

# Перспективы и ограничения применения новых антимикробных препаратов в клинике в рамках программы СКАТ

**Сергей Сидоренко**

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней

Кафедра медицинской микробиологии СЗГМУ

Санкт-Петербург



THE PEW CHARITABLE TRUSTS

<http://www.pewtrusts.org/en/multimedia/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development>

Data Visualization  
**Antibiotics Currently in Global Clinical Development**  
February 17, 2014  
[Antibiotic Resistance Project](#)

*Note: This data visualization was updated in September 2018.*

На различных стадиях клинического изучения находятся 38 препаратов из них

- 15 на фазе I
- 12 на фазе II
- 11 на фазе III

В среднем до клиники доходит 1 из 5 препаратов вошедших на фазу I

# Зарегистрированы FDA или в процессе регистрации

## Зарегистрированы

- Меропенем/ваборбактам – август 2017
- Плазомицин – июнь 2018

## В процессе регистрации

- Иклаприм
- Lascifloxacin (KRP-AM1977)
- Омадациклин
- Эравациклин

# Новые антибиотики в РФ

Телаванцин

- Июнь 2015

Тедизолид

- Июль 2016

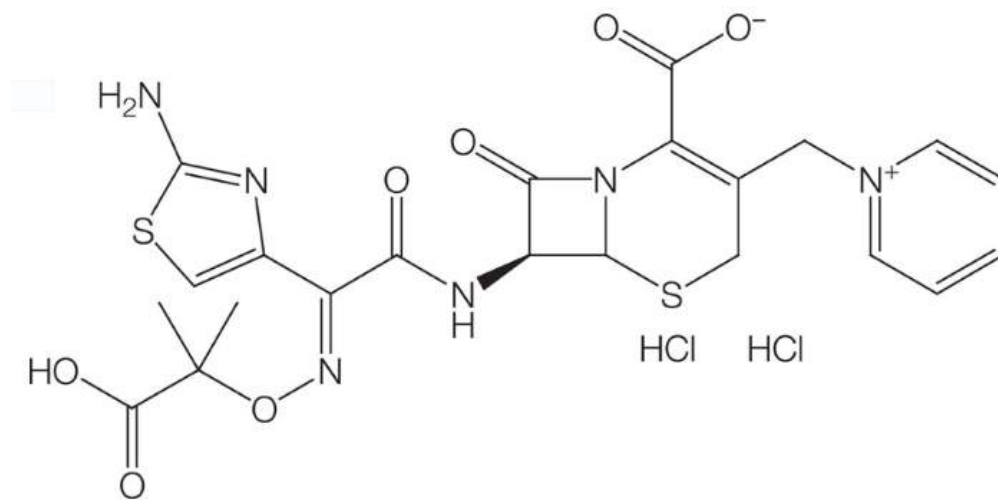
Цефтазидим/авибактам

- Май 2017

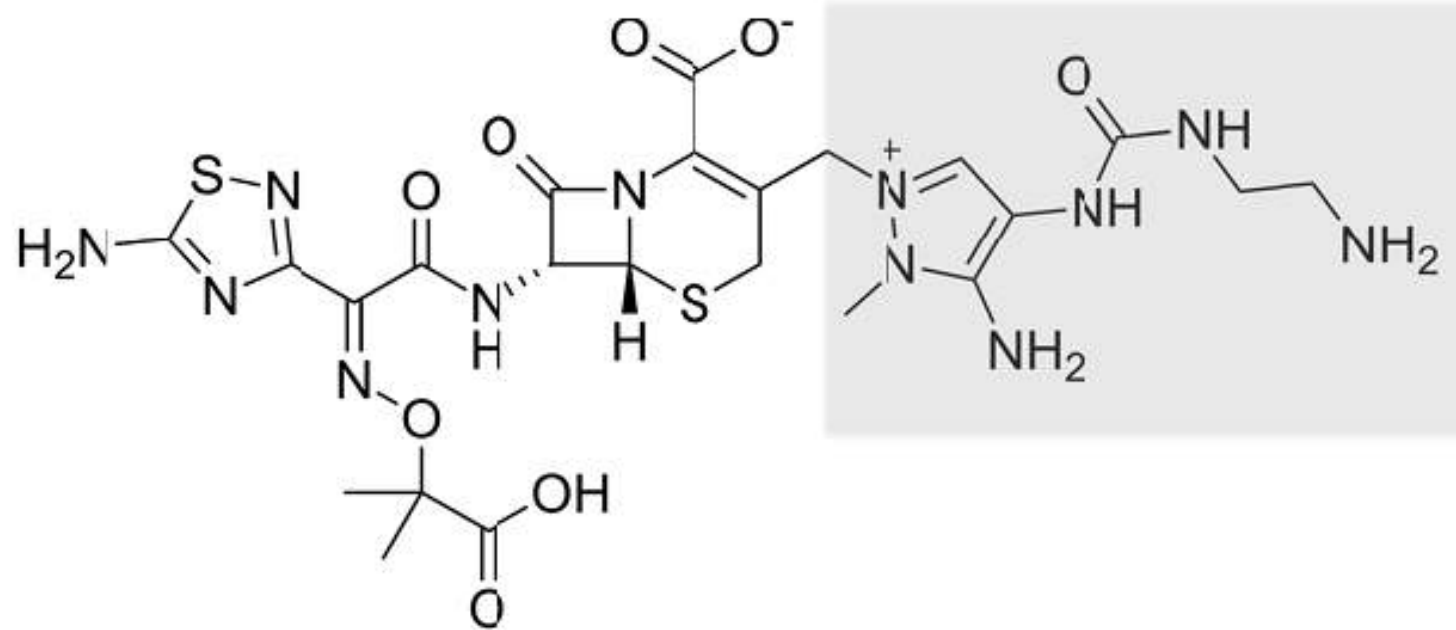
Цефтолозан/тазобактам

- Сентябрь 2018

Цефтазидим



Цефтолозан



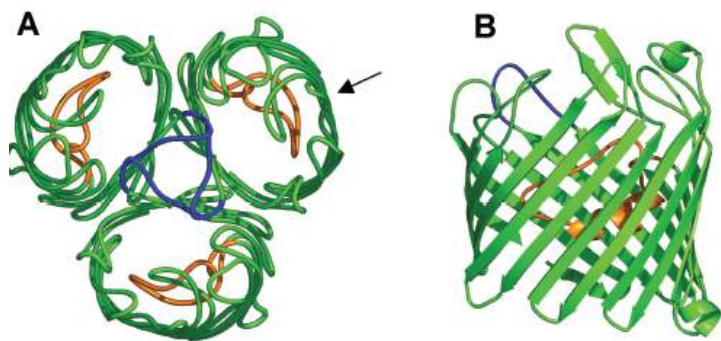
