Грам положительная инфекция

February 17, 2021

Эта публикация о некоторых особенностях лечения инфекций вызванных грам положительными микроорганизмами. Сначала особенности препаратов, затем частовстречающиеся частые показания.

Ванкомицин

Объем распределения обычно составляет 30 л или 0,4-1,0 л/кг, а связывание с белком составляет примерно 50%. Сравниите объемы распределений других препаратов: даптомицин 7л, ванкомицин 30 л, линезолид 50 л, тигациклин 500 л.

Медиана коэффициента концентрации vancomycinткани/ vancomycinплазмы составляет 0,1 у больных сахарным диабетом и 0,3 у недиабетиков (P = 0,002). Проникновение ванкомицина в ткани-мишени существенно нарушается у больных сахарным диабетом по сравнению с недиабетиками. Таким образом, недостаточные концентрации в тканях могут способствовать неэффективности антибактериальной терапии и развитию устойчивости к противомикробным препаратам у больных сахарным диабетом. Также ограниченно проникновение ванкомицина в легочную ткань. Отношение концентрации в легочной ткани к концентрации в сыворотке крови составляет около 0,25.

Дозирование: Стартовая внутривенная дозировка у пациентов, не страдающих ожирением, должна основываться на фактической массе тела; последующая дозировка, как правило, должна корректироваться на основании терапевтического мониторинга. При серьезных метициллинрезистентных инфекциях S. aureus (MRSA) (например, бактериемия, инфекционный эндокардит, менингит, остеомиелит, пневмония, сепсис) предпочтителен мониторинг AUC (ASHP/IDSA/PIDS/SIDP [Rybak 2020]). Для пациентов с неосложненными инфекциями кожи и мягких тканей, которые не страдают ожирением и имеют нормальную функцию почек, терапевтический мониторинг, как правило, не требуется (IDSA [Liu 2011]). Риск токсичности (например, острое повреждение почек) увеличивается в зависимости от концентрации, особенно когда она поддерживается выше 15-20 мг/л; последние данные свидетельствуют об увеличении риска токсичности когда суточная AUC превышает 650-1300 мг•ч/л.

Для расчета дозы используйте калькуляторы AUC или калькулятор байесовского дозирования ванкомицина:

https://clincalc.com/Vancomycin/

Или номограмму "Подход к парентеральному дозированию ванкомицина у взрослых" ссылка.

Нагрузочная доза (если применимо): от 25 до 35 мг/кг (экспертное заключение) с последующим 15-20 мг/кг каждые 8 часов в зависимости от функции почек; некоторым пациентам может потребоваться более частое

дозирование (например, 15 мг/кг каждые 6 часов) для достижения целевых концентраций (Kim 2016; Lin Wu 2015; экспертное заключение); необходимо использовать частый мониторинг концентрации в сыворотке крови.

Дозирование при ПЗПТ (CRRT) 10–15 мг/кг каждые 24ч–48ч либо постоянная инфузия.

Постоянная инфузия: сначала нагрузочная доза от 15 до 20 мг/кг. Затем поддерживающая доза:

CrCl >80 - 119 мЛ/мин: 30 мг/кг вводят в течение 24 часов.

CrCl >50-80 мЛ/мин: 25 мг/кг вводят в течение 24 часов.

CrCl от 25 до 50 мл/мин:14 мг/кг вводят в течение 24 часов.

CrCl <25 мл/мин: 7 мг/кг вводят в течение 24 часов.

до достижения целевой постоянной концентрации от 20 до 25 мг/л.

Дозирование у пациентов с ожирением : В целом, для большинства пациентов с ожирением и нормальной функцией почек дозировка ванкомицина составляет примерно от 30 до 45 мг/кг в день (в зависимости от фактической массы тела) в двух или трех разделенных дозах. Общая суточная доза не должна превышать 4500 мг/сут, если только это не оправдано мониторированием концентрации в сыворотке крови.

Ситуация увеличенного почечного клиренса (измеренный CrCl мочи ≥130 мл/мин/1,73 м2): Увеличенный почечный клиренс (ARC) - это состояние, которое возникает у некоторых критически больных пациентов без органной дисфункции и с нормальной концентрацией креатинина в сыворотке крови. Молодые пациенты (<55 лет), поступившие после травмы или серьезной операции, подвергаются наибольшему риску развития ARC, а также пациенты с сепсисом, ожогами или гематологическими злокачественными новообразованиями. Для идентификации этих пациентов необходимо измерение CrCl мочи через 8 - 24 часов (Bilbao-Meseguer 2018; Usd 2010).

Опасения, связанные с неблагоприятными последствиями:

- Синдром красного человека - неиммунно-опосредованная анафилактоидная реакция. Если появляется макулопапулезная сыпь на лице, шее, туловище и/или верхних конечностях (синдром красного человека), замедлите скорость инфузии до более чем 1,5-2 часов и увеличьте объем разведения (Healy 1990; Rybak 1986; Szymusiak-Mutnick 1996). Также сообщалось о гипотензии, шоке и остановке сердца (редко) при слишком быстрой инфузии. Введение антигистаминных препаратов перед инфузией может предотвратить или свести к минимуму эту реакцию (Rybak 1986; Wilhem 1999).
- Ванкомицин-индуцированная иммунная тромбоцитопения (ИТП) Ванкомицин-индуцированная ИТП была связана с тяжелым кровотечением, характеризующимся петехиальными кровоизлияниями, экхимозами. Редко у больных пациентов наблюдалась серьезная гематурия, кровоизлияние в нижние отделы желудочно-кишечного тракта, внутрилегочное кровотечение и чрезмерное кровотечение из мест венепункций (Al Jafar 2015, Arnold 2013, Bose 2015, O'Donnell 2007, OUHSC

2020).Механизм действия: Не связан с дозой; тромбоцитарно-реактивные антитела класса IgG, класса IgM были обнаружены у пациентов с тромбоцитопенией при приеме ванкомицина. Эти антитела реагировали с тромбоцитами только в присутствии ванкомицина, что позволяет предположить, что механизм действия аналогичен хинин-индуцированной тромбоцитопении, а не гаптен-специфическому антителу (Von Drygalski 2007).Начало варьирует; обычно возникает в течение 1-2 недель после начала терапии,однако имеются редкие сообщения о случаях, описывающих быстрое начало (в течение 24 часов) острой тяжелой тромбоцитопении, главным образом в условиях повторного воздействия ванкомицина (Mohammadi 2017, Von Drygalski 2007).

