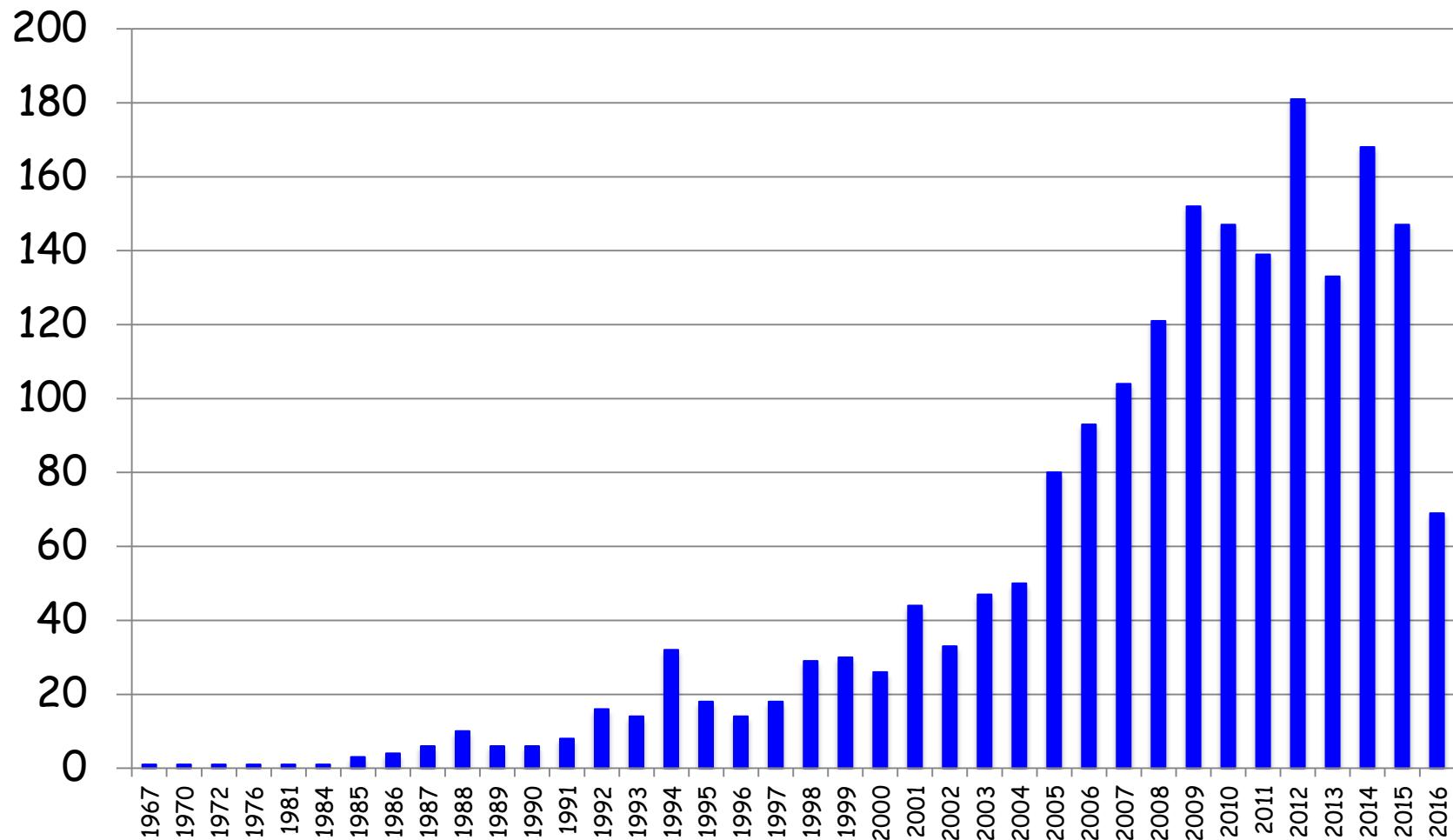






Количество публикаций по MRSA пневмониям

PubMed



Антибиотикотерапия и MRSA

Использование АБП – главный экологический фактор риска роста MRSA -инфекций





Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*



Background: Impact



- Current estimates suggest that 49-65% of healthcare-associated *S. aureus* infections reported to NHSN are caused by methicillin-resistant strains
- National population-based estimates of invasive MRSA infections
 - 94,360 invasive MRSA infections annually in the US
 - Associated 18,650 deaths each year
 - 86% of all invasive MRSA infections are healthcare-associated

Hidron et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:996-1011

Klevens et al. JAMA 2007;298:1763-71

- ✓ 49- 65% среди *S.aureus* инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи приходится на MRSA
- ✓ Ежегодно 94360 MRSA бактериемий, 18650 смертей
- ✓ 86% MRSA связаны с оказанием медицинской помощи

Этиология нозокомиальной пневмонии

Европа

НП - у 27% пациентов ОРИТ;
ВАП - у 56% из них

Этиология

MSSA - 16,3%

MRSA - 16,0%

P.aeruginosa - 23,1%

Acinetobacter spp. - 19,1%

США

IVAE - у 3,4% пациентов на ИВЛ

Этиология

S.aureus - 29%

P.aeruginosa - 14,0%

Enterobacter - 7,9%

Факторы риска MRSA НП

- Пребывание в домах длительного ухода
 - АБТ в предшествующие 90 дней
 - Наличие зондов или гастростомы для питания
 - Высокий индекс тяжести общего состояния APACHE-II
 - MRSA в анамнезе
 - ХОБЛ
 - MRSA колонизация носоглотки
-
- Хирургическая операция
 - Госпитализация в стационар за последние 12 месяцев
 - Приём АБП (макролиды, левофлоксацин)
 - Искусственное энтеральное питание
 - Длительная ИВЛ
 - Поздняя НИ

Антибиотики доступные в настоящее время для лечения MRSA инфекции

- Внутривенные антибактериальные средства для монотерапии MRSA инфекции
 1. Ванкомицин
 2. Даптомицин
 3. Линезолид
 4. Тигециклин
 5. Телаванцин
 6. Цефтаролин

