



УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ ГРАМ(-) СЕПСИСА У ПЕРВИЧНОГО ПАЦИЕНТА С ОМЛ

12 марта 2021г.

**Смирнов Р.Н.; Новосельцева Л.Г.; Филиппович
Т.В.**

**58 гематологическое отделение ГВКГ им. Н.Н.
Бурденко**

RU-ZER-00283 03.2021

ДИСКЛЕЙМЕР

- Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Кенилворс, Нью-Джерси, США) • MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описанных в инструкции по применению.
- В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.
- Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.
- Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.



ИНФОРМАЦИЯ О РАСКРЫТИИ ФИНАНСОВОЙ ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТИ

- Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD.
- Данная презентация поддерживается компанией MSD.



Инфекционные осложнения-основные у пациентов онкогематологического профиля

Факторы риска полирезистентной грам(-)микрофлоры

1. Панцитопения (нейтропения)
2. Предшествующая терапия антибиотиками широкого спектра действия
3. В/венные катетеры
4. Лечение глюкокортикоидами



ПРОБЛЕМА АНТИБИОТКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ГРАМ(-) МИКРОФЛОРЫ

Грам(-) флора – наиболее распространенная причина нозокомиальных инфекций. В связи с высокой частотой резистентности возбудителей к большинству доступных антибактериальных препаратов, эти инфекции плохо поддаются терапии и являются существенной проблемой для системы здравоохранения, требуя принятия неотложных мер.

Антибиотикорезистентность затрудняет эффективное лечение инфекций, сокращая выбор методов терапии и ухудшая клинические исходы. Одним из наиболее распространенных механизмов резистентности у грамотрицательных возбудителей является продукция β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС).

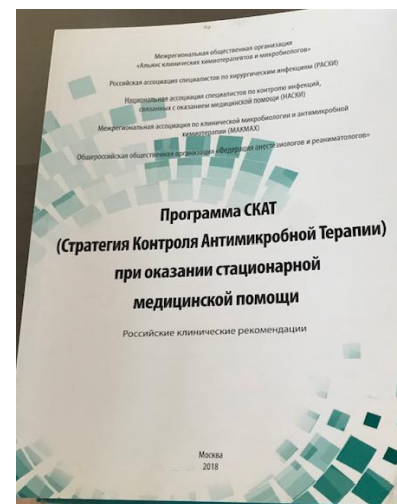
Пациенты онкогематологических отделений практически все относятся к группе **ЗВ** по классификации СКАТ

За последний год одним из новых антибактериальных препаратов, используемых в нашем отделении, стала **Зербакса**. Клинический случай применения данного препарата будет предоставлен вашему вниманию ниже.

Приложение 3. Стратификация госпитализированных пациентов с инфекцией с учетом риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза

Тип пациента	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип IIIb	Тип IV
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска препаратов БЛРС, энтеробактерий, устойчивых к ФА и/или ДСР	Нозокомиальная без факторов риска ГРВ	Нозокомиальная с факторами риска ГРВ	Нозокомиальная с факторами риска ИК
Обращение за медицинской помощью или госпитализация	Не было обращений за медицинской помощью в последние 3 месяца	Обращение за медицинской помощью (взрывной стационар, поликлиника, гемодиализ, нахождение в учреждении длительного ухода) или госпитализация в последние 3 месяца	Длительность нахождения в стационаре < 7 дней (вне ОРИТ), отсутствие оперативных вмешательств	Длительность нахождения в стационаре > 7 дней (в ОРИТ > 3 дней) или инфекция, возникшая после оперативных вмешательств	Пациенты IV типа с температурой >38,0 °С более 5 дней, соответствующая на фоне адекватной антибактериальной терапии, и сангрозные очаги инфекции при наличии следующих факторов: 1. Распространенная (2 и более полостей) колонизация <i>Candida</i> spp. 2. Наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза: – катетер; – лапаротомия; – полное парентеральное питание; – применение глюкокортикостероидов или иммуносупрессантов
Первая антибиотикотерапия > 1 суток	Не было АБТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)	Не получал АБТ или антибактериальную профилактику более 24 часов	Предшествующая антибактериальная терапия	
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ОПН, цирроз печени, сахарный диабет, алкогольная диспантезия, наркомания, ВИЧ)	Любые пациенты	Тяжелое течение основного заболевания или наличие тяжелой коморбидности	
Дополнительные факторы риска ГРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ГРВ	Нет	Факторы риска MRSA, карбапенем-устойчивых энтеробактерий, <i>P. aeruginosa</i> / <i>Acinetobacter</i>	Предшествующая терапия/профилактика азоломи
Вероятные полирезистентные возбудители или грибки <i>Candida</i>	Нет	Энтеробактерии – продуценты БЛРС и/или устойчивые к ФА или ДСР	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС и карбапенемов; MRSA; <i>Acinetobacter</i>	Те же бактерии (III тип) + <i>Candida</i> spp.

Легенда: БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; ГРВ – госпитализированные возбудители; ИК – инвазивный кандидоз; ФА – фторхинолоны; ДСР – полирезистентный *Stenotrophomonas maltophilia*; MRSA – метициллинорезистивный *Staphylococcus aureus*; ФА/СОБ – ферменты разрушающие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.)



