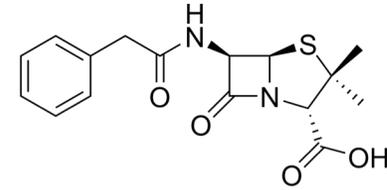


# «Стратегия выбора ингибиторзащищенных бета-лактамных антибиотиков: взгляд клинического фармаколога»

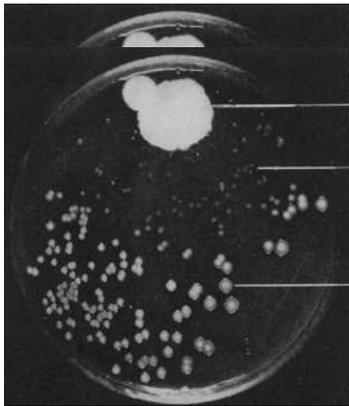
**Журавлева М.В.,  
д.м.н., профессор  
Сеченовский Университет  
17.11.18**

# Антибиотики – история открытия

Работая в госпитале св. Марии в 1928 году Флеминг заметил, что разросшаяся на забытой чашке культура золотистого стафилококка загрязнена культурой гриба пенициллиума. Вблизи гриба роста стафилококка не было. Гриб выделял вещество, убивающее бактерии. Флеминг назвал вещество пенициллином.

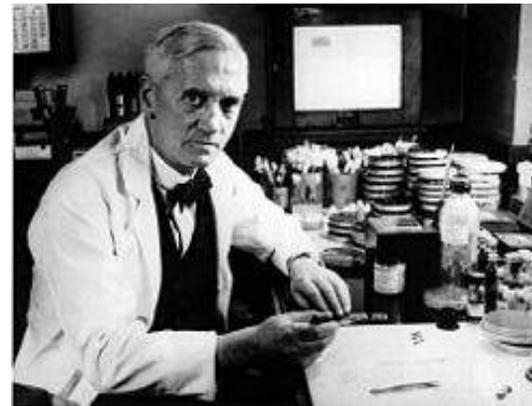


Молекула пенициллина



Пенициллиновые «бляшки»  
Колонии стафилококка,  
подвергшиеся риску  
Здоровые бактериальные  
колонии

Фотография чашки Петри  
А. Флеминга<sup>1</sup>



Александр Флеминг  
(1881-1955)

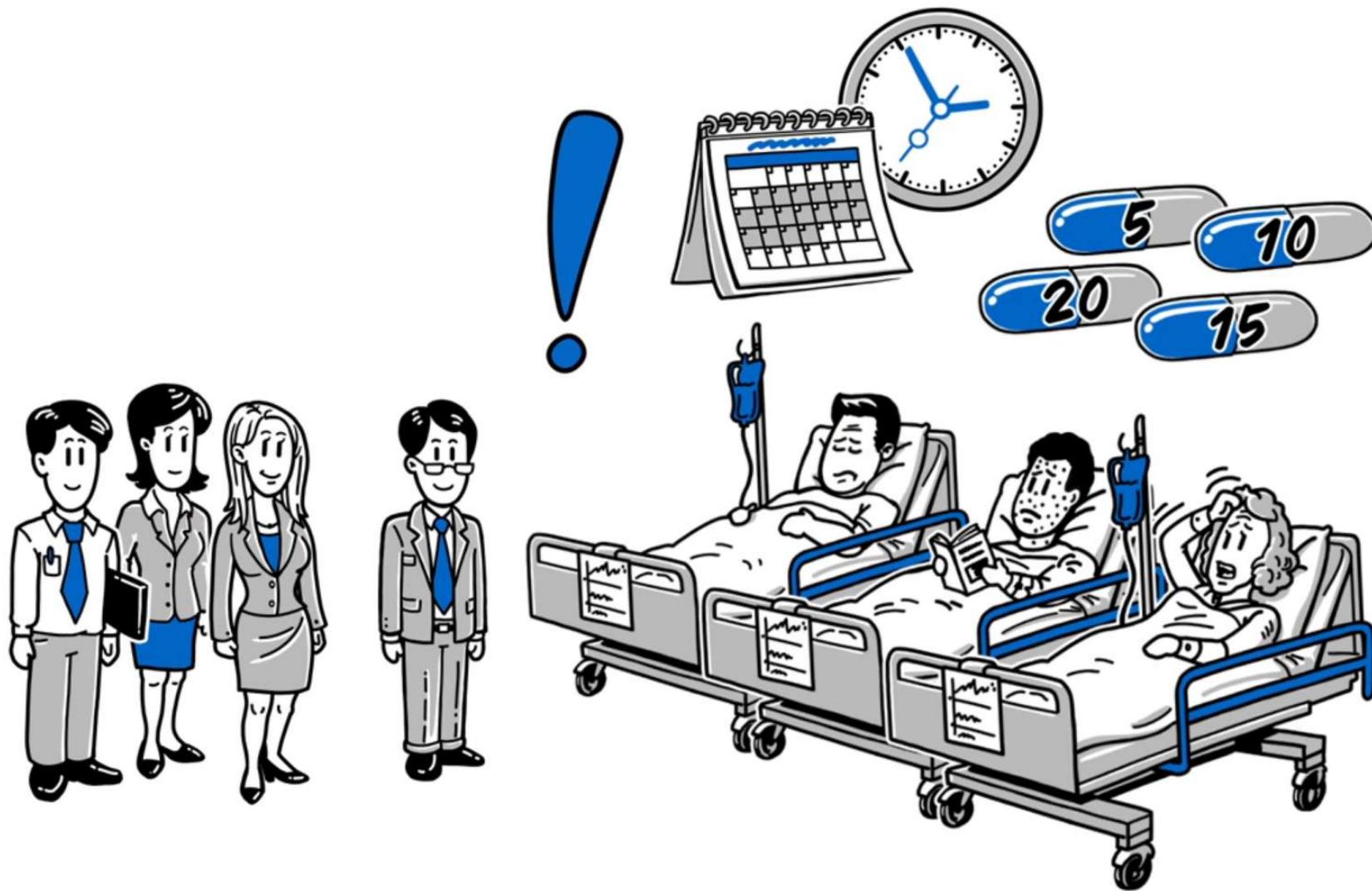
Нобелевская премия  
по медицине  
в 1945 г. за открытие  
пенициллина



