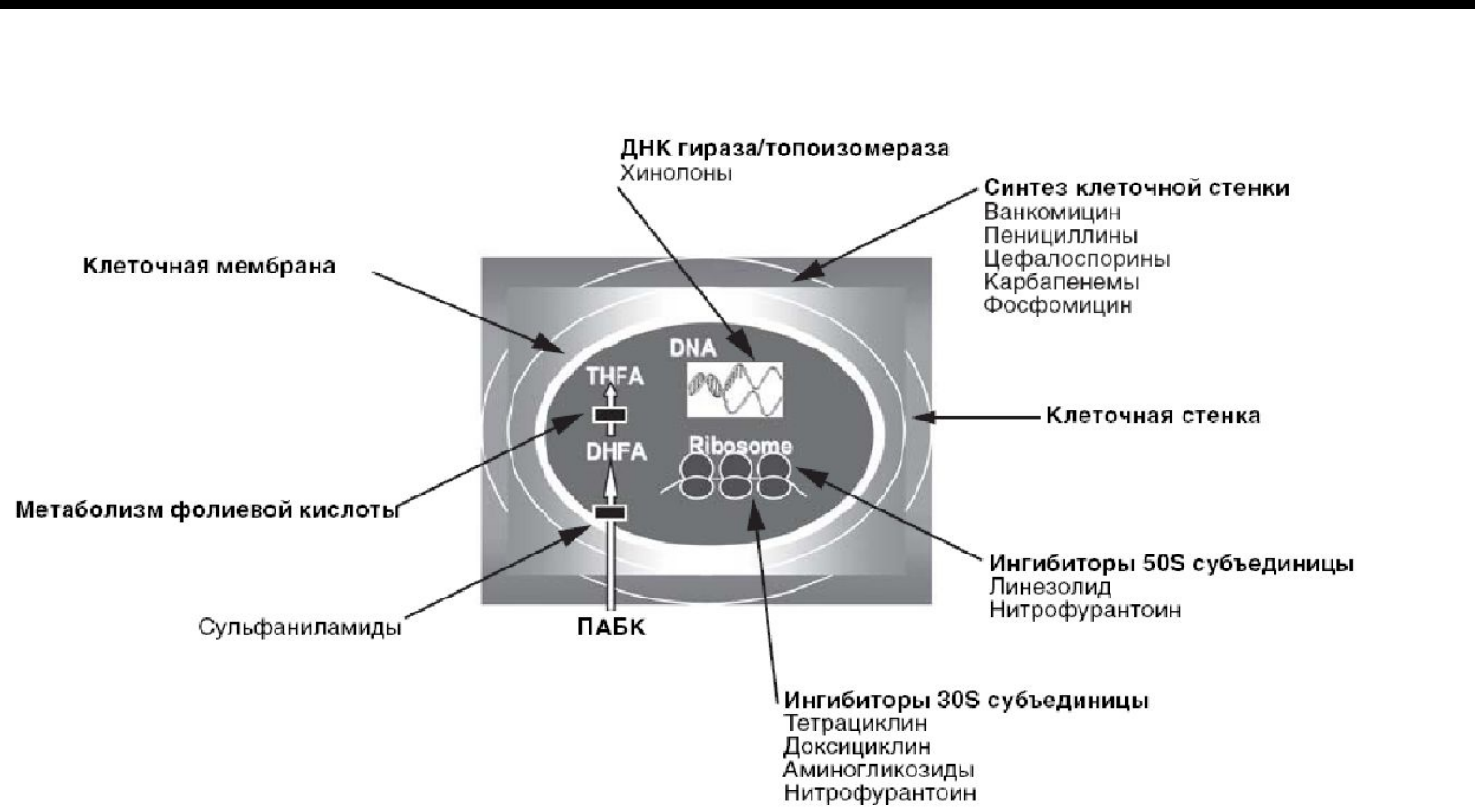


# Обзор современных антимикробных препаратов

# Колонизационный спектр здорового человека

- Анаэробы

# Мишени и механизмы действия антимикробных препаратов



## Антипсевдомонадные пенициллины

Карбокси-П: карбенициллин, тикарциллин

Уреидо-П: пиперациллин, азлоциллин

## Антимикробная активность:

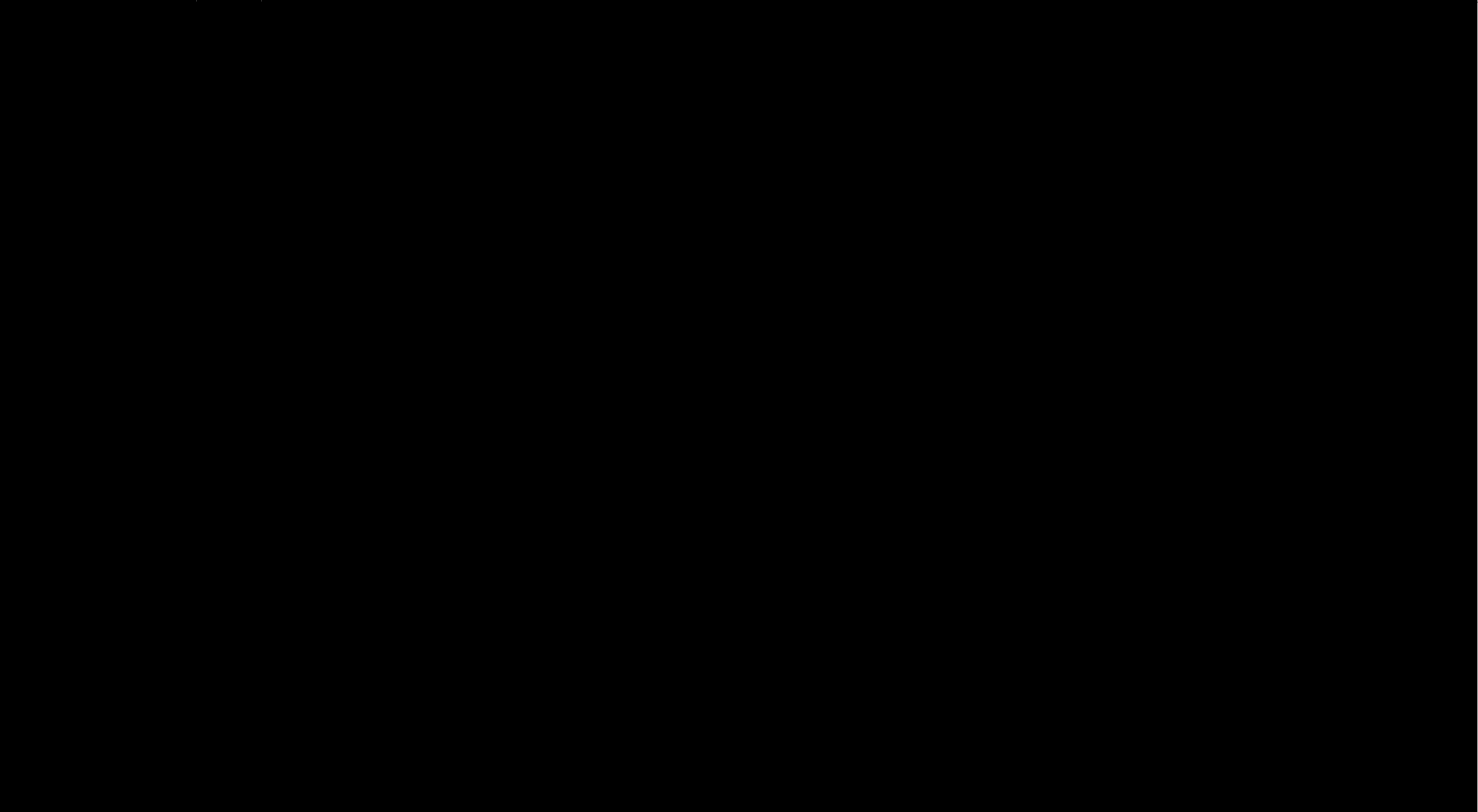
***Высокая*** - стрептококки, гемофильная палочка

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

Антипсевдомонадные пенициллины  
карбокспенциллины,  
уреидопенициллины

# Защищенные антипсевдомонадные пенициллины

Тикарциллин/клавулановая кислота  
пиперациллин/тазобактам



盜剽颯習裉函剽涸函涸濟裉函愆

蟲剽胎㊦屎濟裉璣濟盜習涸濟(口)颯

菑 涸筭習 □ 習濟筭習捫濟(口)



# Клиническое применение цефалоспоринов

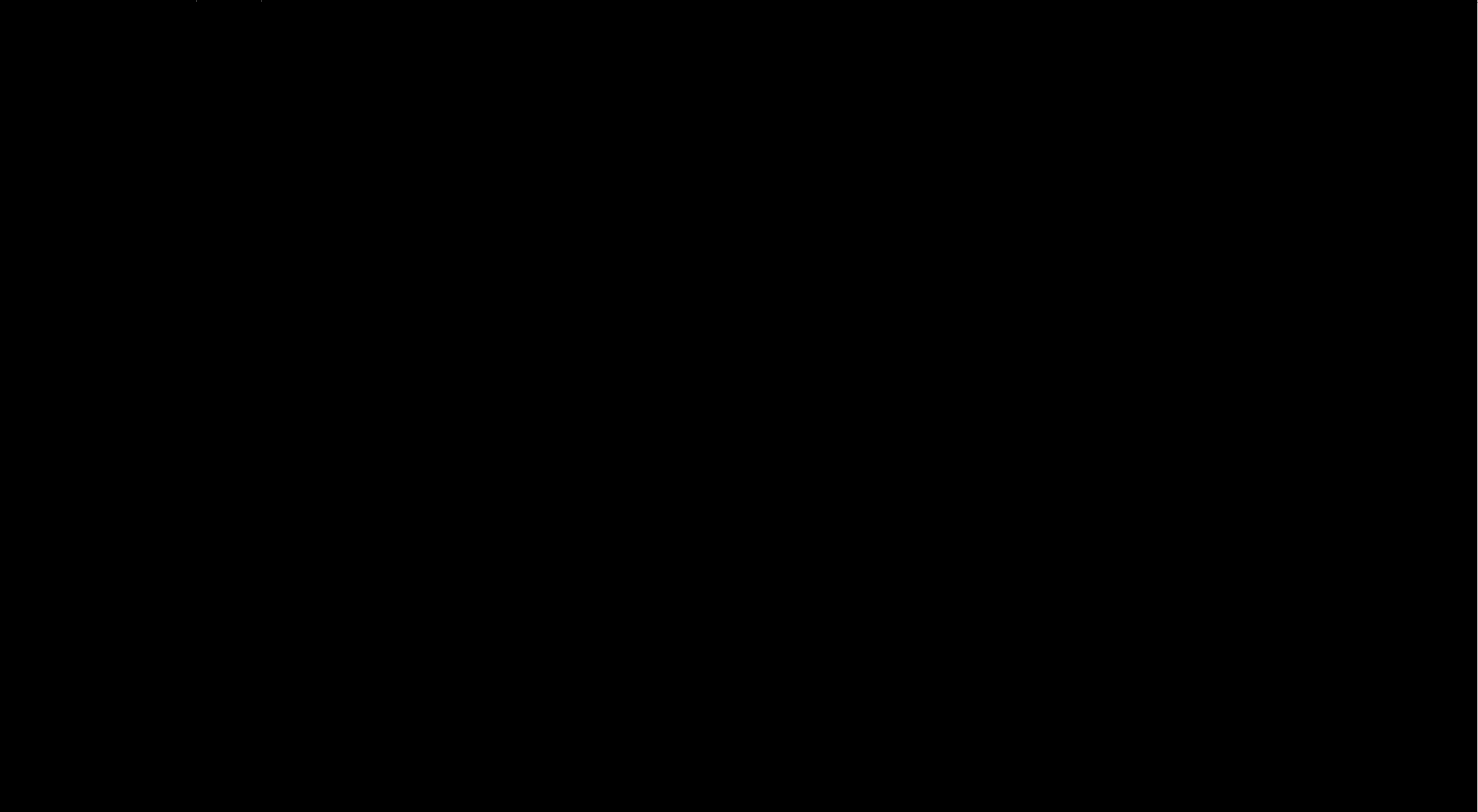
# Отличительные особенности цефалоспоринов III поколения

**Цефотаксим**

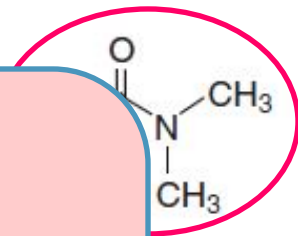
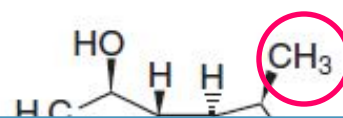
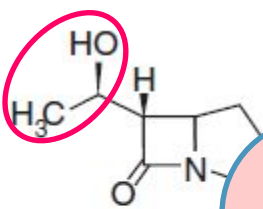
Клиническое применение  
цефалоспоринов III и IV поколений в  
качестве средств 1-го ряда

# Сравнительная характеристика цефалоспоринов III и IV поколений

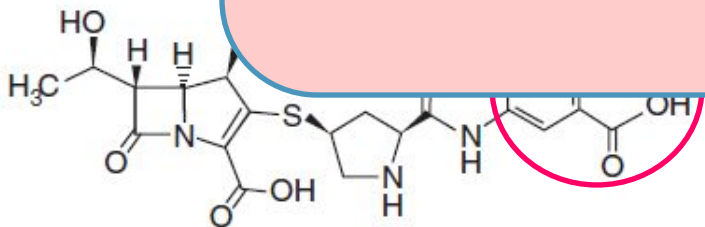
Активность в отношении G<sup>-</sup> бактерий



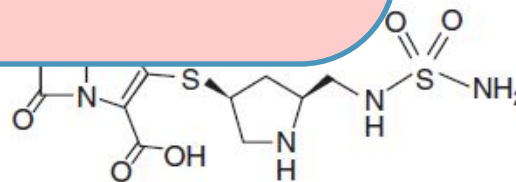
# Карбапенемы



**На фоне широкого распространения БЛРС составляют основу терапии тяжелых грамотрицательных инфекций**



Ertapenem



Doripenem

# Механизм действия

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

# Спектр действия



# Сравнительная характеристика карбапенемов

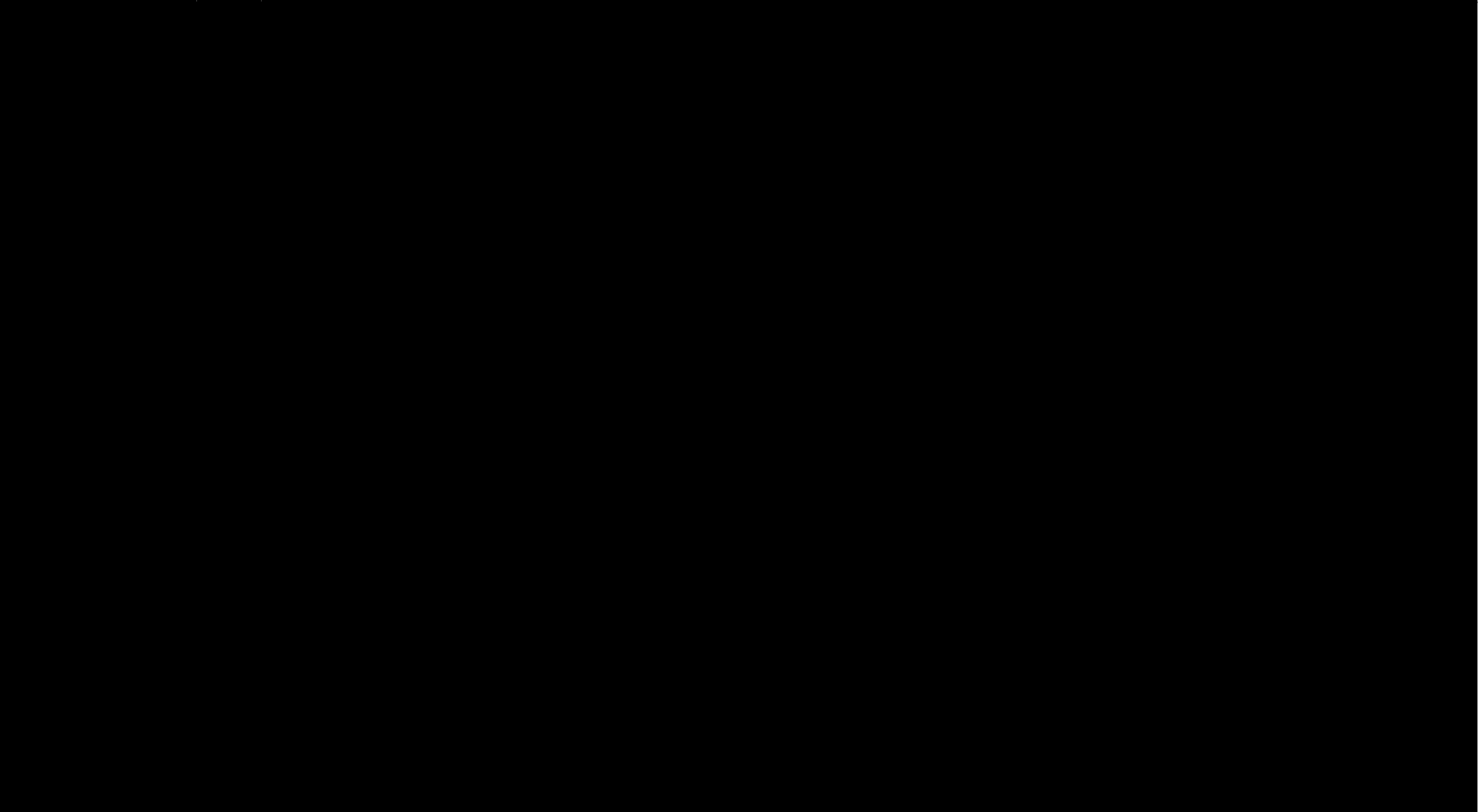
**Имидоцем**

**Меропенем**

# Различия в антимикробной активности имипенема и меропенема *in vitro*

# Клиническое применение и режим дозирования карбапенемов

Меропенем / 1.5 г / 60.5

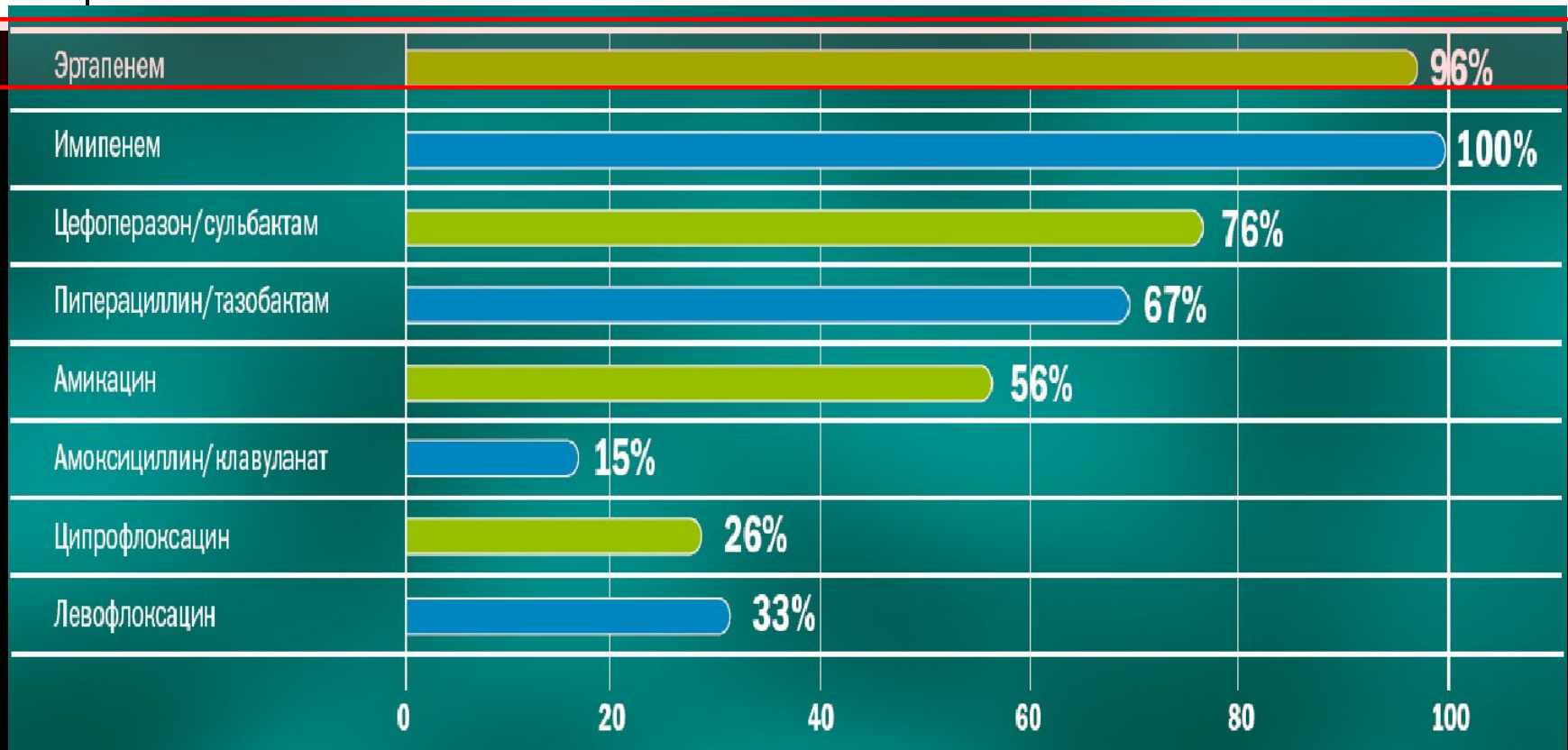


**Эртапенем**

**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  $\beta$ -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 60-е годы 80-е годы  
Неомицин - 1949 Гентамицин Амикацин  
Канамицин - 1957 Тобрамицин  
Нетилмицин