- Нефротоксичноть (в метаанализе, включающем 13 исследований, сравнивающих пациентов, получавших ванкомицин, с пациентами, получавшими негликопептидный антибиотик, относительный риск ОПП с ванкомицином составил 2,45 (95% ДИ 1,69-3,55). Большинство эпизодов ОПП развивались между 4 и 17 днями после начала терапии)
- Нейтропения, агранулоцитоз. Нейтропения (тяжелая) и агранулоцитоз наблюдались в многочисленных отчетах; в некоторых случаях лекарственная лихорадка также сопровождала нейтропению (Black 2011, di Fonzo 2018, Rocha 2002, Smith 1999). Механизм: Не связан с дозой; имеющиеся данные предполагают периферический механизм, опосредованный антителами и прямой токсичностью для костного мозга (di Fonzo 2018).Начало заболевания варьирует; обычно наступает через 7-12 дней лечения, причем в большинстве случаев-через 20 дней (Black 2011, di Fonzo 2018, Hung 2009).
- Ототоксичность (Данные ототоксичности, индуцированной ванкомицином, ограничены; в большинстве случаев она считается обратимой)
- Макуло-папулезная сыпь, DRESS (эозинофилия с системными симптомами), токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-drug-information?search=vancomicin%20drug%20information&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-parenteral-dosing-monitoring-and-adverse-effects-in-adults?search=bayesian&source=search_result&selectedTitle=1~33&usage_type=default&display_rank=1

Линезолид

Объем распределения 50 л. С момента своего введения в практику линезолид сохранил отличную активность.

Линезолид не считается предпочтительным препаратом для лечения инфекций, требующих длительной терапии, поскольку риск серьезной гематологической и неврологической токсичности возрастает после >2 недель и >4 недель терапии соответственно.

Коррекция дозы при постоянной ЗПТ (CRRT) и при интермиттирующей ЗПТ (IRRT) не требуется.

Опасения, связанные с неблагоприятными последствиями:

- Лактоацидоз: Сообщалось о возникновении ацидоза при применении препарата. Пациенты, у которых развиваются повторяющиеся эпизоды тошноты и рвоты, необъяснимый ацидоз или низкий уровень бикарбоната, нуждаются в немедленном обследовании.
- Миелосупрессия: Может зависеть от продолжительности терапии (обычно >2 недель лечения); применять с осторожностью у пациентов с уже существующей миелосупрессией, у пациентов, получающих другие препараты, которые могут вызвать угнетение костного мозга, или при хронической инфекции (предшествующая или одновременная антибактериальная терапия). Рекомендуется еженедельное выполенние ОАК; рассмотреть вопрос о прекращении лечения у пациентов, у которых развивается миелосупрессия (или у которых миелосупрессия ухудшается во время лечения). Тромбоцитопения -это наиболее часто наблюдаемая дискразия крови.
- Периферическая и оптическая невропатия (с потерей зрения): Сообщалось у взрослых и детей и может возникать преимущественно при длительных курсах терапии >28 дней; любые симптомы изменения зрения или нарушения требуют немедленного офтальмологического обследования и возможного прекращения терапии.
- Серотониновый синдром: Такие симптомы как возбуждение, спутанность сознания, галлюцинации, гиперрефлексия, миоклонус, дрожь и тахикардия могут возникать при одновременном применении прозеротонергических препаратов, агентов, снижающих метаболизм линезолида, или у пациентов с карциноидным синдромом. Избегайте применения у таких пациентов, если это не является клинически целесообразным и пациент не находится под пристальным наблюдением на предмет признаков серотонинового синдрома или нейролептического злокачественного синдрома.
- Суперинфекция: Длительное применение может привести к грибковой или бактериальной суперинфекции, включая ассоциированную с C. difficile диарею (CDAD) и псевдомембранозный колит; CDAD наблюдался >2 месяцев после антибиотического лечения.

https://www.uptodate.com/contents/linezolid-drug-information?search=linezolid&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

Тигециклин

Объем распределения 350 - 500 л. Широкий антимикробный спектр, большой объем распределения (≥ 7-10 л/кг) и внутриклеточное накопление.
Основным путем элиминации является выведение неизмененного тигециклина с калом, на долю которого приходится 59% дозы .
Почечная элиминация неизмененного препарата является второстепенным путем и составляет примерно 10 - 15% от дозы.
Было показано, что тигециклин может быть найден практически в любой жидкости организма, такой как желчь, эпителиальная слизистая оболочка, синовия или спинномозговая жидкость и ткани, такие как толстая кишка, легкие и кости.
Оказалось, что объем распределений составляет примерно 350 л для женщин и 500 л для мужчин.
Исходя из этих данных, пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью рекомендуется получать сниженную поддерживающую дозу 25 мг дважды, тогда как нагрузочная доза не нуждается в корректировке.

При ПЗПТ (CRRT) - не требует изменения.

Опасения, связанные с неблагоприятными последствиями:

- Антианаболические эффекты: связаны с антианаболическими эффектами, наблюдаемыми у всего класса тетрациклинов (включая повышение билирубина, азотемию, ацидоз и гиперфосфатемию).
- Коагулопатия: связана с нарушениями параметров свертывания крови, включая пролонгацию ПТ и АЧТВ и снижение фибриногена, которые могут быть дозозависимыми и/или временными, особенно у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью; прекратить применение при подозрении (Cui 2019).
- Гепатотоксичность: Сообщалось о нарушениях функции печени (повышение общего билирубина, протромбинового времени, трансаминаз). Имели место единичные случаи значительной печеночной дисфункции и печеночной недостаточности. Внимательно следите за ухудшением функции печени у пациентов, у которых во время терапии появляются нарушения функциональных тестов печени. Неблагоприятные печеночные эффекты могут возникнуть после прекращения приема препарата.
- Панкреатит: Сообщалось об остром панкреатите (включая летальные исходы), в том числе у пациентов без известных факторов риска; при подозрении на него, применение препарата следует прекратить.
- Фоточувствительность: Может быть связана с фоточувствительностью из-за структурного сходства с тетрациклинами.
- Pseudotumor cerebri (доброкачественная внутричерепная гипертензия): Может быть связан из-за структурного сходства с тетрациклинами.
- Суперинфекция: Длительное применение может привести к грибковой или бактериальной суперинфекции, включая ассоциированную с C. difficile диарею (CDAD) и псевдомембранозный колит; CDAD наблюдался >2 месяцев после антибиотического лечения.

