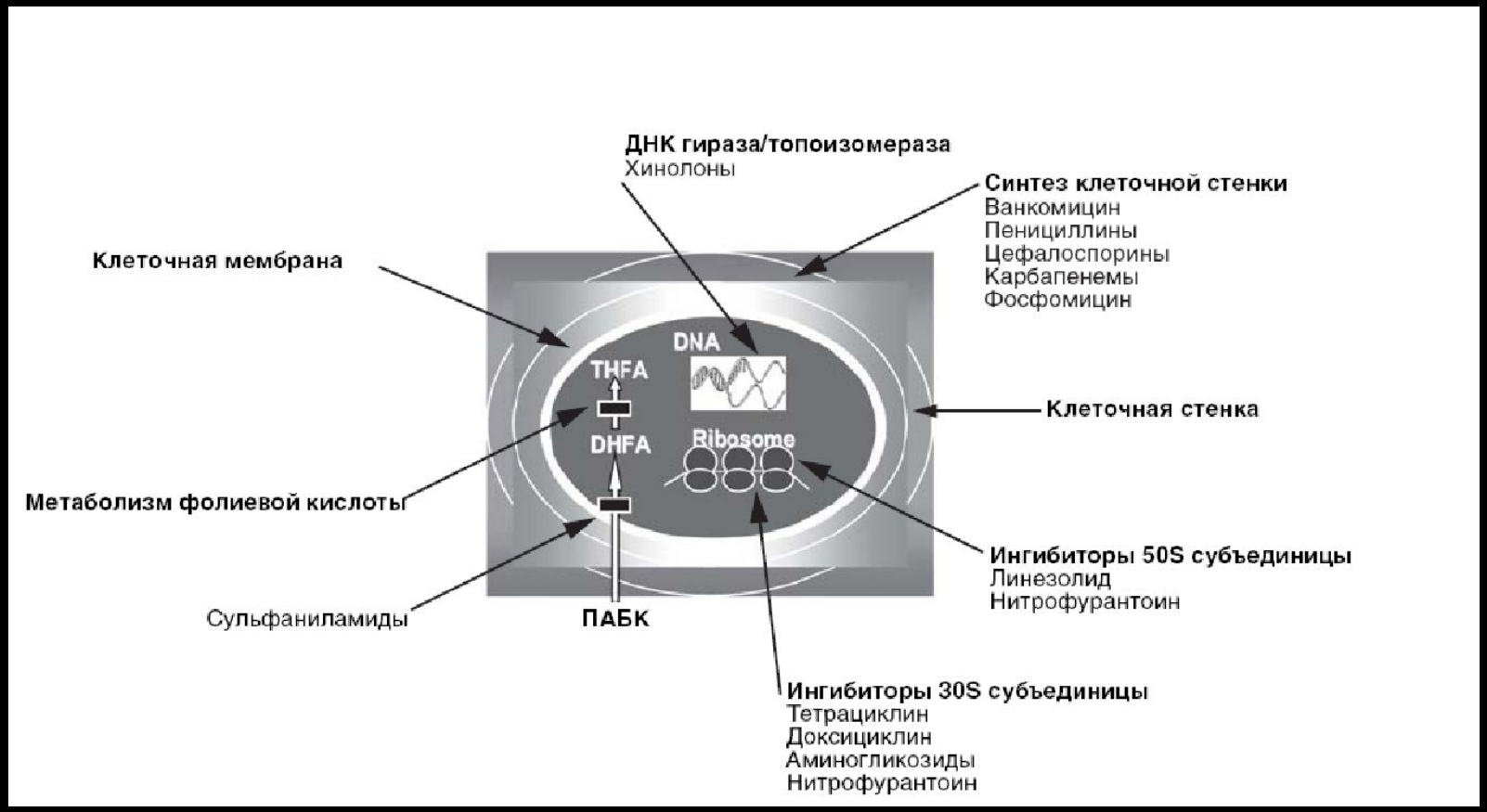
Обзор современных антимикробных препаратов

Колонизационный спектр здорового человека

- Анаэробы

Мишени и механизмы действия антимикробных препаратов



Антипсевдомонадные пенициллины

Карбокси-П: карбенициллин, тикарциллин

Уреидо-П: пиперациллин, азлоциллин

Антимикробная активность:

Высокая - **стрептококки, гемофильная палочка**

Умеренная - **стафилококки (R!), энтерококки (R), энтеробактерии (R!), синегнойная палочка (R!), анаэробы (R)**

Антипсевдомонадные пенициллины

карбоксипенициллины,

уреидопенициллины

Защищенные антипсевдомонадные пенициллины

Тикарциллин/клавулановая кислота

пиперациллин/тазобактам

溫剩颯嶜裀箘剩淌箘淌燐裀箘憃
蠱剩胳(ᔑ)昦燐裀璣燐寍嶜淌燐(ㅁ)颭
菩　淌箘嶜□嶜燐箘嶜掤燐(ㅁ)

Клиническое применение цефалоспоринов

Отличительные особенности цефалоспоринов III поколения

Цефотаксим

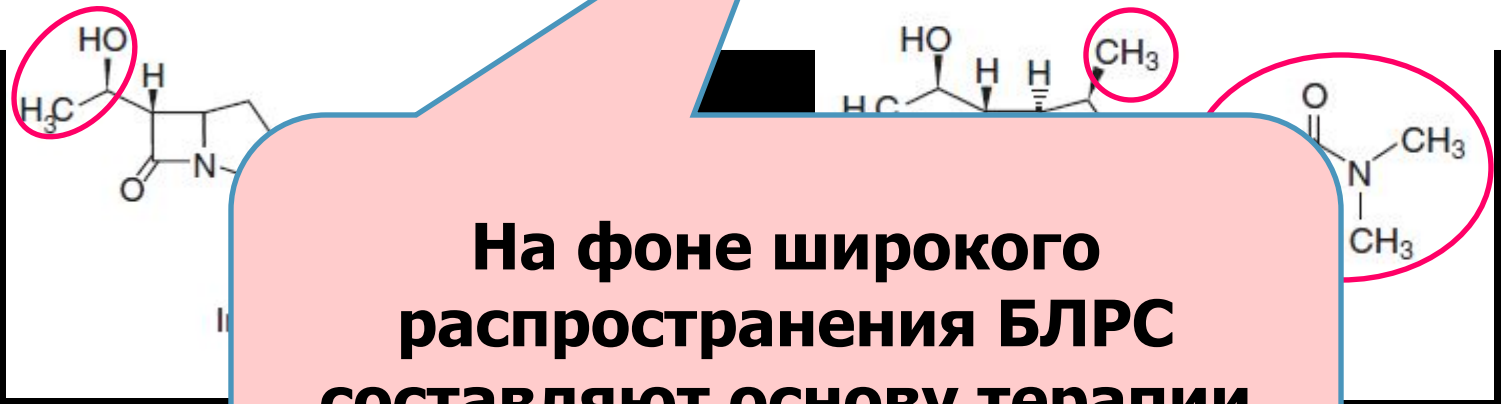
[redacted]

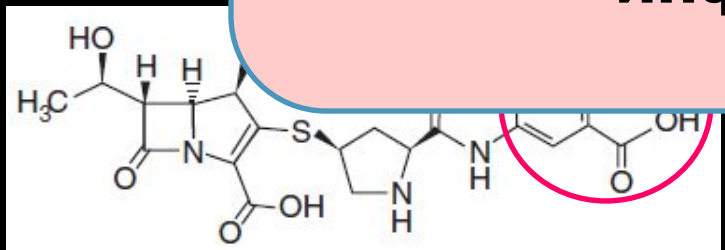
Клиническое применение цефалоспоринов III и IV поколений в качестве средств 1-го ряда

Сравнительная характеристика цефалоспоринов III и IV поколений

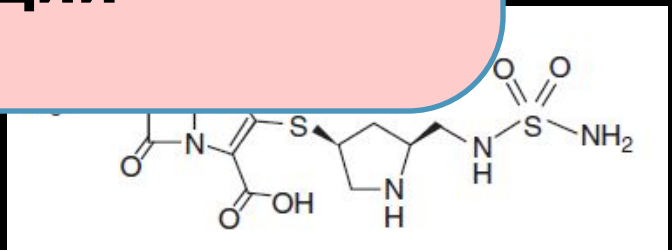
- **Активность в отношении Г- бактерий**

Карбапенемы





Ertapenem



Doripenem

На фоне широкого распространения БЛРС составляют основу терапии тяжелых грамотрицательных инфекций

Механизм действия

Подавление синтеза пептидогликана за счет ингибиции активности пенициллинсвязывающих белков (ПСБ)

Спектр действия

Сравнительная характеристика карбапенемов

Имипенем

Меропенем

Различия в антимикробной активности имипенема и меропенема in vitro

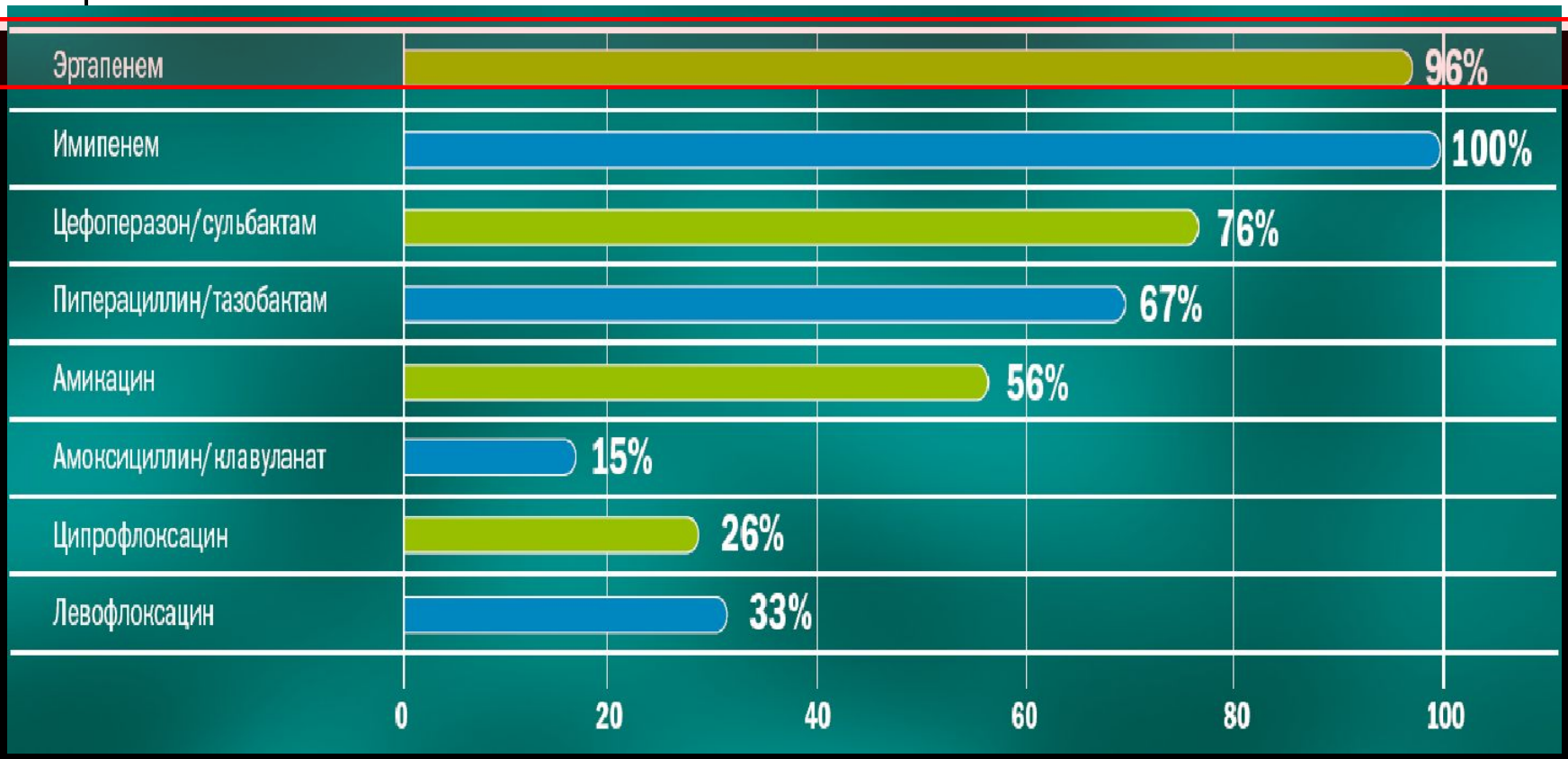
Клиническое применение и режим дозирования карбапенемов

Инфекции мочевыводящих в/в 1,5-2 г/сут (0,5 г и

Эртапенем
1 г/сут, однократно, в/в или в/м (спектр активности – как у имипенема и меропенема минус НФГОБ)

Показания:

Энтеробактерии, продуцирующие БЛРС, высокочувствительны к эртапенему



Эртапенем – препарат выбора для эмпирической терапии интраабдоминальных инфекций

Показатели общей эффективности эртапенема при среднетяжелых и тяжёлых формах ИАИ составили 86,7%*

Дорипенем в клинической практике

Дорипенем в клинической практике

- Дорипенем обладает высокой активностью против MSSA, но не

Дорипенем в клинической практике

- Дорипенем зарегистрирован для лечения

Три десятилетия ингибиторов β-лактамаз

Livermore, D.M., R. Hope, S. Mushtag, and M. Warner. 2008. Orthodox and unorthodox clavulanate combinations against extended-spectrum B-lactamase producers. Clin. Microbiol. Infect. 14(Suppl. 1):189-193.