## Факторы, определяющие природную активность бета-лактамов в отношении грам(-) бактерий

- Способность к диффузии внутрь бактериальной клетки
- Аффинность к пенициллинсвязывающим белкам
- Способность индуцировать хромосомные бета-лактамазы (AmpC)
- Устойчивость к гидролизу бета-лактамазами
- Возможность активного выведения

# Мембранные каналы диффузии Грам (-) бактерий

## Enterobacteriaceae

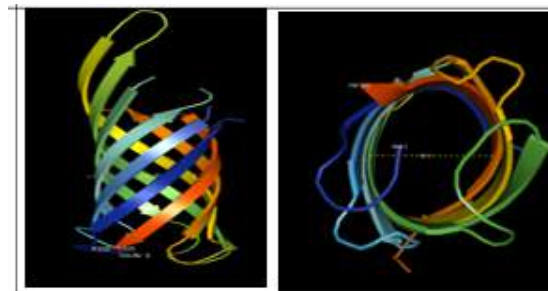
- Большие, неспецифические –  $\beta$ -цилиндры
- Обеспечивают быструю диффузию антибиотиков
- Прототип OprF – *E. coli*



Nikaido H., MMBR, 2003

## *P. aeruginosa*

- Проницаемость внешней мембраны – 8% от *E. coli*
- Отсутствуют неспецифические каналы
- Описано около 30 каналов, обеспечивающих специфический транспорт низкомолекулярных (200 Da) соединений
- OprF – основной порин *P. aeruginosa*
- N-терминальный домен



Chevalier S. et al. FEMS, 2017

## Сравнительная активность бета-лактамов в отношении ПСБ *P. aeruginosa*

PBP	Mean IC <sub>50</sub> (μg/ml) ± SD <sup>a</sup>		
	CAZ	CXA	IMP
1b	0.12 ± 0.03	0.07 ± 0.01	0.13 ± 0.01
1c	>2	0.64 ± 0.17	0.08 ± 0.005
2	>2	1.36 ± 0.56	0.08 ± 0.01
3	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.007	0.12 ± 0.2
4	1.23 ± 0.49	0.29 ± 0.05	0.02 ± 0.01
5/6	>2	>2	0.2 ± 0.09



