Проблема глобального масштаба: антибиотикорезистентность

Резистентность к антибиотикам

- Проблема глобального масштаба
- Приводит к повышению показателей заболеваемости, смертности и увеличению расходов на госпитализацию
- Наблюдается в как в больницах, так и вне стационаров
- Возникает в результате действия различных факторов, например, неправильного использования антибиотиков

Адаптировано из Infectious Diseases Society of American (IDSA). Available at http://www.idsociety.org/pa/IDSA_Paper4_final_web.pdf. Accessed July 2005; Cosgrove SE et al *Arch Intern Med* 2002;162:185–190; Ben-David D, Rubenstein E *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:151–156; Cropdner R et al *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:163–167.

Резистентность штаммов Escherichia coli к цефалоспоринам III поколения 2008 г

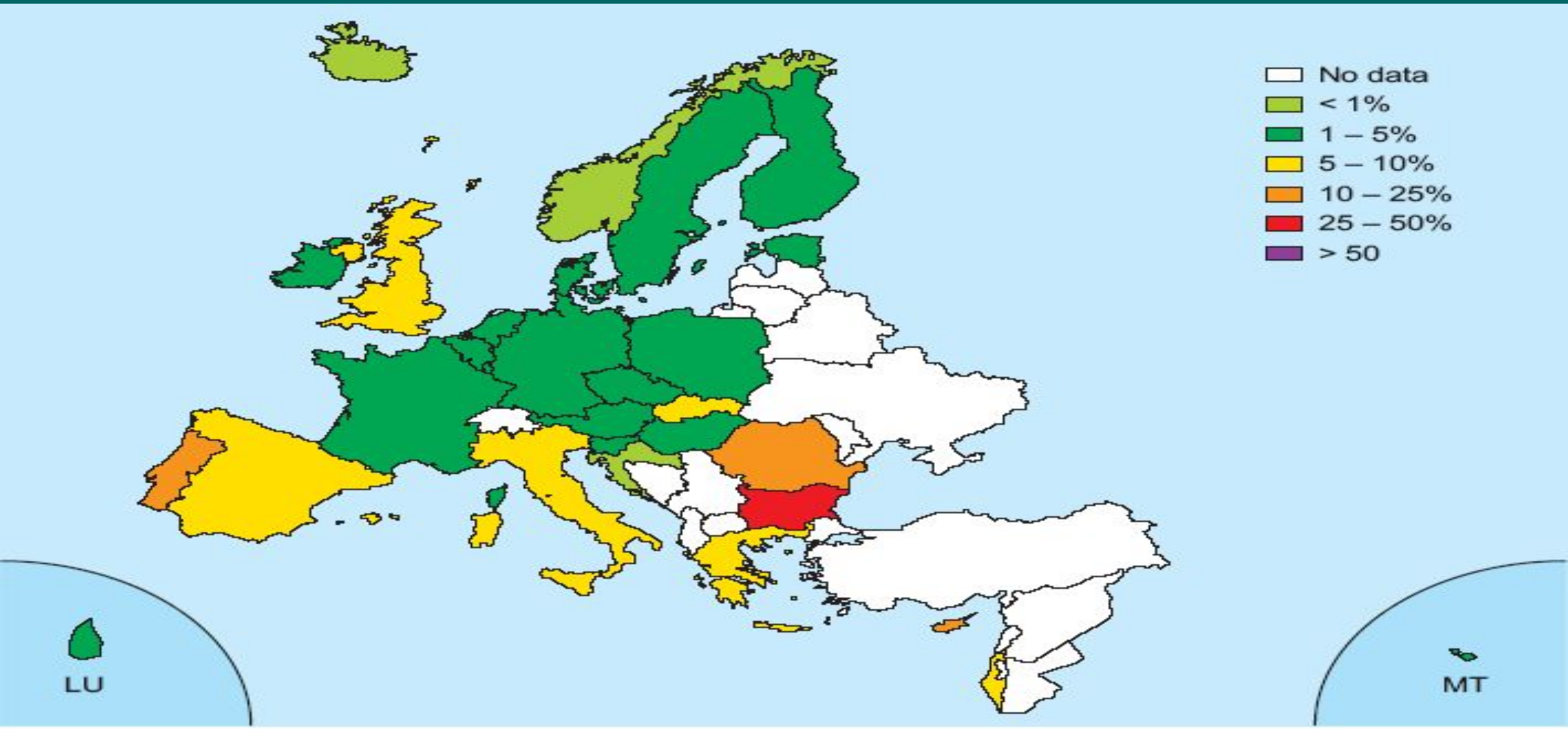


Figure 4.14. *Escherichia coli*: proportion of invasive isolates with resistance to third generation cephalosporins in 2005.