Аминогликозиды

Стрептомицин	**- 1944**	**<u>60-е годы</u>**	**<u>80-е годы</u>**
Неомицин	**- 1949**	**Гентамицин**	**Амикацин**
Канамицин	**- 1957**		**Тобрамицин**
Нетилмицин			

<u>Антимикробная активность</u>

- **Стафилококки - умеренная**
- **Стрептококки, пневмококки, энтерококки - слабая**
- **Г – энтеробактерии: природная - высокая; (r-R)**
- **Синегнойная палочка - умеренная**
- **Анаэробы - отсутствует**

Недостатки аминогликозидов

Аминогликозиды
Стратегия выбора препарата

Применение аминогликозидов

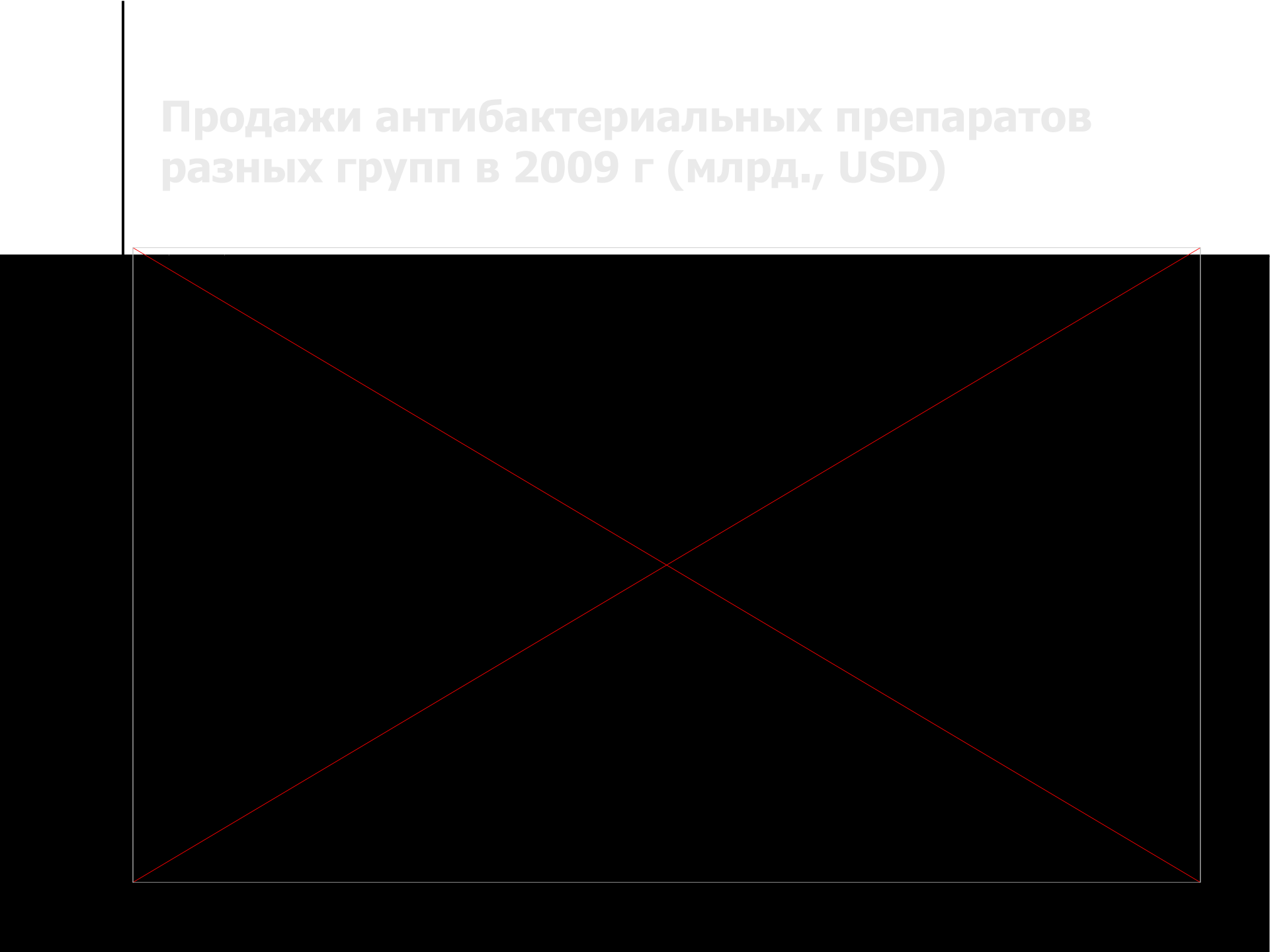
- **Целесообразно применение только при**

Нетилмицин

Фторхинолоны

- **Антимикробная активность**

Продажи антибактериальных препаратов разных групп в 2009 г (млрд., USD)



«Родословное древо» хинолонов

Моксифлоксац

Грепафлоксацин

Тровафлоксацин

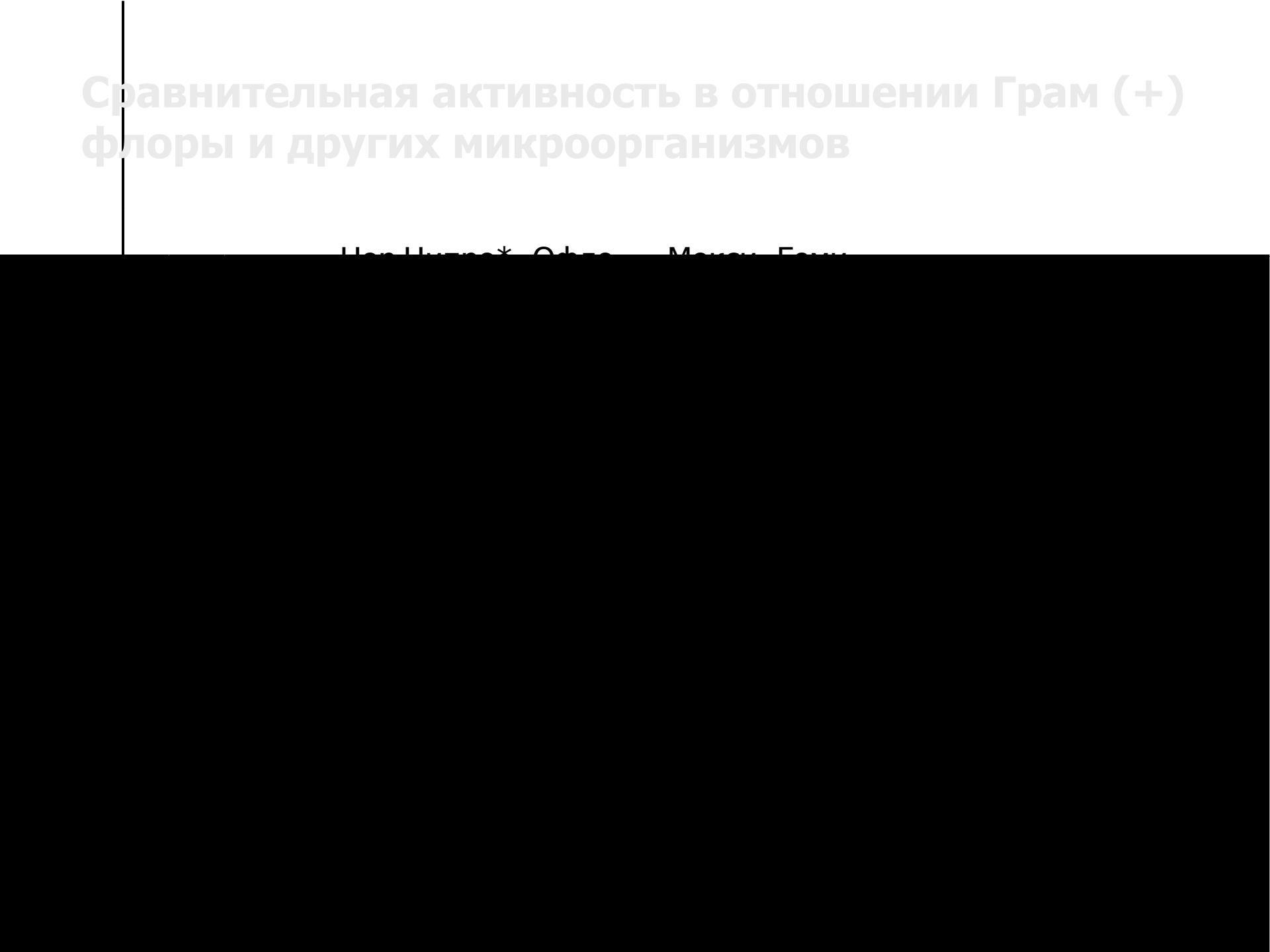
Тосуфлоксацин

6-фтор

Сравнительная активность в отношении Грам (-) флоры

Нор Ципро* Офло Мокси Геми

Сравнительная активность в отношении Грам (+) флоры и других микроорганизмов



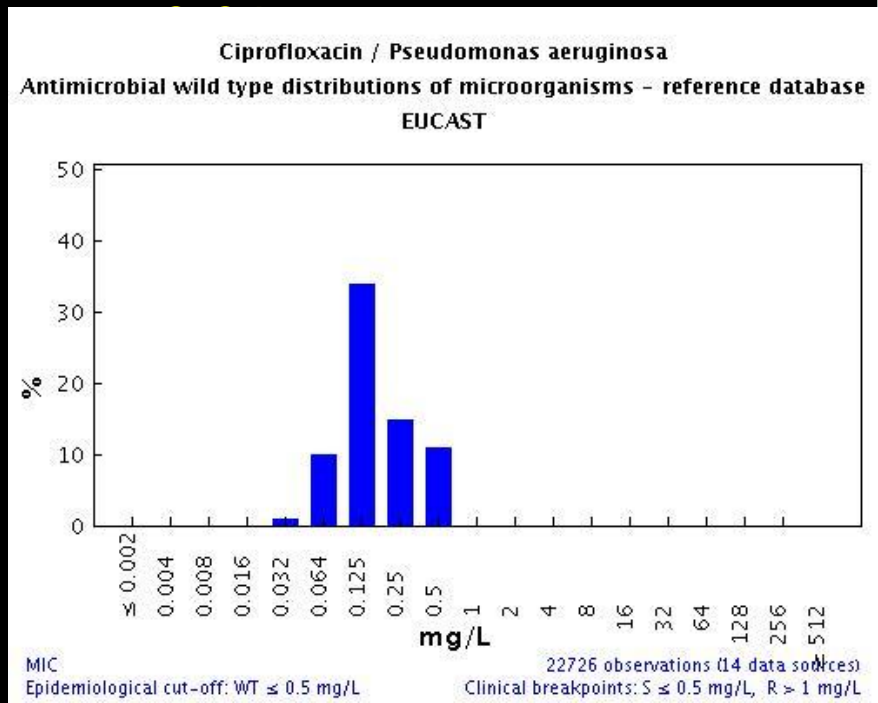
Вероятность излечения *P. aeruginosa* инфекций при различных режимах дозирования ципрофлоксацина

0.5

0.59

1200 мг/сут

0.72

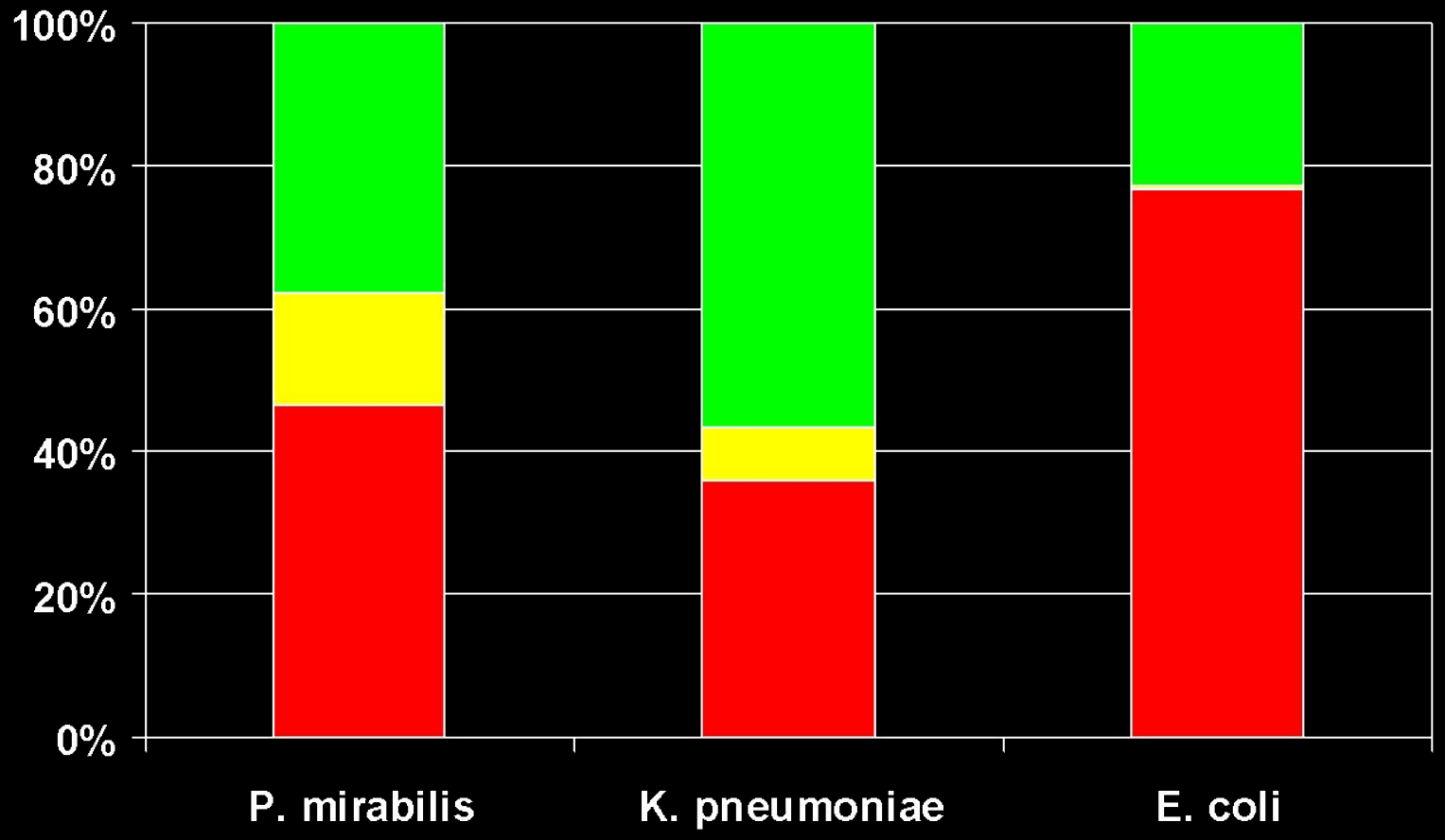


Показания для ципрофлоксацина (ТКФС)