## Спектр гидролитической активности основных бета-лактамаз и спектр активности ингибиторов

Класс	Энзимы	Чувствительность к гидролизу					Активность ингибиторов					
		Аминопен.	Цеф I	Цеф II	Цеф III - IV	Азтреонам	Цефтолозан	Карбапенемы	Клав	Сульб	Тазо	Авибак
C	AmpC	++	++	++	++/-	++	-	-	-	-	+	+
A	TEM, SHV, широкого спектра	++	+/-	-	-	-	-	-	++	++	++	++
	TEM, SHV, CTX, расширенного спектра	++	++	++	++	++	+	-	+/-	+/-	+	++
	KPC-тип	++	++	-	++	+	++	++	+/-	+/-	-	++
	GES-тип.	++	++	++	++	-	++	V	+	+	-	++
D	OXA-48-тип	++	++	+/-	+/-	-	-	+	-	-	-	+/-
	OXA-типы Acinetobacter spp.	++	++	+/-	+/-	-	+/-	V	-	-	-	+/-
B	IMP	++	++	++	++	-	++	++	-	-	-	-
	VIM	++	++	++	++	-	++	++	-	-	-	-
	NDM	++	++	++	++	-	++	++	-	-	-	-

# Цефтолозан/тазобактам

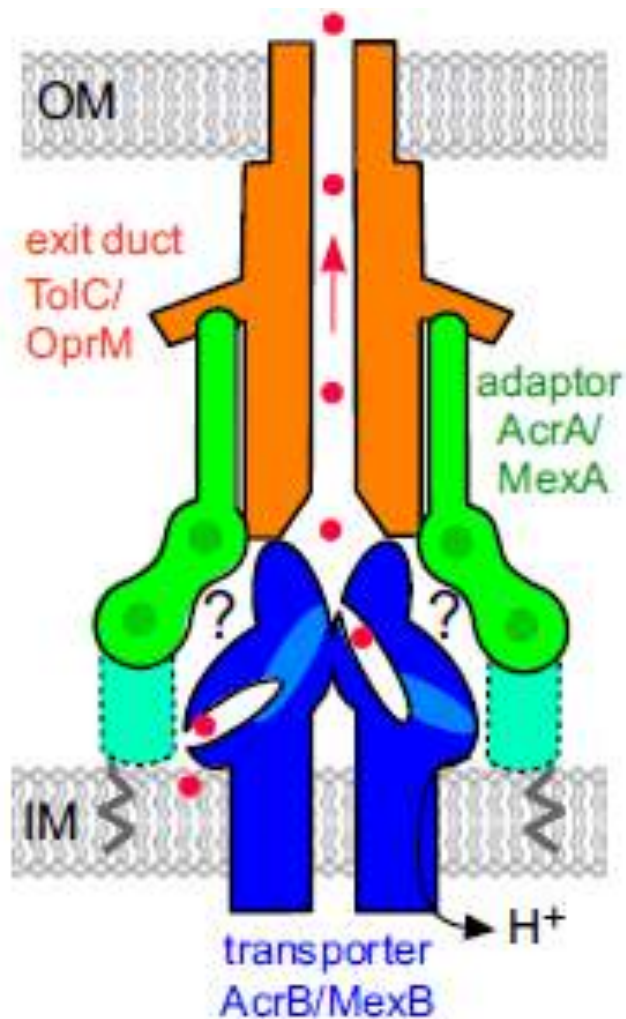
## Цефтолозан

- Слабый индуктор хромосомных бета-лактамаз AmpC вследствие низкой аффинности к ПСБ4
- Незначительно повышена устойчивость к AmpC
- Чувствителен к гидролизу БЛРС

## Тазобактам

- Ингибирует бета-лактамазы широкого спектра грамотрицательных бактерий
- Вариабельно ингибирует бета-лактамазы расширенного спектра

# Активное выведение



**Symmons, MF, PNAS, 2009**

Общая структура трехкомпонентных эффлюксных систем Грам- бактерий, выводящих карбапенемы