Mayo Clin Proc. 2011 Dec; 86(12): 1230-1243.
doi: 10.4065/mcp.2011.0514

Антибиотики доступные в настоящее время для лечения MRSA инфекции

TABLE 1. Agents for Infections Caused by Resistant Gram-Positive Organisms

Drug	Class (mechanism of action)	Route of administration	MRSA	Activity against			Common toxic effects
				Resistant <i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i>	VRE		
Vancomycin	Glycopeptide (cell wall synthesis inhibitor)	IV only	All	Yes	No		Renal, cranial nerve VIII, infusion-related reaction
Daptomycin	Lipoglycopeptide (cell membrane disruption, probably also acts at cell wall)	IV only	SSSI, BSI, SARIE, not pneumonia	No	Yes (<i>Enterococcus faecium</i> only)		Myopathy, eosinophilic pneumonia
Linezolid	Oxazolidinone (protein synthesis inhibitor)	IV or oral	SSSI, pneumonia, not BSI	No	Yes		Bone marrow suppression, lactic acidosis, peripheral neuropathy
Quinupristin-dalfopristin	Streptogramin (protein synthesis inhibitor)	IV only	Salvage	No	<i>E faecium</i>		Myalgias, arthralgias
Telavancin	Lipoglycopeptide (cell wall synthesis inhibitor)	IV only	SSSI, CAP	Yes	Yes		Renal, reproductive toxic effects
Tigecycline	Glycylcycline (protein synthesis inhibitor)	IV only	SSSI, CAP, not HAP/VAP or BSI	Yes	Yes		Nausea, vomiting
Cefaroline	Cephalosporin (cell wall synthesis inhibitor)	IV only	SSSI, CAP	Yes	No		Allergy

BSI = bloodstream infection; CAP = community-acquired pneumonia; HAP/VAP = hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia; IV = intravenous; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; SARIE = *Staphylococcus aureus* right-sided endocarditis; SSSI = skin and skin structure infection; VRE = vancomycin-resistant enterococci.

Антимикробные агенты доступные в настоящее время для лечения MRSA инфекции

Препарат	Эффект	Преимущества	Недостатки
Ванкомицин	Бактериостатик	Опыт более 50 лет Низкая стоимость	Снижение клинической эффективности при МПК>1мкг\мл
Линезолид	Бактериостатик	Хорошая пенетрация в лёгкие	Анемия, тромбоцитопения
Даптомицин	Бактерицидный	Инфекции кровотока, эндокардит, VRE	Инактивация сурфактантом
Тигециклин	Бактериостатик	Широкий спектр	Не одобрен для лечения НП
Телаванцин	Бактерицидный	Активен в отношении MRSA устойчивых к другим АБП	Нефротоксичность
Цефтаролин	Бактерицидный	Хорошая переносимость	Ограниченные данные, кроме ИКМТ

Ванкомицин - золотой стандарт...

- Ванкомицин остается антибиотиком первой линии терапии серьезных инфекций, вызванных MRSA, в том числе инфекции кожи и мягких тканей, пневмонии, инфекции кровотока.

Ванкомицин - золотой стандарт?

Известная проблема - тенденция к
увеличению МПК («ползучая МПК»)

- hVISA (heteroresistant vancomycin intermediate *S aureus*)
- VISA (vancomycin intermediate *S aureus*)
- VRSA (vancomycinresistant *S aureus*)

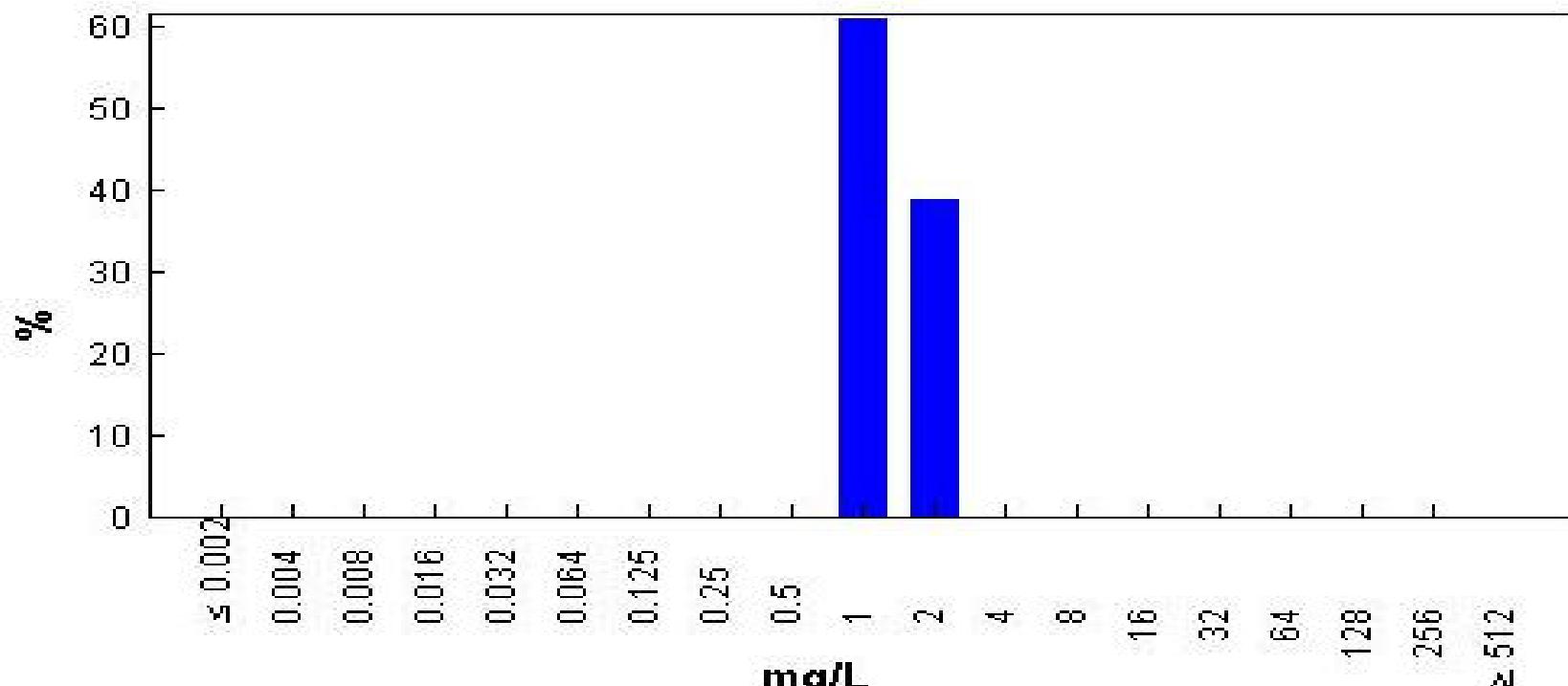
Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al.. Am J Health Syst Pharm. 2009; 66(1):82-98.