## Антимикробная активность

- 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

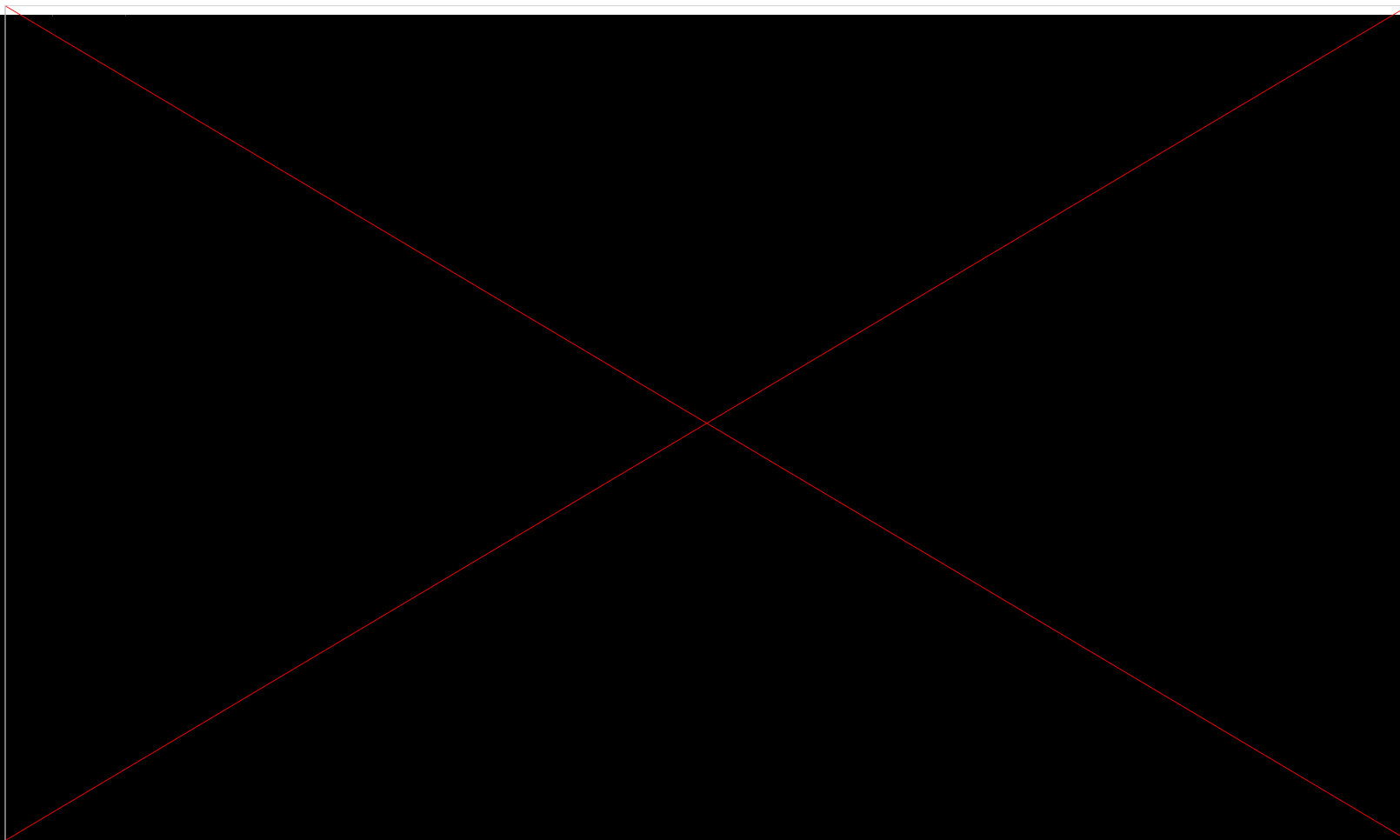
# Нетилмицин



# Фторхинолоны

- **Антимикробная активность**

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



# «Родословное древо» хинолонов

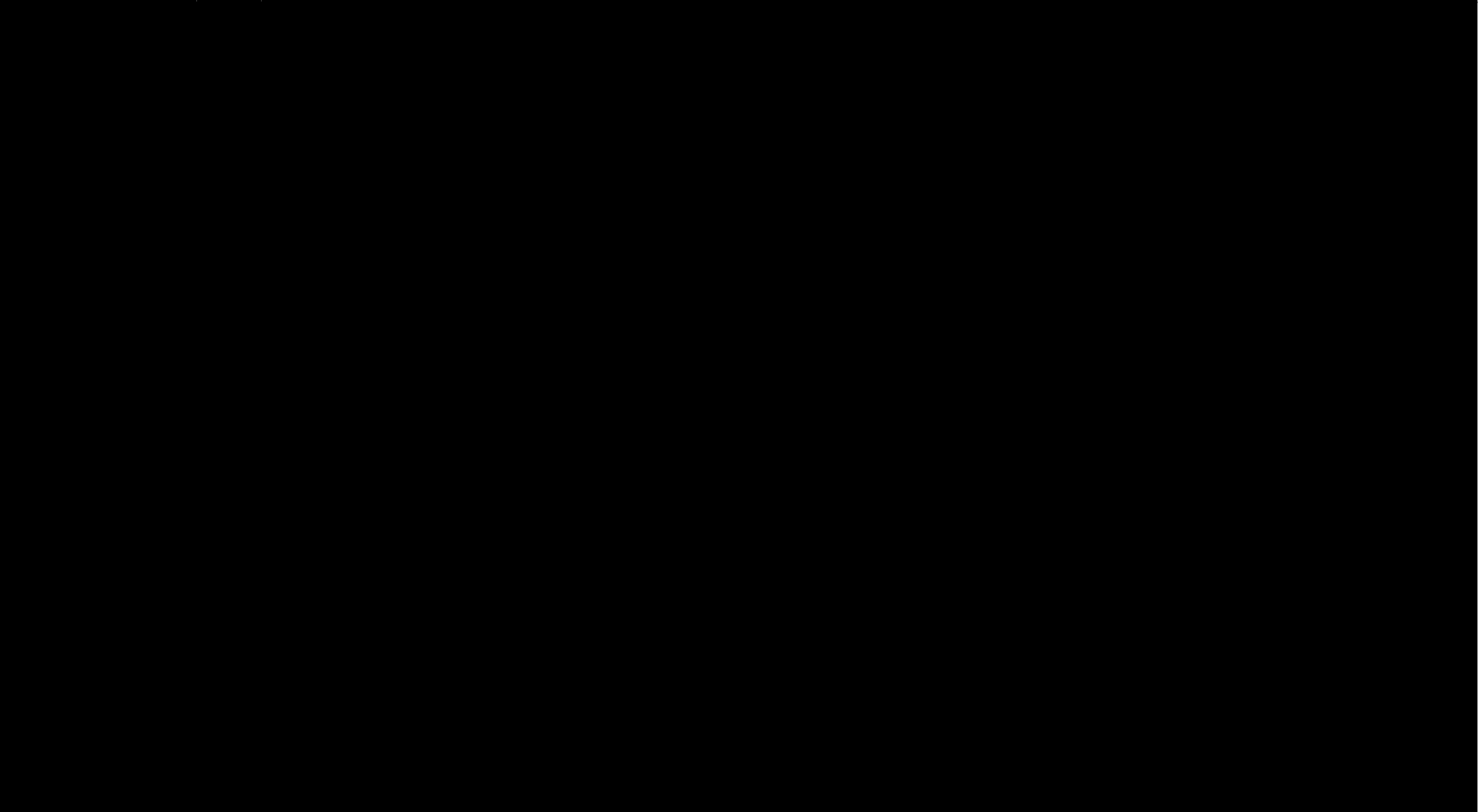
Моксифлоксац

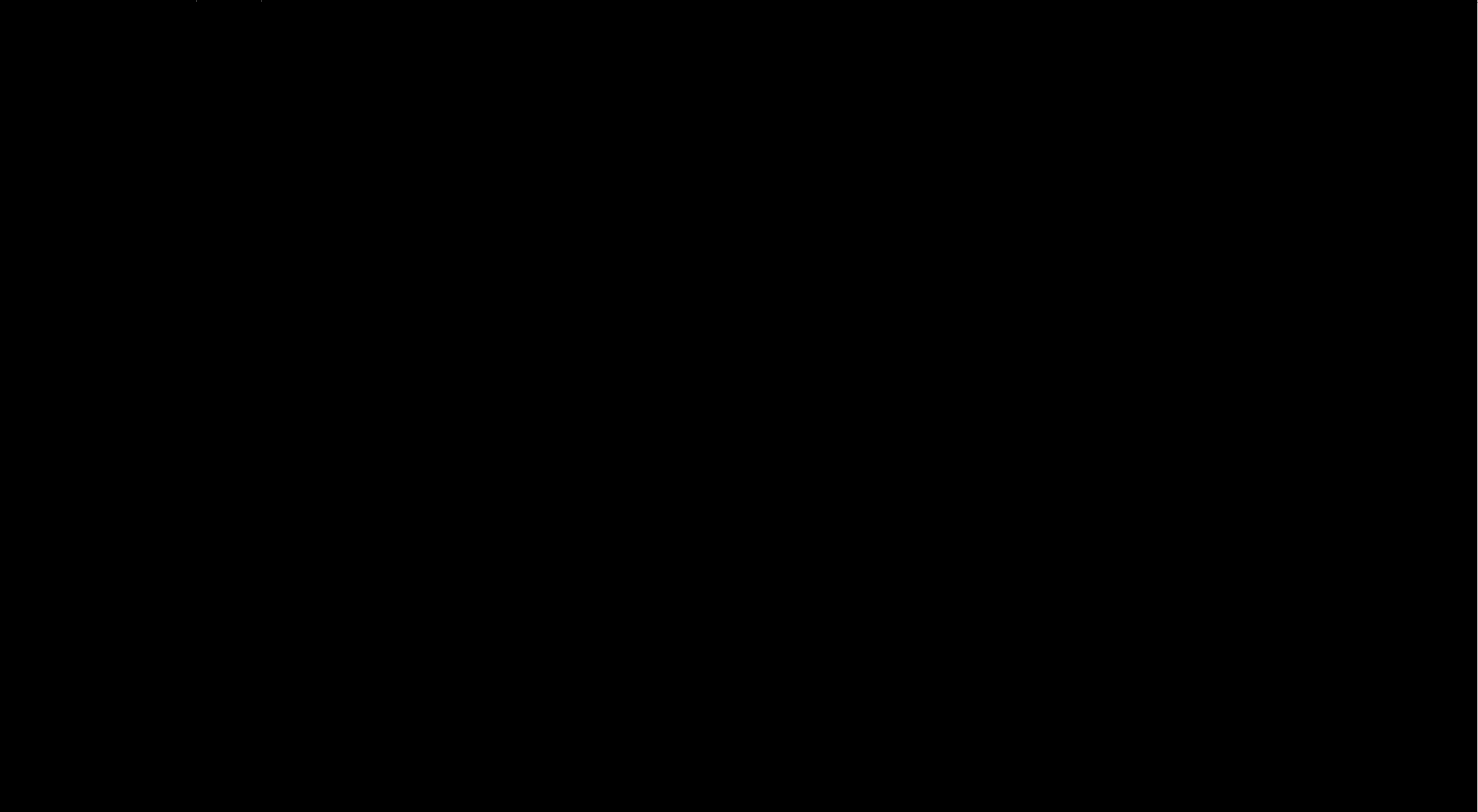
Грепафлоксац  
ИН

Тровафлоксац  
ИН  
Тосуфлоксац  
ИН

6-  
фтор







# Сравнительная активность в отношении Грам (-) флоры

Нор-Ципро\*, Офло, Мерси, Геми

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

Шар Шунг\* Ойра — Мэриу Бэриу

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

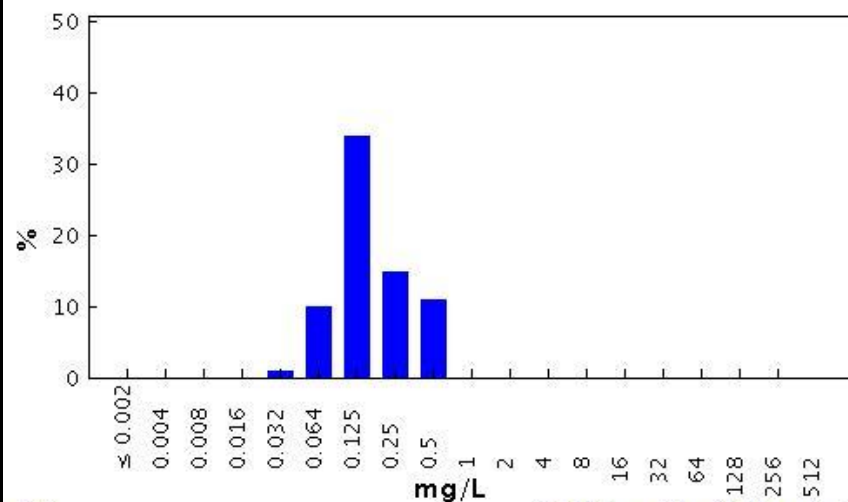
1200 мг/сут

0.5

0.59

0.72

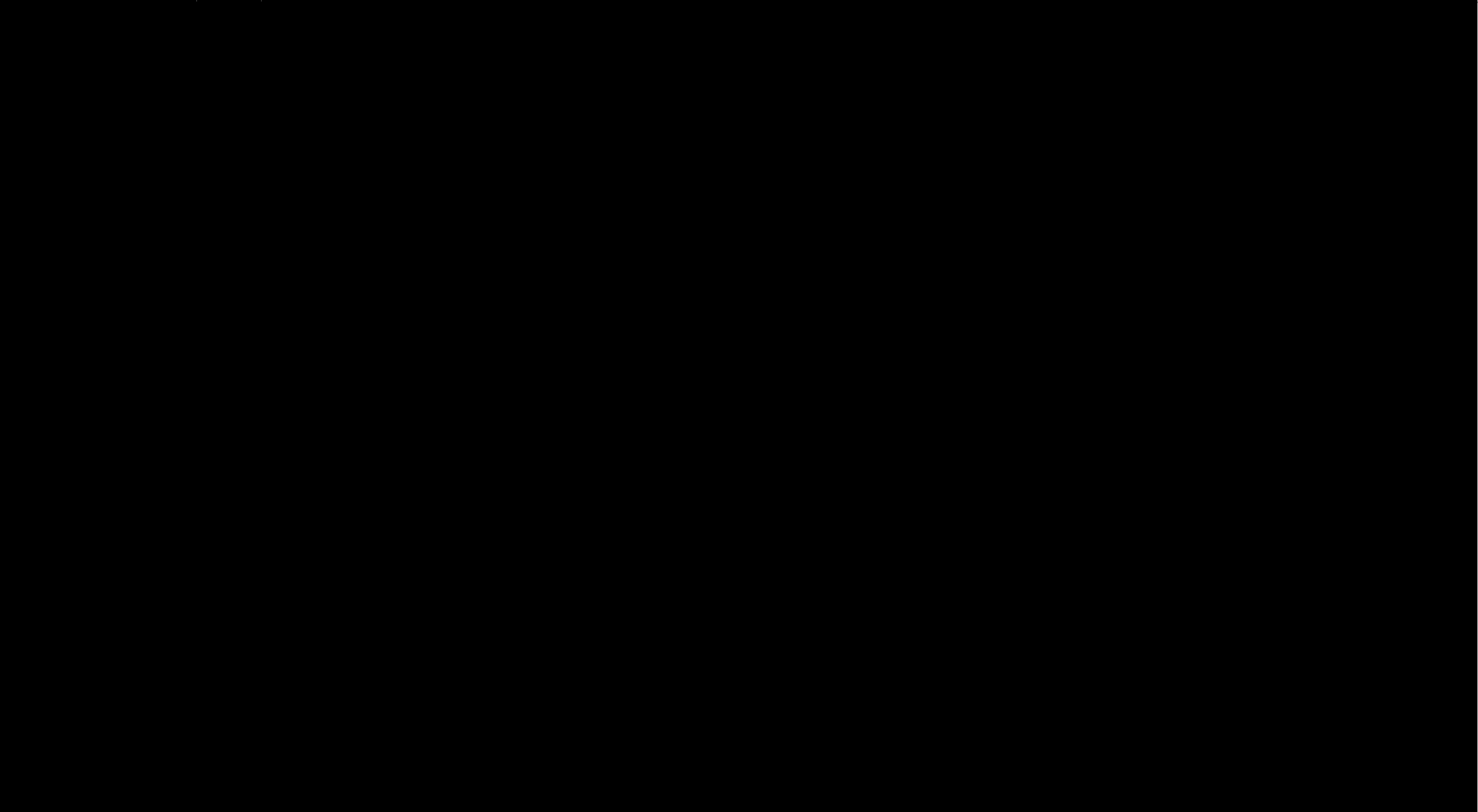
Ciprofloxacin / *Pseudomonas aeruginosa*  
Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database  
EUCAST



MIC  
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.5 mg/L

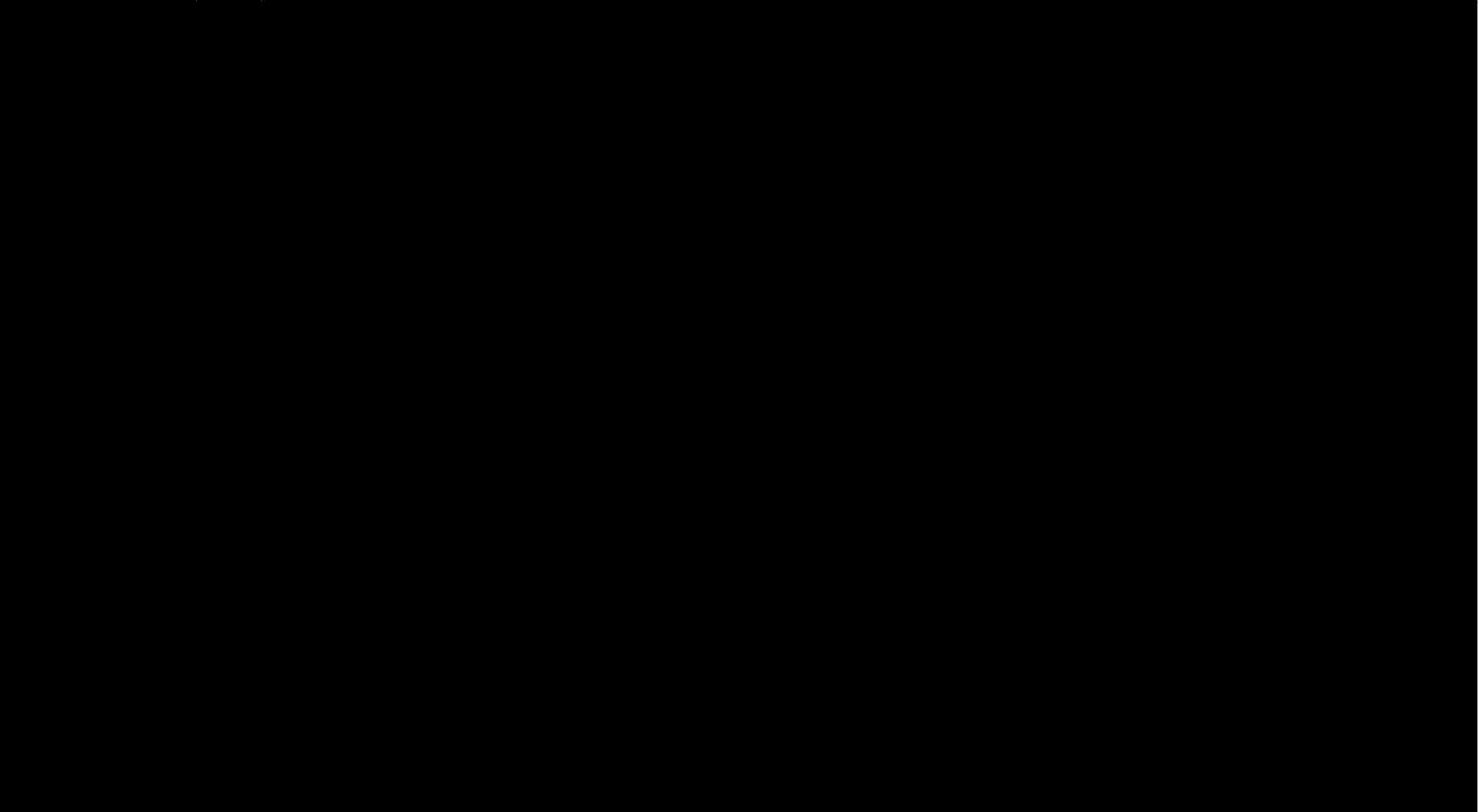
22726 observations (14 data sources)  
Clinical breakpoints: S ≤ 0.5 mg/L, R > 1 mg/L





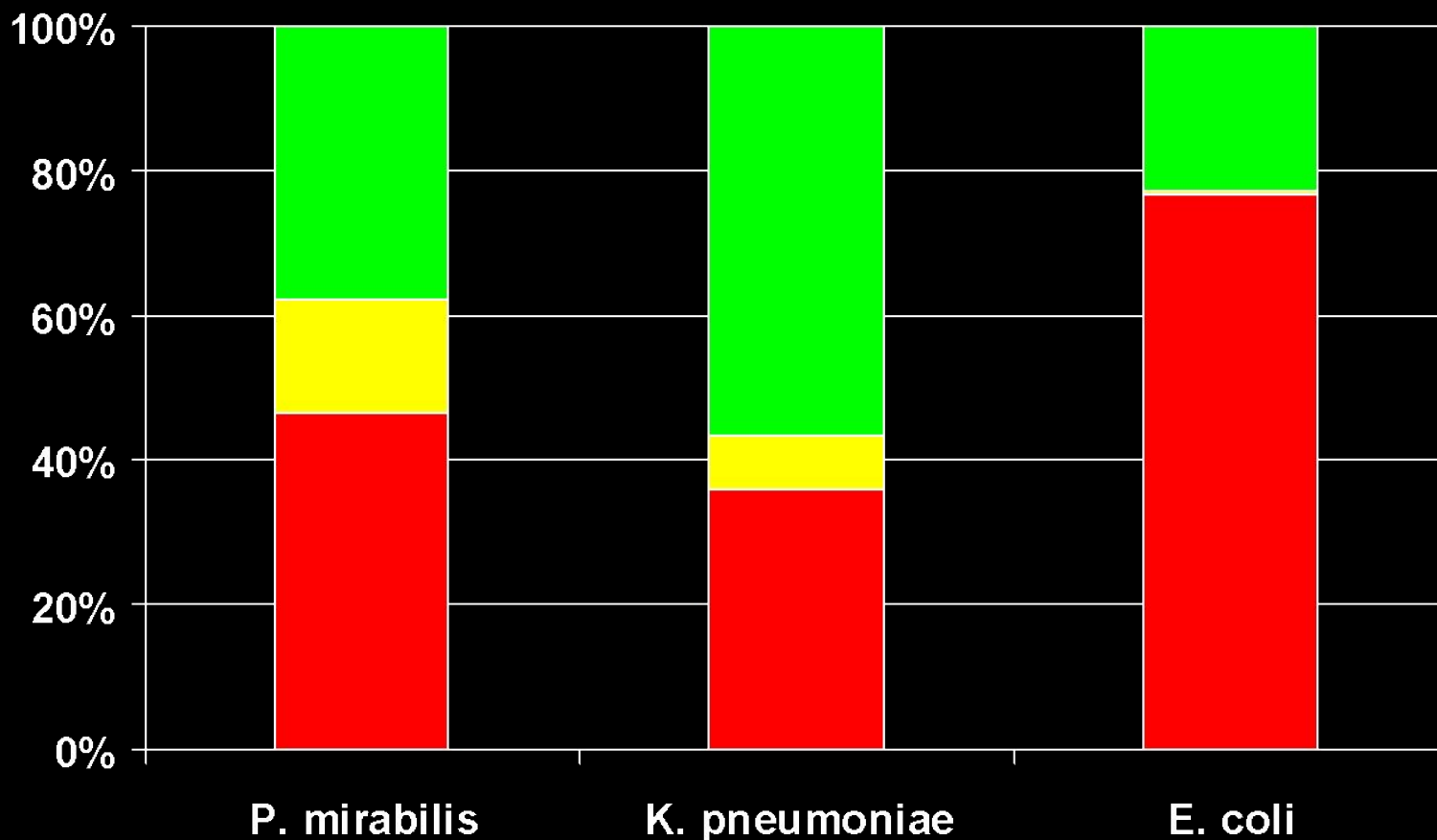
# Показания для ципрофлоксацина (ТКФС)

