

Терапия грампозитивной нозокомиальной пневмонии: варианты клинического выбора

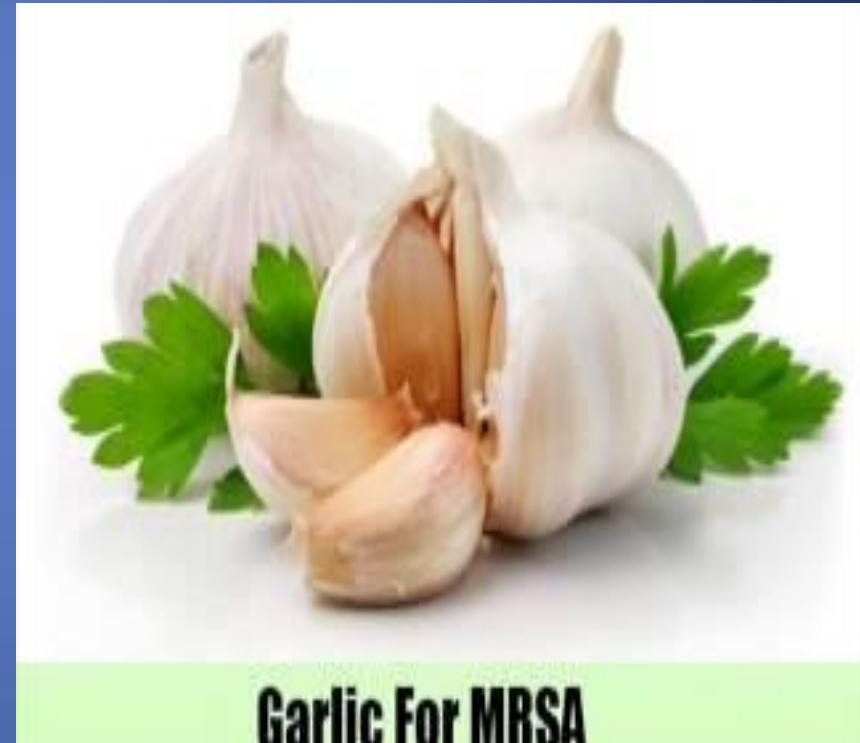
В.А. Руднов

УГМУ – ГКБ № 40-СепсисФорум

Екатеринбург

20.05.2015

Проблема MRSA инфекций



2015 год: констатация ситуации

- Нозомиальная пневмония(НП) – клиническая проблема, сохраняющая свою значимость
- *S.aureus* – один из нередких возбудителей НП
- Выросло количество препаратов, активных в отношении *MRSA*

International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) Report, Data Summary of 36 Countries, for 2004- 2009.

Victor D. Rosenthal¹, Hu Bijie², Dennis G. Maki³, Yatin Mehta⁴, Anucha Apisarnthanarak⁵, Eduardo A. Medeiros⁴, Hakan Leblebicioglu⁷, Dale Fisher⁸, Carlos Alvarez-Moreno⁹, Ilham Abu Khader¹⁰, Marisela Del Rocio González

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.

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

National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2010, device-associated module

Margaret A. Dudeck, MPH, CPH, Teresa C. Horan, MPH, Kelly D. Peterson, BBA,
 Katherine Allen-Bridson, RN, BSN, MScPH, CIC, Gloria Morrell, RN, MS, MSN, CIC, Daniel A. Pollock, MD,
 and Jonathan R. Edwards, MStat
 Atlanta, Georgia

Table 6. Pooled means and key percentiles of the distribution of ventilator-associated PNEU rates and ventilator utilization ratios, by type of location, DA module, 2010

| Type of location | Ventilator-associated PNEU rate* | | | | Percentile | | | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|------------|-----------------|-------------|------------|-----|--------------|-----|------|
| | No. of locations† | No. of VAP | Ventilator-days | Pooled mean | 10% | 25% | 50% (median) | 75% | 90% |
| Critical care units | | | | | | | | | |
| Burn | 24 | 89 | 15,379 | 5.8 | 0.0 | 2.1 | 3.3 | 7.9 | 13.3 |
| Medical-Major teaching | 78 | 208 | 153,408 | 1.4 | 0.0 | 0.1 | 1.0 | 2.2 | 3.7 |
| Medical-All other | 116 (106) | 132 | 132,014 | 1.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.4 | 3.4 |
| Medical cardiac | 131 (125) | 131 | 103,375 | 1.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 2.1 | 3.8 |
| Medical/surgical-Major teaching | 101 | 307 | 167,857 | 1.8 | 0.0 | 0.0 | 1.1 | 2.5 | 4.2 |
| Medical/surgical-All other, ≤15 beds | 435 (359) | 256 | 221,857 | 1.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.1 | 4.0 |
| Medical/surgical-All other, >15 beds | 211 (209) | 387 | 358,913 | 1.1 | 0.0 | 0.0 | 0.3 | 1.6 | 2.9 |
| Neurologic | 15 | 71 | 14,837 | 4.8 | | | | | |
| Neurosurgical | 47 (46) | 165 | 53,966 | 3.1 | 0.0 | 0.5 | 2.3 | 4.7 | 6.6 |
| Pediatric cardiothoracic | 13 | 20 | 26,784 | 0.7 | | | | | |
| Pediatric medical | 10 | 10 | 8,737 | 1.1 | | | | | |
| Pediatric medical/surgical | 90 (82) | 120 | 103,094 | 1.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.7 | 3.3 |
| Respiratory | 6 | 0 | 6,659 | 0.0 | | | | | |
| Surgical-Major teaching | 70 | 374 | 106,736 | 3.5 | 0.0 | 0.4 | 1.7 | 4.8 | 10.8 |
| Surgical-All other | 61 | 181 | 71,746 | 2.5 | 0.0 | 0.0 | 1.2 | 3.9 | 6.1 |
| Surgical cardiothoracic | 126 (123) | 218 | 132,307 | 1.6 | 0.0 | 0.0 | 0.4 | 2.9 | 4.6 |
| Trauma | 48 | 555 | 92,460 | 6.0 | 0.0 | 1.7 | 5.3 | 8.8 | 12.3 |

†

National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module

1158

M.A. Dudek et al. / American Journal of Infection Control 41 (2013) 1148-66

Table 6
continued

| Type of location | Ventilator-associated PNEU rate* | | | | | Percentile | | | | |
|--|----------------------------------|------------|-----------------|-------------|-----|------------|--------------|-----|-----|--|
| | No. of locations [†] | No. of VAP | Ventilator-days | Pooled mean | 10% | 25% | 50% (median) | 75% | 90% | |
| Surgical | | | | | | | | | | |
| All other | 93 (88) | 192 | 96,388 | 2.0 | 0.0 | 0.0 | 0.9 | 2.8 | 5.9 | |
| Surgical cardiothoracic | 207 (203) | 319 | 190,785 | 1.7 | 0.0 | 0.0 | 0.6 | 2.5 | 5.1 | |
| Trauma | 75 (74) | 508 | 141,314 | 3.6 | 0.0 | 0.8 | 2.6 | 6.0 | 9.4 | |
| Specialty Care Areas/Oncology | | | | | | | | | | |
| Hematopoietic stem cell transplant | 5 | 0 | 1,951 | 0.0 | | | | | | |
| Step-Down Units | | | | | | | | | | |
| Adult step-down (post-critical care) | 102 (82) | 31 | 42,462 | 0.7 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.8 | |
| Pediatric step-down (post-critical care) | 5 (4) | 1 | 5,813 | 0.2 | | | | | | |
| Step-down NICU (level II) | 7 (1) | 0 | 119 | 0.0 | | | | | | |
| Inpatient Wards | | | | | | | | | | |
| Medical | 39 (22) | 3 | 6,472 | 0.5 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.4 | |
| Medical/surgical | 64 (35) | 22 | 25,731 | 0.9 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.3 | |
| Pediatric medical | 6 (5) | 0 | 2,026 | 0.0 | | | | | | |
| Pediatric medical/surgical | 11 (8) | 0 | 3,146 | 0.0 | | | | | | |

Частота ВАП снизилась?

Ventilator-Associated Pneumonia: Is Zero Possible?

Michael Klompas

Infection Control Department, Brigham and Women's Hospital, and Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Massachusetts

| Study | Design | Staff | | | | | | |
|----------------------------|--------------|--------------------|--------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | education campaign | Hand hygiene | Head of bed elevation | Thromboembolism prophylaxis | Stress ulcer prophylaxis | Avoid gastric overdistension | Oral care with chlorhexidine |
| Zack et al [5] | Before-after | ✓ | | ✓ | | | ✓ | ✓ |
| Crunden et al [6] | Before-after | | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Resar et al [7] | Before-after | | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Berriel-Cass et al [8] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Burger and Resar [9] | Before-after | | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Cocanour et al [10] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | |
| Apisarnthanarak et al [11] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | | | | ✓ |
| Youngquist et al [1] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Youngquist et al [1] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Blamoun et al [3] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | | | | |
| Bloos et al [12] | Before-after | | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Hawe et al [13] | Before-after | ✓ | | ✓ | | | | |
| Hutchins et al [14] | Before-after | | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| Marra et al [2] | Before-after | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| Zaydfudim et al [15] | Before-after | | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Bird et al [16] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| Bouadma et al [17] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | ✓ |

Снижение частоты ВАП в 11 из 31 исследования, посвящённых оценке эффективности профилактики как правило не сопровождалось сокращением

- длительности ИВЛ(0),
- пребывания в ОРИТ(0),
- летальности(в 2-х из 31 исследования)

Ventilator-Associated Pneumonia: Is Zero Possible?

Michael Klompas

Infection Control Department, Brigham and Women's Hospital, and Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Massachusetts

| Study | Design | Staff education campaign | Hand hygiene | Head of bed elevation | Thromboembolism prophylaxis | Stress ulcer prophylaxis | Avoid gastric overdistension | Oral care with chlorhexidine |
|----------------------------|--------------|--------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Zack et al [5] | Before-after | ✓ | | ✓ | | | ✓ | ✓ |
| Crunden et al [6] | Before-after | | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Resar et al [7] | Before-after | | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Berriel-Cass et al [8] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Burger and Resar [9] | Before-after | | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Cocanour et al [10] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | |
| Apisarnthanarak et al [11] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | |
| Youngquist et al [1] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Youngquist et al [1] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Blamoun et al [3] | Before-after | | ✓ | ✓ | ✓ | | | |
| Bloos et al [12] | Before-after | | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Hawe et al [13] | Before-after | ✓ | | ✓ | | | | |
| Hutchins et al [14] | Before-after | | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| Marra et al [2] | Before-after | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| Zaydfudim et al [15] | Before-after | | | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Bird et al [16] | Before-after | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ |
| Bouadma et al [17] | Before-after | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | ✓ |

Констатация ситуации

- Нозомиальная пневмония(НП) – клиническая проблема, сохраняющая свою значимость
- *S.aureus* – один из нередких возбудителей НП
- Выросло количество препаратов, активных в отношении *MRSA*

Современная этиология ГИ No ESKAPE

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter* spp.
- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Clostridium difficile*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacteriaceae*

Rice LB. J Infect Dis. 2008;197:1079-1081.
Peterson LR. Clin Infect Dis. 2009;49:992-993.

