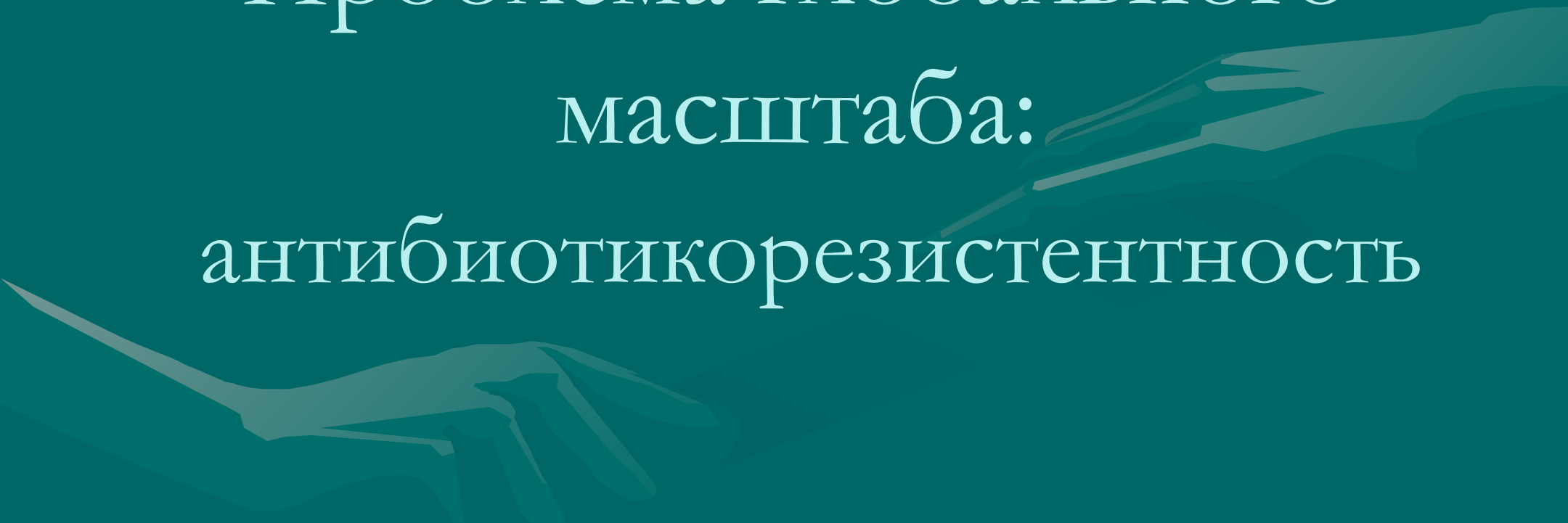


Проблема глобального
масштаба:
антибиотикорезистентность



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

Резистентность штаммов *Escherichia coli* к цефалоспоринам III поколения 2008 г