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

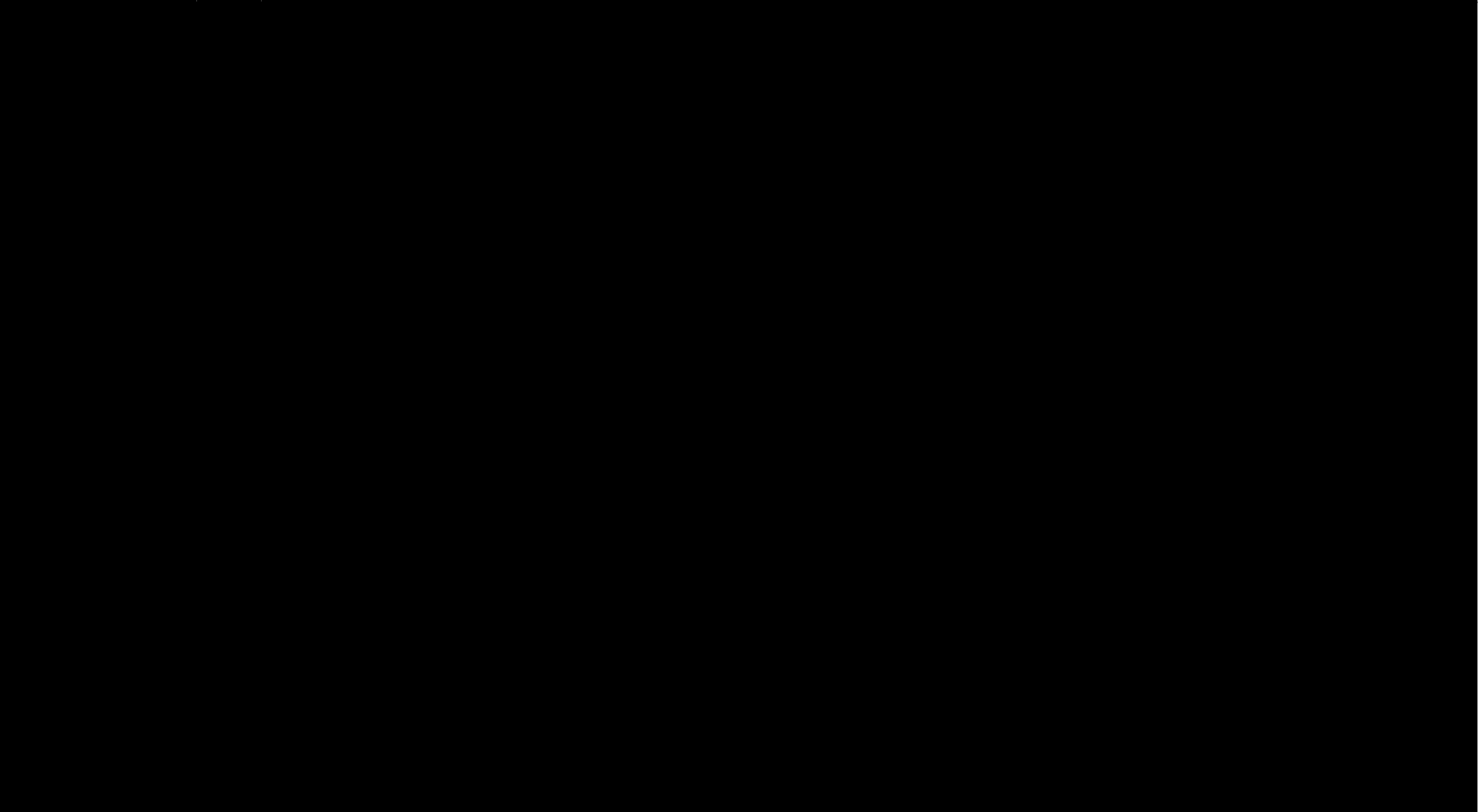
# Хинолоны на разных стадиях изучения

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

# Антимикробная терапия

## Ренессанс «старых» антибиотиков

- Ни одного антибиотика среди 89 одобренных новых

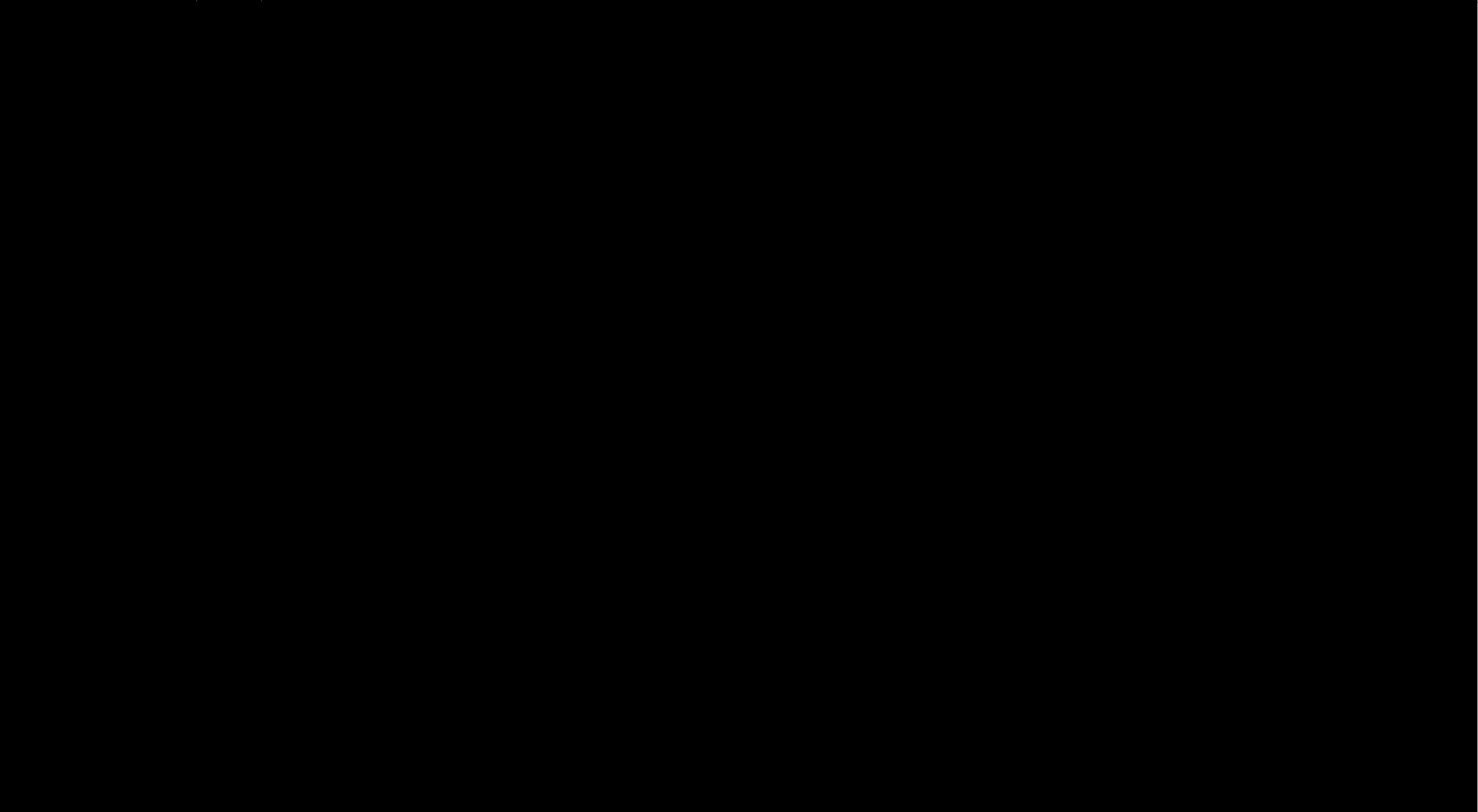
# Полимиксины

Резистентность *P. aeruginosa* к полимиксину практически отсутствует

Полимиксин обладает способностью связывать липополисахарид

# Фосфомицин

# **Фузидиновая кислота (ФК)**





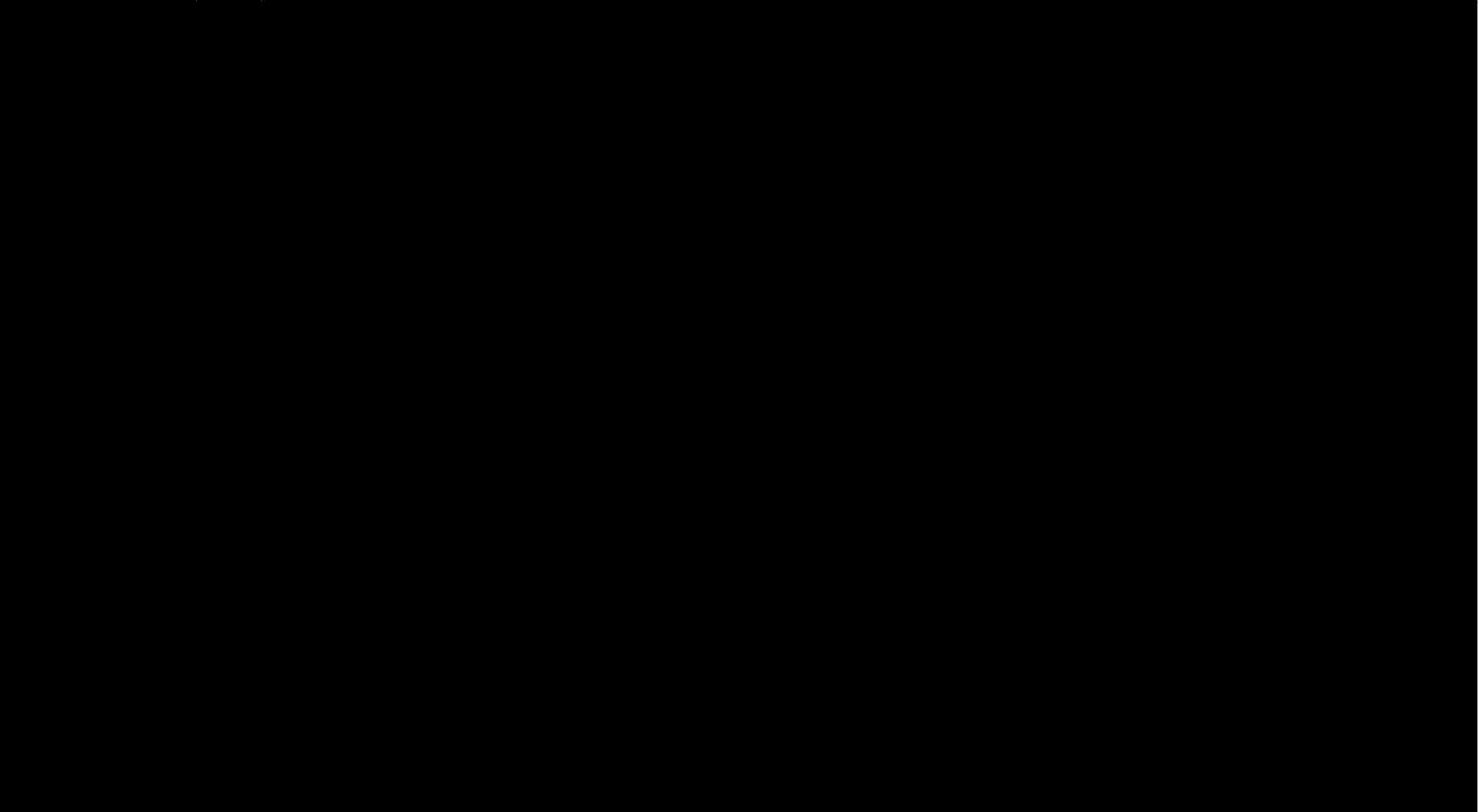
# Другие антибиотики

- 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



# Результаты

# Патологический колонизационный спектр

А. С. Бондарь, Г. В. Шендерович

# «Проблемные» возбудители инфекций в хирургии

*Enterobacteriaceae*

Неферментирующие грамотрицательные возбудители

Энтерококки

# **Механизмы устойчивости**

# Карбапенемы класс А

Класс А –

КРС

# Карбапенемы классы D

Класс D –

# Карбапенемазы класса В – металло-бета-лактамазы

## МБЛ

Subgroup	Organism	Enzyme name	Reference
B1	<i>Bacillus cereus</i>	BCII-5/B/6	83
		BCII-569/H	65
	<i>Bacillus anthracis</i>	Bla2	30
	Alkalophilic <i>Bacillus</i> spp.	Bce 170	65
	<i>Chryseobacterium indologenes</i>	IND-1	10
	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	IND-2, 2a, 3, 4	13
		BlaB	148
		BlaB2, BlaB3	188
		BlaB4-8	12
	<i>Chryseobacterium gleum</i>	CGB-1	12
	<i>Myroides odoratus</i>	TUS-1	89
	<i>Myroides odoratimimus</i>	MUS-1	89
	<i>Flavobacterium johnsoniae</i>	JOHN-1	103
	B2	<i>Aeromonas hydrophilia</i>	CphA
ImiS			180
<i>Aeromonas veronii</i>		AsbM1	196
		SFH-1	149
B3	<i>Caulobacter crescentus</i>	Mb11B	161
		CAU-1	42
	<i>Janthinobacterium lividium</i>	THIN-B	146
	<i>Legionella gormanii</i>	FEZ-1	15
	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	GOB-1-7	13
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	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* <sup>72</sup>



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**

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

Giancarlo Ceccarelli,<sup>a</sup> Marco Falcone,<sup>b</sup> Alessandra Giordano,<sup>a</sup> Maria Lina Mezzatesta,<sup>c</sup> Carla Caio,<sup>c</sup> Stefania Stefani,<sup>c</sup> Mario Venditti<sup>a</sup>

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

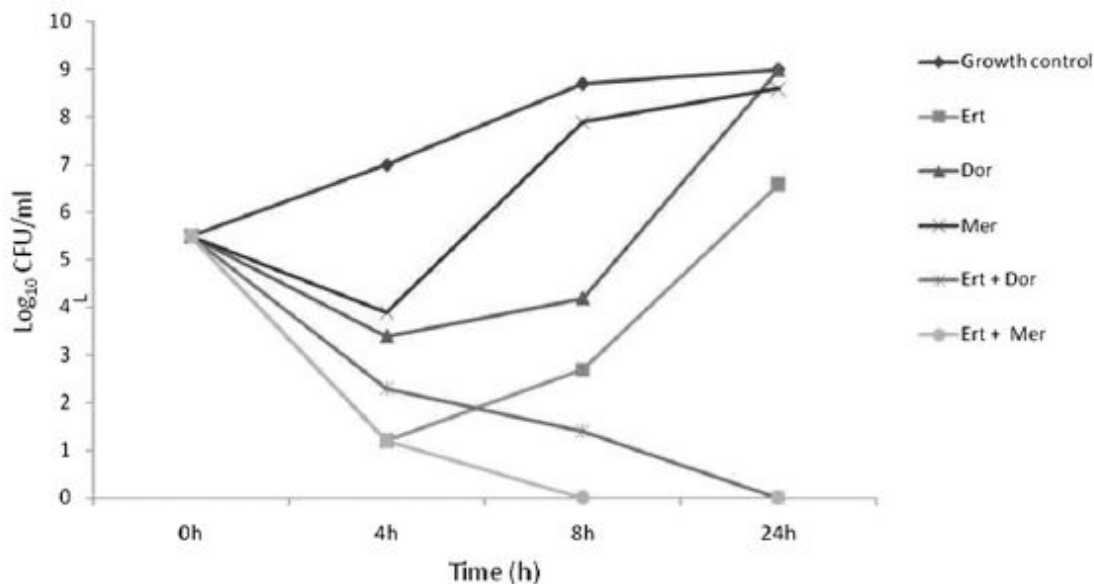


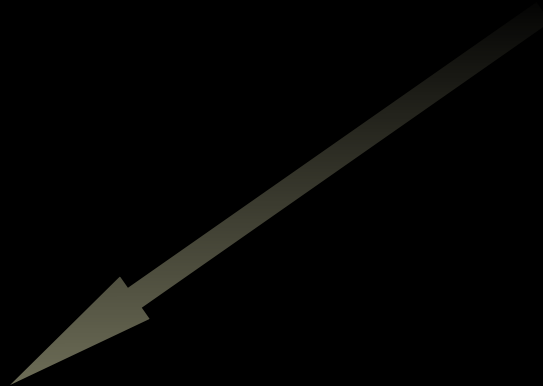
FIG 1 Time-kill curves for *K. pneumoniae* with ertapenem (Ert) at  $1 \times \text{MIC}$  (512 mg/liter), doripenem (Dor) at  $1 \times \text{MIC}$  (64 mg/liter), meropenem (Mer) at  $1 \times \text{MIC}$  (64 mg/liter), and the combinations of ertapenem plus doripenem at  $1 \times \text{MIC}$  and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