- Смертность, связанная с лечением: В метаанализе клинических исследований было отмечено увеличение смертности от всех причин у пациентов, получавших тигециклин, по сравнению с пациентами, получавшими компаратор. Причина разницы в риске смертности (0,6% [95% ДИ 0,1, 1,2]) не установлена. Использование следует зарезервировать для ситуаций, в которых альтернативные методы лечения не подходят. Как правило, смерть наступала в результате обострения инфекции, осложнений инфекции или сопутствующей патологии.

Примечание: Не используйте при инфекциях диабетической стопы; Не используйте для лечения госпитальной пневмонии (HAP) или вентиллятор-ассоциированной пневмонии (VAP); в исследованиях сообщалось о повышенной смертности и снижении эффективности при HAP и VAP.

https://www.uptodate.com/contents/tigecycline-drug-information?search=%D1%82%D0%B8%D0%B3%D0%B5%D1%86%D0%B8%D0%BA%D0%BB%D0%B8%D0%BD&source=panel_search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

Даптомицин

Имеет механизм действия, посредством которого он взаимодействует с мембраной бактериальной клетки, не входя в клетку.

Даптомицин имеет очень малый объем распределения-примерно 7л или 0,1 л/кг, что является одним из самых малых объемов, зарегистрированных для любого лекарственного средства.

У больных сахарным диабетом заболевания периферических артерий могут ограничивать проникновение антибиотиков в ткани-мишени.

Дозирование при ПЗПТ (CRRT) 6 мг/кг каждые 24ч.

Опасения, связанные с неблагоприятными последствиями:

- Эозинофильная пневмония: Применение может привести к эозинофильной пневмонии; обычно развивается через 2-4 недели после начала терапии. Следите за признаками и симптомами эозинофильной пневмонии, включая новое начало или ухудшение температуры, одышку, затрудненное дыхание, новые инфильтраты при визуализации грудной клетки и/или >25% эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже. Немедленно прекратите прием препарата при появлении признаков/симптомов эозинофильной пневмонии и начните соответствующее лечение (например, кортикостероидами). Может повториться при повторном лечении.
- Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS). Осмотрите пациентов с симптомами лихорадки, периферической эозинофилии, сыпью и системными нарушениями

функции органов (например, печени, легких, почек); прекратите и назначьте соответствующее лечение, если есть подозрение на DRESS.
- Гиперчувствительность: При применении препарата сообщалось о реакциях гиперчувствительности и анафилаксии (включая ангионевротический отек). Немедленно прекратите прием препарата при появлении признаков/симптомов гиперчувствительности и начните соответствующее лечение.- Миопатия/рабдомиолиз: Прием препарата может быть связан с повышенной частотой развития миопатии; также сообщалось о рабдомиолизе с острой почечной недостаточностью или без нее. Прекратить прием препарата у пациентов с признаками и симптомами миопатии в сочетании с повышением КФК (>5 норм или 1000 ед/л) или у бессимптомных пациентов с КФК ≥10 норм или >2000 ед/л. Миопатия возникает чаще при превышении рекомендуемых доз. Рассмотрите возможность временного прерывания терапии другими препаратами, связанными с рабдомиолизом (например, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы), во время терапии даптомицином.
- Периферическая невропатия: Симптомы, наводящие на мысль о периферической невропатии, наблюдались во время лечения даптомицином; следите за появлением новой или ухудшающейся невропатии.
- Суперинфекция: Длительное применение может привести к грибковой или бактериальной суперинфекции, включая ассоциированную с C. difficile диарею (CDAD) и псевдомембранозный колит; CDAD наблюдался >2 месяцев после антибиотического лечения.
- Тубулоинтерстициальный нефрит: Сообщалось о тубулоинтерстициальном нефрите (TIN). Оцените пациентов с новой или ухудшающейся почечной недостаточностью; прекратите и назначьте соответствующее лечение, если есть подозрение на TIN.

Цефтаролин
Показания скромны:
Внебольничная пневмония: Лечение внебольничной бактериальной пневмонии у взрослых и детей в возрасте ≥2 месяцев, вызванной Streptococcus pneumoniae (включая случаи с сопутствующей бактериемией), золотистым стафилококком (только изоляты, чувствительные к метициллину), Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca и Escherichia coli.
Инфекции кожи и структур кожи: Лечение острых бактериальных инфекций кожи и структур кожи у взрослых и детей (гестационный возраст≥34 недель и постнатальный возраст 12 дней), вызванных S. aureus (включая чувствительные к метициллину и устойчивые к метициллину изоляты), Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, E. coli, K. pneumoniae и K. oxytoca.
Дозирование при ПЗПТ (CRRT) 0.4 - 0.6 г каждые 12 ч.
Опасения, связанные с неблагоприятными последствиями:

• Гемолитическая анемия: Сообщалось о сероконверсии от отрицательного к положительному прямому тесту Кумбса. Гемолитическая анемия не была зарегистрирована в клинических исследованиях; однако, если анемия развивается во время или после лечения, рассмотрите медикаментозную гемолитическую анемию. Диагностические тесты должны включать прямой тест Кумбса. При подозрении на гемолитическую анемию следует прекратить прием препарата и назначить поддерживающую терапию по клиническим показаниям.
• Гиперчувствительность: При применении цефтаролина наблюдались серьезные реакции гиперчувствительности (анафилактические) и кожные реакции. Используйте с осторожностью у пациентов с аллергией на пенициллин, цефалоспорин или карбапенем в анамнезе. Поддерживайте клиническое наблюдение при назначении пациентам с аллергией на пенициллин или бета-лактамные препараты; сообщалось о перекрестной чувствительности среди бета-лактамных антибактериальных средств. Если возникает серьезная реакция, прекратите прием препарата и назначьте поддерживающие меры по клиническим показаниям.
• Нейротоксичность: Сообщалось о неврологических реакциях, включая энцефалопатию и судороги. Риск может быть повышен при наличии почечной недостаточности; обеспечить дозу, скорректированную с учетом функции почек, и прекратить терапию, если у пациента развивается нейротоксичность; эффекты часто обратимы после прекращения терапии.
• Суперинфекция: Длительное применение может привести к грибковой или бактериальной суперинфекции, включая ассоциированную с C. difficile диарею (CDAD) и псевдомембранозный колит (включая летальные исходы); CDAD наблюдался >2 месяцев после антибиотического лечения.