Распределение МПК ванкомицина штаммов MRSA, выделенных в Европе

Vancomycin / *Staphylococcus aureus* MRSA

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST MIC Distribution



MIC

Epidemiological cut-off: WT ≥ 2 mg/L

403 observations (4 data sources)

Clinical breakpoints: S \leq - mg/L, R $>$ - mg/L

Распределение МПК ванкомицина штаммов MRSA, выделенных в Европе

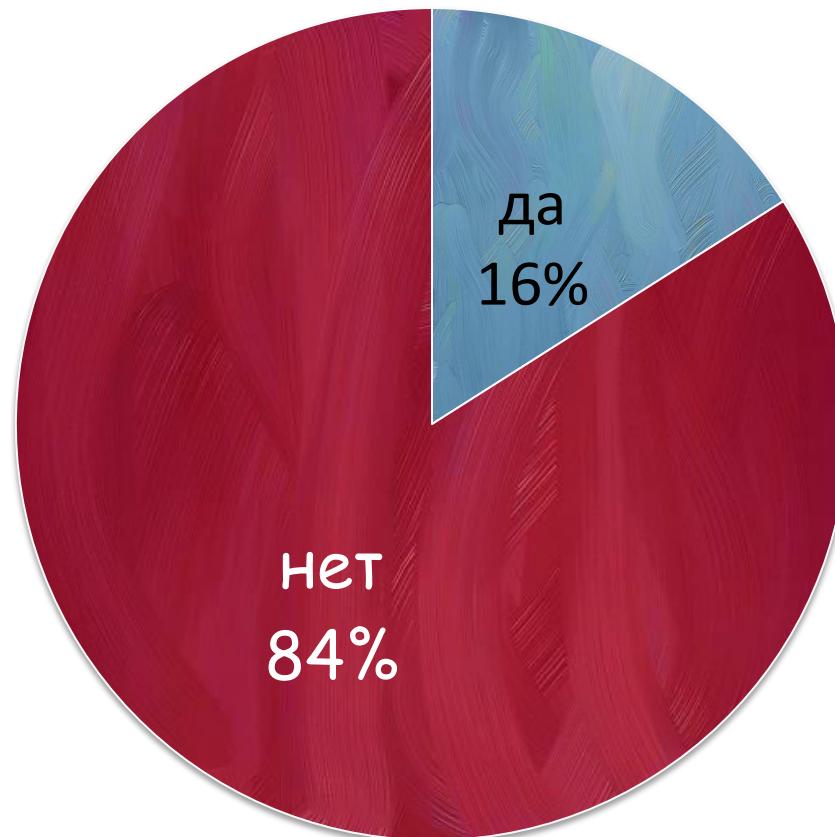
диско-диффузионный метод не выявляет штаммы MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину

[Sader H, AAC2006;50:2330-6]

Получаете ли вы микробиологический отчёт с показателем МПК ?