# Пути преодоления механизмов бактериальной резистентности к $\beta$ - лактамным антибиотикам

# Пути преодоления механизмов бактериальной резистентности к $\beta$ - лактамным антибиотикам

Использование специфических веществ

# Грамотрицательные возбудители в ОИТ



# Грамотрицательные возбудители в ОИТ

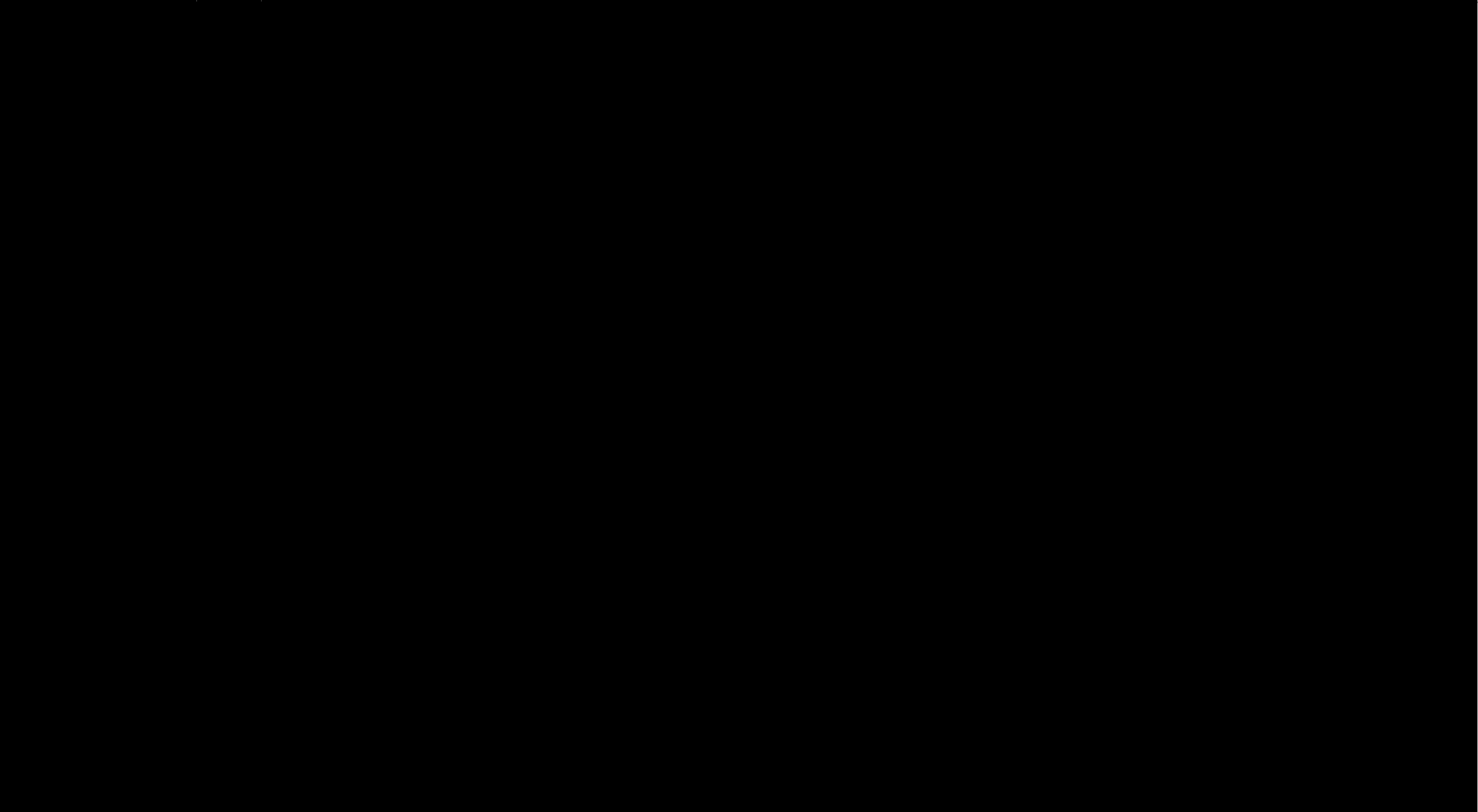
Enterobacter spp

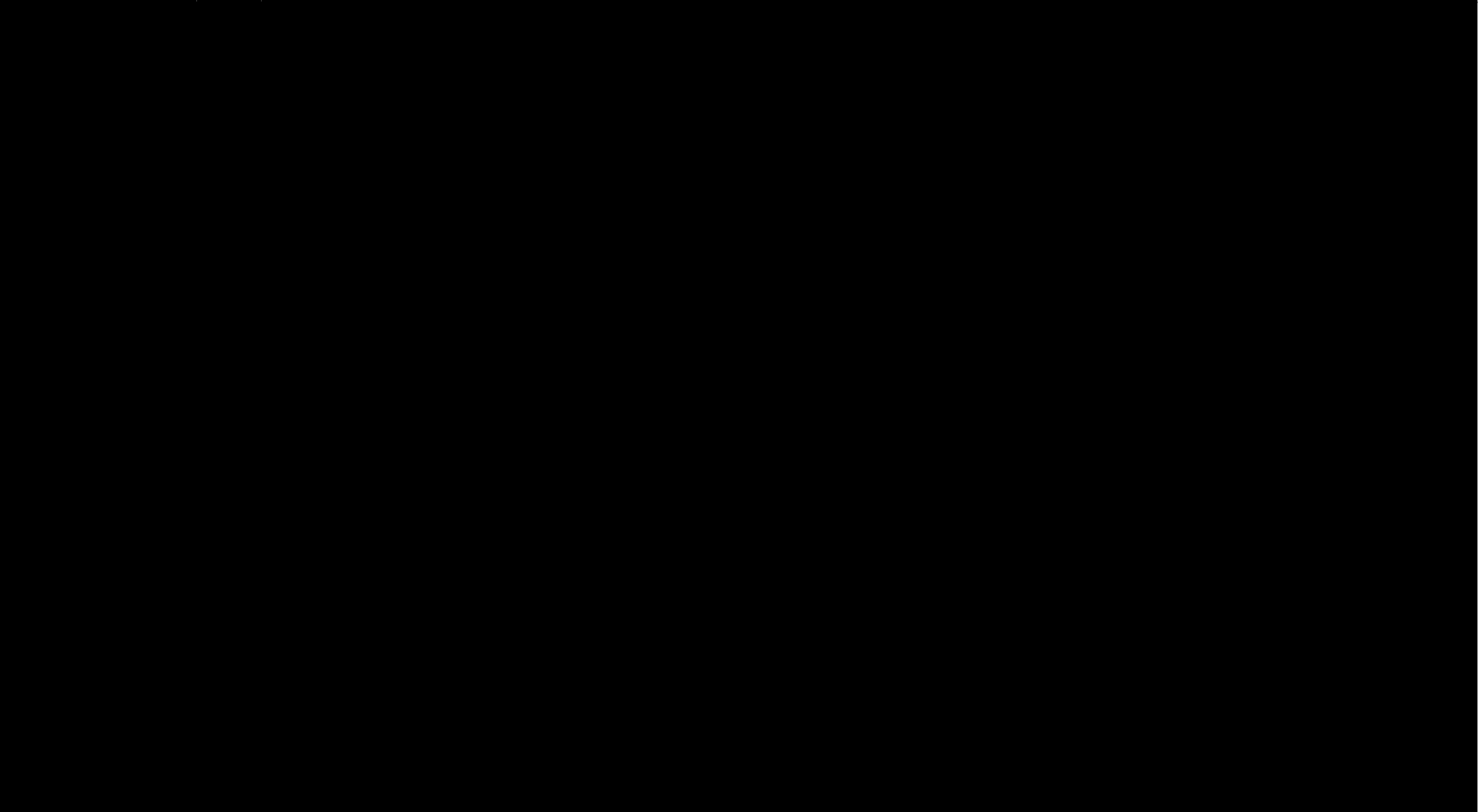


# **Pseudomonas aeruginosa**

# Устойчивость *P.* *aeruginosa*







**УСТОЙЧИВОСТЬ**

**Enterobacteriaceae**

## 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](http://www.fwnews.ru)

# **Предпосылки для быстрого распространения**

# Возможности терапии

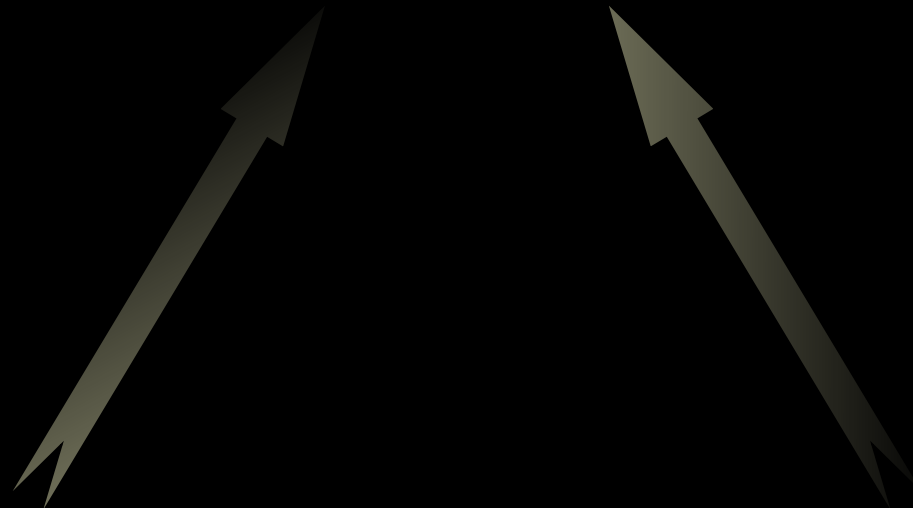
Высокая частота ассоциированной устойчивости – возможности фторхинолонов и аминогликозидов ограничены

**Правила лечения НИ,  
вызванных *Pseudomonas  
aeruginosa***

**Правила лечения НИ,  
вызванных *Pseudomonas  
aeruginosa***



# 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  
микробами**

**Препараты, наиболее  
«надежные» при тяжелых  
нозокомиальных инфекциях у  
интенсивно-лечебных больных**

**Активные в отношении Гр(-) возбудителей**

**Активные в отношении Гр(+)  
возбудителей**

**Правила лечения НИ,  
вызванных *Pseudomonas  
aeruginosa***



**Какие антибиотики нужны  
в ОРВИ?**

# Внедрение новых АМП и чувствительность Гр(-) флоры

Ампициллин

Цефалоспорины

I

Цефалоспорины

III

Карбапенем

ы

БЛШС

БЛРС

AmpC

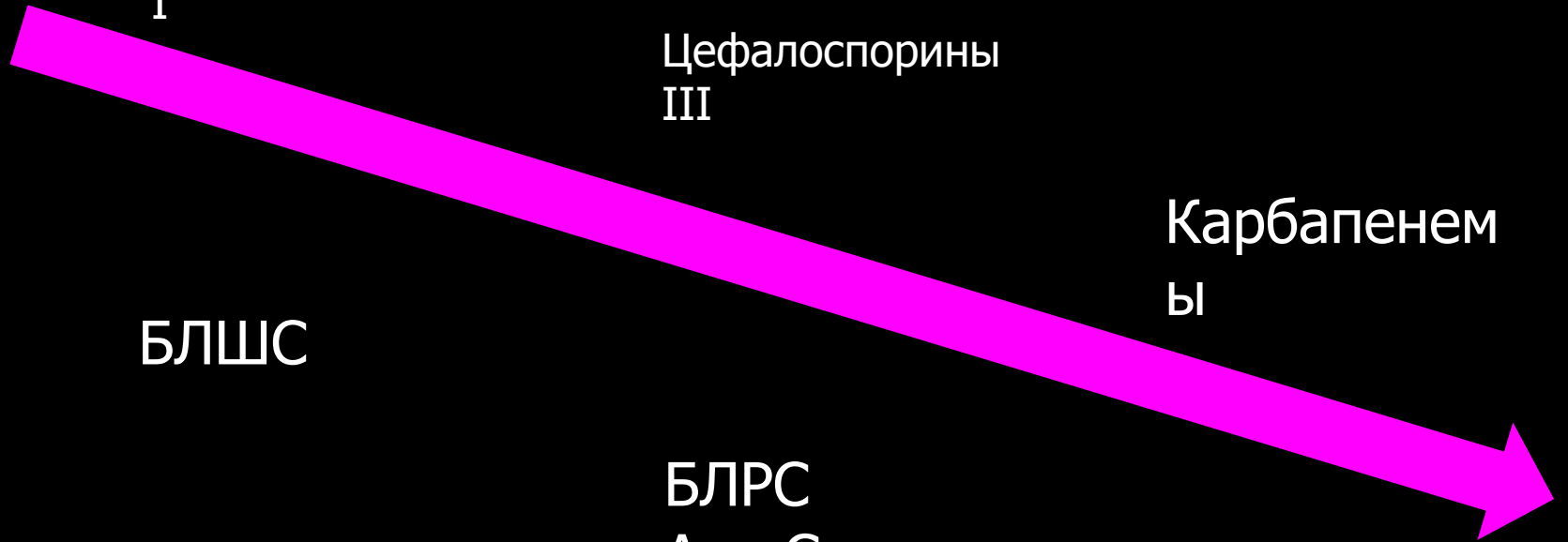
Карбапенемаз

..

1970-е

1980-е

2000-е



# Особенности ОРИТ

# Рекомендуемые режимы АМТ при внебольничных инфекциях

При отсутствии

При наличии факторов

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

При высоком риске MRSA + анти-Гр+ препарат

Ванкомицин при МПК  $\leq 1$

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)

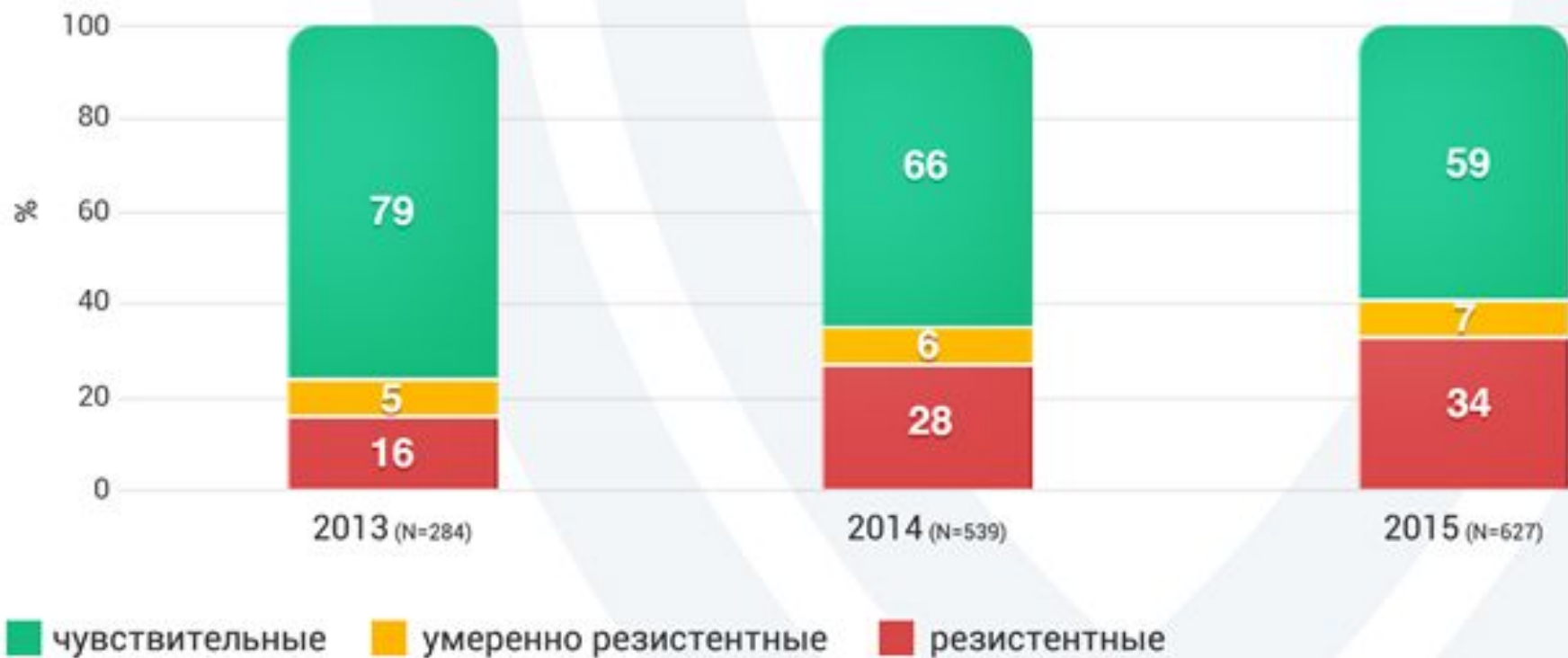
Тедизолид (ИКМТ)

# 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

Эртапенем (N=1452)



# Распределение нозокомиальных штаммов *K.pneumoniae* по МПК имипенема

	<b>C L S I 09</b>	<b>E U C A S T 15</b>
<b>S</b>	<b>48</b>	<b>27</b>
<b>I</b>	<b>25</b>	<b>46</b>
<b>R</b>	<b>27</b>	<b>27</b>



Больница Святителя Алексия, г.

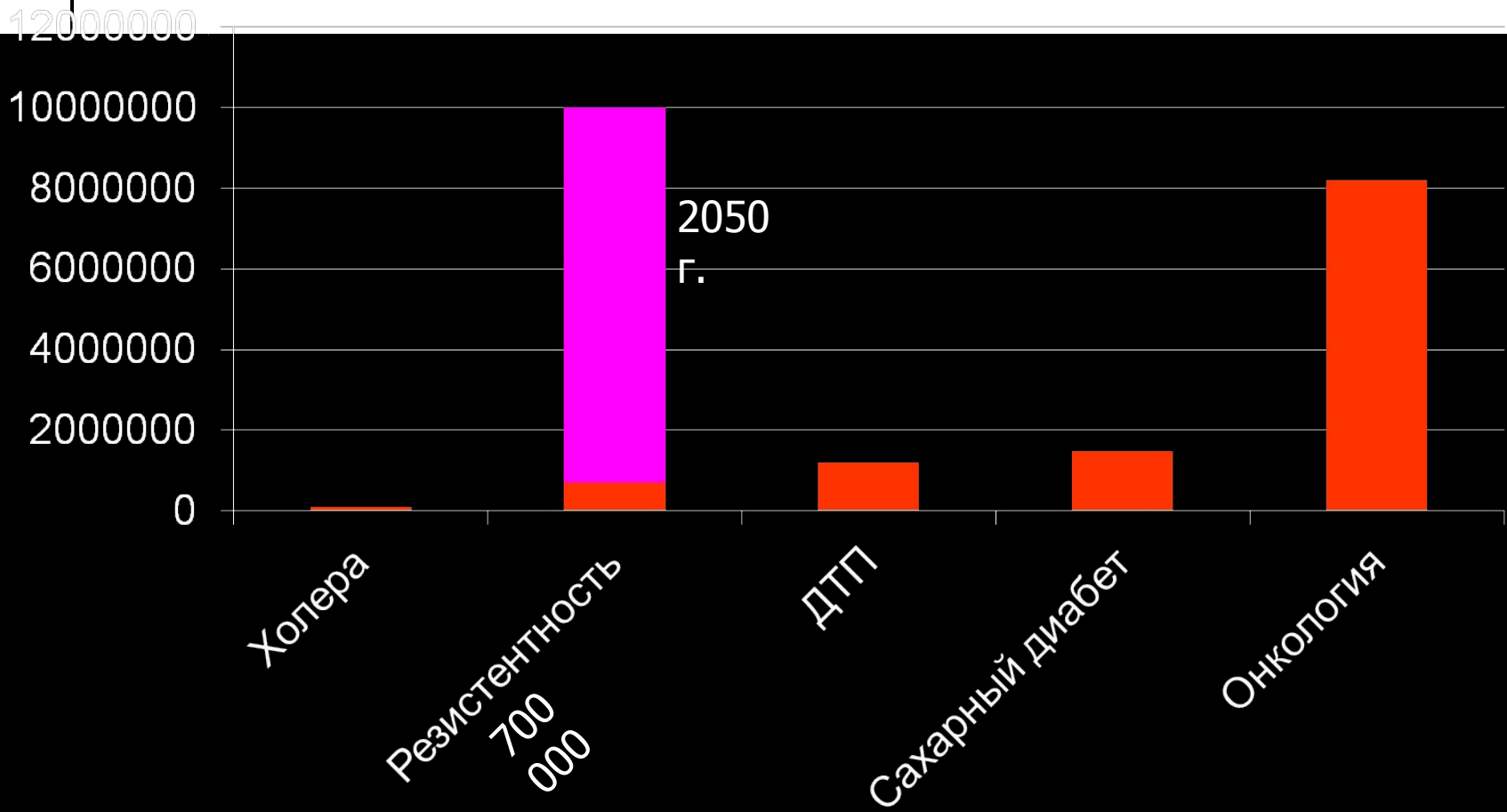
Москва

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

\* Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации 2016

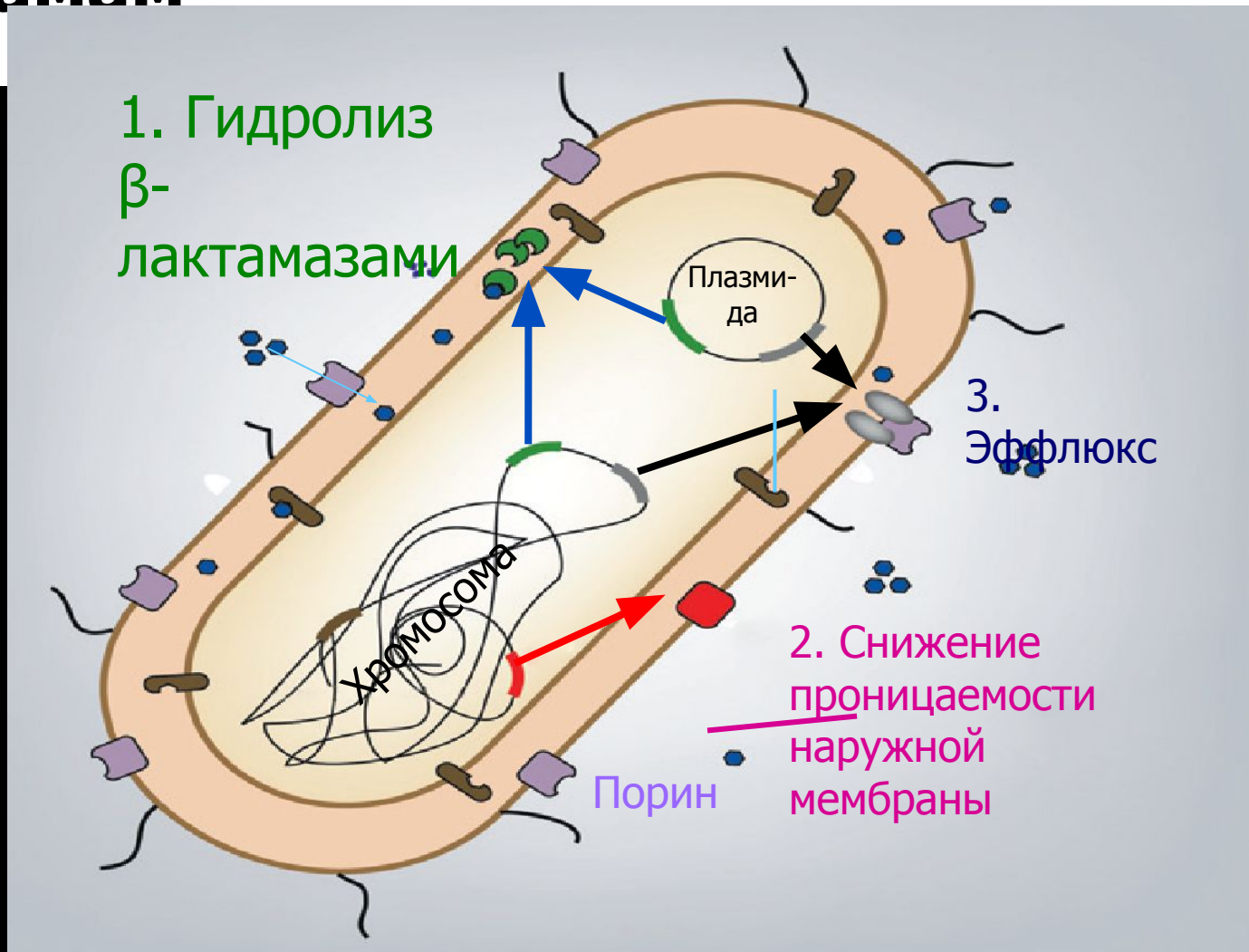
\*\* Sievert DM, Ricks P, Edwards JR et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34(1):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

# Ежегодное количество смертей



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

# Механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий к бета- лактамам

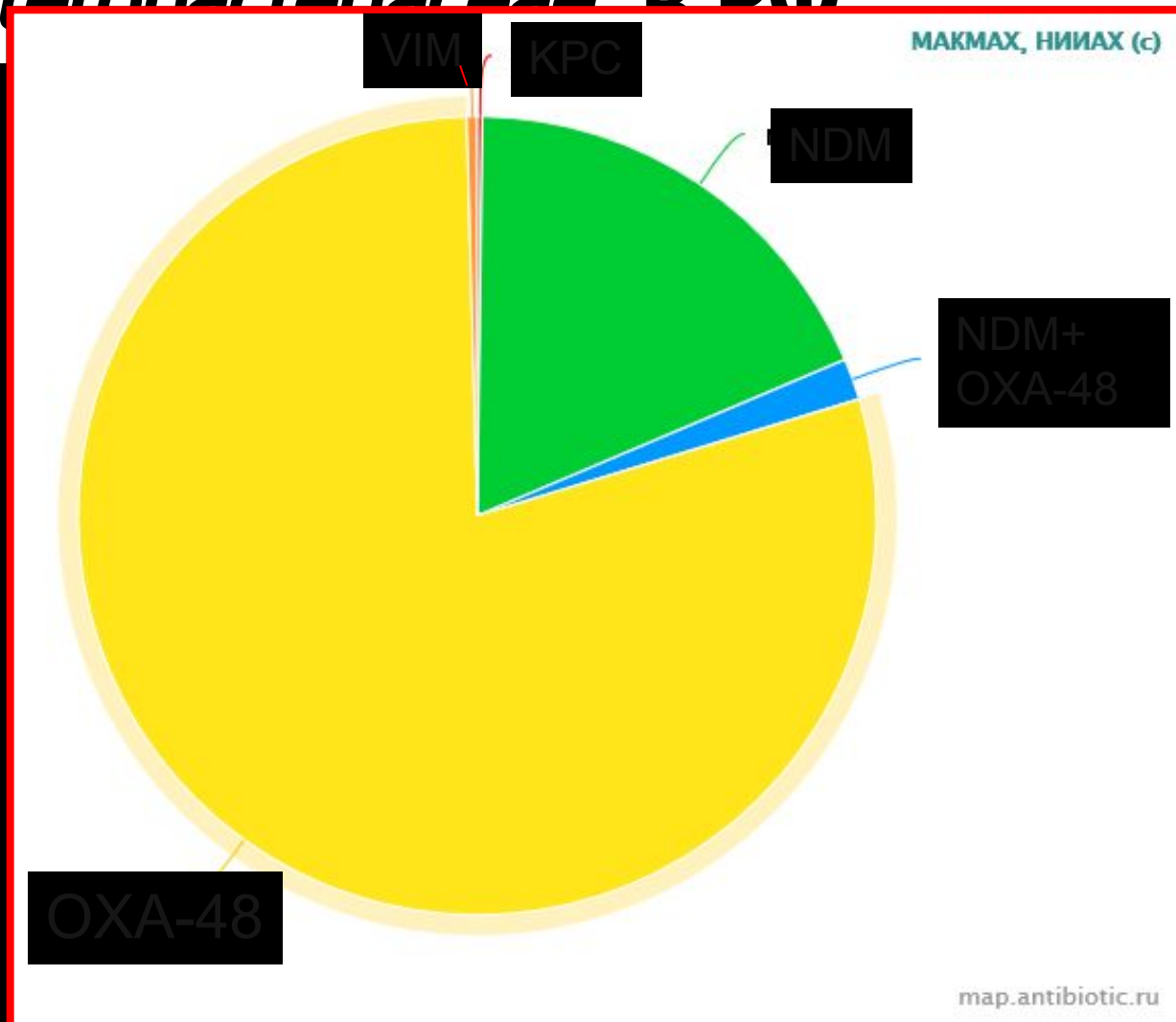


# Механизмы резистентности к КП наших Гр (-) возбудителей

Вид	Число штаммов, n		Тип карбапенемаз
	Отправлены в НИИ АХ	Продуцируют КП-азы	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	58	45 3	D (OXA-48) B (NDM)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	13	B (VIM)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	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