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%

D. Koulenti et al. CCM 2009;37:2360

M. Klompas et al. ICHE 2014;35(5):502-10



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

RESEARCH ARTICLE

Open Access

MRSA prevalence in european healthcare settings: a review

Распространённость НИ, связанных с MRSA
в общей структуре инфекций в стационарах Европы

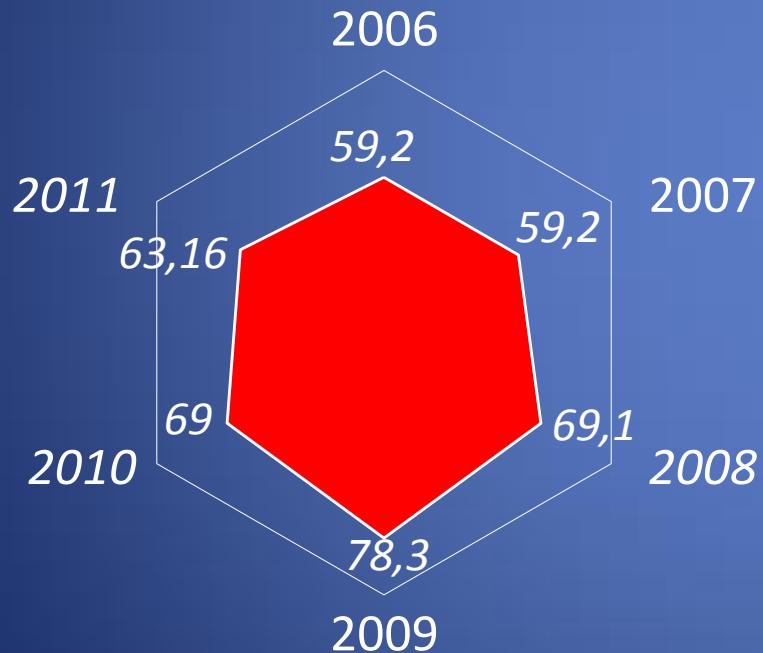
1,6% – 15,8 %

Этиология НП в ОРИТ нейрохирургии России

Д.В. Бельский и соавт. ВАиР 2011; 4:22

| Вид возбудителя | Абсолютные значения, n=93, (%) |
|-----------------------|--------------------------------|
| <i>P.aeruginosa</i> | 26 (27,9%) |
| <i>A.baumannii</i> | 12 (12,9%) |
| <i>K. pneumoniae</i> | 11 (11,9%) |
| <i>E.coli</i> | 6 (6,4%) |
| MRSA | 12 (12,9%) |
| MSSA | 8 (8,7%) |
| <i>S. marcescens</i> | 6 (6,4%) |
| <i>S. maltophilia</i> | 4 (4,3%) |
| <i>P. mirabilis</i> | 4 (4,3%) |
| <i>B.cerapacia</i> | 2 (2,15%) |

Удельный вес
штаммов MRSA в ОРИТ Екатеринбурга (%)
С.М. Розанова соавт. 2015



Общая структура НИ в ОРИТ
2013 -2014гг

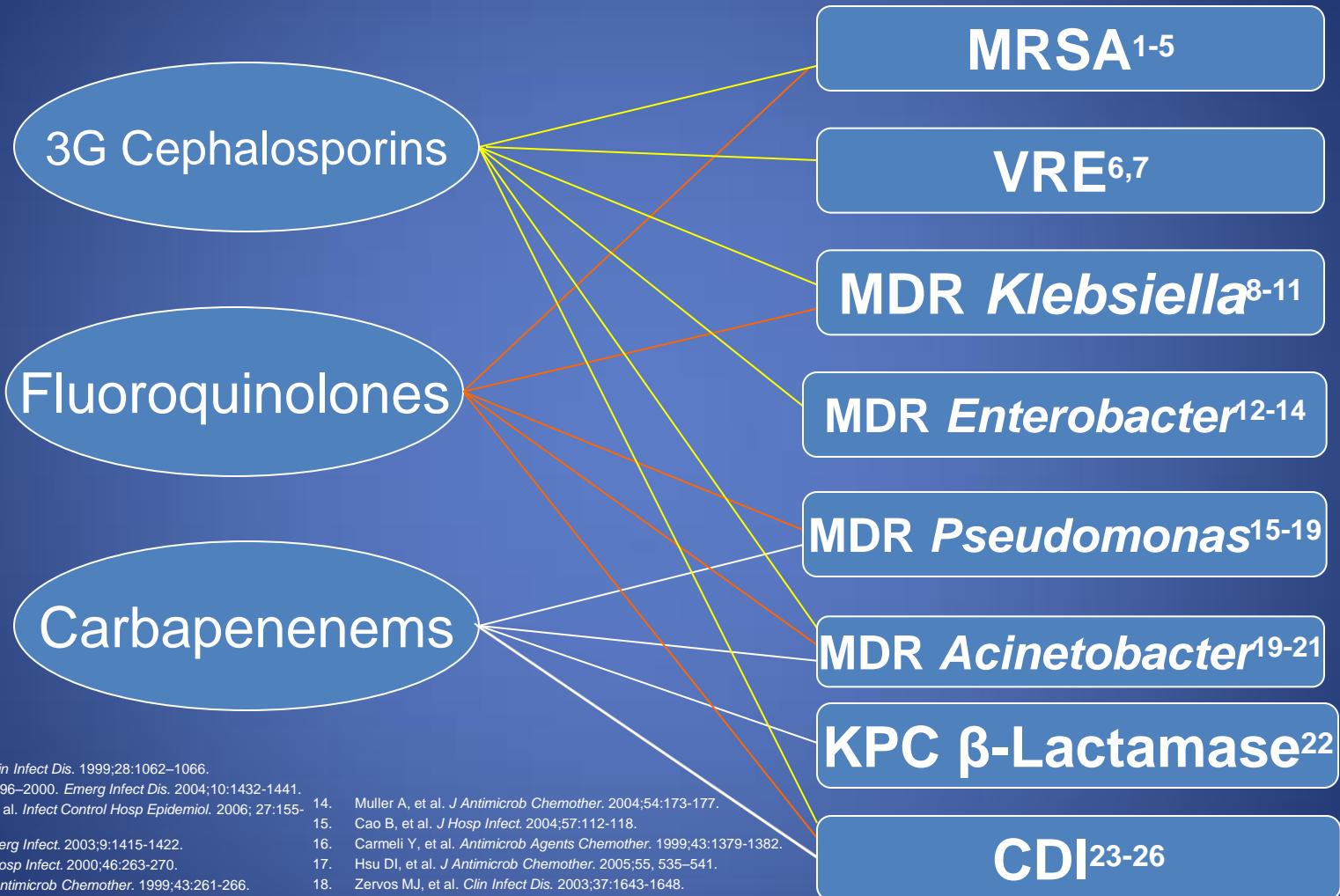
K. pneumonia 93% - 95%
E. coli - 76,6% - 80%
P. aeruginosa – 37% - 13%
MRSA – 17% - 13%
(50% штаммов MRSA -
МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл)

Факторы риска MRSA НП

J. Chastre et al. Clin Microbiol Inf 2014;20(S4):19-36

- Резидент дома 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

Селекция резистентности



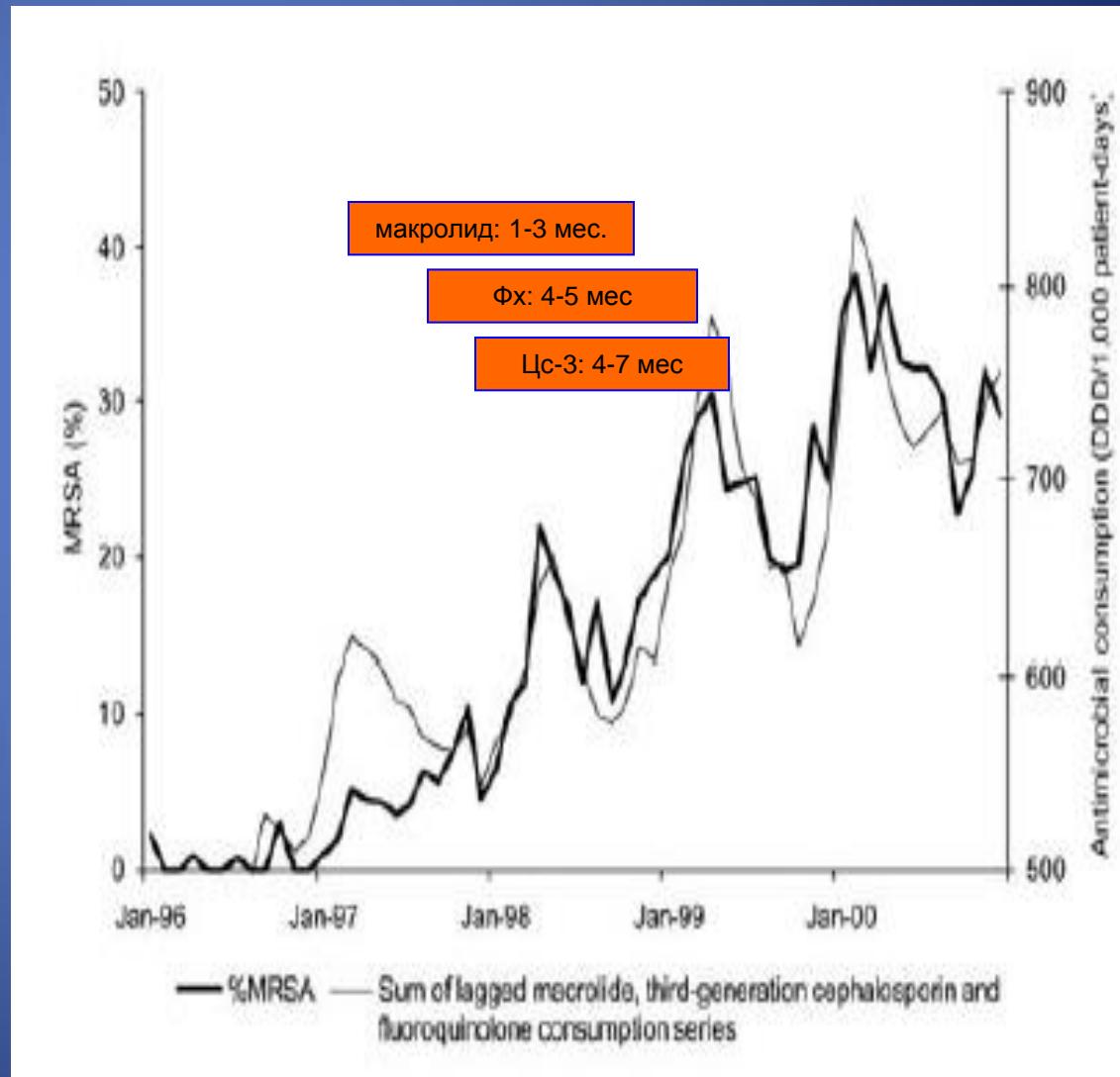
- Landman D, et al. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1062–1066.
- Monnett DL, et al. 1996–2000. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1432–1441.
- Madaras-Kelly KJ, et al. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27:155–169.
- Weber SG, et al. *Emerg Infect*. 2003;9:1415–1422.
- Dziekan G, et al. *J Hosp Infect*. 2000;46:263–270.
- Bradley SJ, et al. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43:261–266.
- Carmeli Y, et al. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:802–807.
- Colodner R, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:163–167.
- Rice LB, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:2193–2199.
- Paterson DL, et al. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206–2212.
- Yu WL, Jones RN, Hollis RJ, et al. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4666–4669.
- Kang CI, et al. *Clin Infect Dis*. 2004;39:812–818.
- Kaye KS, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2628–2630.
- Muller A, et al. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:173–177.
- Cao B, et al. *J Hosp Infect*. 2004;57:112–118.
- Carmeli Y, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1379–1382.
- Hsu DI, et al. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55, 535–541.
- Zervos MJ, et al. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1643–1648.
- Lee SO, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:224–228.
- Landman D, et al. *Arch Intern Med*. 2002;162:1515–1520.
- Manikal VM, et al. *Clin Infect Dis*. 2000;31:101–106.
- Hong T, et al. *Clin Infect Dis*. 2005;40:e84–e86.
- Khan R, et al. *J Hosp Infect*. 2003;54:104–108.
- Pepin J, et al. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1254–1260.
- Yip C, et al. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22:572–575.
- Zhou Q, et al. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:399–403.