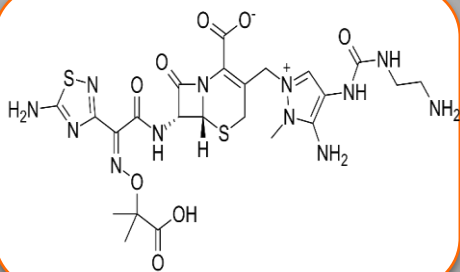
ЗЕРБАКСА - ЦЕФАЛОСПОРИН В КОМБИНАЦИИ С ХОРОШО ИЗУЧЕННЫМ ИНГИБИТОРОМ В- ЛАКТАМАЗ

- Цефтолозан – цефалоспорин, обладающий выраженной ингибирующей активностью в отношении пенициллин-связывающего белка (ПСБ) и высокой аффинностью ко всем ПСБ *Pseudomonas aeruginosa*, необходимым для синтеза клеточной стенки
- Тазобактам – хорошо изученный ингибитор β -лактамаз, который защищает цефтолозан от гидролиза некоторыми β -лактамазами расширенного спектра Enterobacteriaceae



Инновационный антипсевдомонадный Цефалоспорин и хорошо изученный ингибитор β -лактамаз

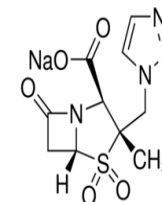
Цефтолозан



- **Обладает бактерицидной активностью**

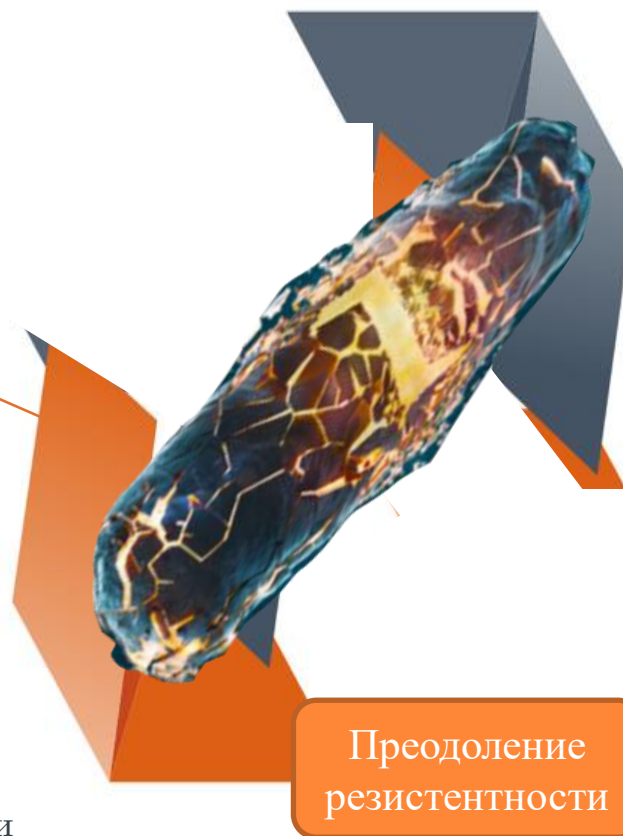
- Связывается с важными пенициллин-связывающими белками
- Ингибирует синтез клеточной стенки, что приводит к гибели клетки

Тазобактам



- **Необратимый ингибитор некоторых бета-лактамаз**

- Они включают многие β -лактамазы расширенного спектра и цефалоспорины

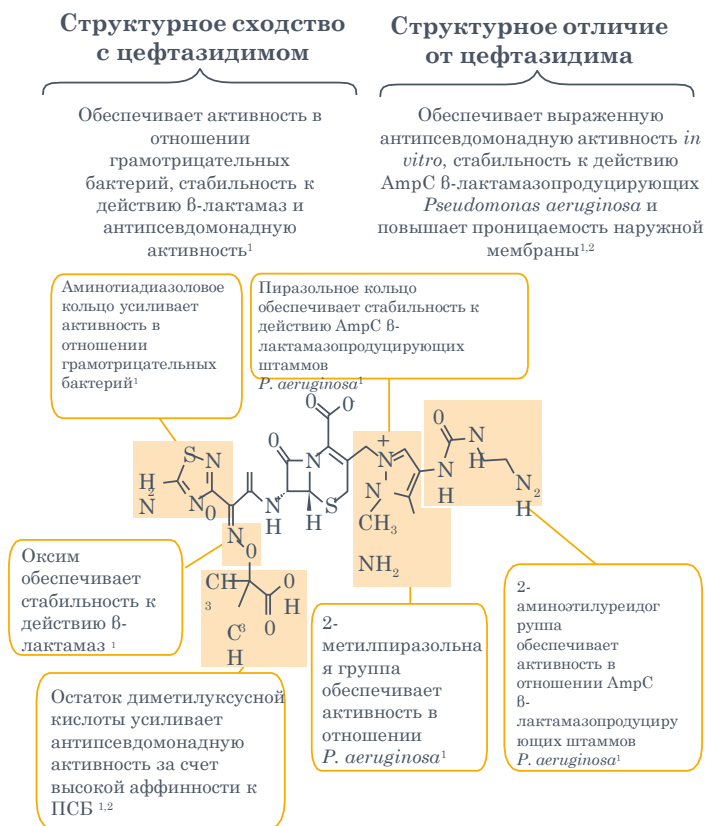


Преодоление
резистентности

ЗЕРБАКСА™ (цефтолозан и тазобактам): Антимикробный препарат с высокой активностью в отношении грамотрицательных возбудителей

Цефтолозан

- Цефтолозан имеет молекулярную структуру, отличающуюся от таковой цефтазидима, и имеет усиленную антисевдоноадную активность *in vitro*



Тазобактам

- Расширяет спектр действия *in vitro* цефтолозана за счет активности в отношении наиболее распространенных представителей семейства Enterobacteriaceae, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)

Ингибирующая активность	Ферменты β-лактамазы					
	AmpC	CTX-M	SHV	TEM	KPC	MBL
Тазобактам ⁴	○	●	●	●	○	○
Сульбактам ⁴	○ ^a	●	●	●	○	○
Клавулановая кислота ⁵	○	●	●	●	○	○
Авибактам ⁵	●	●	●	●	●	○