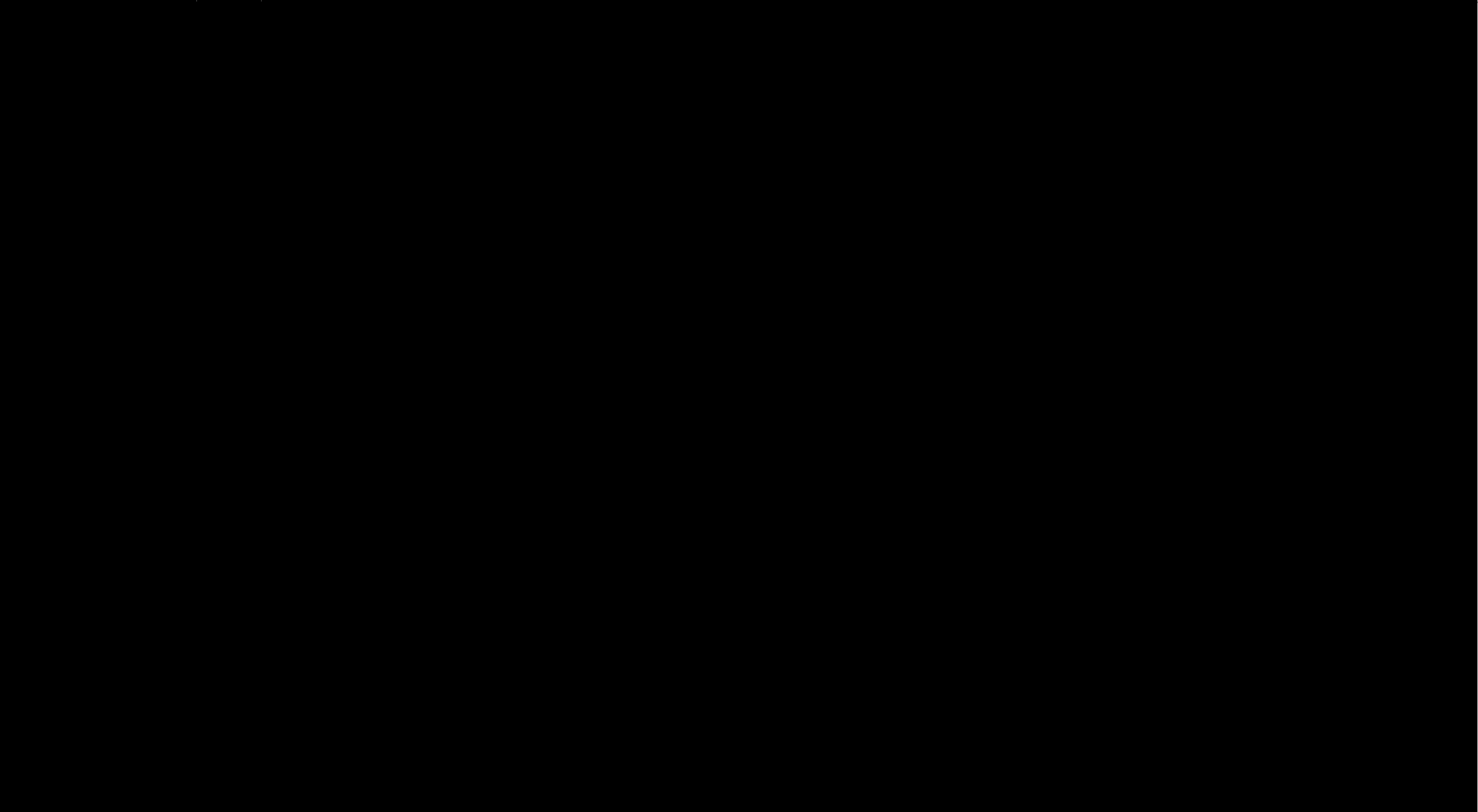
# Экспресс-метод ПЦР- диагностики бактериальных и вирусных инфекций



Стартовая терапия становится целенаправленной

# **Факторы риска инфицирования карбапенемазопродуцирующ**





# Чувствительность к АБП продуцентов карбапенемов

<i>Enterobacteriaceae</i> *		<i>P. aeruginosa</i> **	<i>A. baumannii</i> ***
Амикацин	54,6%	Колистин	Колистин
Колистин	77,7%	97,6%	98%
Тигециклин	59,2%		
(18,6 УР)		Полимиксин В	Критерии EUCAST
Фосфомицин	29,2%	97,6%	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	Энтеробактери и n=13 224	<i>P. aeruginosa</i> n=3537	<i>Acinetobacter</i> 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
Левифлоксацин	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 lifesaver for the 21<sup>st</sup> 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*!



## КОЛИСТИН 2 млн.



Антибактериальный лекарственный препарат в форме раствора для орального применения.

Лекарственный препарат для профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний бактериальной этиологии у свиней и сельскохозяйственной птицы.

В качестве действующего вещества содержит колистина сульфат 2 000 000 ME.

### Показания к применению:

Колистин 2 млн. применяют свиньям, цыплятам-бройлерам и ремонтному молодняку кур с лечебной и лечебно-профилактической целью при желудочно-кишечных заболеваниях бактериальной этиологии, в том числе сальмонеллезе, колибактериозе и других инфекциях, возбудители которых чувствительны к колистину.

Колистин 2 млн. применяют перорально с водой для поения индивидуальным или групповым способом 3–5 дней.

- Поросатам 50 000 ME на 1 кг массы животного 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом или 1 раз в суточной дозе 100 000 ME колистина на 1 кг массы животного.
- Сельскохозяйственной птице – 75 000 колистина на 1 кг массы животного или 0,25 мл на 1 л воды для поения.

При групповом способе применения животные должны получать только воду, содержащую лекарственный препарат.

### ✓ Особенности и преимущества:

НОВИНКА!

- Направленный спектр действия – активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella spp.*
- Практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта.
- Не подвергается воздействию пищеварительных ферментов.



Убой поросат и птиц на мясо разрешается не ранее, чем через 48 часов после последнего применения Колистина 2 млн. Мясо животных, вынужденно убитых до истечения указанного срока, может быть использовано в корм пушным зверям.

Яйца от кур-несушек в период применения препарата разрешается использовать в пищевых целях без ограничений.

ООО «АВЗ С-П» Россия, 129329, Москва, ул. Кольская, д. 1, help@vetmag.ru  
Телефон круглосуточной «Горячей линии»: 8-800-700-19-93

www.vetmag.ru

# 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

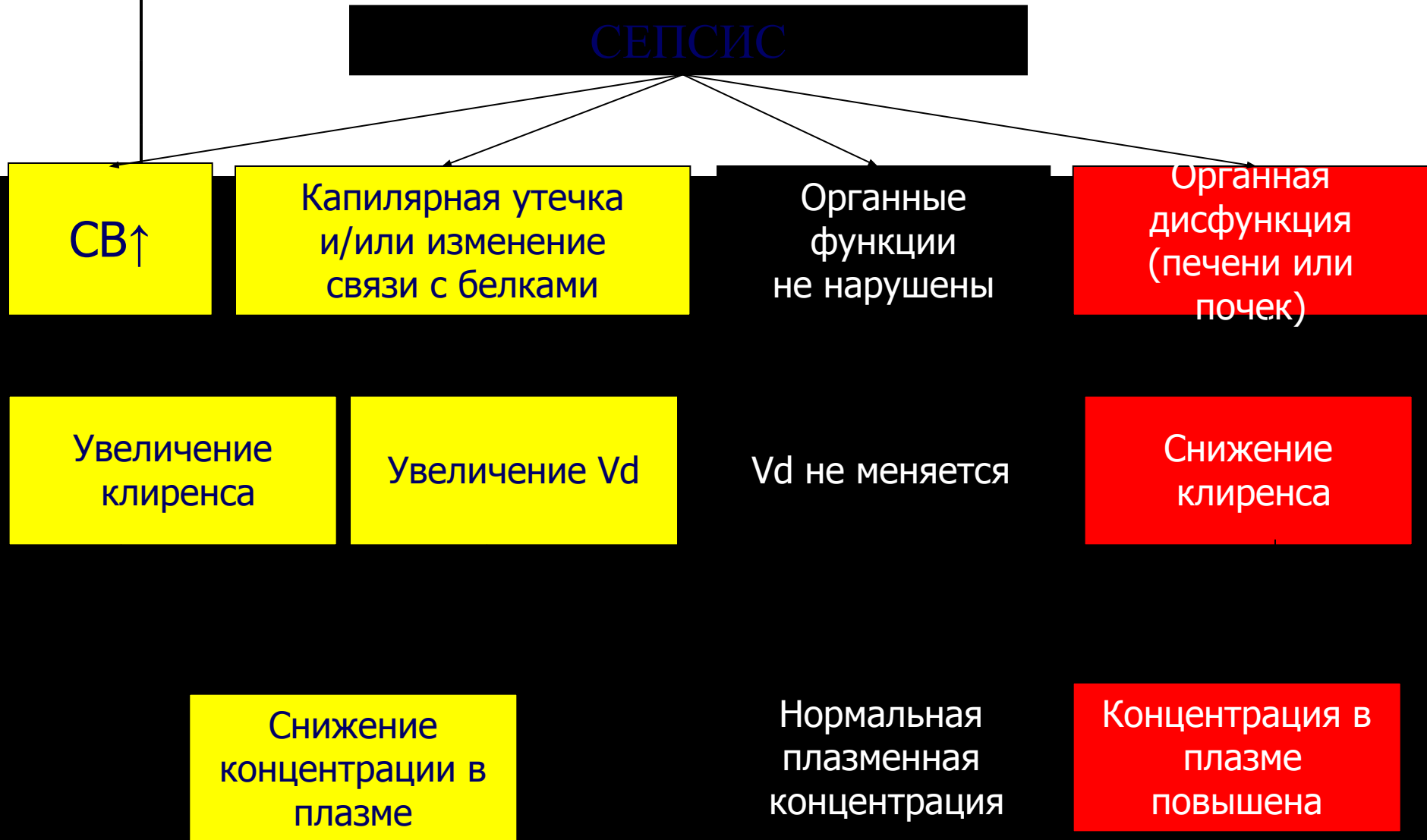
## Показания:

- Осложненные интраабдоминальные инфекции

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

**Цефтазидим / авибактам**

# Влияние сепсиса на фармакокинетику антибиотиков



# Фармакокинетика цефтазидима и авибактама

Параметр	Цефтазидим 2 г каждые 8 ч	Авибактам 500 мг каждые 8 ч
Vd, л	17	22
t <sub>1/2</sub> , 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

Пожилая 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 / авибакта ма**

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

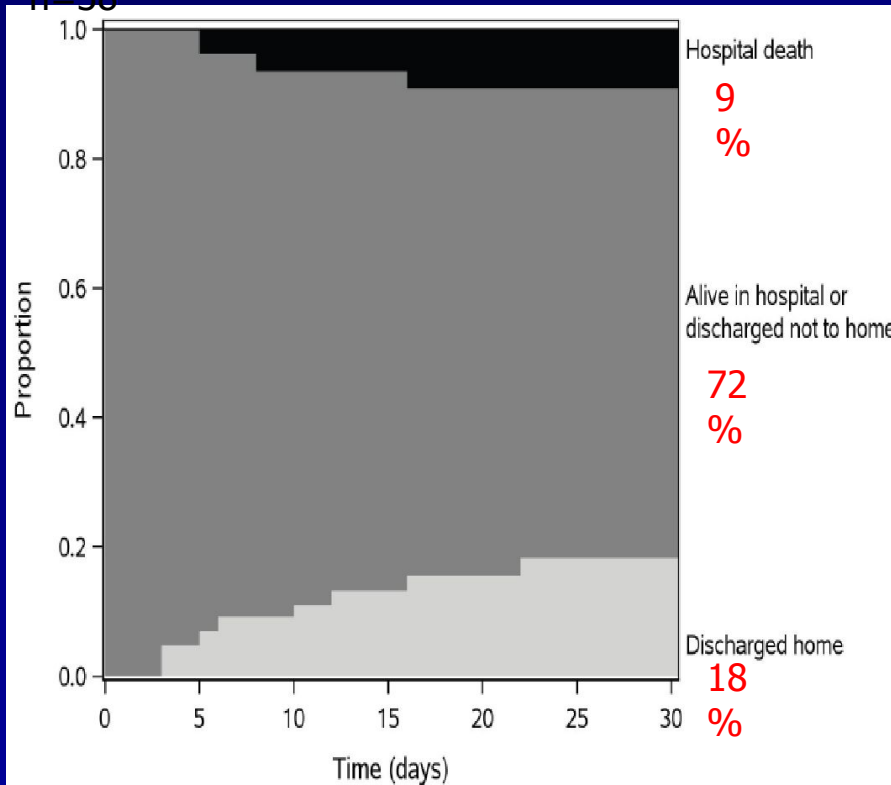
# Клиническая эффективность цефтазидима/авибактама и меропенема у пациентов, инфицированных

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

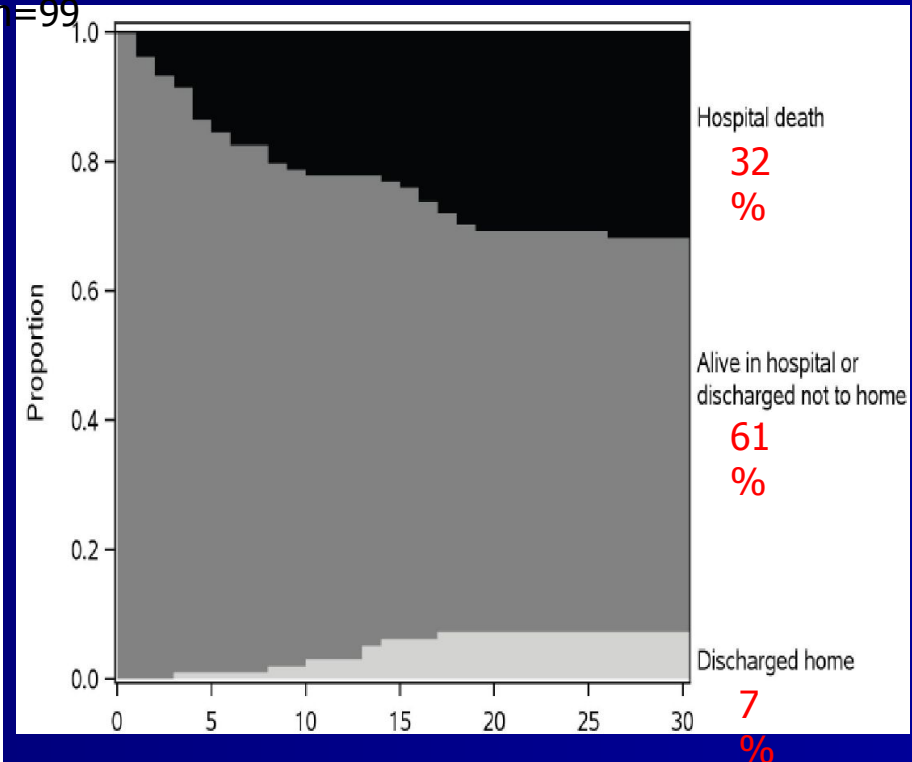
**D. Van Duin et al. Colistin vs  
Ceftazidime-avibactam in the Treatment of  
Infections due to Carbapenem-Resistant  
*Enterobacteriaceae*. ECCMID, Amsterdam, April**

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

Ceftazidime-avibactam,  
n=38



Colistin,  
n=99



# Ограничения

## **ПОЛИМИКСИНОВ**

- Эффективны лишь высокие дозы



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

# International Journal of Infectious Diseases

2017; 59:

118–123

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijid](http://www.elsevier.com/locate/ijid)



Clin  
the  
Ente

Клиническая эффективность цефтазидима/авибактама  
в сравнении с другими активными препаратами для  
лечения  
бактериемии, вызванной продуцирующими

карбапенемазы

антеробактериями, у гематологических больных

Juan J. Castoñ<sup>a</sup>, Isabel Lacort-Peralta<sup>b</sup>, Pilar Martín-Dávila<sup>c</sup>, Belén Loeches<sup>d</sup>,  
Salvador Torres<sup>e</sup>, María Cruz<sup>f</sup>, Juan Carlos Rodríguez<sup>d,g</sup>

<sup>a</sup> Infectious Diseases Unit Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba, Spain

<sup>b</sup> Pediatric and Specialties Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

<sup>c</sup> Infectious Diseases Service, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

<sup>d</sup> Infectious Diseases and Clinical Microbiology Unit, Hospital Universitario La Paz-IDIPAZ, Madrid, Spain

<sup>e</sup> Department of Hematology, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba, Spain

<sup>f</sup> Division of Epidemiology and Preventive Medicine, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

<sup>g</sup> Present address: Division of Infectious Diseases Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"-IIS Aragón, Zaragoza, Spain



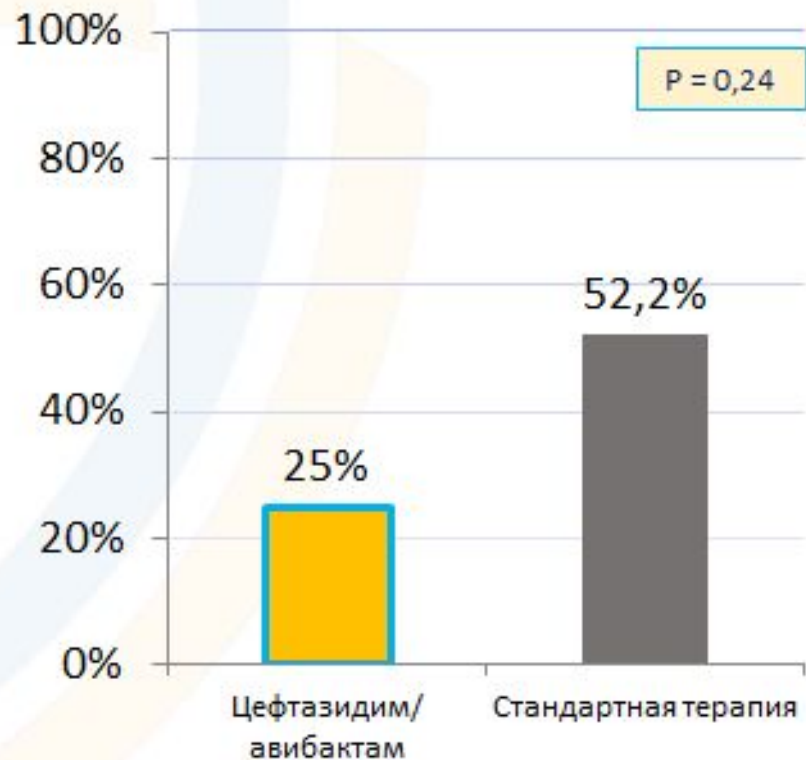
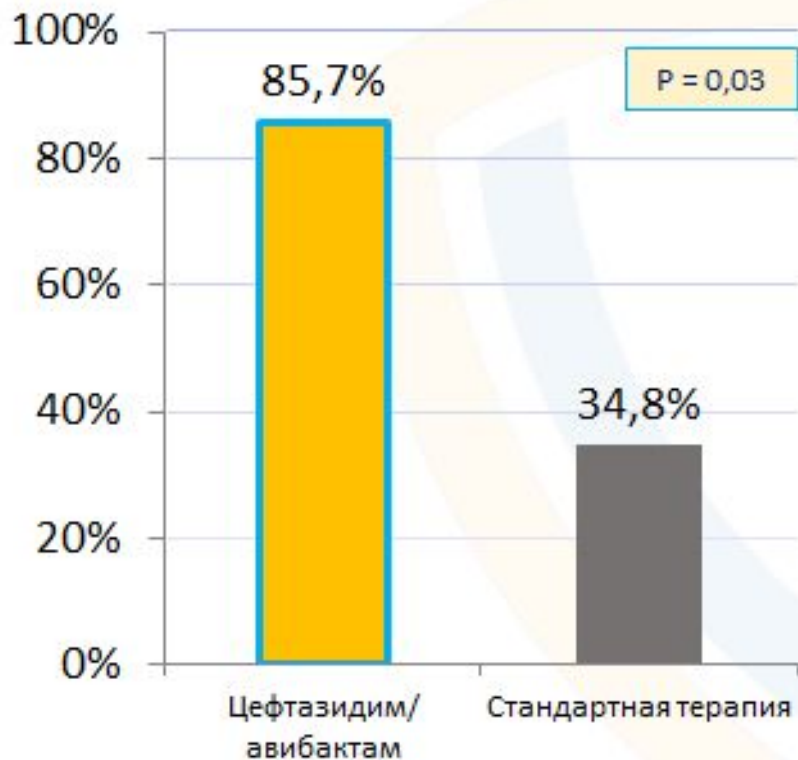
Характеристика	Цефтазидим/авибактам	Стандартная терапия	p
Патоген: - <i>K. pneumoniae</i>	75 %	82,6 %	1,00
Тип карбапенемазы:			
- OXA 48	62,5 %	60,8 %	1,00
- KPC	37,5 %	40,9 %	1,00

# Результаты лечения цефтазидимом/

## авибактамом и другими АМП

Клиническое излечение  
(14 день)

30-дневная летальность





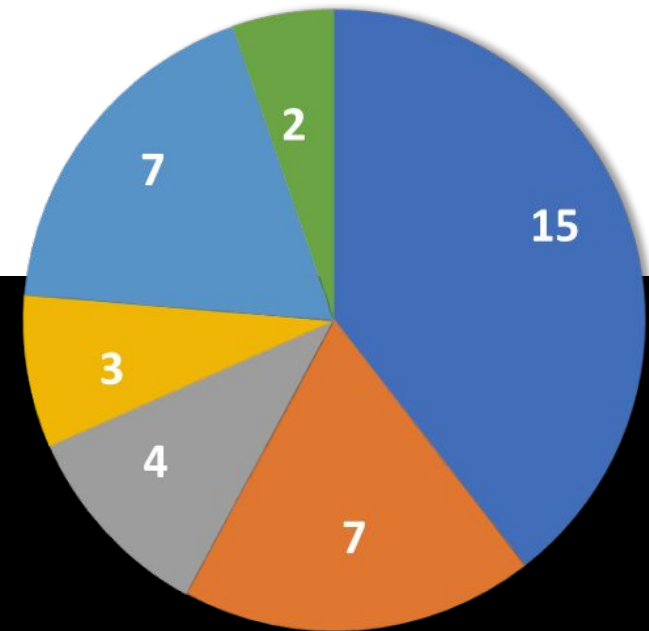
2017 Jan

24:61(2)

Цефтазидим/авибактам как  
препарат  
спасения при инфекциях,  
вызванных

карбапенемрезистентными  
микробными организмами

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



Antibiotic	No. of isolates tested <sup>a</sup>	% Susceptible
Imipenem	36	2.8 <sup>b</sup>
Meropenem	33	0.0
Ceftazidime	38	0.0
Colistin	34	41.2

# Результаты лечения получавших цефтазидим/авибактам

(Клиническое исследование 26 (69,4%))

- 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.

