

МЕХАНИЗМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

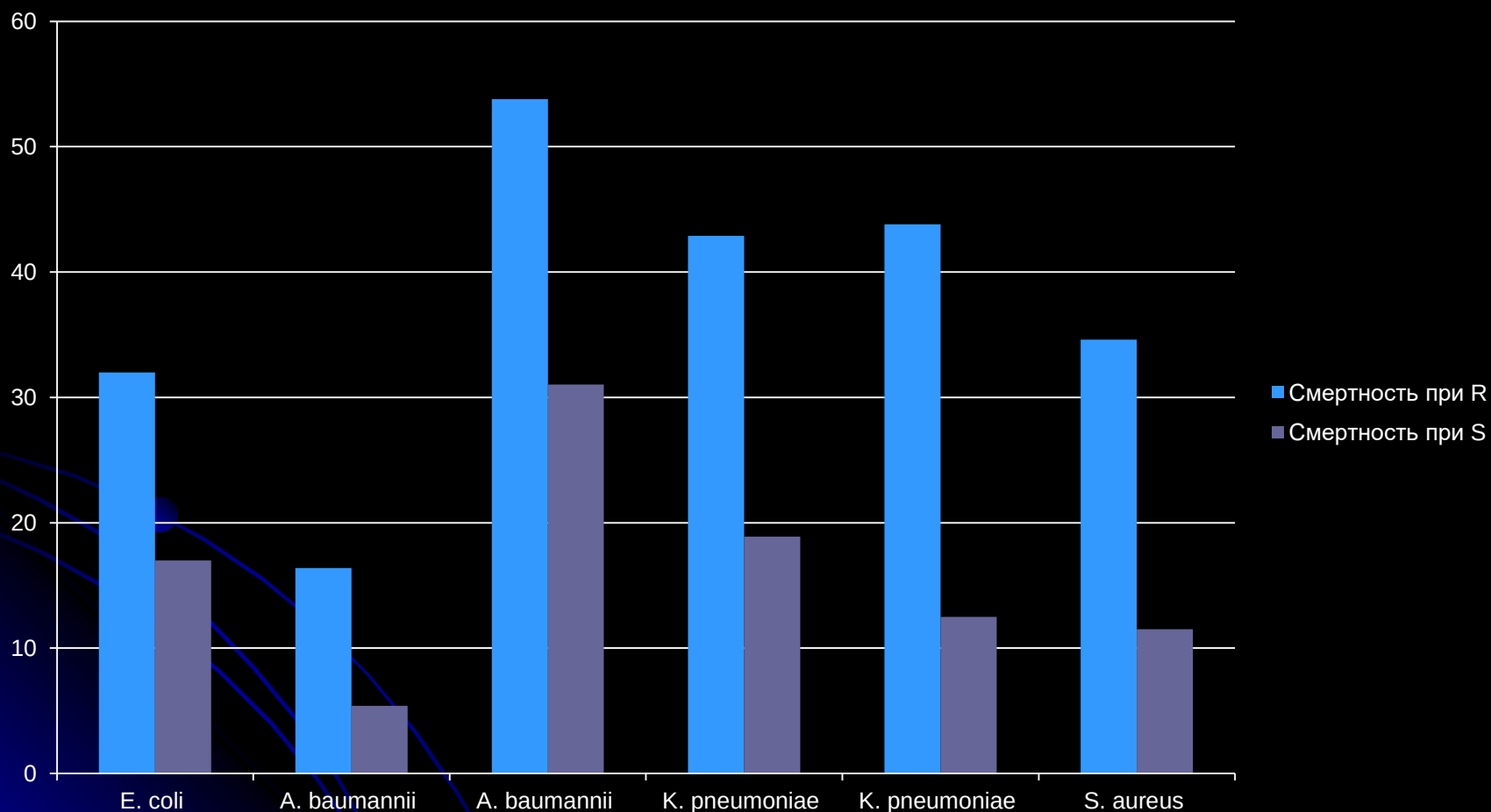
К.м.н. Руина О.В.,
д.м.н. Строганов А.Б.,
ПИМУ
2019 г.