CDI, *C. difficile* infection; KPC, : MDR, multidrug resistant

Антибиотикотерапия и MRSA

Динамика MRSA инфекций и потребление антибиотиков

- Использование АБП – главный экологический фактор риска роста MRSA –инфекций
- Макролиды, ЦС-3, фторхинолоны – независимые факторы риска



Антибиотикотерапия как фактор риска MRSA инфекций

| Класс | RR | 95% CI |
|------------------|-----|---------|
| В целом | 1.8 | 1.7-1.9 |
| Фторхинолоны | 3.0 | 2.5-3.5 |
| Гликопептиды | 2.9 | 2.4-3.5 |
| Цефалоспорины | 2.2 | 1.7-2.9 |
| Другие β-лактамы | 1.9 | 1.7-2.2 |

Tacconelli E, et al. J Antimicrob Chemother. 2008;61:26-38.

ВЫБОР ТЕРАПИИ

*Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Therapy: Past, Present, and Future*

Keith A. Rodvold^{1,2} and Kevin W. McConeghy¹

¹Departments of Pharmacy Practice and ²Medicine, Colleges of Pharmacy and Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois

| 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 |

Speeding new antibiotics to market: a fake fix?

Antibiotic development may finally be picking up pace, with 11 new drugs approved in the past decade, four in 2014 alone, with the help of new legislation. But in this first installment of a series on antibiotics, **Peter Doshi** asks why authorities are approving drugs with little evidence they do anything to tackle the problem of antimicrobial resistance

Peter Doshi *associate editor, The BMJ*

В 2014-2015гг FDA одобрила

Далбаванцин, Тедизолид, Оритаванцин,
Цефтолозан\тазобактам, Цефтазидим\авиабактам

Ванкомицин для терапии MRSA инфекций: две точки зрения

Clinical Infectious Disease 2007; 44

С

Ванкомицин не устаревший
препарат для терапии
инфекций связанных с MRSA

J. Mohr et al.

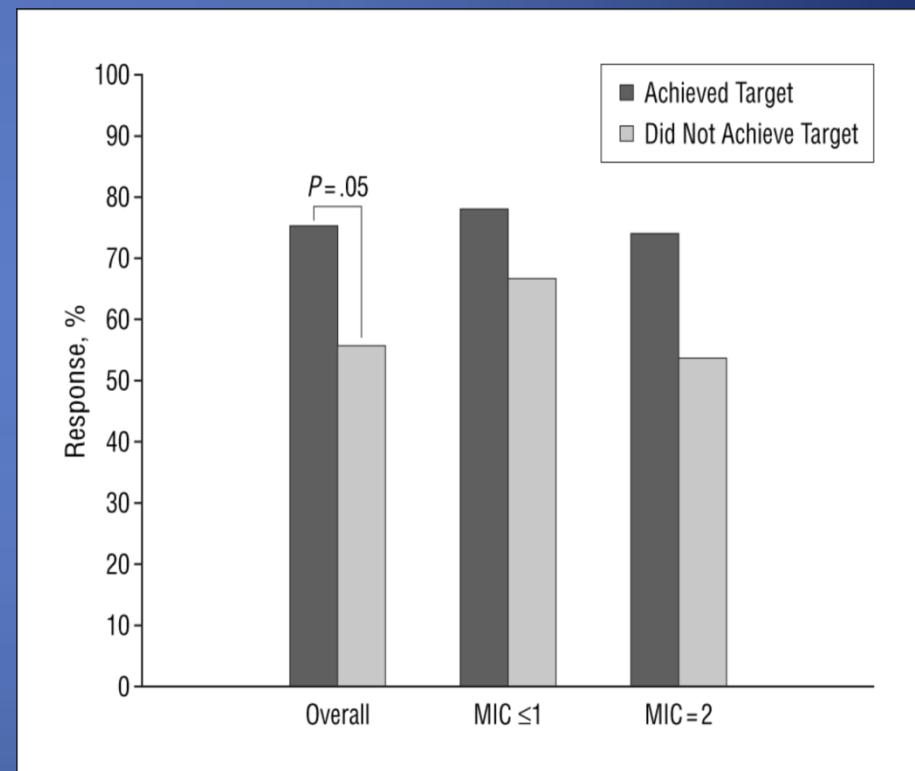
Ванкомицин устаревающий
препарат для терапии
инфекций связанных с MRSA

S. Deresinsky

Ванкомицин – не устаревший препарат. 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%**

L. Hidayat et al. Arch Intern Med.
2006;166(19):2138-2144



Ванкомицин – не устаревший препарат. Сравнимая клиническая эффективность

Линезолид vs Ванкомицин
в лечении нозокомиальной
пневмонии

Включено 623 пациента(321\302)

Возраст - 63,1 vs 61,9

APACHE-II – 14,1 vs 14,1

Результаты :

Клиническая эффективность –
67,9% vs 64,9%

Микробиологическая эрадикация
– 61,8% vs 53,2%

R. Wunderink et al. Clin Ther 2003;25:980

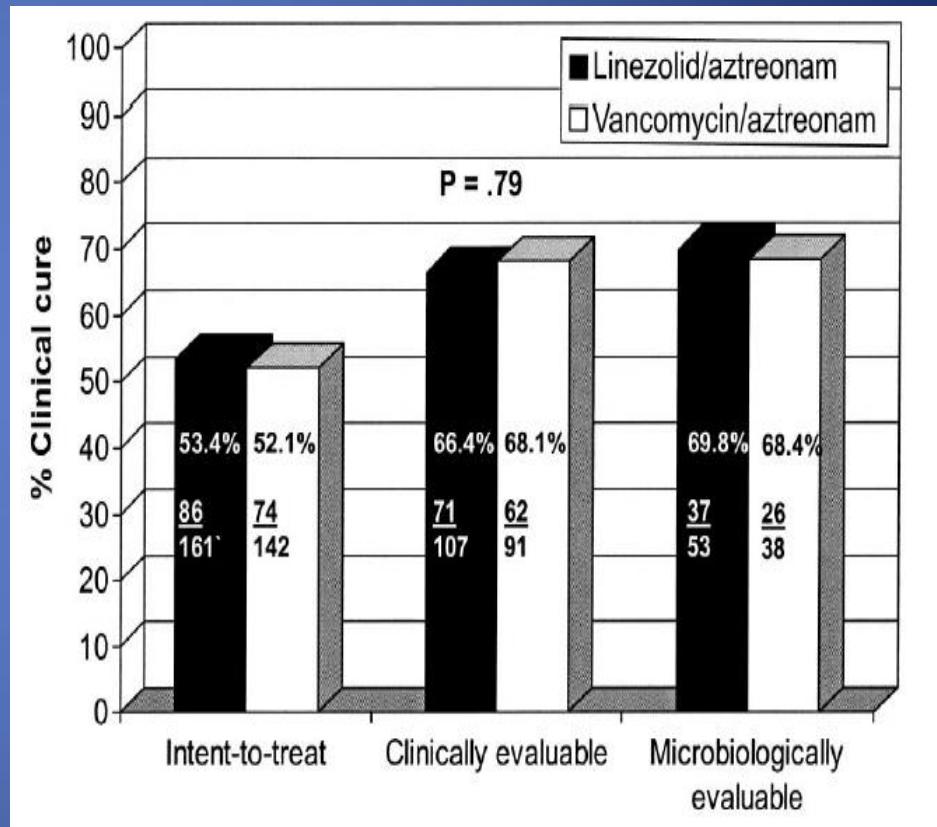
НЛЯ - 14% vs 14%

Ванкомицин – не устаревший препарат. Сравнимая клиническая эффективность

Linezolid (PNU-100766) versus Vancomycin in the Treatment of Hospitalized Patients with Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study

Ethan Rubinstein,¹ Sue K. Cammarata,² Thomas H. Oliphant,² Richard G. Wunderink,³ and the Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group⁴

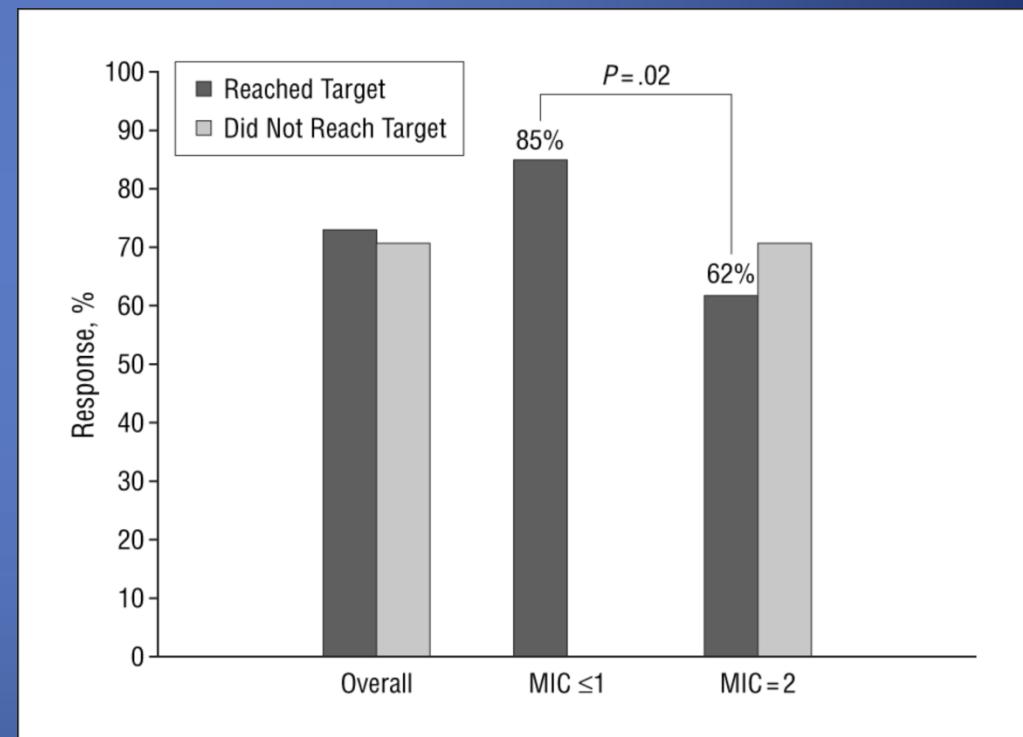
Clinical Infectious Diseases 2001;32:402-12