# Получение первого пенициллина в СССР (1942 г.)



**Зинаида Виссарионовна Ермольева  
(1898-1974)**



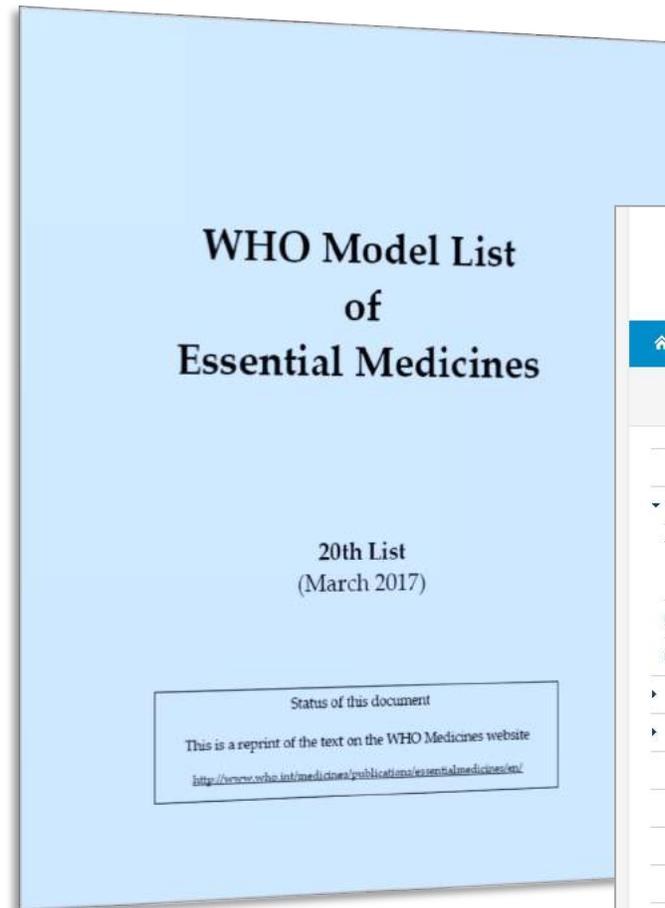
---

КФ-наука о рациональном применении ЛП на основе ф-кинетики, ф-динамики, эфф\безопасности, ф-экономики,  
ф-генетики

# ВОЗ: пересмотр подходов к использованию антибиотиков

## Цель – сдерживание антибиотикорезистентности

### Примерный перечень Основных лекарственных средств (WHO Model List of Essential Medicines)



# ВОЗ: реформа в лечении антибиотиками

| Доступ( <u>Access</u> )  | Наблюдение(Watch)  | Резерв(Reserve)   |
|--|--|---|
| <p>Бета-лактамы и антибиотики других групп(амоксциллин, амоксициллин+клавулановая кислота, ампициллин, бензатина бензилпенициллин, бензилпенициллин, цефалексин, цефазолин, цефиксим, другие группы:амикацин, азитромицин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, кларитромицин, клиндамицин и доксициклин</p> | <p>Хинолоны и фторхинолоны; цефалоспорины третьего поколения (с ингибитором бета-лактамазы и без него); макролиды; пенициллины с антипсевдомонадной активностью с ингибиторами бета-лактамазы; карбапенемы; пены</p> | <p>Азтреонам; цефалоспорины 4-го поколения; цефалоспорины 5-го поколения (цефтаролин); полимиксины; фосфомицин (IV); оксазолидиноны; тигециклин; даптомицин</p> |