Семейство RND – resistance-nodulation-division

Цефтолозан не является субстратом эффлюксных помп

Castanheira M. et al. AAC, 2014

# Активность С/Т в отношении Грам (-) аэробов

<i>Acinetobacter</i> spp.	32	> 32	NA	233	EUCAST, CLSI, America, Europe	Farrell et al. (2014)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	> 32	0.12→ 32	1,971	EUCAST, CLSI, Europe	Sader et al. (2014)
<i>P. aeruginosa</i> , MDR	4	> 32	0.25→ 32	698	EUCAST, CLSI, Europe	Sader et al. (2014)
<i>P. aeruginosa</i> , XDR	32	> 32	0.5→ 32	538	EUCAST, CLSI, Europe	Sader et al. (2014)
<i>Escherichia coli</i>	0.25	0.5	≤ 0.12→ 32	3,128	EUCAST, CLSI, Europe	Sader et al. (2014)
<i>E. coli</i> , ESBL+	0.5	4	≤ 0.12→ 32	715	EUCAST, CLSI, Europe	Sader et al. (2014)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.5	> 32	≤ 0.12→ 32	1,054	EUCAST, CLSI, Europe	Sader et al. (2014)
<i>K. pneumoniae</i> , ESBL+	2	> 32	≤ 0.12→ 32	493	EUCAST, CLSI, America	Sader et al. (2014)
<i>K. oxytoca</i>	0.25	0.5	0.03–1	244	CLSI, America	Farrell et al. (2013)
<i>K. oxytoca</i> , ESBL	1	32	0.12→ 32	39	CLSI, America	Farrell et al. (2013)
<i>Enterobacter</i> spp.	0.25	8	0.03→ 32	1,029	CLSI, America	Farrell et al. (2013)
<i>E. cloacae</i> , ESBL+	2	4	—	15	CLSI, Netherlands	Melchers et al. (2015)
<i>Citrobacter</i> spp.	0.25	8	0.06→ 32	381	CLSI, America	Farrell et al. (2013)
<i>Proteus mirabilis</i>	0.5	0.5	0.12–1	398	CLSI, America	Farrell et al. (2013)
<i>P. mirabilis</i> , ESBL+	0.5	1	0.25–2	16	CLSI, America	Farrell et al. (2013)
<i>Serratia</i> spp.	0.5	1	0.12→ 32	573	CLSI, America	Farrell et al. (2013)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16	> 32		186	EUCAST, CLSI, USA, Europe	Farrell et al. (2014)

# Активность С/Т в отношении Грам (-) анаэробов

<i>Bacteroides fragilis</i>	1	4	$\leq 0.125$ – $\geq 256$	244	CLSI, USA	Snydman <i>et al.</i> (2014)
<i>B. ovatus</i>	16	64	0.06–64	87	North America, South America, Europe	Armstrong <i>et al.</i> (2015)
<i>B. vulgatus</i>	16	64	1–> 64	39	North America, South America, Europe	Armstrong <i>et al.</i> (2015)
<i>B. uniformis</i>	16	32	0.5 - 64	15	North America, South America, Europe	Armstrong <i>et al.</i> (2015)
<i>B. stercoris</i>	0.125	2	0.06–2	12	North America, South America, Europe	Armstrong <i>et al.</i> (2015)
<i>Clostridium</i> spp.	16	$\geq 256$	$\leq 0.125$ – $\geq 256$	13	CLSI, USA	Snydman <i>et al.</i> (2014)
<i>C. difficile</i>	30	$\geq 256$	$\geq 256$	33	CLSI, USA	Snydman <i>et al.</i> (2014)
<i>C. perfringens</i>	0.06	0.5	$\leq 0.03$ –16	45	North America, South America, Europe	Armstrong <i>et al.</i> (2015)
<i>Fusobacterium</i> spp.	$\leq 0.125$	0.25	$\leq 0.125$ –0.25	12	CLSI, USA	Snydman <i>et al.</i> (2014)
<i>Parabacteroides distasonis</i>	64	> 64	16–> 64	27	North America, South America, Europe	Armstrong <i>et al.</i> (2015)
<i>Prevotella</i>	$\leq 0.125$	1	$\leq 0.125$ –4	33	CLSI, USA	Snydman <i>et al.</i> (2014)

