

Терапия грампозитивной нозокомиальной пневмонии: варианты клинического выбора

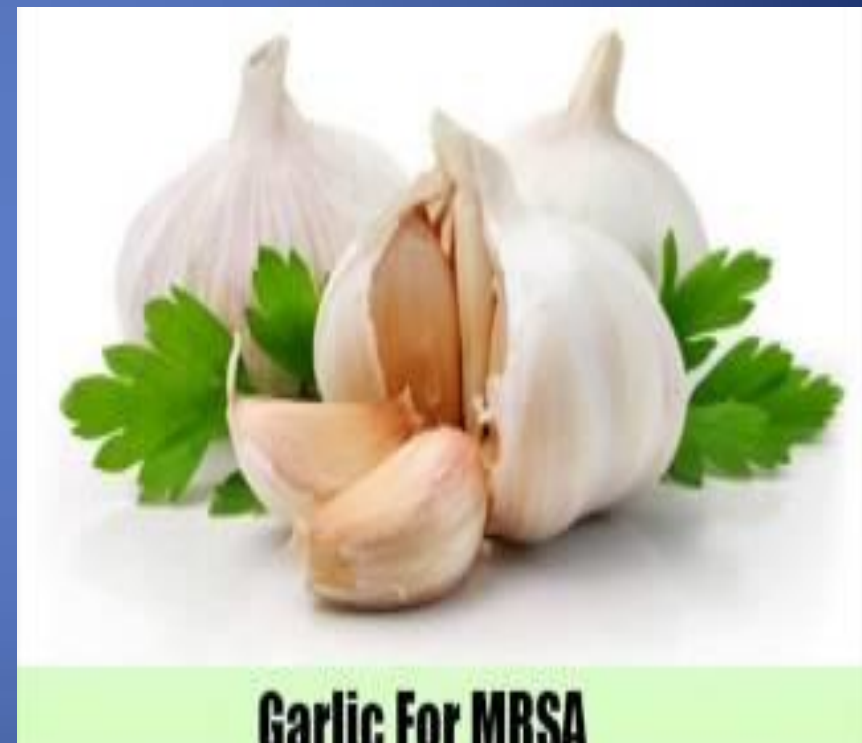
В.А. Руднов

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 Apisarnthanasarak⁵, Eduardo A. Medeiros⁶, Hakan Leblebicioglu⁷, Dale Fisher⁸, Carlos Álvarez-Moreno⁹, Ilham Abu Khader¹⁰, Marisela Del Rocío 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 mean VAP rate	95% CI
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)

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. Dudeck et al. / American Journal of Infection Control 41 (2013) 1148-66***Table 6**
continued

Ventilator-associated PNEU rate*						Percentile				
	Type of location	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 [11]	Before-after	✓	✓	✓	✓	✓		
Youngquist et al [11]	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

- **E**nterococcus faecium
 - **S**taphylococcus aureus
 - **K**lebsiella pneumoniae
 - **A**cinetobacter baumannii
 - **P**seudomonas aeruginosa
 - **E**nterobacter spp.
- **E**nterococcus faecium
 - **S**taphylococcus aureus
 - **C**lostridium difficile
 - **A**cinetobacter baumannii
 - **P**seudomonas aeruginosa
 - **E**nterobacteriaceae

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%

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

США

IVAE – у 3,4% пациентов на ИВЛ

Этиология

S.aureus – 29%

P.aeruginosa – 14,0%

Enterobacter – 7,9%

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 %

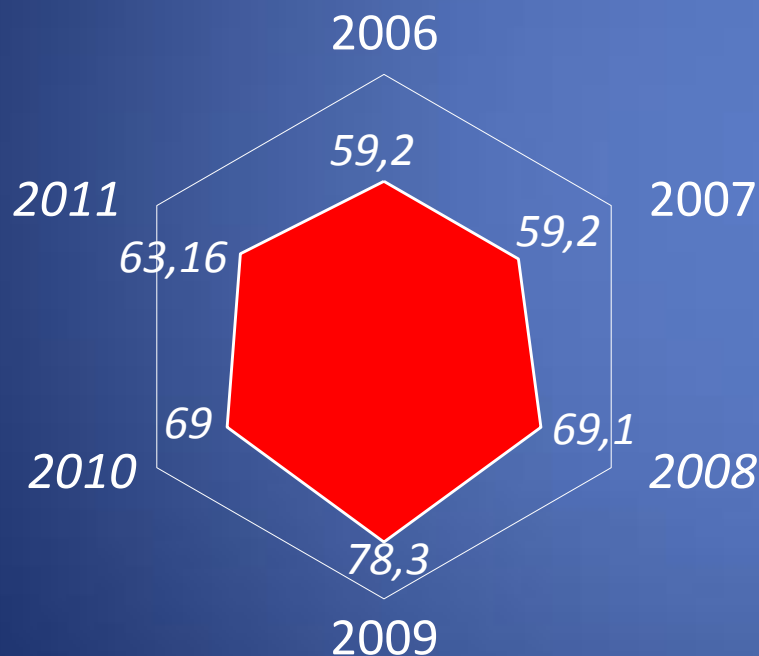
Этиология НП в ОРИТ нейрохирургии России

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.cepacia</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 -

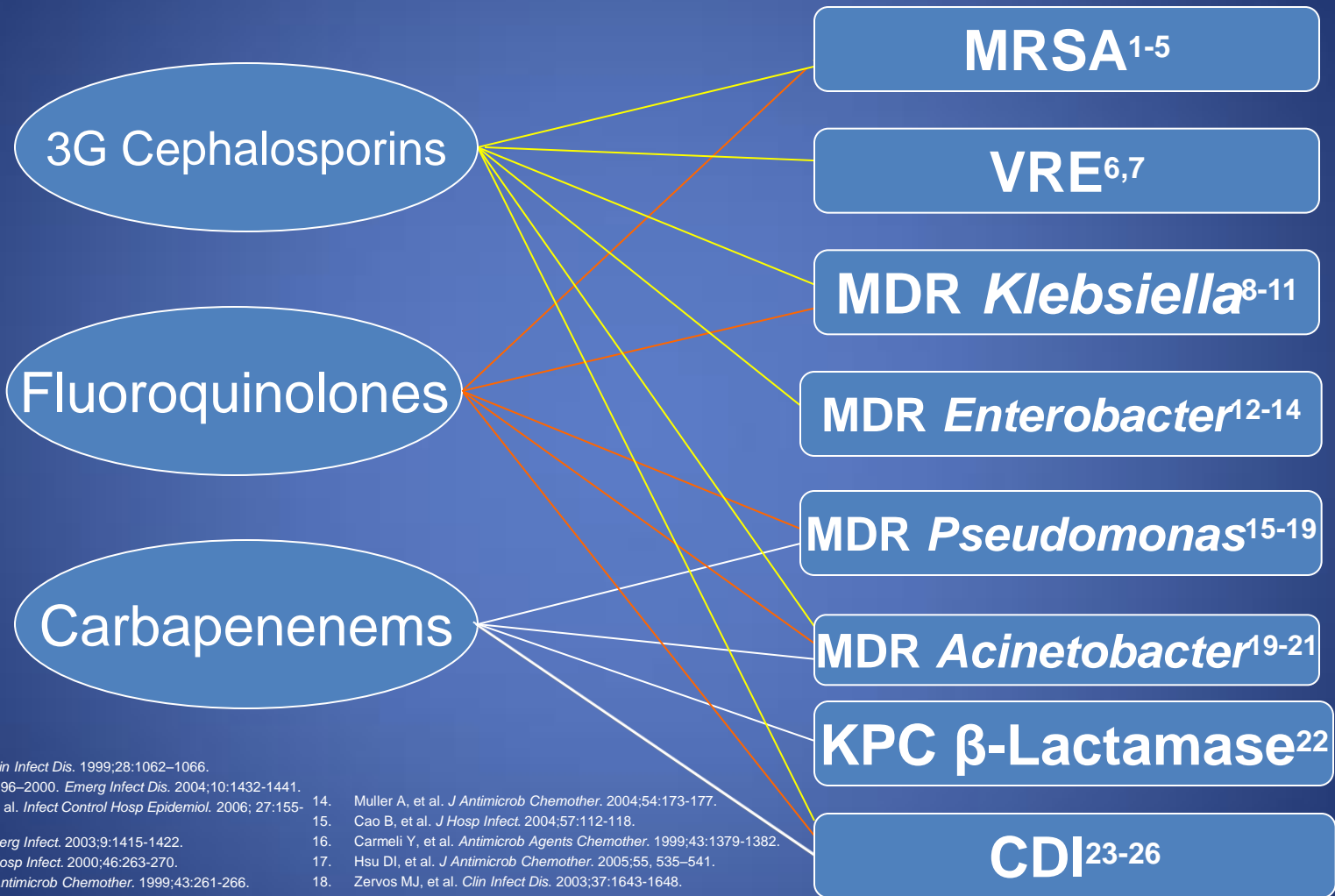
МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл)