EARSS(The European Antimicrobial Resistance Surveillance System)– Report 2005

Дизайн исследования: Ежегодный отчет по чувствительности 7 изолятов:*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa,* из более чем 900 лабораторий отсортированных из 1400 стационаров из 32 стран, представляет информацию по чувствительности поти 400,000 инвазивных изолятов.

Инвазивные изоляты Pseudomonas aeruginosa резистентные к цефтазидиму 2008 г

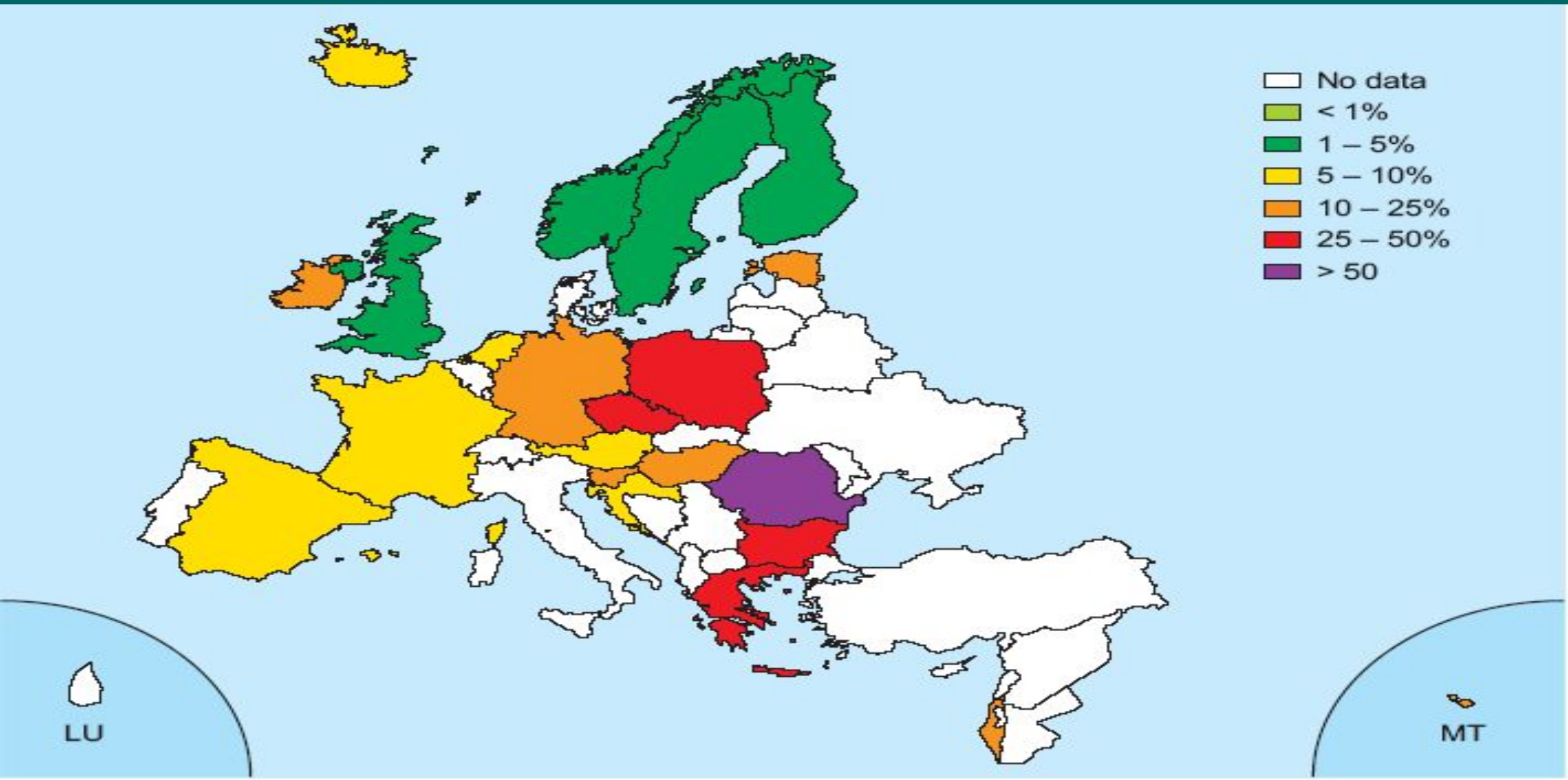
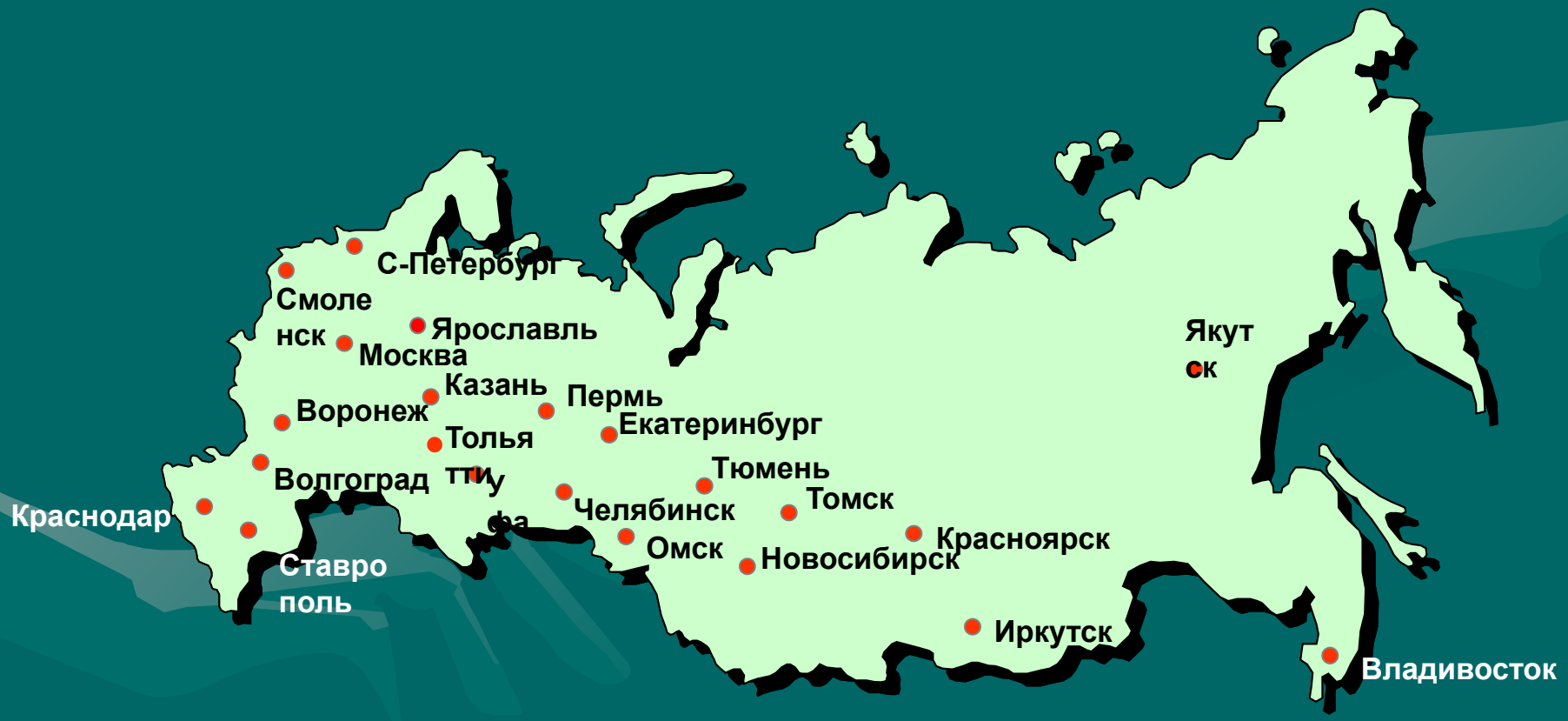