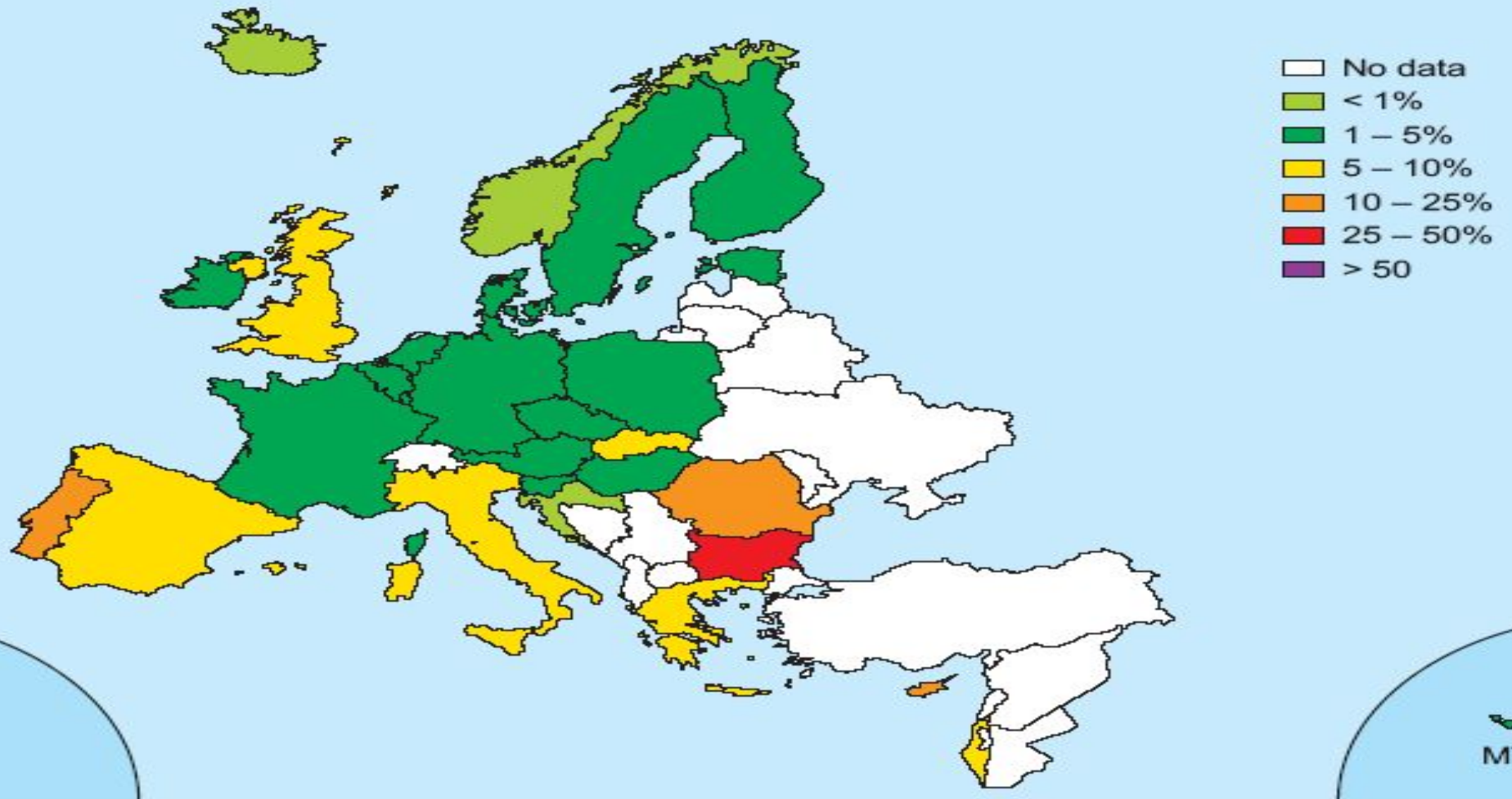


Figure 4.14. *Escherichia coli*: proportion of invasive isolates with resistance to third generation cephalosporins in 2005.

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 почти 400,000 инвазивных изолятов.

