Сеченовский Университет

Кафедра госпитальной терапии №2 ИКМ

ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА ИМЕНИ С. С. ЮДИНА

СОЧУВСТВИЕ И СООТВЕТСТВИЕ

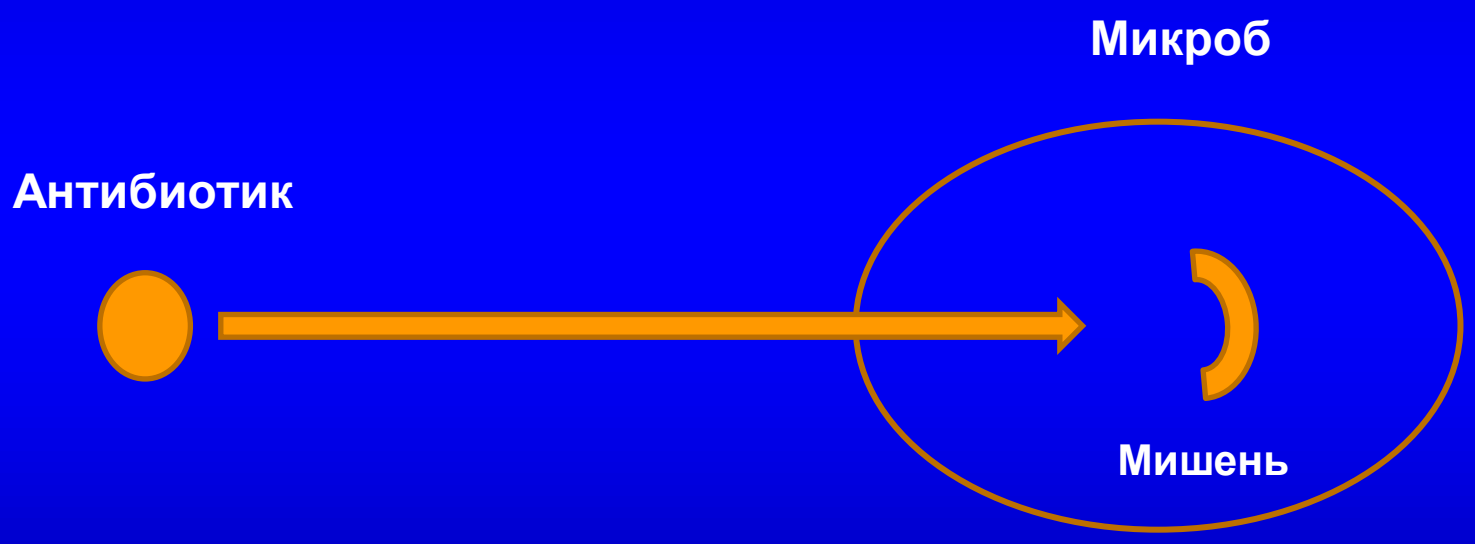
Дисциплина по выбору **«Антибиотики и антимикробная терапия»**

Тема 3

Актуальные проблемы антибиотикорезистентности. Инфекции, вызванные «проблемными» микроорганизмами

Яковлев С.В., профессор

Возможные механизмы формирования у микробов устойчивости к антибиотикам



Механизмы резистентности

- **Ферментативная инактивация** антибиотика
  - Бета-лактамазы (S.aureus, грамотрицательные энтеробактерии)
  - Аминогликозид-модифицирующие ферменты
- **Модификация мишени действия антибиотика**
  - Пенициллинсвязывающие белки (ПСБ)
    - Устойчивость стафилококков к оксациллину
    - Устойчивость пневмококков к пенициллину
- **Нарушение проницаемости** внешних структур микробной клетки – утрата поринового канала
  - Устойчивость *P.aeruginosa* к имипенему
- **Активное выведение** антибиотика из микробной клетки (эффлюксные помпы)
  - Устойчивость *S.pneumoniae* к азитромицину

Оценка CDC угроз антибиотикорезистентности

Неотложные угрозы

Clostridium difficile

Enterobacteriaceae Carb-R

Neisseria gonorrhoeae

Потенциальные угрозы

VRSA

Streptococci gr. A Erythro-R

Streptococci gr. B Clinda-R

Серьезные угрозы

Acinetobacter MDR

Campylobacter MDR

Enterobacteriaceae ESBLs

Streptococcus pneumoniae MDR

P.aeruginosa MDR

VRE

MRSA

Candida Fluconazole-R

Salmonella MDR

Shigella MDR

M.tuberculosis drug-R

CDC, 2013. http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013

Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,[1] George H. Talbot,[2] John S. Bradley,[3,4] John E. Edwards, Jr,[5,6,7] David Gilbert,[8] Louis B. Rice,[9,10] Michael Scheld,[11] Brad Spellberg,[5,6,7] and John Bartlett[12]

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1–12

Глобальная проблема полирезистентных микроорганизмов в ЛПУ: ESCAPE

E *Enterococcus faecium*

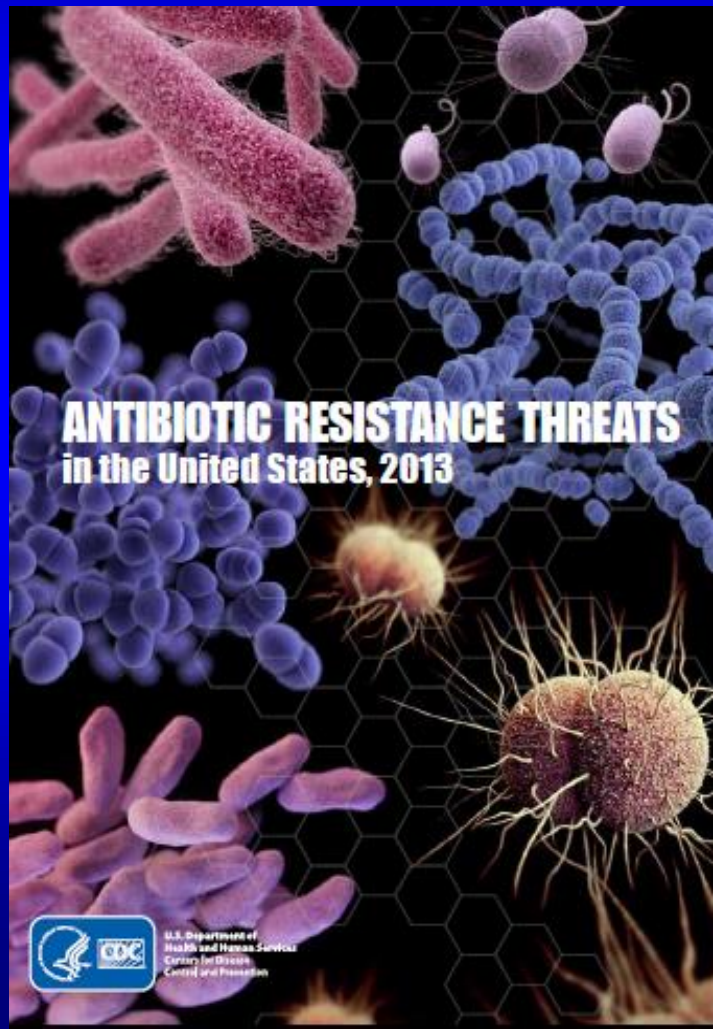
S *Staphylococcus aureus*

C *Clostridium difficile*

A *Acinetobacter baumanii*

P *Pseudomonas aeruginosa*

E Enterobacteriaceae (*Klebsiella, E.coli*)



Проблема ESCAPE №1

Полирезистентность (MDR)

↓

Крайне высокая резистентность (XDR)

↓

Панрезистентность (PDR)

Фенотипы *Klebsiella pneumoniae*

Антибиотики	Чувствительность				
Пенициллины	S	**R**	**R**	**R**	**R**
Цефалоспорины	S	S	**R**	**R**	**R**
Карбапенемы	S	S	S	**R**	**R**
Аминогликозиды	S	S	S	**R**	**R**
Фторхинолоны	S	S	**R**	**R**	**R**
Тетрациклины	S	S	S	**R**	**R**
Тигециклин	S	S	S	S	**R**
Колистин	S	S	S	S	**R**
Категория	**S**	**R**	**MDR**	**XDR**	**PDR**

Проблема ESCAPE №2

Нозокомиальные инфекции

↓

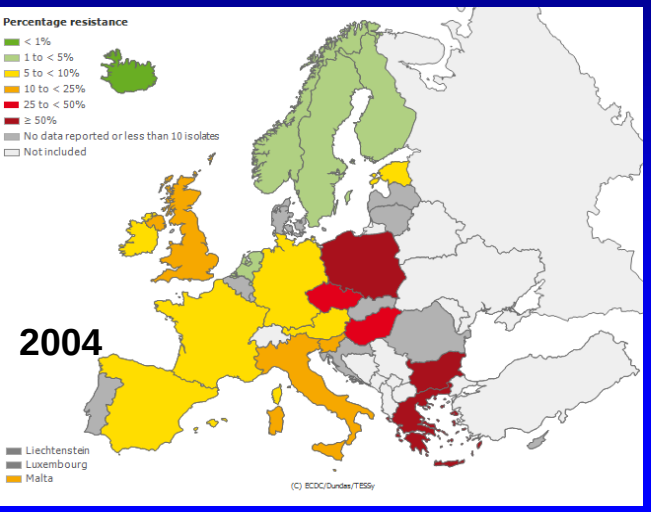
Внебольничные инфекции

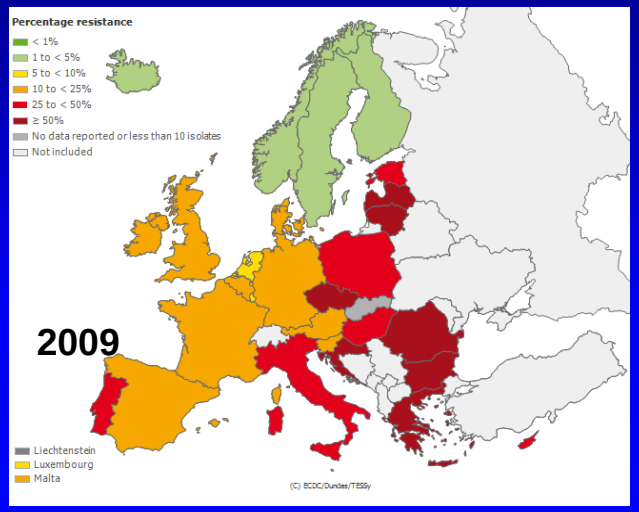
Полирезистентные микробы,
регистрируемые при внебольничных инфекциях:

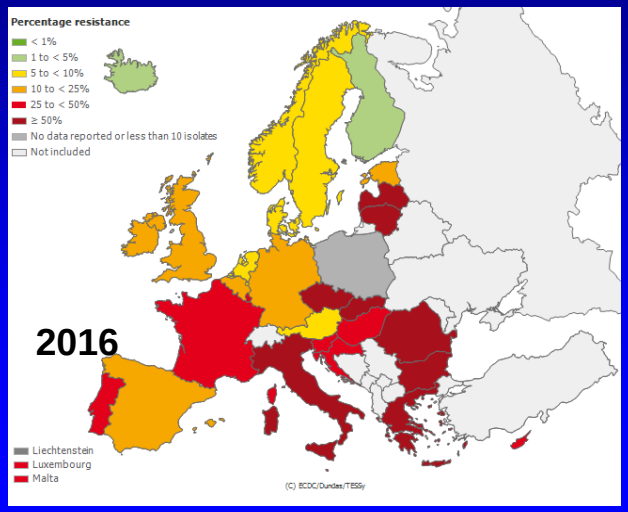
MRSA
E.faecium, в т.ч. VanA

Klebsiella spp. – ESBL, CPE
E.coli – ESBL, CPE

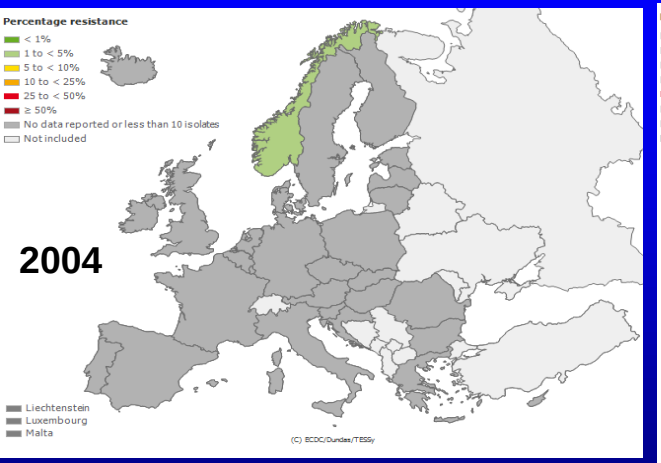
EARS-Net – Динамика антибиотикорезистентности в Европе