Дети. Терапия осложнений, вызванных Pseudomonas aeruginosa у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет

Ассоциированная устойчивость

Ассоциированная устойчивость продуцентов БЛРС к ципрофлоксацину



Появление устойчивости к фторхинолонам

Первое сообщение

1998 [Sechin, Strachounski]

2001 [Sidorenko et al]

Новые хинолоны в медицинской практике

Гареноксацин

Ситафлоксацин

Антофлоксацин

Хинолоны на разных стадиях изучения

Клиника

Доклиника

Заключение

Эффективность и безопасность даптомицина у пациентов с Грам+ бактериемией и онкологическими заболеваниями

*Клинический и микробиологический ответ в течение 3 дней + нет летальных исходов, осложнений, рецидивов, связанных с инфекцией

Chaftari AM *et al. Int J Antimicrob Ag,* 2010 May 7. [Epub ahead of print]

Антимикробная терапия

Ренессанс «старых» антибиотиков

- Ни одного антибиотика среди 89 одобренных новых

Полимиксины

Резистентность *P. aeruginosa* к полимиксину практически отсутствует

Полимиксин обладает способностью связывать липополисахарид

Фосфомицин

Фузидиновая кислота (ФК)

Другие антибиотики

- Триметоприм/сульфаметоксазол

Новые антимикробные препараты

Даптомицин

Тайгециклин

Новые антимикробные препараты

- **Тебипенем** (карбапенем для приема per

Дорипенем

Новые антимикробные препараты

Новые фторхинолоны

Новые гликопептиды

Новые антимикробные препараты

Цефтобипрол

оксазолидиноны

На стадии доклинических исследований

Бренды или дженерики?
Опыт сравнения

П.А. Ламберт и соавт., 2004

Результаты

П.А. Ламберт и соавт., 2004

Патологический колонизационный спектр

Аэробные Гр- микроорганизмы

«Проблемные» возбудители инфекций в хирургии

Enterobacteriaceae

Неферментирующие грамотрицательные возбудители

Энтерококки

Механизмы устойчивости

Карбапенемазы класса А

Класс А –

КРС

Карбапенемазы класса D

Класс D –

Карбапенемазы класса B – металло-бета-лактамазы

МБЛ

Subgroup	Organism	Enzyme name	Reference
B1	*Bacillus cereus*	BCII–5/B/6	83
		BCII–569/H	65
	Bacillus anthracis	Bla2	30
	Alkalophilic *Bacillus* spp.	Bce 170	65
	Chryseobacterium indologenes	IND-1	10
		IND-2, 2a, 3, 4	13
	Chryseobacterium meningosepticum	BlaB	148
		BlaB2, BlaB3	188
		BlaB4–8	12
	Chryseobacterium gleum	CGB-1	12
	Myroides odoratus	TUS-1	89
	Myroides odoratimimus	MUS-1	89
	Flavobacterium johnsoniae	JOHN-1	103
B2	*Aeromonas hydrophilia*	CphA	92
	Aeromonas veronii	ImiS	180
		AsbM1	196
	Serratia fonticola	SFH-1	149
B3	*Caulobacter crescentus*	Mb11B	161
		CAU-1	42
	Janthinobacterium lividium	THIN-B	146
	Legionella gormanii	FEZ-1	15
	Chryseobacterium meningosepticum	GOB-1-7	13
	Stenotrophomonas maltophilia	L1a	178
		L1-BlaS	151
		L1c, L1d, L1e	7

Комбинация двух карбапенемов против КП-нечувствительных возбудителей

Giamarellou H., 2013; Ceccarelli G., 2013; Bulik CC, 2011; Wiskirchen D.E., 2013; Morrill H.S., 2015; Poirel L., 2015

Giamarellou H et al. 2013, 57(5):2388-90.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Effectiveness of a Double-Carbapenem Regimen for Infections in Humans Due to Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant Klebsiella pneumoniae

Oliva A et al.

J Antimicrob Chemother.

2014, doi:10.1039 1718-20

Synergistic activity and effectiveness of a double-carbapenem regimen in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections

AAC Journals.ASM.org

LETTER TO THE EDITOR

Successful Ertapenem-Doripenem Combination Treatment of Bacteremic Ventilator-Associated Pneumonia Due to Colistin-Resistant KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*

Giancarlo Ceccarelli,[a] Marco Falcone,[b] Alessandra Giordano,[a] Maria Lina Mezzatesta,[c] Carla Caio,[c] Stefania Stefani,[c] Mario Venditti[a]

Department of Public Health and Infectious Diseases, Policlinico Umberto I, University of Rome Sapienza, Rome, Italy[a]; Department of Emergency Medicine, Policlinico Umberto I, University of Rome Sapienza, Rome, Italy[b]; Department of Bio-Medical Sciences, University of Catania, Catania, Italy[c]

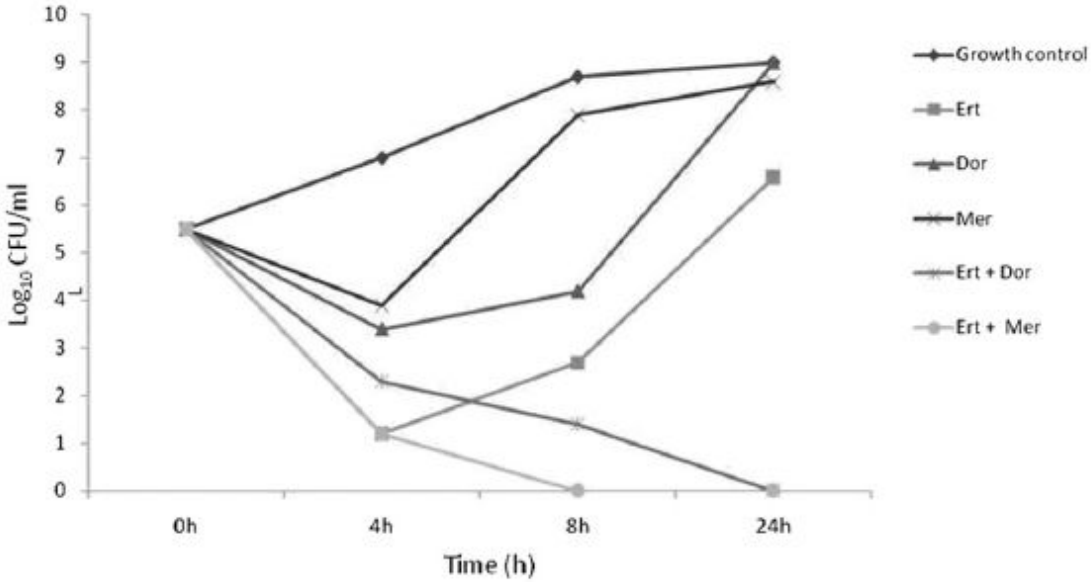


FIG 1 Time-kill curves for *K. pneumoniae* with ertapenem (Ert) at 1 × MIC (512 mg/liter), doripenem (Dor) at 1 × MIC (64 mg/liter), meropenem (Mer) at 1 × MIC (64 mg/liter), and the combinations of ertapenem plus doripenem at 1 × MIC and ertapenem plus meropenem at 1 × MIC.

Пути преодоления механизмов бактериальной резистентности к β-лактамным антибиотикам

Пути преодоления механизмов бактериальной резистентности к β-лактамным антибиотикам

Использование специальных веществ

Грамотрицательные возбудители в ОИТ

Грамотрицательные возбудители в ОИТ

Enterobacter spp.

Pseudomonas aeruginosa

Устойчивость *P. aeruginosa*

Устойчивость Enterobacteriaceae

MMWR / June 25, 2010 / Vol. 59 / No. 24

Detection of *Enterobacteriaceae* Isolates Carrying Metallo-Beta-Lactamase — United States, 2010

Геннадий Онищенко: Бактерии с геном NDM-1 России не грозят

Новости

России

больниц

www.fwnews.ru

Предпосылки для быстрого распространения

Возможности терапии

Высокая частота ассоциированной устойчивости – возможности фторхинолонов и аминогликозидов ограничены

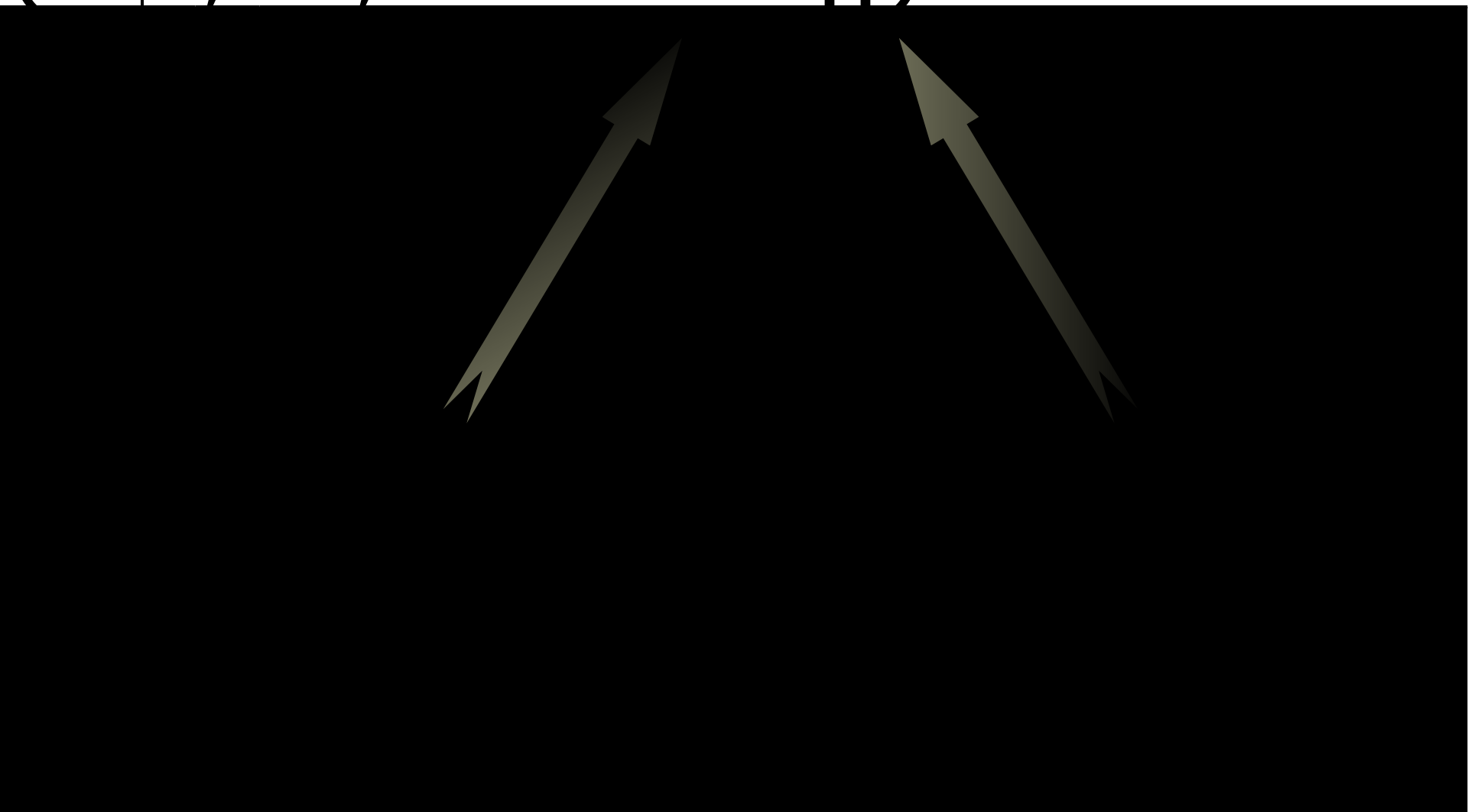
Правила лечения НИ, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

[redacted]

Правила лечения НИ, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

[redacted]

Проблемные грам-положительные возбудители
(MRSA, CNS, Enterococcus spp)



Современный феномен агрессивности грамположительных бактерий обусловлен

Современный феномен агрессивности грамположительных бактерий обусловлен

Энтерококки всё чаще становятся причиной тяжёлых, жизнеугрожающих инфекции

Роль энтерококков в хирургии

Система “Quorum sensing” в патогенезе инфекционного процесса

Программы терапии инфекций, вызванных MRSA

Возможности антибактериальной терапии энтерококковых инфекций

Возможности антибактериальной терапии энтерококковых инфекций

Длительность лечения энтерококковых инфекций

Возможности антибактериальной терапии энтерококковых инфекций

Возможности антибактериальной терапии энтерококковых инфекций

Правила лечения НИ, вызванных продуцентами БЛРС

Препараты для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами

Препараты, наиболее «надежные» при тяжелых нозокомиальных инфекциях у хирургических больных

Активные в отношении Гр(-) возбудителей

Активные в отношении Гр(+) возбудителей

Правила лечения НИ, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

[redacted]

Какие антибиотики нужны в ОРИТ?