1. Да

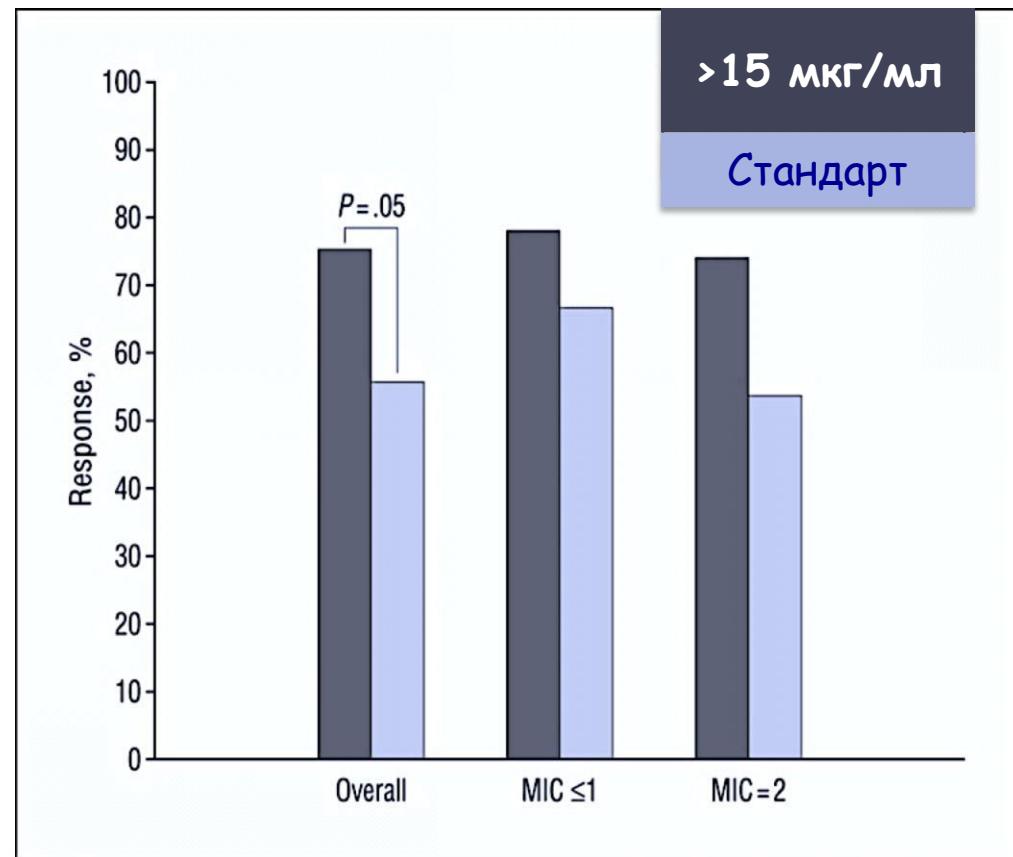
2. Нет



Ванкомицин

Необходимо поддерживать должную концентрацию

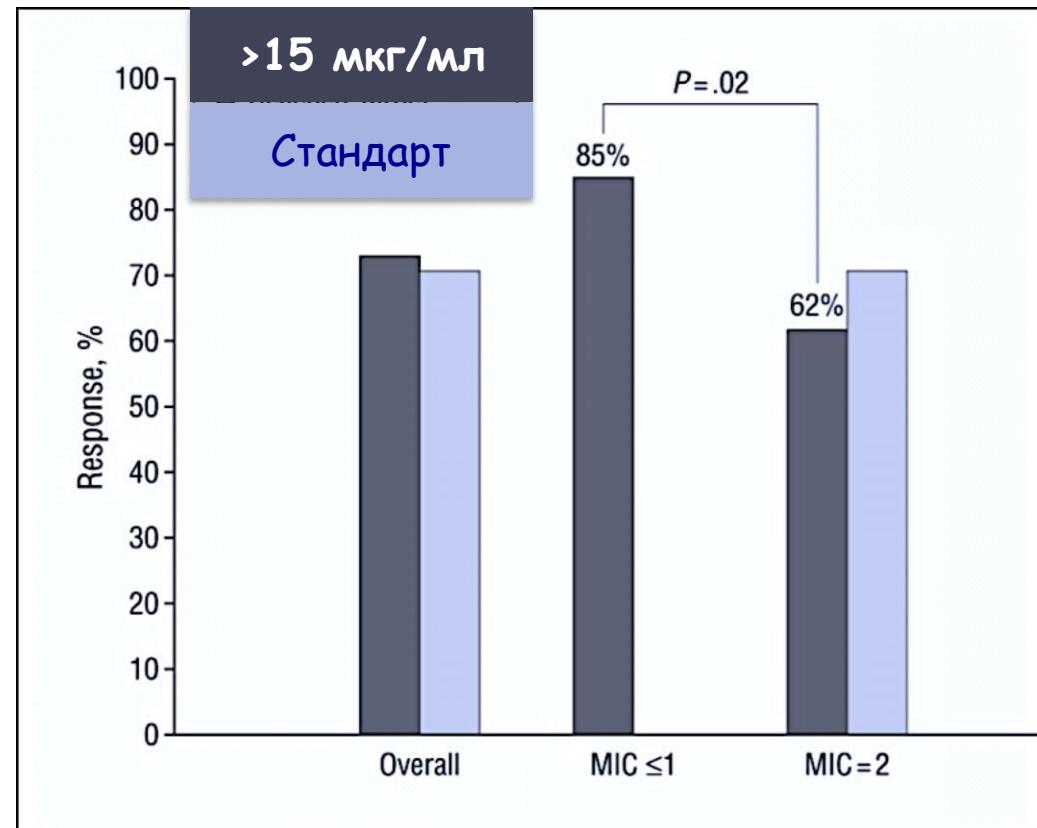
При поддержании целевой концентрации Ванко в крови **>15 мкг/мл** положительный клинический ответ в первые 24 часа наблюдался у **76%** пациентов *vs* **56%**



Ванкомицин

Достаточно ли поддерживать должную концентрацию?

Даже при поддержании
высокой концентрации в
крови (>15 мкг/мл)
частота клинического
ответа **зависела от МПК**
ванкомицина



Проблемы Ванкомицина

- Медленный бактерицидный эффект.
Длительное время эрадикации *MRSA*
- Появление R- штаммов *S.aureus* (*VRSA*, *VISA*, *hVISA*)
- Неэффективность терапии с повышением МПК
- Тканевая пенетрация зависит от степени воспаления
- Недостаточно высокая концентрация в лёгких
- Для оптимального эффекта необходимо $AUC/MIC > 400$, что труднодостижимо при целевой концентрации в крови -15-20 мг/л
- Повышение риска нефротоксичности ассоциирует с длительностью применения

Линезолид

- Линезолид первый бактериостатический антибиотик - оксазолидинон
- Одобрен FDA для лечения внутрибольничной пневмонии
- Обладает превосходной биодоступностью и пенетрацией в лёгочную ткань
- Линезолид препарат выбора внебольничной MRSA - пневмонии, т.к. он подавляет лейкоцидин Пантон Валентина (PVL), продуцируемый *S. aureus*, вызывающий некротическую пневмонию
- Побочные эффекты линезолида включают миелосупрессию (при длительности терапии более 2-х недель), периферическую нейропатию и усиление токсических эффектов серотонина

Kisgen JJ, Mansour H, Unger NR, Childs LM. Am J Health Syst Pharm. 2014;71(8):621-633.

Линезолид

J Antimicrob Chemother 2013; 68: 4–11
doi:10.1093/jac/dks354 Advance Access publication 4 September 2012

Antimicrobial
Chemotherapy

The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*

Bing Gu¹⁻³, Theodoros Kelesidis⁴, Sotirios Tsiodras⁵, Janet Hindler³ and Romney M. Humphries^{3*}

- Устойчивость к линезолиду может возрастать вслед за его пролонгированным использованием (*LRSA*).
- При жизнеугрожаемых инфекциях чувствительность MRSA к нему должна быть определена
- Штаммы *LRSA* остаются чувствительными к Ванко, Тигециклину, Телаванцину и Даптомицину

Даптомицин

- Циклический липопептид **не должен использоваться** для лечения MRSA нозокомиальной пневмонии, так как инактивируется лёгочным сурфактантом.

*Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J.
J Infect Dis. 2005;191(12):2149-2152*

Тигециклин

- Тигециклин является бактериостатическим глициклином.
- Выбор второго или третьего ряда в программе лечения MRSA из-за его недостаточной плазменной концентрации.
- В 2010 году FDA заявило о повышенном риске смертности, связанной с использованием тигециклина по сравнению с другими средствами.
- Не рекомендован FDA для терапии госпитальной пневмонии

Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ.. J Antimicrob Chemother. 2006;58(6):1221-1229.