Ванкомицин устаревающий препарат

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

*L. Hidayat et al. Arch Intern Med.
2006;166(19):2138-2144*

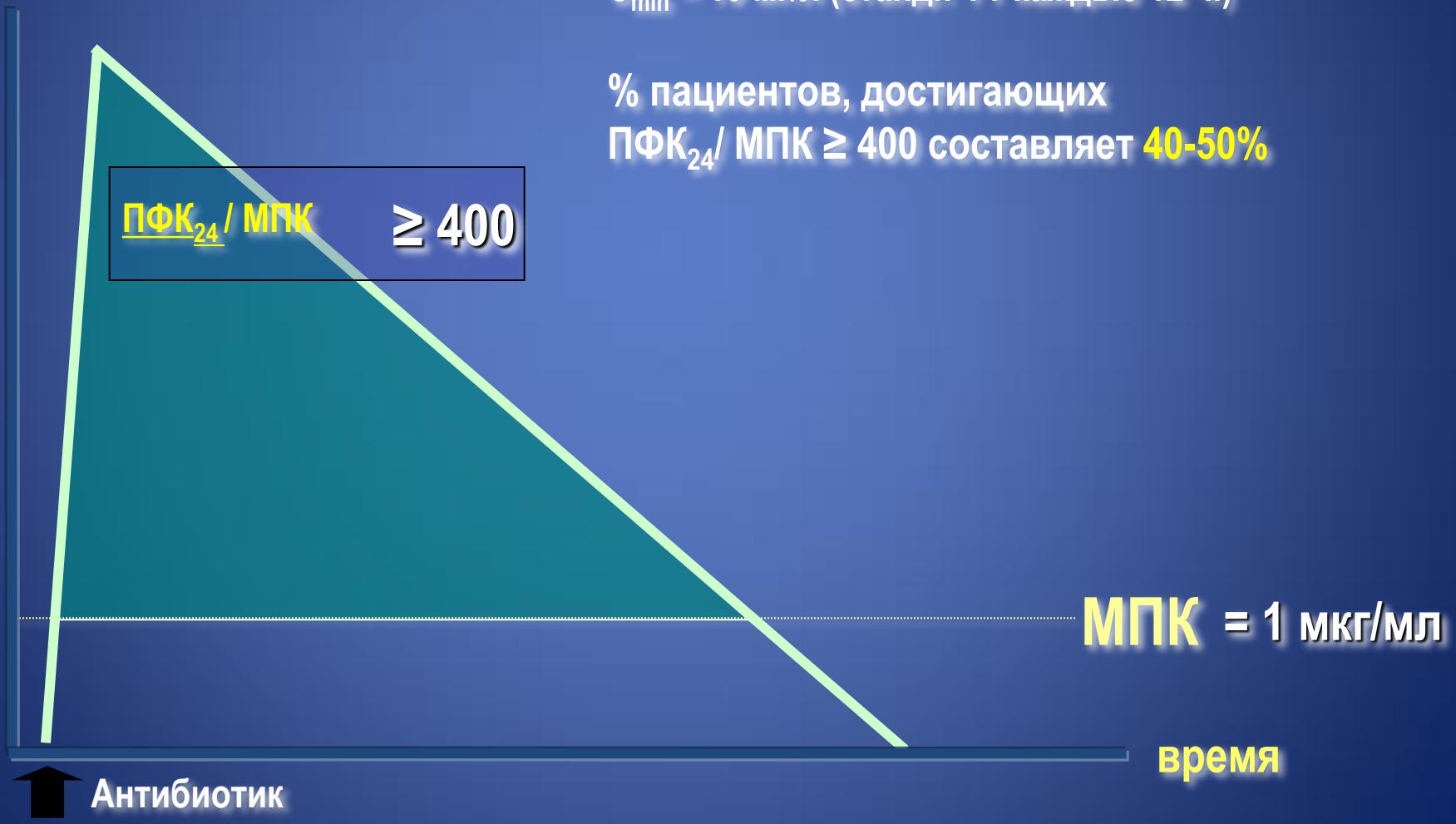


Прогноз эффективности ванкомицина в зависимости от МПК

концентрация

$C_{min} = 10 \text{ мг/л}$ (станд.: 1 г каждые 12 ч.)

% пациентов, достигающих
 $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК} \geq 400$ составляет 40-50%



Прогноз эффективности ванкомицина в зависимости от МПК

концентрация

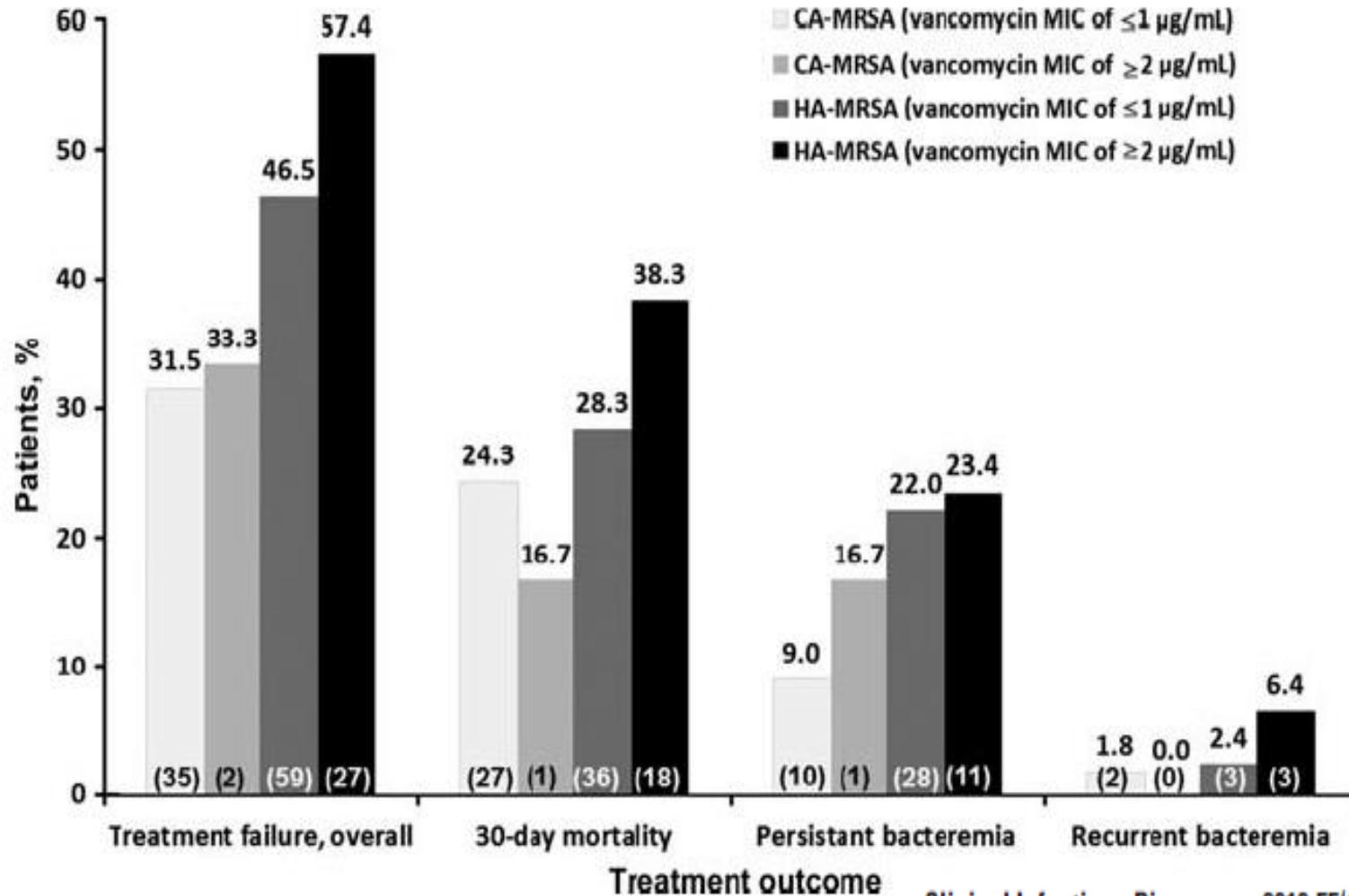
$$C_{min} = 10 \text{ мг/л (станд.: 1 г каждые 12 ч.)}$$

% пациентов, достигающих
 $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК} \geq 400$ составляет <5%

$$\text{МПК} = 2 \text{ мкг/мл}$$



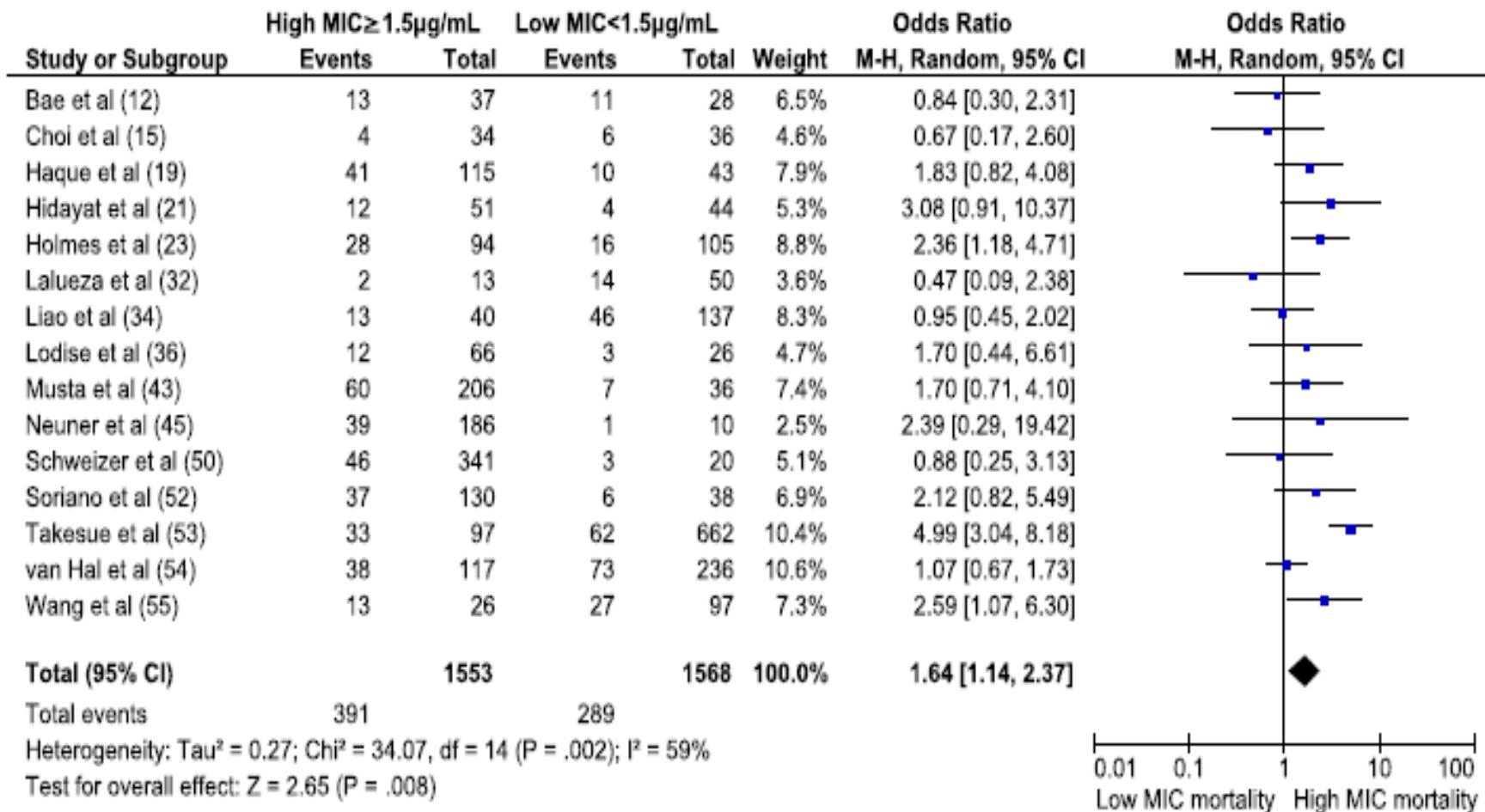
Влияние места возникновения MRSA инфекции и МПК к ванкомицину на исход