# Многообразие антимикробных препаратов

*В настоящее время только в России зарегистрировано > 200 антимикробных препаратов*

## Антибактериальные >20 классов

- **β-лактамы**

- пенициллины
- цефалоспорины
- карбапенемы
- монобактамы

- Аминогликозиды

- Макролиды

- Линкозамиды

- Кетолиды

- Стрептограминны

- Тетрациклины

- Хлорамфеникол

- Гликопептиды

- Хинолоны

- Рифампицины

- Нитроимидазолы

- Антифолаты

- Циклические пептиды

- Нитрофураны

- Оксихинолины

- Фосфомицин

- Фузиданы

- Мупироцин

- Оксазолидиноны

- Эверниномицины

- Глицилциклины

## Противогрибковые – 8 классов

- Полиены

- Азолы

- Аллиламины и тиокарбаматы

- Гризеофульвин

- Аналоги

- нуклеозидов

- Эхинокандины

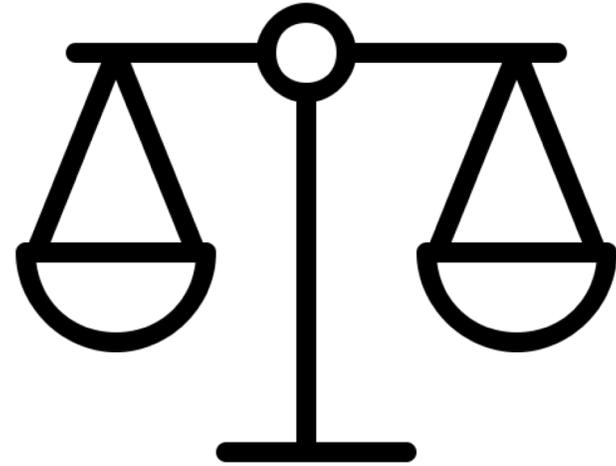
- 

- Пневмокандины

- Никкомицины

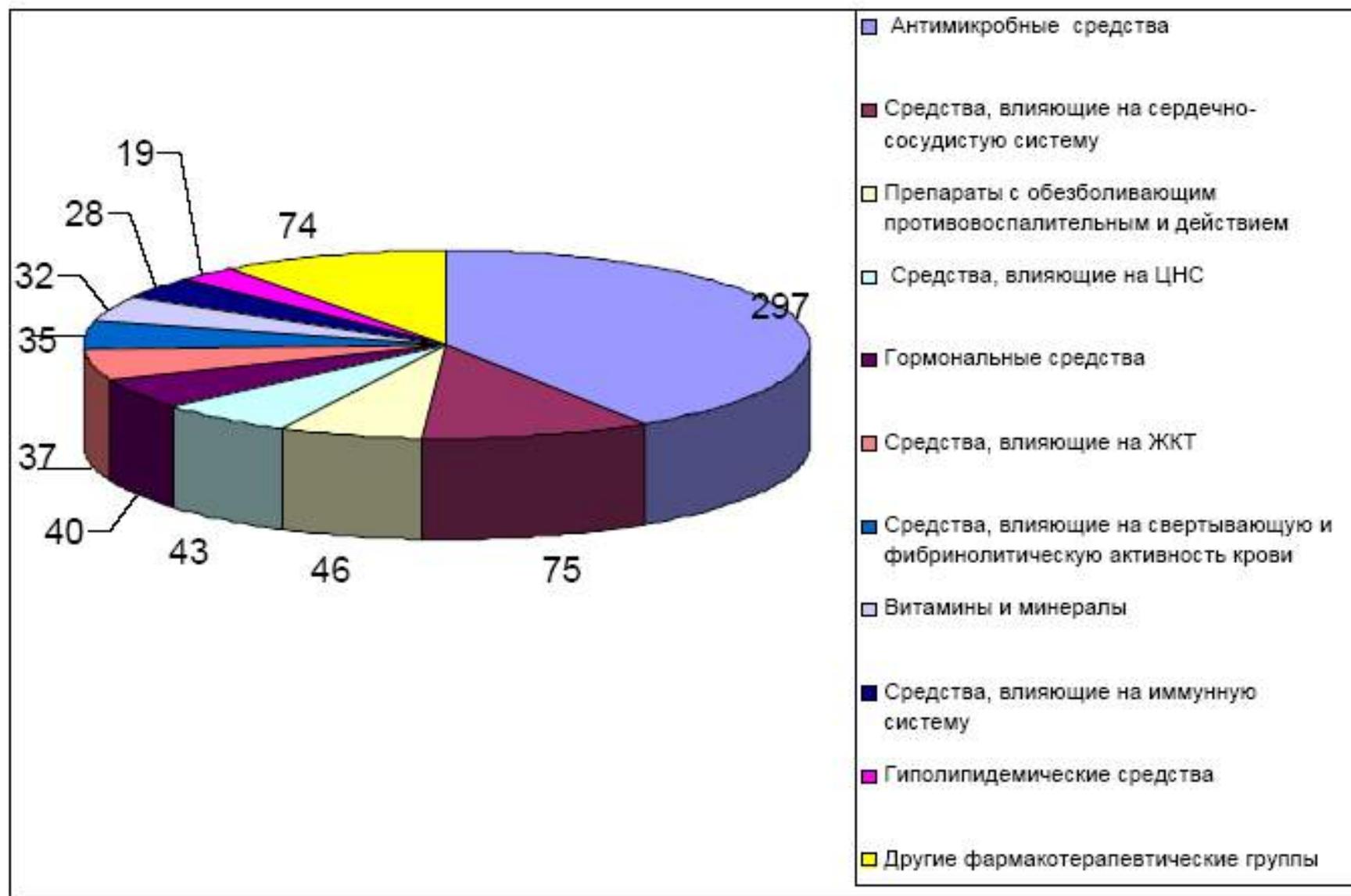
## Противовирусные – 8 классов

## Противопротозойные – 12 классов



Баланс эффективности\безопасности АМП- основа рациональной фармакотерапии для пациента , для микроэкологии стационара и страны в целом