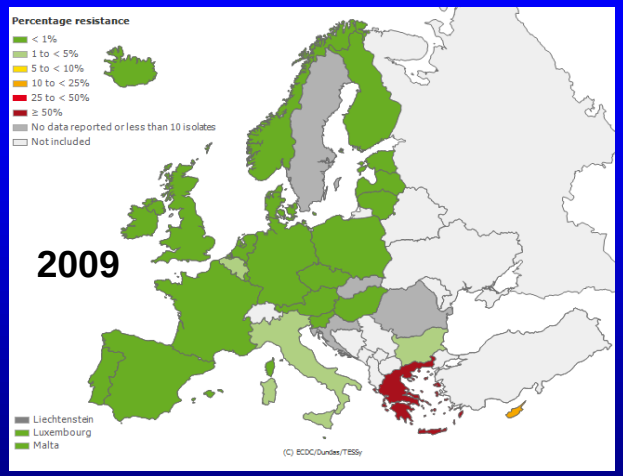


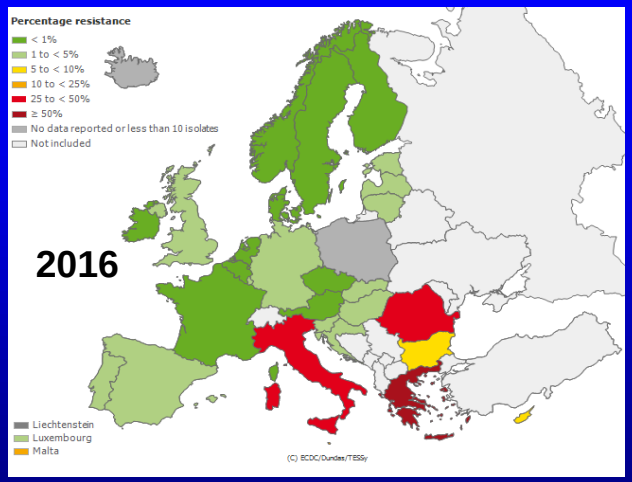




***Klebsiella pneumoniae* – Cef-R**

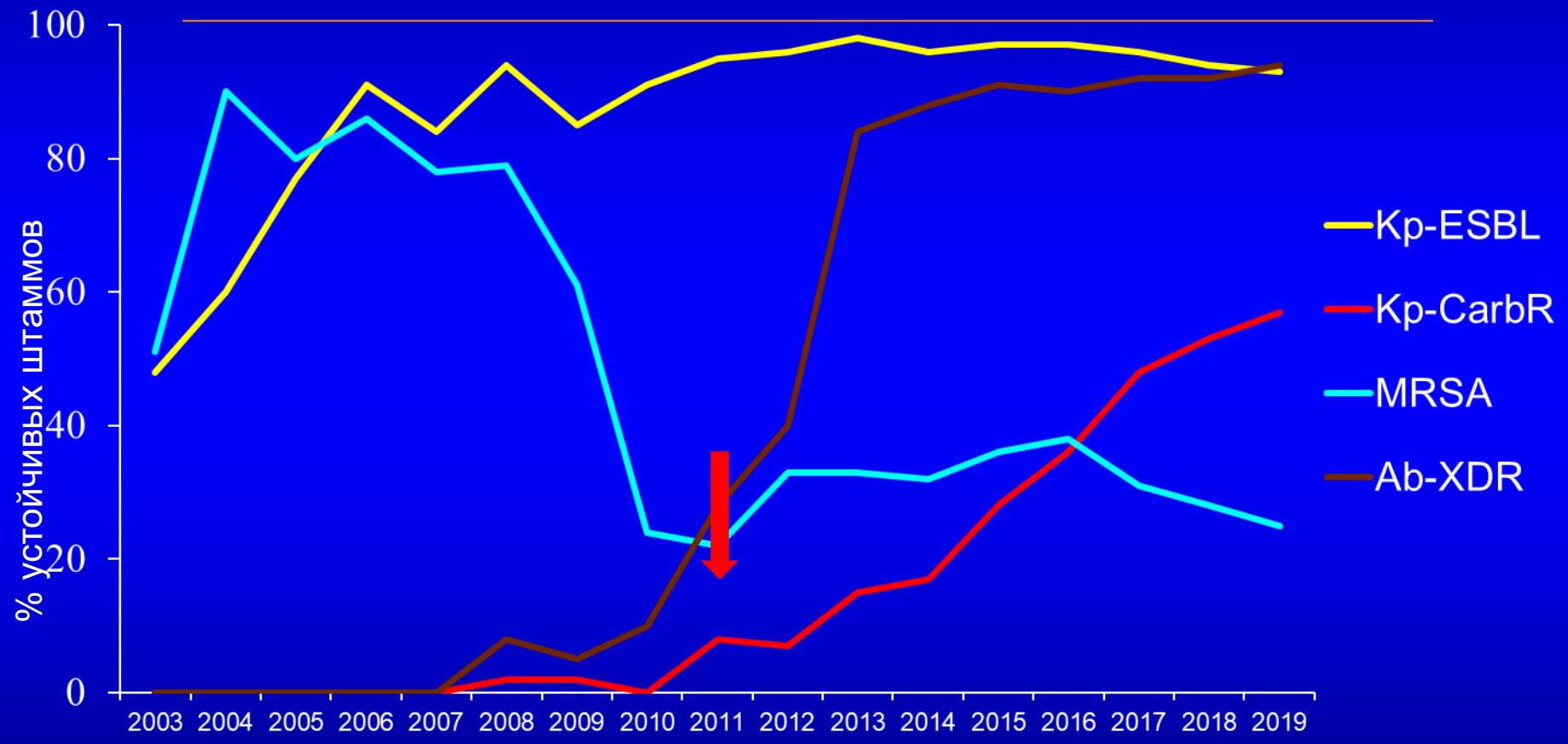






***Klebsiella pneumoniae* – Carb-R**

Ситуация с антибиотикорезистентностью в ОРИТ:
Гемокультуры в ГКБ имени Юдина (№7) Москвы в 2003-2019 г.г.
Общеевропейские тенденции



Kp – *Klebsiella pneumoniae*
Ab – *Acinetobacter baumanii*
XDR – R к имипенему, сульбактаму, ЦС, ФХ, АГ

Резистентность в стационаре

- Селекция резистентности происходит в процессе антибиотикотерапии
- Наибольший уровень резистентности наблюдается в отделениях с более интенсивным использованием антибиотиков (ОРИТ)
- Резистентность развивается к любому антибактериальному препарату!

Формирование антибиотикорезистентности

I. Появление резистентных штаммов

Клональное распространение

Мутации

Горизонтальная передача

↓

II. Селекция (отбор) резистентных штаммов на фоне антибиотикотерапии

↓

III. Распространение и доминирование резистентных штаммов

↓ в отделении

↓ в другие отделения

↓ во внебольнич-ную среду

Особенности антибиотикорезистентности в XXI веке

- В структуре нозокомиальных инфекций стали доминировать антибиотикорезистентные штаммы
- Полирезистентные нозокомиальные штаммы вышли за пределы ОРИТ
- Микробиологические критерии чувствительности не всегда позволяют адекватно выявлять микробы с новыми механизмами устойчивости и прогнозировать эффект терапии
- Снижение клинической эффективности антибиотиков при лечении НИ, вызванных полирезистентными возбудителями
- Регистрация устойчивых штаммов к антибиотикам резерва (карбапенемы)

У пациента с уросепсисом из крови выделена *E.coli* со следующим фенотипом чувствительности

Ампициллин/сульбактам	**Ч**	**У**	**У**	**У**
Цефотаксим	**Ч**	**У**	**У**	**У**
Цефтриаксон	**Ч**	**Ч**	**У**	**У**
Цефтазидим	**Ч**	**Ч**	**У**	**У**
Цефепим	**Ч**	**Ч**	**У**	**У**
Имипенем	**Ч**	**Ч**	**Ч**	**У**
Меропенем	**Ч**	**Ч**	**Ч**	**У**
Эртапенем	**Ч**	**Ч**	**У**	**У**
Гентамицин	**Ч**	**У**	**У**	**У**
Ципрофлоксацин	**Ч**	**У**	**У**	**У**
Левофлоксацин	**Ч**	**Ч**	**У**	**У**
Тигециклин	**Ч**	**Ч**	**Ч**	**У**

Определите наиболее оптимальный режим АБТ

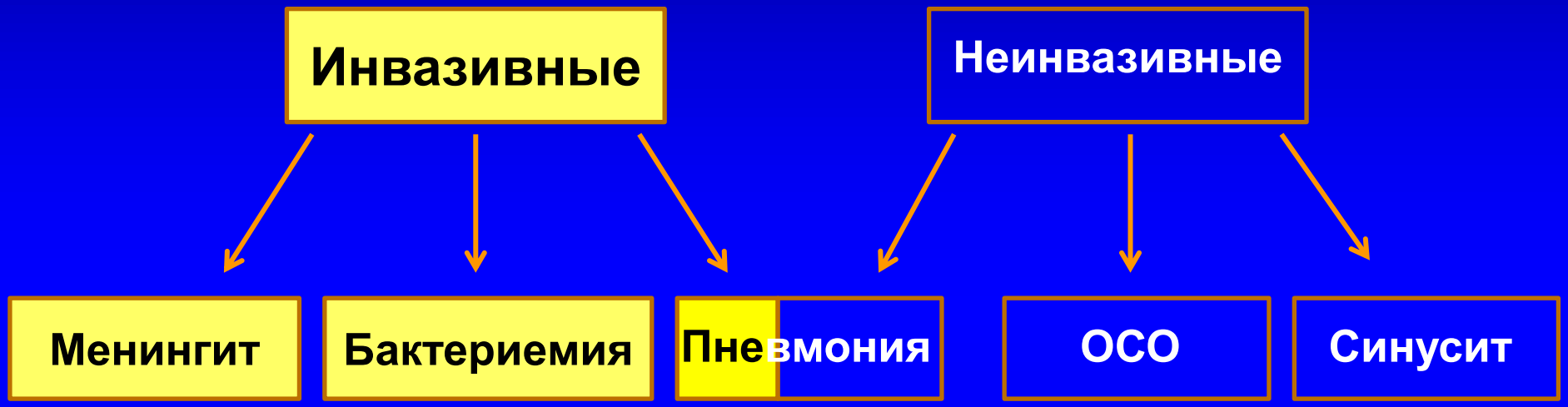
Наиболее актуальные грамположительные микроорганизмы

- *Streptococcus pneumoniae*
  - Инфекции дыхательных путей, менингит
- *Streptococcus pyogenes*
  - Инфекции кожи и мягких тканей, ангина
- *Staphylococcus aureus*
  - Инфекции различной локализации
- *Enterococcus* spp.
  - Инфекции мочевыводящих путей, абдоминальные инфекции, ангиогенные инфекции, эндокардит

Грамположительные микроорганизмы с меньшим клиническим значением

- Коагулазонегативные стафилококки
  - Ангиогенные инфекции; инфекции имплантов; инфекции у иммунокопрометированных пациентов
- *Streptococcus* группы viridans
  - Эндокардит

Пневмококковые инфекции



Заболеваемость внебольничной пневмонией

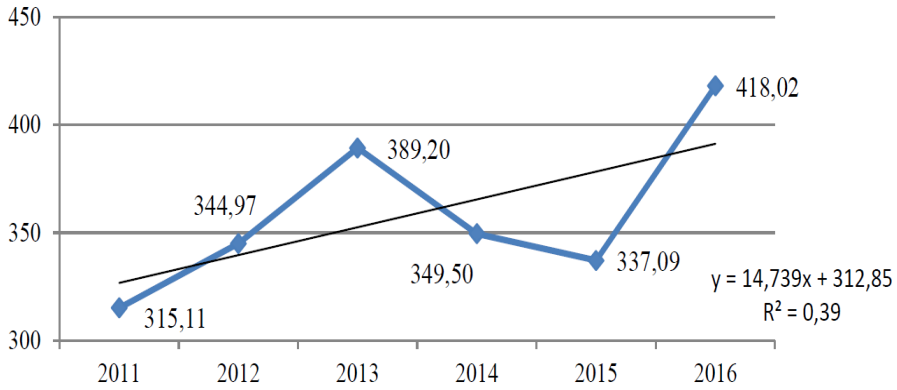


Рис. 77. Динамика заболеваемости внебольничными пневмониями совокупного населения Российской Федерации, на 100 тыс. населения

Антибиотики не справляются с четвертью пневмоний

При этом речь идет только о внебольничной пневмонии.

Результаты исследования, представленные на международной конференции Американского торакального общества, свидетельствуют о том, что примерно каждый четвертый пациент (22,1%) с пневмонией не отвечает на амбулаторное лечение антибиотиками.

[Abstract 8450; ATS International Conference, 2017]

Летальность при внебольничной пневмонии в РФ на 100000 населения

Рост летальности на 67% за 3 года !

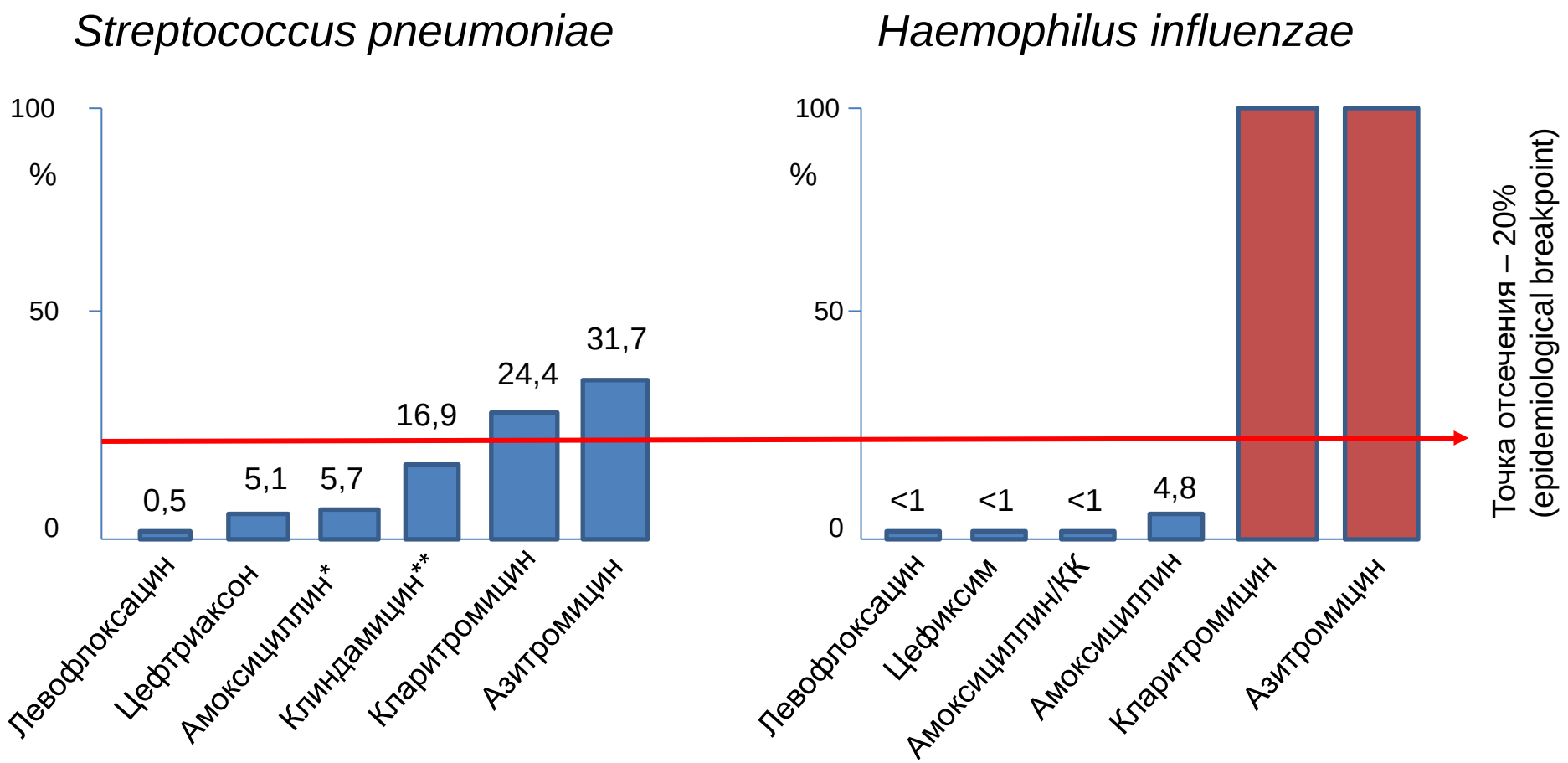
* Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ в 2016 году»