- Ингибирующая активность
- ^a Сниженная ингибирующая активность
- Ингибирующая активность отсутствует

^aЭнтеробактерии устойчивы к действию сульбактама, однако *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp. и *Proteus* spp. в норме не имеют хромосомных генов *bla*_{AmpC}

БЛРС = β-лактамазы расширенного спектра; KPC = карбапенемазы *Klebsiella pneumoniae*; MBL = металло-β-лактамазы; ПСБ = пенициллин-связывающий белок

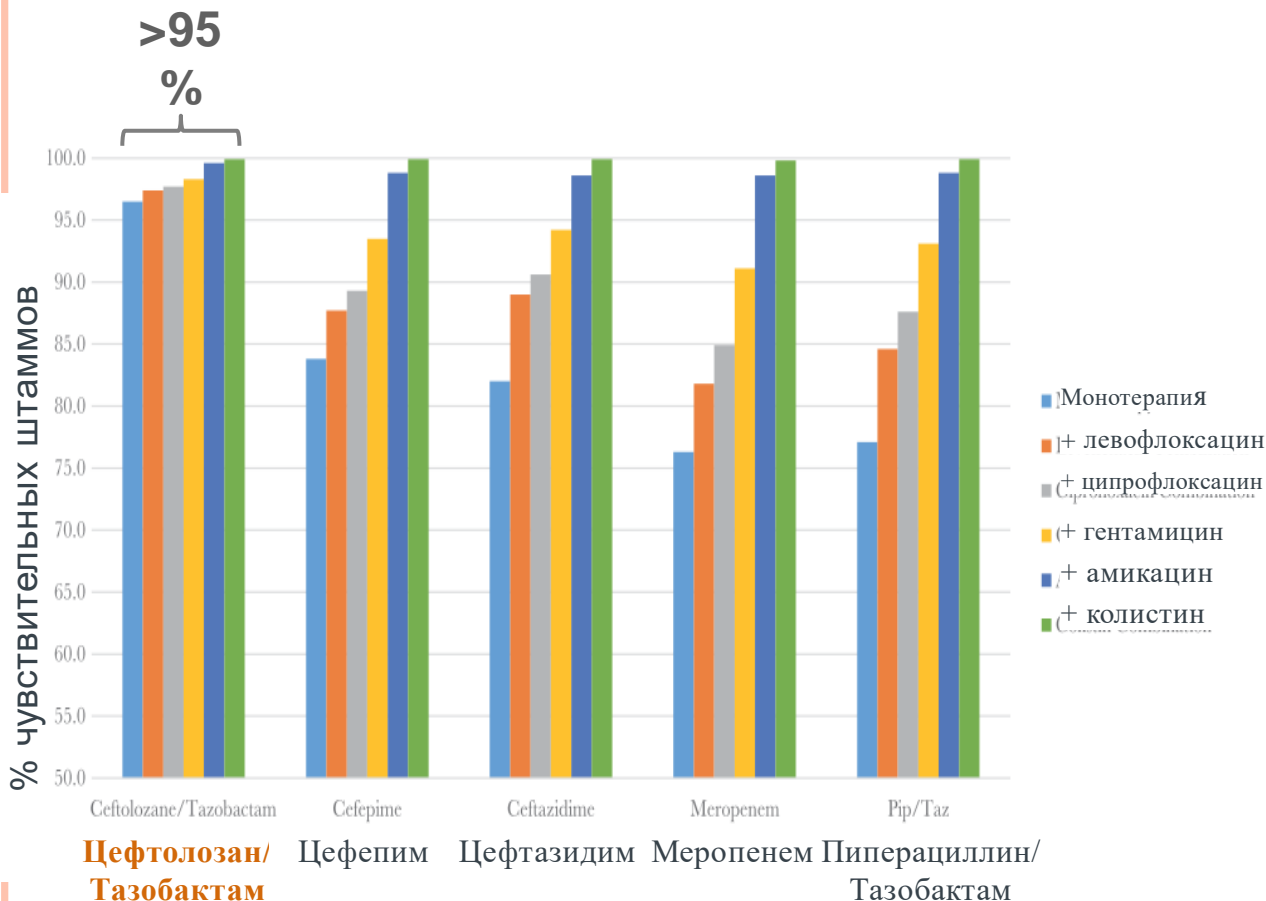
ЗЕРБАКСА™ (цефтолозан и тазобактам): Антимикробный препарат с высокой активностью в отношении грамотрицательных возбудителей

- Стабильность в отношении обычных механизмов резистентности *P. aeruginosa*, включая утрату порина наружной мембраны (OprD), хромосомные AmpC и гиперэксперсию эффлюксных насосов (MexXY, MexAB)¹
- Резистентные к другим цефалоспорином изоляты могут быть чувствительными, но может встречаться перекрестная резистентность

Механизмы резистентности	Утрата порина наружной мембраны	Фермент β-лактамаза	Эффлюксный насос	Эффлюксный насос
	OprD	AmpC	MexXY	MexAB
Цефтолозан	●	●	●	●
Цефтазидим	○	○	●	○
Цефепим	●	○	○	○
Пиперациллин/тазобактам	●	○	●	○
Имипенем	○	●	●	●
Меропенем	○	●	○	○

○ Активность значительно снижена >> ● Активность сохранена

ВЫСОКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ ЦЕФТОЛОЗАНОМ/ТАЗОБАКТАМОМ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИЯХ *P. AERUGINOSA* В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ В-ЛАКТАМАМИ В ВИДЕ МОНОТЕРАПИИ ИЛИ КОМБИНАЦИЙ С ФТОРХИНОЛОНАМИ И ГЕНТАМИЦИНОМ