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



1. Landman D, et al. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1062–1066.
2. Monnett DL, et al. 1996–2000. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1432-1441.
3. Madaras-Kelly KJ, et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27:155-169.
4. Weber SG, et al. *Emerg Infect.* 2003;9:1415-1422.
5. Dziekan G, et al. *J Hosp Infect.* 2000;46:263-270.
6. Bradley SJ, et al. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43:261-266.
7. Carmeli Y, et al. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:802-807.
8. Colodner R, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:163–167.
9. Rice LB, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:2193-2199.
10. Paterson DL, et al. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206-2212.
11. Yu WL, Jones RN, Hollis RJ, et al. *J Clin Microbiol.* 2002;40:4666-4669.
12. Kang CI, et al. *Clin Infect Dis.* 2004;39:812-818.
13. Kaye KS, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2628-2630.

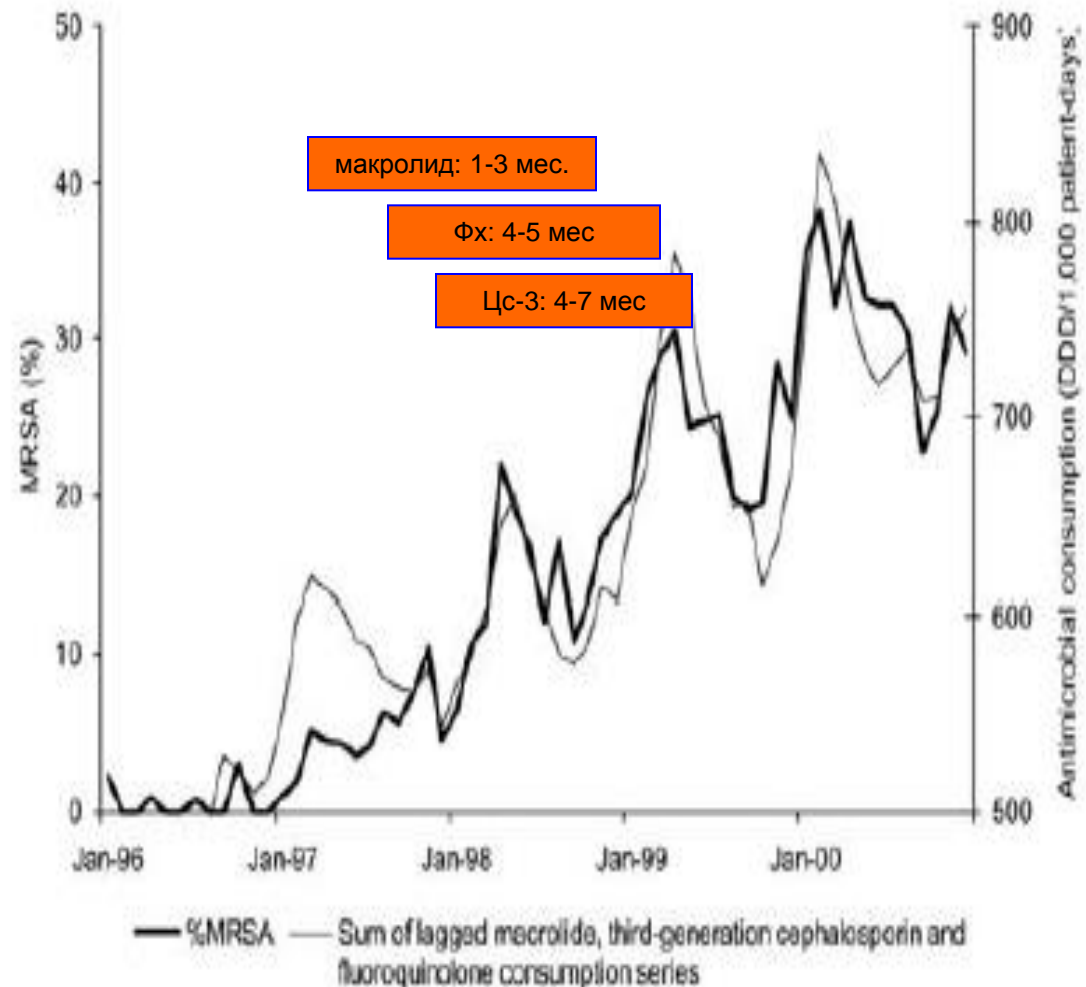
14. Muller A, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:173-177.
15. Cao B, et al. *J Hosp Infect.* 2004;57:112-118.
16. Carmeli Y, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:1379-1382.
17. Hsu DI, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55, 535–541.
18. Zervos MJ, et al. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1643-1648.
19. Lee SO, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:224-228.
20. Landman D, et al. *Arch Intern Med.* 2002;162:1515-1520.
21. Manikal VM, et al. *Clin Infect Dis.* 2000;31:101-106.
22. Hong T, et al. *Clin Infect Dis.* 2005;40:e84-e86.
23. Khan R, et al. *J Hosp Infect.* 2003;54:104-108.
24. Pepin J, et al. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1254-1260.
25. Yip C, et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:572-575
26. 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

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 > 1 мкг/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

C

Ванкомицин не устаревший
препарат для терапии
инфекций связанных с MRSA

J. Mohr et al.

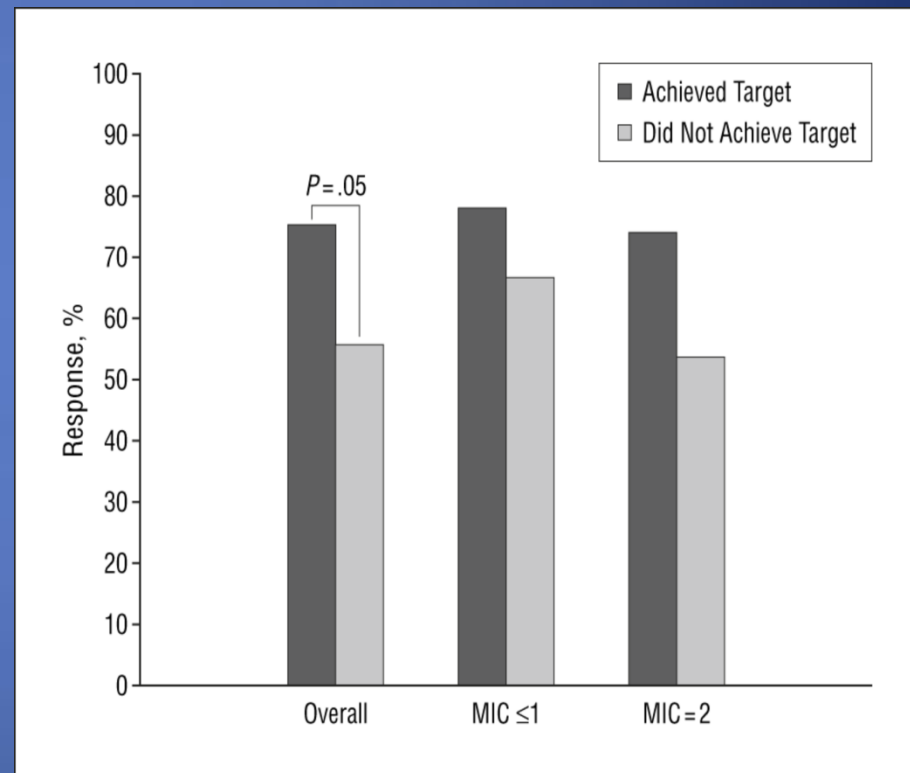
Ванкомицин устаревающий
препарат для терапии
инфекций связанных с MRSA