лактамазы

Сериновые

Class A  
БЛШС (TEM,  
SHV)  
БЛРС (CTX-M)

Class C  
Хромосомные AmpC  
Плазмидные

Class D  
OXA-23, 40,  
OXA-48

АВИБАКТАМ

Металло- $\beta$ -лактамазы

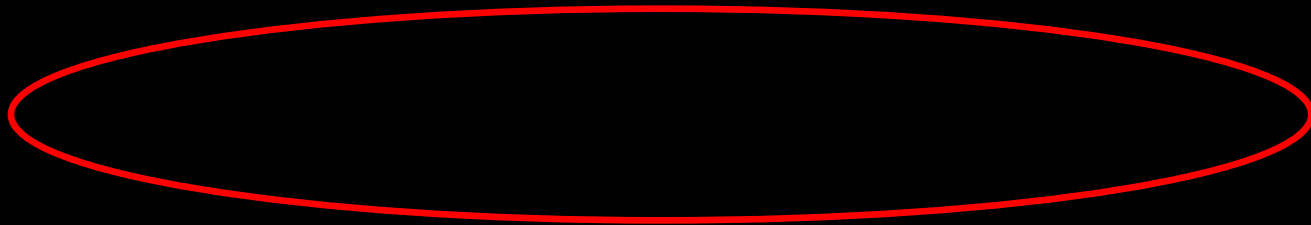
Class B  
NDM, VIM, IMP



# **Бета-лактамы против бета- лактамаз**

# **Какие антибиотики нужны в ОРВИ?**

# **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»





Ассоциация врачей  
по содействию  
в повышении квалификации  
врачей-ординаторов

МОО «Альянс клинических  
химиотерапевтов и микробиологов»  
Российское общество акушеров-гинекологов  
МОО «Альянс оториноларингологов»

## Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

Евразийские клинические  
рекомендации

[www.antimicrob.net](http://www.antimicrob.net)

### Редакторы:

Профессор Яковлев Сергей Владимирович  
Профессор Рафальский Владимир Витальевич  
Профессор Сидоренко Сергей Владимирович  
Профессор Спичак Татьяна Владимировна

Москва  
2016

Коллектив авторов –

Члены Евразийского экспертного совета:

Россия – 50

Азербайджан – 1

Армения – 1



Ассоциация врачей  
по содействию  
в повышении квалификации  
врачей-ординаторов

МОО «Альянс клинических  
химиотерапевтов и микробиологов»  
Российское общество акушеров-гинекологов  
МОО «Альянс оториноларингологов»

## Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

Евразийские клинические  
рекомендации

[www.antimicrob.net](http://www.antimicrob.net)

### Редакторы:

Профессор Яковлев Сергей Владимирович  
Профессор Рафальский Владимир Витальевич  
Профессор Сидоренко Сергей Владимирович  
Профессор Спичак Татьяна Владимировна

Москва  
2016

# 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. жизненно-важных 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](http://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)

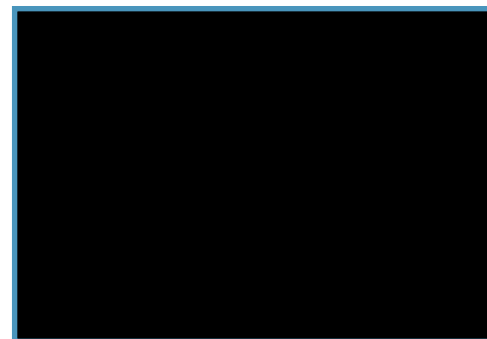
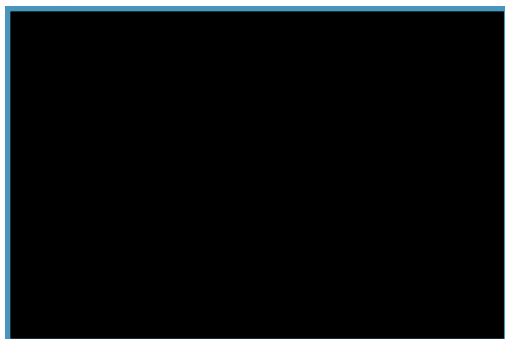
### при оказании стационарной медицинской помощи

Методические рекомендации

Москва - 2016

Программа СКАТ при оказании стационарной  
медицинской помощи  
Клинические рекомендации

# Оптимизация применения антибиотиков – баланс между интересами пациента и общества





# 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 факторами 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 $\leq 7$ 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 $>38,0^{\circ}\text{C}$ более 6 дней, сохраняющейся на фоне адекватной антибактериальной терапии и санированным очагом инфекции при наличии следующих факторов: 1. Распространенная (2 и более локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> 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, <i>P.aeruginosa</i>	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):

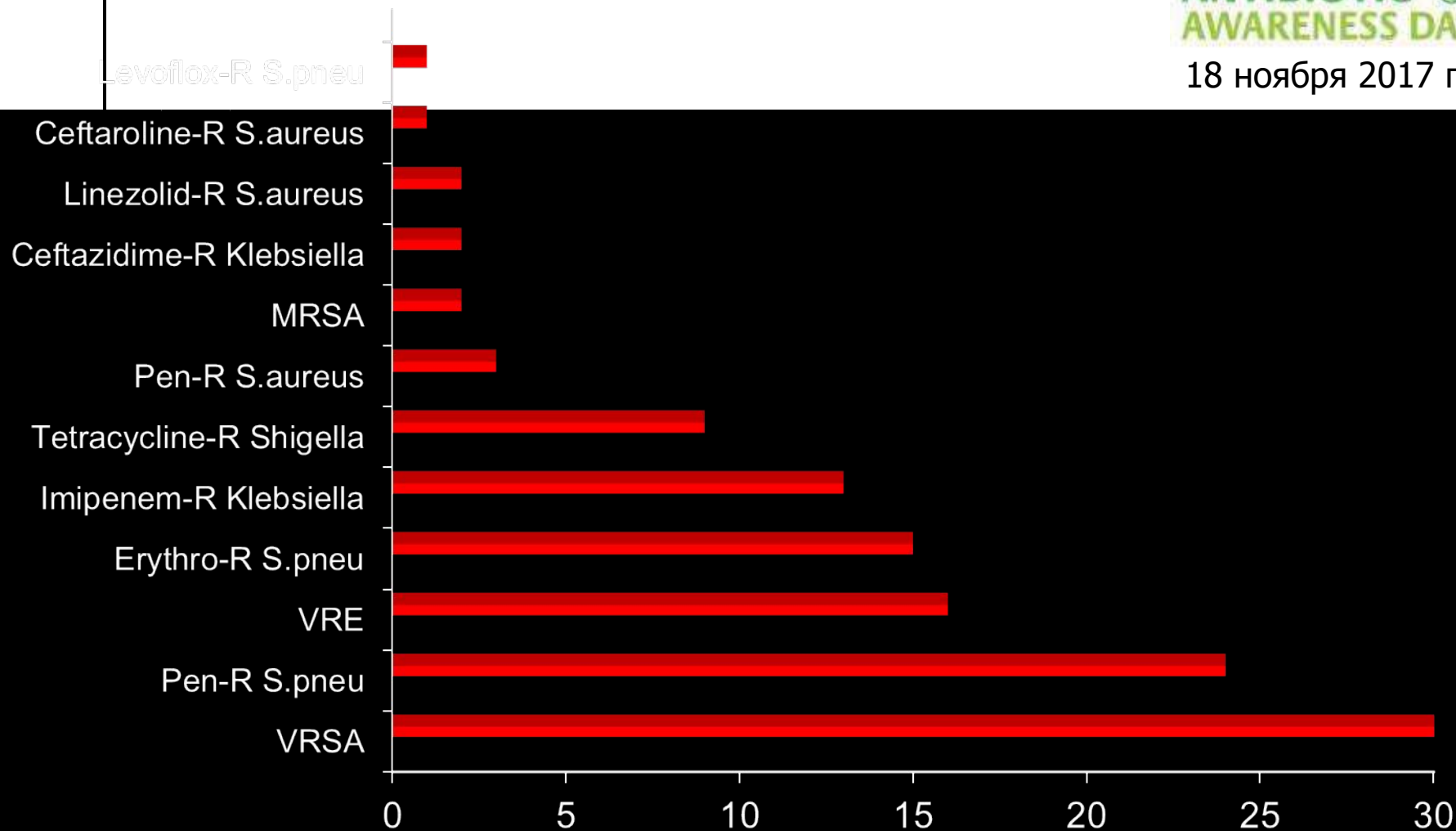
профессиональная переподготовка 100 процентов специалистов, ответственных за назначение противомикробных лекарственных препаратов и применение противомикробных химических и биологических средств, по вопросам предупреждения распространения антимикробной резистентности;

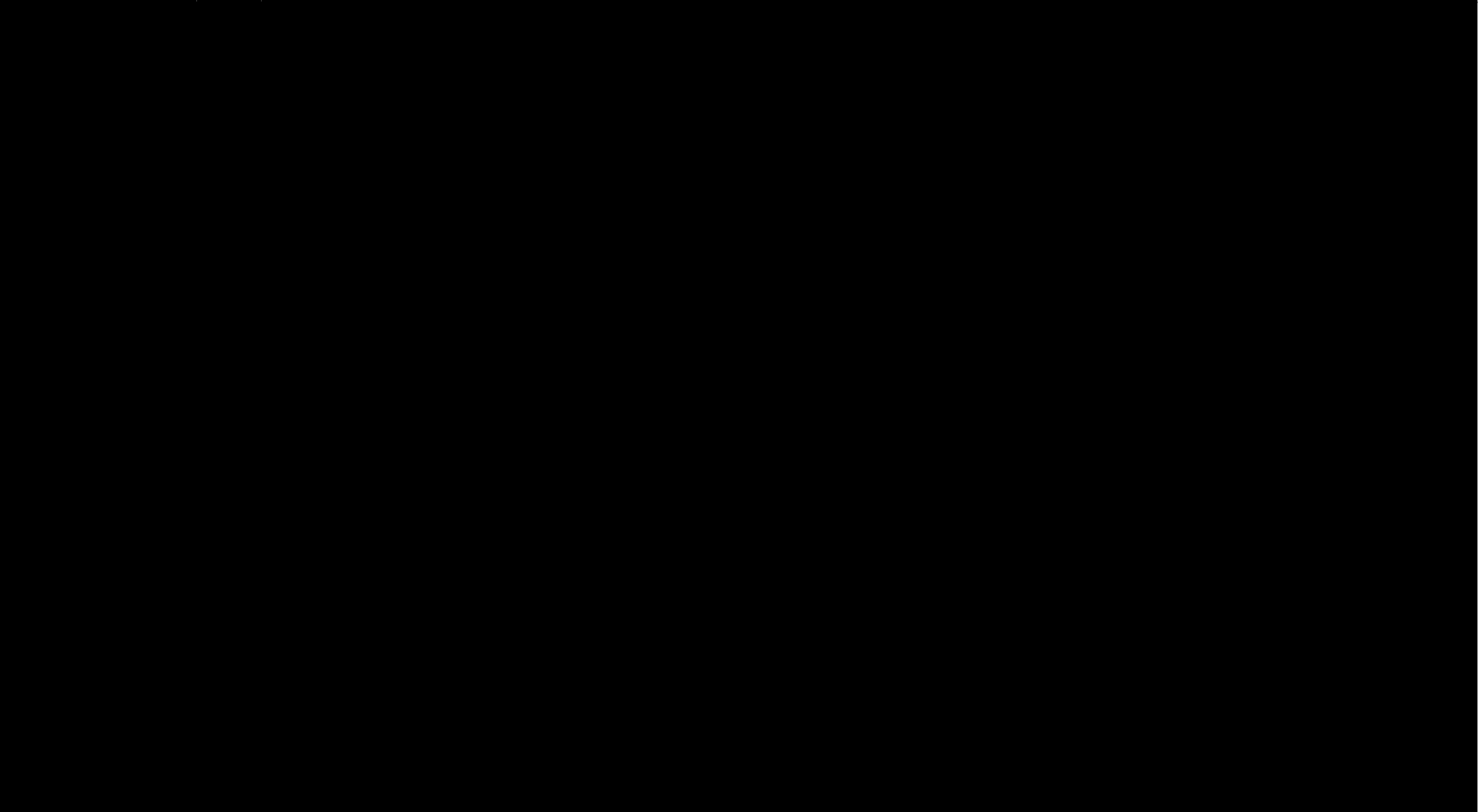


# Время от начала применения антибиотика до появления резистентных штаммов



18 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



### Неправильное использование антибиотиков создает угрозу для всех нас.

Прием антибиотиков без медицинских показаний ускоряет формирование у возбудителей болезней устойчивости к антибиотикам. Инфекции, вызванные микроорганизмами, устойчивыми к антибиотикам, носят более сложный характер и намного труднее поддаются лечению. Заразиться такой инфекцией может любой человек любого возраста в любой стране.

Перед приемом антибиотиков обязательно проконсультируйтесь с врачом.



### Прекратите 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.



# Лечебное применение антибиотиков в интенсивной терапии

Раневой

Хирургический  
сепсис

Пневмогенны  
й

Ожоговый

Ангиогенный

Перитонеал  
ьный

Холангиогенный

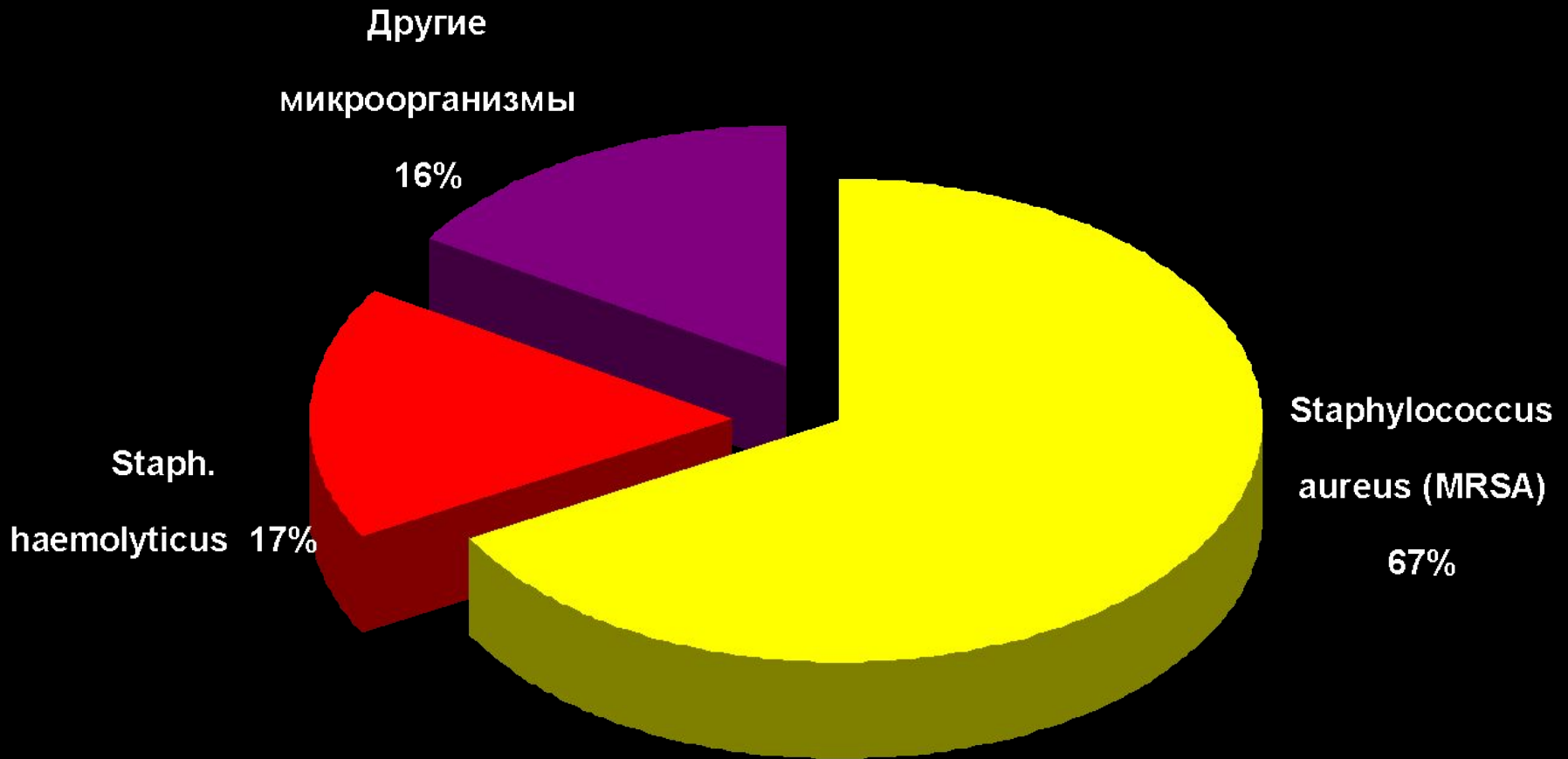
Абдоминальный

Панкреатоген  
ный

Интестиногенны  
й



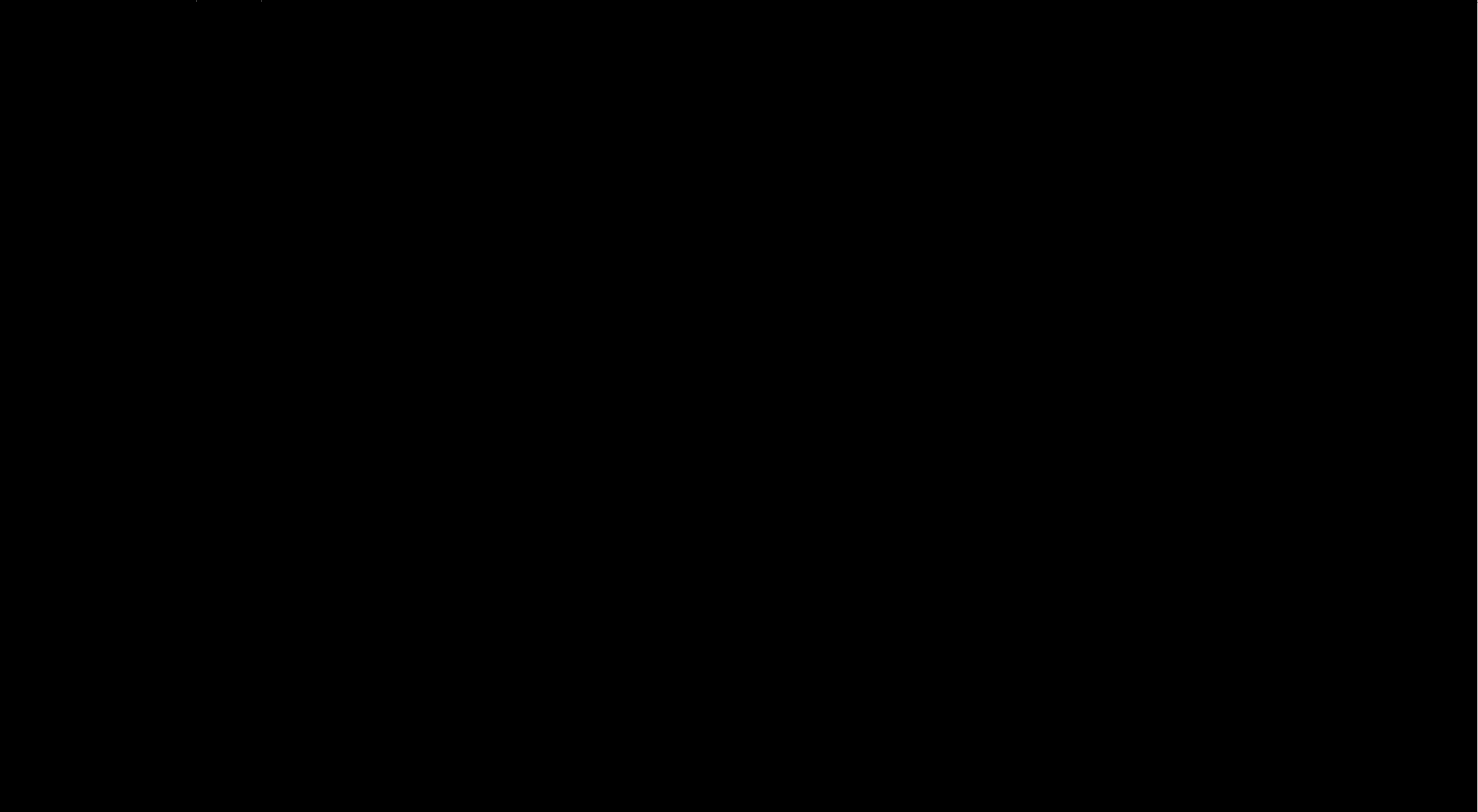
# Микробиологическая структура нозокомиальных ангиогенных инфекций