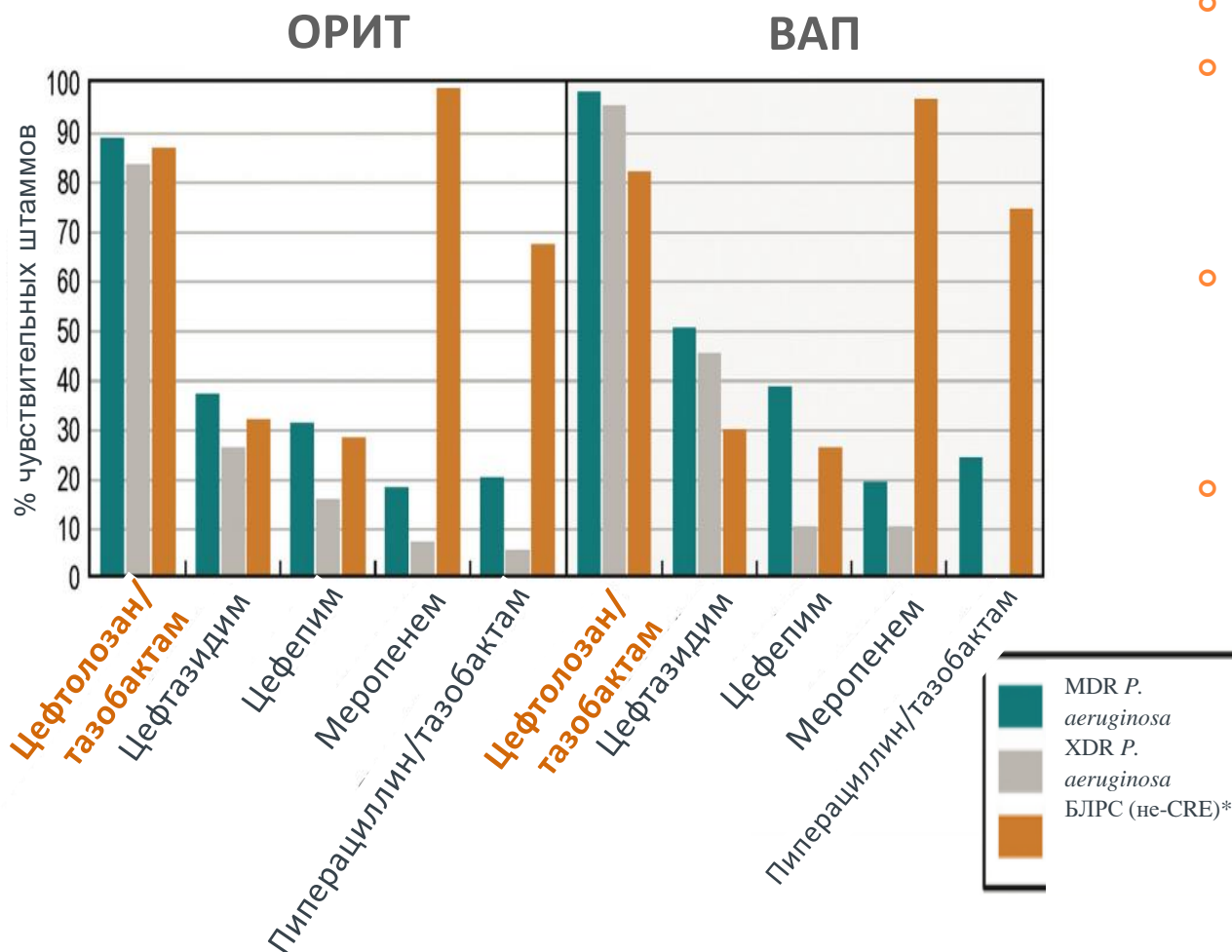


Дизайн in vitro исследования:

- Штаммы (n=1543) *P. aeruginosa*, полученные от пациентов в ОРИТ 32 клиник США в период с 2011 по 2017 гг.
- Инфекции кровотока: 198 (12,8%)
- Пневмония: 1345 (87,2%)

Клиническое значение данных, полученных в исследованиях in vitro, неизвестно

ВЫСОКАЯ *IN VITRO* АКТИВНОСТЬ ЦЕФТОЛОЗАНА/ТАЗОБАКТАМА В ОТНОШЕНИИ MDR/XDR ШТАММОВ *P. AERUGINOSA* И БЛРС-ПРОДУЦИРУЮЩИХ (НЕ-CRE) ШТАММОВ ENTEROBACTERALES У ПАЦИЕНТОВ В ОРИТ, ВКЛЮЧАЯ ВАП



○ Клиники в США, 2015-2017 гг.

○ *P. aeruginosa*

n=1531

Enterobacteriales

n=2373

○ ОРИТ:

MDR *P. aeruginosa* n=101

XDR *P. aeruginosa* n=58

БЛРС (не-CRE) n=108*

○ ВАП:

MDR *P. aeruginosa* n=42

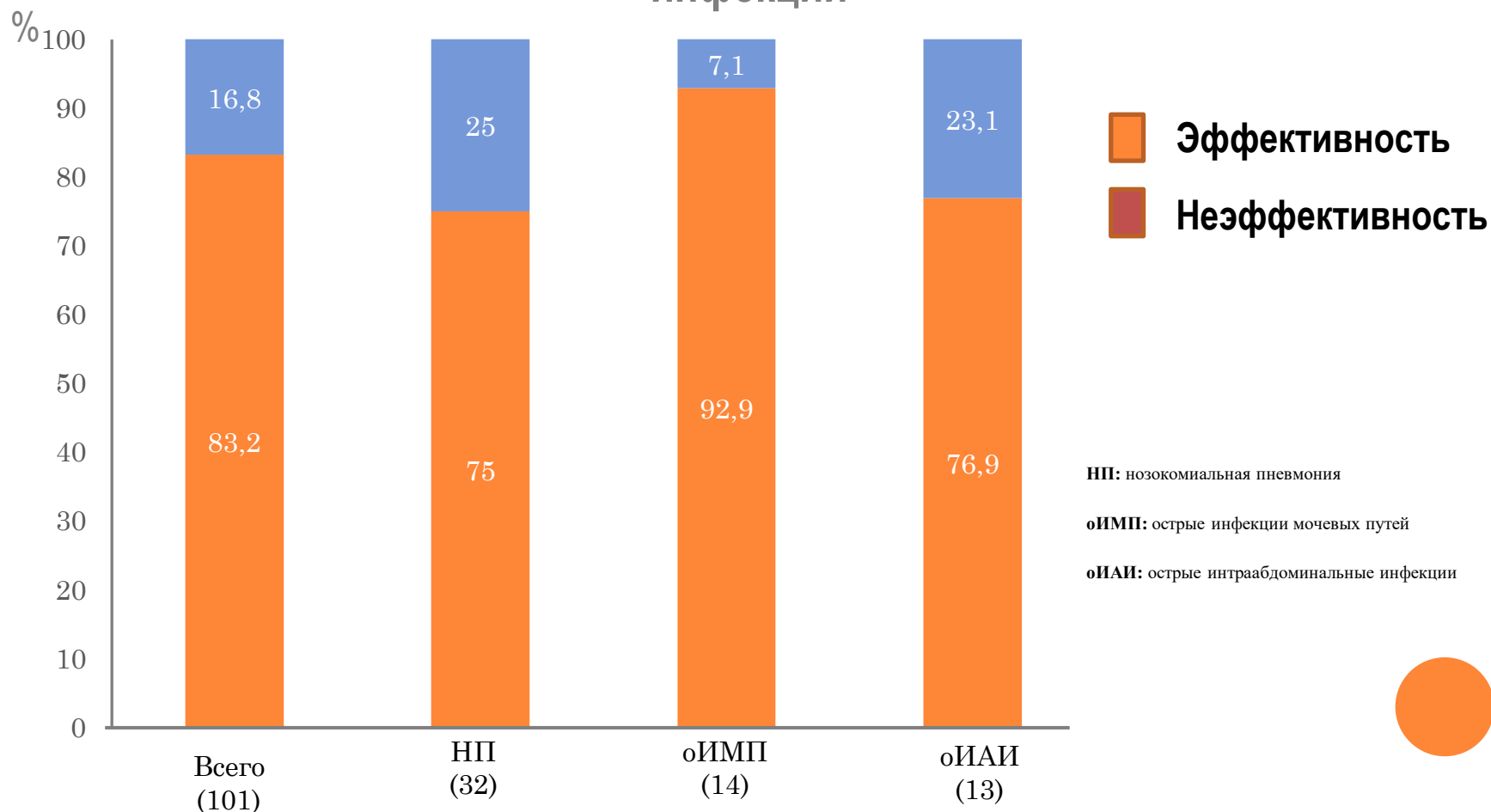
XDR *P. aeruginosa* n=20

БЛРС (не-CRE) n=27*

* *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*

Цефтолозан/тазобактам для терапии тяжелых инфекций *P. aeruginosa*: опыт клинического применения в рамках многоцентрового национального исследования (2)

Клиническая эффективность в соответствии с типом инфекции



ВОЗМОЖНОСТЬ РАЗВИТИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ К ЗЕРБАКСА

Механизмы резистентности бактерий к цефтолозану/тазобактаму включают:

- продукцию β -лактамаз, которые могут гидролизовать цефтолозан и не подавляются тазобактамом
- модификацию ПСБ

Тазобактам подавляет не все ферменты класса А, а также не подавляет следующие типы β -лактамаз :

- сериновые карбапенемазы (например, *Klebsiella pneumonia*)
- металло-бетта-лактамазы
- β -лактамазы класса D



Методические рекомендации

«Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами»¹

Инфекции, вызванные карбапенемрезистентной (CPR) *P. aeruginosa* (в большинстве случаев схема АМТ должна включать в себя комбинацию из 2 и более АМП, приведенных ниже)

№	МНН	Описание схемы	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
Базовые препараты				
1	Цефтолозан Лазобактам	По 1,5 г в/в x 3 р/сут. в/в в течение 120 мин.	Да	УП. При инфекции, вызванной CPR <i>P. aeruginosa</i> при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культурными или ПЦР методами (вероятны другие механизмы антибиотикорезистентности). Может быть использован в качестве монотерапии при наличии чувствительности. Прим. При лечении нозокомиальной пневмонии в дозировке 3 г x 3 р/сут. каждые 8 часов в/в (после регистрации показаний в РФ)*

Комбинации из методических рекомендаций:¹

Инфекции, вызванные карбапенемрезистентной (CPR) *P. aeruginosa* (в большинстве случаев схема АМТ должна включать в себя комбинацию из 2 и более АМП, приведенных ниже)¹

№	МНН	Описание схемы	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
7	Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут. в/в, доза делится на два введения	Нет	
8	Азтреонам	2 г x 6 р/сут. в/в	Нет	УП. При инфекциях, вызванных <i>P. aeruginosa</i> , продуцирующей карбапенемазы группы MBL. Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.
9	Амикацин	20-30 мг/кг x 1 р/сут. в/в в течение 30 мин	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина, 1989 гр (31 год)