*Фармакотерапевтические группы, занимающие лидирующие позиции в сообщениях о НПР на ЛС*



# МЭ vs КРАПИВНИЦА

- Симметричная
- Пятна и папулы, слияние
- В течение 1-й недели применения АБ
- Исчезает самостоятельно
- Не всегда возникает при повторном применении АБ
- Не требует специфического лечения



- Ассиметричная
- Волдырь отек Квинке, анафилаксия
- Зуд
- Легучесть
- Требуется отмены препарата и терапии
- Наличие перекрестного реагирования



Геморрагический васкулит на  
мидекамицин

Синдром Лайелла —  
токсический эпидермальный некролиз



# АЛЛЕРГИЯ НА АНТИБИОТИКИ – БОЛЬШЕ ЧЕМ ПРОСТО ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

НЛР на антибиотик



Отмена или неадекватная  
замена препарата



↑↑ стоимости терапии

↓↓ эффективности  
терапии



Формирование  
резистентности

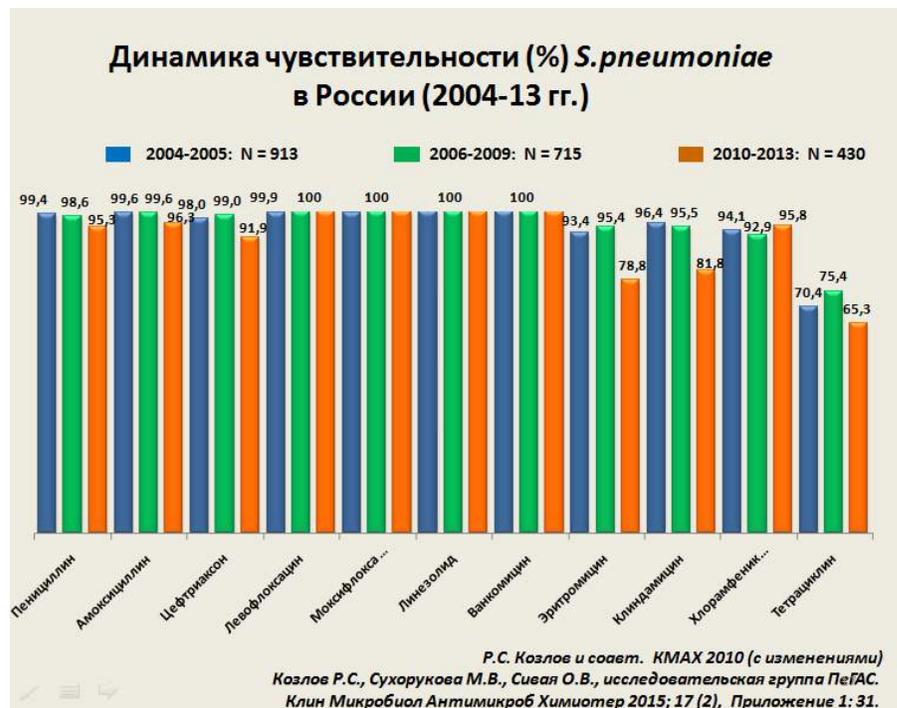
# Процент устойчивых к макролидам штаммов