ВП: рекомендуемые антибиотики (ERS, ATS, ESCMID, PPO)

- Амоксициллин/Ампициллин
- Амоксициллин/клавуланат
- Макролид
- Цефтриаксон/Цефотаксим
- Левофлоксацин/Моксифлоксацин

Устойчивость к антибиотикам возбудителей инфекций дыхательных путей в России (критерии EUCAST)

Онлайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России (версия 0.6 beta от 14.06.2017): http://map.antibiotic.ru/ (дата обращения 01.09.2017)



* Критерии чувствительности к ампициллину; $МПК_{50}$ = 0,03 мг/л, $МПК_{90}$ = 1 мг/л

** Маркер устойчивости к 16-членным макролидам (джозамицин, спирамицин)

Механизм устойчивости пневмококка к бета-лактамам

- Модификация мишени в микробной клетки – пенициллинсвязывающих белков
- Пневмококки не продуцируют бета-лактамазы
- При пневмококковых инфекциях у защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат) нет преимуществ по сравнению с амоксициллином, но хуже переносимость и больше риск
  - диареи
  - лекарственного поражения печени

Динамика устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам

Публикация	14-ти и 15-ти членные макролиды	16-ти членные макролиды Клиндамицин
	Кларитромицин, Азитромицин	Джозамицин
Регионы РФ, 2006 - 2009 [1]	**6.4**	**4.3**
Москва, 2004 – 2007 [2]	**11.4**	**8.9**
Москва, 2009-2013 [3]	**26.0**	**20.0**
Санкт-Петербург, 2010-2013 [4]	**32.8**	**14.8**
Регионы РФ [5]	**15.5**	**9.0**
http://map.antibiotic.ru	**24,4-31,7**	**16,9**

1. Козлов РС, и соавт. *КМАХ* 2010, **12:**1-13
2. Савинова ТА, и соавт**.** *Антибиотики и химиотерапия* 2010, **55:**12-20.
3. Mayanskiy N, et al. *Int J Infect Dis* 2014, **20:**58-62.
4. Калиногорская О.С. и соавт. *Антибиотики и химиотерапия* 2015, 1-2:10-18
5. Козлов Р.С. И соавт. КМАХ 2015, 17, 3:217-226

Устойчивость пневмококков к джозамицину всегда ниже, чем к кларитромицину и азитромицину

Механизмы и фенотипы устойчивости пневмококков к макролидам

Механизм Устойчивости	**Макролиды**		
	14-чл.	15-чл.	16-чл.
	эритромицин кларитромицин	азитромицин	джозамицин
Метилирование рибосом (erm-гены)	R	R	R
Активное выведение из клетки (mef-гены)	R	R	**S**

Механизмы и фенотипы устойчивости пневмококков к макролидам

Механизм Устойчивости	Макролиды		
	14-чл.	15-чл.	16-чл.
	эритромицин кларитромицин	азитромицин	джозамицин

14- и 15-членные макролиды (азитромицин, кларитромицин) – не оптимальные антибиотики для лечения пневмококковых инфекций

Респираторный макролид – джозамицин (Вильпрафен)

- с позиции меньшей устойчивости/эффективности

- с позиции безопасности

Факторы риска резистентных пневмококков?

1. Предшествующее применение антибиотиков
2. Пожилой возраст
3. Тяжелое течение пневмонии
4. Поездка за границу
5. Наличие в семье непослушных детей

Факторы риска резистентных пневмококков

- Предшествующее применение антибиотиков (3 мес)
- Дети дошкольного возраста в организованных коллективах и проживающие с ними взрослые
- Многодетные семьи

Тактика врача при риске резистентнтных пневмококков?

1. Увеличить дозу амоксициллина с 1,5 до 3 г в сутки
2. Добавить макролид к амоксициллину
3. Вместо амоксициллина назначить амоксициллин/клавуланат
4. Назначить цефтриаксон
5. Назначить респираторный фторхинолон

Стратегия борьбы с полирезистентными *S.pneumoniae*

- **Увеличение дозы пенициллинов**:
  - Амоксициллин вн. с 1,5-2 до 3-4 г/с (у детей с 45 до 60-90 мг/кг/с)
  - Ампициллин в/в с 3-4 г/с до 6-8 г/с
- **Цефтаролин (Зинфоро)**
  - Эффективность: > цефтриаксона при ВП
- **Новые антипневмококковые фторхинолоны**
  - левофлоксацин (Таваник), моксифлоксацин (Авелокс)
    - НО! - Увеличение потребления сопровождается ростом устойчивости *S.pneumoniae, E.coli, M.tuberculosis*
    - NB!!! – органотоксичность (гепато-, кардио-, ЦНС, хондро-, артро-, тендо-, фото)
- **Пневмококковые вакцины**
  - Превенар 13 (коньюгированная)
  - Пневмо 23

Энтерококки

- Более 10 видов, наибольшее клиническое значение имеют
  - Enterococcus faecalis (до 90%)
  - Enterococcus faecium (около 10%)

- Низкая вирулентность
  - Чаще суперинфекция

Клиническое значение энтерококков

- Низкая вирулентность – чаще суперинфекция
  - Нозокомиальная бактериемия/сепсис
  - Нозокомиальные абдоминальные инфекции
  - Осложненные инфекции мочевыводящих путей (преим. нозокомиальные)
  - Эндокардит (наркоманы; протезированный клапан)
- Факторы риска
  - Перфорация кишки
  - Мочевой катетер
  - Длительная антибиотикотерапия (особ.цефалоспоринами)

Экспертное правило EUCAST

Enterococcus faecalis

Устойчивость к ампициллину - устойчивость

ко всем бета-лактамам

ингибитор-защищенным пенициллинам

Enterococcus faecium

Природная устойчивость ко всем бета-лактамам

Адекватная АБТ энтерококковых инфекций

Enterococcus faecalis

Ампициллин	Ч
Имипенем	Ч
Гентамицин 120	R
Эритромицин	Ч
Ванкомицин	Ч
Линезолид	Ч
Ципрофлоксацин	Ч
Левофлоксацин	Ч
Нитрофурантоин	Ч
Тигециклин	Ч

Назначьте оптимальный режим антибактериальной терапии

Алгоритм АБТ энтерококковых инфекций

Enterococcus faecalis ***Enterococcus faecium***

Чувствительность к ампициллину

ДА **НЕТ**

Ампициллин 8-12 г/с +/- Гента
- Левофлоксацин 1 г
- Моксифлоксацин 0,4 г
- Нитрофураны (инф. МВП)

Ванкомицин
Линезолид + VRE
Тигециклин + VRE
Тедизолид

<u>NB! Может быть более низкая эффек-ть</u>:
АМО/КК, карбапенемы, ванко, АГ

Streptococci группы «viridans»

- Низкая вирулентность
- Входят в состав нормальной микрофлоры полости рта
- Не имеют этиологического значения у иммунокомпетентных пациентов при выделении из мокроты, мочи, раневого отделяемого
- Диагностически значимы при выделении из крови
- Инфекции: эндокардит, бактериемия, сепсис
- Антибиотики выбора: ампициллин 6-8 г/сут +/- Гента
  - Альтернатива: цефтриаксон, цефотаксим

Pneumocystis jiroveci (*carinii*)

- Интерстициальная двусторонняя пневмония
  - Диффузные интерстициальные инфильтраты
- Факторы риска
  - ВИЧ и другой иммунодефицит (лимфопения, CD4 < 200)
  - ХОБЛ тяжелого течения с бронхоэктазами
- Клинические особенности
  - Преобладание одышки и непродуктивного кашля
  - Умеренная лихорадка и другие признаки ССВР
  - ↓↓ SaO_2, ↑ ЛДГ
  - Двустороннее интерстициальное поражение
- АБТ: Ко-тримоксазол 15 мг/кг по триметоприму
  - ≈1920 мг (4 табл/флак) каждые 8 часов

Стафилококки

Инфекции в стационаре с доминирующей стафилококковой этиологией

Инфекции кожи и МТ (ВИ,НИ)	*S.aureus, Streptococci, Clostridia*
ИОХВ	*S.aureus, Streptococci*
Ангиогенные, вкл. КА	CNS, *S.aureus*
ИЭ первичный	*S.aureus, Streptococci*
ИЭ протезированного клапана	CNS, *S.aureus, Enterococci*
Имплант-асс. инфекции	*S.aureus*, CNS
Инфекции при гемодиализе	*S.aureus*, CNS
Инфекции костей и суставов	*S.aureus, Streptococci*, CNS
Инфекции в неонатологии	CNS, *Streptococci* gr.B

Сложности лечения стафилококковых инфекций

- Клиническая эффективность антистафилококковых антибиотиков не всегда коррелирует с данными чувствительности in vitro
- Формирование вторичных очагов инфекции
  - Мягкие ткани, кость, клапаны сердца, легкие
- Неадекватное дозирование и длительность терапии – осложнения и рецидивы инфекции
- Формирование биопленок на имплантах

Клиническое значение стафилококков

- Коагулазопозитивные стафилококки
  - *S.aureus*
- Коагулазонегативные стафилококки
  - *S.epidermidis* и другие
    - Дифференцировка до вида не обязательна

Тактика врача при Грам+ бактериемии

- Консультация клинического фармаколога
- Оценка клинического значения бактериемии
  - *S.aureus, E.faecalis, E.faecium, Strep.viridans*: всегда **+**
  - *S.epidermidis, Enterococcus* spp.: коллегиальное решение
- Диагностика первичного локуса инфекции
- План обследования для выявления вторичных метастатических очагов
- Решение вопроса об удалении в/с катетеров
- Определение тактики АБТ
  - Выбор антибиотика
  - Моно- или комбинация
  - Длительность АБТ

S. aureus бактериемия: локусы инфекции

Первичный локус

В/с катетеры
Импланты
Венозные тромбы
Кожа и МТ
- инфекции
- раны
- ожоги
- пролежни
- пирсинг
- укусы

Клапаны сердца
Легкие
В/в инъекции

Бактериемия

Вторичный локус – осложненная бактеремия

Клапаны сердца
Легкие
Кости/суставы
Позвоночник
- эпидур. пр-во
- м/позв. диски

Селезенка
Почки
Печень
Кожа и МТ
ЦНС

Предикторы осложненной стафилококковой бактериемии

Факторы риска	Относительный риск
Внебольничная бактериемия	3.08
Кожная сыпь	1.80
(+) Гемокультура через 48-96 ч после начала АБТ	4.94
Лихорадка > 72 часов	2.00

Fowler V, e.a. Arch Intern Med 2003;163:2066-72

Тактика ведения больных с первичной или вторичной *S.aureus* бактериемией

Положительная гемокультура *S.aureus* (однократно!)

Немедленная АБТ, мин. 14 дней

Повторные исследования гемокультуры через 2-3 дня

Обследование для уточнения первичного локуса и метастатических очагов

Решение вопроса об удалении в/с катетеров

При повторной положительной гемокультуре на фоне АБТ – обследование для исключения ИЭ !!!

Cosgrove S & Fowler V. Clin Infect Dis 2008;46(Suppl 5):386-93 (мод.)