История жизни на Земле

2 млрд лет - прокариоты
 500 млн лет – развитие живых организмов
 490 млн лет – позвоночные
 440 млн лет – кораллы, трилобиты
 200 млн лет – млекопитающие
 2 млн лет – человек
 100 лет - антибиотики

Эра	Период	Эпоха	Границы периодов (млн. лет назад)
КАЙНОЗОЙСКАЯ	Четвертичный	Голоцен	1–0
		Плейстоцен	
	Неоген	Плиоцен	25–1
		Миоцен	
	Палеоген	Олигоцен	70–25
		Эоцен Палеоцен	
МЕЗОЗОЙСКАЯ	Меловой	Верхняя Нижняя	140–70
	Юрский		185–140
	Триасовый		225–185
ПАЛЕОЗОЙСКАЯ	Пермский		270–225
	Карбоновый (каменноугольный)		320–270
	Девонский		400–320
	Силурийский		420–400
	Ордовикский		480–420
	Кембрийский		570–480
ДОКЕМБРИЙ/ПРОТЕРОЗОЙСКАЯ АРХЕЙСКАЯ	Общепризнанного деления на периоды нет		1 900–570
			3 500–1 900
ФОРМИРОВАНИЕ ЗЕМЛИ И ЗЕМНОЙ КОРЫ			7 000–3 500

Смертность от инфекций, вызванных полирезистентными штаммами



ReAct Facts. <http://www.reactgroup.org> May 2012. Accessed April 24, 2014. 2. EMA press release. <http://www.ema.europa.eu> July 11, 2013. Accessed April 24, 2014. 3. not fully sensitive CRKP, carbapenem-resistant *K. pneumoniae*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*

Стратегия ВОЗ по сдерживанию антибиотикорезистентности

Прогноз – летальность
до 2,4 млн чел к 2050 г

Стратегия предупреждения
Антибиотикорезистентности –
в 2017 г

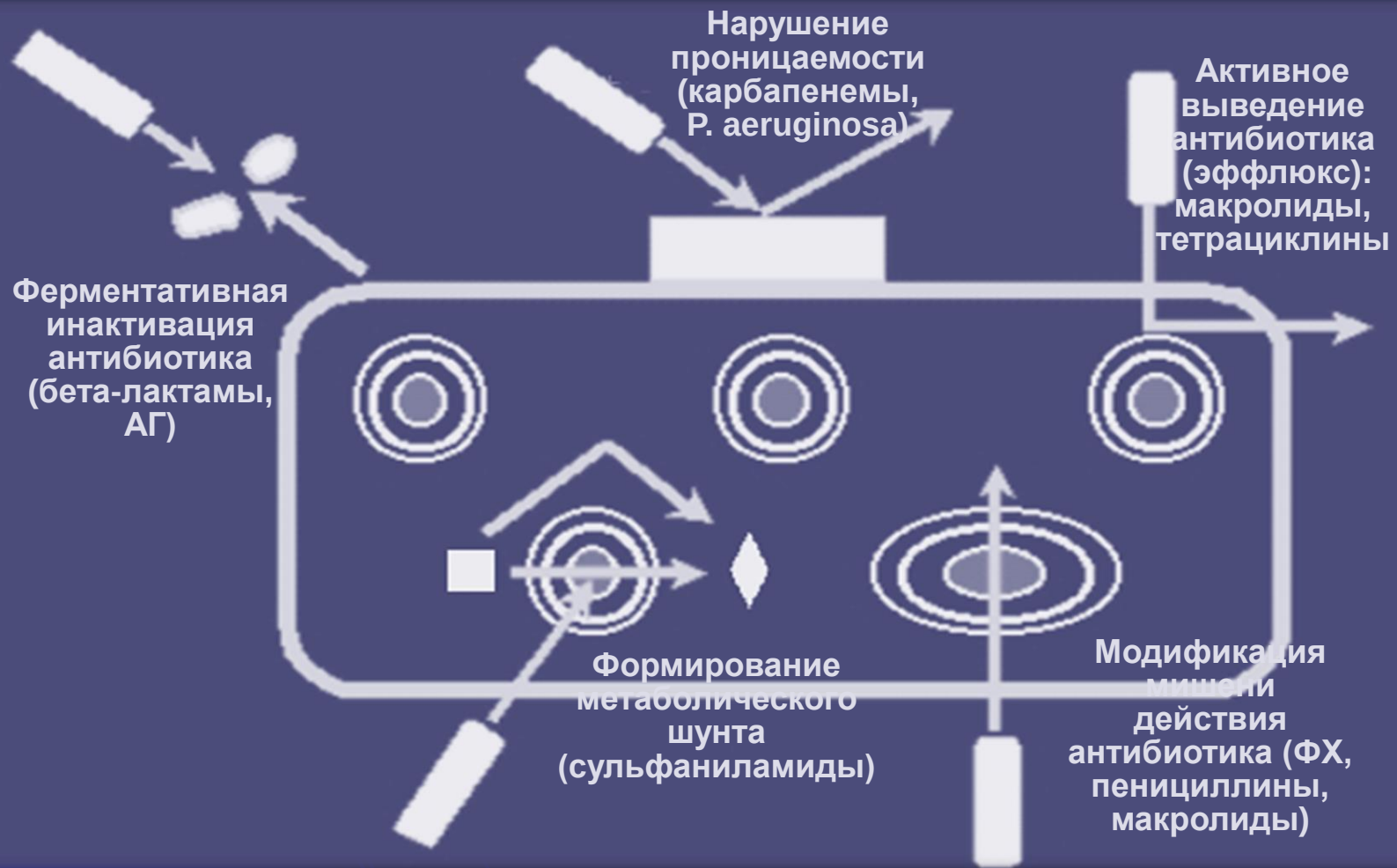
К 2020 г – 20% врачей
должны быть обучены
всем тонкостям антибиотикотерапии