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

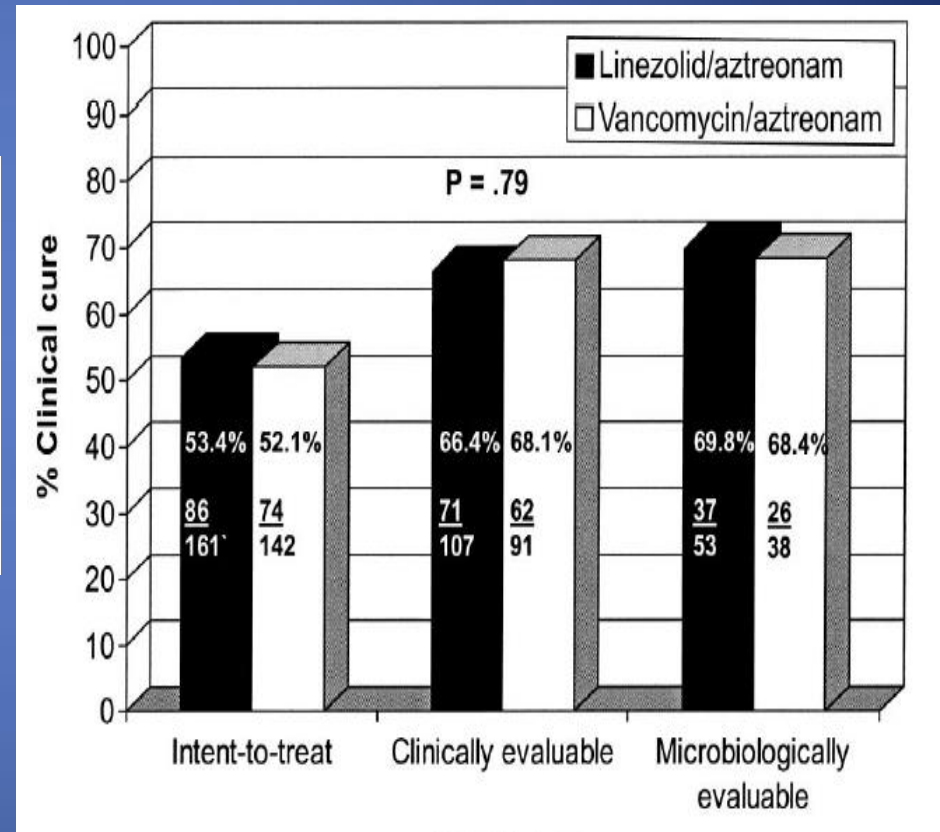
НЛЯ - 14% vs 14%

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 Group²

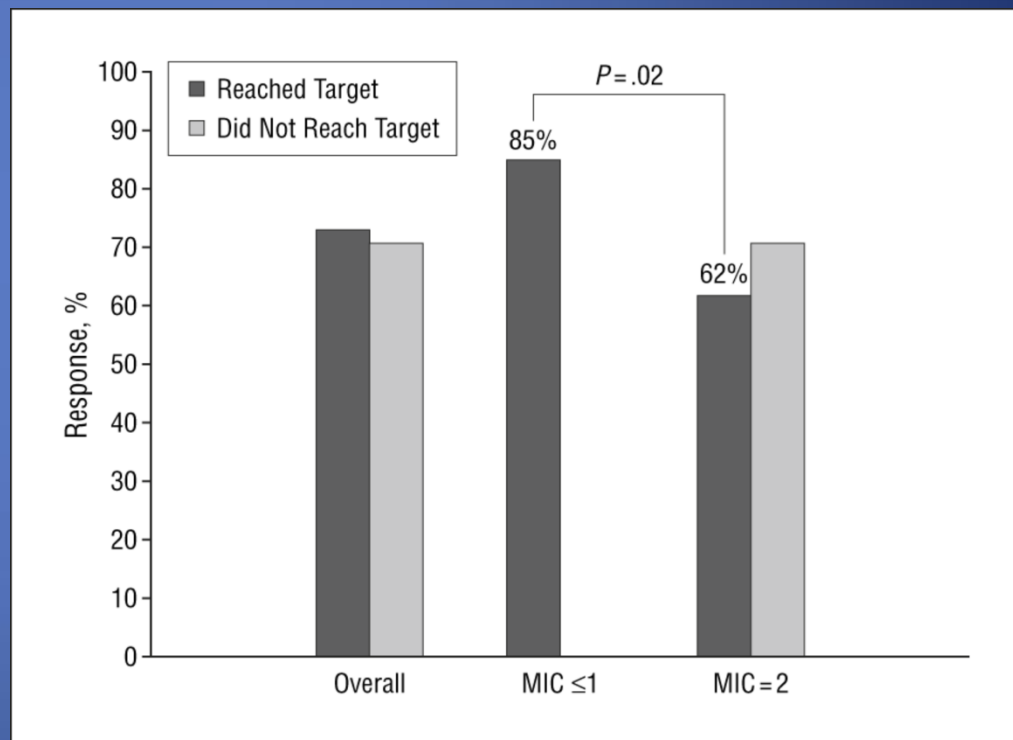
Clinical Infectious Diseases 2001;32:402-12



Ванкомицин устаревающий препарат

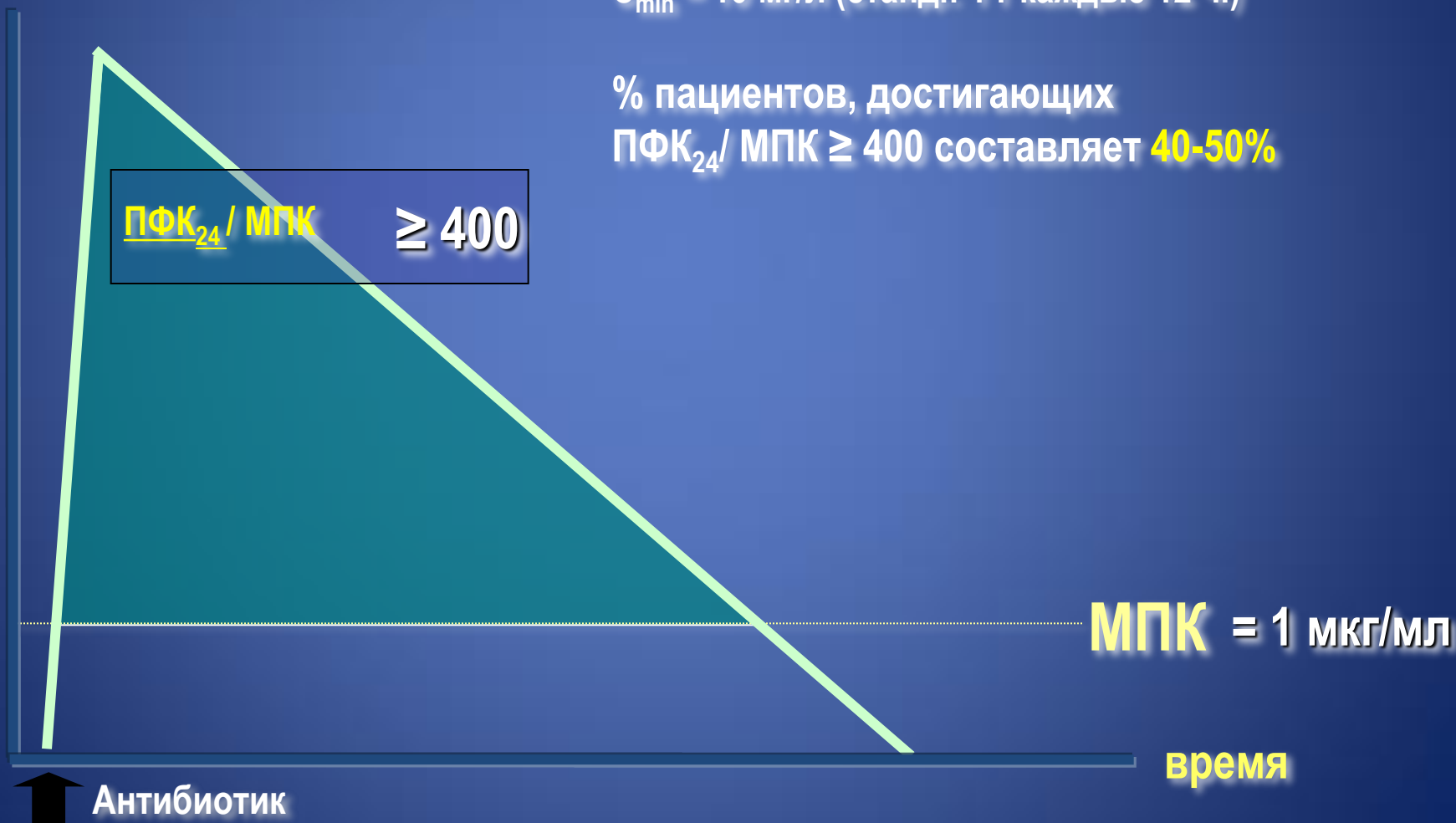
Даже при поддержании высокой концентрации в крови (>15 мкг\мл) частота клинического ответа зависела от МПК ванкомицина