https://www.uptodate.com/contents/ceftaroline-drug-information?search=%D1%86%D0%B5%D1%84%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BD&source=panel_search_result&selectedTitle=1~39&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

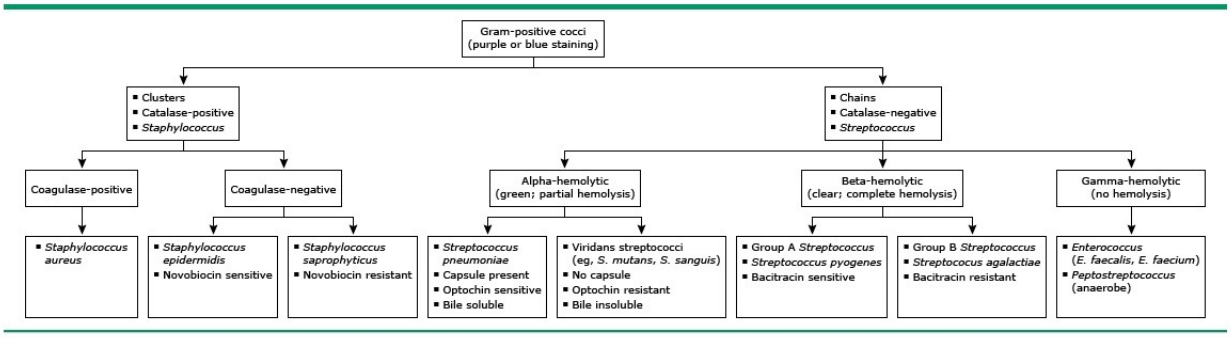
https://www.uptodate.com/contents/daptomycin-drug-information?search=%D0%B4%D0%B0%D0%BF%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD&source=panel_search_result&selectedTitle=1~71&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

https://aac.asm.org/content/63/8/e00583-19

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3352102/

Бактериемия

Классификация грамположительных кокков по лабораторным признакам



Other gram-positive organisms that occasionally appear in clinical specimens are described in the text. Examples of Gram stains may be found in the text.

Лечение бактериемии S. aureus включает оперативный контроль источника (например, удаление вовлеченных сосудистых катетеров и/или хирургическое дренирование абсцесса) и антимикробную терапию. Эмпирическое лечение — Оптимальный подход к эмпирической терапии в условиях бактериемии S. aureus до получения данных посевов и чувствительности является неопределенным. Мы отдаем предпочтение эмпирической антимикробной терапии с активностью против метициллинрезистентного S. aureus (MRSA). Эмпирическое лечение MRSA состоит из ванкомицина (15-20 мг/кг/доза каждые 8-12 часов, не более 2 г на дозу); даптомицин (6-10 мг/кг внутривенно один раз в день) является приемлемым альтернативным средством. Как только результаты чувствительности будут доступны, если изолят является чувствительным к метициллину S. aureus (MSSA), лечение антибиотиками должно быть деэскалировано до бета-лактамного агента (такого как нафциллин, оксациллин или цефазолин).

Метициллин-чувствительный S. aureus (MSSA) — Лечение бактериемии MSSA обычно состоит из бета-лактамного агента, такого как нафциллин (2 г внутривенно каждые четыре часа), оксациллин (2 г внутривенно каждые четыре часа) или флуклоксациллин (2 г внутривенно каждые шесть часов). Если изолят чувствителен к пенициллину, то пенициллин (4 миллиона единиц внутривенно каждые четыре часа) является препаратом выбора для бактериемии S. aureus; однако большинство изолятов устойчивы к пенициллину. Цефалоспорин первого поколения, такой как цефазолин (2 г внутривенно каждые восемь часов), является приемлемой альтернативой у пациентов с гиперчувствительностью к вышеназванным препаратам. Адекватные проспективные клинические исследования, сравнивающие эффективность различных бета-лактамных препаратов, включая цефазолин, для лечения бактериемии MSSA, отсутствуют;

Ретроспективные данные свидетельствуют о том, что цефазолин и антистафилококковые пенициллины одинаково эффективны для лечения бактериемии S. aureus. Результаты одного ретроспективного исследования показали, что пациенты, получавшие цефазолин, имели более низкий риск смертности и аналогичный риск рецидива инфекции по сравнению с теми, кто получал оксациллин или нафциллин; однако интерпретация этих результатов ограничена. Ванкомицин менее эффективен для лечения бактериемии S. aureus, чем бета-лактамные препараты, и его не следует назначать в качестве первичной терапии чувствительных к метициллину штаммов, если только применение бета-лактамного препарата не исключается лекарственной непереносимостью. Пациенты с бактериемией MSSA и зарегистрированной аллергией на пенициллин должны получать лечение, основанное на анамнезе аллергии (цефазолин может быть назначен, если анамнез исключает анафилактические признаки), или полную оценку аллергии с кожным тестированием. В обсервационном исследовании 505 пациентов с бактериемией S. aureus, нафциллин превосходил ванкомицин в предотвращении рецидива или персистирующей бактериемии MSSA; частота неудач составила 4 против 20%. В другом исследовании 294 пациента с бактериемией S. aureus, терапия ванкомицином была связана с более высоким риском рецидива (отношение шансов 4,1, 95% ДИ 1,5-11,6). Рифампицин не показан для лечения бактериемии S. aureus (при отсутствии протезного клапанного эндокардита или ортопедического оборудования). В одном рандомизированном исследовании, включавшем более 700 взрослых с бактериемией S. aureus, рандомизированных на лечение стандартной терапии плюс рифампицин (600 или 900 мг в день, перорально или внутривенно) или плацебо, не наблюдалось существенной разницы в смертности или бактериологической недостаточности через 12 недель (17 против 18%; отношение рисков 0,96, ДИ 0,68-1,35). Кроме того, пациенты, получавшие рифампицин, были более склонны к неблагоприятным лекарственным взаимодействиям, чем те, кто получал плацебо.

https://www.uptodate.com/contents/clinical-approach-to-staphylococcus-aureus-bacteremia-in-adults?search=mssa%20%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5&source=search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=default&display_rank=1

Пневмония

Метициллинрезистентный золотистый стафилококк - если MRSA является частым внутрибольничным патогеном в учреждении (т. е. >20% местной распространенности), линезолид или ванкомицин должны быть включены в стартовый режим для обеспечения антистафилококкового покрытия, но должны быть остановлены, если MRSA не выявлен.