Цефтаролин

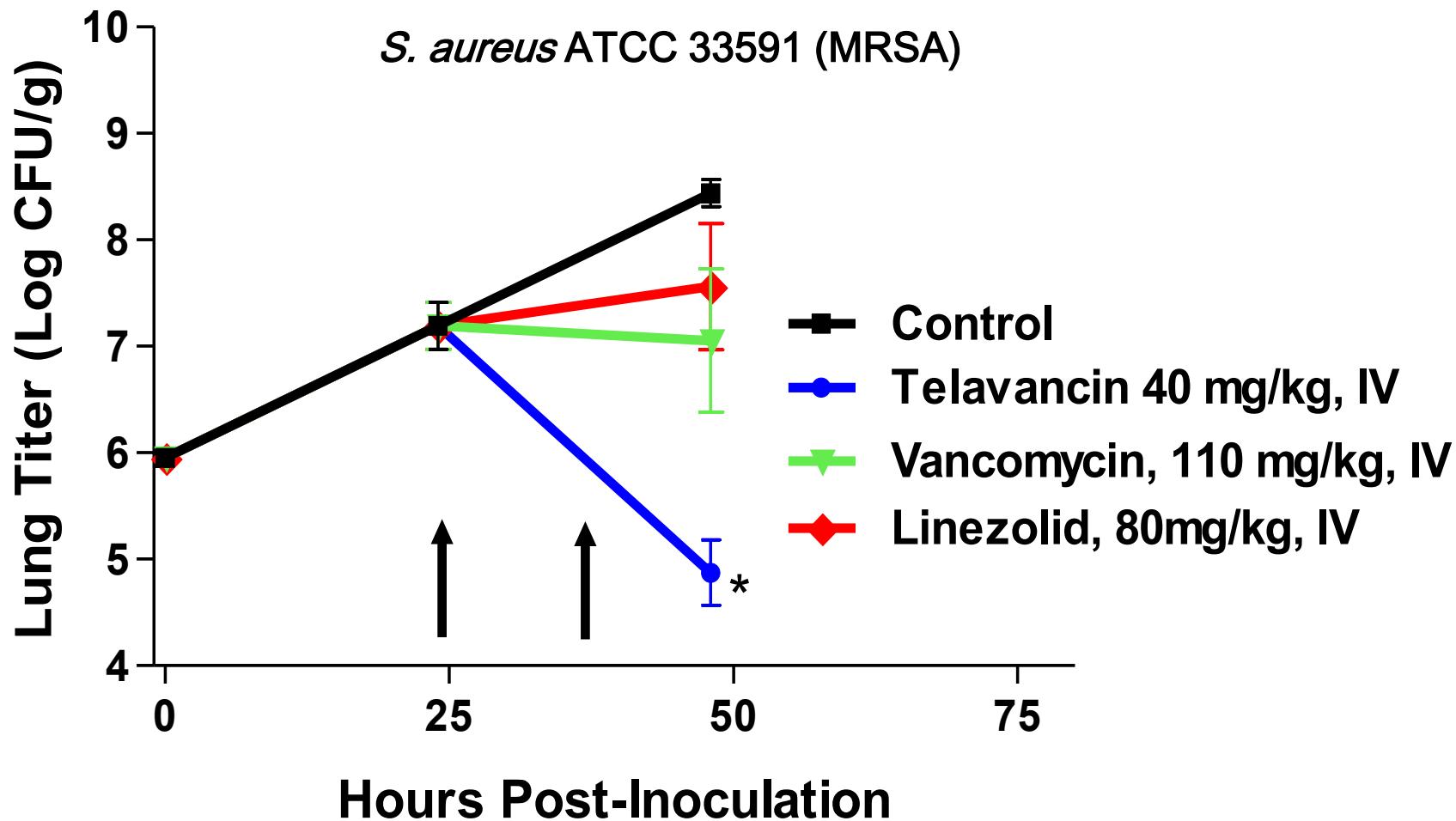
- Представитель пятого поколения цефалоспоринов,
- Одобрен FDA для лечения инфекции кожи и мягких тканей и внебольничной пневмонии.

Телаванцин (Вибатив)

- новый класс препаратов
- липогликопептид
- два механизма действия
- бактерицидный
- нозокомиальная пневмония
- инфекции кожи и мягких тканей
- биопленки
- отечественный препарат

Бактерицидность

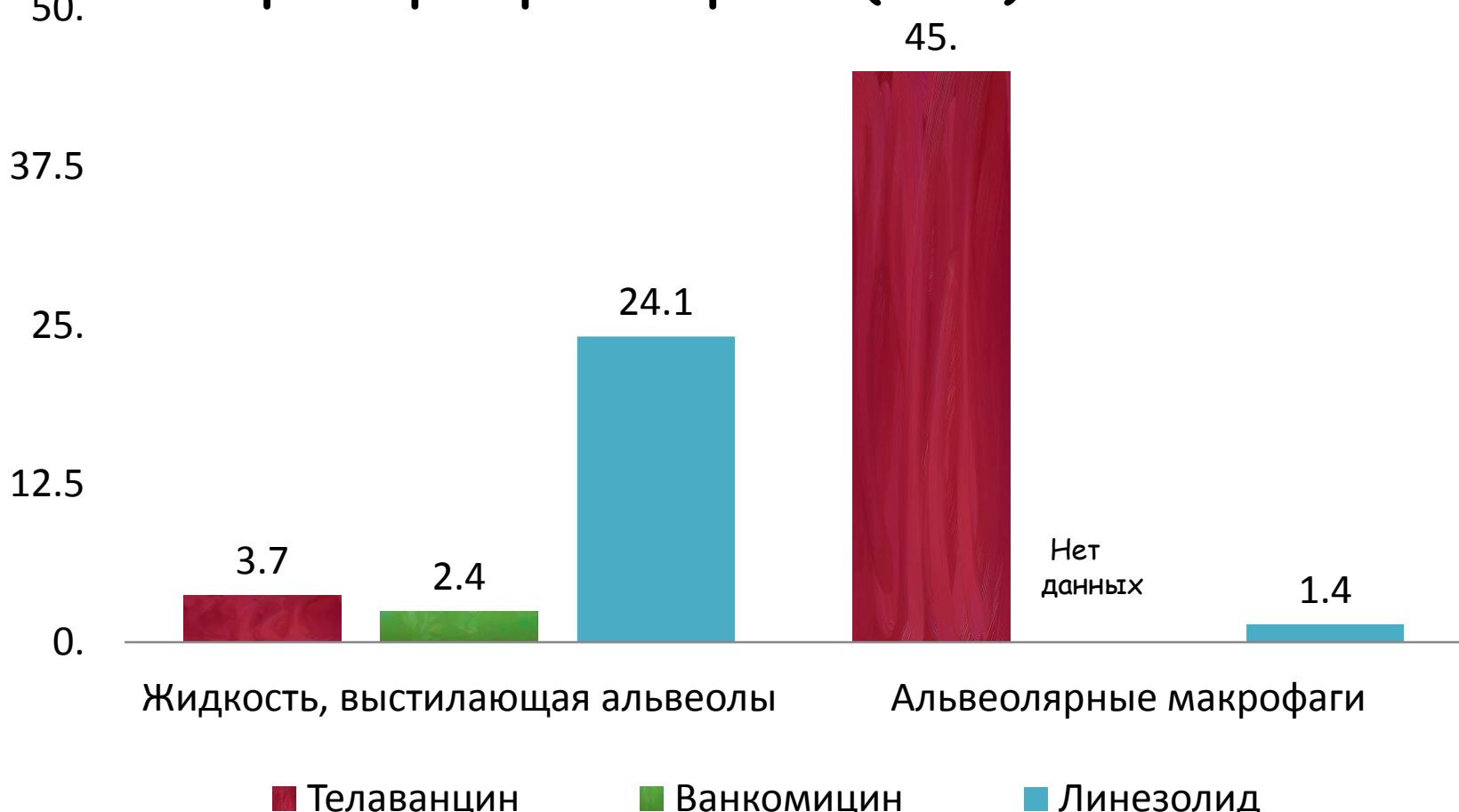
Сравнительная активность в модели пневмонии, вызванной MRSA