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



Прогноз эффективности ванкомицина в зависимости от МПК

концентрация



Прогноз эффективности ванкомицина в зависимости от МПК

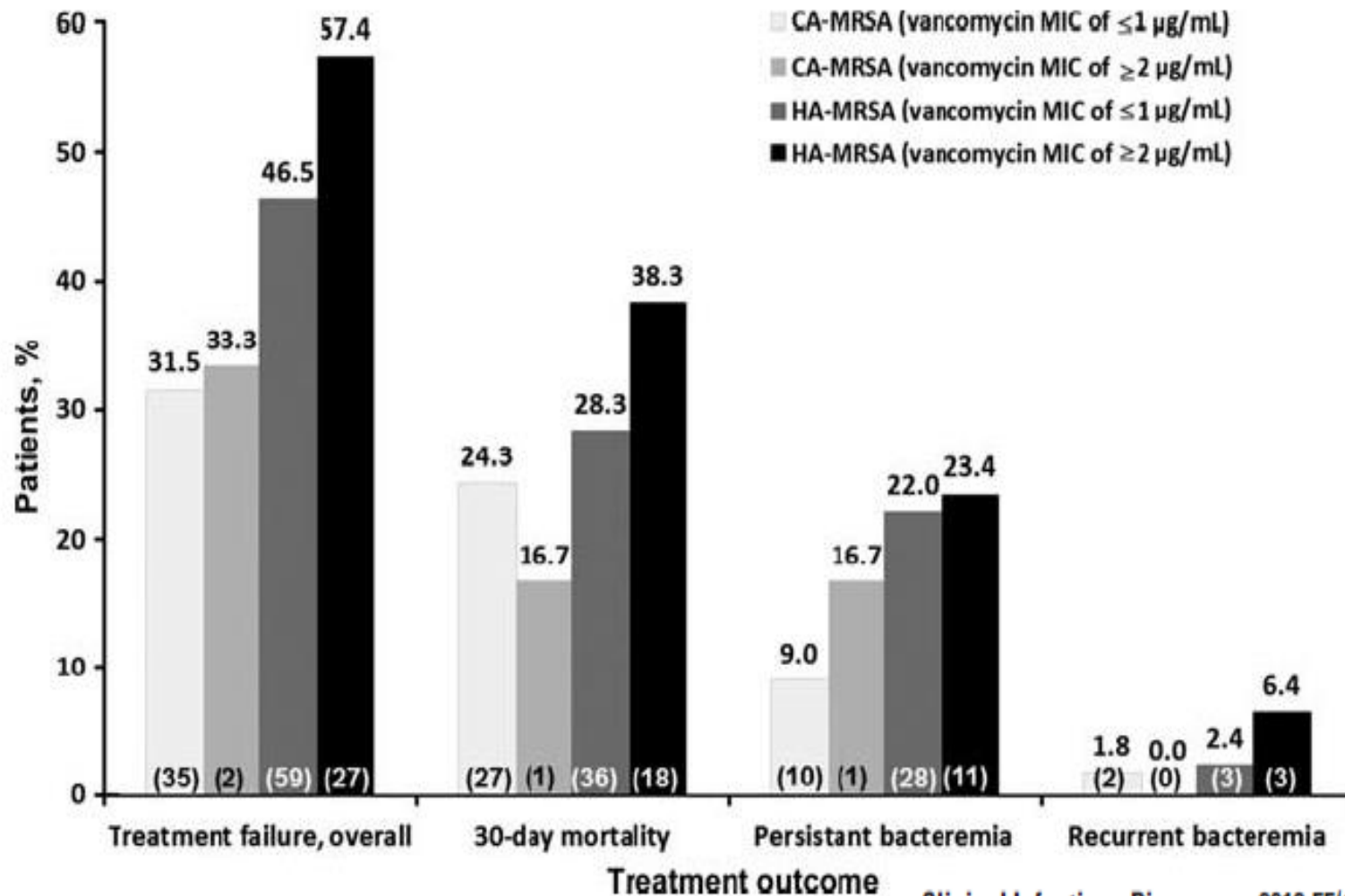
концентрация

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

% пациентов, достигающих
 $ПФК_{24} / МПК \geq 400$ составляет **<5%**



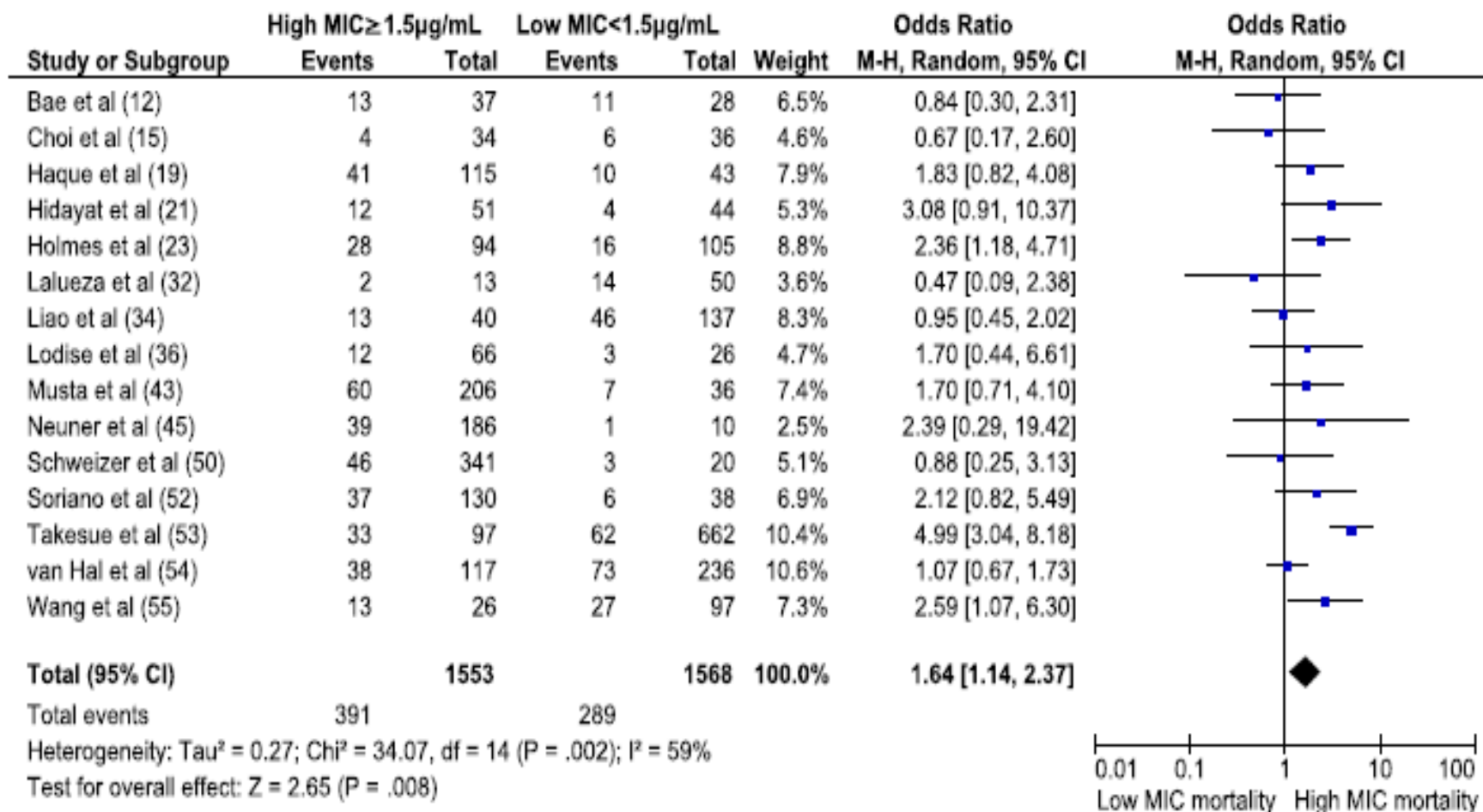
Влияние места возникновения MRSA инфекции и МПК к ванкомицину на исход