Внедрение новых АМП и чувствительность Гр(-) флоры

Ампициллин
Цефалоспорины I

Цефалоспорины III

Карбапенемы

БЛШС

БЛРС
AmpC

Карбапенемазы

1970-е

1980-е

2000-е

Особенности ОРИТ

Рекомендуемые режимы АМТ при внебольничных инфекциях

При отсутствии

При наличии факторов

АМТ «ранних» нозокомиальных инфекций вне ОРИТ (риск БЛРС ± MRSA)

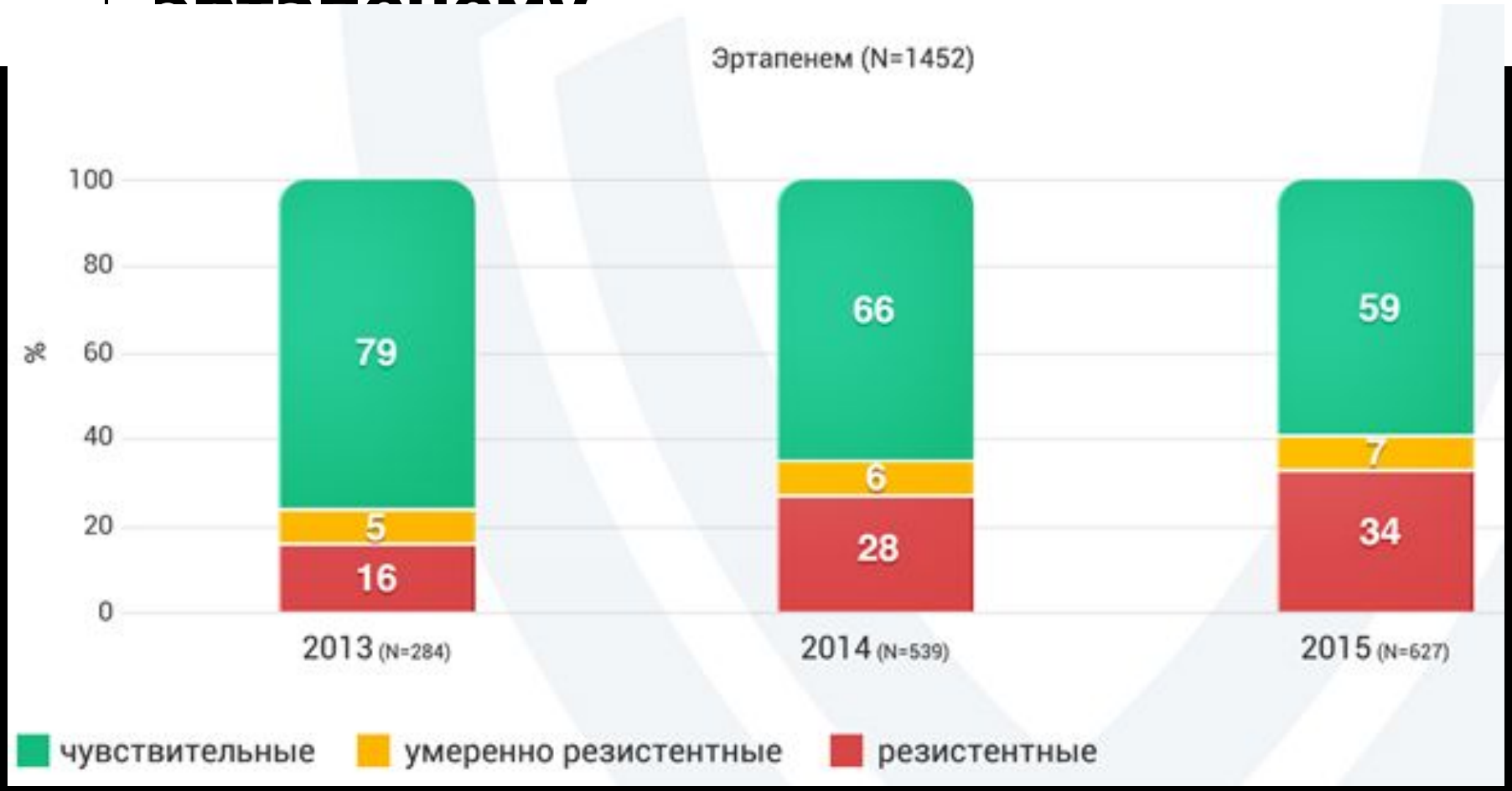
При высоком риске MRSA + анти-Гр+ препарат

- Ванкомицин при МПК ≤ 1
- Линезолид (некротические ИКМТ, инфекции ЦНС)
- Даптомицин (ангиогенные инфекции, ИКМТ, в т.ч. с вовлечением костей и имплантированных суставов)
- Цефтаролин (ИКМТ, в т.ч. с бактериемией, пневмония)
- Телаванцин (НП, в т.ч. НПИВЛ, ИКМТ)
- Тедизолид (ИКМТ)

АМТ «поздних» нозокомиальных инфекций в ОРИТ (риск инфицирования БЛРС, НФГОБ, MRSA, энтерококками)

Любой режим, не включающий тигециклин, может быть дополнен анти-MRSA препаратом

Динамика доли штаммов *K. pneumoniae*, резистентных к эртапенему



Распределение нозокомиальных штаммов *K.pneumoniae* по МПК имипенема

	CLSI 09	EUCAST 15
S	48	27
I	25	46
R	27	27

Больница Свт. Алексия, 2013-2015 гг.

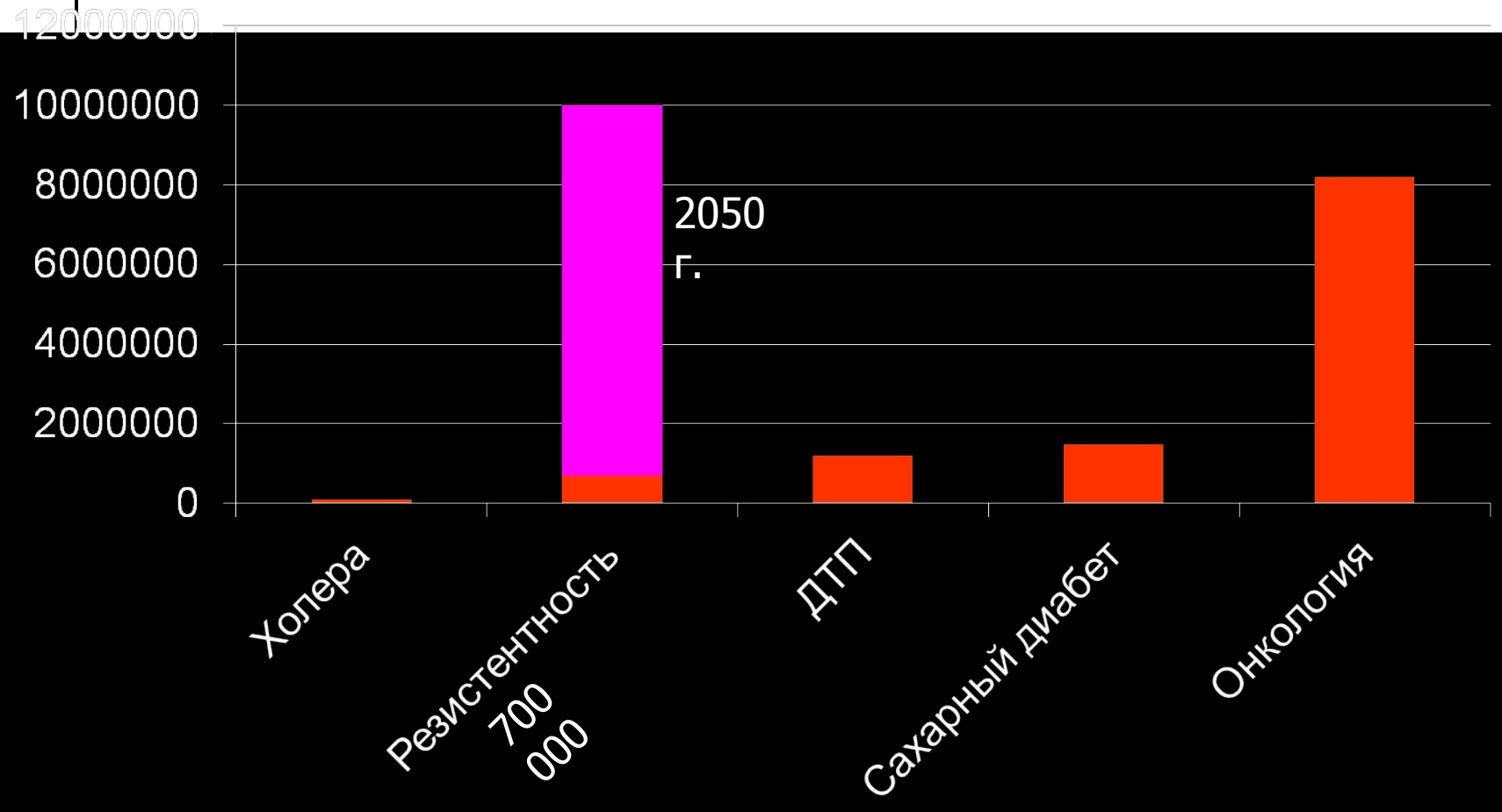
Больница Святителя Алексия, г. Москва

Резистентность *P. aeruginosa*- возбудителя НП в РФ* и США**

*Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации 2016

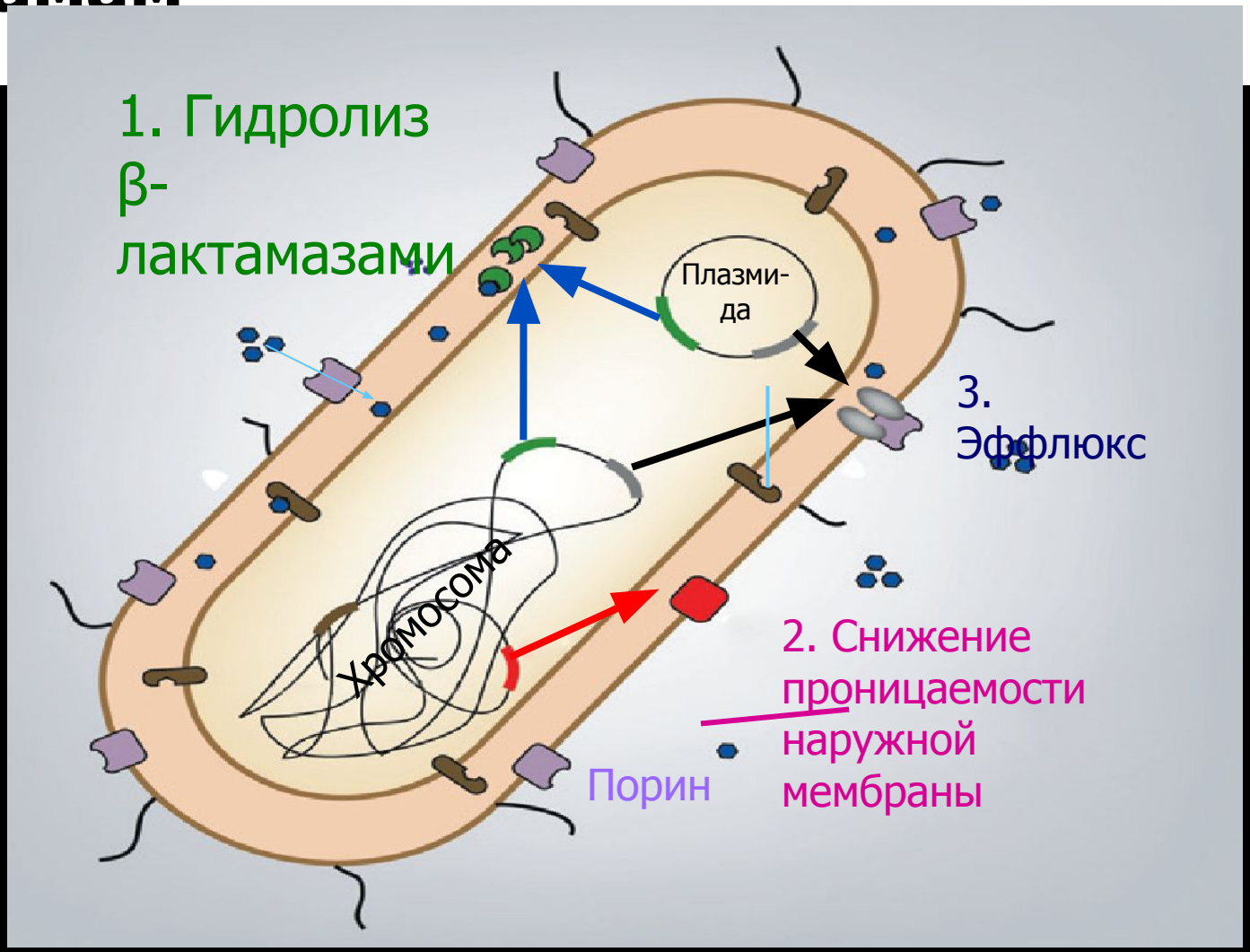
** Sievert DM, Ricks P, Edwards JR et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34(1): 1-14