Figure 4.27. *Pseudomonas aeruginosa*: proportion of invasive isolates resistant to ceftazidime in 2005.

EARSS – Report 2005

РЕЗОРТ (многоцентровое исследование РЕЗистентности к антибиотикам бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в Отделениях Реанимации и интенсивной Терапии)



- Дизайн исследования РЕЗОРТ:Проведено *in vitro* исследование чувствительности штаммов *Acinetobacter baumannii и Pseudomonas aeruginosa,* выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ) 31 лечебно профилактического учреждения России (в рамках проекта «РЕЗОРТ»), к следующим антибиотикам: пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, цефепиму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, имипенему, меропенему, ципрофлоксацину, левофлоксацину, гентамицину, амикацину и полимиксину В (для *P. aeruginosa*).
- Г.К. Решедько, Е.Л. Рябкова, А.Н. Фаращук, Л.С. Страчунский , исследовательская группа РОСНЕТ*НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия*

Резистентность штаммов P. aeruginosa (N=1053) изолированных в ОРИТ в РФ

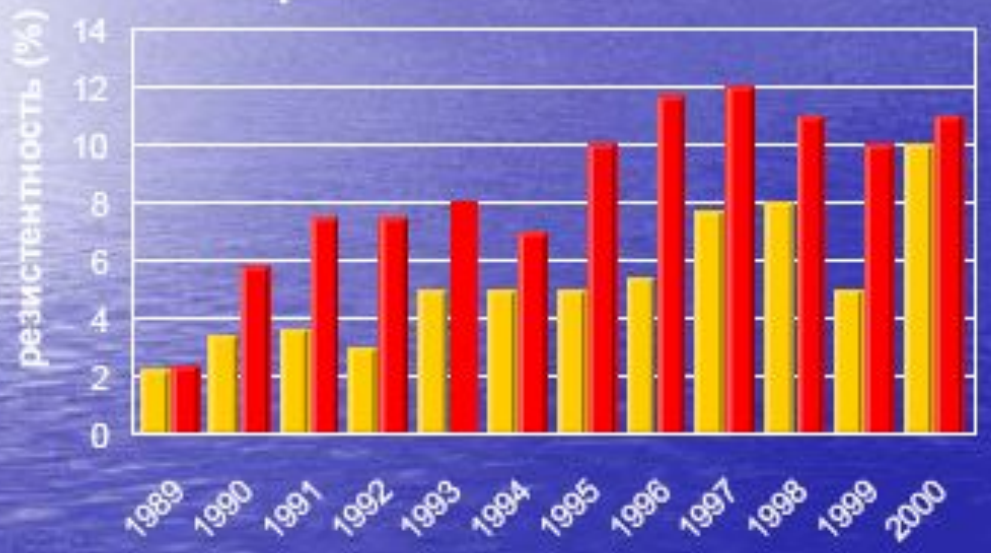
•Умеренно-резистентные + резистентные штаммы

•Дизайн исследования РЕЗОРТ:Проведено *in vitro* исследование чувствительности штаммов *Acinetobacter baumannii и Pseudomonas aeruginosa,* выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ) 31 лечебно профилактического учреждения России (в рамках проекта «РЕЗОРТ»), к следующим антибиотикам: пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, цефепиму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, имипенему, меропенему, ципрофлоксацину, левофлоксацину, гентамицину, амикацину и полимиксину В (для *P. aeruginosa*).

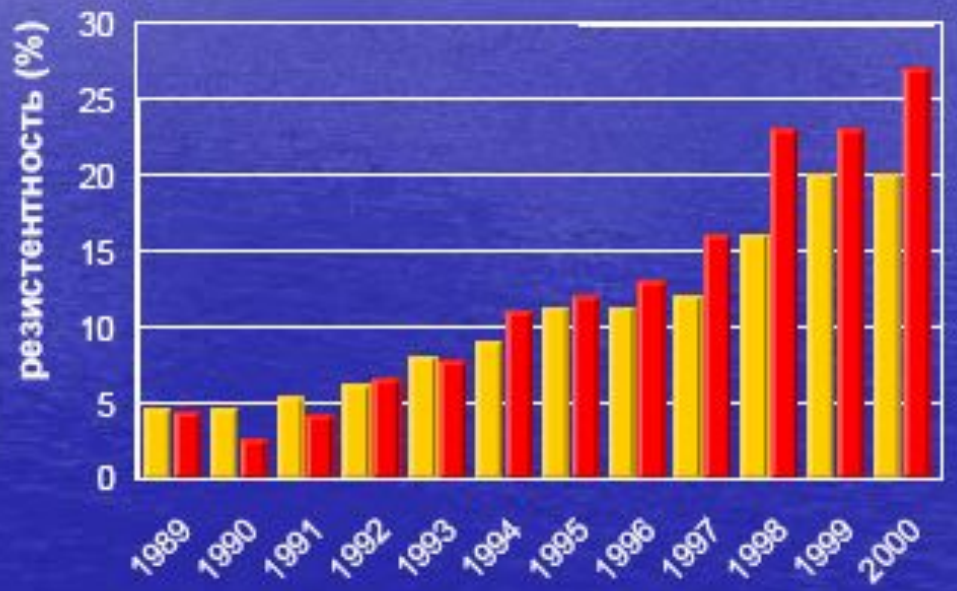
РЕЗОРТ 2002-04 гг.

Повышение резистентности к антимикробным препаратам приводит к возникновению внутрибольничных инфекций

Штаммы *Klebsiella pneumoniae*, резистентные к цефалоспоринам третьего поколения



Штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, резистентные к фторхинолонам



- Пациенты не госпитализированные в отделение интенсивной терапии
- Пациенты отделения интенсивной терапии

Источник: Национальная система по контролю внутрибольничных инфекций США (NNIS)
Адаптировано из Центров по контролю и профилактики заболеваний (CDC). Представлено на http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/ha/HASlideSet.ppm. Доступ: август 2005г.

Антибактериальные препараты

- Карбапенемы – беталактамные антибиотики широчайшего спектра действия
- Применение – тяжелые / средней тяжести жизнеугрожающие инфекции
- Место применения – ОРИТ, хирургия и пр.