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

Факторы риска смерти при MSSA пневмонии

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

Group, treatment	No. treated (%)	No. who died (%)
MSSA (n = 41)		
Vancomycin	17 (41.5)	8 (47)
Cloxacillin ^a	10 (24.4)	0
MRSA (n = 22)		
Vancomycin	20 (91)	10 (50)

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

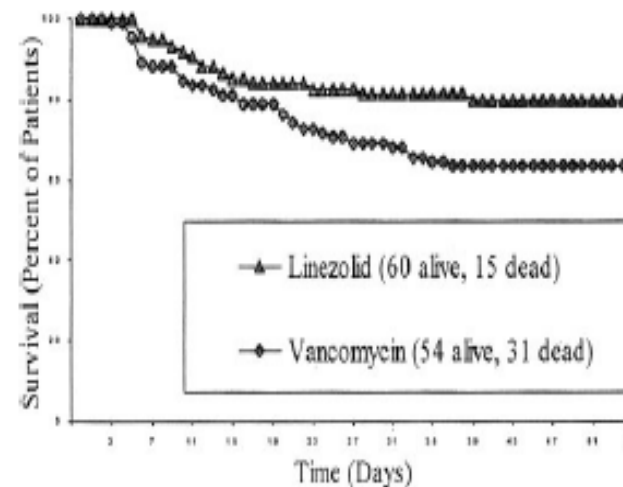
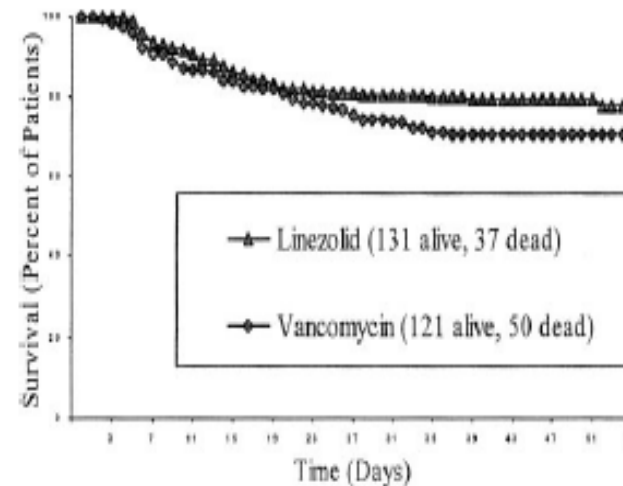
Линезолид

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



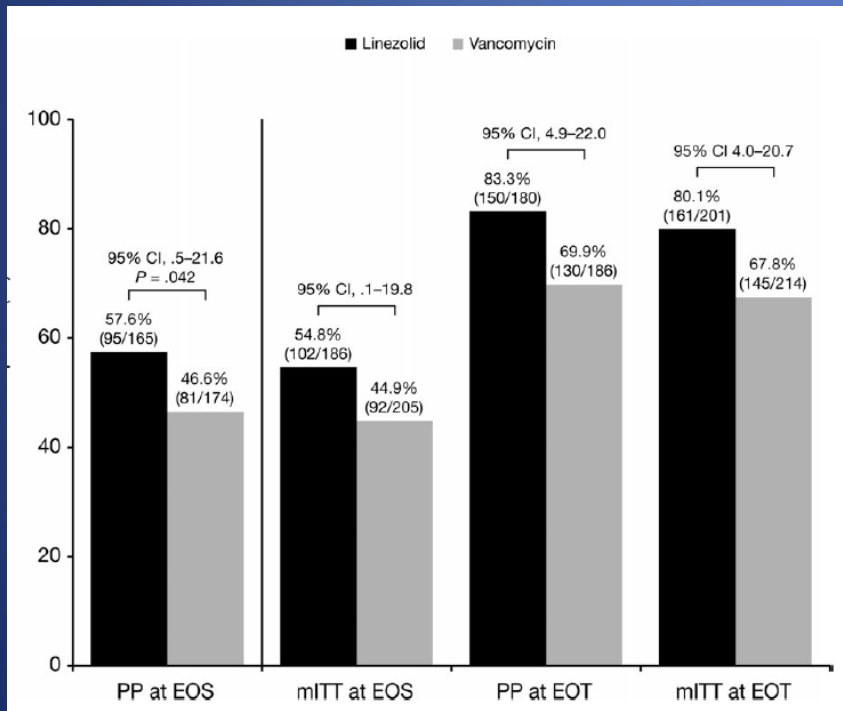
Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study

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,⁵ 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
Vancomycin 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

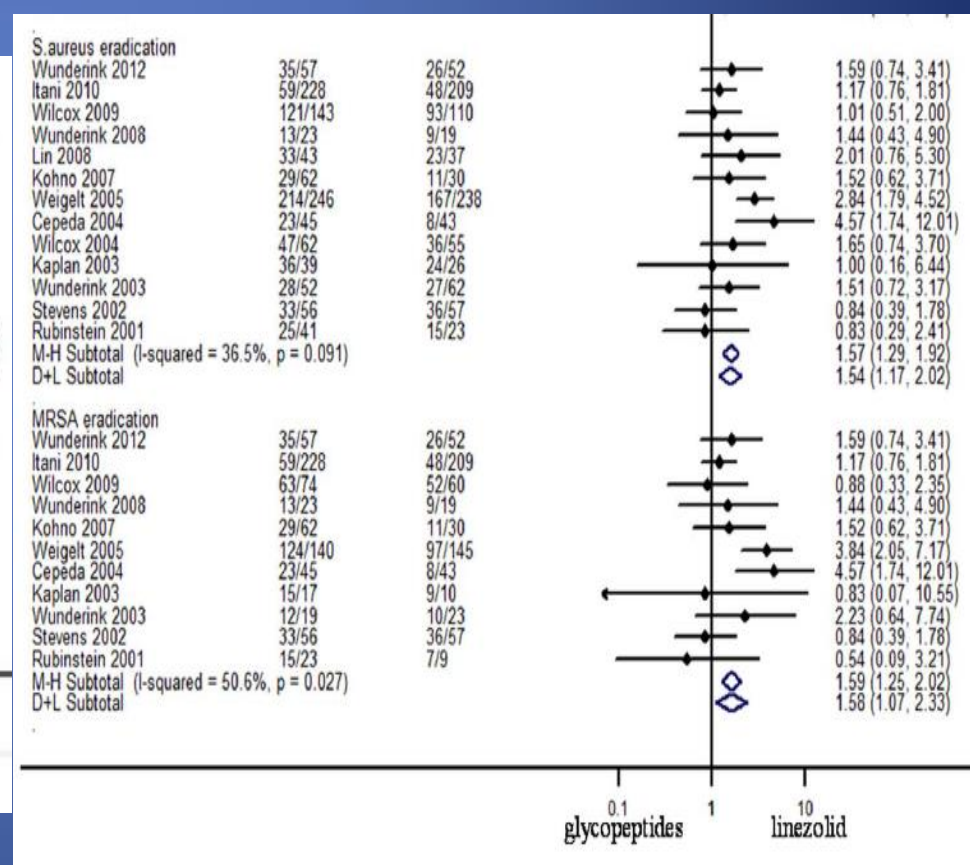
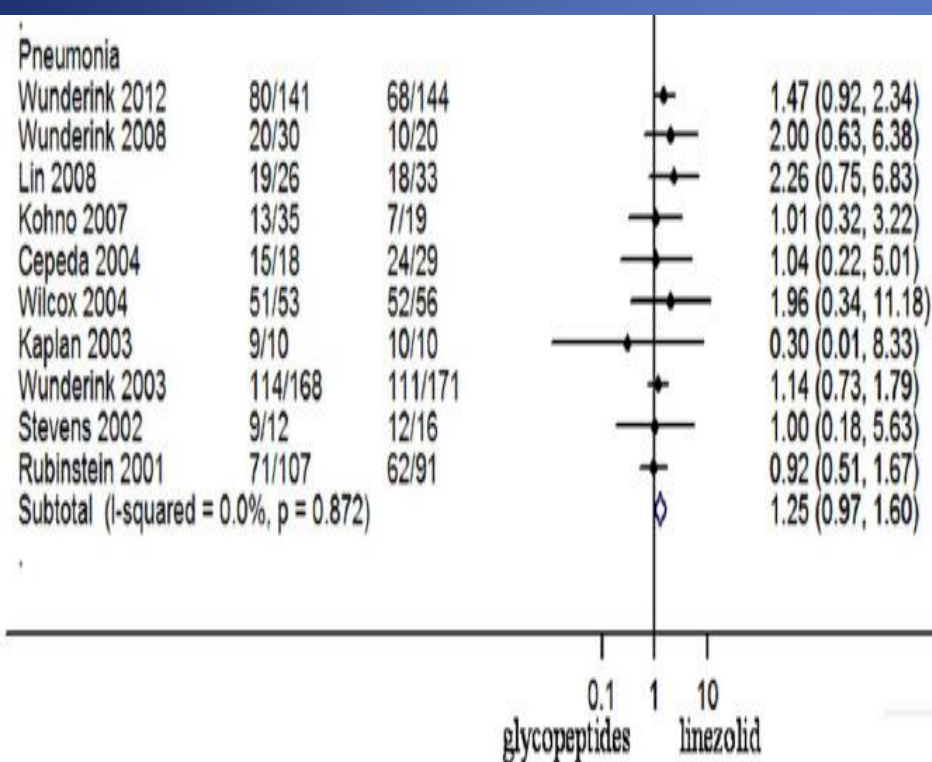
The Efficacy and Safety of Linezolid and Glycopeptides in the Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections

March 2013 | Volume 8 | Issue 3 | e58240

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

Клиническая эффективность при пневмонии

Микробиологическая эрадикация возбудителя

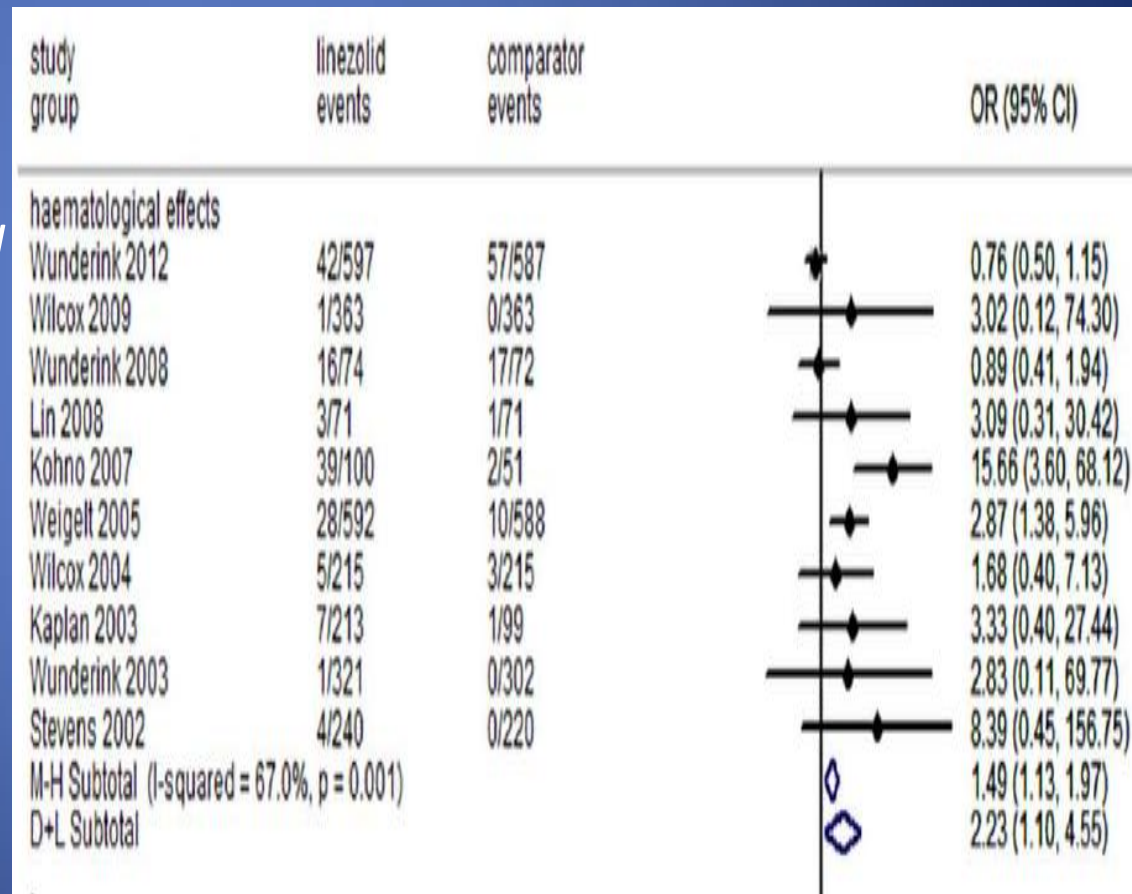


The Efficacy and Safety of Linezolid and Glycopeptides in the Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections

Jinjian Fu^{1,2,3*}, Xiaohua Ye^{1,2*}, 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 возрасть 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