# Механизмы и фенотипы резистентности *P. aeruginosa* к бета-лактамным антибиотикам

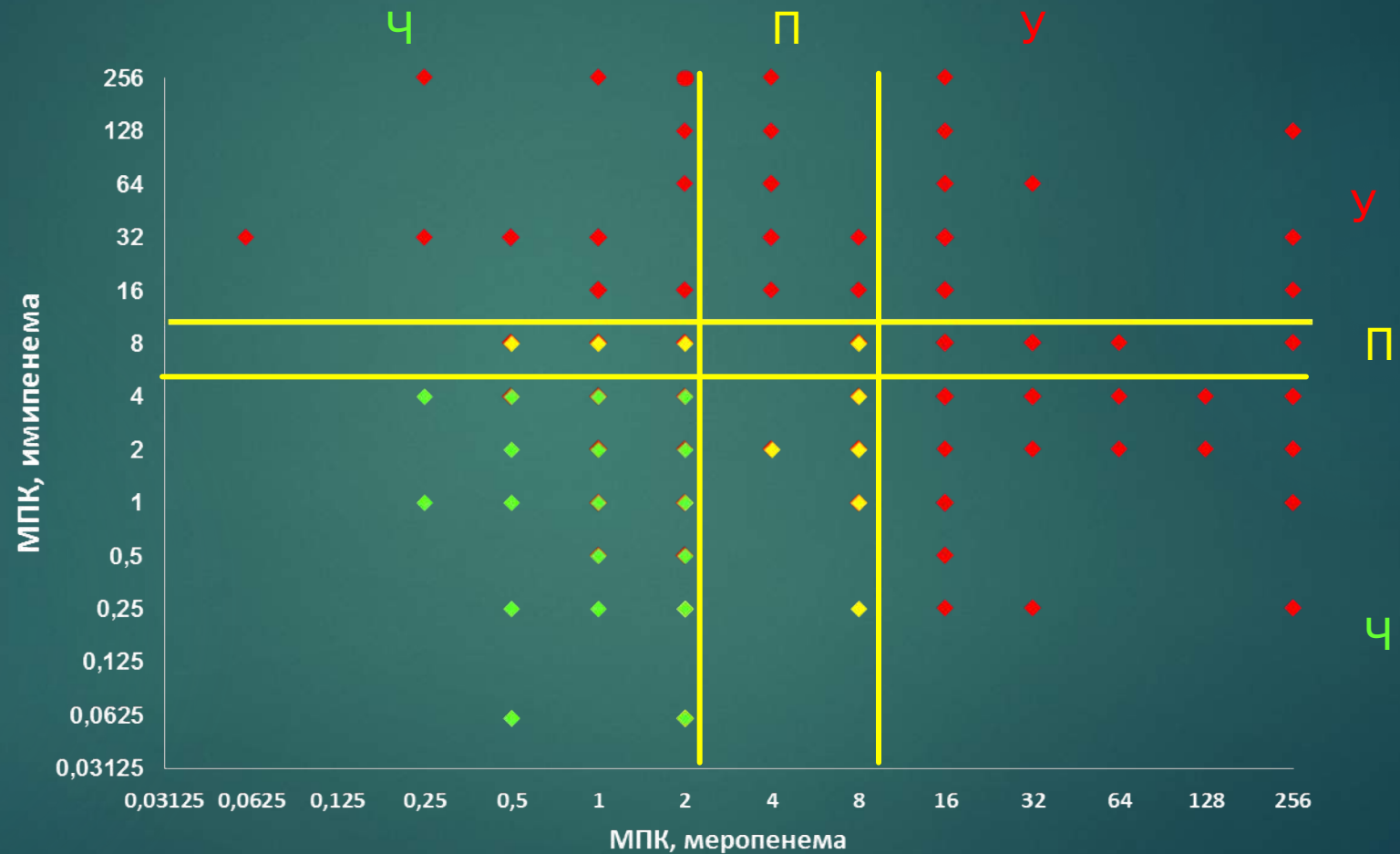
	Ведущий механизм					
	Wild-type	Эффл.	OprD(-)	AmpC	Класс A	МБЛ
Тикарциллин	S	R	S	r/R	R	R
Тикар+клав	S/r	R	S/r	r/R	r/R	R
Пиперациллин	S	r/R	S	r/R	R	R
Пипер+таз	S	r/R	S	r/R	S/R	R
Азтреонам	S	R	S	R	S/R	R
Цефтазидим	S	r/R	S	r/R	S/R	R
Цефепим	S	R	S	S/r	S/R	R
<b>Цефтолозан+тазо</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>S/r</b>	<b>R</b>
Имипенем	S	S	R	S	S/r	R
Меропенем	S	r	r	S	S/r	R

# Диссоциация устойчивости между бета-лактамами

- Устойчивость к меропенему при чувствительности к цефтазидиму
- Гиперэкспрессия MexAB-OprM  
MexXY-OprM.

MIC (mg/L)			
MEM	MEM + CCCP	IMP	CAZ
32	16	16	4
32	16	8	2
32	16	16	2
32	16	16	8
16	8	16	4
16	8	8	1
64	64	>256	8
32	16	8	2
16	8	8	2
16	8	16	8
16	8	8	2
16	16	16	4
32	16	16	2

# Перекрестная резистентность (EUCAST) к карбапенемам *P. aeruginosa* (202 штамма) со сниженной чувствительностью к цефтазидиму



Собственные данные



# Критерии чувствительности

	EUCAST			CLSI			FDA		
	S ≤	I	R >	S ≤	I	R ≥	S ≤	I	R ≥
Enterobacterialis	1	-	1	2	4	8	2	4	8
<i>P. aeruginosa</i>	4	-	4	4	8	16	4	8	16