ОМЛ (M₁ – FAB), 46, ху, t (6;9) (p22;q34) (апрель 2020 года)

В дебюте:

- Жалобы: общая слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, повышение температуры тела до 39,0 С, дискомфорт в животе, эпизоды головной боли в затылочной области.
- Объективно: бледность кожных покровов, массивный геморрагический синдром (кожный, подконъюнктивальные кровоизлияния, ретробульбарное кровоизлияние обоих глаз), Herpes labialis, гепатоспленомегалия.
- Общий анализ крови: гиперлейкоцитоз ($244 \times 10^9 / \text{л}$), анемия (Hb – 78 г/л), тромбоцитопения ($36 \times 10^9 / \text{л}$).
- БАК: ЛДГ – 2015 ед/л.
- Рентгенография ОГК: пневмония верхней доли правого легкого.



ПРОВОДИМОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Циторедуктивная терапия: гидроксикарбамид – 4 гр/сутки в течение 4 дней (снижение лейкоцитов до 55 тыс/мкл)
- Стандартная ПХТ: «5+3» (цитозар, митоксантрон), химиотерапия прервана в связи с тяжестью состояния
- Антибиотикотерапия: цефепим+амикацин
- Противогрибковая профилактика: флуконазол
- Противовирусная терапия: ацикловир
- Гемостатическая
- Заместительная гемотрансфузионная



Период агранулоцитоза составил 21 день.

Постцитостатический период осложнился: **двусторонней пневмонией с гидротораксом**, подкожным панарицием ногтевой фаланги 3 пальца левой кисти, трофической раной (язвой) межпальцевой области, некротическим целлюло-фасцитом, бактериальным сепсисом (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Весь постцитостатический период сопровождался фебрильной лихорадкой с ознобами до 3-4 раз за сутки. Проводилась неоднократная смена антибактериальных препаратов, согласно клинической картине и результатам посевов.

1. Цефепим (01.05-03.05) + амикацин (01.05-05.05)

Сохранялась фебрильная лихорадка, смена а/б (учитывая имеющуюся пневмонию).

2. Меронем (04.05-15.05) + линезолид (06.05-20.05)

Сохранялась фебрильная лихорадка, посевы крови на стерильность отрицательные, остальные в работе.

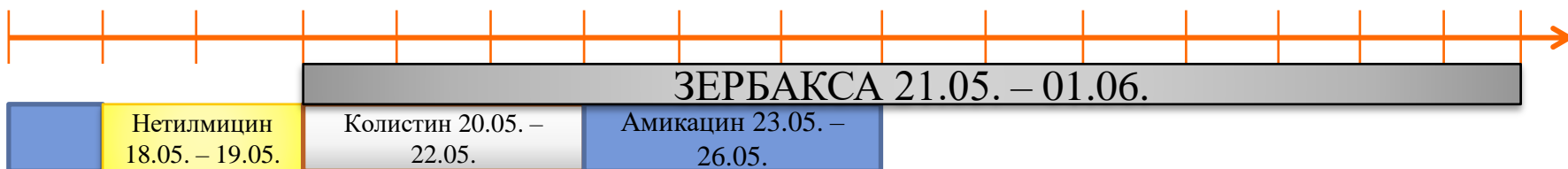
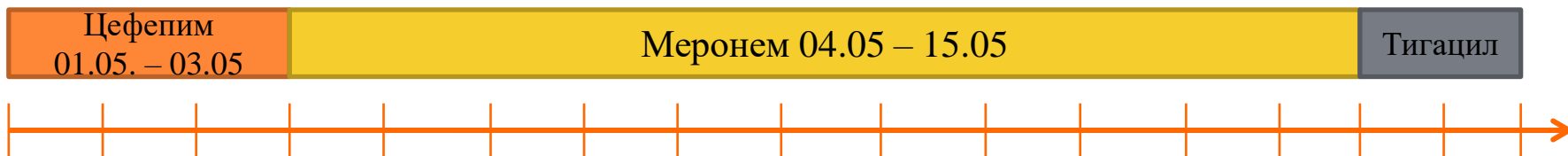


- Меронем был заменен на тигацил (16.05-20.05), вновь добавлен амикацин (16.05-18.05), третьим антибиотиком оставлен линезолид.
- В крови выявлена *Escherichia coli* (посев от 13.05, результат получен 22.05), чувствительная к тигацилу.
- На фоне терапии тигацилом проводилась смена амикацина на нетилмицин (18.05-20.05), затем на колистин (20.05-22.05) без особого эффекта. Сохранялась лихорадка и с 21.05 все антибиотики заменены на комбинацию: **зербакса + меронем**. На фоне проводимой терапии нормализация температуры тела, несмотря на сохраняющийся агранулоцитоз, разрешение всех инфекционных осложнений (24.05- операция: вскрытие и дренирование гнойника ногтевой фаланги 3 пальца левой кисти).
- В крови выявлена *Pseudomonas aeruginosa* (посев от 20.05, результат получен 25.05), полирезистентная ко всем антибиотикам (в том числе к меронему), чувствительная к цефтазидиму-авиабактаму, тесты на цефтозолан/тазобактам не ставились.