## *S. pneumoniae* в РФ превышает 20%

| Антибиотик    | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> | Чувствительные (%) |      | Умереннорезистентные (%) |      | Резистентные (%) |      |
|---------------|-------------------|-------------------|--------------------|------|--------------------------|------|------------------|------|
|               |                   |                   | EUCAST             | CLSI | EUCAST                   | CLSI | EUCAST           | CLSI |
| Азитромицин   | 0.06              | 128               | 63.5               | 64.0 | 0.5                      | 3.5  | 36.0             | 32.5 |
| Кларитромицин | 0.03              | 128               | 65.5               | 65.5 | 5.5                      | 5.5  | 29.0             | 29.0 |
| Эритромицин   | 0.03              | 128               | 73.0               | 73.0 | 3.5                      | 3.5  | 23.5             | 23.5 |
| Джозамицин    | 0.125             | 8                 | NA                 | NA   | NA                       | NA   | NA               | NA   |
| Мидекамицин   | 0.25              | 128               | NA                 | NA   | NA                       | NA   | NA               | NA   |
| Спирамицин    | 0.25              | 32                | NA                 | NA   | NA                       | NA   | NA               | NA   |

# Азитромицин и другие макролиды теряют место стартовых препаратов

Высокая резистентность пневмококка к макролидам в России



- Макролиды – препараты альтернативы:
  - при лечении риносинуситов, острых средних отитов, стрептококкового тонзиллофарингита,
  - при непереносимости б-лактамов,
  - у пациентов с высоким риском инфекции атипичной этиологии
- Макролиды - препараты стартовой терапии только:
  - у детей с инфекцией лимфоглоточного кольца
  - пациентов с пневмонией, в том числе госпитализированных (в комбинации с б-лактамами),

Болезни органов дыхания Приложение к журналу *Consilium medicum*. 2015; 01: 36-38

# Возможные серьезные НЛР для различных групп антибиотиков из-за их токсичности

- **Гепатотоксичность:** моксифлоксацин, макролиды, клавуланат
- **Кардиотоксичность:** фторхинолоны, азитромицин, кларитромицин
- **Нейротоксичность:** фторхинолоны, полимиксины, аминогликозиды, имипенем, линезолид
- **Нефротоксичность:** аминогликозиды, полимиксины, гликопептиды
- **Тромбоцитопения:** линезолид, ко-тримоксазол
- **Нейтропения:** ко-тримоксазол, линкозамиды
- **Хондро- и артро-токсичность:** фторхинолоны

# FDA предупредила о рисках применения кларитромицина<sup>1</sup>

22 февраля 2018



U.S. FDA рекомендует проявлять осторожность при выписке антибиотика кларитромицин пациентам с заболеваниями сердца **в связи с возможным увеличением риска проблем с сердцем или смертью**, которые могут произойти годами позже. Рекомендации основаны на данных из 10-летнего исследования CLARICOR<sup>2,3</sup>.

Врачам следует знать об этих значительных рисках и взвешивать пользу и риски применения кларитромицина перед выпиской его любым пациентам, в особенности пациентам с заболеваниями сердца, даже на короткий период, **рассматривая возможность назначения других антибиотиков**.

В большом клиническом исследовании CLARICOR<sup>3</sup> наблюдалось внезапное увеличение числа смертей среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших 2-недельный курс кларитромицина, которые наблюдались в течение года и более. Нет ясного объяснения каким образом кларитромицин мог бы приводить к большему количеству смертей, чем плацебо.



The screenshot shows the FDA website interface. At the top, there is the FDA logo and the text "U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION". Below this is a search bar with the text "Search FDA". On the left side, there is a navigation menu under the heading "Drugs" with several categories: "Drug Safety and Availability", "Drug Alerts and Statements", "Medication Guides", "Drug Safety Communications", "Drug Shortages", "Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers", "Information by Drug Class", "Medication Errors", and "Drug Safety Podcasts". The main content area features a prominent headline: "FDA Drug Safety Communication: FDA review finds additional data supports the potential for increased long-term risks with antibiotic clarithromycin (Biaxin) in patients with heart disease". Below the headline, there is a date "[ 02-22-2018 ]" and a "Safety Announcement" section. The text in the announcement reads: "The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is advising caution before prescribing the antibiotic clarithromycin (Biaxin) to patients with heart disease because of a potential increased risk of heart problems or death that can occur years later. Our recommendation is based on our review of the results of a 10-year follow-up study<sup>1</sup> of patients with coronary heart disease from a large clinical trial<sup>2</sup> that first observed this safety issue."

1. FDA Drug Safety Communication [ 02-22-2018 ] <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm597289.htm>
2. Winkel P, Hilden J, Fischer Hansen J, et al, Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *International Journal of Cardiology* 2015; 182: 459–465.
3. Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Randomised placebo controlled multicenter trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ* 2006; 332: 22–7.