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

Clinical Infectious Diseases 2012;54(6):755-71

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



Bacteremic Pneumonia Due to *Staphylococcus aureus*: A Comparison of Disease Caused by Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Organisms

Carmen González,¹ Margarita Rubio,²
José Romero-Vivas,² Miguel González,³
and Juan J. Picazo¹

From the ¹Department of Medical Microbiology, Hospital Universitario San Carlos, ²Department of Medical Specialties, Universidad Europea de Madrid, and ³Department of Biostatistics, Universidad de Extremadura, Badajoz, Spain

Clinical Infectious Diseases 1999; 29:1171-7

Ванкомицин и Клоксациллин в терапии MSSA пневмонии

Table 5. Antibiotic treatment among patients with pneumonia due to *Staphylococcus aureus*.

| Group, treatment | No. treated (%) | No. who died (%) |
|--------------------------|-----------------|------------------|
| MSSA (<i>n</i> = 41) | | |
| Vancomycin | 17 (41.5) | 8 (47) |
| Clotrimazol ^a | 10 (24.4) | 0 |
| MRSA (<i>n</i> = 22) | | |
| Vancomycin | 20 (91) | 10 (50) |

Факторы риска смерти при MSSA пневмонии

Table 6. Factors independently associated with mortality among patients with pneumonia due to *Staphylococcus aureus*.

| Factor | OR | 95% CI |
|----------------------|------|-------------|
| Septic shock | 61.5 | 5.63-672.17 |
| Vancomycin treatment | 14.5 | 1.43-145.64 |
| Distress | 8.3 | 1.47-46.08 |

Чего не хватает ванкомицину

- Медленный баактерицидный 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 $AUMIC/MIC > 400$ что труднодостижимо при целевой концентрации в крови -15-20 мг\л
- Повышение риска нефротоксичности ассоциирует с длительностью применения

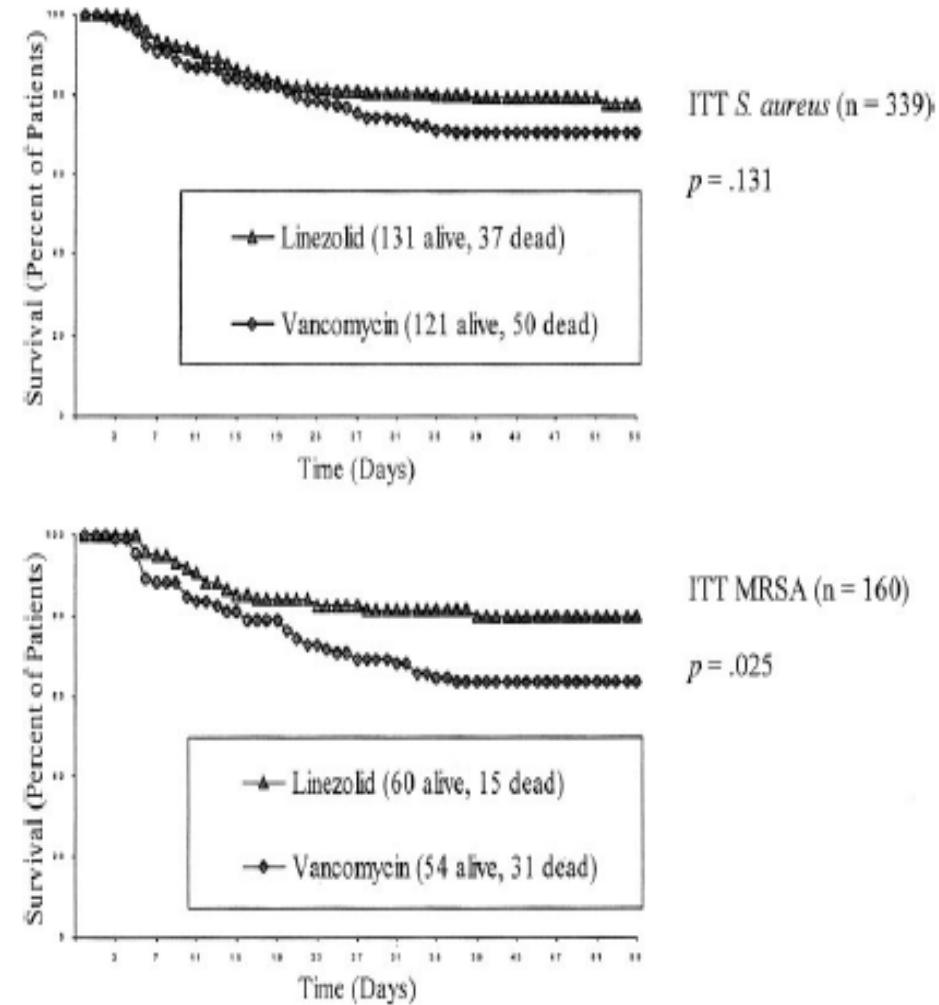
Линезолид

Linezolid vs Vancomycin*

Analysis of Two Double-Blind Studies of Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia

Richard G. Wunderink, MD, FCCP; Jordi Rello, MD, PhD;
Sue K. Cammarata, MD, FCCP; Rodney V. Croos-Dabrera, PhD; and
Marin H. Kollef, MD, FCCP

CHEST / 124 / 5 / NOVEMBER, 2003

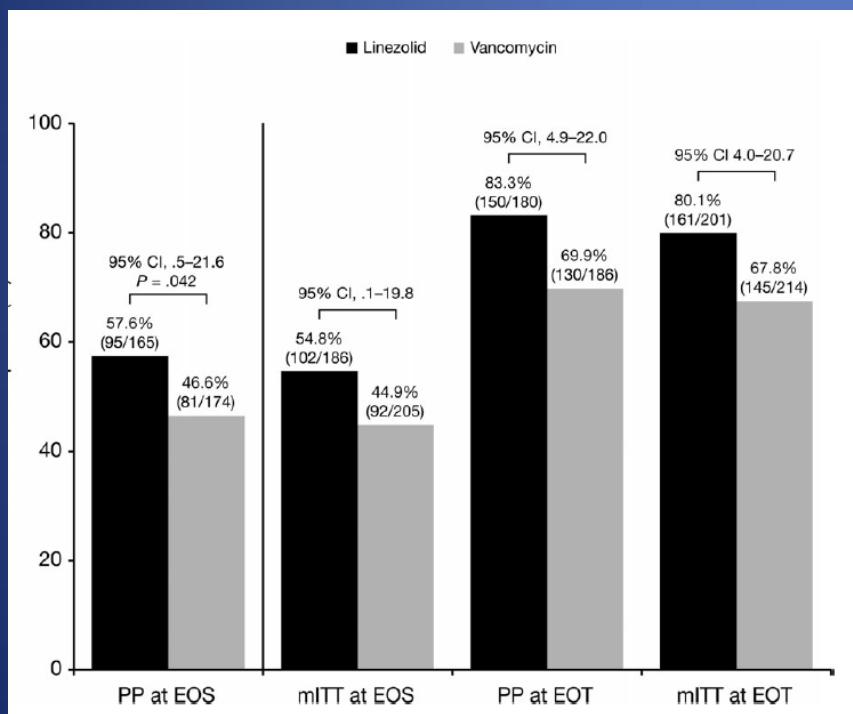


Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study

Richard G. Wunderink,¹ Michael S. Niederman,² Marin H. Kollef,³ Andrew F. Shorr,⁴ Mark J. Kunkel,⁵ Alice Baruch,^{5,a} William T. McGee,⁶ Arlene Reisman,⁵ and Jean Chastre⁷

Clinical Infectious Diseases 2012;54(5):621–9

Клиническая эффективность EOS(7-30 дней после EOT-4-14дней)



МПК ванкомицина и клиническая эффективность линезолида

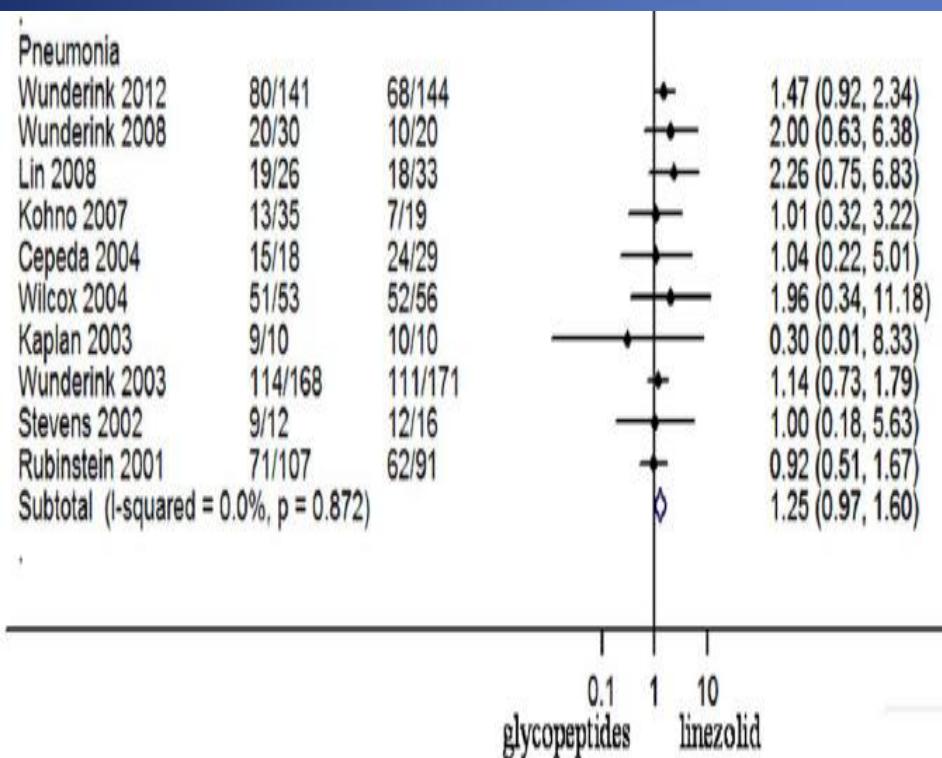
| Subgroup | Linezolid Arm, No. (%) | Vancomycin Arm, No. (%) | 95% CI for Difference ^a |
|-------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| <i>Vancomycin</i> | | | |
| MIC | | | |
| <1 µg/mL | 10/16 (62.5) | 7/14 (50.0) | -22.8 to 47.8 |
| 1 µg/mL | 77/122 (61.5) | 64/134 (47.8) | 1.6 to 25.8 |
| ≥2 µg/mL | 3/8 (37.5) | 7/13 (53.8) | -59.5 to 26.8 |