C. Schriever et al.

Am J Health Syst Pharm 2005;62:1145

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

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

Цефтаролин

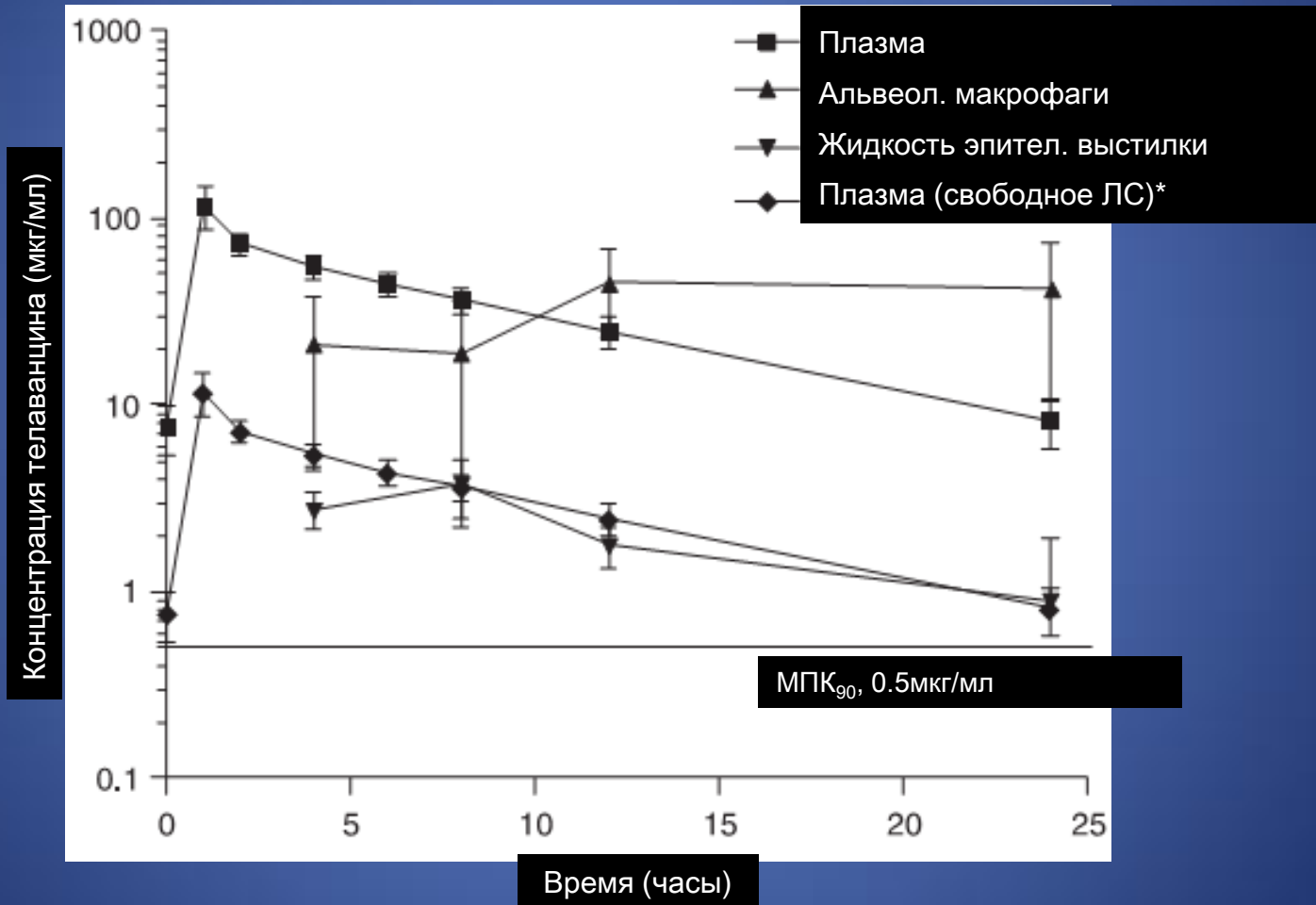
Активность в отношении грам(+) бактерий

Клинические рекомендации

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

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

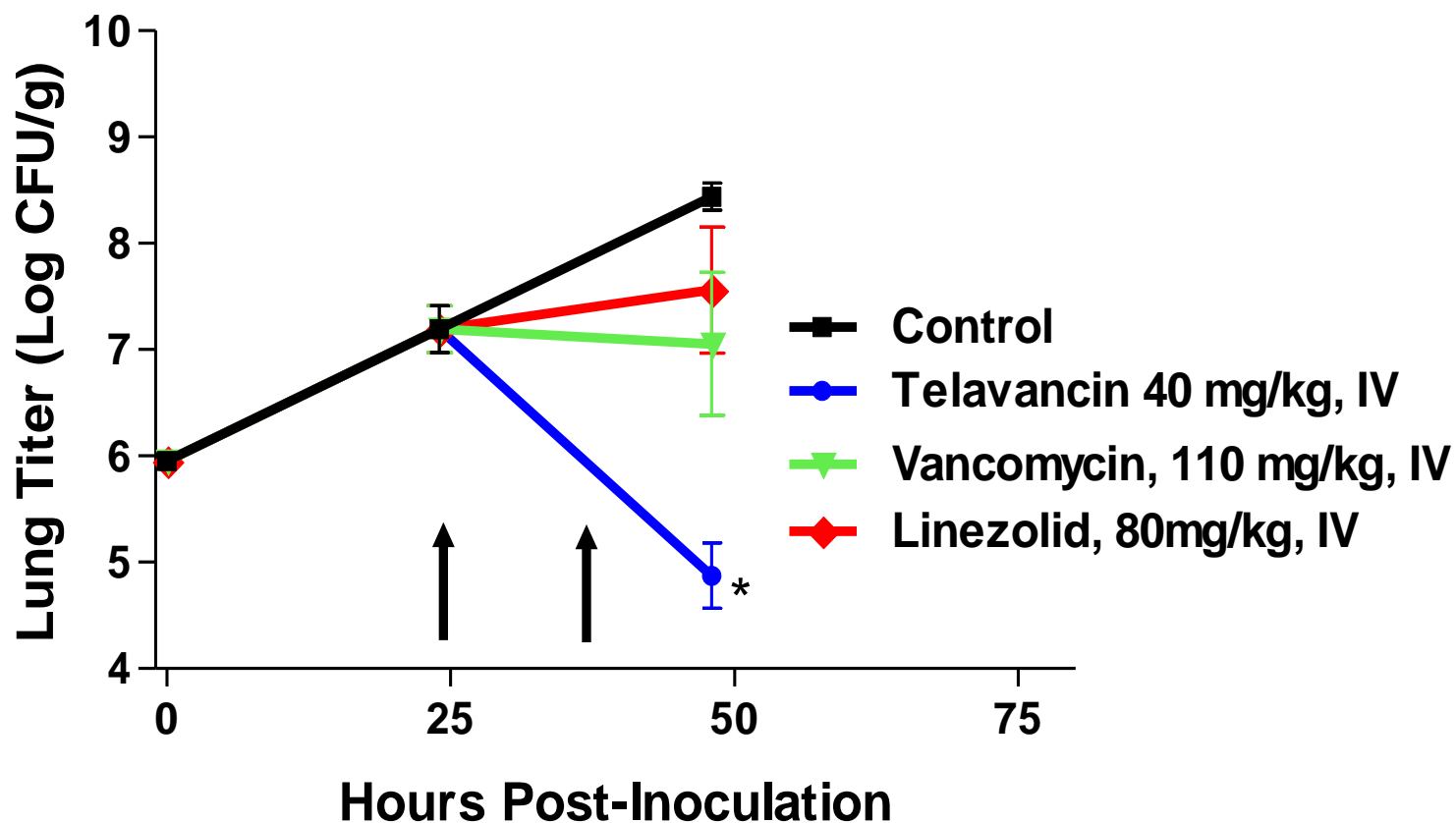
Телаванцин хорошо проникает в жидкость эпителиальной выстилки и альвеолярные макрофаги



Сравнительная активность в модели пневмонии, вызванной MRSA. Бактерицидность

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

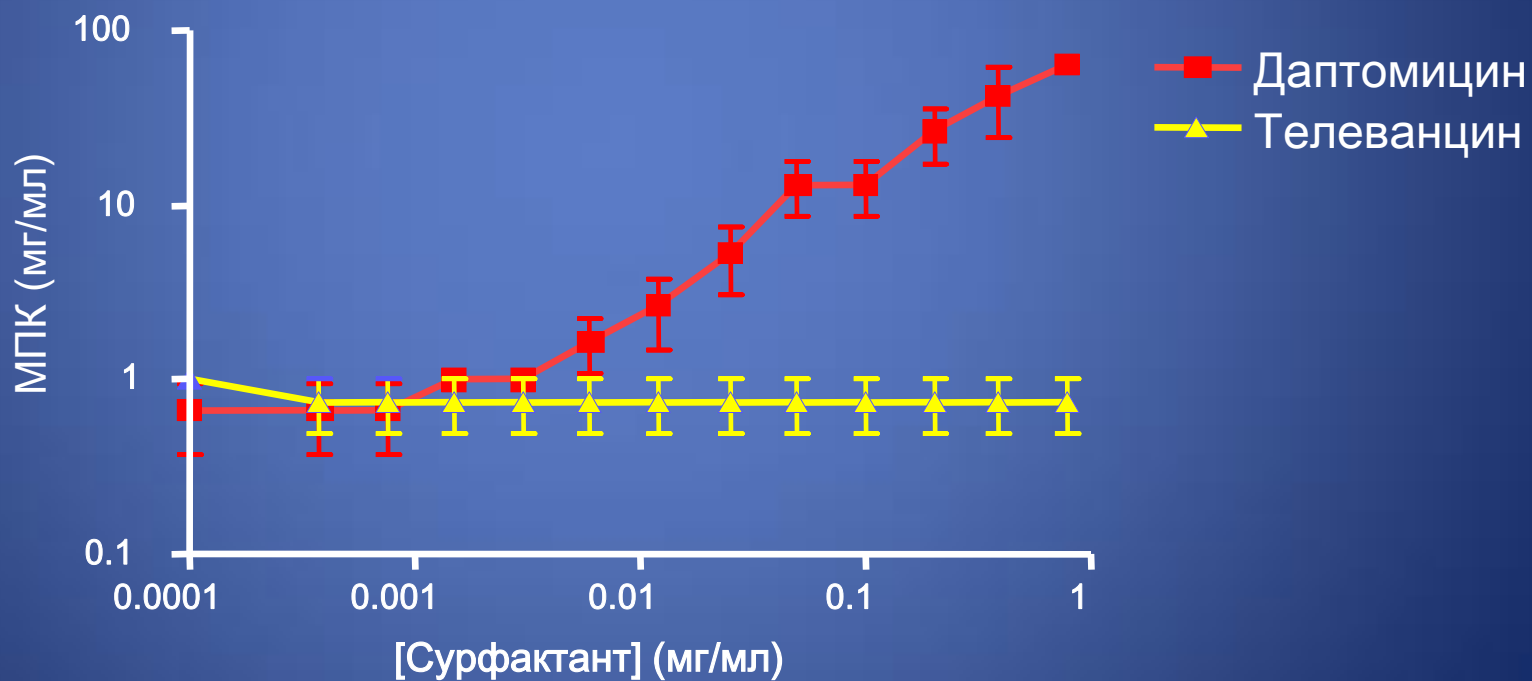
S. aureus ATCC 33591 (MRSA)