## **FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects**

### **Safety Announcement**

[07-26-2016] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved changes to the labels of fluoroquinolone antibacterial drugs for systemic use (i.e., taken by mouth or by injection). These medicines are associated with disabling and potentially permanent side effects of the tendons, muscles, joints, nerves, and central nervous system that can occur together in the same patient. As a result, we revised the *Boxed Warning*, FDA's strongest warning, to address these serious

Применение фторхинолонов приводит к возникновению серьезных и потенциально долговременных повреждений сухожилий, мышц, суставов, периферических нервов и ЦНС

**FDA не рекомендует** использовать фторхинолоны для лечения острого синусита, обострения хронического бронхита, неосложненных инфекций мочевыводящих путей



5 October 2018  
EMA/668915/2018

### Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use

New restrictions follow review of disabling and potentially long-lasting side effects

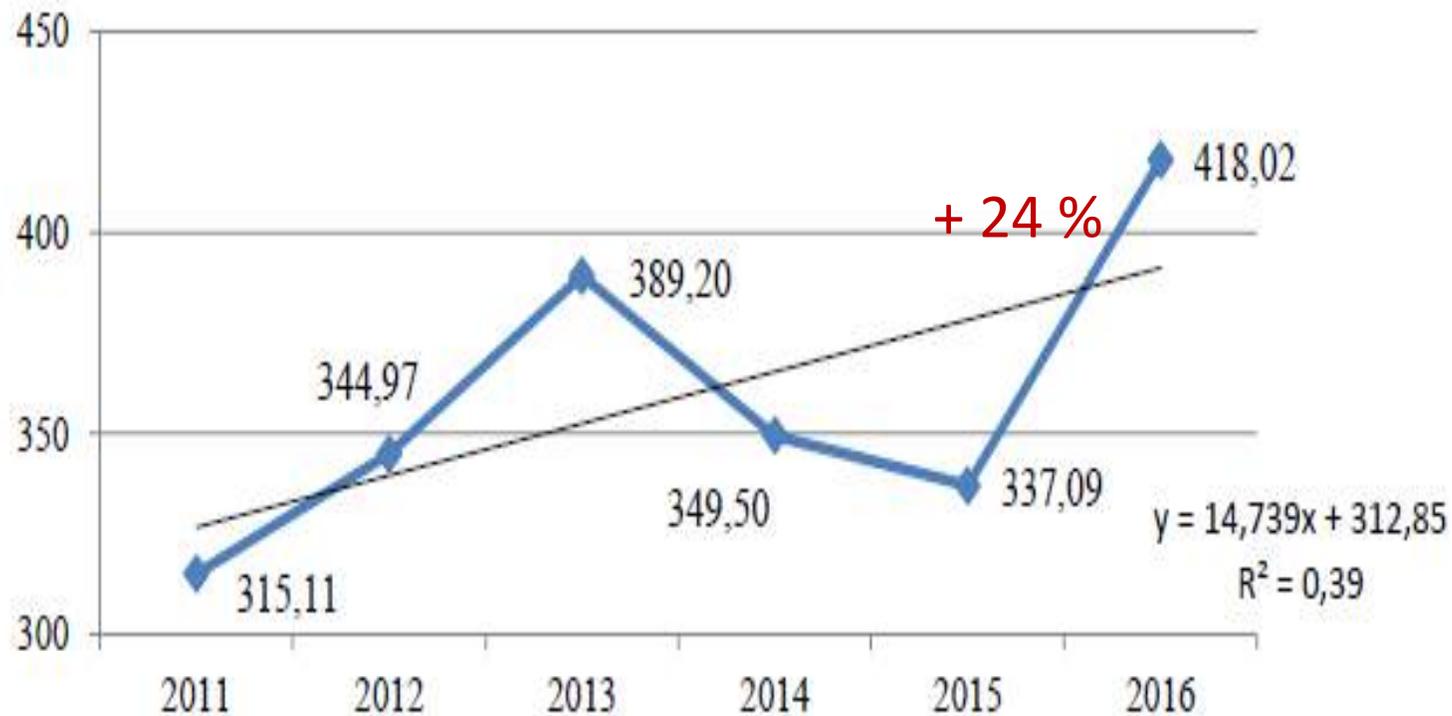
Комитет PRAC Европейского медицинского агентства - EMA рекомендовал ограничить применение фторхинолонов и хинолонов (при применении внутрь, парентерально или в виде ингаляций) на основании критического анализа тяжелых и потенциально долговременных побочных эффектов, отмеченных при применении этих антибиотиков.

## Рекомендации PRAC по фторхинолонам:

- Фторхинолоны не должны применяться для
  - лечения инфекций с высокой вероятностью спонтанного выздоровления или легких инфекций (например, инфекций глотки);
  - профилактики диареи путешественников или рецидивирующих инфекций нижних отделов мочевыводящих путей;
  - лечения пациентов, у которых ранее наблюдались тяжелые побочные эффекты при применении фторхинолонов или хинолонов;
  - лечения легких или средне-тяжелых инфекций, за исключением случаев, когда другие рекомендуемые антибиотики не могут быть назначены.
- Фторхинолоны следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста; у пациентов с заболеваниями почек, перенесших трансплантацию органов или получающих системные глюкокортикоиды. **У этих пациентов наблюдается более высокий риск поражения сухожилий на фоне фторхинолонов и хинолонов.**