The Efficacy and Safety of Linezolid and Glycopeptides in the Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections

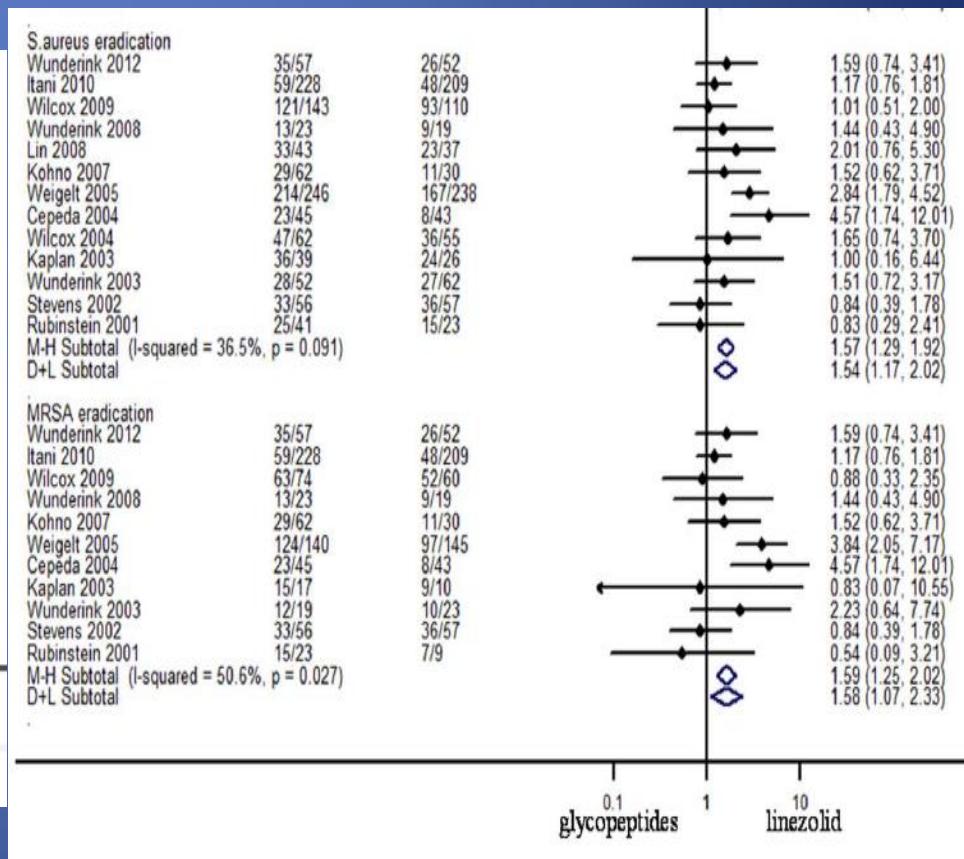
Jinjian Fu^{1,2,3*}, Xiaohua Ye^{1,2*}, Cha Chen⁴, Sidong Chen^{2*}

March 2013 | Volume 8 | Issue 3 | e58240

Клиническая эффективность при пневмонии



Микробиологическая эрадикация возбудителя

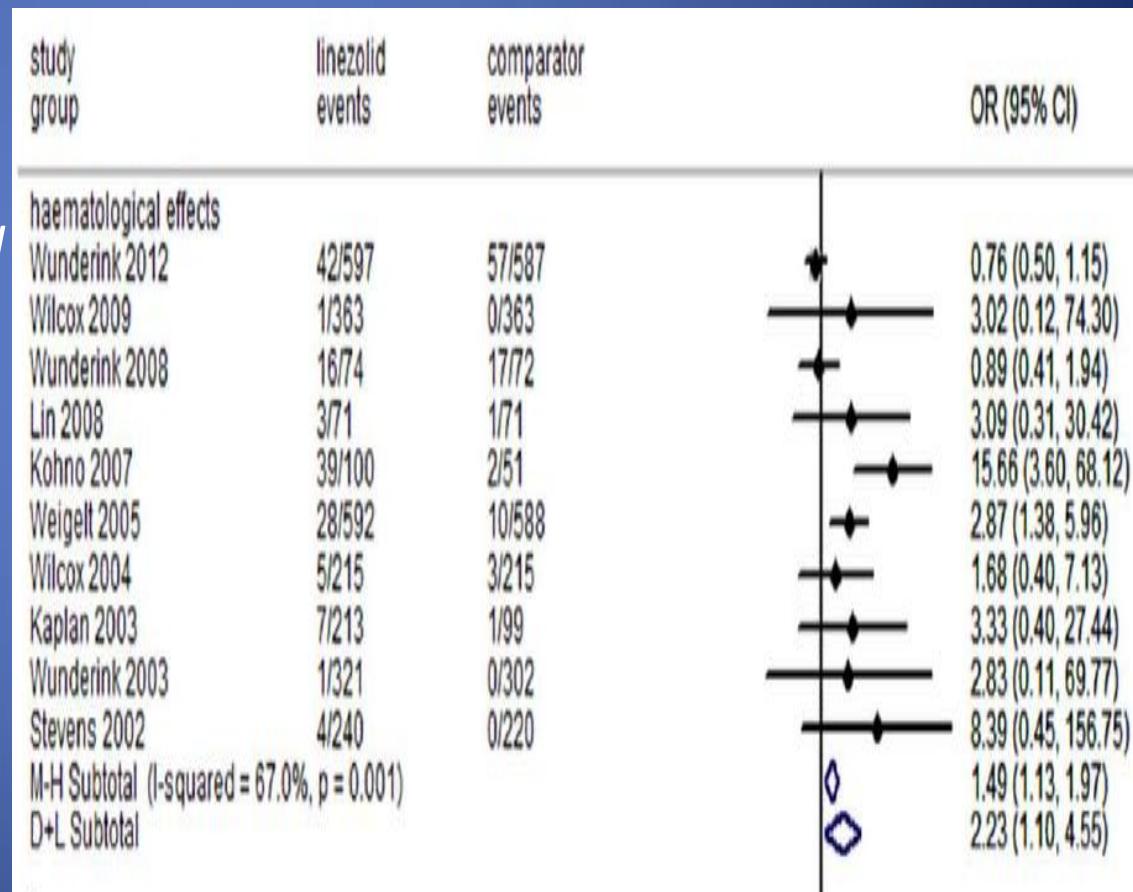


The Efficacy and Safety of Linezolid and Glycopeptides in the Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections

Jinjian Fu^{1,2,3*}, Xiaohua Ye^{1,2,3}, Cha Chen⁴, Sidong Chen^{2*}

March 2013 | Volume 8 | Issue 3 | e58240

При длительном применении линезолида (более 10-14 дней) возможна лейкопения, анемия, тромбоцитопения



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 и Даптомицину

ТИГЕЦИКЛИН

Не рекомендован FDA
для терапии
госпитальной
пневмонии

US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication.
Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other
antibiotics used to treat similar infections. 2010. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>. Accessed 7 November
2012.

ТИГЕЦИКЛИН

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 2011, p. 1162-1172
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.01402-10
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 3

Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness and Safety of Tigecycline for Treatment of Infectious Disease[†]

Yun Cai,¹ Rui Wang,^{1*} Beibei Liang,¹ Nan Bai,¹ and Youning Liu²

Тигециклин может быть
рекомендован с осторожностью
для лечения в варианте
монотерапии Внебольничной
пневмонии, ИАИ, ИКМТ

ДАПТОМИЦИН

Инактивация препарата
сурфактантом в лёгких

Повышение МПК к
ванкомицину > 2мкг\мл
ассоциирует с повышением
МПК к даптомицину

C. Schriever et al.

Am J Health Syst Pharm 2005;62:1145

P.Moise et al. Lancet ID 2009;9:617

Цефтаролин

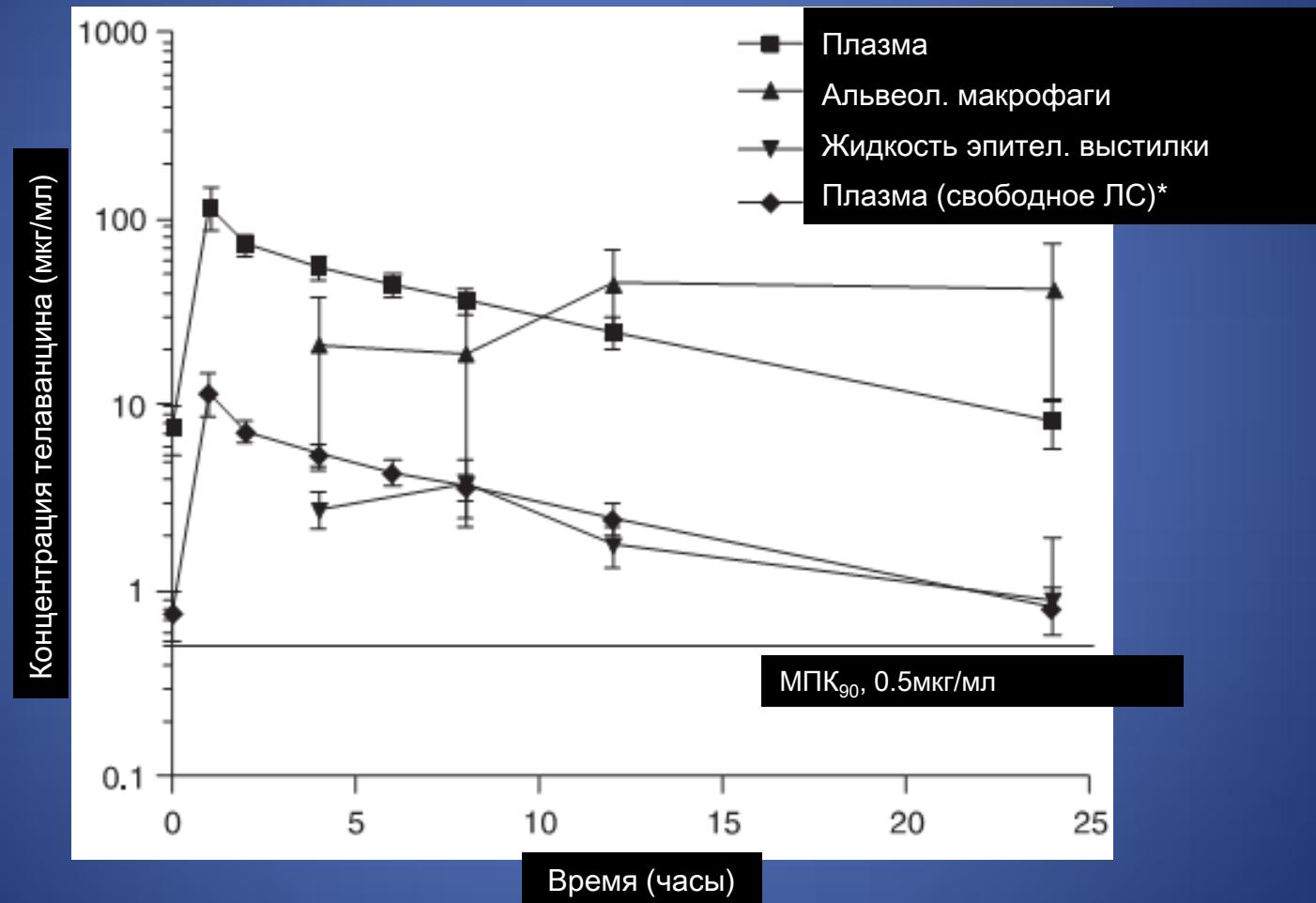
Клинические рекомендации

Ограничные данные.
Рекомендован для терапии
внебольничной пневмонии
и инфекции кожи и мягких
тканей