Представители:

ТИЕНАМ, ИНВАНЗ, меропенем, дорипенем

Классификация карбапенемов

ГРУППА 1 Карбапенемы (инфекции при поступлении в стационар – ограниченная активность против неферментирующих грамотрицательных палочек)	ГРУППА 2 Карбапенемы (Внутрибольничные инфекции– активность против *Pseudomonas* и *Acinetobacter*)	ГРУППА 3 Карбапенемы (активность против MRSA)
Эртапенем	**Имипенем** **Меропенем** **Дорипенем**	**CS-023 (исследуется)**

MRSA=*S. aureus*, резистентный к метициллину

Адаптировано из Shah PM, Isaacs RD J Antimicrob Chemother 2003;52:538–542; Thomson KS, Smith Moland E J Antimicrob Chemother 2004;54:557–562; Mouton JW et al Clin Pharmacokinet 2000;39:185–201.

Антибактериальные препараты MSD

Инванз (эртапенем)

Карбапенем группы I для лечения пациентов, требующих госпитализации с тяжелыми инфекциями

Тиенам (имипенем/циластатин)

карбапенем группы II для лечения тяжелых госпитальных инфекций

Правильное использование антибиотиков имеет особое значение на фоне повышения резистентности грамотрицательных микроорганизмов

- ✔ Целесообразная антибиотикотерапия и профилактика
- ✔ Антибиотики с низким потенциалом в отношении дальнейшей селекции антибиотикорезистентности
- ✔ Антибиотики, не обладающие активностью в отношении *P. aeruginosa*, за исключением случаев, когда это необходимо
- ✔ Применение антибиотиков в течение как можно более короткого периода времени

Адаптировано из Livermore DM *Clin Microbiol Infect* 2004;10(suppl 4):1–9; CDC. Available at http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/ha/HASlideSet.ppm. Accessed August 2005.

Эртапенем:

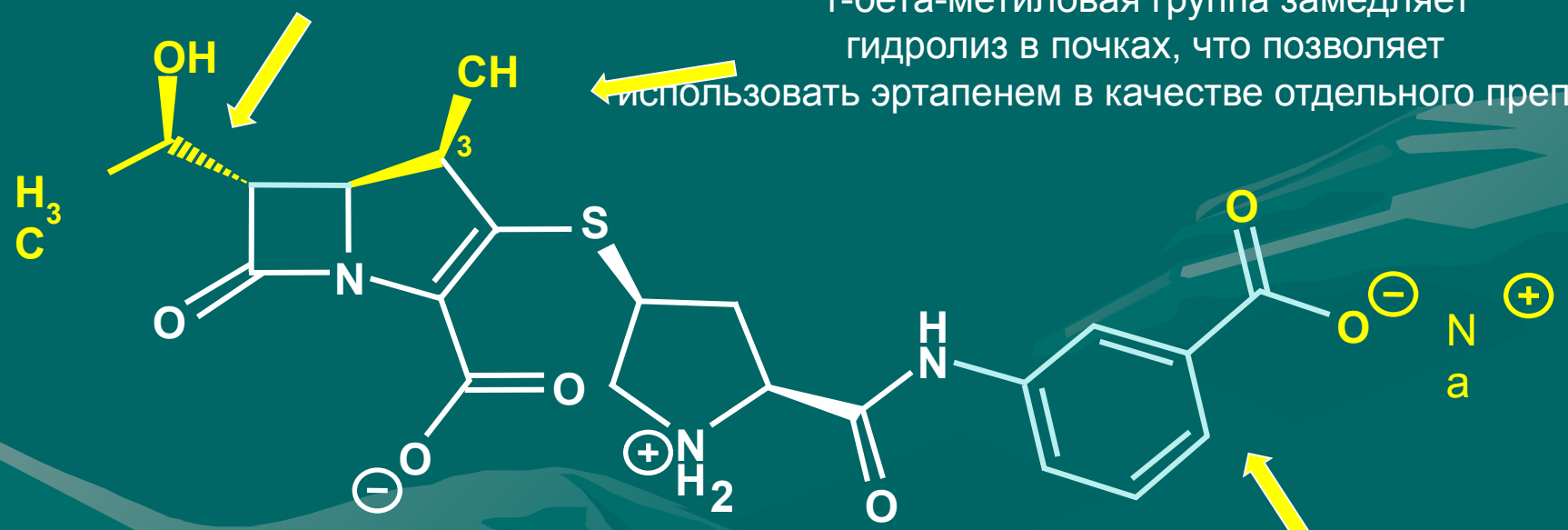
Карбапенем из Группы 1

Возможное решение проблемы множественной лекарственной устойчивости

Эртапенем: карбапенем из Группы 1

Специфичная для карбапенемов *транс*-гидроксиэтиловая группа способствует устойчивость к действию **бета**-лактамаз