Длительность терапии инфекций, вызванных *S.aureus*

- Местная инфекция без ССВР 2-5 дней
- Системная инфекция без бактериемии и вторичных очагов 7-14 дней

- Бактериемия неосложненная 14-21 дней
  - Первичный очаг санирован
  - Удален в/с катетер
  - Отсутствуют импланты, протезы
  - ИЭ исключен
  - Нормализация Т° и (-) гемокультура в течение 72 ч
  - Не выявлены метастатические очаги

- Бактериемия + вторичный очаг 28 дней

Стафилококковые инфекции

S.aureus, S.epidermidis, CNS

↓

Чувствительность к метициллину (оксациллину)

↓ ↓

MSSA, MSSE **MRSA, MRSE**

S. aureus – эволюция резистентности

Устойчивость к бета-лактамам

- 50-е - продукция плазмидных бета-лактамаз класса А

  60-е – MRSA (ORSA – oxacillin resistant *S. aureus*) модифицированный пенициллинсвязывающий белок ПСБ2а

Устойчивость к гликопептидам

- 1996 – промежуточный уровень устойчивости к ванкомицину (VISA) - МПК 4-8 мкг/мл
  - Избыточное образования пептидогликана

Адекватная АБТ стафилококкового сепсиса

Staphylococcus aureus

Ампициллин	У
Оксациллин	Ч
Амоксициллин/клавуланат	Ч
Цефазолин	Ч
Цефтриаксон	Ч
Имипенем	Ч
Ванкомицин	Ч
Линезолид	Ч
Клиндамицин	Ч
Ципрофлоксацин	Ч

Назначьте оптимальный режим антибактериальной терапии

Стафилококковые инфекции (длительность АБТ при бактериемии 21-28 дней)

Staphylococcus aureus

Чувств. к оксациллину

MSSA

Оксациллин

Цефазолин

Клиндамицин

Оксазолидиноны

<u>Эффективность м.б.ниже</u>:

Цеф III пок., ванкомицин,

Ципрофлоксацин, АМО/КК

Устойч. к оксациллину

MRSA

Ванкомицин

Линезолид

Тедизолид

Даптомицин

Цефтаролин

Телаванцин

Терапия MSSA бактериемии («S» оксациллин = «S» все бета-лактамы)

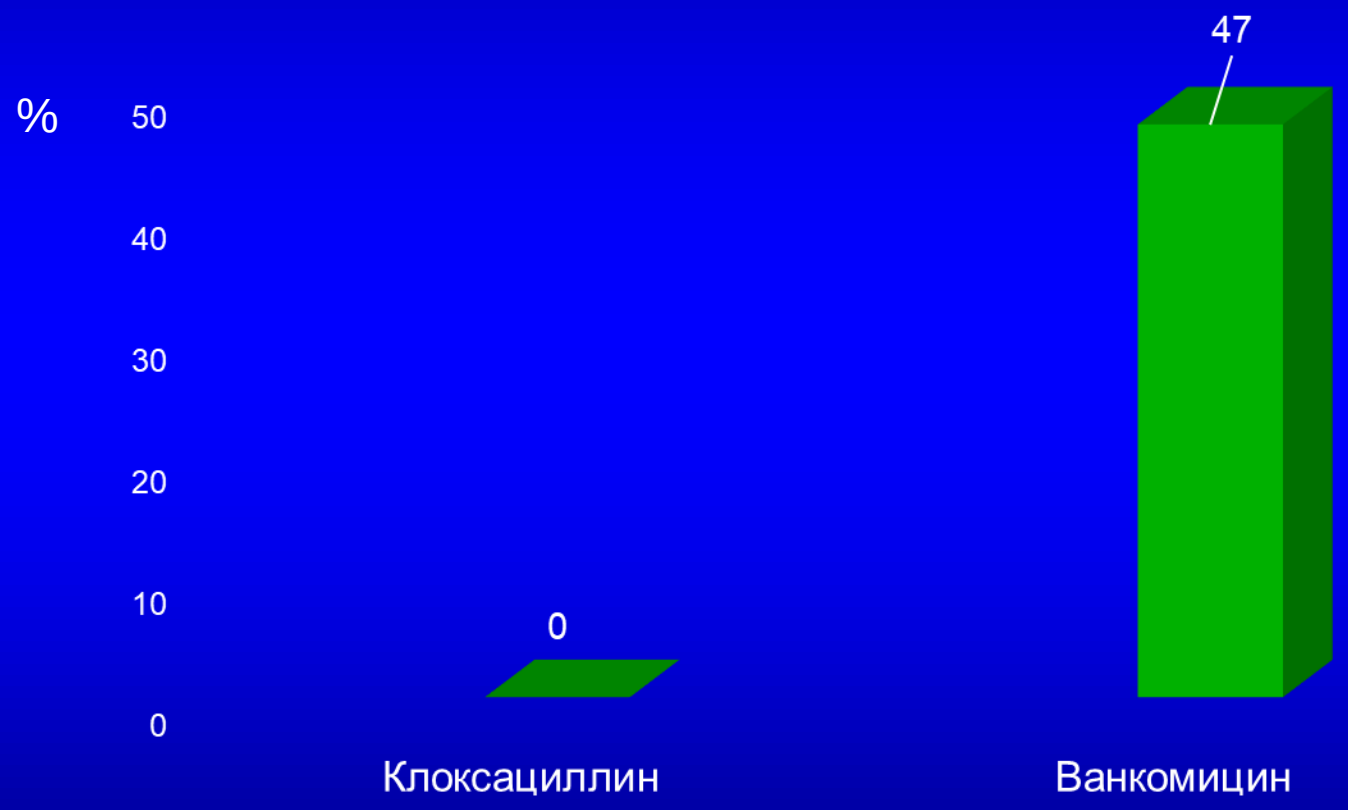
Антибиотик	OR смерти (95% ДИ)	P
Оксациллин/Цефазолин	Референсный	
Цефуроксим	1,98 (0,98-4,01)	0,058
Цефтриаксон/Цефотаксим	2,24 (1,23-4,08)	0,008
Бета-лактам + ингибитор	2,68 (1,23-5,85)	0,013

Цефалоспорины III поколения и ингибиторозащищенные бета-лактамы не могут рассматриваться как адекватные антибиотики при стафилококковом сепсисе

Paul M., et al., CMI, 2010

Летальность при лечении S.aureus (Oxa – S) пневмонии с бактериемией клоксациллином и ванкомицином

[Gonzales e.a., Clin Infect Dis 1999]



Ванкомицин – неадекватный антибиотик при MSSA инфекциях !

Адекватная АБТ стафилококкового сепсиса

Staphylococcus aureus

Ампициллин	У
Оксациллин	Ч
~~Амоксициллин/клавуланат~~	Ч
Цефазолин	Ч
~~Цефтриаксон~~	Ч
Имипенем	Ч
~~Ванкомицин~~	Ч
Линезолид	Ч
Клиндамицин	Ч
~~Ципрофлоксацин~~	Ч

Резистентные стафилококки - MRSA

Methicillin = оксациллин (ORSA)

Resistant

Staphylococcus

Aureus

- Говорим об устойчивости к метициллину
  - Имеем ввиду устойчивость к оксациллину
    - Подразумеваем устойчивость ко всем бета-лактамам
      - Клинически неэффективны большинство антибиотиков других классов

Стафилококковые инфекции (длительность АБТ при бактериемии 21-28 дней)

Staphylococcus aureus

Чувств. к оксациллину

MSSA

Оксациллин

Цефазолин

Клиндамицин

Оксазолидиноны

<u>Эффективность м.б.ниже</u>:

Цеф III пок., ванкомицин,

Ципрофлоксацин, АМО/КК

Устойч. к оксациллину

MRSA

Ванкомицин

Линезолид

Тедизолид

Даптомицин

Цефтаролин

Телаванцин

«Проблемы» ванкомицина

- Недостаточная тканевая пенетрация
  - легкие, клапаны сердца, ЦНС

Низкая антистафилококковая активность – субклиническая эффективность в отношении OSSA (оксациллин-чувствительных стафилококков)
  - Уступает в эффективности оксациллину

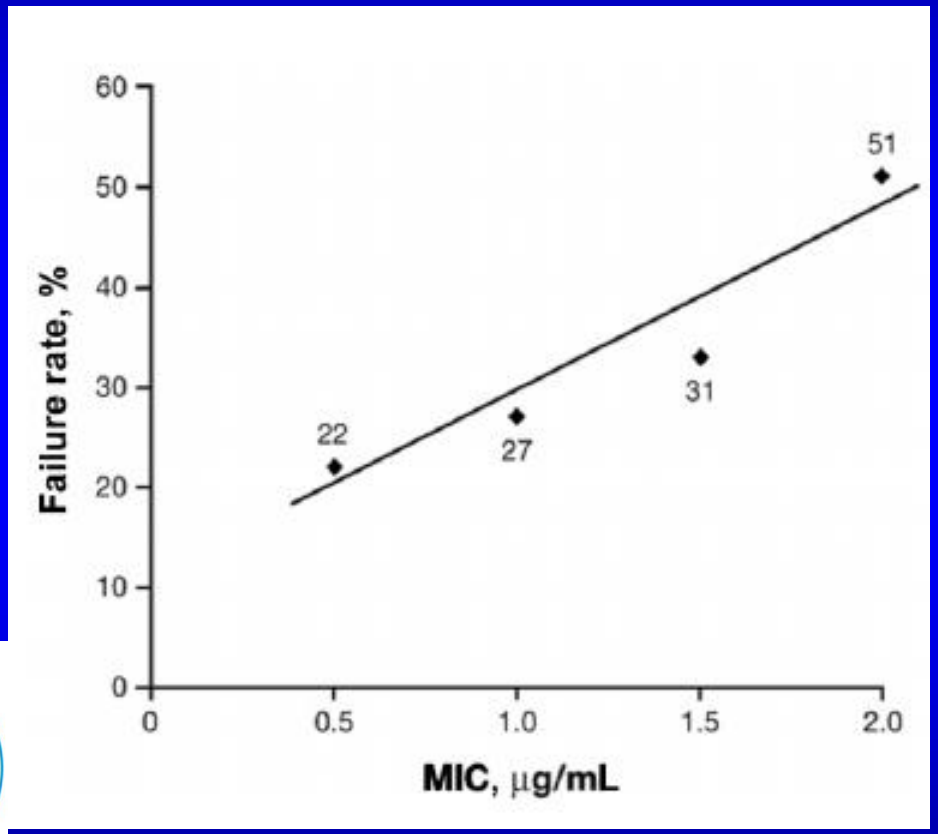
- Стафилококки со сниженной чувствительностью к ванкомицину - снижение эффективности лечения

Ванкомицин – субоптимальный антибиотик для лечения MRSA инфекций

Критерии чувствительности к ванкомицину

- EUCAST
  - чувствительные ≤ 2 мкг/мл
  - устойчивые > 2 мкг/мл

Ванкомицином можно вылечить MRSA инфекции с МПК ≤ 1 мкг/мл



Для штаммов MRSA из гемокультуры следует определять МПК (Е-тест)

Clinical Infectious Diseases 2004; 38:1700–5

Лечение MRSA инфекций– альтернатива ванкомицину при МПК > 1 мкг/мл

Локализация инфекции – первичный очаг

- Ангиогенный сепсис/эндокардит, инфекции имплантов
  - Даптомицин
    - Менее эффективны: линезолид, тедизолид
- Пневмония
  - линезолид, телаванцин
- Абдоминальная инфекция
  - Тигециклин, линезолид
- Кожа и мягкие ткани
  - Линезолид, тедизолид, цефтаролин, даптомицин, телаванцин
- Инфекции ЦНС
  - Линезолид
- Инфекции мочевыводящих путей
  - Ванкомицин, линезолид

Резюме по инфекциям *S.aureus*

- Не все антибиотики одинаково эффективны против MSSA
- При чувствительности к оксациллину/цефокситину лечение MSSA сепсиса проводить оксациллином или цефазолином; минимальная длительность терапии 14 дней
- При выделении MRSA из гемокультуры определять количественную чувствительность к ванкомицину (МПК)
- При МПК ванкомицина > 1 мкг/мл ванкомицин не использовать
- Альтернативные анти-MRSA антибиотики назначать дифференцированно в зависимости от локализации первичного очага и тяжести инфекции

Яковлев С.В., 2018

Эпидемиология MRSA инфекций

- Штаммы MRSA не возникают в процессе лечения
- Предотвращение распространения
  - Карантинные мероприятия
  - Госпитальная гигиена
  - Санация носителей
    - Мупироцин

Грамотрицательные микроорганизмы

Грамотрицательные кокки

- *Neisseria meningitidis*
- *Neisseria gonorrhoeae*

Грамотрицательные палочки

- *Haemophilus influenzae*
- Enterobacterales
  - *Escherichia coli*
  - *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris*
  - *Enterobacter spp., Serratia marcescens, Morganella spp.*
  - *Shigella spp., Salmonella spp.*
  - *Campylobacter spp.*
- Неферментирующие
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Acinetobacter spp.*
  - *Stenotrophomonas maltophilia*

Устойчивость грамотрицательных бактерий

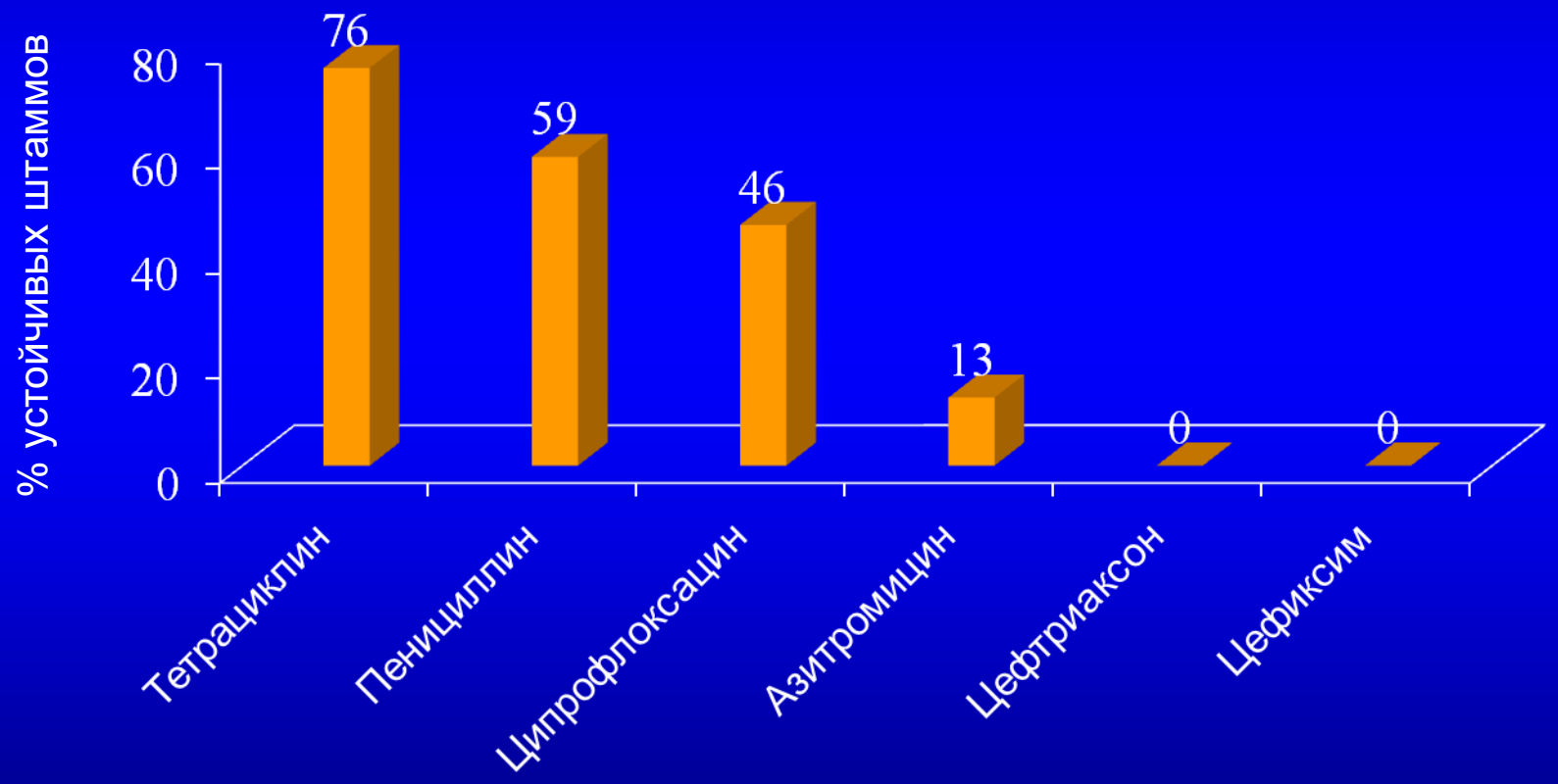
- Контролируемая
  - Neisseria, H.influenzae
- Плохо контролируемая
  - Enterobacterales
  - Неферментирующие