Инвазивные изоляты *Pseudomonas aeruginosa* резистентные к цефтазидиму 2008 г

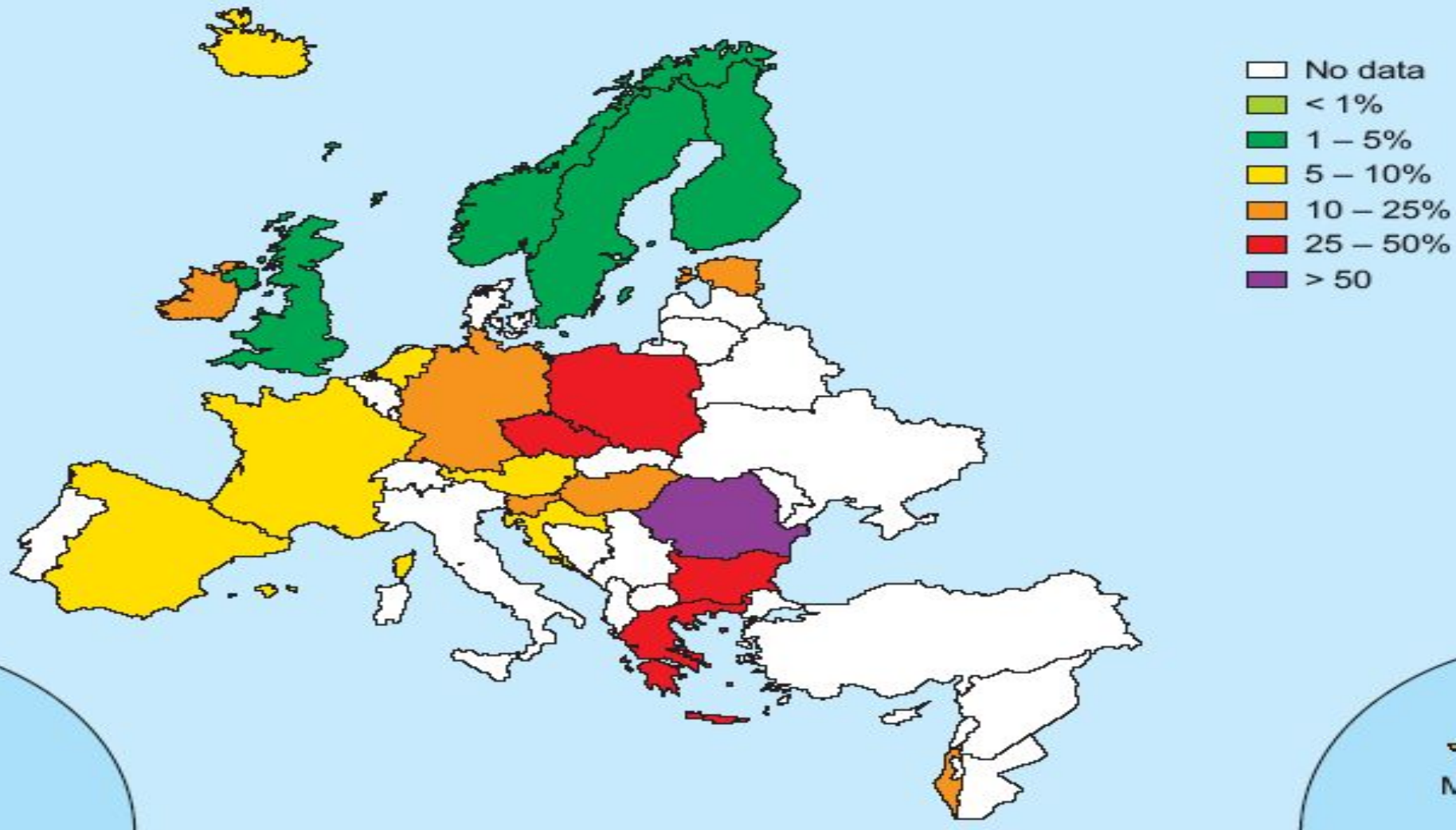
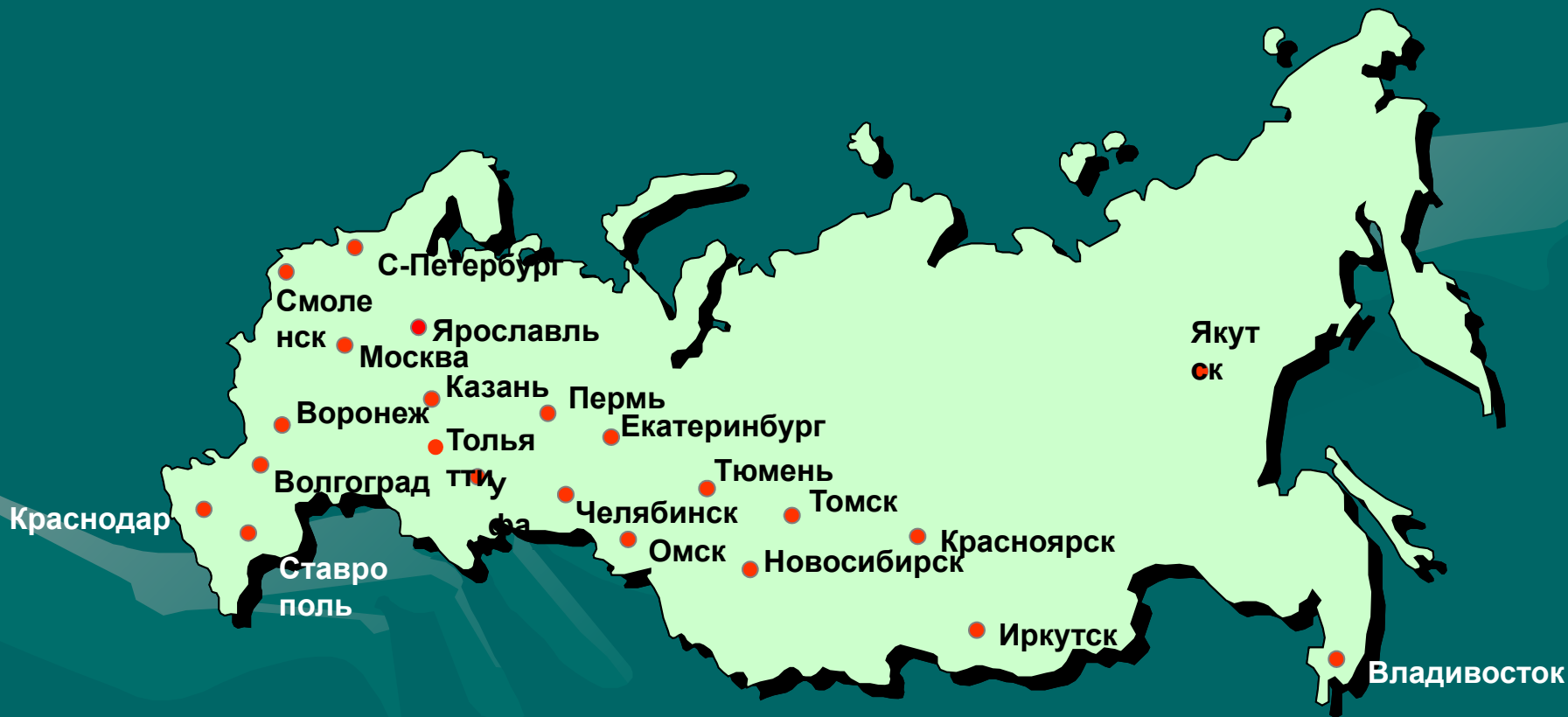