|                           |                  | INHIBIT                | CLASIFICATION   | ANTIBIOTICS   |               |               |  |
|---------------------------|------------------|------------------------|---|---|---------------|---------------|--|
| Cell<br>Wall<br>Synthesis | Beta<br>Lactams  | Penicillins            | <b>Penicillinase – Sensible</b>                         |   |               |               |  |
|                           |                  |                        | Natural Penicillins (narrow spectrum)                   | Penicillin G: Na, K, Procainic, Benzathine (IV, IM)<br>Penicillin V: VO |               |               |  |
|                           |                  |                        | Aminopenicillins (broad spectrum)                       | Ampicillin<br>Amoxicillin   |               |               |  |
|                           |                  |                        | <b>Penicillinase – Resistant (very narrow spectrum)</b> |   |               |               |  |
|                           |                  |                        | Nafcillin   | Oxacillin   | Dicloxacillin |               |  |
|                           |                  |                        | <b>Antipseudomonal (extended spectrum)</b>              |   |               |               |  |
|                           |                  |                        | Carboxipenicillins                                      | Ticarcillin<br>Carbenicillin  |               |               |  |
|                           |                  |                        | Ureidopenicillins                                       | Piperacillin<br>Azlocillin<br>Mezlocillin                               |               |               |  |
|                           |                  | Cephalosporins         | 1° Generation   | Cefazolin   | Cephalexine   | Cephapirin    |  |
|                           |                  |                        |   | Cefadroxil  | Cephadrine    | Cephalotin    |  |
|                           |                  |                        | 2° Generation   | Cefuroxime  | Cefamandole   | Cefprozil     |  |
|                           |                  |                        |   | Cefoxitin   | Cefonicid     | Cefmetazole   |  |
|                           |                  |                        |   | Cefotetan   | Cefaclor      |               |  |
|                           |                  |                        | 3° Generation   | Cefoperazone  | Ceftriaxone   | Ceftazidime   |  |
|                           |                  |                        |   | Cefpodoxime   | Ceftizoxime   | Cefotaxime    |  |
| Cefdinir                  | Ceftibuten       | Cefixime               |   |   |               |               |  |
| Cefditoren                |                  |                        |   |   |               |               |  |
| 4° Generation             | Cefepime         |                        | Cefpirome *   |   |               |               |  |
| 5° Generation             | Ceftaroline      |                        |   |   |               |               |  |
| Carbapenems               | Meropenem        | Ertapenem              | Doripenem   | Imipenem + Cylastatine  |               |               |  |
| Monobactams               | Aztreonam        |                        |   |   |               |               |  |
| *** Beta-lactamase inhib. | Sulbactam        | Tazobactam             |   | Clavulanic Acid   |               |               |  |
| No lactam                 | Glycopeptides    | Vancomycin             |   | Bacitracin  |               |               |  |
|                           |                  | Teicoplanin            |   | Polymyxin B   |               |               |  |
| Protein Synthesis         | 30S              | Amino-glycosides       | Gentamycin  | Neomycin  | Streptomycin  |               |  |
|                           |                  |                        | Amikacin  | Tobramycin  |               |               |  |
|                           |                  | Tetracyclins           | Doxycycline   | Demeclocyclin *   | Minocycline   |               |  |
|                           | 50S              |                        | Tetracyclin   | Tigecyclin  |               |               |  |
|                           |                  | Oxazolidonones         | Linezolid   |   |               |               |  |
|                           |                  | Streptogramins         | Quinupristin/Dalfopristin                               |   |               |               |  |
|                           |                  | Cloramphenicol         |   |   |               |               |  |
| Macrolides                | Erythromycin     | Azithromycin           |   | Clarithromycin  |               |               |  |
| Lincosamides              | Clindamycin      |                        |   | Lincomycin  |               |               |  |
| DNA topoisomerases        | Fluoroquinolones | Ciprofloxacin          | Norfloxacin   | Levofloxacin  | Ofloxacin     |               |  |
|                           |                  | Sparfloxacin           | Moxifloxacin  | Gemifloxacin  | Enofloxacin   |               |  |
|                           | Quinolones       | Nalidixic Acid         |   |   |               |               |  |
| Folic Acid Synthesis      | Sulfonamides     | Sulfamethoxazole (SMX) |   | Ag Sulfadiazine   | Sulfasalazine | Sulfisoxazole |  |
|                           | DHFR inhibitors  | Trimethoprim (TMP)     |   |   | Pirymethamine |               |  |
| DNA (damage)              | Metronidazole    |                        |   |   |               |               |  |
| mRNA synth.               | Rifampim         |                        |   |   |               |               |  |

# Динамика заболеваемости внебольничной пневмонией в РФ, п/100 000



Государственный доклад от 26 мая 2017 г "О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году".  
[http://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=8345](http://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345)