Neisseria meningitidis

- Устойчивость к пенициллинам описана, но уровень незначительный
  - Модификация ПСБ

- Препараты выбора:
  - Цефтриаксон 4 г в сутки
  - Бензилпенициллин 24 млн ЕД в сутки
- Альтернативные средства
  - Цефотаксим 12 г в сутки
  - Ампициллин 12 г в сутки

Устойчивость *N.gonorrhoeae* к антибиотикам в РФ (1200 штаммов из 40 субъектов РФ)



Соломка ВС, и соавт. КМАХ 2010;12(2, Прил 1):48

Устойчивость *N.gonorrhoeae* к антибиотикам в РФ (1200 штаммов из 40 субъектов РФ)

В России только два эффективных антибиотика для лечения гонореи:

Цефтриаксон в/м 500 мг однакратно

Цефиксим (Супракс) внутрь 400 мг однократно

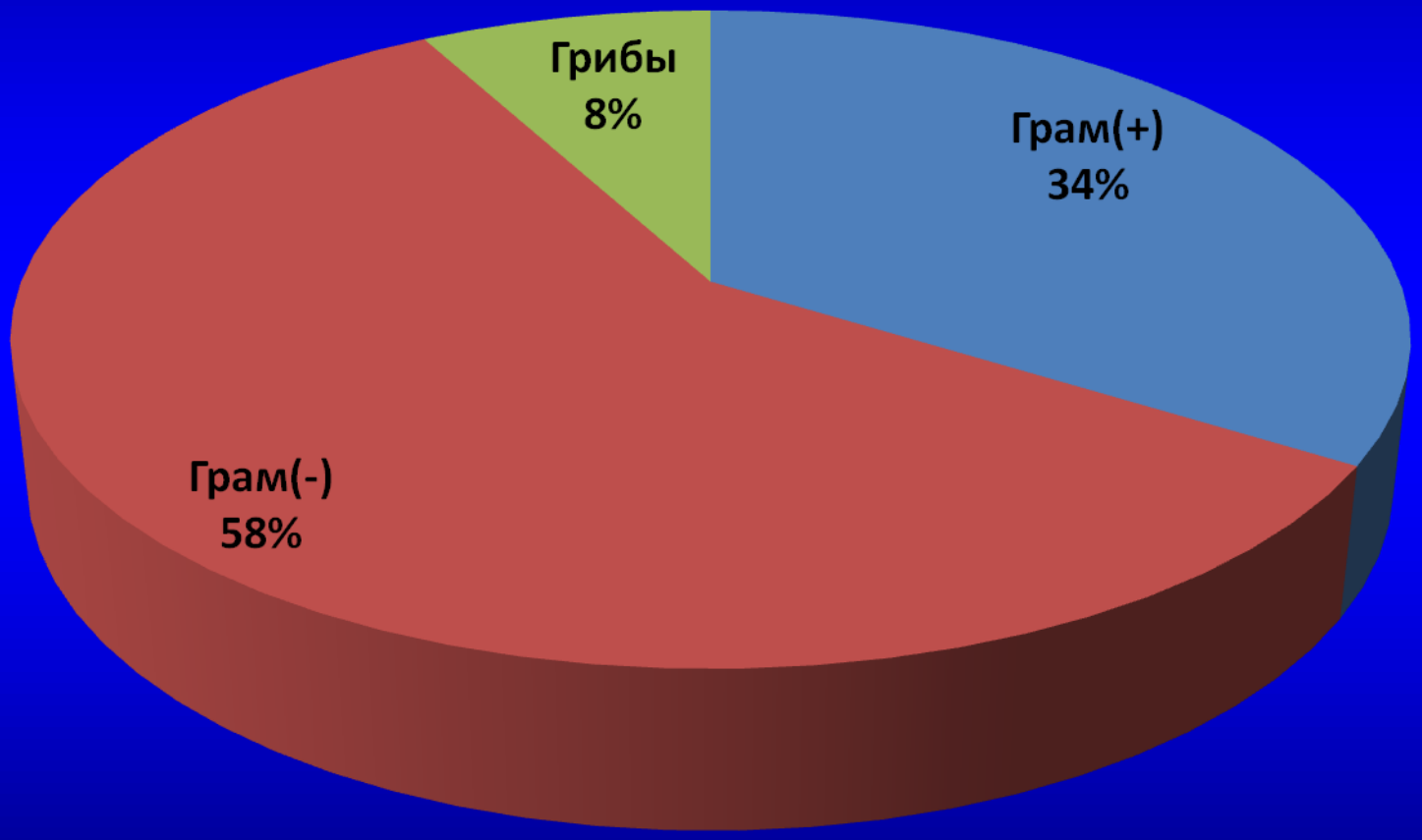
Haemophilus influenzae

- Этиологическая значимость
  - ХОБЛ
  - Инфекции у детей (серотип b):
    - Инфекции ВДП (о.средний отит, о.синусит, эпиглоттит)
    - Вторичный бактериальный менингит
    - Артриты
- Высокая природная активность
  - Пенициллины, цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы
  - Фторхинолоны
- Низкая природная активность
  - Цефалоспорины I поколения
  - Макролиды
- Основной механизм устойчивости
  - Плазмидные бета-лактамазы класса А

Haemophilus influenzae

- Препараты выбора
  - Цефиксим = цефтриаксон = амоксициллин/клавуланат
- Альтернативные средства
  - Ампициллин или амоксициллин
  - Фторхинолоны
- NB!: Макролиды не обеспечивают эрадикации

Этиологическая структура нозокомиальных инфекций в ЛПУ России



Enterobacterales - энтеробактерии

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli*
  - *Proteus mirabilis*
  - *Proteus vulgaris*
  - *Enterobacter cloaceae*
    - *Serratia marcescens*
    - *Citrobacter freundii*
    - *Morganella morganii*
    - *Providencia rettgeri*
    - *Salmonella* spp.
    - *Shigella* spp.

Механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий к бета-лактамным антибиотикам

Микроорганизмы	Классы бета-лактамазы				Порины	Эффлюкс	Мишень
	A	B	C	D			
E.coli, Klebsiella	+	+		+	+		
Proteus, Providencia	+		+	+	+	+	
Acinetobacter baumanii		+		+	+		+
Pseudomonas aeruginosa	+	+	+	+	+	+	+
Stenotrophomonas malt.		+					

Список ВОЗ приоритетных возбудителей инфекций для разработки новых антибиотиков

World Health Organization

GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS

I. Критически высокий уровень приоритетности

1. **Энтеробактерии – устойчивые к карбапенемам**
2. ***Acinetobacter baumanii* – карбапенем – R**
3. ***Pseudomonas aeruginosa* – карбапенем – R**

II. Высокий уровень приоритетности

4. VRE
5. MRSA, VISA, VRSA
6. *Helicobacter pylori* – кларитромицин – R
7. *Salmonella, Campylobacter* – фторхинолон – R
8. *N.gonorrhoeae* – фторхинолон и ЦефIII – R

III. Средний уровень приоритетности

9. *Streptococcus pneumoniae* Pen-NS
10. *Shigella* – фторхинолон – R
11. *H.influenzae* – ампициллин - R

WHO, 2017

Проблемы устойчивости Enterobacterales

Наиболее важные бета-лактамазы *Klebsiella pn*. & *E.coli*

ESBL	цефалоспориназы	группа A
AmpC		группа C
KPC	карбапенемазы	группа A
VIM		группа B
NDM		группа B
OXA		группа D

Что надо знать клиницисту о БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра) ?

- Широко распространены в стационарах РФ (>50%)
- Наиболее часто выделяются у *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis,* но могут быть у всех энтеробактерий
- Клинически не эффективны все цефалоспорины (даже при чувствительности in vitro !)
- Высокая частота ассоциированной устойчивости к аминогликозидам и фторхинолонам
- Сложности детекции – возможны ошибки в определении чувствительности
- При выявлении устойчивости *E.coli*, *Klebsiella*, *P.mirabilis* хотя бы к одному цефалоспорину следует интерпрети-ровать как устойчивость ко все цефалоспоринам

Косвенные признаки бета-лактамаз расширенного спектра

Результат бактериологического исследования

Микроорганизм: *Klebsiella pneumoniae*

Ампициллин	10 мм	R
Амоксициллин/КК	13 мм	R
Цефтриаксон	18 мм	S
Цефотаксим	16 мм	S
Цефтазидим	14 мм	R
Цефепим	22 мм	S
Меропенем	26 мм	S
Амикацин	16 мм	S/r
Ципрофлоксацин	13 мм	R/s
Цефтазидим + АМО/КК	20 мм	S

Косвенные признаки бета-лактамаз расширенного спектра

Результат бактериологического исследования

Микроорганизм: *Klebsiella pneumoniae*

Ампициллин	10 мм	R	
Амоксициллин/КК	13 мм	R	
Цефтриаксон	18 мм	S	Признак !
Цефотаксим	16 мм	S	
Цефтазидим	14 мм	R	
Цефепим	22 мм	S	
Меропенем	26 мм	S	
Амикацин	16 мм	S/r	
Ципрофлоксацин	13 мм	R/s	
Цефтазидим + АМО/КК	20 мм	S	Признак !

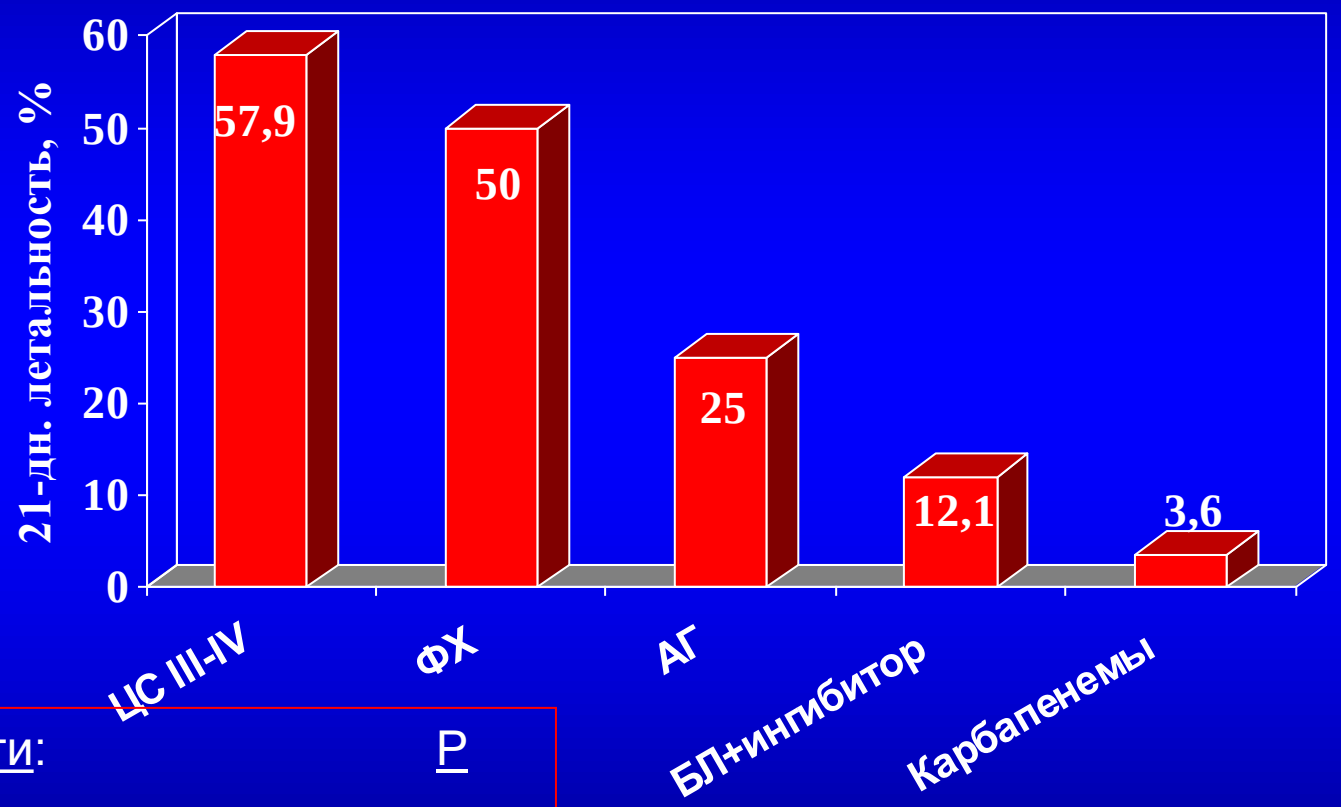
Косвенные признаки бета-лактамаз расширенного спектра

Результат бактериологического исследования

Микроорганизм: *Klebsiella pneumoniae*

Ампициллин	10 мм		R	
Амоксициллин/КК	13 мм		R	
Цефтриаксон	18 мм	R ←	~~S~~	Признак !
Цефотаксим	16 мм	R ←	~~S~~	
Цефтазидим	14 мм		R	
Цефепим	22 мм	R ←	~~S~~	
Меропенем	26 мм		S	
Амикацин	16 мм		S/r	
Ципрофлоксацин	13 мм		R/s	
Цефтазидим + АМО/КК	20 мм		S →	Признак !