1-бета-метиловая группа замедляет гидролиз в почках, что позволяет использовать эртапенем в качестве отдельного препарата



Бензоат изменяет общую заряд молекулы, увеличивая липофильность и связывание с белками; больший показатель $t_{1/2}$ позволяет принимать препарат один раз в сутки

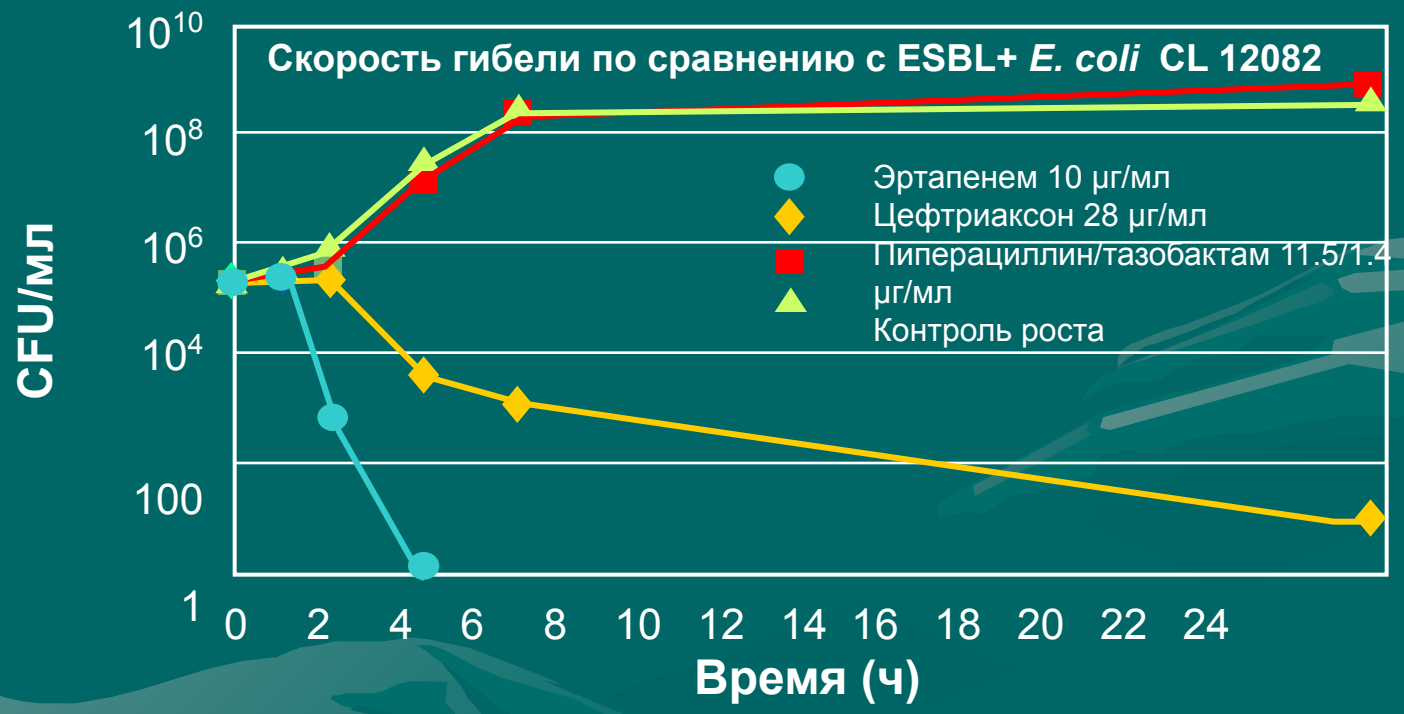
Адаптировано из Hammond ML *J Antimicrob Chemother* 2004;53(suppl S2):ii7–ii9.

Эртапенем: антимикробный спектр *in vitro*

	Количество штаммов	МИК$_{90}$ (мкг/мл)
Аэробы, грамположительные		
*S. aureus**	883	**0.25**
Streptococcus agalactiae	306	**0.06**
*Streptococcus pneumoniae***	1096	**1**
Streptococcus pyogenes	411	**0.016**
Аэробы, грамотрицательные		
Escherichia coli	1596	**0.016**
Haemophilus influenzae	726	**0.06**
K. pneumoniae	904	**0.06**
Moraxella catarrhalis	255	**0.016**
Proteus mirabilis	323	**0.03**
Анаэробы		
Bacteroides fragilis	390	**1**
Clostridium spp	51	**1**
Eubacterium spp	47	**1**
Peptostreptococcus spp	12	**0.5**
Porphyromonas asaccharolytica	57	**0.03**

МИК$_{90}$=минимальная ингибирующая концентрация для 90% изолятов
* Метициллинчувствительные штаммы; ** Штаммы, резистентные и чувствительные к пенициллину

Эртапенем: бактерицидная активность *in vitro* в отношении ESBL-положительных *E. coli*



	Уменьшение CFU/мл (log_{10})	
	6 часов	24 часа
Эртапенем	5.30	5.30
Цефтриаксон	2.10	4.25
Пиперациллин/тазобактам	Рост	Рост

Адаптировано из Dorso K et al. Presented at the American Society for Microbiology, Salt Lake City, UT, USA, May 19–24, 2002 (Poster A-156).