**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

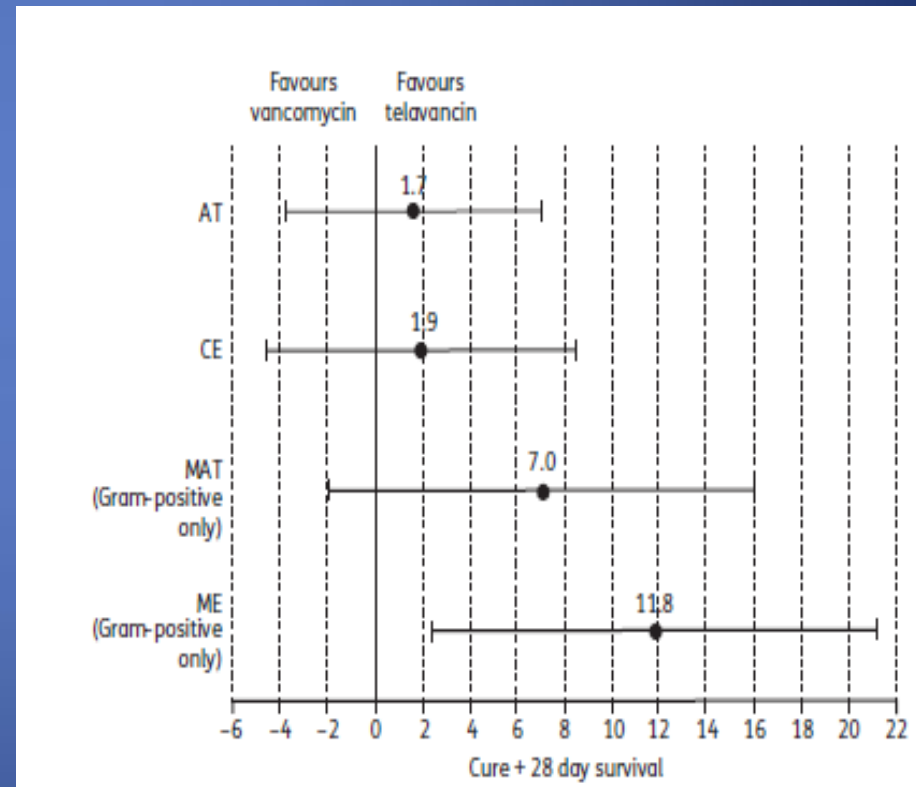
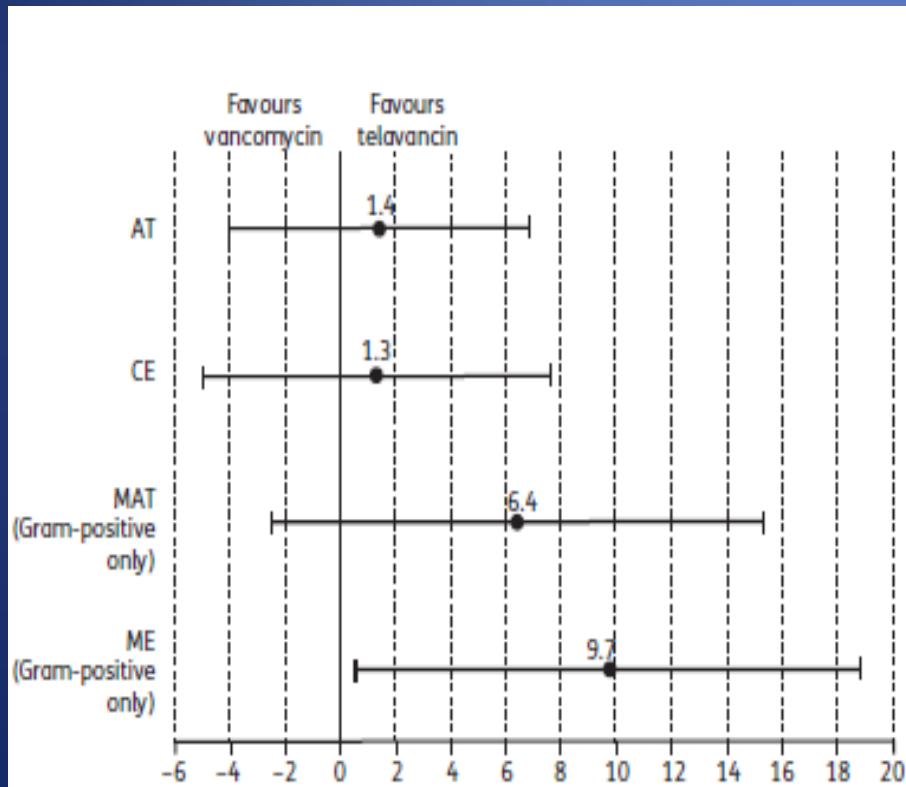
Infection type	Telavancin, % (proportion) of patients	Vancomycin, ^a % (proportion) of patients	Treatment difference, % of patients (95% CI)
All <i>Staphylococcus aureus</i> ^b	78.1 (171/219)	75.2 (161/214)	3.0 (–5.0 to 11.0)
All MRSA ^c	74.8 (104/139)	74.7 (115/154)	0.4 (–9.5 to 10.4)
Monomicrobial <i>S. aureus</i>	84.2 (123/146)	74.3 (113/152)	9.9 (0.7 to 19.1)
Vancomycin MIC ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ ^d	89.2 (33/37)	78.6 (22/28)	10.1 (–9.0 to 28.8)
Vancomycin MIC ≥ 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%

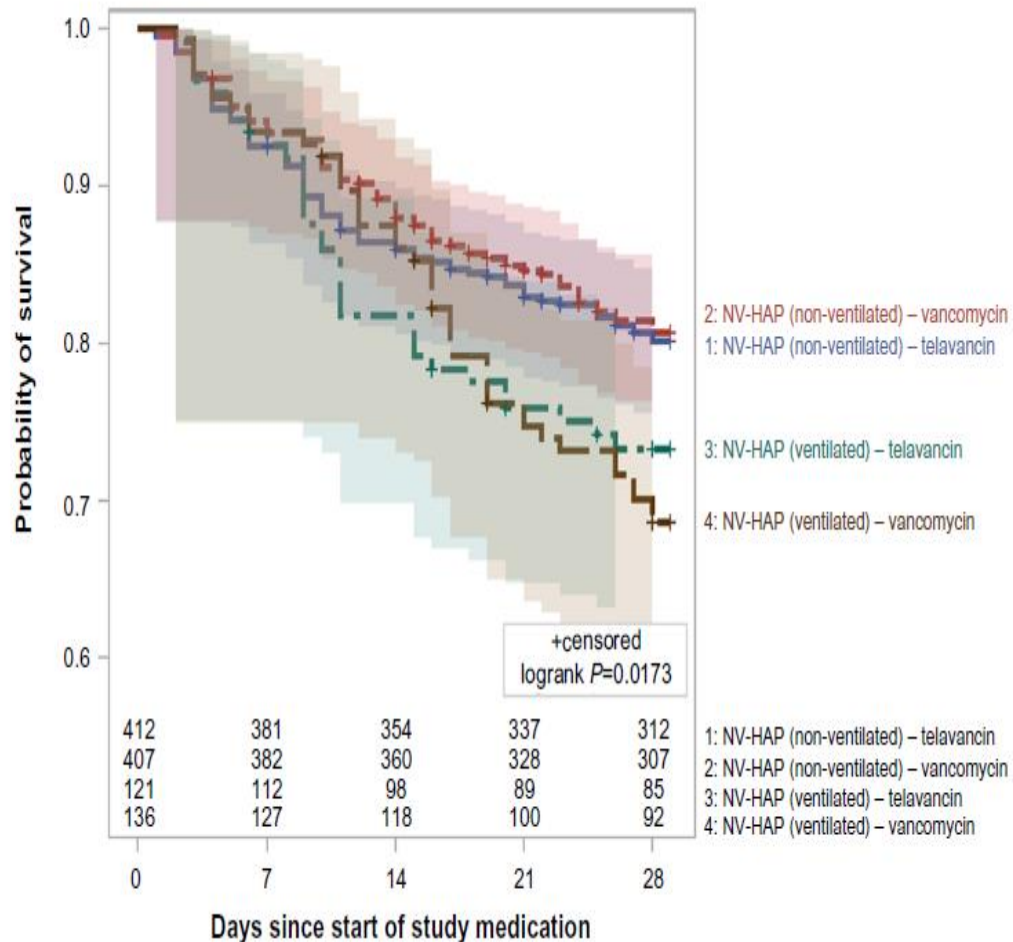


Характеристика тяжести больных включённых в исследование

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*

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

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 E-теста