Ежегодное количество смертей



O`Neill J. The Review on Antimicrobial Resistance. 2014

Механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий к бета-лактамам



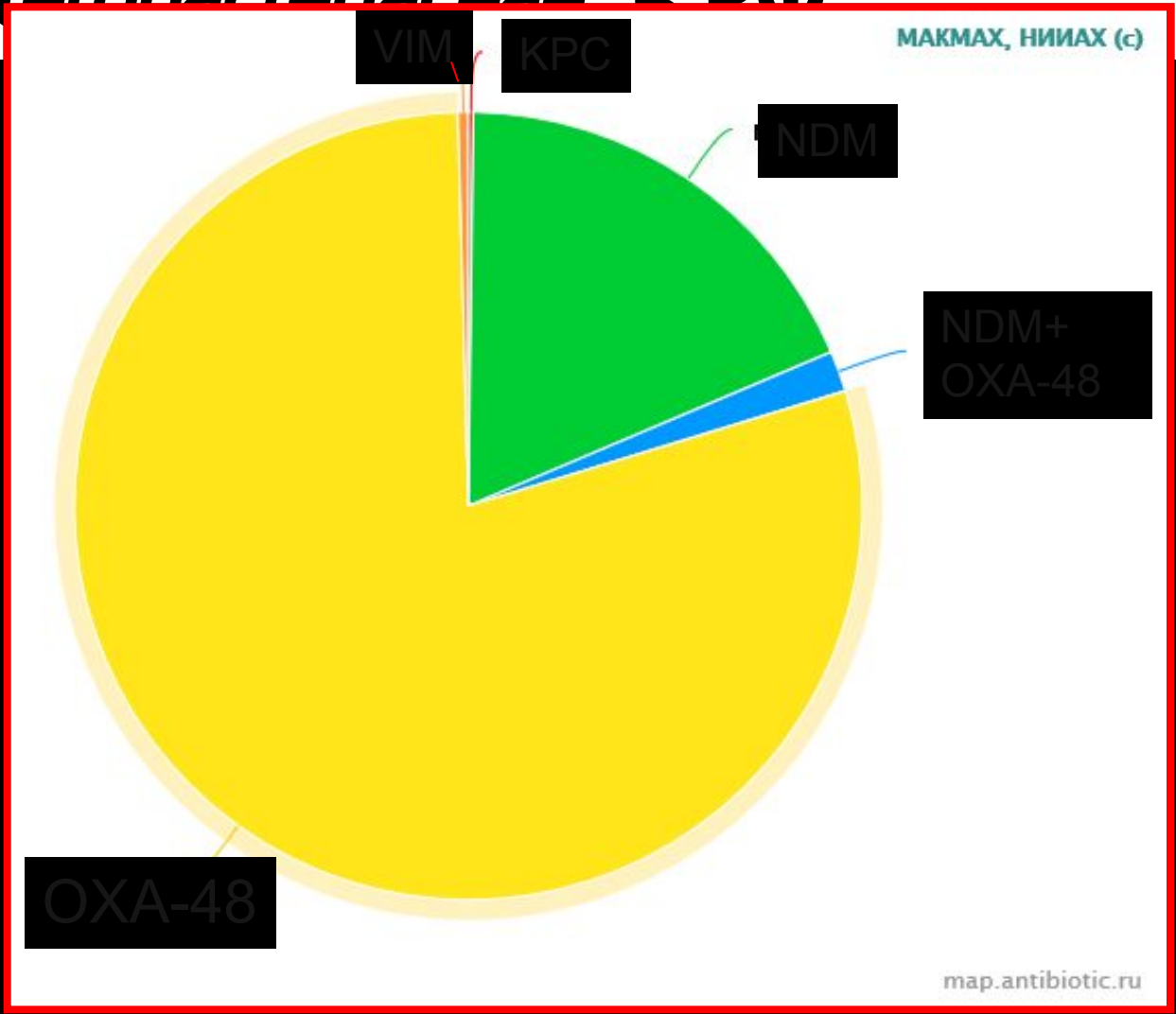
P. Nordmann et al. Trends in Molecular Medicine May 2012, Vol. 18, No. 5

Механизмы резистентности к КП наших Гр (-) возбудителей

Вид	Число штаммов, n		Тип карбапе-немаз
	Отправлены в НИИ АХ	Продуцируют КП-азы	
Klebsiella pneumoniae	58	45 3	D (OXA-48) B (NDM)
Pseudomonas aeruginosa	27	13	B (VIM)
Acinetobacter baumannii	46	26 14 6	D (OXA-23) D (OXA-40) D (OXA-24/40)

Больница Святителя Алексия в сотрудничестве с НИИ АХ СГМУ, 2014-2017 гг.

Распространенность карбапенемаз, продуцируемых *Enterobacteriaceae* в РФ



Экспресс-метод ПЦР-диагностики бактериальных и вирусных инфекций

Стартовая терапия становится целенаправленной

Факторы риска инфицирования карбапенемазопродуцирующ

Чувствительность к АБП продуцентов карбапенемаз

*Enterobacteriaceae**	*P. aeruginosa***	*A. baumannii****
Амикацин 54,6% Колистин 77,7% Тигециклин 59,2% (18,6 УР) Фосфомицин 29,2%	Колистин 97,6% Полимиксин В 97,6%	Колистин 98% Критерии EUCAST для тигециклина отсутствуют; МПК ≤ 2 имеют 79,7% штаммов

*М.В. Сухорукова и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2017; 19(1): с. 49-56.

**М.В.Эйдельштейн и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2017; 19(1): с. 37-41

***М.В. Сухорукова и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2017; 19(1): с. 42-47

Тигециклин (глицилциклин)

- Связывается с 30S-субъединицей рибосом и нарушает синтез белка. Преодолевает активный

Чувствительность Гр(-) микроорганизмов к тигециклину и другим АМП (%)

АМП	Энтеробактерии n=13 224	*P. aeruginosa* n=3537	*Acinetobacter* spp. n=1254
Тигециклин	95,3	----------	МПК50 1, МПК90 2
Цефоперазон/сульб	91,4*	74,5*	40,1*
Пиперациллин/тазо	81,5	71,4	18,1*
Цефтазидм	75,4	74,8	19,2*
Цефтриаксон	73,2	----------	----------
Меропенем	97,3	73,4	26,3
Левофлоксацин	75,1	62,5	20,0
Амикацин	95,7	86,7	29,0
Колистин	80,3	99,1	94,0

Критерии интерпретации EUCAST 2016; *CLSI

Тигециклин/*S. maltophilia* МПК50 0,5; МПК90 2

Полимиксины

- Механизм действия: взаимодействие катионного пептида и (-) заряженного ЛПС,

Karaiskos I. et al. Colistin: Still a lafesaver for the 21st century? Exp Op on Drug Met & Tox 2016

- У различных м/о,

Запретить использование колистина в животноводстве!

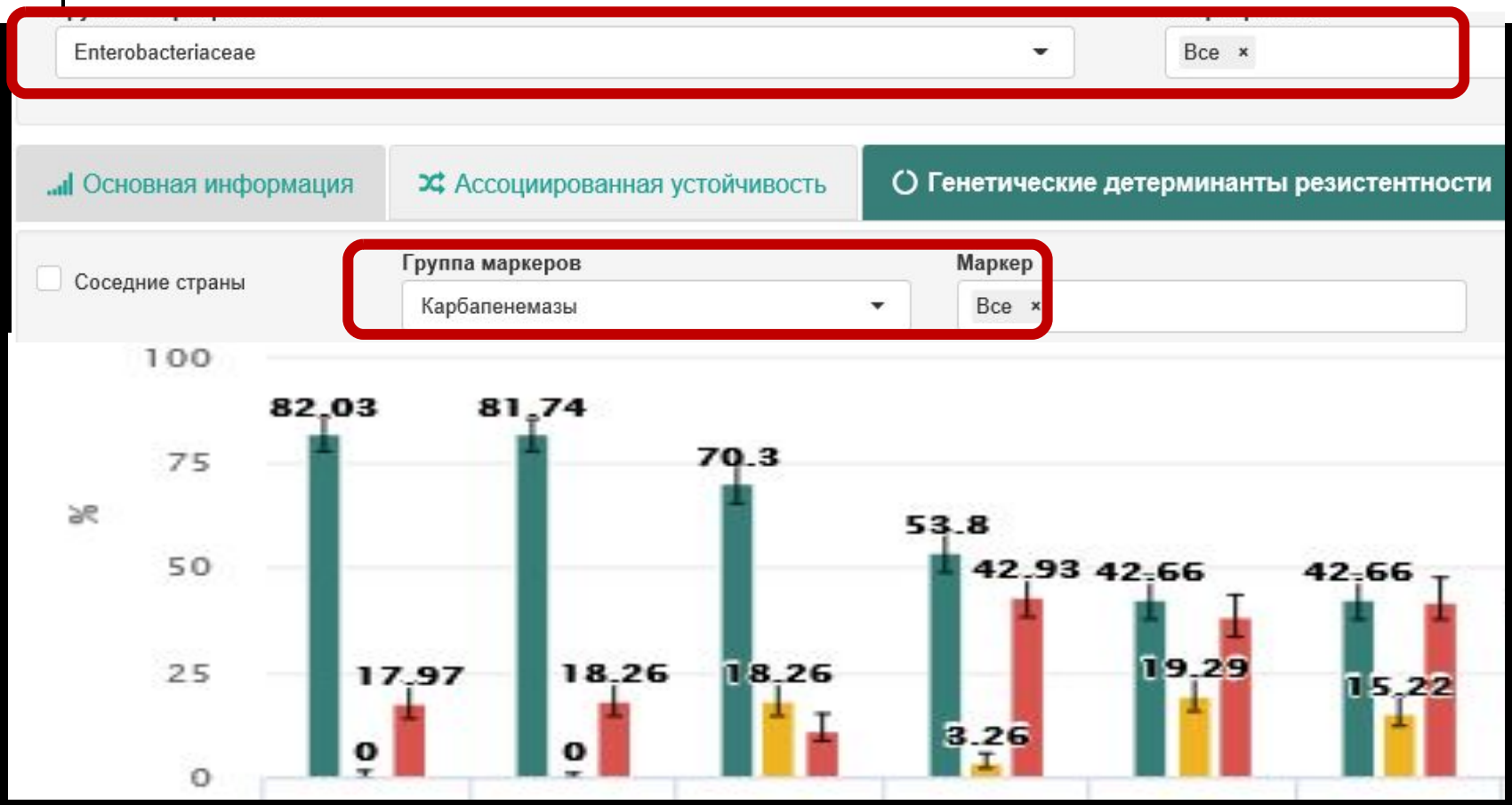
Прекратить СДК с колистином!

Изолировать носителей продуцентов карбапенемаз+ гена *mcr-1*!

Цефтазидим/авибактам

препарат зарегистрирован в РФ в мае 2017 г.

Активность цефтазидима/авибактама в отношении карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий, выделенных в Российской Федерации (1997-2016 гг.)