Активность в отношении грамм(+) бактерий

| Organism (no. of isolates tested) | Ceftaroline ^a | Vancomycin |
|--------------------------------------|--------------------------|------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | |
| MSSA (348) | 0.25 | 1 |
| MRSA (92) | 1 | 1 |
| VISA (20) | 1 | 8 |
| VRSA (10) | 0.5 | >64 |
| Coagulase-negative staphylococci | | |
| Methicillin susceptible (201) | 0.12 | 2 |
| Methicillin resistant (299) | 0.5 | 2 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | | |
| Vancomycin susceptible (157) | 4 | 2 |
| Vancomycin resistant (25) | 4 | >16 |
| <i>Enterococcus faecium</i> (157) | >16 | >16 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | | |
| Erythromycin susceptible (91) | <.008 | 0.5 |
| Erythromycin resistant (10) | <.015 | 0.5 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (59) | 0.015 | 0.5 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | | |
| Penicillin sensitive (202) | 0.015 | 0.5 |
| Penicillin intermediate (103) | 0.06 | 0.5 |
| Penicillin resistant (296) | 0.12 | 0.5 |

Телаванцин хорошо проникает в жидкость эпителиальной выстилки и альвеолярные макрофаги

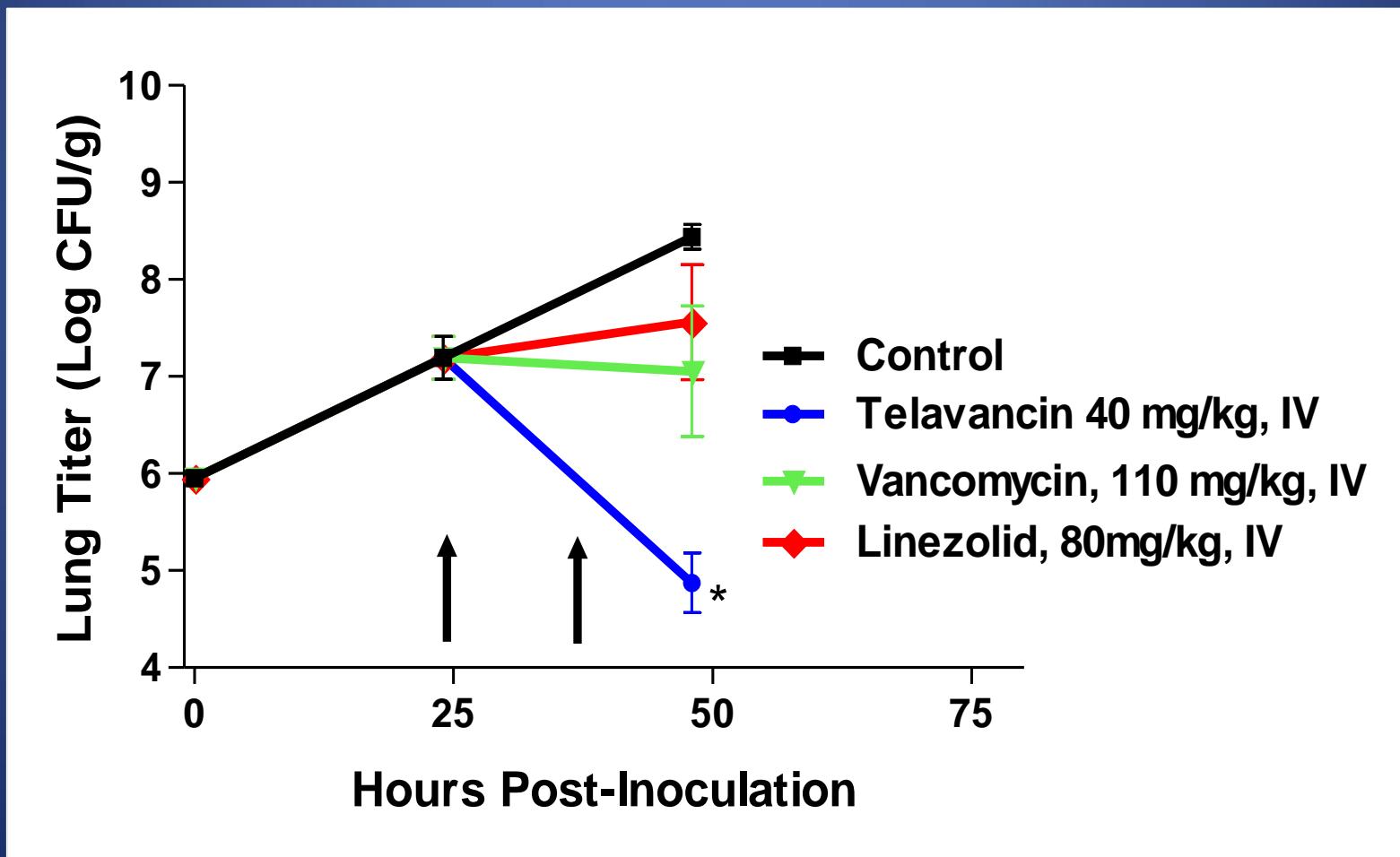


Mark H. Gotfried et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Jan. 2008, p. 92–97, Vol. 52, No. 1

Сравнительная активность в модели пневмонии, вызванной MRSA. Бактерицидность

N. Reys et al. AAC 2005;49:4344

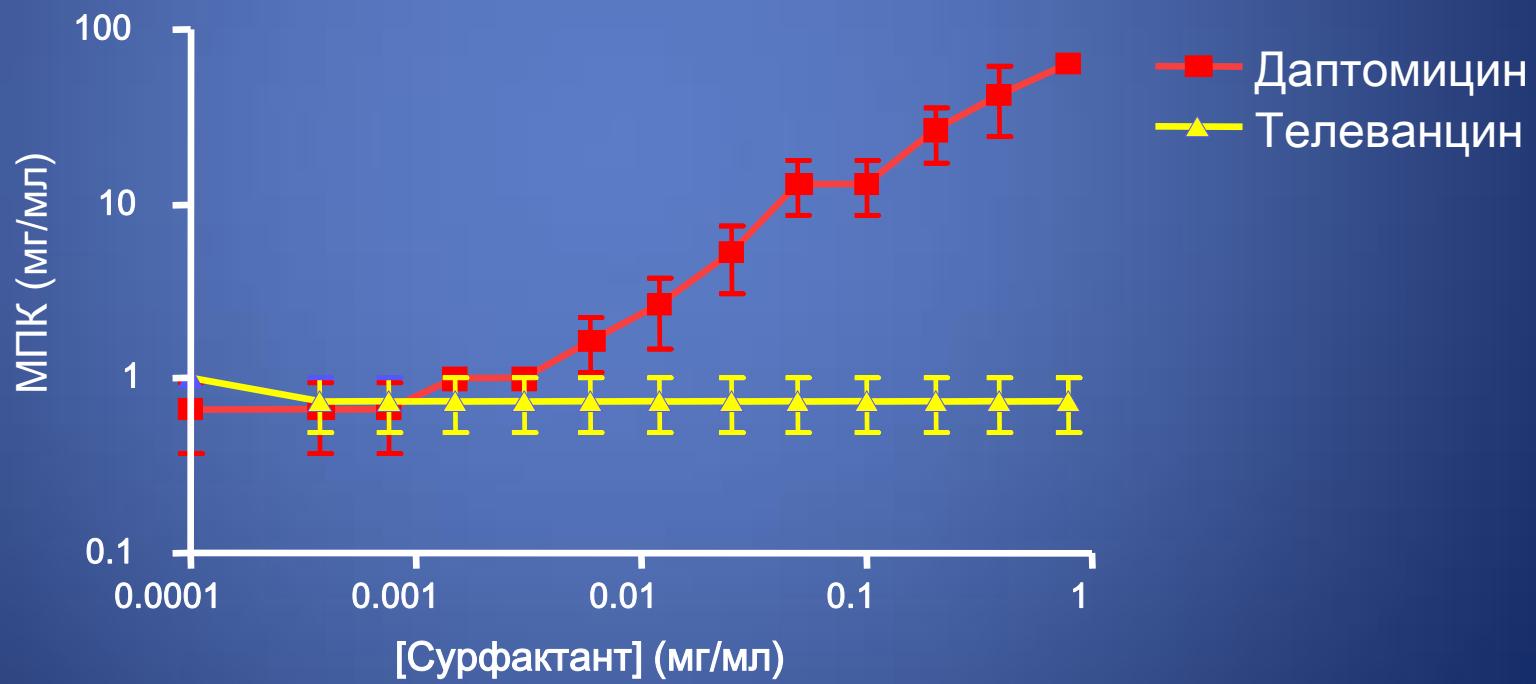
S. aureus ATCC 33591 (MRSA)



Telavancin: *in vitro* activity against staphylococci in a biofilm model

Телаванцин демонстрировал большую активность в отношении MRSA в модели биоплёнки, чем ванкомицин, тейкопланин и линезолид

Телаванцин: сохранение активности против MRSA в присутствии сурфактанта



Telavancin versus Vancomycin for Hospital-Acquired Pneumonia due to Gram-positive Pathogens

Ethan Rubinstein,¹ Tahaniyat Lalani,^{2,3} G. Ralph Corey,^{2,3} Zeina A. Kanafani,¹¹ Esteban C. Nannini,¹² Marcelo G. Rocha,¹⁵

Clinical Infectious Diseases 2011;52(1):31–40

| Категория пациентов | Телаванцин | Ванкомицин |
|---|-----------------|-----------------|
| Клиническая излеченность | 82,4% (257\312) | 80,7%(276\342) |
| Микробиологическая эрадикация возбудителя | 79,0% (192\243) | 76,8% (182\237) |

Telavancin versus Vancomycin for Hospital-Acquired Pneumonia due to Gram-positive Pathogens

Ethan Rubinstein,¹ Tahaniyat Lalani,^{2,3} G. Ralph Corey,^{2,3} Zeina A. Kanafani,¹¹ Esteban C. Nannini,¹² Marcelo G. Rocha,¹⁵

Clinical Infectious Diseases 2011;52(1):31–40

Значение
МПК ванкомицина
не влияло на
клиническую
эффективность в
лечении MRSA
госпитальной
пневмонии

Table 5. Cure Rates at Follow-up/Test-of-Cure Visit by Baseline Pathogen for the Pooled Microbiologically Evaluable Population