Телаванцин

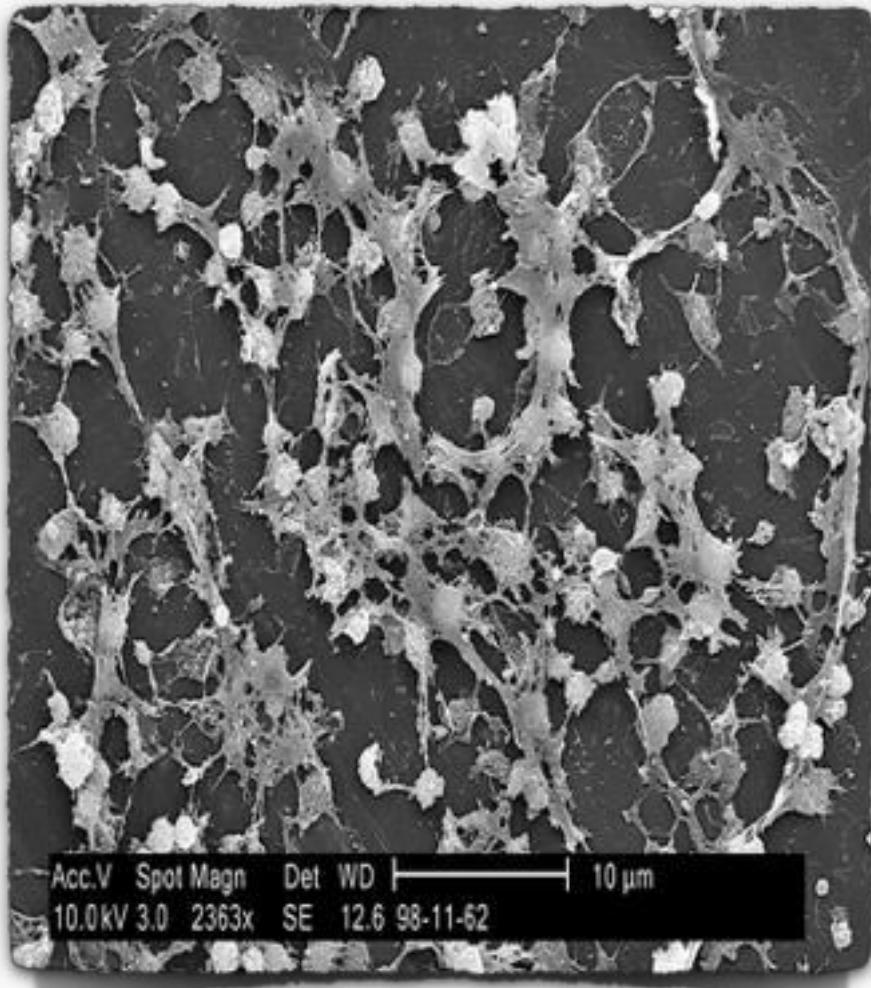
тканевые концентрации

Концентрация препаратов в жидкостях и
клетках респираторного тракта (мг/л)



M.J. Rybak Clinical Infectious Diseases 2006; 42:S35-9
Gary E. Stein, Elizabeth M. Wells Current Medical Research & Opinion Vol. 26, No. 3, 2010, 571-588
Mark H. Gotfried et al. Antimicrob Agents and Chemother, 2008; Jan. : 92-97

Quorum sensing systems (QSS)

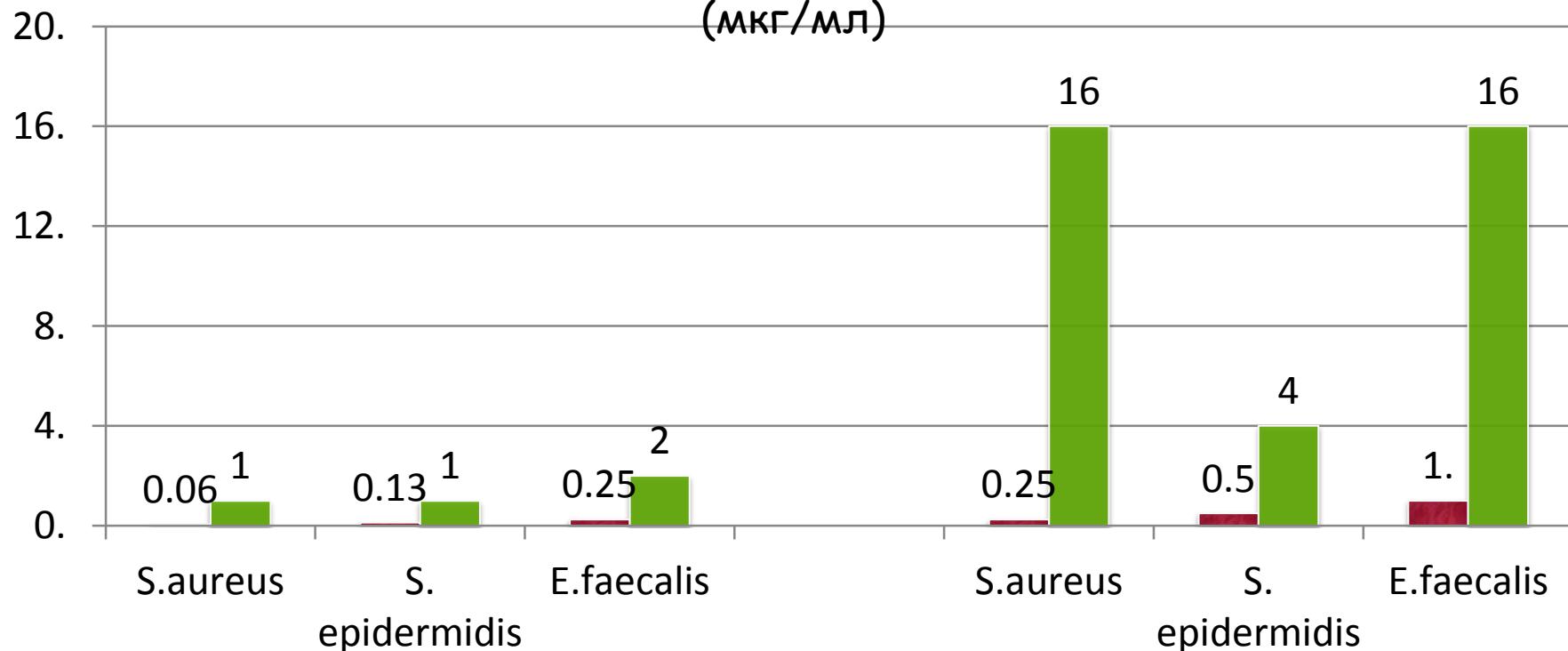


- QSS - способность к регуляции численности популяции (*vibrio fischeri*)
- QSS - играет ключевую роль в регуляции тканевой инвазии
- QSS - обеспечивает коммуникацию с макроорганизмом
- Бактерии, обладающие феноменом QSS в большей степени способны вызывать тяжёлый сепсис