К 2030 г – ВСЕ врачи
должны знать принципы
антибиотикотерапии в совершенстве

Специальность «клинический
микробиолог»



Механизмы резистентности бактерий к антибактериальным препаратам



Механизмы резистентности к β -лактамным антибиотикам



Клиническая интерпретация резистентности к оксациллину

Результат бактериологического исследования

Микроорганизм: *Staphylococcus aureus*

Оксациллин	R
------------	---

Цефазолин	R
-----------	---

Цефтриаксон	R
-------------	---

Имипенем	S
----------	---

Гентамицин	R
------------	---

Линкомицин	S
------------	---

Ванкомицин	S
------------	---

Новые β -лактамазы появлялись в ответ на появление новых классов β -лактамных антибиотиков

Пенициллины
ЦС I-II пок

ЦС III поколения

Карбапенемы

β -лактамазы

БЛРС и AmpC β -
лактамазы

Карбапенемазы

1970 ►

1980 ►

2000 ►

Косвенные признаки БЛРС – резистентность хотя бы к ОДНОМУ из цефалоспоринов!

Микроорганизм: *Klebsiella pneumoniae*

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

Проблемные штаммы резистентных бактерий

Мультирезистентные штаммы (MDR) - нечувствительность как минимум к одному препарату трех и более классов антибиотиков

Чрезвычайно-резистентные штаммы (XDR) - нечувствительность как минимум к одному препарату во всех классах антибиотиков, кроме двух или менее классов

Панрезистентные штаммы (PDR) - нечувствительность ко всем классам антимикробных препаратов