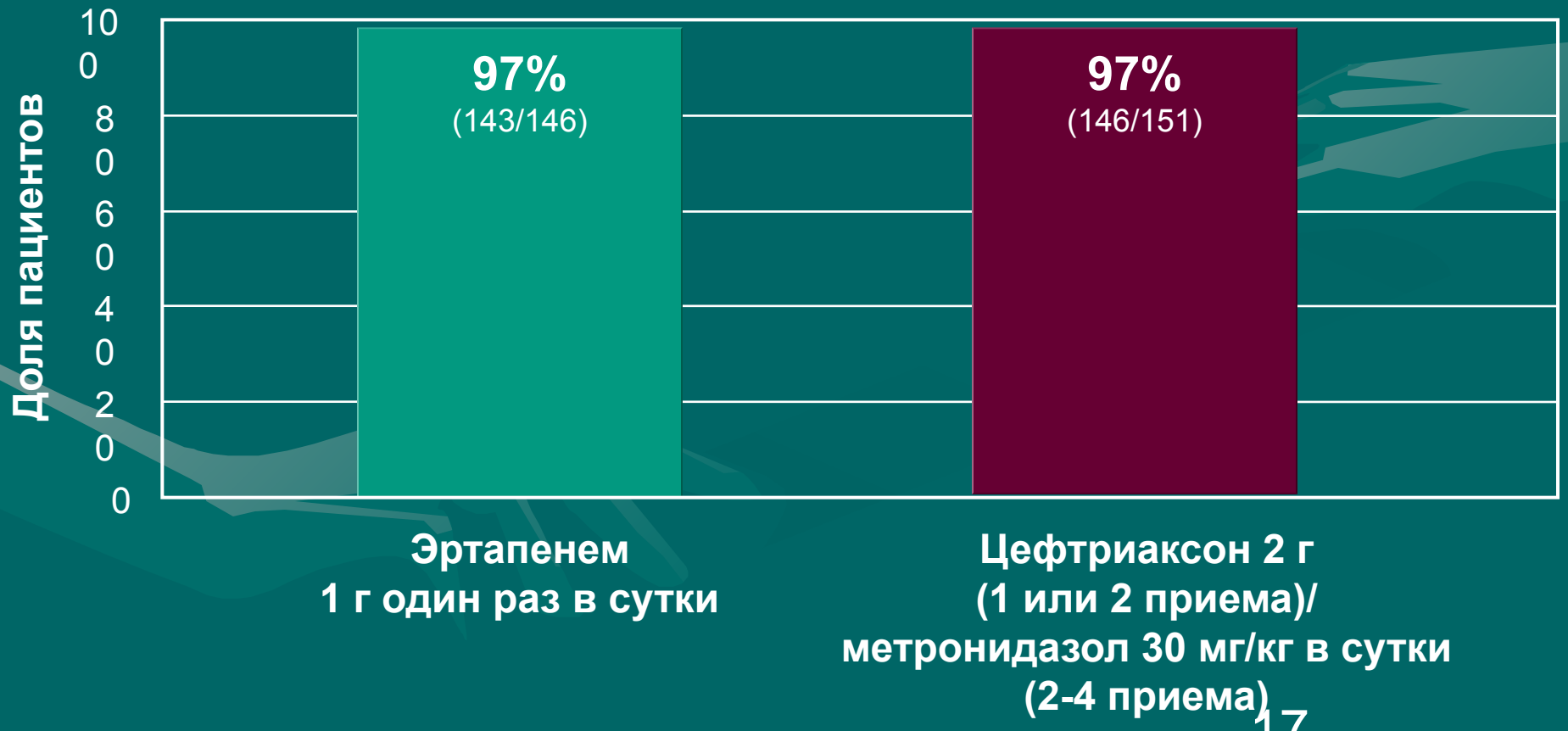
Доказанная эффективность эртапенема в клинических ситуациях

- **Клиническая эффективность**:
  - Интраабдоминальных инфекций
  - Острые инфекции органов малого таза, включая послеродовый эндометрит,септический аборт
  - Внебольничная пневмония
  - Инфекции мочевыделительной системы,включая пиелонефрит
  - Инфекции кожи и подкожной клетчатки, включая "диабетическую стопу"
  - Бактериальная септицемия
- **Доза: 1 г один раз в сутки***

*500 мг в сутки для пациентов с клиренсом креатинина ≤30 мл/мин/1.73 м^2, включая пациентов, находящихся на гемодиализе

Осложненные интраабдоминальные инфекции: клиническая эффективность по сравнению с цефтриаксоном/метронидазолом в исследовании OASIS II

Первичная конечная точка: доля пациентов доступных для проведения микробиологического анализа, с положительными клиническими результатами и улучшением показателей микробиологического исследования при контроле излеченности



Адаптирована из Navarro NS et al *Int J Surg* 2005;3:25–34.