# **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

# Рекомендуемые режимы СДЖКТ

# Эффективность СДЖКТ

Влияние на частоту осложнений

(2) ~~использование рентгеновских лучей~~

# Эффективность СДЖКТ у пациентов с абдоминальным сепсисом

Контрастная рентгенография 100

# 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 –

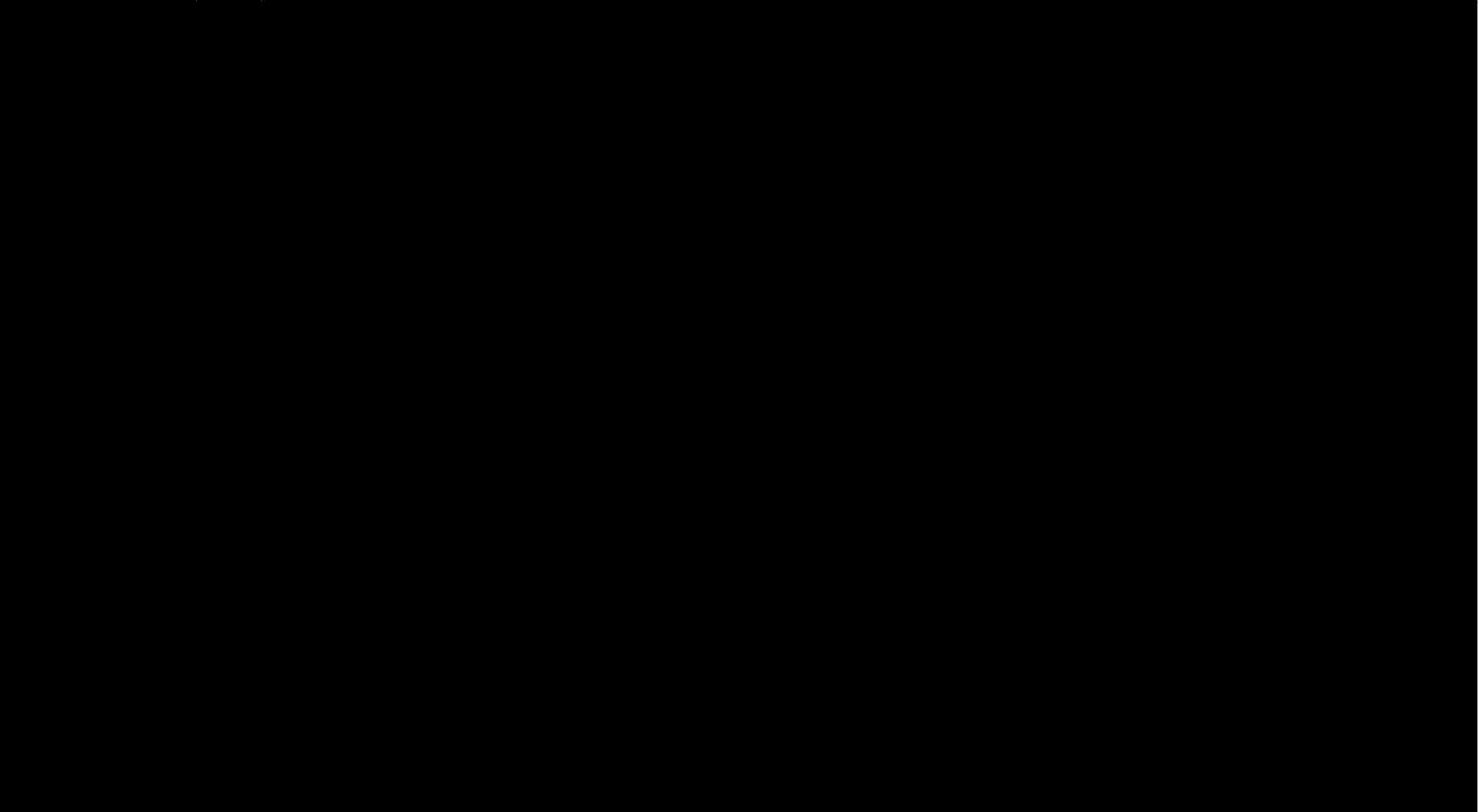


# Принципы антибактериальной профилактики

- Антибиотик необходимо вводить за 30-60 мин до разреза

# Оптимальные режимы антибиотикопрофилактики

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



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

# Ангиогенная инфекция у хирургических больных (blood stream infection)

# Ангиогенная инфекция у хирургических больных (blood stream infection)

# Ангиогенная инфекция у хирургических больных (blood stream infection)

# Лечение ангиогенных инфекционных осложнений

Целенаправленная антибактериальная  
терапия



# **Трудности лечения НИ**

# Показания для назначения комбинированной терапии

крайне тяжело протекающие инфекции, тяжелый сепсис и

**+ гликопептиды**

**карбапенемы**

# **Показания к комбинированной АБТ в абдоминальной хирургии**

• Полимикробная этиология патологического

# **Преимущества антимикробной монотерапии**

# **Возможности монотерапии в абдоминальной хирургии**

Карбапенемы

**Средства, непригодные для  
эмпирической терапии  
внутрибрюшной инфекции**

# **Критерии достаточности АБТ**

# Длительность АБТ

При последующих формах



**Ошибки АБТ**

**хирургической инфекции**

**«Стелс»-инфекции перитонита»**

**Ошибки АБТ**

**хирургической инфекции**

Обеспечение высокого уровня

# **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 nosocomиальной инфекции в ОИТ

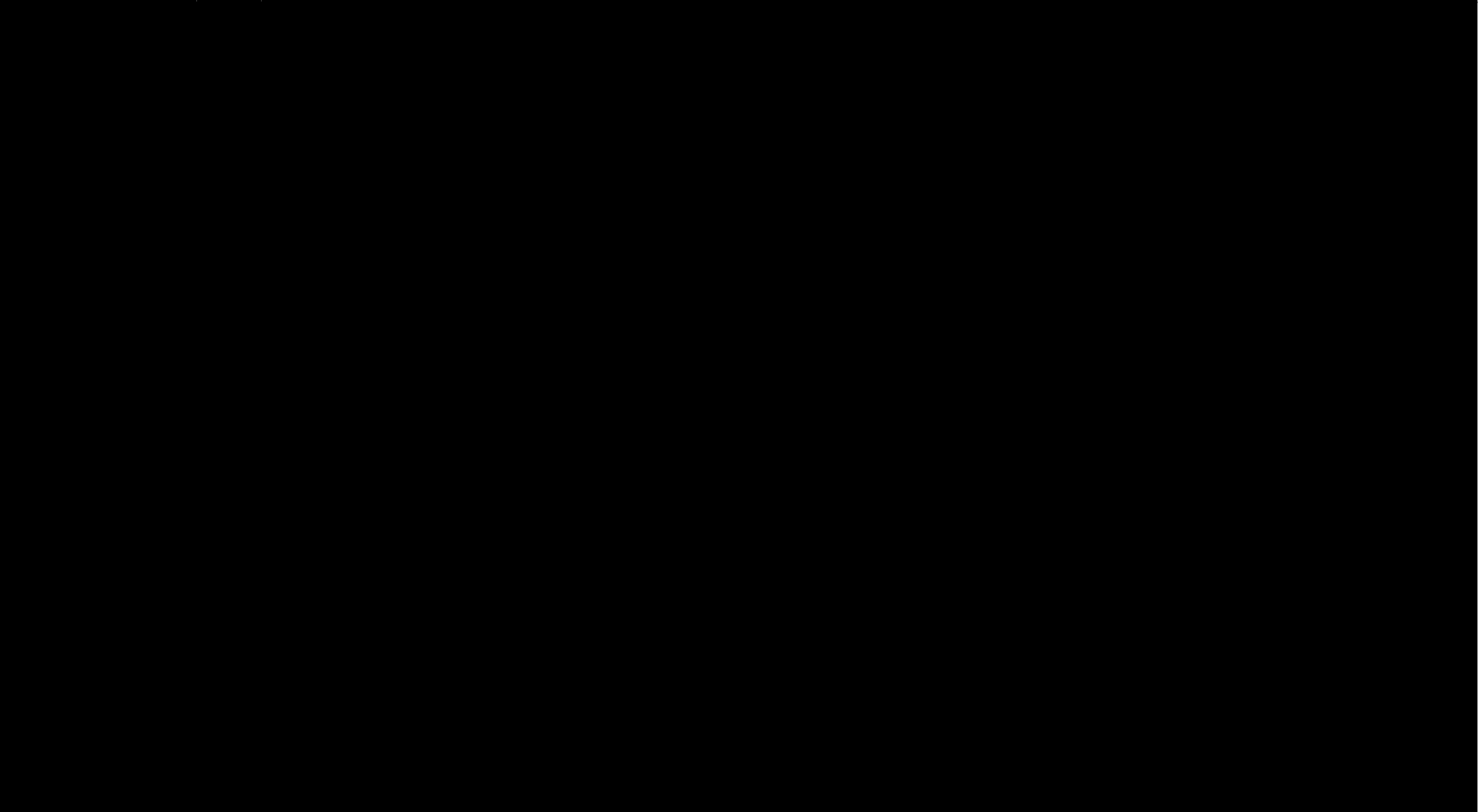


# Кандидоз

- Системный кандидоз сопровождается

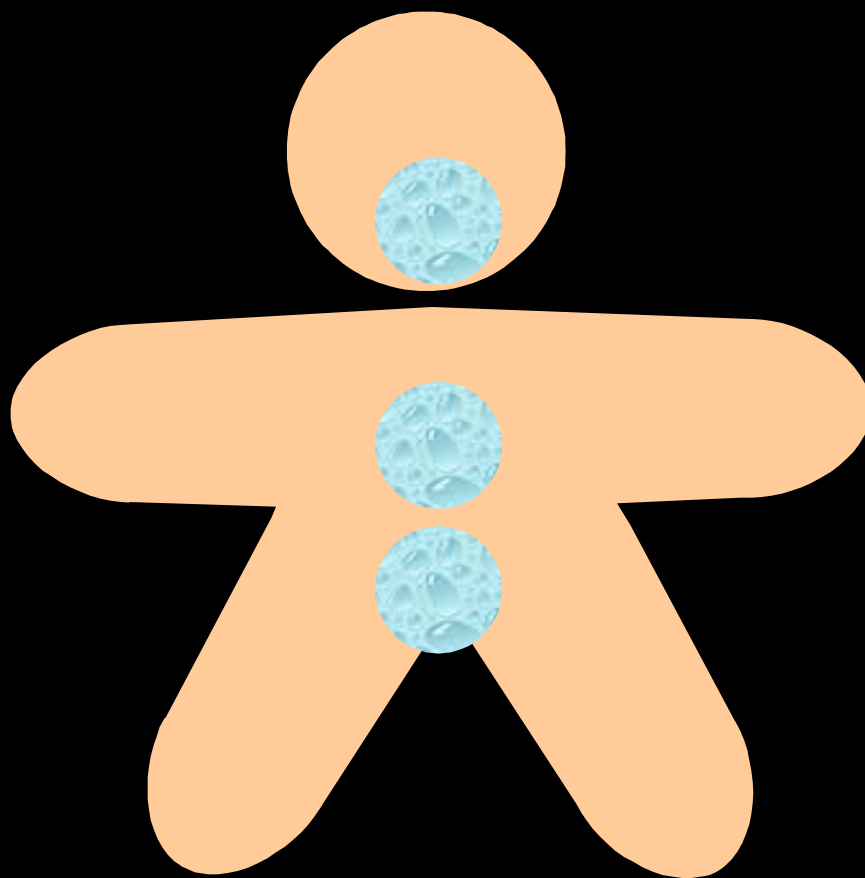
# **Инфекционные осложнения в абдоминальной хирургии**

# **Факторы, способствующие увеличению частоты грибковой нозокомиальной инфекции**



# **Кандидозная инфекция при панкреонекрозе**

# Системные резервуары грибков рода кандиды



# Патогенез системного кандидоза

Гипотензия  
Ишемия  
Нарушение

метаболизма  
Стероиды  
Циклоспорин

Повреждение  
слизистой ЖКТ

Избыточное  
размножение  
*Candida* spp. в  
ЖКТ

Травма  
Диабет  
Антибиотики  
продолжительное  
нахождение в  
стационаре  
Иммунодепрессия

Кандидоз

Перитонит и  
интраабдоминальные  
процессы, вызванные  
*Candida* spp.

Заболевания и  
поражения  
органов брюшной  
полости

Диссеминированный  
и кандидоз

# **Патогенез системного кандидоза**

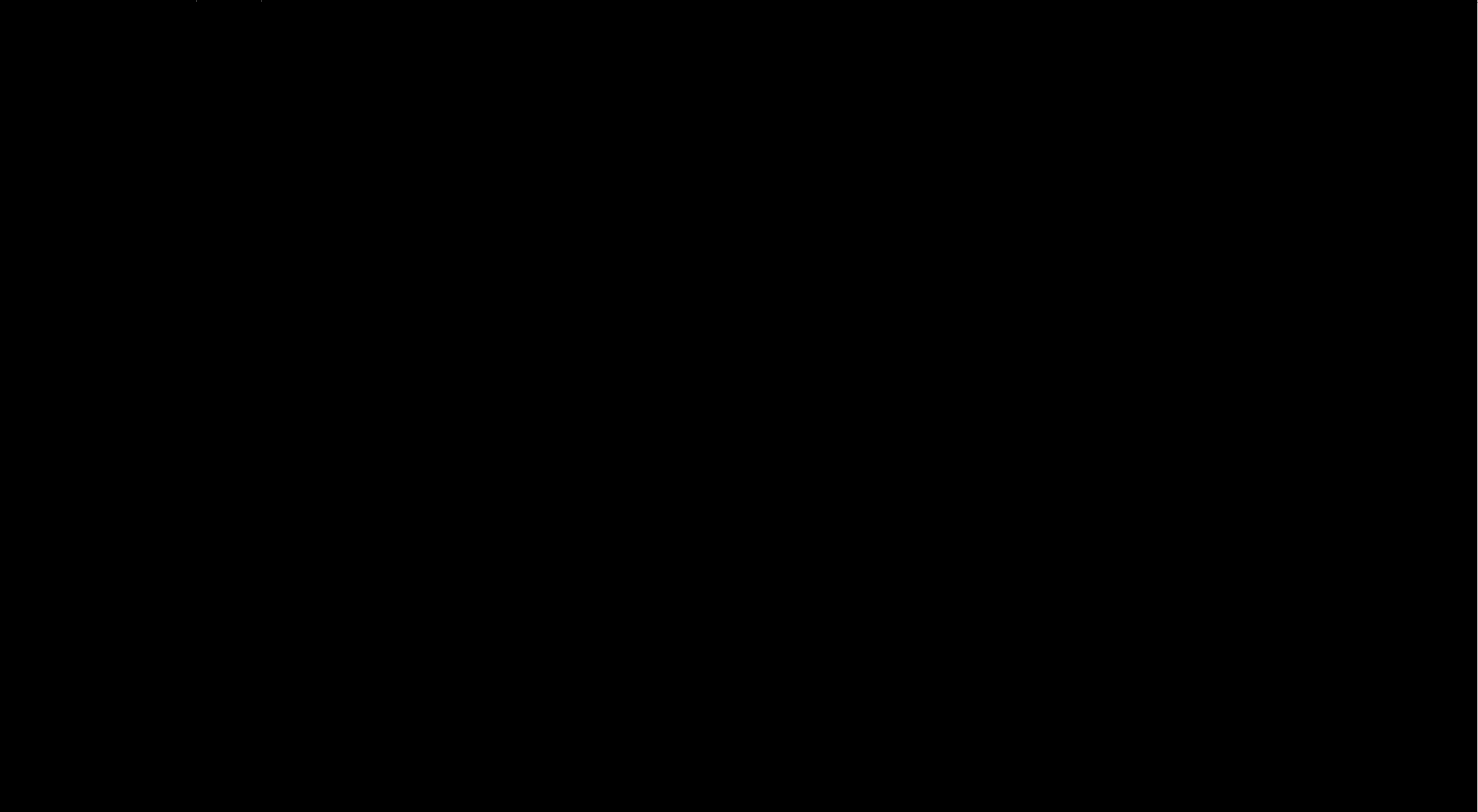


# **Кандидозная инфекция у хирургических больных**

# **Кандидозная инфекция у хирургических больных**

# **Клинические и лабораторные признаки инвазивного кандидоза**

# **Клинические и лабораторные признаки инвазивного кандидоза**



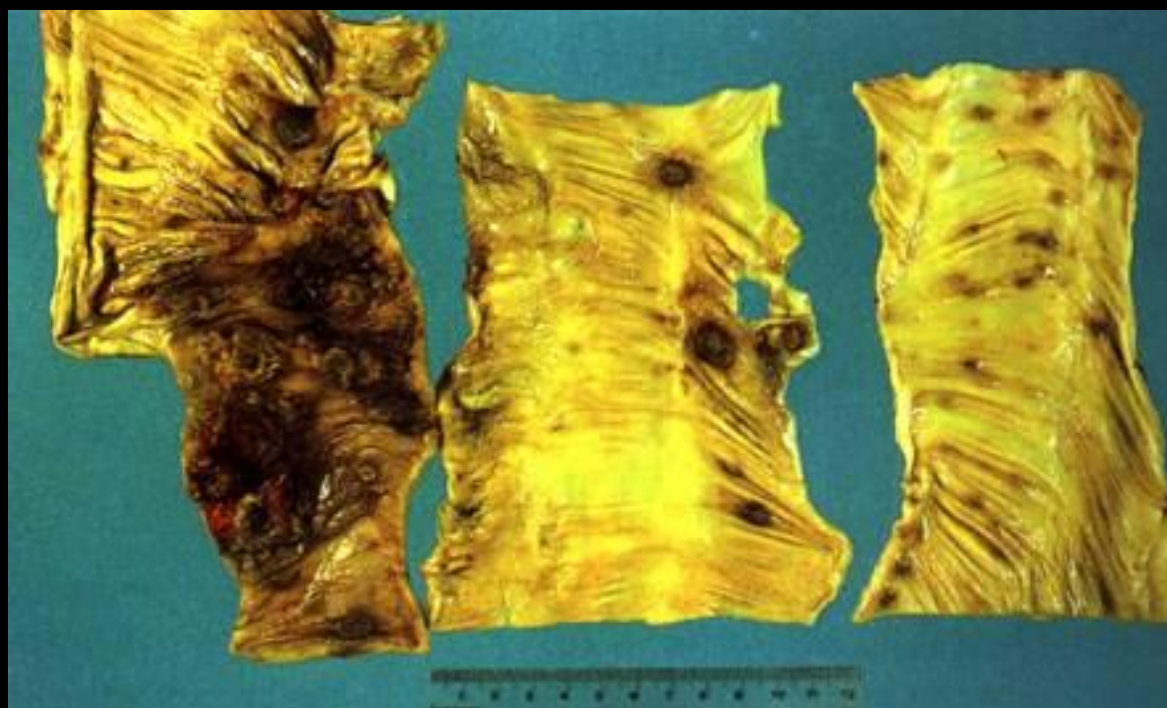
# Кандидозный эндофтальмит



# Диссеминированный кандидоз

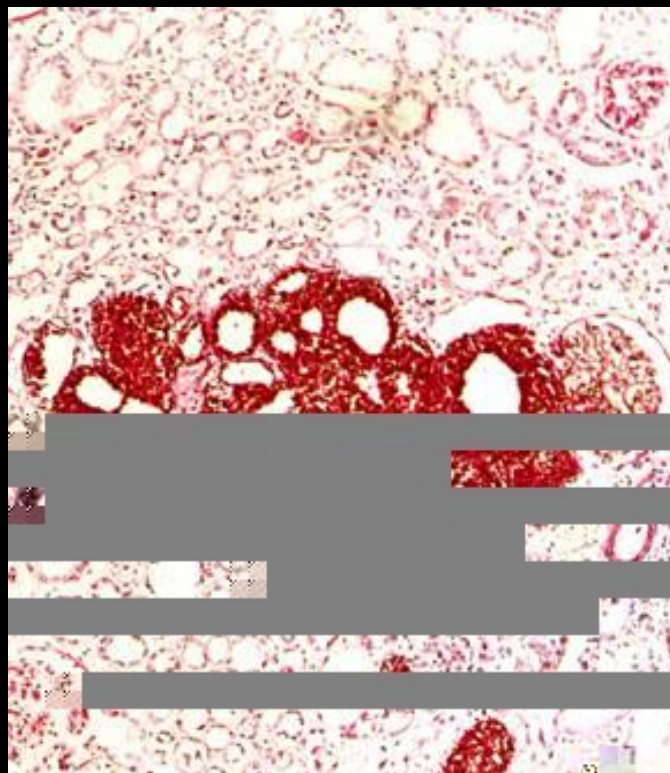


# Диссеминированный кандидоз





# Диссеминированный кандидоз



# **Направления антимикотической терапии**

# **Профилактическая антимикотическая терапия**

# **«Упреждающая» антимикотическая терапия**

# Эмпирическая антимикотическая терапия

- Показания

сепсис и ПОН

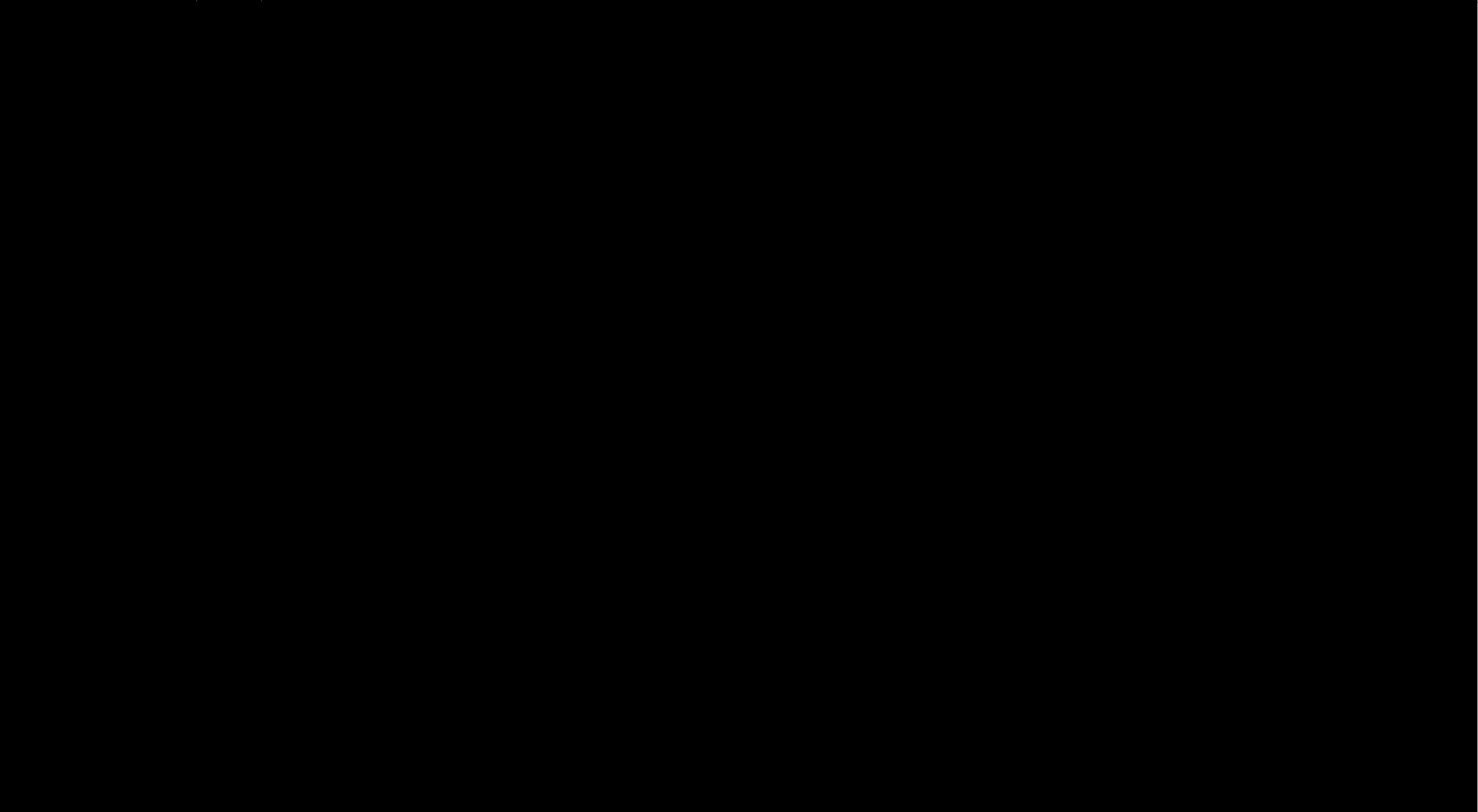
# Флюконазол (дифлюкан, Pfizer)