Эффективность различных режимов терапии инфекций с бактериемией, вызванных БЛРС-продуцентами



OR летальности:		P
Карбапенемы	0.14	0.01
БЛ+ингибитор	0.55	0.24
Аминогликозид	1.48	0.40
Фторхинолон	4.05	.001

Tumbarello M, e.a. AAC 2007;51(6):1987-94

АБТ инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими БЛРС

Адекватная терапия (высокая вероятность эрадикации):

- Карбапенем
- Тигециклин
- Цефоперазон/сульбактам (8 г/сут)
- Цефепим/сульбактам (8 г/сут)
- Амикацин (бактериемия, инфекции МВП)
- Фосфомицин (инфекции МВП)

Низкая вероятность эффекта/эрадикации

- АМО/КК, АМП/СБ
- Цефалоспорин III-IV
- Фторхинолон

Карбапенемазы Грам(-) бактерий

Сериновые бета-лактамазы

Класс A

KPC (Kpn)

Класс D

OXA-48 (Kpn)

OXA-23, 40 (Ab)

Металло-бета-лактамазы

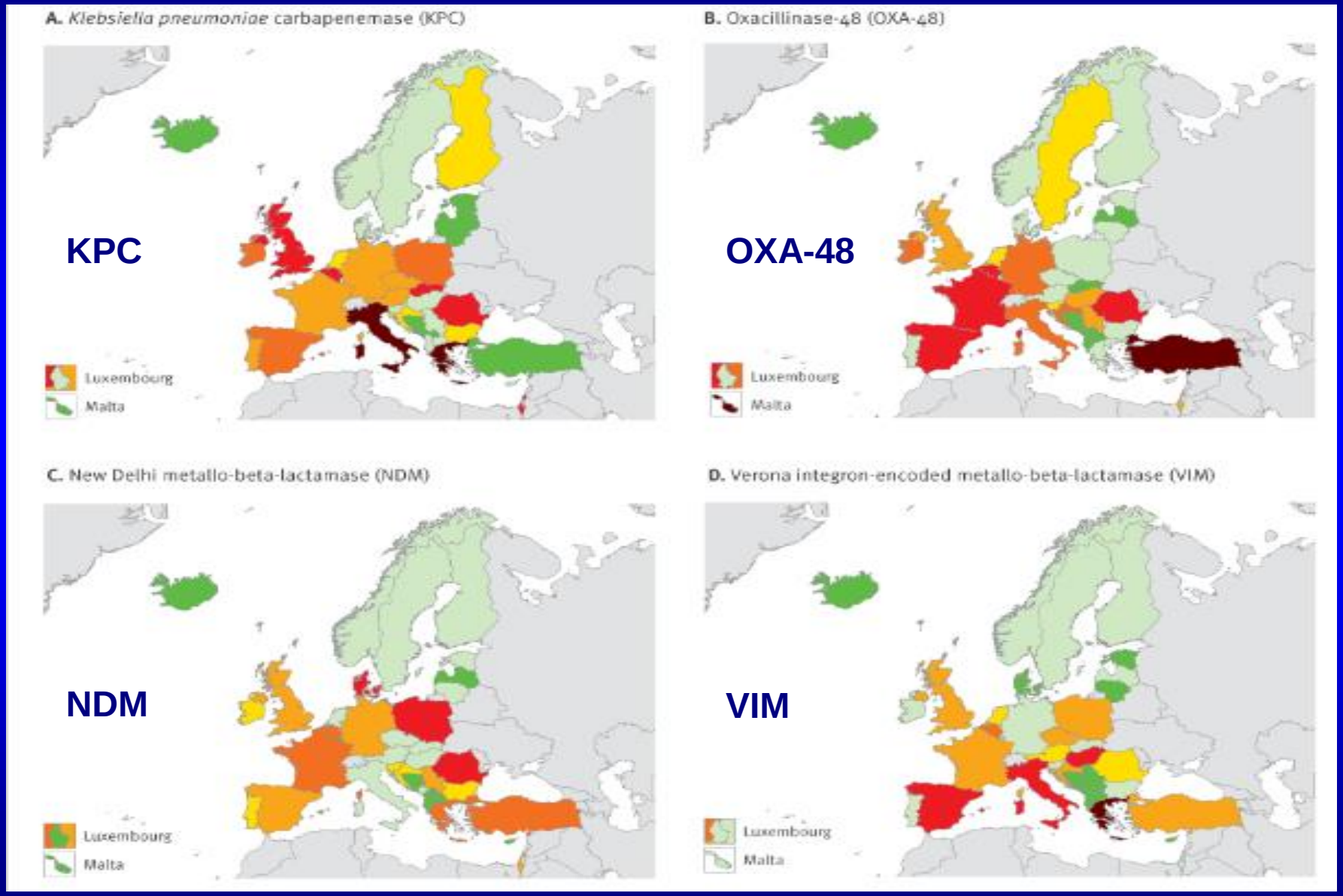
Класс B

NDM-1 (Kpn, Ab)

VIM-2, 4 (P.aer)

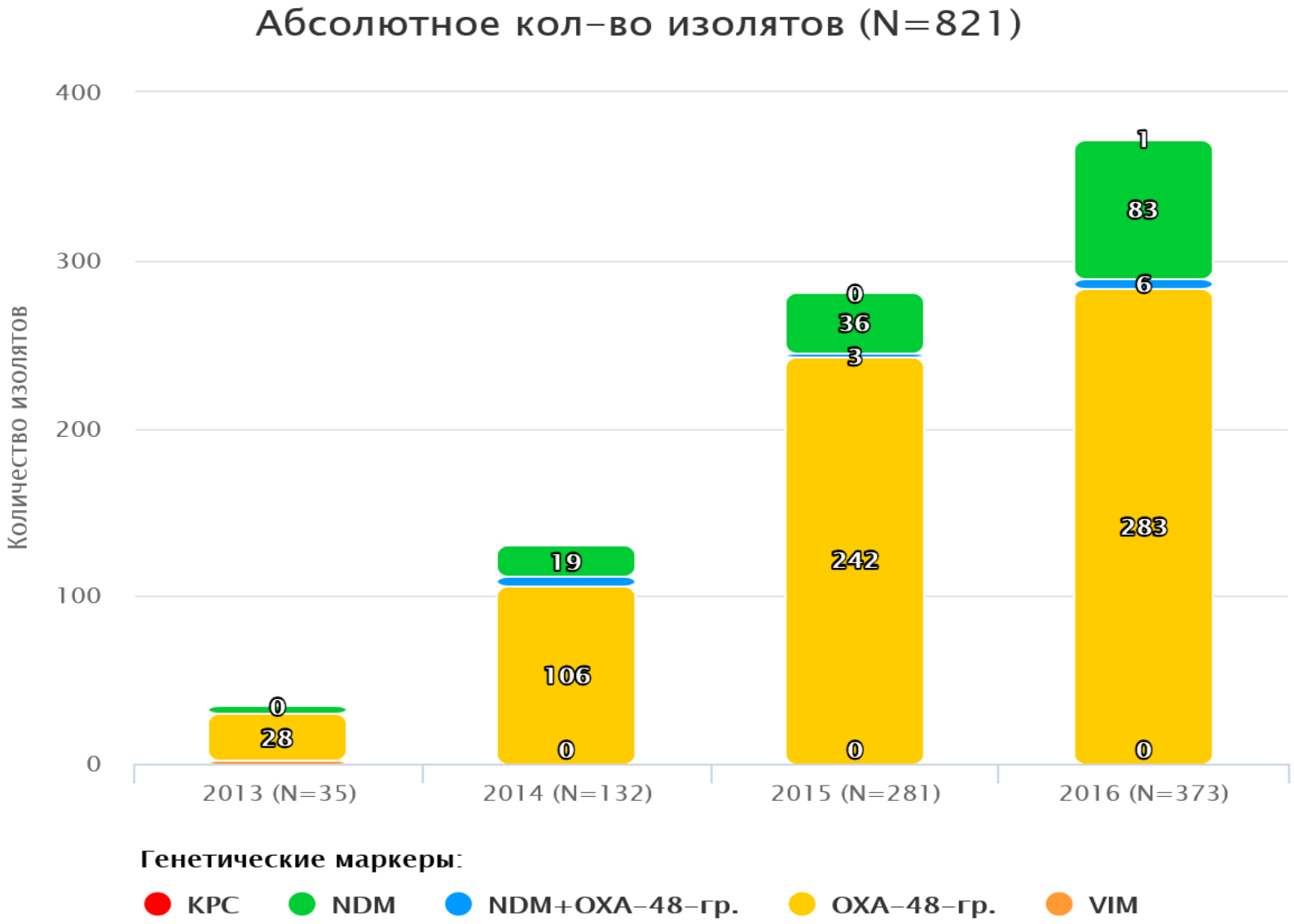
Яковлев С.В., 2018

Распространение основных карбапенемаз в Европе



Euro Surveill. 2015

Распространение основных типов карбапенемаз у *Klebsiella pneumoniae* в России



Атрибутивная летальность при сепсисе, вызванном Klebsiella, карбапенем – R ?

A. < 10%

B. 10-25%

C. 25-40%

D. 40-50%

Атрибутивная летальность при сепсисе, вызванном Klebsiella, карбапенем – R ?

A. < 10%

B. 10-25%

C. 25-40%

D. 40-50%

CRE и летальность

- Нозокомиальная пневмония с бактериемией, вызванная Kpn NDM-1+
  - Общая летальность 72%
  - Атрибутивная летальность 50%

  Bores A, e.a. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:972-6

- Нозокомиальные инфекции, вызванные Kpn
  - Летальность при NDM-1 40%
  - Летальность при Carb-S 20%

  Patel G, e.a. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:1099-106

- Ангиогенные инфекции, вызванные MDR *K.pneumoniae*
  - KPC 48%
  - ESBL 22%
  - Чувствительные 17%

  [Ben-David D, CMI 2017doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x]

- Фактор риска летальности – отсроченная (>24 ч) адекватная АБТ

CRE и летальность

Атрибутивная летальность

при нозокомиальных инфекциях,

вызванных энтеробактериями,

продуцирующими KPC и NDM карбапенемазы

составляет 40-50% !

Фактор риска летальности – отсроченная (>24 ч) адекватная АБТ

Как повысить вероятность адекватной терапии против Carb-R энтеробактерий?

Микробиологам:

- При оценке чувствительности использовать критерии EUCAST
- Фенотипическая и молекулярная детекция карбапенемаз
- Дифференцировка металло-карбапенемаз и сериновых карбапенемаз
- Количественное определение чувствительности – МПК (Е-тест)

Клиницистам

- Консультация специалиста по антимикробной терапии
- Комбинированная АБТ
- Максимальные дозы антибиотиков

Косвенные признаки карбапенемазы OXA-48

Амоксициллин/клавуланат	R
Цефотаксим	R
Цефтриаксон	R
Цефтазидим	R
Цефепим	R
Цефепим + клавуланат	S-R
Эртапенем	R
Имипенем	S
Меропенем	S
Амикацин	R-s
Гентамицин	R-s
Ципрофлоксацин	R
Тигециклин	S
Полимиксин B	S

Признак!

Бактериемия *Klebsiella pneumoniae* KPC+: эффект комбинированной АБТ

- 28-дневная летальность
  - Моно: 57,8%
  - Комб: 13,3% p=0.01
- Многофакторный анализ:
  - Комбинированная АБТ достоверно ассоциировалась с выживанием пациентов, OR=0,07 (95% ДИ 0,009-0,71, p=0,02)
- Наиболее эффективные комбинации:
  - Тигециклин + карбапенем
  - Колистин + карбапенем

Qureshi Z, e.a. 2012;56(4):2108

Активность ингибиторов бета-лактамаз

Класс бета-лактамаз	Цефалоспориназы	Карбапенемазы	Сульбактам Клавуланат Тазобактам	Авибактам
A	БЛРС	KPC	+/-	+
B	-	NDM, VIM	-	-
C	AmpC	-	-	+
D	-	OXA-48	-	+/-

Цефтазидим/авибактам (Завицефта) – первый антибиотик, зарегестрированный FDA и EMA для лечения инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями

Алгоритм выбора АБП при CRE

Выделение CRE – энтеробактерий, устойчивых к карбапенемам (*Klebsiella pneumonia*, *E.coli*, *Proteus* ssp., *Enterobacter* spp., другие)

Детекция МБЛ – ЕДТА, ПЦР

Сериновые карбапенемазы OXA-48, KPC

МПК меропенема или дорипенема

≤ 8 мкг/мл

Карбапенем + Тигециклин ± АГ

>8 мкг/мл или нет данных

Цефтазидим/авибактам

Не уточнено, или NDM+OXA-48

Цефтазидим/авибактам + Азтреонам или Тиге + ПМВ + другой АБП

Металло-карбапенемазы NDM, VIM

Тигециклин + ПМВ +/- Фосфомицин или АГ

Яковлев С.В., 2017

Acinetobacter baumannii

Возбудитель №2
нозокомиальных инфекций в ОРИТ

Ацинетобактерии

- *Acinetobacter*
  - *baumannii*
  - *calcoaceticus*
  - *lwoffii*
- Широко распространены в природе и в стационаре
- Практически апатогенны для здоровых людей
- Тяжелые инфекции в ОРИТ
  - Значение возросло в последние 5 лет (2-3 место)
- Важность дифференцировки инфекции и колонизации
- Обычно характеризуются множественной устойчивостью к антибиотикам