Цефтазидим / авибактам N=306

Колистин N=367

Тигециклин N=367

Амикацин N=368

Имипенем N=368

Меропенем N=368

http://map.antibiotic.ru

Цефтазидим/авибактам

Показания:

- Осложненные интраабдоминальные инфекции

Инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии

Цефтазидим/авибактам

Влияние сепсиса на фармакокинетику антибиотиков

СЕПСИС

СВ↑	Капилярная утечка и/или изменение связи с белками	Органные функции не нарушены	Органная дисфункция (печени или почек)
Увеличение клиренса	Увеличение Vd	Vd не меняется	Снижение клиренса
	Снижение концентрации в плазме	Нормальная плазменная концентрация	Концентрация в плазме повышена

J. A. Roberts et al. Crit. Care Med. 2009; 37:840-951

Фармакокинетика цефтазидима и авибактама

Параметр	Цефтазидим 2 г каждые 8 ч	Авибактам 500 мг каждые 8 ч
Vd, л	17	22
t1/2, ч	2,7	2,7
Связывание с белком, %	21	8
Проникновение в жидкость альвеолярной выстилки, %	21	25-35

Дозирование цефтазидима/авибактама у особых популяций пациентов

- Пожилые пациенты

КК (мл/мин)	Доза, мг	Частота введения
31-50	1000/250	Каждые 8 ч
16-30	750/187,5	Каждые 12 ч
6-15	750/187,5	Каждые 24 ч
Терминальная ПН, ГД	750/187,5	Каждые 48 ч

REPROVE

многоцентровое двойное слепое РКИ III фазы

Цефтазидим/авибактам соответствовал статистическим критериям «non-inferiority» на 21-й день

RECLAIM 1, 2, 3

- Взрослые с оИАИ, n=1043
- Цефтазидим/авибактам 2,5 г + метронидазол

RECAPTURE 1, 2

Профиль безопасности цефтазидима/авибактама

[redacted]

Y. Carmeli et al. Цефтазидим/авибактам по сравнению с наилучшей доступной терапией у пациентов с оИМВП или оИАИ, инфицированных

[redacted]

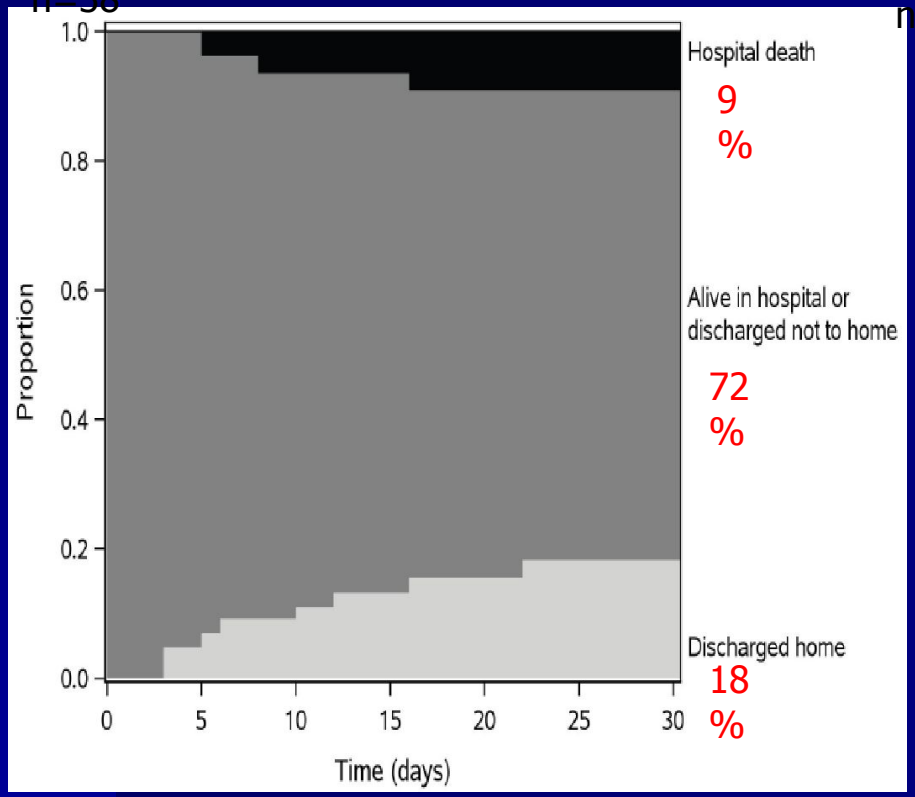
Клиническая эффективность цефтазидима/авибактама и меропенема у пациентов, инфицированных

Группа	Число инфицированных продуцентами бета-лактамаз		Клиническое излечение, %
	n/N	%	
Цефтазидим/авибактам	56/387	14,5	87,5
Меропенем	74/394	18,8	86,5

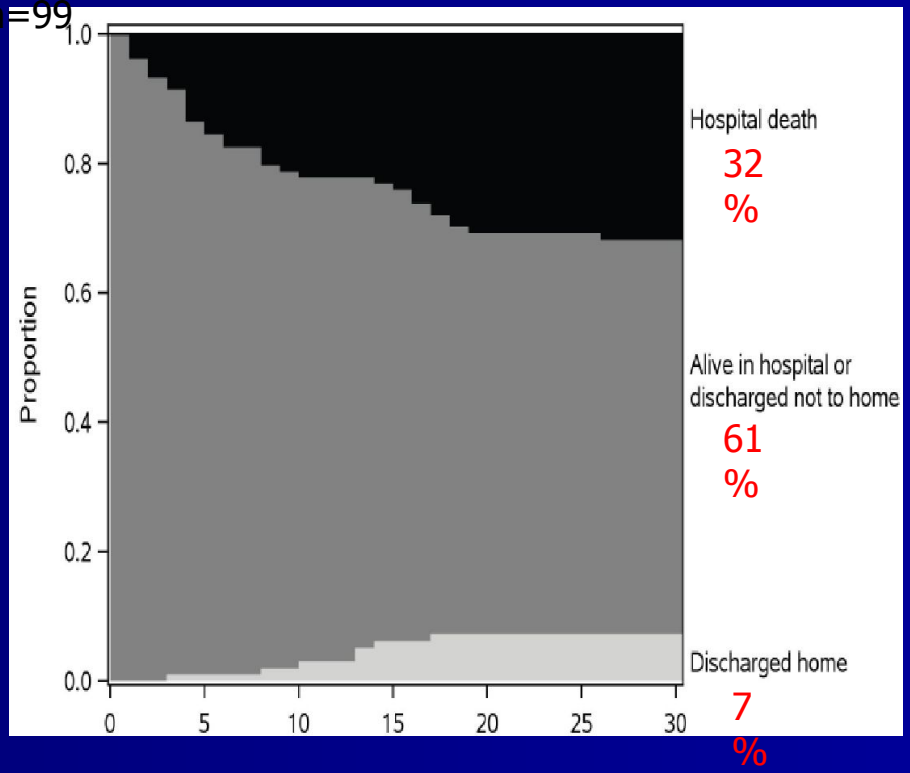
D. Van Duin et al. Colistin vs Ceftazidime-avibactam in the Treatment of Infections due to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. ECCMID, Amsterdam, April

Сравнение эффективности колистина и цефтазидима/авибактама для лечения инфекций, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями

Ceftazidime-avibactam, n=38



Colistin, n=99



Van Duin D, et al. Clin Infect Disese 2017 [Epub ahead of print]

Ограничения полимиксинов

- Эффективны лишь высокие дозы

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases
2017; 59:
118–123

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid

Клиническая эффективность цефтазидима/авибактама в сравнении с другими активными препаратами для лечения бактериемии, вызванной продуцирующими карбапенемазы энтеробактериями у гематологических больных

Clin
the
Ente

Juan J. Caston[a], Isabel Lacort-Peralta[b], Pilar Martín-Dávila[c], Belén Loeches[d],
Salvador Tapias[e], Liz Pemán[f], Julián Torre-Cisneros[d], José R. Paño-Pardo[d,g]

[a] Infectious Diseases Unit Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba, Spain
[b] Pediatric and Specialties Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain
[c] Infectious Diseases Service, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain
[d] Infectious Diseases and Clinical Microbiology Unit, Hospital Universitario La Paz-IDIPAZ, Madrid, Spain
[e] Departament of Hematology, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba, Spain
[f] Division of Epidemiology and Preventive Medicine, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel
[g] Present address: Division of Infectious Diseases Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"-IIS Aragón, Zaragoza, Spain

Характеристика	Цефтазидим/авибактам	Стандартная терапия	p
Патоген: - *K. pneumoniae*	75 %	82,6 %	1,00
Тип карбапенемазы: **- OXA 48** **- KPC**	 62,5 % 37,5 %	 60,8 % 40,9 %	 1,00 1,00

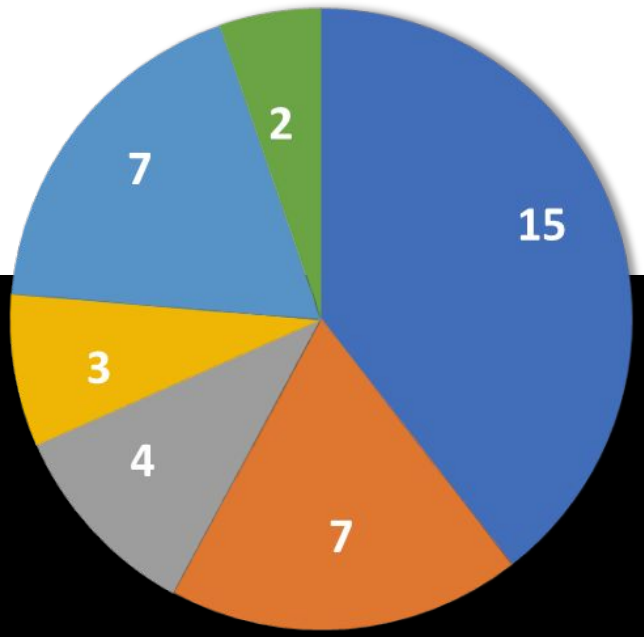
Результаты лечения цефтазидимом/ авибактамом и другими АМП

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

2017 Jan
24;61(2)

Цефтазидим/авибактам как препарат спасения при инфекциях, вызванных карбапенемрезистентными микроорганизмами

Elizabeth Temkin,[a] Julian Torre-Cisneros,[b] Bojana Beovic,[b] Natividad Benito,[c,d] Maddalena Giannella,[e] Raul Cabrera,[f] Cameron Jeremiah,[g] Belén Loeches,[h] Isabel Machuca,[i,j] María José Jiménez-Martín,[k] José Antonio Martínez,[l] Marta Mora-Rillo,[h] Enrique Navas,[m] Michael Osthoff,[n] Juan Carlos Pozo,[o] Juan Carlos Ramos Ramos,[h] Marina Rodriguez,[o] Miguel Sánchez-García,[k] Pierluigi Viale,[p] Michel Wolff,[q,r] Yehuda Carmeli[a,s]



Antibiotic	No. of isolates tested[a]	% Susceptible
Imipenem	36	2.8[b]
Meropenem	33	0.0
Ceftazidime	38	0.0
Colistin	34	41.2

Результаты лечения получавших цефтазидим/авибактам

- Задержка с началом терапии Ц/А коррелировала с ухудшением клинического и микробиологического исхода.
- Ограничение использования Ц/А для предотвращения развития резистентности имеет важное значение, однако ожидание эффекта от стандартной (и потенциально более токсичной) терапии с задержкой перехода на Ц/А может снизить вероятность излечения пациента.

Temkin E et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Jan 24;61(2)

[redacted]

лактамазы

Сериновые

Class A
БЛШС (TEM, SHV)
БЛРС (CTX-M)

Class C
Хромосомные AmpC
Плазмидные

Class D
OXA-23, 40, OXA-48

АВИБАКТАМ

Металло-β-лактамазы

Class B
NDM, VIM, IMP

?

Бета-лактамы против бета-лактамаз

Какие антибиотики нужны в ОРИТ?

[redacted]

Показания для назначения антимикробных препаратов в хирургии

Основные направления применения антибиотиков в анестезиологии и интенсивной терапии

XIX Российская конференция

«Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии»

Пленарное заседание: Российские рекомендации «Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи

Коллектив авторов –

Члены Евразийского экспертного совета:

Россия – 50
Азербайджан – 1
Армения – 1

WHO Model List of Essential Medicines

20th List
(March 2017)

Status of this document

This is a reprint of the text on the WHO Medicines website

http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/

Список важнейших лекарств ВОЗ обновлен с новыми рекомендациями по антибиотикам

Рекомендации по выбору антибиотиков при наиболее актуальных инфекциях и антибиотиках резерва сделаны в качестве дополнения к списку ВОЗ 2017 г. жизненноважных лекарственных препаратов.

Это самый значительный пересмотр раздела по антибиотикам в последние 40 лет.

Главные изменения, отмеченные в двух основных клинических рекомендациях

Евразийские рекомендации 2016 **EDL ВОЗ 2017**

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

Российское общество хирургов

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

www.antimicrob.net

МОСКВА-2012

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»
Автономная некоммерческая организация
«Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов»

Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи

Методические рекомендации

Москва - 2016

Программа СКАТ при оказании стационарной медицинской помощи
Клинические рекомендации

Оптимизация применения антибиотиков – баланс между интересами пациента и общества

Richards GA. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11 Suppl 6:18-22.

Что нового в рекомендациях 2017 года?

- Данные о распространенности и клиническом значении нозокомиальных инфекций в стационарах России

Стратификация госпитализированных пациентов по риску антибиотикорезистентности и инвазивного кандидоза

Типы пациентов для выбора эмпирической терапии

- **Тип I**
- **Тип II**
- **Тип III**
  - **IIIa**
  - **IIIb**
- **Тип IV**

Тип пациента	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип IIIb	Тип IV
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска продуцентов БЛРС	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная с факторми риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ИК
Обращение за медицинской помощью или госпитализация	Не было обращений за медицинской помощью в последние 3 месяца	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождения в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в последние 3 месяца	Длительность нахождения в стационаре ≤ 7 дней (вне ОРИТ), отсутствие оперативных вмешательств,	Длительность нахождения в стационаре > 7 дней (в ОРИТ > 3 дней) или инфекция, возникшая после оперативных вмешательств	Пациенты III типа с лихорадкой >38,0°С более 6 дней, сохраняющейся на фоне адекватной антибактериальной терапии и санированным очагом инфекции при наличии следующих факторов: 1. Распространенная (2 и более локусов) колонизация Candida spp. 2. Наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза: - в/в катетер; - лапаротомия; - полное парентеральное питание; - применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов
Терапия антибиотиками > 1 суток	Не было АБТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)	Не получал АБТ или антибактериальную профилактику более 24 часов	Предшествующая антибактериальная терапия	
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)	Любые пациенты	Тяжелое течение основного заболевания или наличие тяжелой ко-морбидности	
Дополнительные факторы риска ПРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ	Нет	Факторы риска MRSA, P.aeruginosa	Предшествующая терапия/профилактика азолами

ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 25 сентября 2017 г. № 2045-р

МОСКВА

1. Утвердить прилагаемую Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (далее - Стратегия).

2. Минздраву России совместно с заинтересованными федеральными органами исполнительной власти в 6-месячный срок представить в Правительство Российской Федерации план мероприятий по реализации Стратегии.