Figure 4.27. *Pseudomonas aeruginosa*: proportion of invasive isolates resistant to ceftazidime in 2005.

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. Ренделько, Е.А. Рябова, А.Н. Фаранчук, А.С. Страчунский, исследовательская группа РОСНЕТ*НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности

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



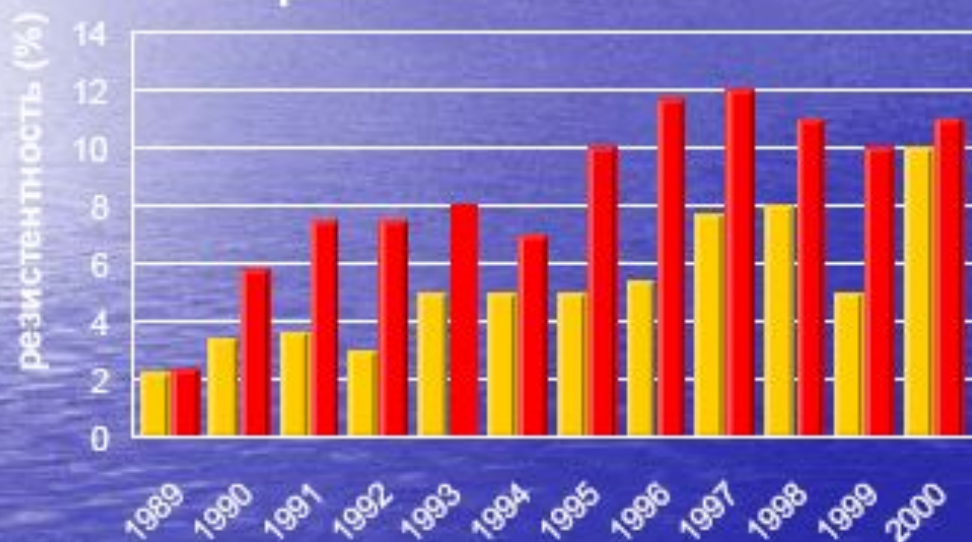
• Умеренно-резистентные + резистентные штаммы

◆ 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, левифлоксацину, гентамицину, амикацину и полимиксину В (для *P. aeruginosa*).

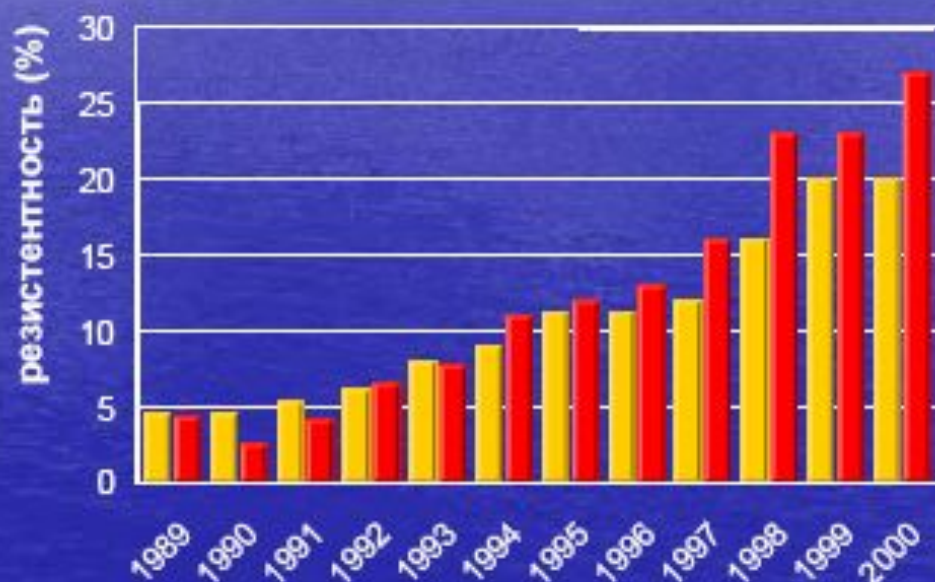
Повышение резистентности к антимикробным препаратам приводит к возникновению

внутрибольничных инфекций

Штаммы *Klebsiella pneumoniae*,
резистентные к цефалоспорином
третьего поколения



Штаммы *Pseudomonas aeruginosa*,
резистентные к фторхинолонам



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

Антибактериальные препараты

- Карбапенемы – беталактамы антибиотиков 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)

Эртапенем

ГРУППА 2

Карбапенемы

(Внутрибольничные инфекции – активность против *Pseudomonas* и *Acinetobacter*)

Имипенем
Меропенем
Дорипенем

ГРУППА 3

Карбапенемы

(активность против MRSA)

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

Эртапенем:

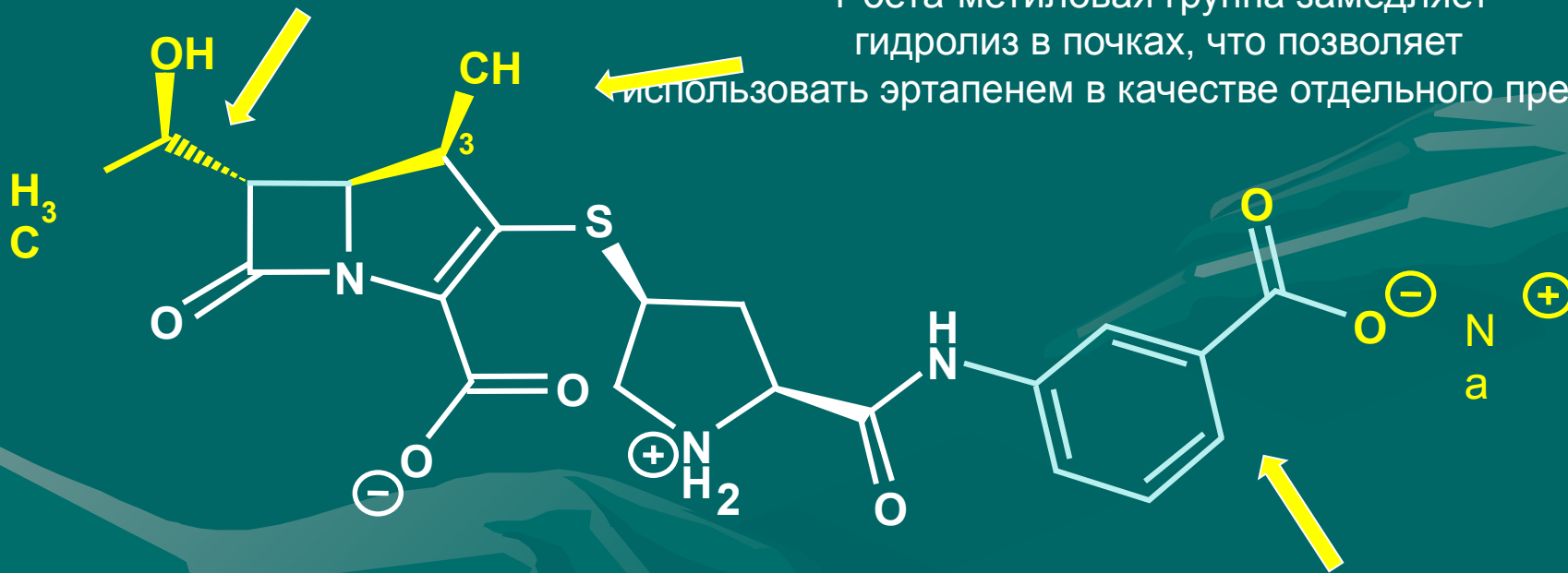
Карбапенем из Группы 1

Возможное решение проблемы
множественной лекарственной
устойчивости

Эртапенем: карбапенем из Группы 1

Специфичная для карбапенемов *транс*-гидроксиэтиловая группа способствует устойчивости 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; большой показатель $t_{1/2}$ позволяет принимать препарат один раз в сутки