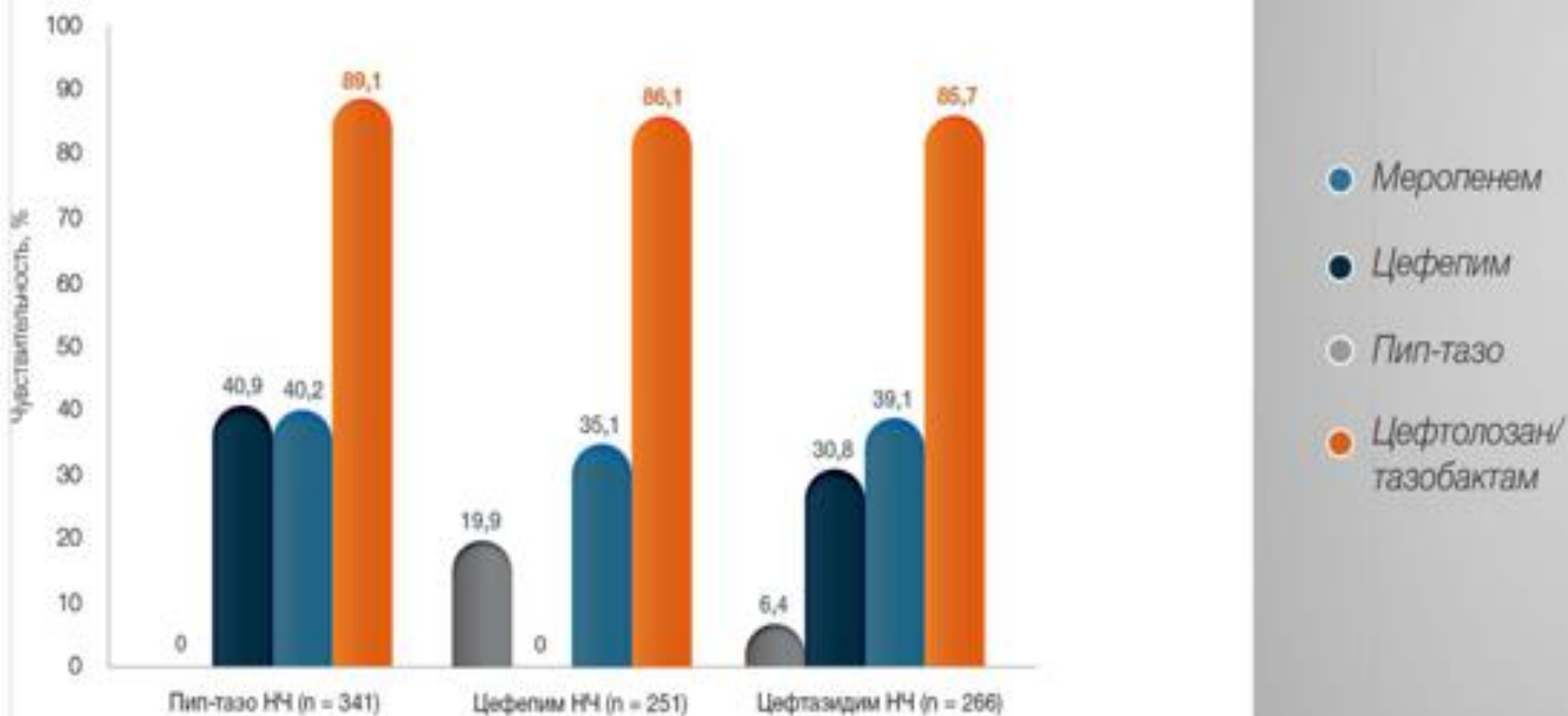


P. aeruginosa обладает низкой чувствительностью

к меропенему в случаях наличия резистентности

к антибиотикам первой линии*

Чувствительность к антибиотикам у пациентов с резистентностью к терапии первой линии: изоляты *P. aeruginosa* из дыхательных путей (данные США)¹



* Среди всех штаммов *P. aeruginosa* процент чувствительных к меропенему составлял 76%; однако, если *P. aeruginosa* была резистентна к какому-либо из препаратов 1 линии, чувствительных изолятов было всего 35-40%¹

НА ОСНОВАНИИ ЛОКАЛЬНОЙ ЭКОЛОГИИ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ МОГУТ БЫТЬ РАЗНЫЕ ПОДХОДЫ К ЭМПИРИЧЕСКОЙ И ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Клинический подход к эмпирической терапии грам(-) НП/ВАП

(Италия)

Тяжелое состояние
Или
Септический шок

И/или

- Сопутствующие коморбидности:**
- Сахарный диабет
 - ХОБЛ, структурное заболевание легких
 - Среднетяжелое/тяжелое заболевание почек/печени
 - Иммуносупрессия/ нейтропения
 - Пожилой возраст
 - Солидная опухоль
 - Травма
 - Трансплантация органа
 - Гемодиализ

И/или

- Риск инфекции *P. aeruginosa*:**
- Терапия широкого спектра действия в течение последних 90 дней (в основном цефалоспорины, фторхинолоны или карбапенемы)
 - История длительной госпитализации и/или пребывания в учреждениях с предоставлением услуг длительного ухода
 - Инвазивные устройства
 - Иммуносупрессия
 - Текущее или предстоящее пребывание в отделении интенсивной терапии

ПО КРАЙНЕЙ МЕРЕ ОДИН ФАКТОР РИСКА

ОТСУТСТВИЕ ФАКТОРОВ РИСКА
Локальная эпидемиология штаммов *P. aeruginosa*
Устойчивость к цефалоспориному третьего поколения,
пиперациллин/тазобактам или карбапенем
у (*Имипенем* или *Меропенем*) >25%

ДА

НЕТ

ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
Инфекции кровотока (BSI) и вентилятор- ассоциированная пневмония (VAP)
Цефтолозан / тазобактам>Цефтазидим / авибактам
ИЛИ
карбапенем>пиперациллин / тазобактам>цефепим>Цефтазидим
ПЛЮС
аминогликозид / колистин / фосфомицин
Осложненная инфекция мочевыводящих путей (UTI) или внутрибрюшная инфекция (IAI)
Цефтолозан тазобактам>Цефтазидим / авибактам ± метронидазол
ИЛИ
карбапенем>пиперациллин / тазобактам или Цефепим> Цефтазидим ± метронидазол
ПЛЮС
аминогликозид / колистин / фосфомицин