*Поскольку клинические результаты, сходны для линезолида и ванкомицина, мы выбираем между этими агентами на основе других факторов, таких как функция почек, удобство мониторинга (про мониторинг ванкомицина вверху), потенциальные лекарственные взаимодействия, количество клеток крови и качество внутривенного доступа (*это основная мысль о лечении пневмонии).

В качестве примера: когда все остальные факторы равны, мы предпочитаем линезолид ванкомицину у пациентов с ограниченным внутривенным доступом или трудностями достижения терапевтических концентраций ванкомицина в сыворотке крови. Мы предпочитаем ванкомицин линезолиду у пациентов, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, а также у пациентов с цитопенией.

Телаванцин и цефтаролин являются альтернативами, когда ни линезолин, ни ванкомицин не могут быть использованы. Однако цефтаролин не одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения госпитальной пневмонии (HAP) или вентилятор-ассоциированной пневмонии (VAP). Клиндамицин (600 мг внутривенно или перорально три раза в день) является дополнительной альтернативой для пациентов с чувствительными изолятами MRSA; однако данные, подтверждающие применение клиндамицина для HAP и VAP, ограничены. Наш подход к лечению HAP или VAP, вызванных MRSA, во многом аналогичен рекомендациям Американского Общества инфекционных заболеваний (IDSA)/Американского торакального общества (ATS) 2016 года по HAP и VAP и рекомендациям IDSA 2011 года по лечению инфекций MRSA, которые рекомендуют либо линезолид, либо ванкомицин для инфекций, подозреваемых/доказанных на MRSA. Линезолид и ванкомицин В нескольких исследованиях сравнивались линезолид и ванкомицин для лечения HAP и VAP; клинические результаты, по-видимому, сходны при сравнении этих двух препаратов. Например, в метаанализе девяти рандомизированных исследований, в которых линезолид сравнивался с ванкомицином для HAP, не было обнаружено различий в смертности, клиническом ответе, микробиологической эрадикации. Линезолид был связан с более высокой частотой желудочно-кишечных побочных эффектов, но не было никаких различий в частоте острого повреждения почек, тромбоцитопении или отмены препарата из-за побочных эффектов.В одном исследовании, которое использовало оптимальную дозировку ванкомицина, клинические показатели успеха были ниже для ванкомицина по сравнению с линезолидом (47 против 58 процентов, $p<0,05$). Более высокие показатели механической вентиляции легких, почечной дисфункции и бактериемии в группе ванкомицина могут объяснять эту разницу. В этом исследовании не было обнаружено различий в общей 60-дневной смертности или общих нежелательных явлениях, хотя нефротоксичность действительно встречалась чаще при применении ванкомицина, чем линезолида (18 против 8%, значение p не сообщалось). Недостаточность ванкомицина

также может быть связана с минимальными ингибирующими концентрациями ванкомицина (MIC). Фармакокинетический и фармакодинамический анализы показывают, что площадь ванкомицина под кривой временной концентрации к минимальному ингибирующему соотношению концентраций (AUC:MIC) >400 может быть труднодостижимой (особенно для изолятов с MIC >1). Когортные исследования также сообщили о худших результатах у пациентов с HAP из-за MRSA с более высоким MIC. В одной проспективной когорте из 95 пациентов, пациенты с изолятами MRSA с MIC ≥2 мкг/мл имели более высокие показатели смертности, чем пациенты с более низкими MIC (24% против 10%). В другом исследовании, проведенном на 158 пациентах интенсивной терапии, сообщалось о постепенном увеличении смертности по мере того, как MIC ванкомицина увеличивался с 0,75 до 3 мкг/мл. Эти данные, однако, противоречивы, поскольку исследования бактериемии MSSA также коррелировали более высокие уровни MIC ванкомицина с более высокими показателями смертности, даже несмотря на то, что все пациенты получали лечение бета-лактамами. Пока нет данных, демонстрирующих лучшие результаты применения линезолида или других альтернатив по сравнению с ванкомицином у пациентов, инфицированных MRSA с высоким MIC ванкомицина. Тем не менее некоторые клиницисты предпочитают использовать альтернативу ванкомицину для лечения пневмонии, вызванной штаммами MRSA, с MIC ванкомицина ≥2 мкг/мл.

Другие агенты — ни один из следующих агентов не рекомендуется в качестве первой линии лечения MRSA-пневмонии:

●Даптомицин не может быть использован для лечения пневмонии, поскольку он инактивируется сурфактантом и не достигает адекватных концентраций в дыхательных путях.

●Цефтаролин - это цефалоспорин широкого спектра действия, обладающий активностью в отношении MRSA. Он был одобрен FDA для внебольничной пневмонии (CAP), но не для CAP, вызванной MRSA, а также не для HAP или VAP.