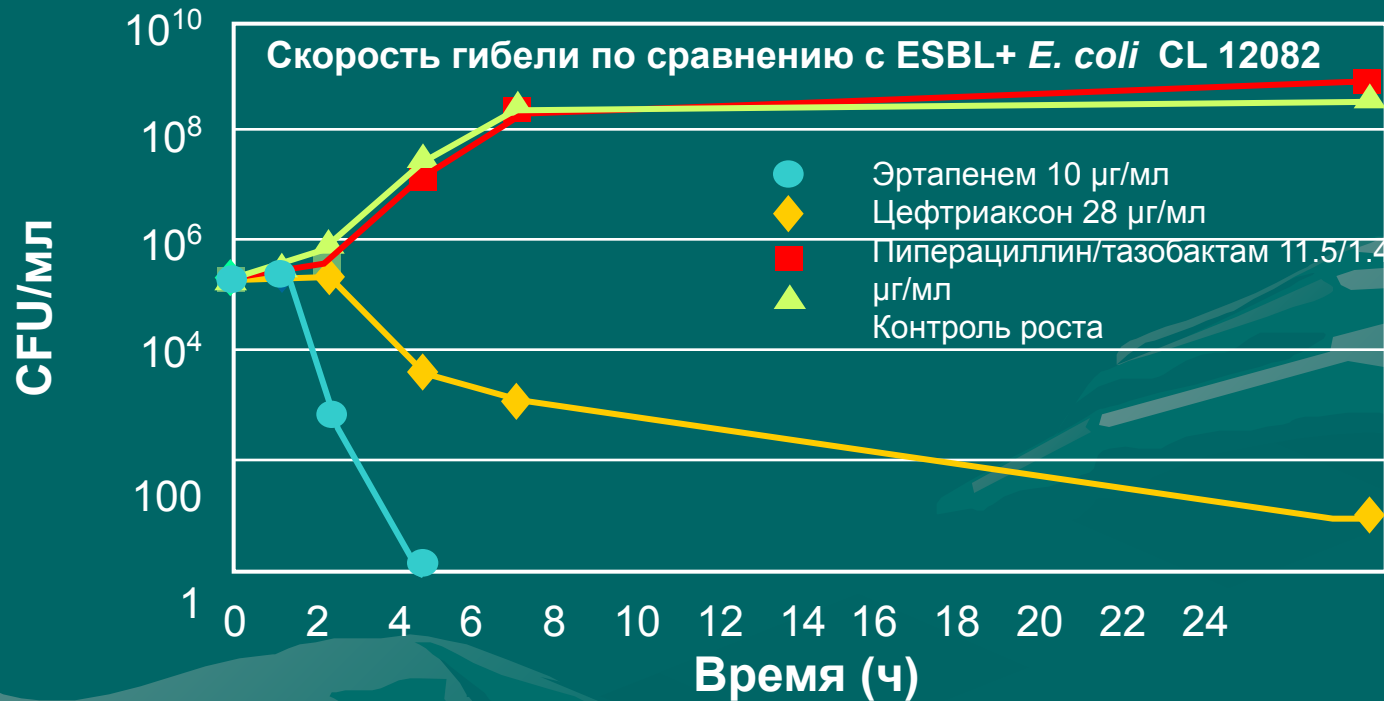
Эртапенем: антимикробный спектр *in vitro*

	Количество штаммов	МИК ₉₀ (мкг/мл)
Аэробы, грамположительные		
<i>S. aureus</i> *	883	0.25
<i>Streptococcus agalactiae</i>	306	0.06
<i>Streptococcus pneumoniae</i> **	1096	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	411	0.016
Аэробы, грамотрицательные		
<i>Escherichia coli</i>	1596	0.016
<i>Haemophilus influenzae</i>	726	0.06
<i>K. pneumoniae</i>	904	0.06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	255	0.016
<i>Protens mirabilis</i>	323	0.03
Анаэробы		
<i>Bacteroides fragilis</i>	390	1
<i>Clostridium</i> spp	51	1
<i>Eubacterium</i> spp	47	1
<i>Peptostreptococcus</i> spp	12	0.5
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	57	0.03
<i>Porphyromonas</i> spp	11	0.05