- Высокая активность в отношении большинства

# Лекарственные формы Дифлюкана

Внутри капсулы	50 мг
	100 мг
	150 мг
	200 мг

Внутривенно капельно раствор	2 мг
	25-250 мг





# Фармакокинетический профиль

# Фармакокинетический профиль

# Эффективность Дифлюкана при кандидозном сепсисе

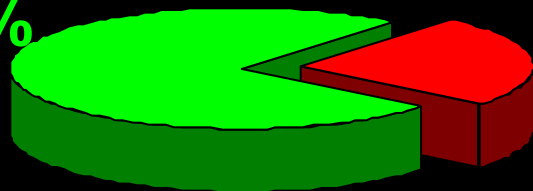
Микологическая

N=1

6

Излечение

75%



Без эффекта

25%

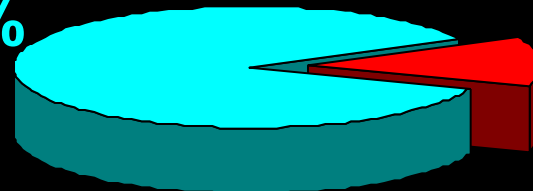
Клиническая

N=1

5

Излечение

87%



Без эффекта

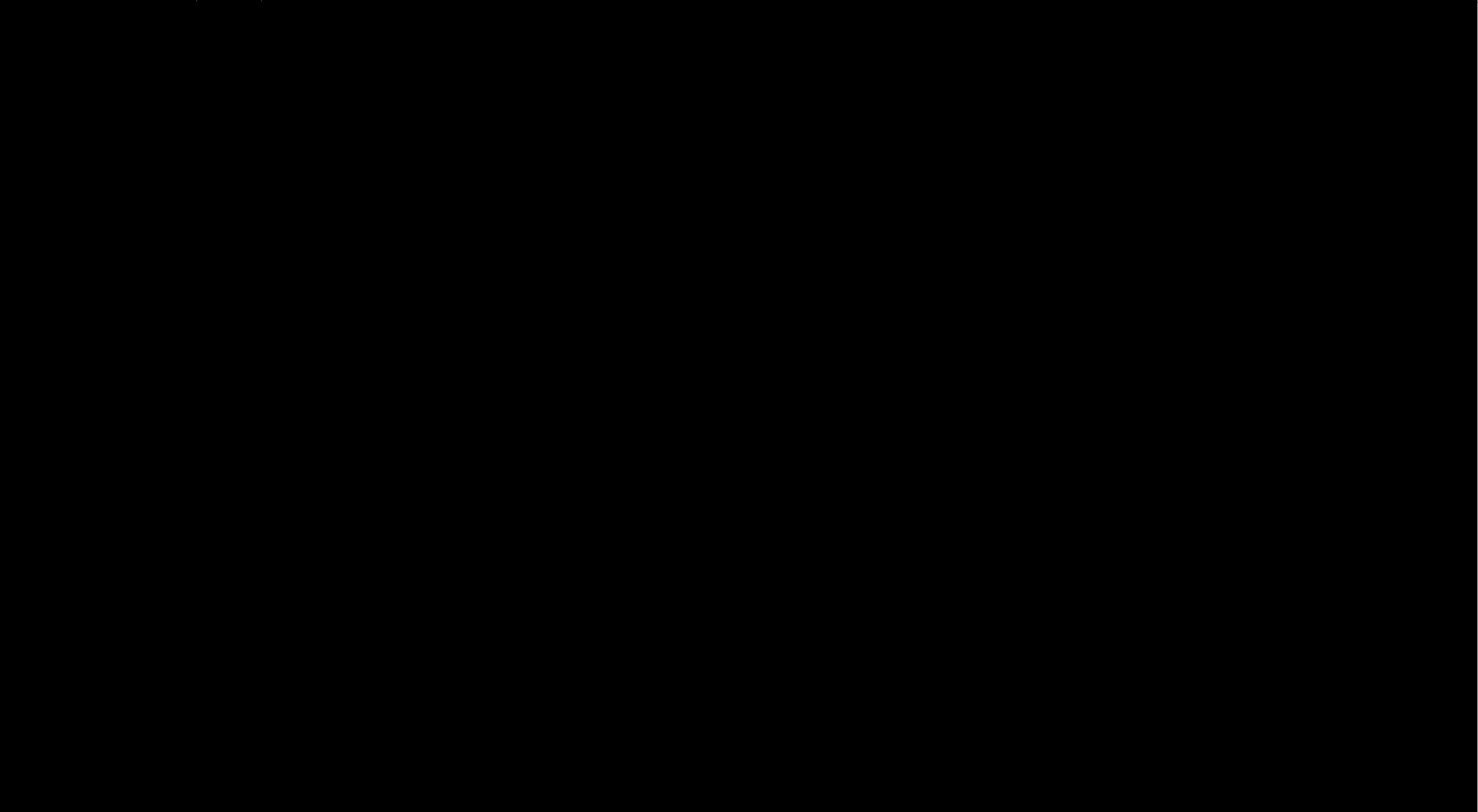
13%

# Амфотерицин В

# **Инвазивный кандидоз у хирургических больных**

# **Профилактика инвазивного кандидоза у хирургических больных**

# **Профилактика инвазивного кандидоза**





# **Режими селективной деконтаминации желудочно- кишечного тракта**

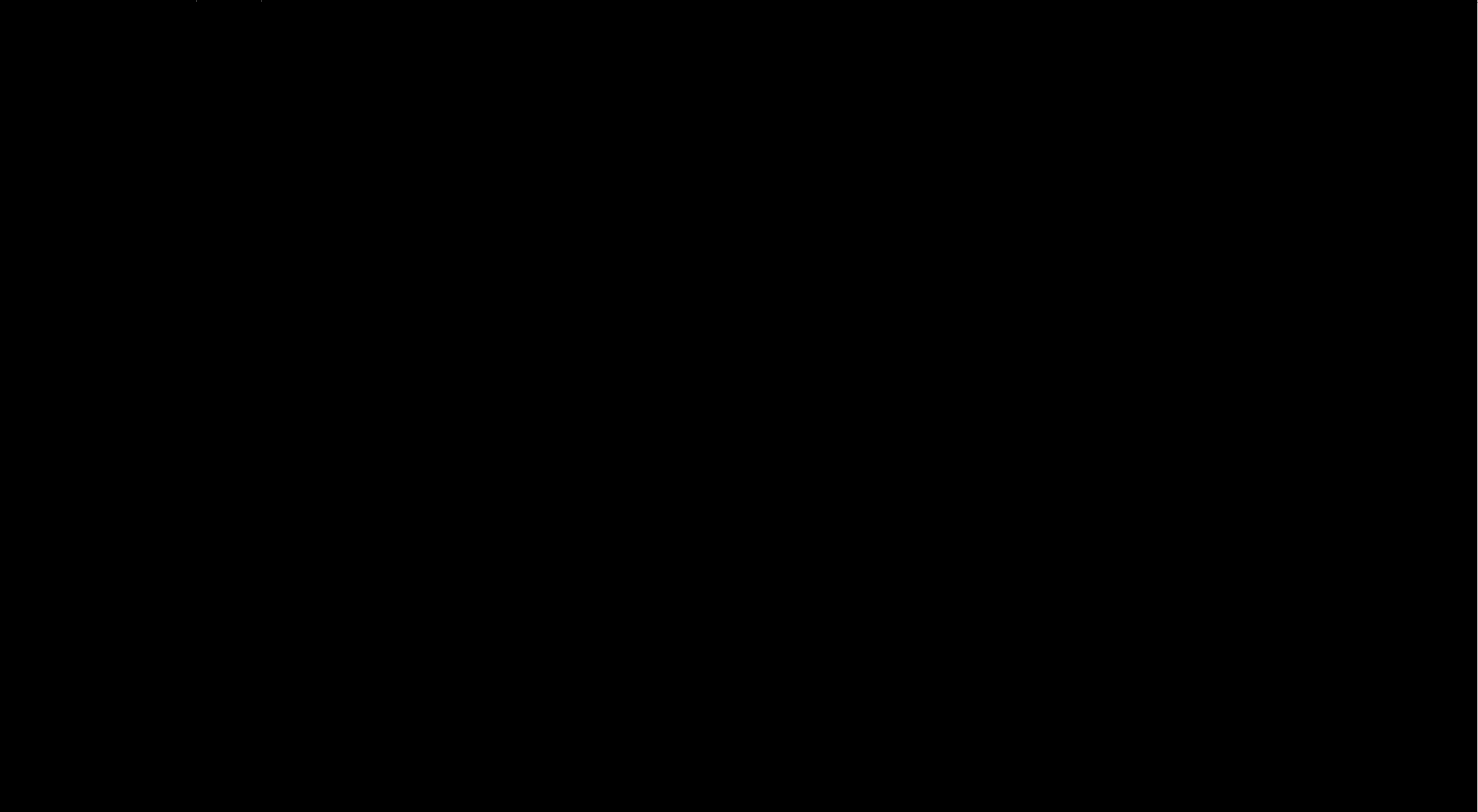
# **Показания к профилактическому (упреждающему) назначению антимикотических средств (флуконазол)**

**“Всякий, кто пьет это средство,**

**выздоровливает — исключая тех**

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

И. ВСТ



*Возрастание Актуальности Инвазивных  
Грибковых Инфекций:*  
**Аспергиллез**

*Возрастание Актуальности Инвазивных  
Грибковых Инфекций:*

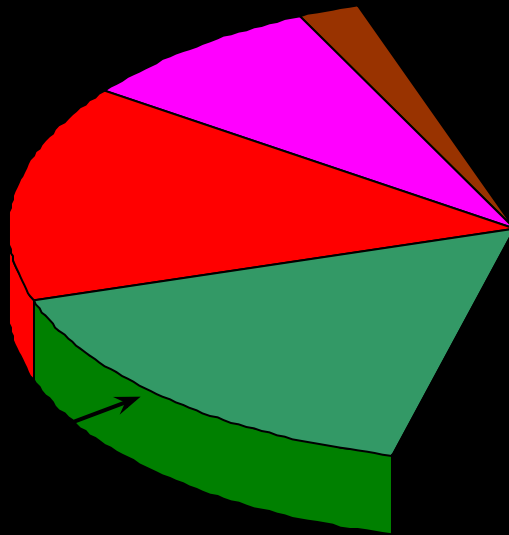
# **Кандидоз**

---

---

*Инвазивный кандидоз*

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

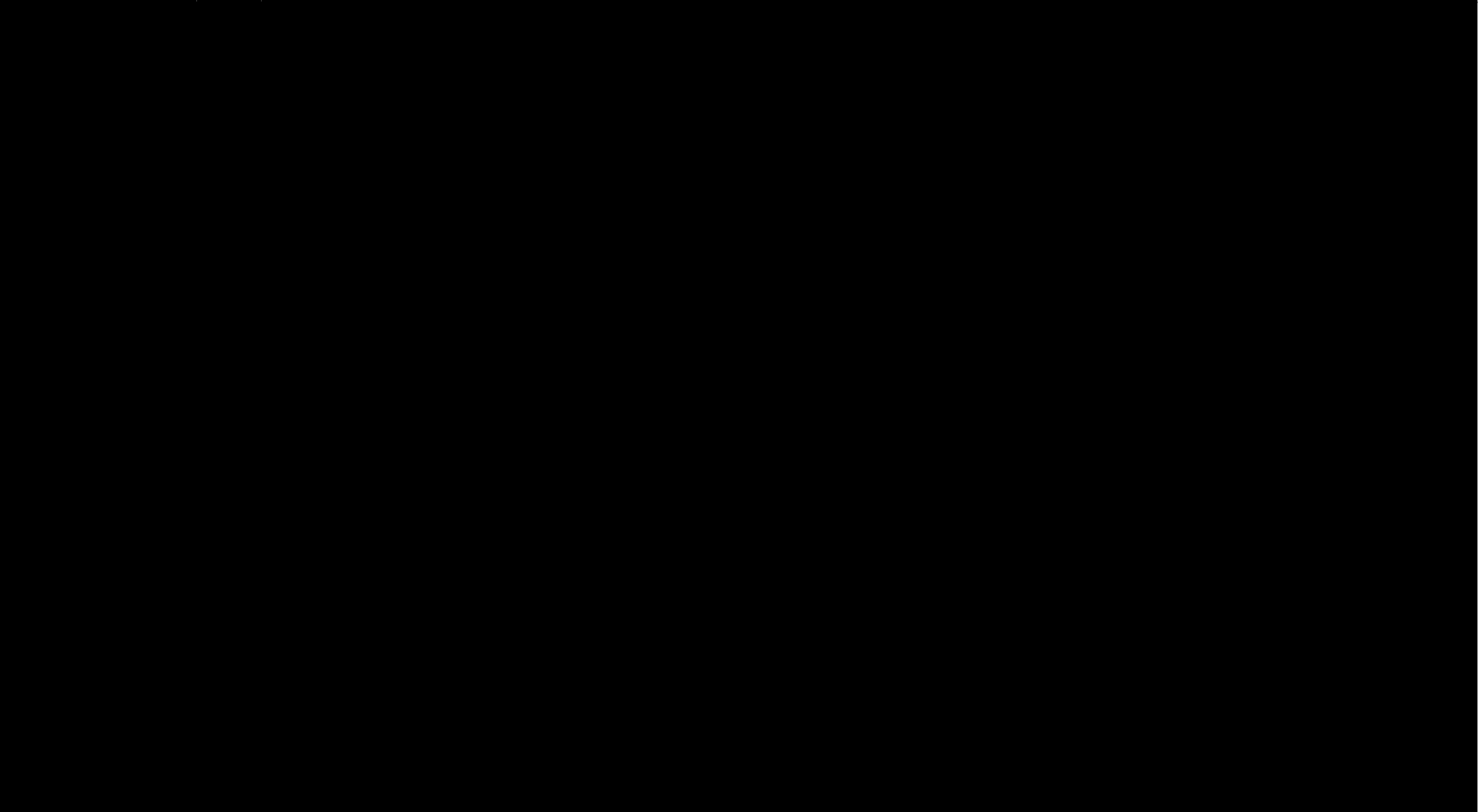


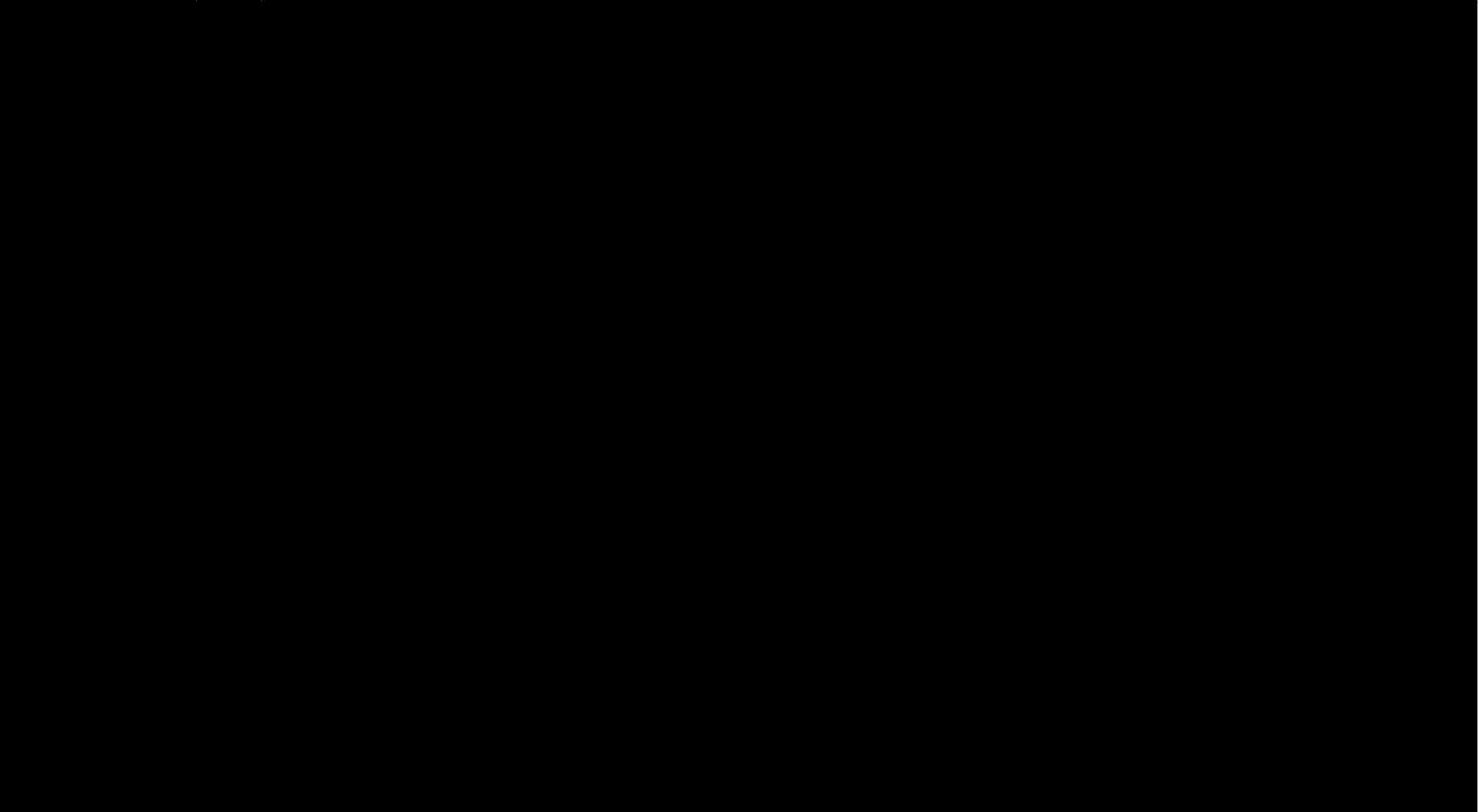


*Инвазивные Грибковые Инфекции:*

# **Пациенты Высокого Риска**

Потенциальные Факторы Риска :





*Механизм Действия:*

# **Амфотерицин В**

*Механизм Действия:*

**Азолы**

*Новый Механизм Действия:*

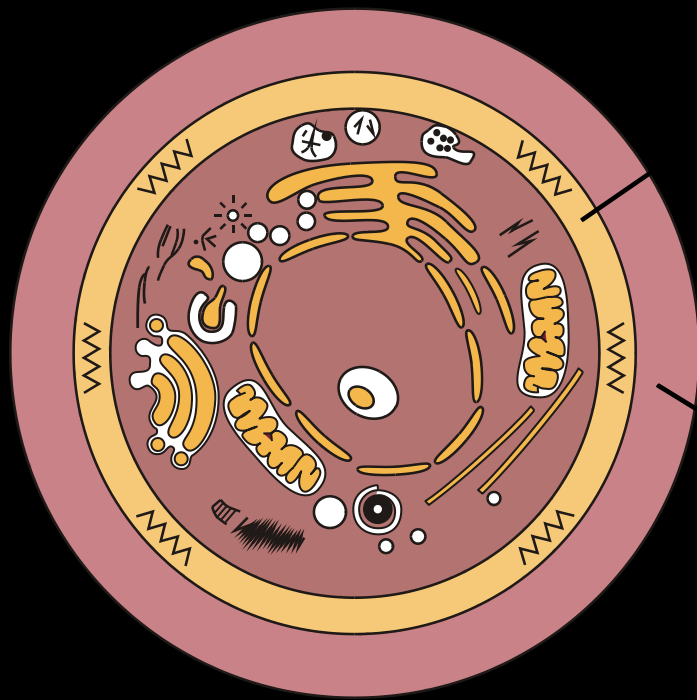
**Каспофунгин**

*Новый Механизм Действия:*

**Каспофунгин**

# Мишени Воздействия Некоторых Антимикотиков

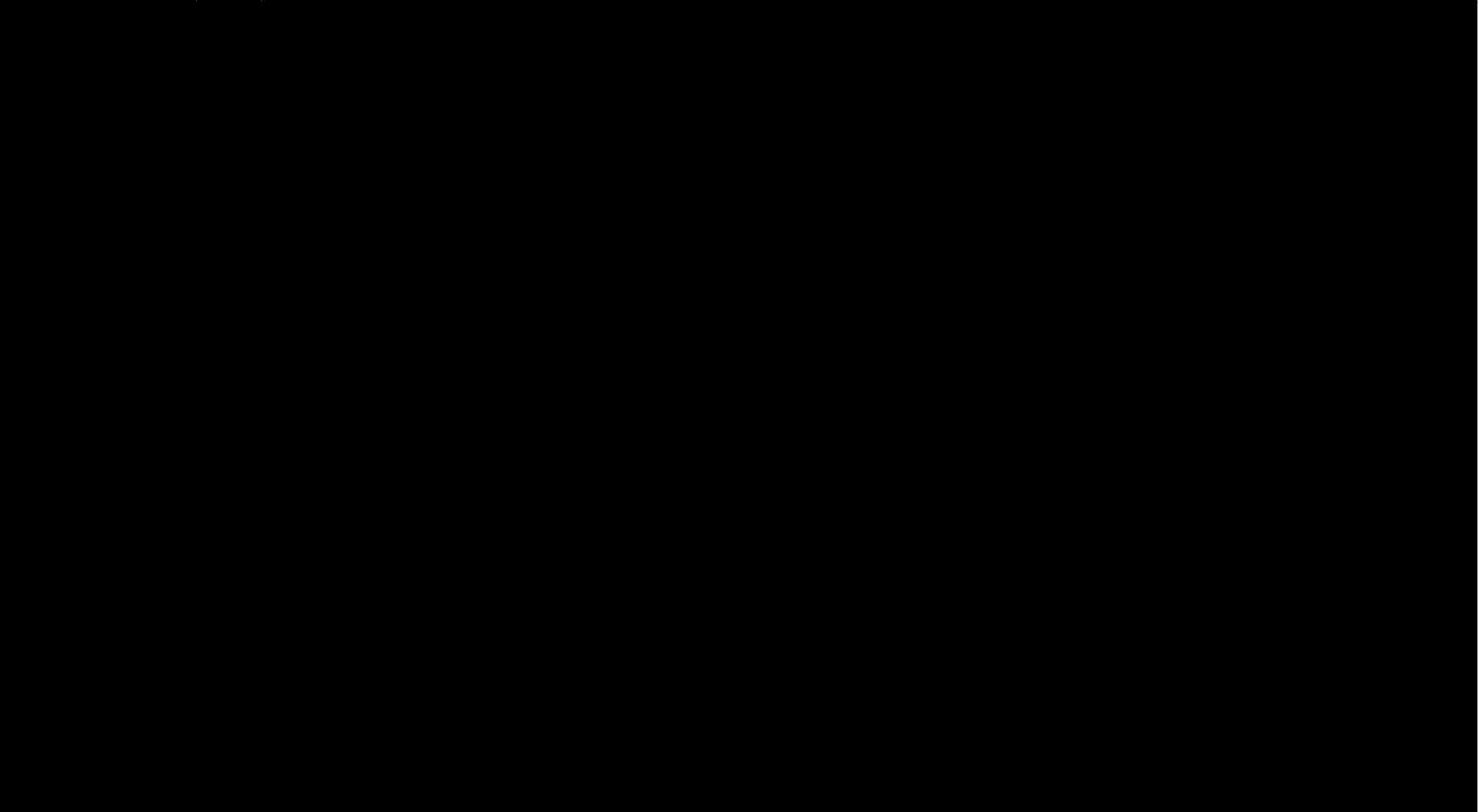
Клеточная





# **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 lusitana*