Pearson Infect Immune 2000;68:4331

Телаванцин активность в биопленках

МПК90 в отношении штаммов, производящих биопленки
(мкг/мл)



Планктонные формы бактерий

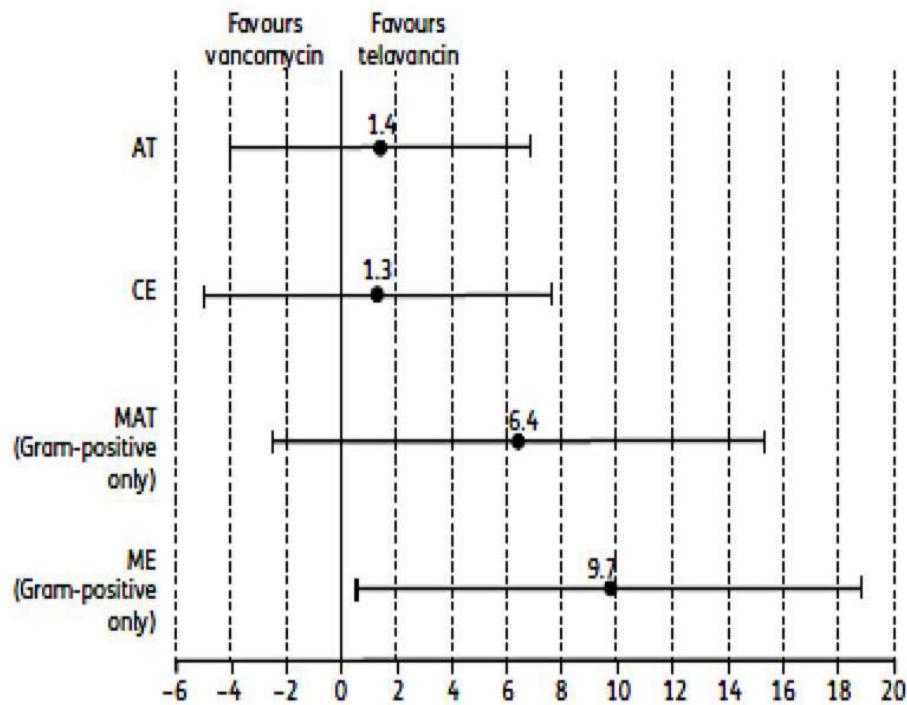
Сессильные формы бактерий

■ Телаванцин (вибатив) ■ Ванкомицин

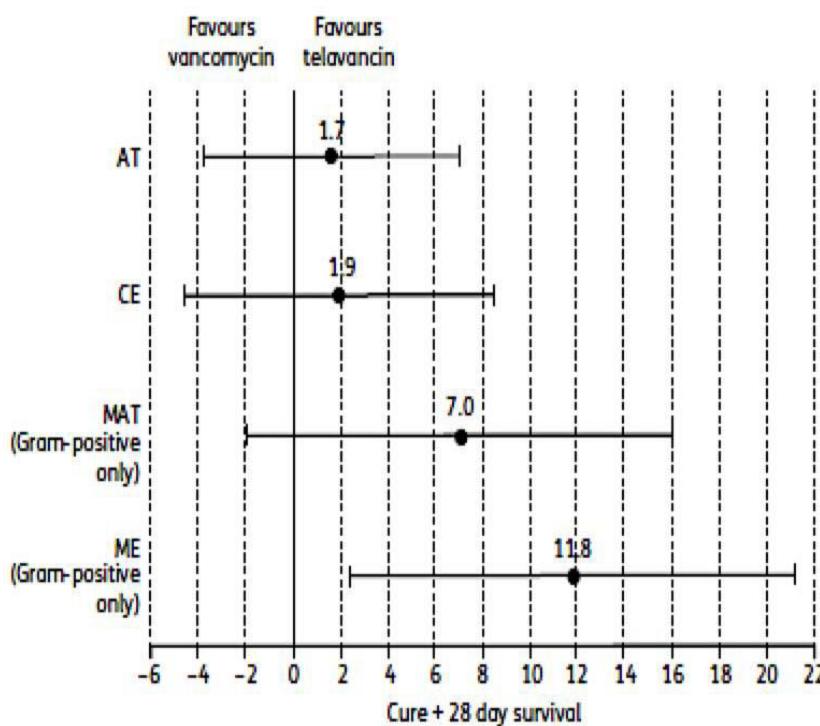
Analysis of Phase 3 telavancin nosocomial pneumonia data excluding patients with severe renal impairment and acute renal failure

A. Torres^{1*}, E. Rubinstein², G. R. Corey³, M. E. Stryjewski⁴ and S. L. Barriere⁵

Излеченность:
85,0% vs 75,2%



**Излеченность + 28-дневная
выживаемость**
83,7 % vs 71,7%



ATTAIN trials (теваванцин vs ванкомицин)

- Теваванцин показал аналогичный профиль безопасности
- У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью при терапии теваванцином, была повышенная смертность

Степень очистки ванкомицина и побочные эффекты

Наиболее часто встречающийся побочный эффект при применении ванкомицина - нефротоксичность.

Степень очистки	Нефротоксичность	
	Монотерапия	Комбинация с гентамицином
Фракция ванкомицина В >93%	0-5%	До 15%
Фракция ванкомицина В <93%	7-17%	До 35%

Ю.Б. Белоусов и др. Сравнительная характеристика препаратов ванкомицина, зарегистрированных в РФ. Качественная клиническая практика, 2009, №5; Nancy J. Downs et al. Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use. Arch Intern Med. 1989; 149: 1777-1781 Hazlewood K.A. et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? Am J Med. 2010 Feb;123(2):182.e1-7.; Paul R. Ingram et al. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 62, 168-171

Update of the telavancin activity *in vitro* tested against a worldwide collection of Gram-positive clinical isolates (2013), when applying the revised susceptibility testing method

Rodrigo E. Mendes ^{*}, David J. Farrell, Helio S. Sader, Jennifer M. Streit, Ronald N. Jones

JMI Laboratories, North Liberty, IA, USA



Telavancin Demonstrates Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates with Reduced Susceptibility to Vancomycin, Daptomycin, and Linezolid in Broth Microdilution MIC and One-Compartment Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Models

Jordan R. Smith,^a Katie E. Barber,^a Jessica Hallesy,^a Animesh Raut,^a Michael J. Rybak^{a,b}

Anti-Infective Research Laboratory, Department of Pharmacy Practice, Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sciences,^a and School of Medicine, Wayne State University,^b Detroit, Michigan, USA

Варианты клинического выбора терапии нозокомиальной пневмонии

При наличии:

- высокой распространённости *S.aureus* в отделении,
- факторов риска MRSA - пневмонии
- сепсиса/шока

в стартовую схему АБТ должен быть включён препарат с анти - MRSA активностью.