3. Рекомендовать органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации учитывать в своей деятельности положения Стратегии.

Председатель Правительства
Российской Федерации Д.Медведев

ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 25 сентября 2017 г. № 2045-р

МОСКВА

II. Современное состояние проблемы антимикробной резистентности

Распространение антимикробной резистентности является одной из самых острых проблем современности, несущей биологические и экономические угрозы для всех стран. Антимикробная резистентность снижает эффективность мероприятий по профилактике и лечению инфекционных и паразитарных болезней человека, животных и растений (приводят к увеличению тяжести и длительности течения этих заболеваний, что способствует повышению смертности и ухудшению показателей здоровья среди населения, гибели животных и растений).

Проблема антимикробной резистентности приобрела особую актуальность в странах с развитой системой здравоохранения и ведением интенсивного сельского хозяйства за последние 20 лет.

ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 25 сентября 2017 г. № 2045-р

МОСКВА

Реализация мероприятий по основным направлениям решения задач Стратегии предусматривается в два этапа.

Ожидаемыми результатами проведения мероприятий по реализации Стратегии являются:

на I этапе (до 2020 года):

повышение осведомленности населения о рациональном применении противомикробных лекарственных препаратов, их адекватной замене, недопустимости самолечения, а также увеличение охвата пропагандой иммунопрофилактики и здорового образа жизни населения;

профессиональная переподготовка 20 процентов специалистов, ответственных за назначение противомикробных лекарственных препаратов и применение противомикробных химических и биологических средств, по вопросам предупреждения распространения антимикробной резистентности;

повышение выявляемости резистентности к противомикробным препаратам, химическим и биологическим средствам форм возбудителей инфекционных болезней человека, животных и растений, установление базовых показателей, характеризующих распространенность антимикробной резистентности;

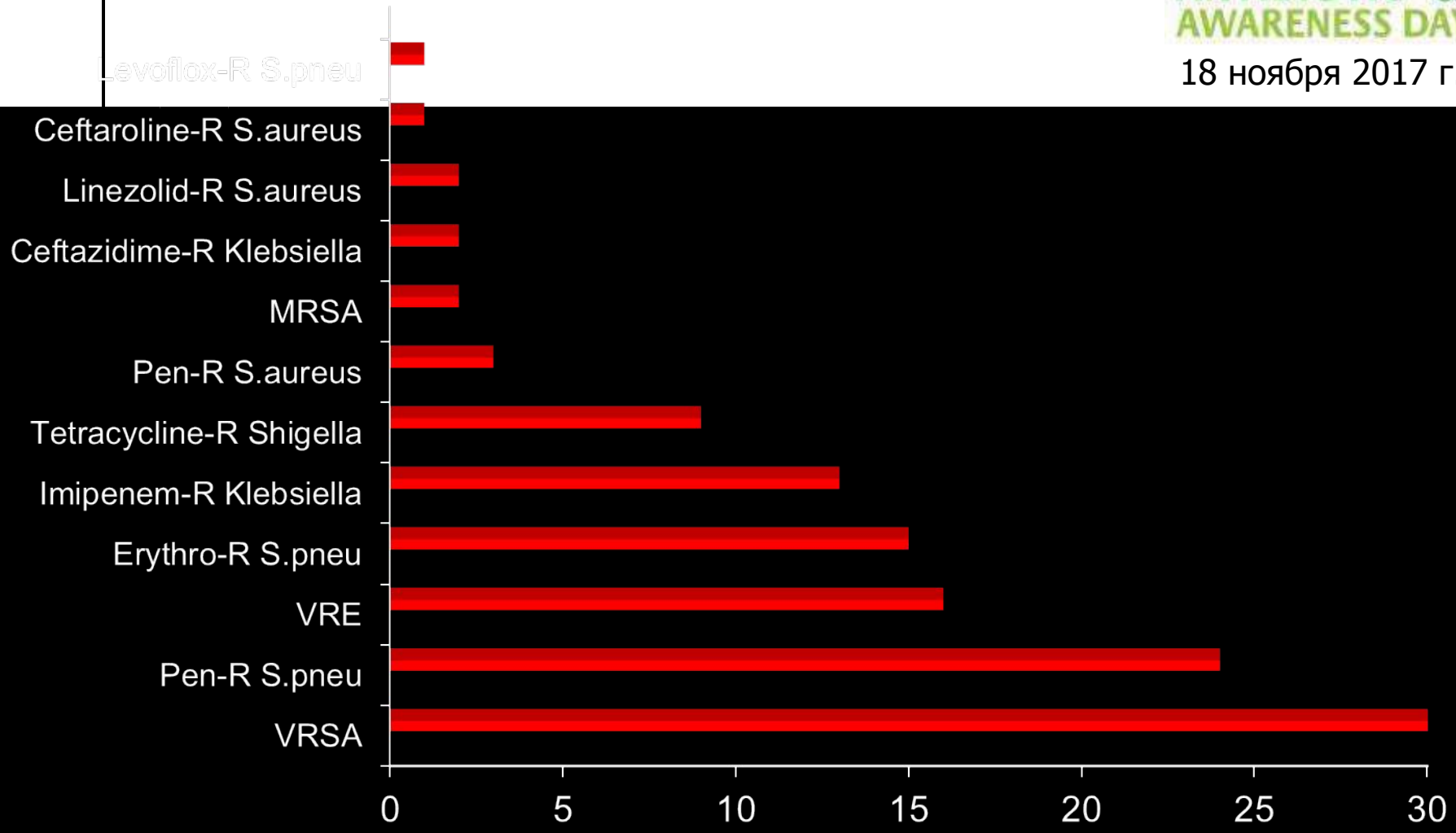
на II этапе (до 2030 года):

профессиональная переподготовка 100 процентов специалистов, ответственных за назначение противомикробных лекарственных препаратов и применение противомикробных химических и биологических средств, по вопросам предупреждения распространения антимикробной резистентности;

Время от начала применения антибиотика до появления резистентных штаммов

EUROPEAN ANTIBIOTIC AWARENESS DAY

18 ноября 2017 г.



www.cdc.gov

Всемирная организация здравоохранения

Всемирная неделя правильного использования антибиотиков
13-19 ноября 2017 г.

Всемирная неделя правильного использования антибиотиков

Всемирная неделя правильного использования антибиотиков 2017 г.

В преддверии Всемирной недели правильного использования антибиотиков, которая пройдет с 13 по 19 ноября 2017 г., ВОЗ совместно с партнерами разработали ряд материалов с целью повышения осведомленности в отношении необходимости сохранения эффективности антибиотиков. Неправильное использование антибиотиков создает угрозу для всех нас, поэтому отдельные люди, специалисты здравоохранения и сельского хозяйства и правительства – все должны играть свою роль в борьбе с устойчивостью к антибиотикам путем их рационального использования.

Подробнее о Всемирной неделе правильного использования антибиотиков

Прекратить использование антибиотиков среди здоровых животных

7 ноября 2017 г. -- В опубликованных сегодня руководящих принципах ВОЗ рекомендует пищевой промышленности прекратить регулярное использование антибиотиков в целях стимулирования роста и профилактики болезней среди здоровых животных. Научные данные свидетельствуют о том, что чрезмерное использование антибиотиков среди животных может привести к возникновению устойчивости к антибиотикам. В некоторых странах примерно 80% общего потребления важных в медицинском отношении антибиотиков приходится на животноводческий сектор.

ВОЗ/J. Perugia

Лечебное применение антибиотиков в интенсивной терапии

Хирургический сепсис

Раневой

Пневмогенный

Ожоговый

Ангиогенный

Перитонеальный

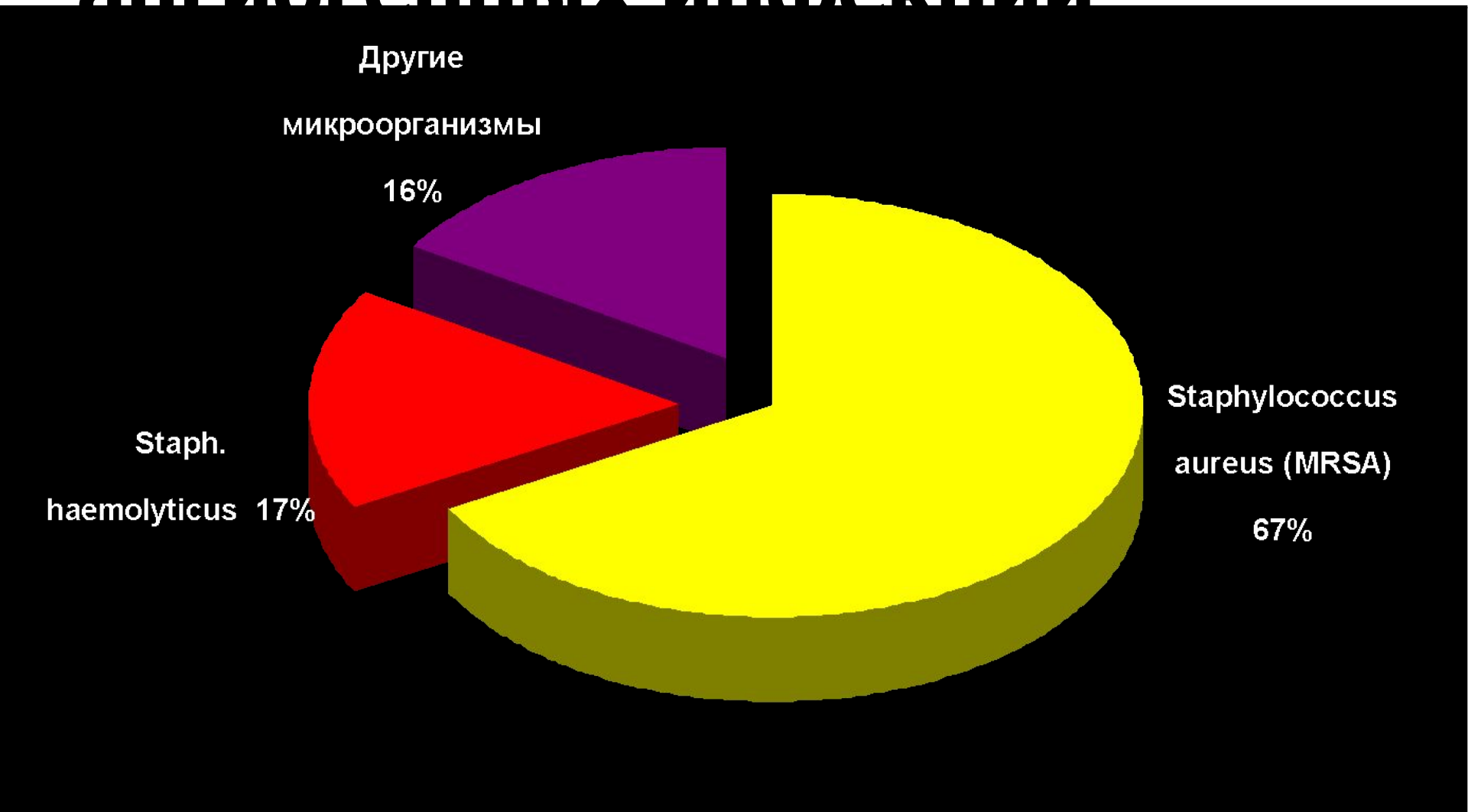
Холангиогенный

Абдоминальный

Панкреатогенный

Интестиногенный

Микробиологическая структура нозокомиальных ангиогенных инфекций



Абсолютные показания к АБТ в хирургии

Абсолютные показания к АБТ в хирургии

Антибактериальная профилактика/терапия

Оптимальные режимы эмпирической антимикробной терапии нозокомиальных инфекций

Состояния, НЕ требующие длительной АБТ

Ситуации, при которых НЕ показана антибактериальная терапия/профилактика

Методология СДЖКТ

Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта (СДЖКТ)

Показания к СДЖКТ

[redacted]

Рекомендуемые режимы СДЖКТ

Эффективность СДЖКТ

Влияние на частоту осложнений

(2 метанализа рандомизированных

Эффективность СДЖКТ у пациентов с абдоминальным сепсисом

Контрольная группа, n = 100

[redacted]

Антибактериальная профилактика/ терапия при панкреонекрозе

«Стерильный» панкреонекроз → Инфицированный панкреонекроз

Полиорганная недостаточность

Панкреатогенный сепсис

Антибиотики для профилактики/терапии: карбапенемы, цефоперазон/сульбактам, цефалоспорины III-IV поколений + метронидазол, «активные» фторхинолоны

Оптимальные режимы антибиотикопрофилактики

- Плановые операции на толстой кишке – показана подготовка кишечника

Принципы антибактериальной профилактики

- Антибиотик необходимо вводить за 30-60 мин до разреза

Оптимальные режимы антибиотикопрофилактики

- «Чистые» и «условно чистые» операции - цефалоспорин I (цефазолин) или II поколения

Частота инфекционных осложнений в области операции и показания к антибиотикопрофилактике в зависимости от индекса риска

[redacted]

Ангиогенная инфекция у хирургических больных
(blood stream infection)

[redacted]

Ангиогенная инфекция у хирургических больных
(blood stream infection)

[redacted]

Ангиогенная инфекция у хирургических больных
(blood stream infection)