ПРОБЛЕМНЫЕ возбудители



Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

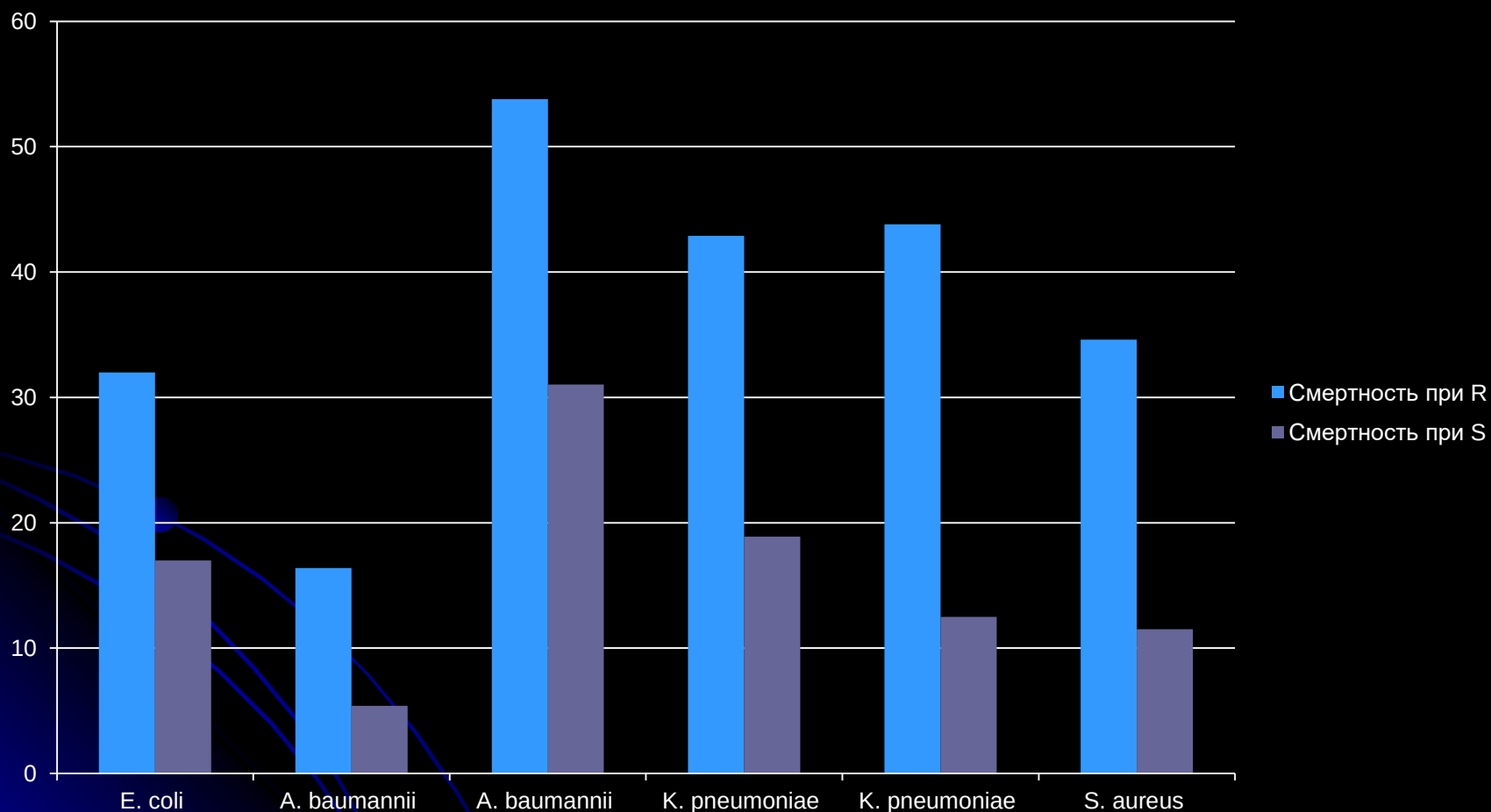
Klebsiella pneumoniae,

Acinetobacter baumanii,

Pseudomonas aeruginosa,

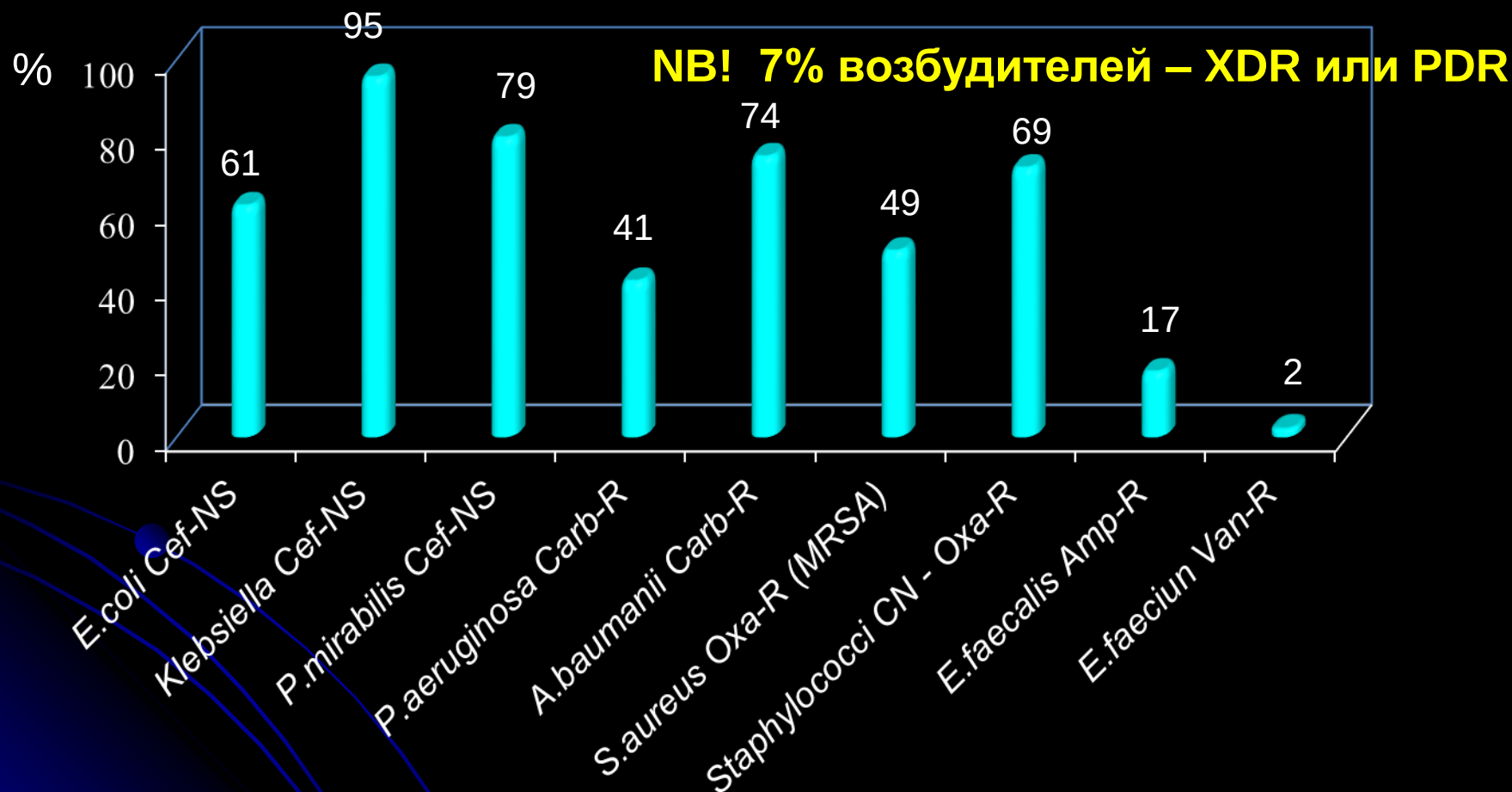
***Enterobacteriaceae*
*ESBL+***

Смертность от инфекций, вызванных полирезистентными штаммами



ReAct Facts. <http://www.reactgroup.org> May 2012. Accessed April 24, 2014. 2. EMA press release. <http://www.ema.europa.eu> July 11, 2013. Accessed April 24, 2014. 3. not fully sensitive CRKP, carbapenem-resistant *K. pneumoniae*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*

ЭРГИНИ: Устойчивость возбудителей НИ к антибиотикам (%)



Пути борьбы с антибиотикорезистентностью

1. Поиск и создание новых химиотерапевтических препаратов