ACINETOBACTER BAUMANNII XDR & PDR (КАРБАПЕНЕМАЗЫ ОХА – 23, 24/40)

Природная активность в отношении *A. baumannii*

- Бета-лактамы
  - Сульбактам
  - Карбапенемы II группы

- Не бета-лактамы
  - Аминогликозиды
  - Полимиксины
  - Тигециклин
  - Ципрофлоксацин
  - Ко-тримоксазол

Acinetobacter baumannii XDR & PDR
(карбапенемазы OXA – 23, 40)

- **Колистин/Полимиксин B**
  - Оптимальное дозирование дискутируется
    - Увеличение суточной дозы (> 200 мг), нагрузочная доза
  - Эффективность в монотерапии <50%
- **Цефепим/сульбактам > Цефоперазон/сульбактам > Цефотаксим/сульбактам > Ампициллин/сульбактам**
  - Природная активность сульбактама
  - В случае XDR чаще категория «I» - максимальные дозы
- **Карбапенемы**
  - Устойчивость в ОРИТ > 80%
- **Тигециклин**
  - Критерии чувствительности не определены (EUCAST, CLSI)
  - Не монотерапия

<u>Обоснованная комбинация</u>:

Цефепим/сульбактам + Тигециклин (или Полимиксин B) +/- Рифампин

Потенциально эффективные антибиотики против *Acinetobacter baumannii*

Антибиотик	% R штаммов в РФ
Ампициллин/сульбактам	> 50
Цефоперазон/сульбактам	40 – 50
Цефепим/сульбактам	15 – 25
Меропенем, имипенем	> 80
Амикацин	> 75
Тигециклин	10 – 120
Полимиксин В	< 5

Природная устойчивость *A.baumannii*:

Пенициллины, незащищенные цефалоспорины, эртапенем
Макролиды, линкозамиды

Pseudomonas aeruginosa…

MDR, XDR, PDR

Механизмы устойчивости к антибиотикам:

1. Цефалоспориназы: AmpC, ESBL; Карбапенемазы: VIM
2. Нарушение проникновения в клетку – утрата поринового канала OprD
3. Эффлюксная помпа - MexAB, MexXY

Современное значение Pseudomonas aeruginosa

- P.aeruginosa может вызывать инфекцию любой локализации, но ведущим возбудителям является при следующих заболеваниях:
  - Пневмония у больных на ИВЛ и с нейтропенией
  - Пневмония у больных с муковисцидозом
  - Нозокомиальный менингит после нейрохирургии
  - Стерномедиастинит после кардиохирургии
  - Остеомиелит после травмы и ортопедических операций
  - Инфекции мягких тканей при ожоговой травме
  - Злокачественный наружный отит при сахарном диабете

Отличительные особенности Pseudomonas aeruginosa

- Способность сохраняться и размножаться в госпитальной среде
  - Минимальная потребность в питании
  - Стойкость к различным факторам внешней среды
  - Существование во влажной среде
    - Контаминация различных растворов (в т.ч. дезинфектантов), дыхательного оборудования, продуктов питания и др.
- Быстрая колонизация различных локусов пациентов в ОРИТ
- Многочисленные факторы вирулентности

Сложности лечения инфекций, вызванных *P.aeruginosa*

- Высокая вирулентность
  - Быстрое развитие и генерализация инфекции
- Биопленки
  - «недоступность» для антибиотиков
- Множественные, иногда сочетанные, механизмы резистентности; фенотип не предсказуем
  - Сложности выбора эмпирической терапии
- Быстрое формирование полирезистентности в процессе антибиотикотерапии
  - Селекция и распространение устойчивых клонов в стационаре

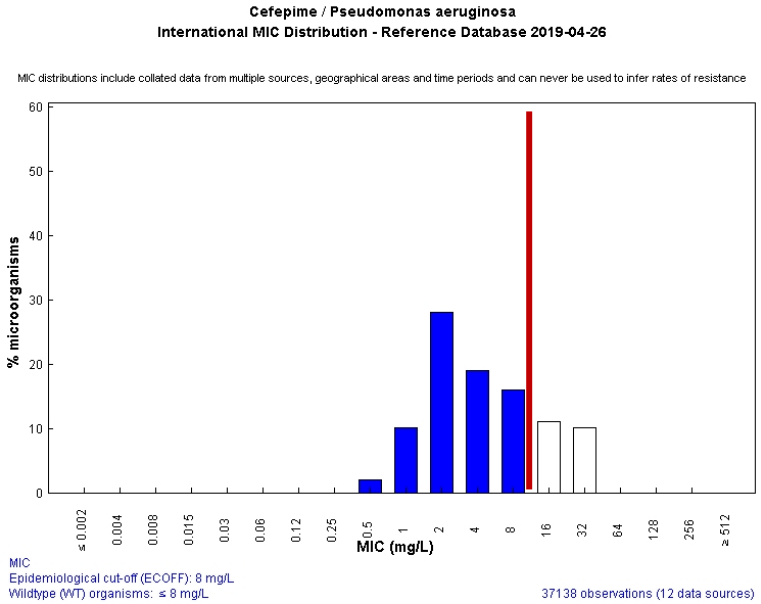
Спектр природной чувствительности *P. aeruginosa*

[EUCAST Expert Rules, CMI 2013;19:141-60, с дополнением]

Ампициллин	R
Амоксициллин/клавуланат	R
Пиперациллин/тазобактам	S
Цефазолин	R
Цефотаксим	R
Цефтриаксон	R
Цефтазидим	S
Цефепим	S
Цефепим/сульбактам	S
Цефтазидим/авибактам	S
Цефтолозан/тазобактам	S
Эртапенем	R
Имипенем	S
Меропенем	S
Дорипенем	S
Ципрофлоксацин	S
Хлорамфеникол	R
Аминогликозиды	S [1)]
Триметоприм	R [2)]
Тетрациклины/тигециклин	R
Фосфомицин	S
Полимиксин	S

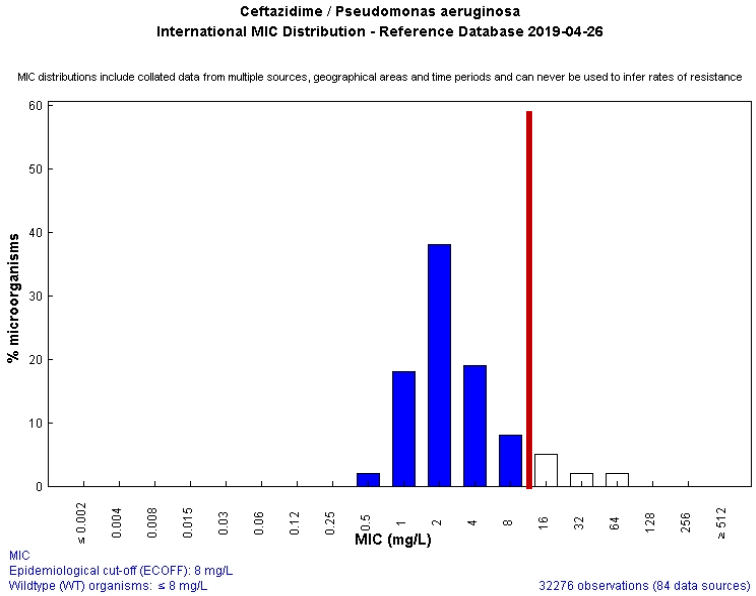
[1)] Природная устойчивость к канамицину и неомицину

[2)] умеренная чувствительность к ко-тримоксазолу



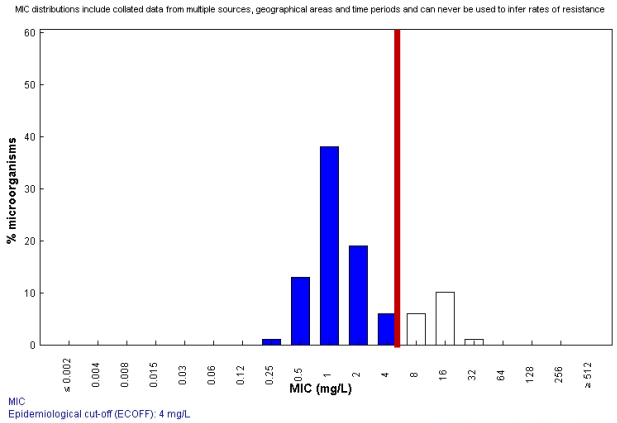
Цефепим

Сравнительная активность цефалоспоринов против *P. aeruginosa* – база данных EUCAST

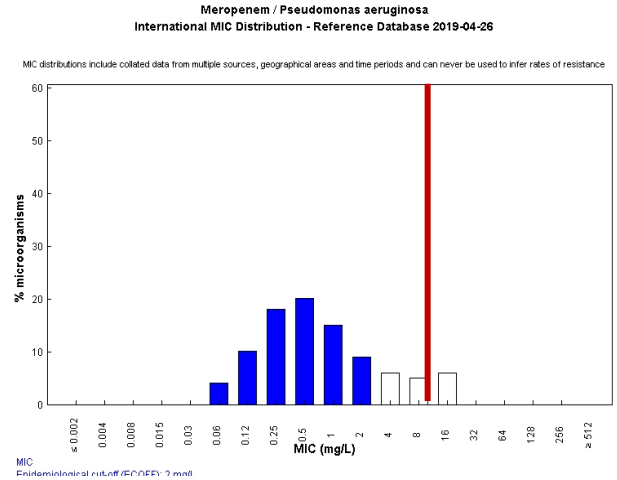


Цефтазидим

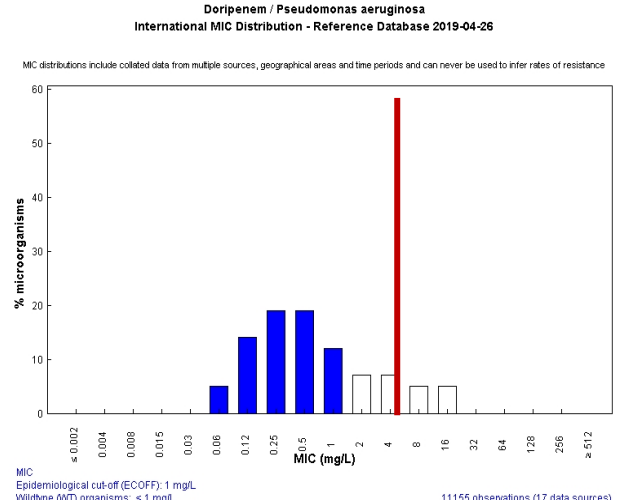
Сравнительная активность карбапенемов против *P. aeruginosa* – база данных EUCAST



Имипенем

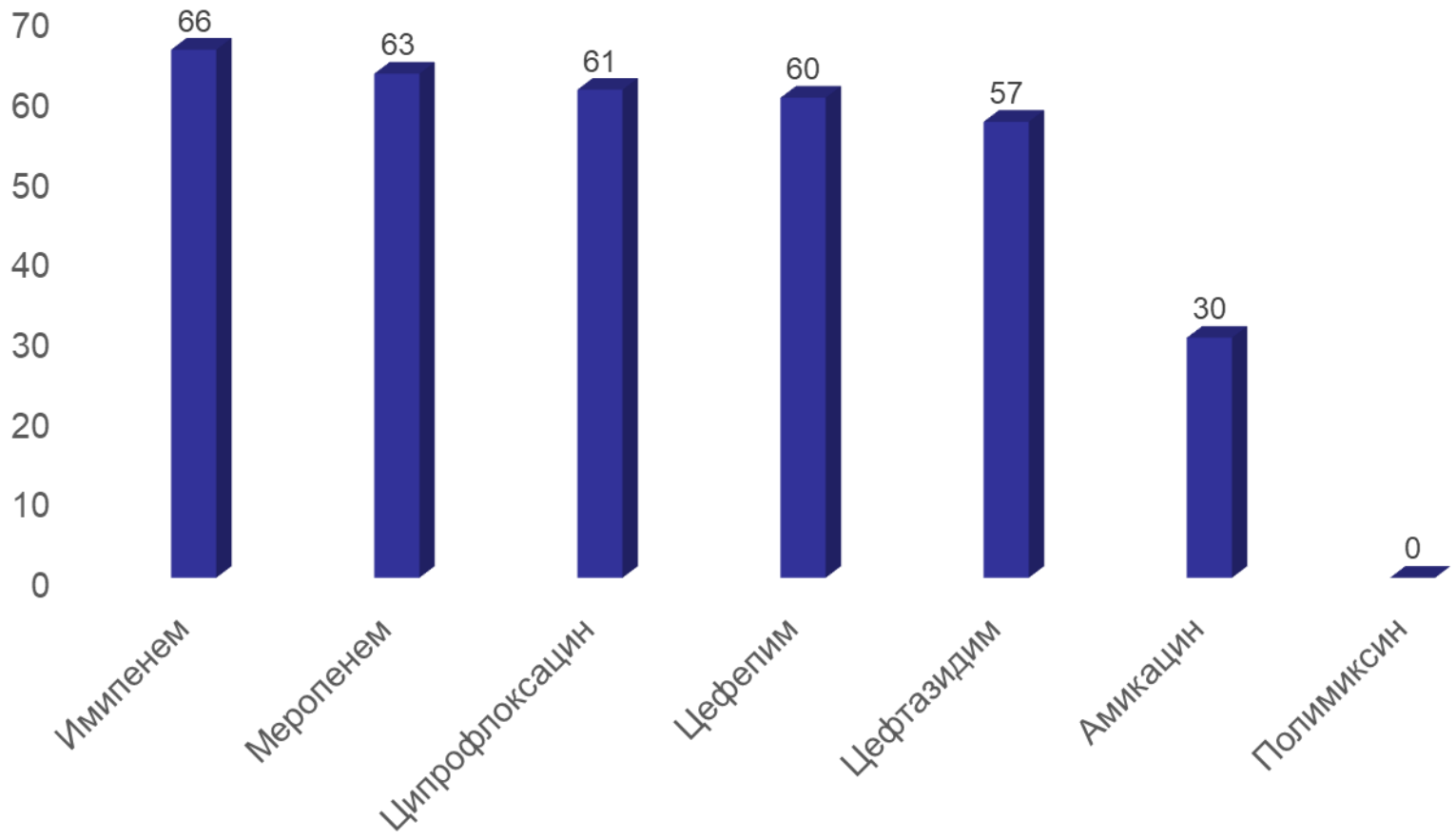


Меропенем



Дорипенем

Частота резистентных штаммов *P.aeruginosa* в ОРИТ скоропомощного стационара Москвы