●Тигециклин - антибиотик широкого спектра действия, обладающий активностью в отношении MRSA. Он был одобрен FDA для лечения инфекций кожи и структур кожи, а также внутрибрюшных инфекций, вызванных MRSA. Он также был одобрен для CAP, но не для CAP, вызванного MRSA или HAP или VAP. В 2010 году FDA опубликовало заявление относительно повышенного риска смертности, связанного с использованием тигециклина, по сравнению с другими препаратами, наблюдавшимися в объединенном анализе 13 исследований. Повышенный риск был наиболее отчетливо виден у пациентов с HAP, особенно ВАП. В инструкции говорится, что тигециклин следует зарезервировать для использования в ситуациях, когда альтернативные агенты не подходят. В анализе 10 исследований, проведенных для FDA (CAP, осложненные инфекции кожи, осложненные внутрибрюшные инфекции), тигециклин был связан с повышенной смертностью по

сравнению с другими антибактериальными препаратами (2,5 против 1,8%, скорректированная разница риска 0,6%, 95% ДИ 0,0-1,2%). Большинство смертей произошло в результате обострения инфекций, осложнений инфекции или сопутствующих заболеваний. Рандомизированные исследования пациентов с HAP показали аналогичные результаты.
●Цефтобипрол - это цефалоспорин широкого спектра действия, обладающий активностью в отношении широкого спектра грамположительных бактерий, включая MRSA и устойчивые к пенициллину и цефтриаксону пневмококки, а также грамотрицательные бактерии. Он не был одобрен FDA, но был одобрен в Европе и Канаде для лечения HAP и CAP, но не VAP. В исследовании на 781 пациентов с HAP (в том числе 210 с ВАП) была проведена рандомизация для получения цефтобипрола или линезолида плюс цефтазидим. Частота выздоровления у пациентов с HAP (исключая ВАП) была аналогичной (60 против 59%). Однако частота выздоровления у пациентов с ВАП была существенно ниже у тех, кто получал цефтобипрол (23 против 37 процентов). Показатели микробиологической эрадикации у пациентов с HAP (без учета ВАП) составили 63 против 68% (микробиологически оцениваемые [ME], 95% ДИ -16,7 - 7,6), а у пациентов с ВАП-30 против 50% (ME, 95% ДИ -38,8 -0,4).

Метициллин-чувствительный золотистый стафилококк — Если посев мокроты выявляет MSSA, эмпирическую терапию MRSA следует заменить нафциллином (2 г внутривенно каждые четыре часа), оксациллином (2 г внутривенно каждые четыре часа) или цефазолином (2 г внутривенно каждые восемь часов)
https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults?search=mssa%20%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5&sectionRank=1&usage_type=default&anchor=H423214193&source=machineLearning&selectedTitle=4~148&display_rank=4#H423214193

Кожа и мягкие ткани
Антибиотик выбора — Парентеральные средства для лечения инфекции кожи и мягких тканей, когда MRSA доказан или подозревается, включают ванкомицин и даптомицин. В районах, где имеется тейкопланин, некоторые используют его в качестве препарата выбора для начальной терапии грамположительных патогенов, в то время как другие предпочитают его применение пациентам с непереносимостью ванкомицина. Ванкомицин это антибиотик, с наибольшим накопленным опытом лечения инфекций кожи и мягких тканей, вызванных MRSA. Даптомицин является приемлемой альтернативой ванкомицину; в одном исследовании, включавшем 45 пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей из-за MRSA, были отмечены сходные показатели клинического успеха между даптомицином и ванкомицином (84%).

Дозирование в таблице (рисунок инфекции кожи).

Парентеральная антимикробная терапия для лечения инфекции кожи и мягких тканей, вызванных метициллинрезистентным золотистым стафилококком (MRSA) у взрослых

Drug	Adult dose
Antibiotics of choice*	
Vancomycin ¶	15 to 20 mg/kg/dose every 8 to 12 hours
Daptomycin Δ	4 to 6 mg/kg IV once daily
Alternative agents	
Short-acting agents with parenteral or oral dosing	
Linezolid	600 mg IV (or orally) twice daily
Tedizolid	200 mg IV (or orally) once daily
Delafloxacin	300 mg IV twice daily (or 450 mg orally twice daily)
Omadacycline ◊	100 mg IV once daily (or 300 mg orally once daily)
Short-acting agent with parenteral dosing §	
Ceftaroline	600 mg IV every 12 hours
Long-acting agents with parenteral dosing	
Dalbavancin	Single-dose regimen: 1500 mg once Two-dose regimen: Initial dose 1000 mg, followed by 500 mg dose one week later
Oritavancin	1200 mg IV as a single dose
Telavancin	10 mg/kg once daily

IV: intravenously; AUC: area under the 24-hour time-concentration curve.

* In areas outside the United States where teicoplanin is available, some use it as the drug of choice for initial therapy of gram-positive pathogens, while others favor its use for patients with intolerance to vancomycin.

¶ Для критических пациентов подходит нагрузочная доза ванкомицина (от 20 до 35 мг/кг); мы используем более высокую дозу для тяжелобольных пациентов. Нагрузочная доза основана на фактической массе тела, округленной до ближайших 250 мг и не превышающая 3000 мг. Начальная поддерживающая доза и интервал определяются по номограмме (обычно от 15 до 20 мг/кг каждые 8-12 часов для большинства пациентов с нормальной функцией почек). Последующая коррекция дозы и интервала основана на AUC или контроле концентрации в сыворотке крови. Обратитесь к теме UpToDate о дозировании ванкомицина для получения номограммы и обсуждения мониторинга ванкомицина.

Δ Дозировка даптомицина для лечения инфекции кожи и мягких тканей составляет от 4 до 6 мг/кг внутривенно один раз в день; дозировка для лечения бактериемии составляет не менее 6 мг/кг внутривенно один раз в день.

◊ Можно использовать нагрузочную дозу: 200 мг ВНУТРИВЕННО в течение 60 минут ИЛИ 100 мг внутривенно в течение 30 минут дважды.

§ Ceftobiprole has broad-spectrum activity against gram-positive and gram-negative organisms and is available in some countries outside the United States.

Data from: Lui C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011; 52:285.

Пациенты с инфекцией S. aureus изолята с MIC в диапазоне (≥2 мкг/мл) могут не реагировать на терапию. В таких случаях плохой клинический ответ на терапию ванкомицином должен побудить к применению даптомицина или другого средства. Альтернативные агенты — Было показано, что все альтернативные агенты сопоставимы с ванкомицином для лечения инфекций кожи и мягких тканей MRSA, однако данные, сравнивающие альтернативные агенты, ограничены. Агенты короткого действия — включают оксазолидиноны (линезолид), фторхинолон delafloxacin и тетрациклин omadacycline; эти агенты могут быть использованы в стационарных условиях (при парентеральном режиме дозирования) или в амбулаторных условиях (пероральный режим).