2. Применение комбинаций, которые включают в себя химиотерапевтические средства различных групп, усиливающие действия друг друга
3. «Мозаичность» назначения антибиотиков
4. Соблюдение основных принципов рациональной химиотерапии
5. Оптимизация режима дозирования: максимальные дозы, продленные инфузии в случае выявления резистентных штаммов

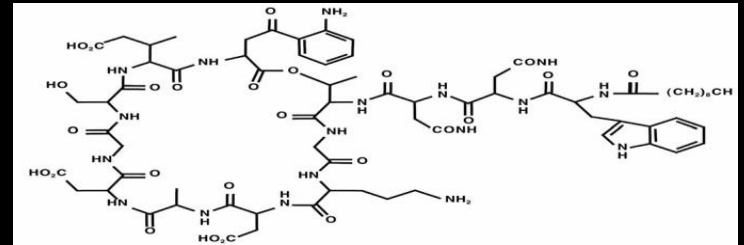
Новые антибиотики нашего века

- Даптомицин – 2003 г (MRSA)
- Тигециклин – 2005 г (Acinetobacter, MDR, CR)
- Дорипенем – 2007 г (Enterobacteriaceae ESBL, P.aeruginosa)
- Телаванцин – 2008 (MRSA)
- Цефтаролин – 2010 (MRSA)
- Тедизолид – 2014 (MRSA, VRE)
- Цефтолозан/тазобактам – 2015 (P.aeruginosa)
- Цефтазидим/авибактам – 2016 (CRE)

А что разрешено в педиатрической практике?..