Примечание: используется стабильная концентрация тазобактама 4.0 мкг/мл

## Чувствительность *P. aeruginosa*

Кол-во изолятов	Регион, период	Диапазон МПК	МПК <sub>90</sub>	% Ч	Источник
3851	USA, 2012-15	0.03 - >32	2	<b>97</b>	Shortridge et al. 2017
603	Europe, 2012-15	0.12 - >32	4	<b>92</b>	Pfaller et al. 2017
1099	Великобритания, 2011-15	0.12 - 32	0.5	<b>99</b>	Livermore et al. 2017
290, Mer-NS	USA, 2013-14	0.25 - >64	4	<b>91</b>	Grupper et al. 2017
607, MDR	USA, 2012-15	0.25 - >32	8	<b>84</b>	Shortridge et al. 2017
363, XDR	USA, 2012-15	0.25 - >32	16	<b>77</b>	Shortridge et al. 2017

# VIM Карбапенемазы



# Приобретенная резистентность

## Механизмы преодолеваемые С/Т

- Гиперэкспрессия AmpC (возможно незначительно повышение МПК)
- Утрата OprD
- Активация эффлюкса

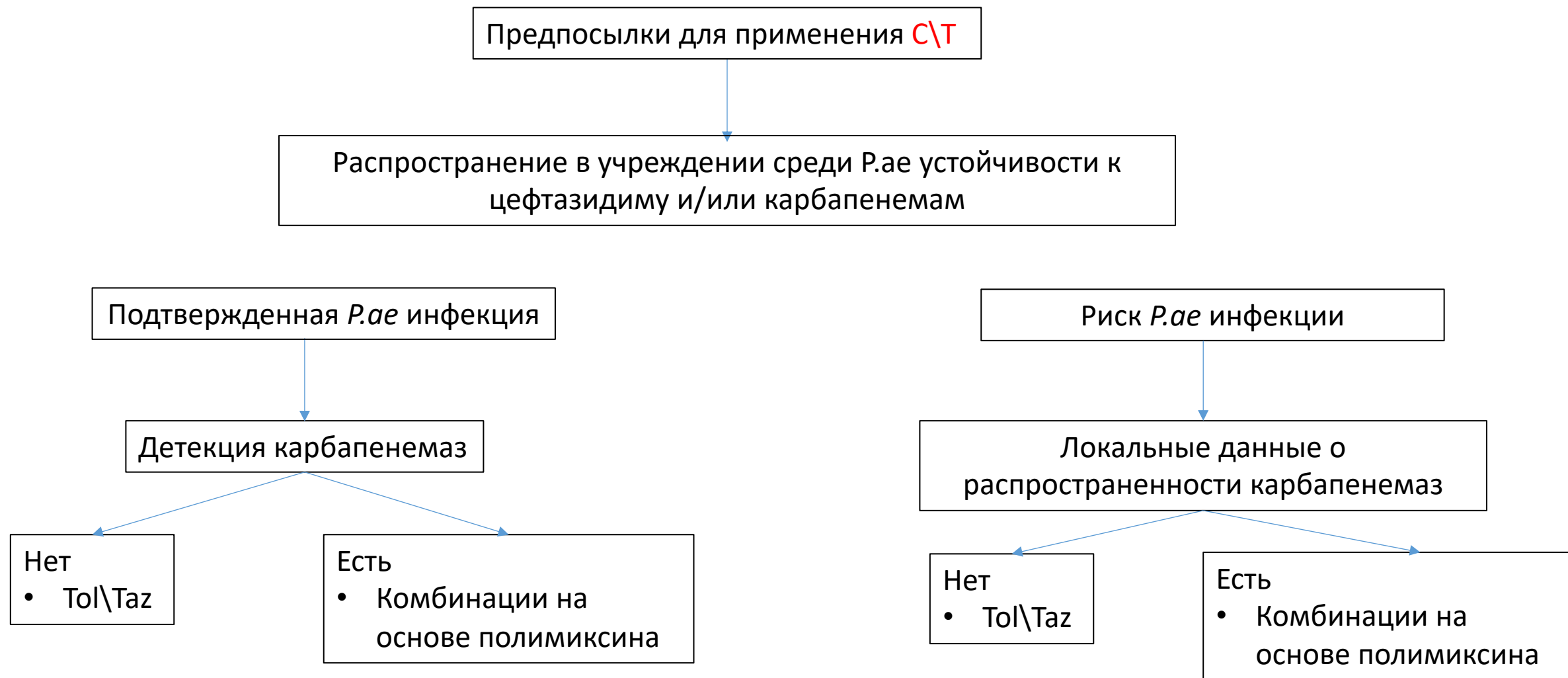
## Механизмы преодолевающие С/Т

- Продукция карбапенемаз
  - МБЛ, преимущественно VIM-тип, ориентировочная частота среди *P. aeruginosa*, устойчивых к меропенему 20% - 30%, необходимы локальные данные
  - GES-тип, ориентировочная частота среди *P. aeruginosa*, устойчивых к меропенему 20% - 30%, необходимы локальные данные
  - ОХА-тип, данных о распространении недостаточно