Линезолид и tedizolid — линезолид и tedizolid являются оксазолидинонами; оба обладают бактериостатической активностью в отношении стафилококка и стрептококка. Применение этих препаратов ограничено стоимостью и токсичностью (тедизолид может иметь меньшую токсичность, чем линезолид); они должны быть зарезервированы для пациентов, которые не реагируют или не могут переносить другие препараты. *Линезолид и ванкомицин имеют эквивалентные клинические показатели излечивания для инфекции MRSA. В одном систематическом обзоре, включавшем 3144 пациента с инфекциями кожи и мягких тканей, было отмечено, что линезолид, по меньшей мере так же эффективен, как и ванкомицин.* Было показано, что Тедизолид не уступает линезолиду в лечении инфекций кожи и мягких тканей. Цефтаролин (и цефтобипрол) — Цефтаролин и цефтобипрол являются цефалоспоринами пятого поколения с широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных организмов. Цефтаролин обладает активностью в отношении MRSA и стафилококков со сниженной восприимчивостью к ванкомицину, даптомицину или линезолиду, а также грамотрицательных патогенов. Цефтобипрол обладает активностью в отношении MRSA,

пенициллинорезистентных Streptococcus pneumoniae, энтерококков и энтеробактерий.Для лечения осложненных инфекций кожи и кожных структур было обнаружено, что цефтаролин не уступает ванкомицину плюс азтреонам, а цефтобипрол столь же эффективен, как и ванкомицин (с цефтазидимом или без него).Цефтобипрол не доступен в Соединенных Штатах, но доступен в Канаде и Европе.
https://www.uptodate.com/contents/methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa-in-adults-treatment-of-skin-and-soft-tissue-infections?search=mssa%20%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5&source=search_result&selectedTitle=8~148&usage_type=default&display_rank=8

Эндокардит протеза (ЭП)

Добавление рифампина — Подход к лечению стафилококкового ЭП состоит из начальной антибактериальной терапии двумя антимикробными агентами, отличными от рифампина (например, первичным антистафилококковым агентом и гентамицином, если это возможно), в течение трех-пяти дней до начала приема рифампина. Рифампин, по-видимому, уникален своей способностью убивать стафилококки, прилипшие к чужеродному материалу; это основано на данных in vitro, данных модельных экспериментов на животных и клинических наблюдениях. Задержка инициации рифампина важна, потому что бактериальный ген, контролирующий место действия рифампина, имеет относительно высокую внутреннюю частоту мутаций. Поэтому, если большое количество микроорганизмов подвергается воздействию рифампицина, может быстро возникнуть устойчивая к рифампицину субпопуляция. В идеале отсроченная инициация рифампицина дает возможность снизить микробное число стафилококков, тем самым снижая вероятность появления устойчивой к рифампицину субпопуляции.

Для лечения ЭП, вызванного изолятами стафилококков со сниженной чувствительностью к ванкомицину (минимальная ингибирующая концентрация >1 мкг/мЛ микродилюцией бульона или 1,5 мкг/мЛ Э-тестом), а также для лечения ЭП с неадекватным ответом на терапию ванкомицином - оптимальный подход неопределен, клинический опыт ограничен. Мы предпочитаем комбинированную терапию даптомицином (от 8 до 10 мг/кг один раз в день) и бета-лактамом (оксациллин, нафциллин или цефтаролин), что может привести к синергии. В таких обстоятельствах ESC предлагает комбинированную терапию даптомицином и бета-лактамом (оксациллином или цефтаролином) или *фосфомицином* (недоступным для парентерального применения в США) вместо ванкомицина. Другие подходы включают использование даптомицина, цефтаролина, телаванцина или линезолида в качестве одиночных антистафилококковых средств.

Предлагаемые схемы терапии протезного эндокардита, обусловленного разными видами Staphylococcus

American Heart Association (AHA)		European Society of Cardiology (ESC)
Adult	**Pediatric** *	**Adult**
Methicillin-susceptible strains	**Methicillin-susceptible strains**	**Methicillin-susceptible strains**
One of the following ¶: Nafcillin or oxacillin 12 g per 24 hours IV in six divided doses for ≥6 weeks **or** Cefazolin Δ 6 g per 24 hours IV in three divided doses for ≥6 weeks **plus** Rifampin ◊ 900 mg per 24 hours IV or orally in three divided doses for ≥6 weeks **plus** Gentamicin §¥ 3 mg/kg per 24 hours IV or IM in two or three divided doses for 2 weeks	**One of the following** ¶: Nafcillin or oxacillin 200 mg/kg per 24 hours IV (maximum dose: 12 g per 24 hours) in four or six divided doses for ≥6 weeks **or** Cefazolin Δ 100 mg/kg per 24 hours IV (maximum dose: 6 g per 24 hours) in three divided doses for ≥6 weeks **plus** Rifampin ◊ 20 mg/kg per 24 hours IV (maximum dose: 900 mg per 24 hours) in three divided doses for ≥6 weeks **plus** Gentamicin §¥ 3 to 6 mg/kg per 24 hours IV or IM in three divided doses for first 2 weeks	**One of the following** ¶: Oxacillin or cloxacillin or flucloxacillin 12 g per 24 hours IV in four or six divided doses for ≥6 weeks **or** Cefazolin Δ 6 g per 24 hours IV in three divided doses for ≥6 weeks **or** Cefotaxime Δ 6 g per 24 hours IV in three divided doses for ≥6 weeks **plus** Rifampin ◊ 900 to 1200 mg per 24 hours IV or orally in two or three divided doses for ≥6 weeks **plus** Gentamicin § 3 mg/kg per 24 hours IV or IM in one or two doses for the first 2 weeks
Methicillin-resistant strains	**Methicillin-resistant strains**	**Methicillin-resistant strains**
Vancomycin ‡ loading dose of 20 to 35 mg/kg (maximum dose 3000 mg); initial maintenance dose based on nomogram, and subsequent dose adjustments based on AUC-guided or trough-guided monitoring **plus** Rifampin ◊ 900 mg per 24 hours IV or orally in three divided doses for ≥6 weeks **plus** Gentamicin §¥ 3 mg/kg per 24 hours IV or IM in two or three divided doses for 2 weeks	Vancomycin ‡ 40 mg/kg per 24 hours IV (maximum dose: 2 g per 24 hours) in two or three divided doses for ≥6 weeks **plus** Rifampin ◊ (see dosing above) for ≥6 weeks **plus** Gentamicin §¥ (see dosing above) for first 2 weeks	Vancomycin ‡ 30 to 60 mg/kg per 24 hours IV in two or three divided doses for ≥6 weeks **plus** Rifampin ◊ 900 to 1200 mg per 24 hours IV or orally in two or three divided doses for ≥6 weeks **plus** Gentamicin § 3 mg/kg per 24 hours IV or IM in one or two divided doses for first 2 weeks

The doses in this table are intended for patients with normal renal function. The doses of many of these agents must be adjusted in the setting of renal insufficiency; refer to the Lexicomp drug-specific monographs for renal dose adjustments.
Wherever intramuscular administration is provided as an alternative, intravenous route is preferred, particularly in infants and children.