Лечение ангиогенных инфекционных осложнений

Целенаправленная антибактериальная терапия

Трудности лечения НИ

Показания для назначения комбинированной терапии

- крайне тяжелые инфекции, тяжелый сепсис и

карбапенемы

+ гликопептиды

Показания к комбинированной АБТ в абдоминальной хирургии

- Полимикробная этиология патологического

Преимущества антимикробной монотерапии

Возможности монотерапии в абдоминальной хирургии

Карбапенемы

Средства, непригодные для <u>эмпирической</u> терапии внутрибрюшной инфекции

Критерии достаточности АБТ

Длительность АБТ

При неосложненных формах

Ошибки АБТ хирургической инфекции

"Слепое" назначение повторных

Ошибки АБТ хирургической инфекции

Необоснованное увеличение

Ошибки АБТ хирургической инфекции

Деэскалация –

максимально широкий спектр АМТ на старте с возможным переходом на целенаправленную терапию на основании

Показания к де-эскалационной АМТ:

Преимущества:

Госпитальный формуляр антибиотиков

Необходимо строгое обоснование при назначении:

Формуляр антимикробных препаратов

*** - есть таблетированные формы**

- Защищенные
- Амикацин

Циклическая ротация антибиотиков

Определение

Кандидоз

- Candida spp. занимают IV место среди возбудителей нозокомиальной инфекции в ОИТ

Кандидоз

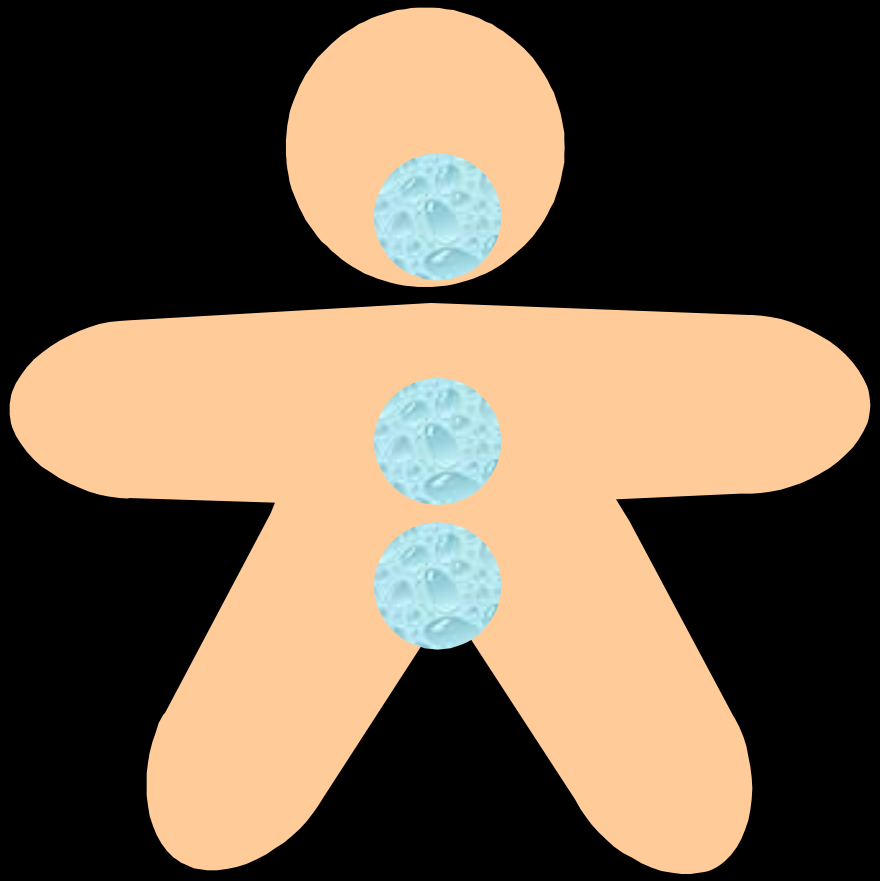
- Системный кандидоз сопровождается

Инфекционные осложнения в абдоминальной хирургии

Факторы, способствующие увеличению частоты грибковой нозокомиальной инфекции

Кандидозная инфекция при панкреонекрозе

Системные резервуары грибков рода кандида



Патогенез системного кандидоза

Гипотензия
Ишемия
Нарушение метаболизма
Стероиды
Циклоспорин

Кандидемия

Диссеминированный кандидоз

Повреждение слизистой ЖКТ

Перитонит и интраабдоминальные процессы, вызванные Candida spp.

Избыточное размножение Candida spp. в ЖКТ

Травма
Диабет
Антибиотики
Нахождение в стационаре
Иммунодепрессия

Заболевания и поражения органов брюшной полости

Патогенез системного кандидоза

Кандидозная инфекция у хирургических больных

Кандидозная инфекция у хирургических больных

Клинические и лабораторные признаки инвазивного кандидоза

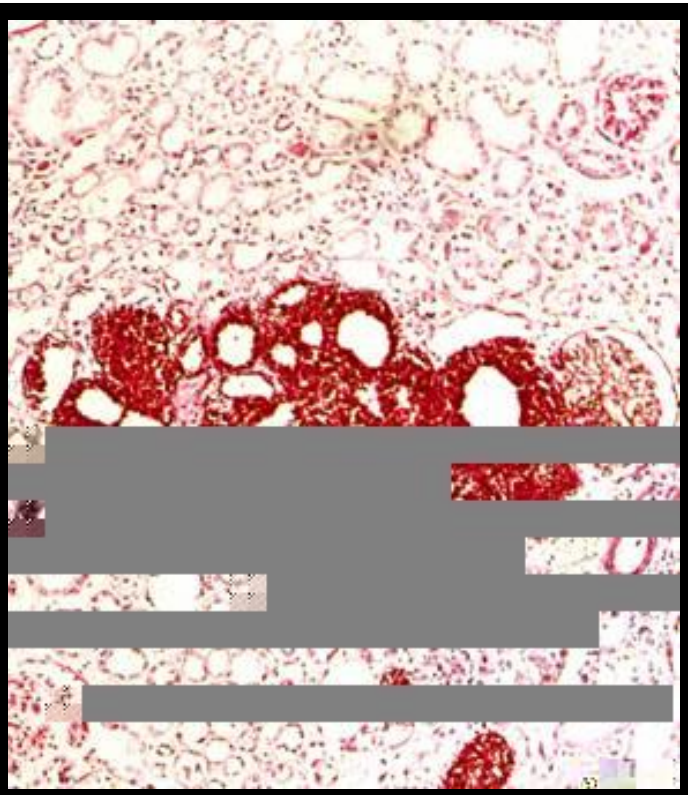
Клинические и лабораторные признаки инвазивного кандидоза

Кандидозный эндофтальмит

Диссеминированный кандидоз

Диссеминированный кандидоз

Диссеминированный кандидоз



Направления антимикотической терапии

Профилактическая антимикотическая терапия

«Упреждающая» антимикотическая терапия

Эмпирическая антимикотическая терапия

- Показания
  - сепсис и ПОН

Флюконазол (дифлюкан, Pfizer)

- Высокая активность в отношении большинства

Лекарственные формы Дифлюкана

Внутрь

капсулы

50 мг

100 мг

150 мг

200 мг

Внутривенно капельно

раствор

2 мл

25 мл

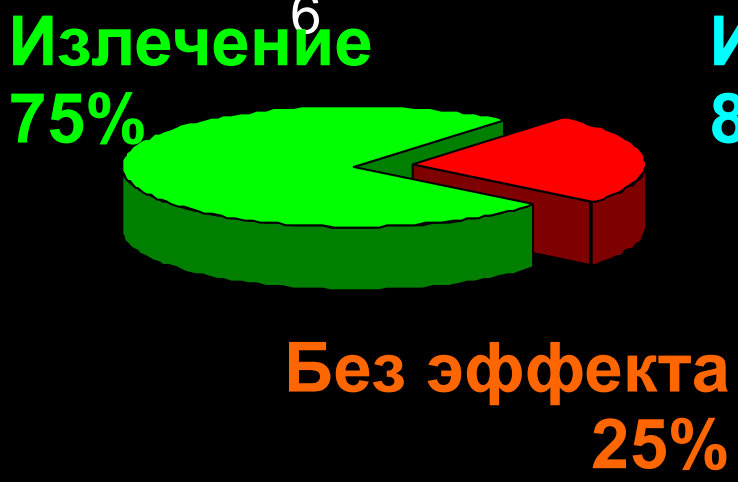
Фармакокинетический профиль

Фармакокинетический профиль

Эффективность Дифлюканапри кандидозном сепсисе

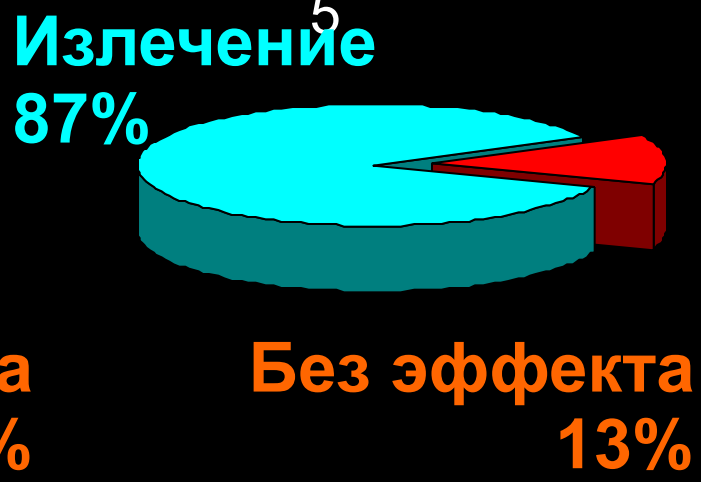
Микологическая

N=16



Клиническая

N=15



Амфотерицин В

Инвазивный кандидоз у хирургических больных

Профилактика инвазивного кандидоза у хирургических больных

Профилактика инвазивного кандидоза

Режими селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта

Показания к профилактическому (упреждающему) назначению антимикотических средств (флуконазол)

“Всякий, кто пьет это средство, выздоравливает, исключая тех

Профилактика флуконазолом у хирургических больных в критических состояниях
Мета-анализ (2005 г.)

- 4 РСТ

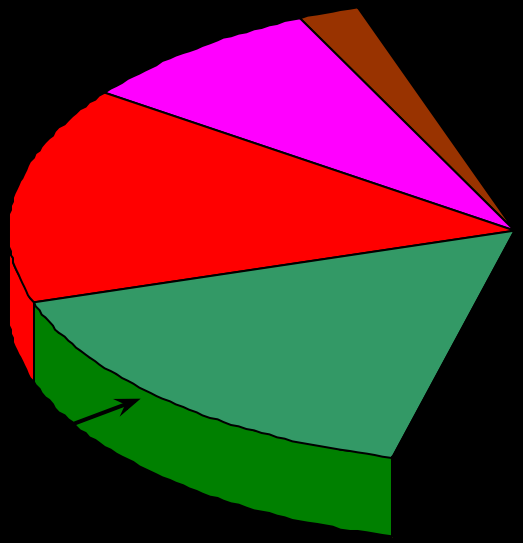
Возрастание Актуальности Инвазивных Грибковых Инфекций: **Аспергиллез**

Возрастание Актуальности Инвазивных Грибковых Инфекций:

Кандидоз

Инвазивный кандидоз

Виды рода *Candida*, наиболее часто выделяемые при инфекциях кровотока



Инвазивные Грибковые Инфекции:

Пациенты Высокого Риска

Потенциальные Факторы Риска :

[redacted]

Механизм Действия:

Амфотерицин В

Механизм Действия:

Азолы

Новый Механизм Действия:

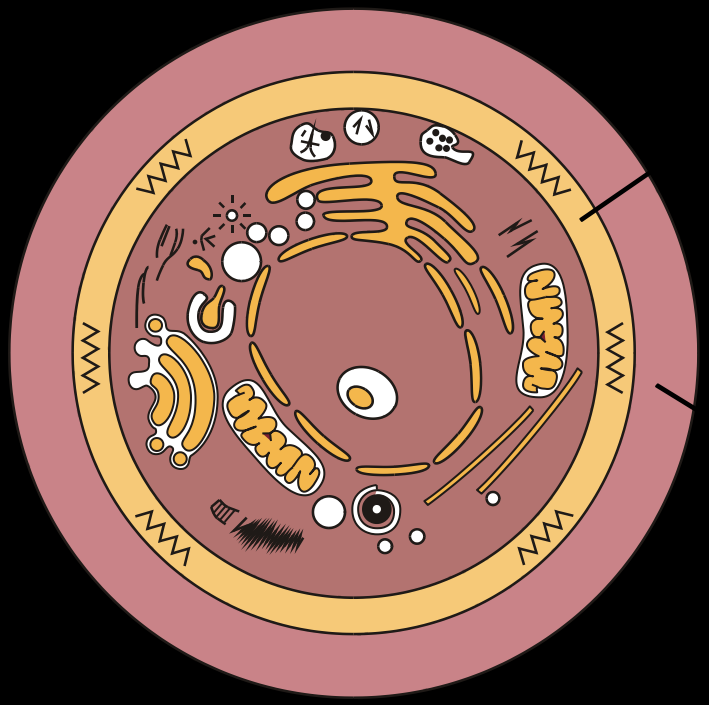
Каспофунгин

Новый Механизм Действия:

Каспофунгин

Мишени Воздействия Некоторых Антимикотиков

Клеточная



Механизмы Действия Существующих Препаратов – Взаимосвязь с Эффективностью

Механизмы действия существующих антимикотиков и их влияние на переносимость

Каспофунгин: спектр активности *in vitro* в отношении *Aspergillus* spp.

Каспофунгин: спектр активности *in vitro* в отношении *Candida* spp.

Candida albicans

Candida lipolytica