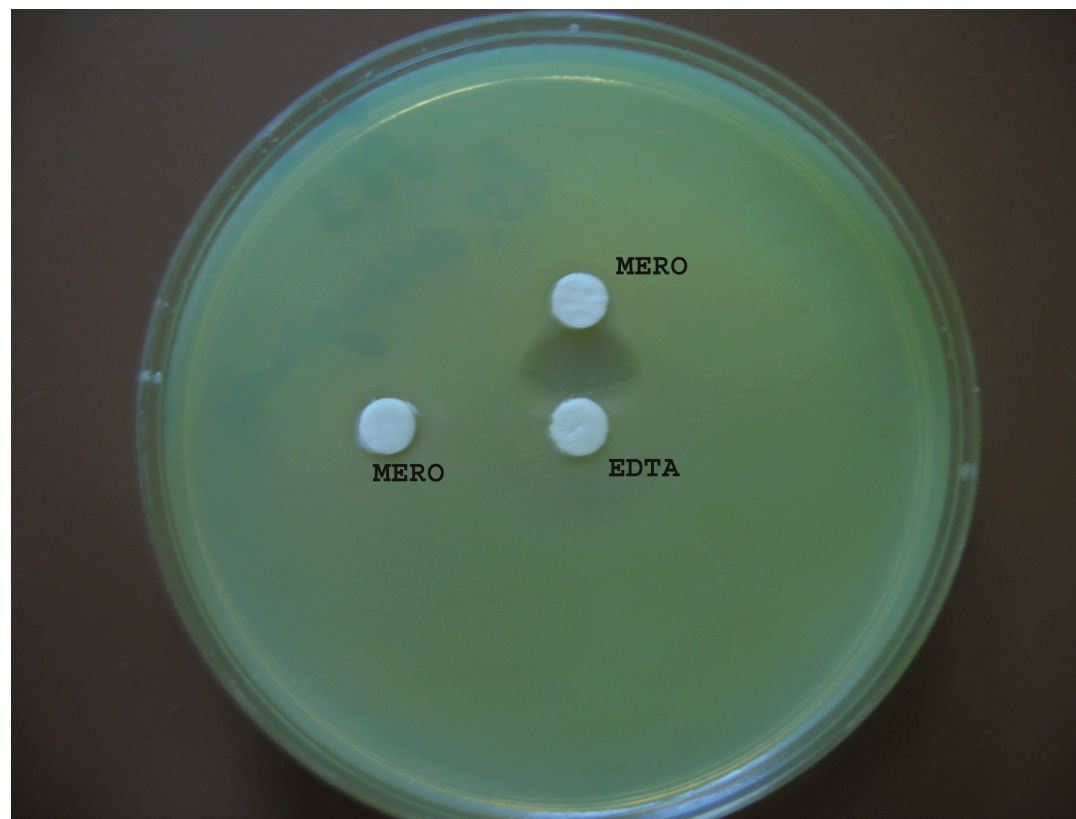
# Распространенность режимов терапии *P. aeruginosa* устойчивых к карбапенемам

		МВП	Респ	ИА	КМТ	ЦНС	ИКр
Моно (60%)	Pol	34.8	22.7	18.2	21.2	10.6	19.7
	Amg	48.5	6.1	9.1	7.6	1.5	1.5
	Fos	16.7	0	0	1.5	1.5	1.5
	Ceftolaz+tazo	62.1	40.9	42.4	34.8	15.2	30.3
Два (86.4%)	Pol+Carb	43.2	61.1	53.7	42.1	45.2	54.7
	Pol+Rif	6.3	15.8	9.5	10.5	12.6	13.7
	Pol+Amg	34.7	28.4	33.7	24.2	9.5	36.8
	Pol+Fos	31.6	27.4	18.9	20	15.8	23.2
	Amg+Fos	31.6	12.6	11.6	12.6	7.4	16.8
Три (43.6%)	Pol+Carb+Rif	14.6	35.4	29.2	27.1	33.3	31.3
	Pol+Carb+Amg	31.3	33.3	33.3	27.1	18.8	41.7
	Pol+Carb+Fos	35.4	25	20.8	18.8	29.2	25
	Pol+Amg+Rif	10.4	8.3	14.6	10.4	16.7	22.9
	Pol+Amg+Fos	25	18.8	12.5	10.4	14.6	20.8