Suvorova M, Bykov A, Sychev I, e.a. ECCMID 2019, Amsterdam, P2411

Фенотипы устойчивости *P.aeruginosa* к бета-лактамным антибиотикам при разных механизмах

	-	AmpC	ESBL (GES, PER-1, VEB)	OprD-	Efflux (MexAB, MexXY)	MBL (VIM, IMP, NDM)
Тикарциллин	S	R	R	S	R	R
Тикарциллин+клав	S/r	R	R	S	R	R
Пиперациллин+тазо	S	R	R-s	S	r-R	R
Цефтазидим	S	R	R	S-r	r-R	R
Цефтазидим+ави	S	S	S	S-r	r-R	R
Цефтолозан+тазо	S	S	S	S	S	R
Цефепим	S	S	R	S	r-R	R
Цефепим/сульбактам	S	S	S	S	r-R	R
Имипенем	S	S	S	R	S	R
Меропенем, Дори	S	S	S	S-r	r	R
Азтреонам	S	R	R	S	R	S

Zowalaty, Future Microbiol 2015:10(10):1683-1706; Castanheira et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6844–6850

Факторы риска *P. aeruginosa*

- ИВЛ
- Длительная госпитализация в ОРИТ
- Нейтропения
- Предшествующие антибиотики широкого спектра
- Лечение глюкокортикоидами и цитостатиками
- ХОБЛ, бронхоэктазы
- Муковисцидоз
- Термическая травма
- Стернотомия

Brit J Hosp Med 2016;77(4):C50-54

Факторы риска *P.aeruginosa* и выбор АБТ

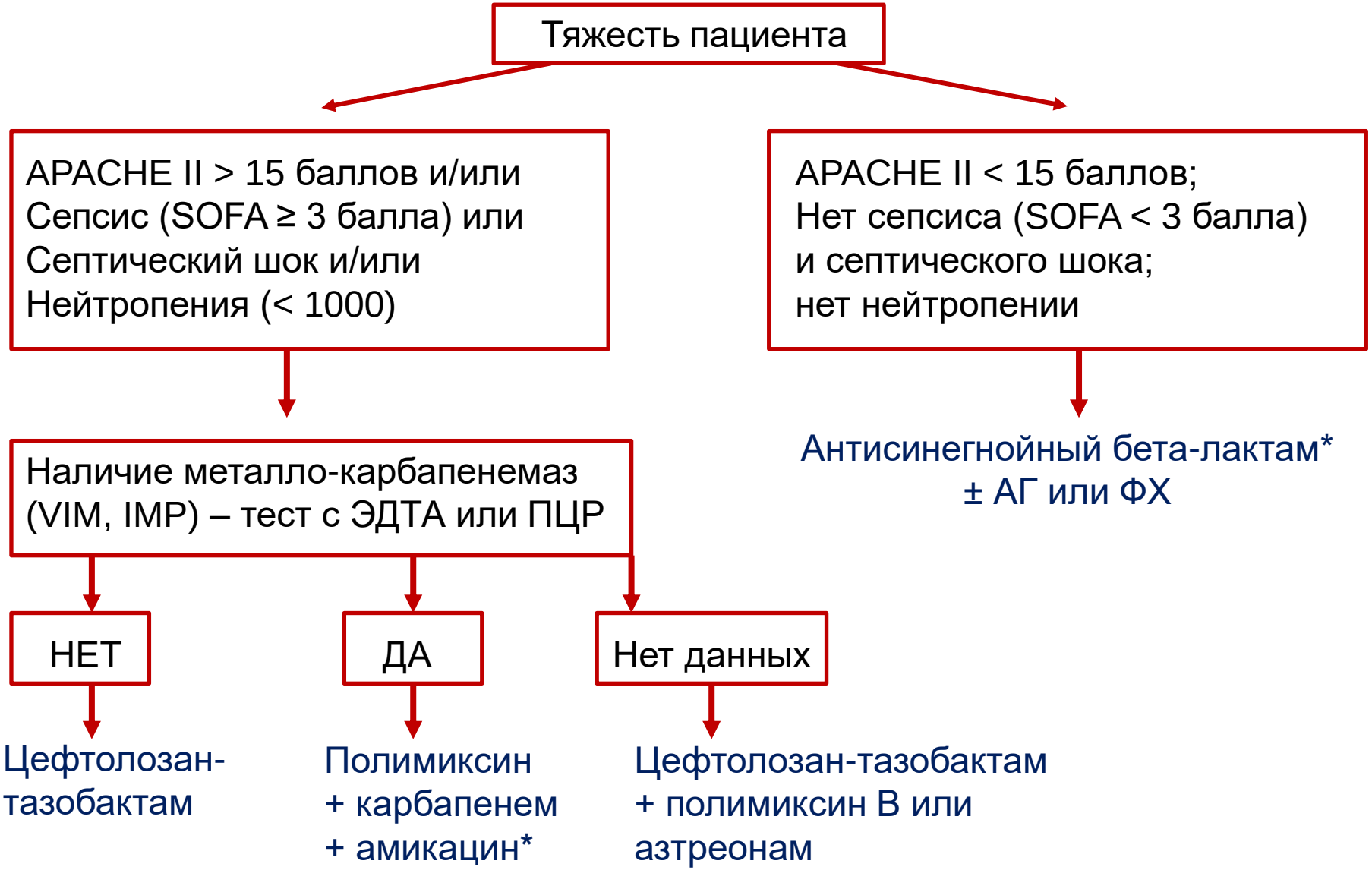
- Длительное нахождение в ОРИТ (> 5 суток), ИВЛ
- Иммуносупрессия (цитостатики, глюкокортикоиды, нейтропения)
- Бронхоэктазы
- Стернотомия
- Мочевой катетер

Cao B, e.a. J Hosp Inf 2004; 57:112-8
Rello J, e.a. Am O Respir Crit Care Med 1999;160:608-13

Рекомендации по выбору антибиотика

Антибиотики	Факторы риска *P.aeruginosa*	
	Есть	Нет
Карбапенемы	Ими-, Меро-, Дори-	Эртапенем
Цефалоспорины	Цефтолозан/тазобактам Цефтазидим, Цефепим	Цефтриасон, Цефотаксим
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин Левофлоксацин	Офло-, Пефло-, Мокси
Другие АМП	Полимиксин В	Тигециклин

Эмпирический выбор антибиотиков в ОРИТ при риске инфекции *P.aeruginosa*



* Выбор АБП на основании данных локального микробиологического мониторинга

Инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*

- Нет «идеального» антибиотика
- Сложности планирования эмпирической терапии при отсутствии данных локального мониторинга устойчивости
- При сохранения чувствительности лечения целесообразно начинать с антипсевдомонадного цефалоспорина или пенициллина – способность формирования устойчивости во время лечения
- В случае полирезистентных штаммов
  - Целесообразны продленные инфузии бета-лактамов
  - Оправданы комбинации бета-лактамов с аминогликозидами
  - Комбинация с колистином улучшает результат лечения
  - Проводить детекцию металло-беталактамаз (ЕДТА)
  - Целесообразно определять МПК (Е-тест)

Stenotrophomonas maltophilia

до 1983 г. - *Pseudomonas maltophilia*

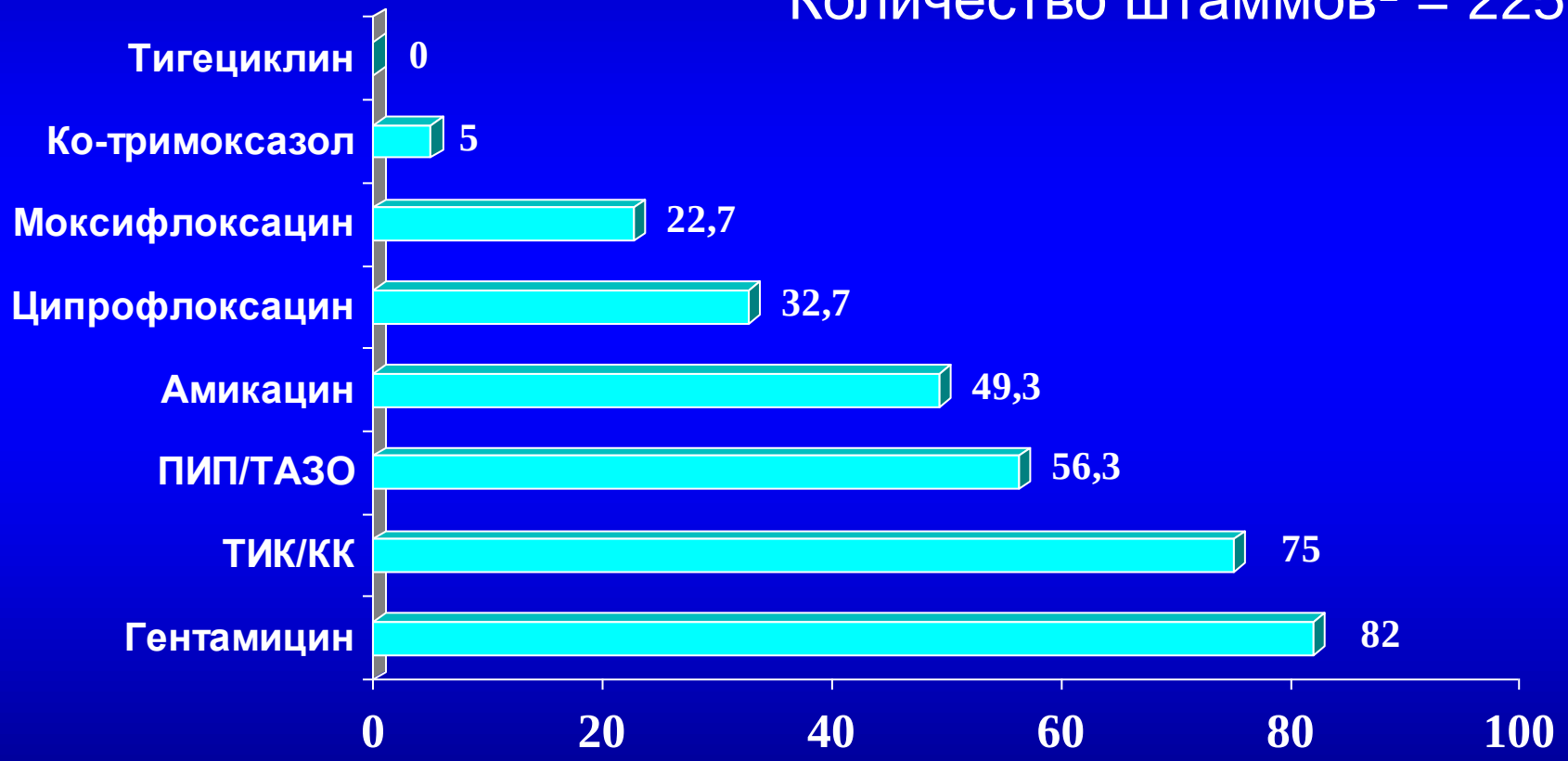
1983-96 гг. - *Xanthomonas maltophilia*

- Маловирулентный микроорганизм – оппортунистический патоген

- Выделяется из окружающей среды (почва, растения, вода, сырое молоко)
- Контаминирует в стационаре лечебное и диагностическое оборудование, воду, катетеры, растворы дезинфектантов
- Колонизует ВДП интубированных пациентов

% нечувствительных штаммов (R+I) *S.maltophilia*, выделенных в ОРИТ

Количество штаммов[1] = 225



Кровь – 25; респираторные – 154; другие - 46

Наши данные, 2016

Инфекции, вызванные *S.maltophilia*: заключение

- Увеличение клинического значения в ОРИТ
- Сложности оценки при выделении из нестерильных локусов: колонизация или инфекция?
- При подозрении на инфекцию – неотложная АБТ
- Оптимальные режимы терапии не определены
- Наибольшая эффективность прогнозируется при назначении
  - Ко-тримоксазола (1920 мг каждые 8 часов)
  - Тигециклина

- Возможна комбинированная терапия

Burkholderia cepacia

- Маловирулентный микроб
- Пневмония у пациентов муковисцидозом
- Природная устойчивость к большинству антибиотиков
- Возможности антибактериальной терапии
  - Меропенем
  - Колистин ингаляционно
  - Полимиксин В в/в

Грам (-) анаэробные бактерии

- Наибольшее клиническое значение
  - Bacteroides fragilis
  - Bacteroides spp.
    - Fusobacterium
    - Prevotella
- Клинически значимые возбудители
  - Интраабдоминальные инфекции (Bacteroides spp.)
  - Инфекции малого таза (Bacteroides spp., Prevotella spp.)
  - Легочные нагноения (Prevotella, Fusobacterium)
  - Инфекции области головы и шеи (Prevotella, Fusobacterium)

- Выделение из нестерильных локусов сложно интерпретировать

Грам (-) анаэробные бактерии

- В рутинной клинической практике выделение и идентификация анаэробов не целесообразна
  - Прогнозируемые инфекции
  - Прогнозируемая чувствительность к антибиотикам
  - Природная устойчивость к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспоринам, слабая чувствительность к фторхинолонам

Грам (-) анаэробные бактерии

- Наиболее надежные средства (устойчивость < 5%)
  - Ингибитор-защищенные бета-лактамы
  - Карбапенемы
  - Метронидазол
  - Хлорамфеникол
- Эффект менее предсказуем (устойчивость 15-30%)
  - Линкомицин
  - Клиндамицин