PVE: prosthetic valve endocarditis; IV: intravenously; IM: intramuscularly; AUC: area under the 24-hour time-concentration curve

Пояснение к таблице протезного Эндокардита

(* Рекомендуется консультация детского инфекциониста.¶ Пациенты с инфекцией, вызванной чувствительным к метициллину золотистым стафилококком, и гиперчувствительностью к пенициллинам и цефалоспоринам могут лечиться ванкомицином, как описано выше, в качестве альтернативы нафциллину, оксациллину или цефазолину. У таких пациентов следует провести оценку аллергии; если наличие непосредственной гиперчувствительности вызывает сомнения, следует провести кожное тестирование. Бета-лактамная десенсибилизация может быть предпринята у стабильных пациентов.Δ Для применения у пациентов с нетяжелой аллергией на пенициллины. Избегайте цефазолина при осложнении в виде абсцесса головного мозга; предпочтительнее нафциллин.◊ Считается, что рифампин играет важную роль при протезном эндокардите, поскольку он уничтожает бактерии, прикрепленные к чужеродному материалу. Его всегда следует применять в сочетании с другим эффективным антистафилококковым препаратом (в идеале с двумя активными агентами), чтобы свести к минимуму риск возникновения резистентности к лечению. Рифампицин повышает печеночный клиренс варфарина и других лекарственных средств. Некоторые эксперты рекомендуют начинать прием рифампицина через три-пять дней после старта ванкомицина и гентамицина.§ Гентамицин рекомендуется при протезном эндокардите и у взрослых, не страдающих ожирением, основан на идеальной массе тела. Функцию почек и концентрацию гентамицина в сыворотке крови следует контролировать не реже одного раза в неделю. При введении в трех разделенных дозах преддозная (минимальная) концентрация должна составлять <1 мкг/мл, а постдозная (пиковая, через 1 час после инфузии)-от 3 до 4 мкг/мл. При приеме в однократной суточной дозе преддозная концентрация должна составлять <1 мкг/мл. Согласно рекомендациям ESC, постдозная (пиковая, через час после инъекции) концентрация гентамицина в сыворотке крови должна составлять приблизительно 10-12 мкг/мл (согласно рекомендациям AHA, нет никакой роли для измерения пиковой

концентрации гентамицина после однократного ежедневного приема).¥ Если микроорганизм устойчив к гентамицину, он может быть заменен на альтернативный препарат, такой как другой аминогликозид (например, амикацин), фторхинолон или другой антимикробный препарат, к которому организм чувствителен (см. дозировка ванкомицина в рекомендациях AHA 2015 года состоит из 30 мг/кг в сутки внутривенно в 2 разделенных дозах в течение 6 недель, с целевыми минимальными концентрациями от 10 до 20 мкг/мл; некоторые предпочитают минимальную концентрацию от 15 до 20 мкг/мл. Согласно рекомендациям, выпущенным в 2020 году, дозировка ванкомицина состоит из нагрузочной дозы: от 20 до 35 мг/кг в зависимости от фактической массы тела, округленной до ближайших 250 мг и не превышающей 3000 мг; в этом диапазоне мы используем более высокую дозу для критически больных пациентов. Начальная поддерживающая доза и интервал приема ванкомицина определяются номограммой и обычно составляют от 15 до 20 мг/кг каждые 8-12 часов для большинства пациентов с нормальной функцией почек. Последующая коррекция дозы и интервала приема ванкомицина основана на контроле концентрации в сыворотке крови под контролем AUC (предпочтительно) или под контролем концентрации. Особые рекомендации по дозированию применяются у пациентов с нестабильной функцией почек, на заместительной почечной терапии или с ожирением.)

https://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-therapy-of-prosthetic-valve-endocarditis?search=%D1%84%D0%BE%D1%81%D1%84%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%20%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BC%20%D0%BF%D0%BB%D1%8E%D1%81&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8

Комбинации препаратов против грам положительных биопленок:

У пациентов с имплантированными инородными устройствами комбинированная терапия рифампицином или фосфомицином ассоциировалась с лучшим отдаленным исходом. Для подтверждения этих выводов необходимы более масштабные проспективные исследования.
https://academic.oup.com/jac/article-abstract/75/8/2282/5827555?redirectedFrom=fulltext

Комбинация линезолида и фосфомицина в модели биопленки крысы, связанной с катетером, и обнаружили, что количество жизнеспособных бактерий в биопленке было значительно снижено после лечения. Таким образом, мы показали, что комбинация лечения линезолидом и фосфомицином улучшила терапевтические эффекты на встроенную в биопленку инфекцию MRSA как in vitro, так и in vivo, что обеспечило важную основу для разработки новой клинической терапии.
https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/6413982/

Комбинация ванкомицин с фосфомицином оказывала синергетическое бактерицидное действие на хроническую MRSA-инфекцию, встроенную в

биопленку, обеспечивая альтернативный подход к лечению этого состояния. (½× MIC VAN +1× MIC FOS and 1× MIC VAN + 1× MIC FOS)
https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0113133

Фосфомицин усиливал активность линезолида, миноциклина, ванкомицина и тейкопланина. Эти комбинированные методы лечения были даже лучше, чем комбинированные схемы рифампицина, и могут обеспечить терапевтические преимущества при инфекциях, связанных с катетером или протезированием суставов.
https://academic.oup.com/jac/article/67/4/944/856711