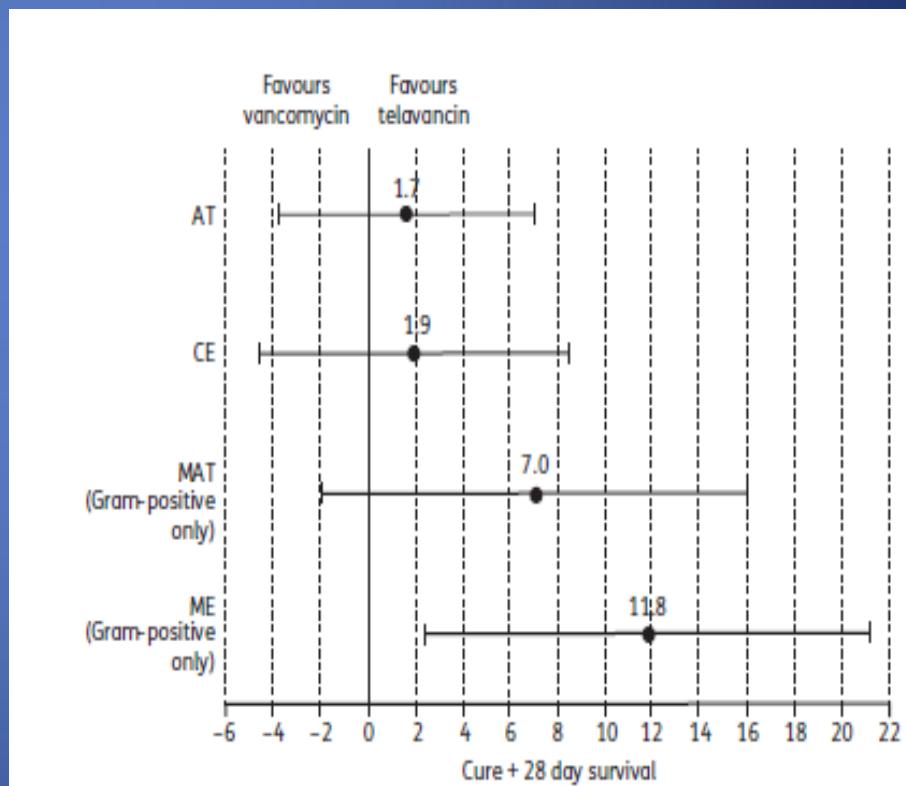
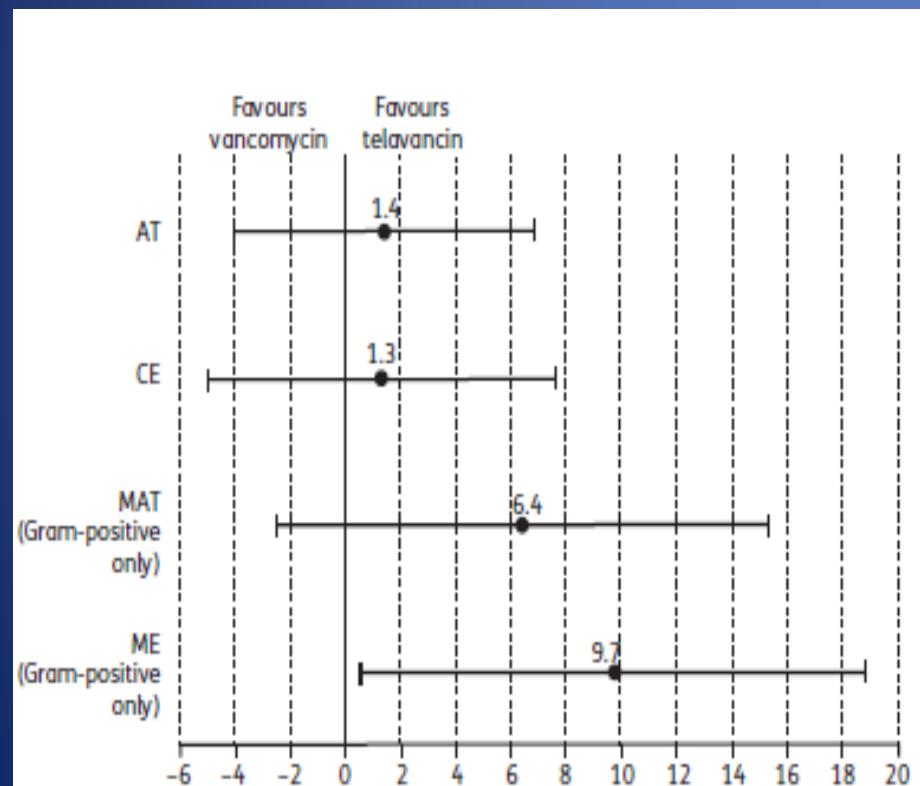
| Infection type | Telavancin, % (proportion) of patients | Vancomycin, ^a % (proportion) of patients | Treatment difference,% of patients (95% CI) |
|---|---|--|--|
| All <i>Staphylococcus aureus</i> ^b | 78.1 (171/219) | 75.2 (161/214) | 3.0 (-5.0 to 11.0) |
| All MRSA ^c | 74.8 (104/139) | 74.7 (115/154) | 0.4 (-9.5 to 10.4) |
| Monomicrobial <i>S. aureus</i> | 84.2 (123/146) | 74.3 (113/152) | 9.9 (0.7 to 19.1) |
| Vancomycin MIC $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ ^d | 89.2 (33/37) | 78.6 (22/28) | 10.1 (-9.0 to 28.8) |
| Vancomycin MIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ^e | 87.1 (74/85) | 74.3 (78/105) | 12.5 (0.5 to 23.0) ^f |
| MRSA | 81.8 (72/88) | 74.1 (86/116) | 7.9 (-3.5 to 19.3) |
| MSSA | 87.9 (51/58) | 75.0 (27/36) | 12.2 (-4.2 to 28.8) |

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%**

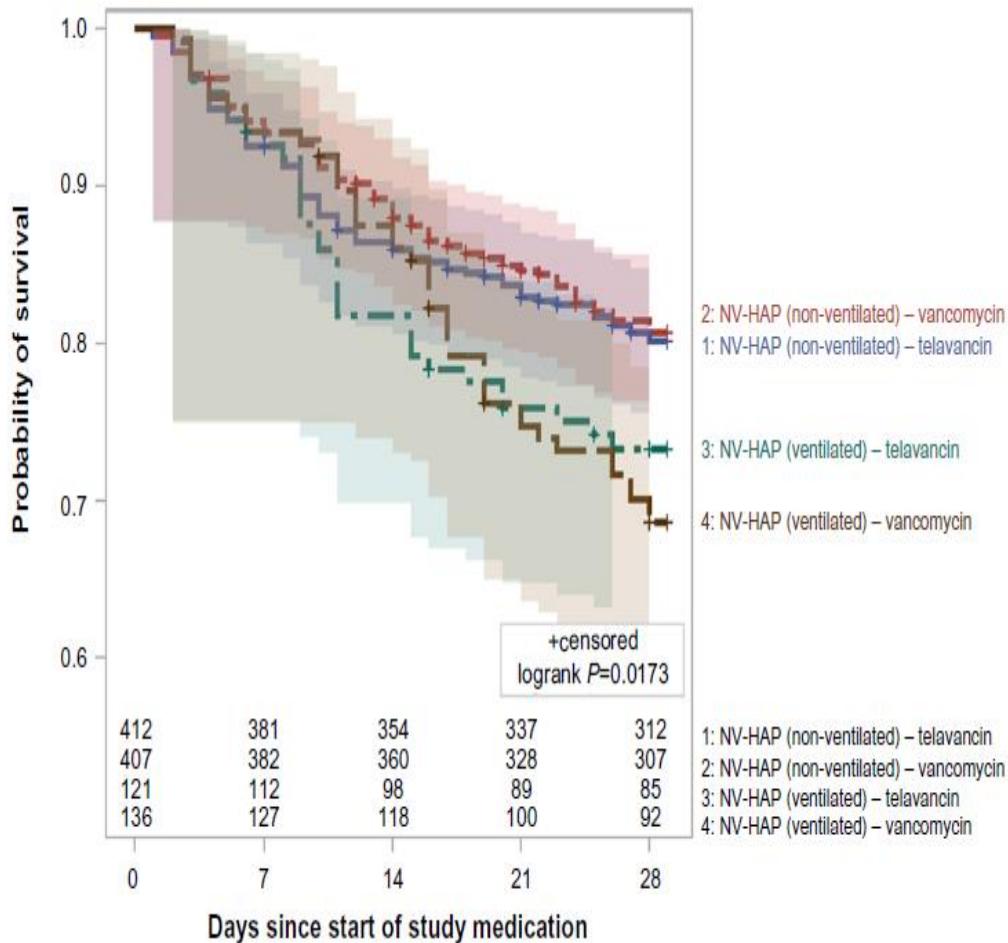


Характеристика тяжести больных включённых в исследование

| Характеристика | Телаванцин, n=625 | Ванкомицин, n=641 |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| ≥ 65 лет, % | 49,9 | 49,1 |
| ≥ 75 лет, % | 27,5 | 27,5 |
| APACHE-II>20 баллов, % | 17,1 | 21,4 |
| Мультилобарное поражение, % | 63,0 | 60,2 |
| ИВЛ, % | 44,2 | 44,3 |
| ШОК, % | 4,3 | 9,0 |

Clinical utility of telavancin for treatment of hospital-acquired pneumonia: focus on non-ventilator-associated pneumonia

This article was published in the following Dove Press journal:
Infection and Drug Resistance
20 May 2014



Telavancin in the treatment of invasive Gram-positive infections

У пациентов с мономикробной бактериемией, связанной с *S.aureus*(MRSA- 72,6%)

Клиническое излечение:

Телаванцин – 60%;

Ванкомицин – 33%

Y. Keynan and E.Rubinstein 2012;4:25-29

Варианты клинического выбора терапии нозокомиальной пневмонии

При наличии высокой распространённости *S.aureus* в отделении, факторов риска MRSA – пневмонии или тяжести инфекции в варианте сепсиса с ПОН\шока в стартовую схему АБТ должен быть включён препарат с анти – MRSA активностью.

Варианты выбора

ВАНКОМИЦИН

ЛИНЕЗОЛИД

ТЕЛАВАНЦИН

Пневмония, осложнённая сепсисом с ПОН

ПОН с коагулопатией потребления → Телаванцин

ПОН с острой почечной дисфункцией → Линезолид

Пневмония + MRSA бактериемия → Ванкомицин
или Телаванцин

MSSA

При назначении
Ванкомицина в стартовой
схеме переход на цефазолин
2,0 x 3 раза.

Частота НЛЯ 3% vs 30%
(оксациллин)



Comparison of Cefazolin versus Oxacillin for Treatment of Complicated Bacteremia Caused by Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*

Julius Li,^{a,b,c*} Kelly L. Echevarria,^{a,b,c,d} Darrel W. Hughes,^{b,c,o} Jose A. Cadena,^{a,d} Jason E. Bowling,^d James S. Lewis II^{b,c,d,o}

September 2014 Volume 58 Number 9

Подтвержденная MRSA-пневмония с определением МПК к ванкомицину

≤ 1 мкг\мл

> 1 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