- Даптомицин – 2003 г (MRSA) – с 1 года
- Тигециклин – 2005 г (Acinetobacter, MDR, CR) – с 8 лет
- ~~Дорипенем~~
- ~~Телаванцин~~
- Цефтаролин – 2010 (MRSA) – с 2 мес
- ~~Тедизолид~~
- ~~Цефтолозан/тазобактам~~
- ~~Цефтазидим/авибактам~~

Даптомицин



Новый класс антибиотиков –липопептид

Активен против Грам(+) бактерий

- Область применения:

осложненные инфекции и КМТ

- стафилококковая бактериемия**

- эндокардит**

Бактерицидный

Не применяется при пневмонии!

Цефтаролин: 22.06.2017 одобрено применение Зинфоро у детей

Препарат Зинфоро® показан для лечения у взрослых, **подростков и детей (не младше 2 месяцев)** следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *S. aureus* (включая метициллин-резистентные штаммы), *St. pyogenes*, *St. agalactiae*, *St. anginosus*, *St. dysgalactiae*, *E.coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* и *M. morganii*;
- внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae* (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией), *S. aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы), *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *K. pneumoniae* и *E. coli*.

Режим дозирования у детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела < 33 кг¹

Возраст и масса тела	Доза	Частота введения	Продолжительность инфузии ³
от 12 до 18 лет, масса тела <33 кг	12 мг/кг ²	каждые 8 часов	5-60 минут
от 2 до 12 лет	12 мг/кг ²	каждые 8 часов	5-60 минут
от 2 месяцев до 2 лет	8 мг/кг	каждые 8 часов	5-60 минут

¹Рекомендации по дозировке относятся к лечению инфекций, вызванных *S.aureus*, для которых МПК цефтаролина составляет ≤ 1 мг/л

²Разовая доза, вводимая каждые 8 часов, не должна превышать 400 мг

Инструкция по медицинскому применению препарата Зинфоро™ ЛП-001912-01041

Тигециклин

**β -лактамазы
(включая БЛРС и
карбапенемазы)**

**Изменения
пенициллинсвязывающих
белков
(изменения участка-мишени)**

Мутации ДНК-гиразы

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

Применение тигацила в детской практике

Предпосылки:

- **Одобрены показания у детей старше 8 лет:**
 - ✓осложненные инфекции кожи и мягких тканей.
 - ✓осложненные интраабдоминальные инфекции.
- **Но:**
 - ✓тигециклин показан к применению в случаях, когда альтернативные антибиотики не подходят.
 - ✓данные применения тигециклина у детей ограничены: 2 фармакокинетическими исследованиями и 1 открытым клиническим исследованием на небольшой группе детей.
 - ✓новых публикаций о клиническом применении тигециклина по одобренным показаниям в настоящий момент нет

Нагрузочная доза у детей не нужна

Дозирование у детей без нагрузочной дозы позволяет достичь аналогичных взрослым ФК/ФД показателей

- Реальная равновесная концентрация в режиме с нагрузочной дозой оказалась ниже расчетной по сравнению с режимом без нее
- Фармакокинетика в режиме с нагрузочной дозой оказалась практически линейной (зависимость между C_{max} , AUC и дозой)
- При обоих режимах введения (с нагрузочной дозой и без) равновесная концентрация достигалась к 3-му дню
- ФД данные с использованием MIC показали, что доза 1,2 мг/кг через 12 ч. приведет к достижению целевого терапевтического уровня до 82% при $AUC(0-24)/MIC$ соотношениях.
- Высокие дозы хуже переносятся детьми: чаще и более выраженные тошнота и рвота

Общие подходы и принципы к терапии проблемных нозокомиальных инфекций

- Любые АБП – в максимальных дозах
- Карабапенемы: продленная инфузия максимальных доз
- Тигециклин
- Комбинации с полимиксином, фосфомицином, карбапенемы в комбинации

Теоретическая база для комбинированного применения карбапенемов

Суицидальное ингибирование активности карбапенемаз

Эртапенем является наименее *in vitro* активным карбапенемом в отношении карбапенемазопродуцирующих штаммов *K.pneumoniae* .