Подтвержденная MRSA пневмония с определением МПК к ванкомицину

$> 1 \text{ мкг/мл}$

$\leq 1 \text{ мкг/мл}$

Ванкомицин

Нагрузочная доза
25-30 мг/кг
15-20 мг/кг (каждые
8-12 часов в/в),
измерять C_{\min} для
достижения 15 мг/л

Телаванцин
или
Линезолид

* МПК, определенная с помощью Е-теста

Пневмония, осложнённая сепсисом

ПОН с коагулопатией потребления → Телаванцин

ПОН с острой почечной дисфункцией → Линезолид

Пневмония + MRSA бактериемия → Ванкомицин или
Телаванцин

Резюме по АБ терапии

- При подозрении на НП следует немедленно начать адекватную эмпирическую АБ терапию (А).
- Использовать антимикробные препараты в адекватных дозах (А).
- Для стартовой эмпирической терапии НП назначать АБ внутривенно. (В).
- Ингаляционный путь введения АБП (колистиметат натрия, тобрамицин, амикацин,) может применяться в качестве дополнительной терапии у пациентов с НП_{ИВЛ}, вызванной MDR микроорганизмами (В).
- Возможно использование комбинированной АБ MDR НП. (повышение вероятности адекватного выбора эмпирической терапии)

- При возможности следует применять монотерапию (A),
- Комбинированная терапия требуется для расширения спектра активности, например добавление линезолида или телаванцина к бета-лактаму при высоком риске инфицирования MRSA (B).
- Учитывая отсутствие адекватных данных по эффективности и безопасности воспроизведенных копий антимикробных лекарственных средств, при выборе антибиотиков следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам (C).
- При эффективной АБ терапии НП и НП_{ИВЛ}, ее длительность может быть сокращена до 7-8 дней за исключением *P. aeruginosa*, а также *S. aureus* с бактериемией (A).
- При клинической эффективности лечения и получении адекватных микробиологических данных об этиологии НП и чувствительности выделенных возбудителей возможна дезскалация антибактериальной терапии (B).

Программа инфекционной безопасности пациента в ОРИТ



Тепловлагообменные
бактериовирусные фильтры

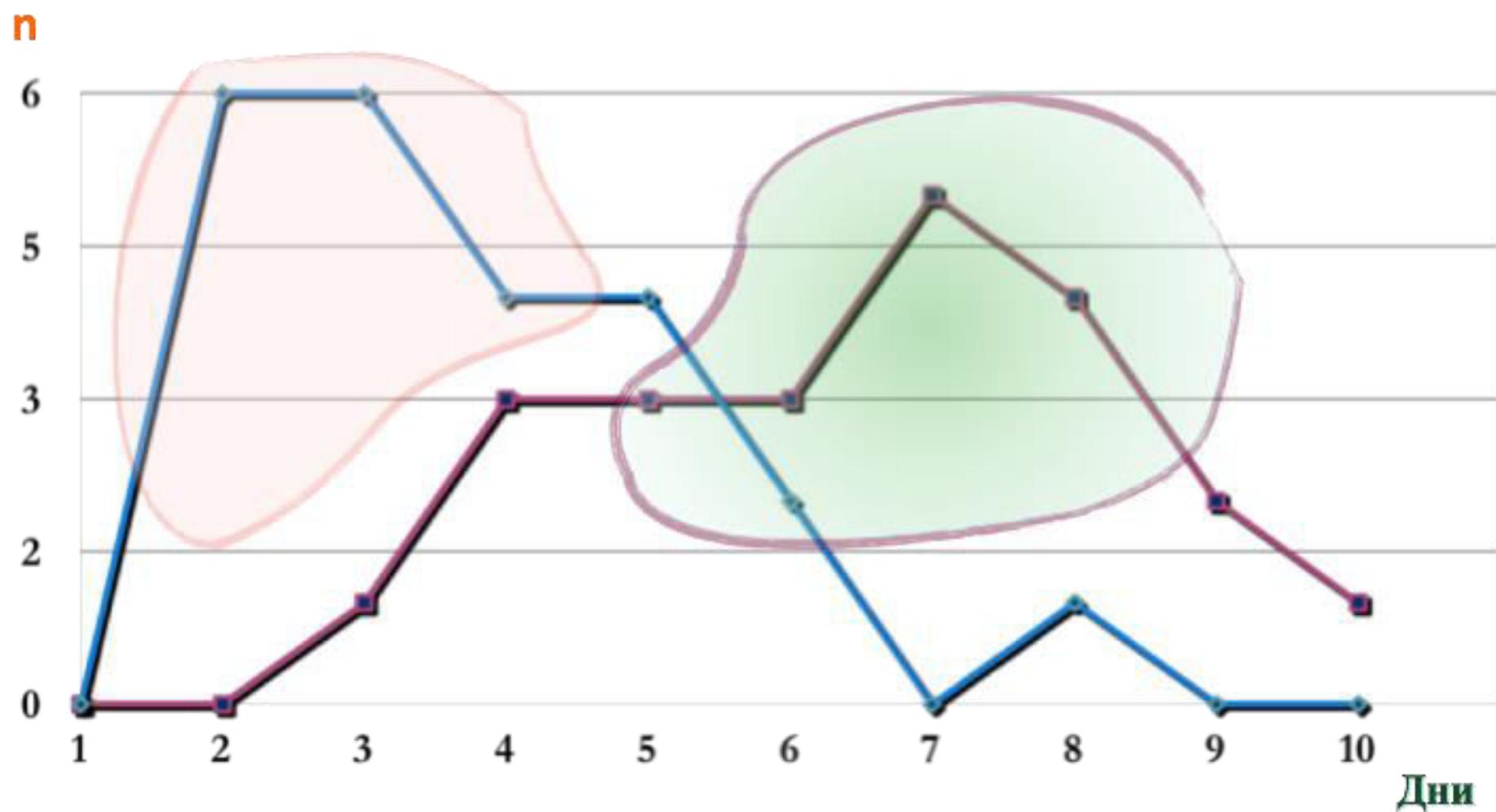


Современные трахеостомические
и интубационные трубки



Закрытые системы для санации
ТБД

Влияние фильтров дыхательного контура на сроки возникновения VAP



◆ Без фильтров (n=27)

■ С фильтрами (n=27)

А.А.Еременко, 2004