МИК₉₀ = 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*



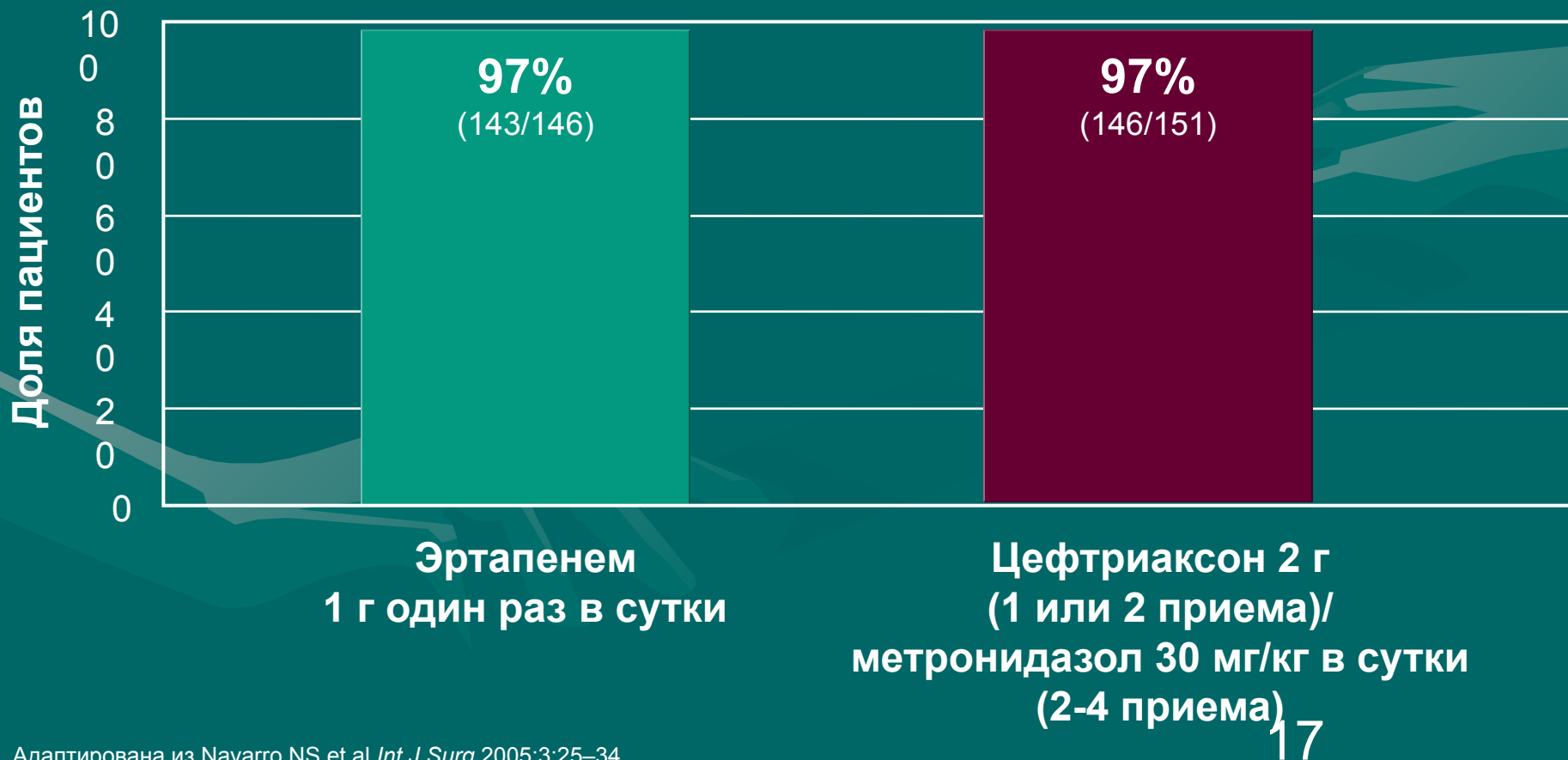
	Уменьшение CFU/мл (\log_{10})	
	6 часов	24 часа
Эртапенем	5.30	5.30
Цефтриаксон	2.10	4.25
Пиперациллин/тазобактам	Рост	Рост

Доказанная эффективность эртапенема в клинических ситуациях

- Клиническая эффективность:
 - Интраабдоминальных инфекций
 - Острые инфекции органов малого таза, включая послеродовой 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*

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



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

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-лактамы/ингибитор бета-лактамазы	Ампициллин/сульбактам Тикарциллин/клавуланат	
	Карбапенемы	Эртапенем	Импипенем, 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 м², 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.



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