Ими-, меро- или дорипенем являются потенциально более *in vitro* активными карбапенемами в отношении Гр- бактерий



Такая комбинация выглядит перспективной

Полимиксин:

с 1 года, 1,5-2,5 мг/кг в сутки

Спектр активности:
Enterobacteriaceae,
включая ESBL, KPC,
VIM, NDM, MDR, XDR

Ограничения в применении:

Эффективны высокие дозы:

2,5 мг/кг в/в

Недостаточная пенетрация в ткани

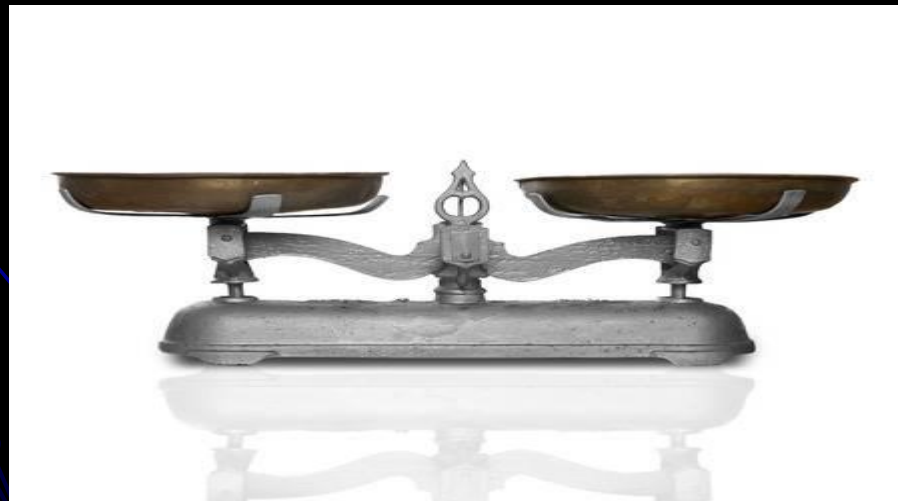
Нефро- и нейротоксичность!

Риск суперинфекции

(грам+, анаэробы, протей, морганелла)

Быстрое развитие резистентности

(в процессе лечения)



Фосфомицин:

с периода новорожденности, 200-400 мг/кг в сутки

Широкий спектр активности
(вкл. Гр+ и Гр-
микроорганизмы)
Бактерицидное действие
Отсутствие перекрестной
резистентности с бета-
лактамами,
аминогликозидами, ФХ
Синергизм

Отсутствие активности
против *Acinetobacter* spp.
Возможность развития
резистентности на фоне
лечения (?)

???

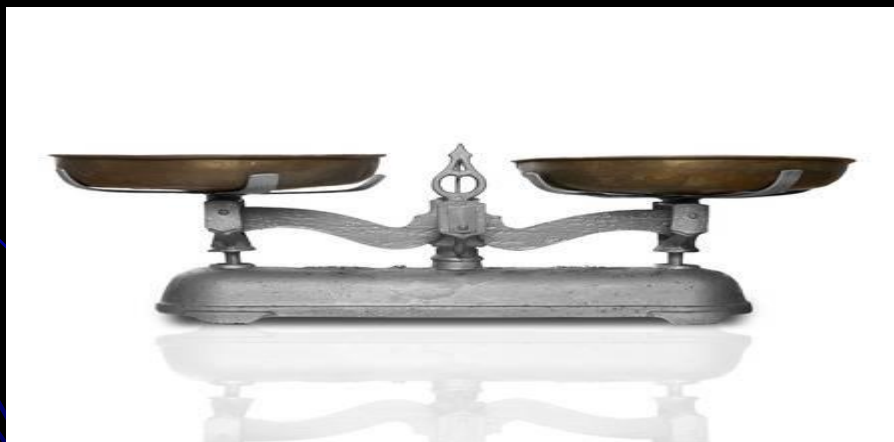


Амикацин:

с периода новорожденности, 7,5 мг/кг 2 р в д, новорожденные – 10 мг/кг, затем 7,5 мг/кг 2 р в д

Широкий спектр
действия на грам (+)
и грам (-)
микроорганизмы

Максимальная доза – 15
мг/кг/сутки, до 10 сут
Нефро-, ототоксическое
действие
Нейротоксическое
действие, особенно у
пациентов с ХПН
Гематотоксическое
действие



Оптимизация показаний

- **НЕТ ПОКАЗАНИЙ !!!**
- Тяжелая и сложная операция
- Дорогая операция, а антибиотик дешевый
- Оправдание перед фондом ОМС
- Оправдание перед родственниками/родителями ребенка
- Опасение судебных разбирательств
- Пятница, вечер...