Чувствительность P. aeruginosa к имипенему после введения эртапенема в ГФ медицинского центра штата Огайо

DDD- defined daily doses/1000 patient days overtime.

Adapted from Debra A. Goffa, et al. Poster: Ertapenem's Effect on *Pseudomonas aeruginosa* and other Gram-Negative Susceptibility to Imipenem presented at the 47th Annual Meeting of the ICAAC 2007

Руководства IDSA 2003 года, по эмпирической терапии осложненных ИАИ

Вид терапии	Средства для лечения инфекций легких и умеренно выраженных	Средства для лечения инфекций тяжелых
Монотерапия		
Комбинации бета-лактама/ ингибитора бета-лактамазы	Ампициллин/сульбактам Тикарциллин/клавуланат	
Карбапенемы	**Эртапенем**	Имипенем/циластатин Меропенем
Комбинированные схемы		
На основе цефалоспоринов	Цефазолин или цефуроксим + метронидазол	Препараты 3/4-го поколения
На основе фторхинолонов	Ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, каждый + метронидазол	Ципрофлоксацин + метронидазол
На основе монобактамов		Азтреонам + метронидазол

IDSA=Американское общество по борьбе с инфекционными заболеваниями; ИАИ=интраабдоминальные инфекции
Адаптировано из Solomkin JS et al *Clin Infect Dis* 2003;37:997–1005.

Руководства SIS 2002 года, по эмпирической терапии осложненных ИАИ

Вид терапии	Класс	Пациенты с низким риском без факторов риска*	Пациенты с высоким риском с факторами риска*
Монотерапия	Бета-лактам/ингибитор бета-лактамазы	Ампициллин/сульбактам Тикарциллин/клавуланат	
	Карбапенемы	**Эртапенем**	Имипенем, меропенем
Комбинированные схемы	На основе цефалоспоринов	Цефазолин или цефуроксим+метронидазол	3/4-го поколения Цефалоспорины+метронидазол
	На основе фторхинолонов		Ципрофлоксацин+метронидазол
	На основе аминогликозидов	Аминогликозид + антианаэроб	Аминогликозид + антианаэроб
	На основе монобактамов	Азтреонам + клиндамицин	Азтреонам + клиндамицин

*Факторы риска повышения послеоперационной смертности или неэффективного лечения
SIS=Общество по борьбе с хирургическими инфекциями
Адаптировано из Mazuski JE et al *Surg Infect* 2002;3:175–233.

Заключение

Эртапенем - эффективный антибиотик, предназначенный для лечения пациентов, госпитализированных с внебольничными умеренной выраженности и тяжелыми инфекциями

- **Широкий спектр антимикробного действия**
- **Отличные показатели клинической эффективности ***
- **Один грамм, одна доза, один раз в сутки в/в или в/м****

в/м=внутримышечно
*Осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции кожи и подкожной клетчатки, внебольничная пневмония, осложненные инфекции мочевыделительной системы, острые инфекции органов малого таза, бактериальная септицемия; **500 мг в сутки для пациентов с клиренсом креатинина ≤30 мл/мин/1.73 м^2, включая пациентов, находящихся на гемодиализе
Адаптировано из Shah PM, Isaacs RD *J Antimicrob Chemother* 2003;52:538–542; Teppler H et al *J Antimicrob Chemother* 2004;53(suppl S2):ii75–ii81; Livermore DM et al *J Antimicrob Chemother* 2005;55:306–311.

Эртапенем карбапенем группы 1
Возможное решение проблемы множественной лекарственной устойчивости

Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с **инструкцией по применению**, предоставленной производителем.

Компания Мерк не рекомендует использовать какой-либо продукт каким-либо иным образом, отличным от описанного в инструкции по применению.

MSD

Авторские права © 2008 Merck & Co.,Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

Все права защищены. 01-09 IVZ-2007-RUCB-14-SS

Инванз®† –зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

ПОСЕТИТЕ НАШ САЙТ В ИНТЕРНЕТЕ: http://www.msd.ru

121059 Москва, площадь европы, 2

Тел.: (495) 941-82-75

Факс: (495) 941-82-76