Деэскалация до одного агента, когда становится доступным тестирование чувствительности к противомикробным препаратам

ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
Инфекции кровотока (BSI) и Вентилятор-ассоциированная пневмония (VAP), инфекции кожи и мягких тканей
карбапенем>пиперациллин/тазобактам>Цефепим>
цефтазидим
Осложненная инфекция мочевыводящих путей (UTI)
карбапенем>пиперациллин/тазобактам>Цефепим>
цефтазидим
аминогликозид / колистин

НА ОСНОВАНИИ ЛОКАЛЬНОЙ ЭКОЛОГИИ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ МОГУТ БЫТЬ РАЗНЫЕ ПОДХОДЫ К ЭМПИРИЧЕСКОЙ И ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Рекомендации по терапии инфекций *P. aeruginosa* (Испанское общество по химиотерапии)

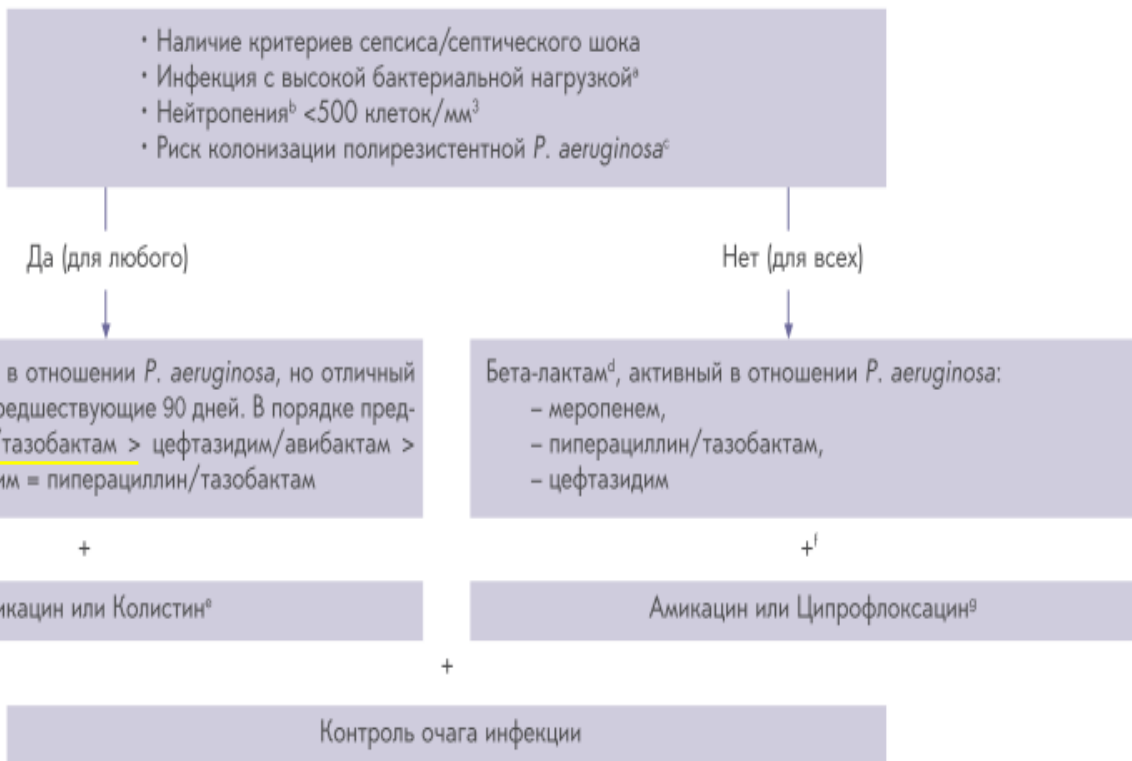


Рисунок 1. Выбор препаратов для эмпирической терапии инфекций, предположительно вызванных *P. aeruginosa*

Этиотропная терапия
Штамм устойчив к меропенему, цефтазидиму и пиперациллину-тазобактаму, но чувствителен к цефтолозану-тазобактаму и цефтазидиму-авибактаму. МПК **цефтолозана** часто составляет 2-4 мл/Л, в связи с чем, **возможным вариантом терапии является цефтолозан-тазобактам** в дозе 3 г/8 ч в/в.

*Штамм устойчив к одному из β-лактамов, активных против *P. aeruginosa*.* В случае резистентности к цефтазидиму и/или пиперациллину-тазобактаму, для терапии могут быть использованы **цефтолозан-тазобактам**, цефтазидим-авибактам или меропенем.

Штамм чувствителен ко всем β-лактамам. При ВАП, тяжелой пневмонии у пациентов с ХОБЛ или у пациентов с бронхоэктазами, и пневмонией, сопровождающейся образованием полостей и некрозом, следует рассмотреть терапию **цефтолозаном-тазобактамом** в дозе 3 г/8 ч, в связи с высоким риском резистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эмпирическую антибактериальную терапию необходимо индивидуализировать с учетом клинической картины, переносимости, предыдущей антибиотикотерапии, результатов предшествующих бактериологических исследований сред организма, а также данных о антибиотикорезистентности.

Важный принцип антимикробной терапии – обеспечение оптимальной эмпирической терапии при минимизации чрезмерного использования антибиотиков, способствующих развитию резистентности.

Надеемся, что в наших новых условиях инфекционных осложнений будет гораздо меньше, в связи с этим, и затраты на антимикробное лечение снизятся.