Этиотропная терапия полирезистентных инфекций: резюме

- Эмпирический старт: карбапенем+ анти-MRSA-АБП (ванкомицин, линезолид)
- При риске резистентности к карбапенемам - альтернативные режимы (комбинации - с эртапенемом, тигециклином, фосфомицином, полимиксином, АГ)
- -цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам – только для взрослых пациентов!

Клинический пример

- Больная З.А.К., 52 лет, госпитализировалась в ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России 5 раза за период с 20.10.17 по 13.03.2018 г.
- Диагноз: первичный билиарный цирроз, класс В-С по Чайлд-Пью, в стадии декомпенсации. Портальная гипертензия. ВРВП. Портосистемное шунтирование от 1998 г. Асцит в анамнезе. Печеночная энцефалопатия. ГЦК, 4 курса ХЭПА.
- **Анамнез жизни и болезни.**
- Цирроз печени диагностирован в 1988 г. Выполнено портосистемное шунтирование, спленэктомия. В 2008 г поставлена в лист ожидания на трансплантацию печени. В октябре 2016 г. - диагностирована ГЦК, курсы ХЭПА доксорубицином и гепасферами.
- Сопутствующие заболевания: бронхиальная астма, лекарственная аллергия, хр.гастрит, хр.холецистит.
- Аппендэктомия (2014), удаление гигромы (2015), эндопротезирование правого коленного сустава (2016).

Клинический пример

- 21.10.17 г – выполнена ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора, послеоперационный период протекал гладко, 03.11.17 г. пациентка выписана домой.
- С 24.11.17 – массивные герпетические высыпания, лихорадка до 38-39 С. ВПГ в ПЦР.
- При госпитализации пациентка обследуется для выявления причин лихорадки.
- В ОАК – лейкоцитоз, воспалительные изменения, СРБ 77 мг/л, ПКТ 23 нг/мл. Терапия – дорипенем, ванкомицин.
- В посеве желчи – *Acinetobacter baumannii*, R к карбапенемам, пенициллинам, амикацину, ФХ, S к тигециклину.
- Назначен тигециклин.
- 12.12.17 - выполнено наружно-внутреннее дренирование желчных протоков.
- С 19.12.17 по 05.02.18 находилась в отделении, повторно выполнялось редренирование желчных протоков, с кратковременным клиническим эффектом.

Клинический пример

- В связи с выявлением холангиогенных абсцессов в печени 05.02.18 выполнена резекция печени в объеме правосторонней портальной гемигепатэктомии, реконструкция желчных протоков.
- Послеоперационная антибиотикотерапия: меропенем, ванкомицин, затем тигециклин.
- 13.04.18 пациентка госпитализирована с ухудшением состояния, ПЦР в желчи выявлены *Acinetobacter*, *R* к ЦС, ка терапия: эртапенем, чер (продленной инфузии) + 05.05.18 пациентка вып
- 07.06.18 выполнена рет время пациентка ДОМА инфекционного процесс

Исследования: лаборатория № 1
телефон справочная служба: 428-81-88, 421-69-89

Пациент: **Зенкова Алёна Константиновна** Страница: **52534308700010**
Женский Возраст: **52 года** Мед. карта №: **282360**
 Местожительства: **Мичуринка кв. 4Б** Врач: _____

Заказчик: **Стационар №1**
 Отделение: **Хирургия №3**

ОМС: _____ Дата поступления образца: **13.04.2018 11:47:12**

Название теста	Результат	Ед. измерения	Референсный интервал
Метод ПЦР			
ПЦР <i>Escherichia coli</i> (качественный)	выявлено, очень много		не выявлено
ПЦР <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp. (качественный)	выявлено, много		не выявлено
ПЦР <i>Proteus</i> spp. (качественный)	не выявлено		не выявлено
ПЦР <i>Serratia</i> spp. (качественный)	не выявлено		не выявлено
ПЦР <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (качественный)	не выявлено		не выявлено
ПЦР <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> (качественный)	выявлено, много		не выявлено
ПЦР <i>Staphylococcus aureus</i> (качественный)	не выявлено		не выявлено
ПЦР <i>Streptococcus</i> spp. (качественный)	выявлено, мало		не выявлено

Общий комментарий:
 Исследуемый материал - желчь. Выявление генов *blaOXA40*. Резистентность *Acinetobacter* spp. к карбапенемам, цефалоспорином и пенициллинам.
 Врач: Иванова Мария Вадимовна

- СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