# Место **C\T** в лечении инфекций, вызванных *P. aeruginosa*



# Тест с ЭДТА



# Цефтолозан/тазобактам – при инфекциях вызванных продуцентами БЛРС

Species	Genotype (no. of isolates)	Antimicrobial susceptibility <sup>a,b</sup>					
		MIC range (mg/L) and % susceptible isolates					
		Tol		Tol + Taz 4		Tol + Taz 8	
Range	% S	Range	% S	Range	% S		
<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M-14</sub> (30)	<0.25–>64	10 (27)	<0.25–4	93 (97)	<0.25–0.5	100 (100)
	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> (108)	2–>64	0 (2)	<0.25–64	91 (95)	<0.25–2	98 (100)
	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub> (2)	8–32	0 (0)	<0.25–4	50 (50)	<0.25–8	50 (100)
	<i>bla</i> <sub>SHV-5</sub> (2)	2–8	0 (50)	<0.25–2	50 (100)	<0.25–1	100 (100)
	<i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> (7)	2–16	0 (14)	<0.25–4	86 (86)	<0.25–1	100 (100)
<i>K. pneumoniae</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M-14</sub> (6)	2–32	0 (17)	<0.25–1	100 (100)	<0.25–1	100 (100)
	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> (11)	16–>64	0 (0)	<0.25–>64	64 (73)	<0.25–>64	73 (73)
	<i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub> (1)	8	0 (0)	<0.25	100 (100)	<0.25	100 (100)
	<i>bla</i> <sub>SHV-5</sub> (2)	8–>64	0 (0)	<0.25–64	50 (50)	<0.25–32	50 (50)

ToIS ≤ 1.0 мкг/мл

Titelman E, et al. DMID. 2011.



# Цефтолозан/тазобактам – при инфекциях вызванных продуцентами БЛРС

Organism (no. tested)/antimicrobial	MIC (mg/L)			Susceptibility					
				EUCAST			CLSI		
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range	%S	%I	%R	%S	%I	%R
ESBL phenotype <i>E. coli</i> (n = 30)									
Ceftolozane	8	32	1–64	–	–	–	–	–	–
Ceftolozane/tazobactam	0.5	1	0.25–2	–	–	–	100 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
ESBL phenotype <i>Klebsiella</i> spp. <sup>e</sup> (n = 16)									
Ceftolozane	64	>64	2 to >64	–	–	–	–	–	–
Ceftolozane/tazobactam	4	16	0.5–16	–	–	–	43.8 <sup>b</sup>	31.2 <sup>b</sup>	25.0 <sup>b</sup>
AmpC-hyperproduction phenotype <i>Enterobacter</i> spp. <sup>g</sup> (n = 20)									
Ceftolozane	2	32	0.5–64	–	–	–	–	–	–
Ceftolozane/tazobactam	1	8	0.25–32	–	–	–	70.0 <sup>b</sup>	15.0 <sup>b</sup>	15.0 <sup>b</sup>

## Чувствительность *Enterobacteriaceae*

Кол-во изолятов	Регион, период	Диапазон МПК	МПК <sub>90</sub>	% Ч EUCAST	Источник
15223	USA, 2013-16	≤0.015 - >32	1	<b>92</b>	Shortridge et al. 2017
5950	Europe, 2012-15	0.015 - >32	1	<b>91</b>	Pfaller et al. 2017
1878	Latin America, 2013-15	≤0.015 - >32	32	<b>81</b>	Pfaller et al. 2017
1450, ESBL	USA, 2013-16	0.66 - >32	4	<b>79</b>	Shortridge et al. 2017
906, ESBL	Europe, 2012-15	0.25 - >32	8	<b>75</b>	Pfaller et al. 2017
674, ESBL	UK, 2015-16	≤0.25 - >16	>16	<b>42</b>	Livermore et al. 2017
921, AmpC	UK, 2015-16	≤0.25 - >16	>16	<b>26</b>	Livermore et al. 2017

# Заключение

Необходимы локальные данные о распространении и механизмах резистентности

- Эмпирическая терапия
  - Высокий риск *P. aeruginosa* инфекций
- Целенаправленная терапия
  - *P. aeruginosa* инфекции при подтвержденной чувствительности
    - Исключения карбапенемаз
  - Enterobacteriaceae – продуценты БЛРС при подтвержденной чувствительности
    - Исключения карбапенемаз