ОРВИТ

# Принципы рациональной АМТ внебольничной пневмонии (ВП)

- **TREAT** - назначать АМП только при бактериальной инфекции
- **OPTIMIZE** - правильный диагноз / оценка степени тяжести
- **MAXIMIZE** - бактериальная эрадикация
- **RECOGNIZE** - знание этиологии ВП и локальной лекарственной устойчивости ключевых возбудителей
- **UTILIZE** - знание фармакодинамики для выбора наиболее эффективного АМП и режима дозирования
- **INTEGRATE** - интегративная оценка локальной резистентности, эффективности и экономической привлекательности

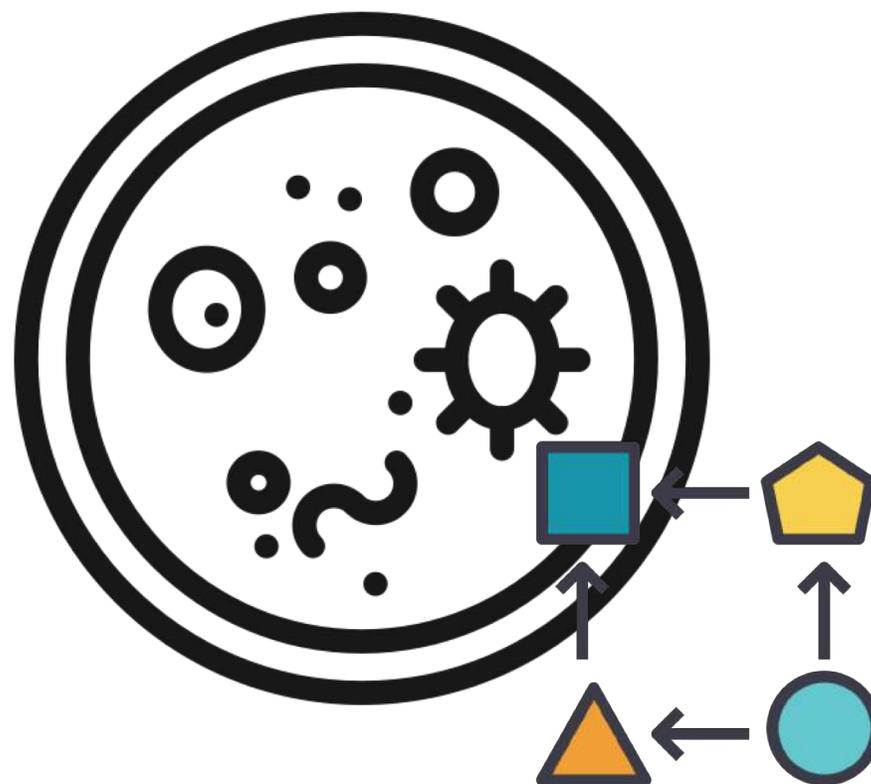
---

\*АМТ – антимикробная терапия  
АМП – антимикробные препараты

*P Ball, et al. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 31-40 (с изменениями)*



**Выживаемость**



Экологическая безопасность

# Индивидуальные факторы риска наличия резистентной флоры

- прием антибиотиков в течение предшествующих 3 мес.,
- госпитализация в течение предшествующих 3 мес.,
- пребывание в домах длительного ухода,
- лечение в дневных стационарах поликлиник,
- лечение гемодиализом,
- контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения,
- иммунодепрессивные заболевания/состояния,
- множественная коморбидность,
- алкоголизм,
- хронические заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ)
- сахарный диабет,
- недавние путешествия

# Антибиотико-ассоциированная резистентность – сопутствующий ущерб

## «Проблемные» антибиотики:

Фторхинолоны

Цефалоспорины III

Антипсевдомонадные карбапенемы

Азитромицин

## Рост резистентности:

*E.coli, M.tuberculosis*

Enterobacteriaceae

*P.aeruginosa*

*S.pneumoniae, H.pylori*

## Контроль антибиотикорезистентных штаммов – доказанная эффективность вмешательства

| Уменьшение использования | Эффект   |
|--------------------------|--|
| Фторхинолонов            | Снижение частоты MRSA,<br>полирезист. P.aeruginosa, C.difficile                            |
| Анти-П карбапенемы       | Замена на эртапенем — уменьшение MDR<br>P.aeruginosa                                       |
| Цефалоспоринов III пок.  | Замена на ИЗБЛ или КП — снижение<br>частоты продуцентов БЛРС, резистентных<br>энтерококков |

Gould I, JAC 2008;61:763-5; Davey P, e.a. Cochrane Database Syst Rev 2005;issue 4:CD003543;  
Bosso JA, Mauldin PD. AAC 2006;50:2106-12; Charbonneau P, e.a. CID 2006;42:778-84; Goldstein  
E.J.C., IDSA 2006. Lima A.M., ICAAC 2009

| Год  | Автор     | Ант      | Уменьшение использования Цеф | Средство замещения | Успешность интервенции |
|------|-----------|----------|------------------------------|--------------------|------------------------|
| 1993 | Meyer     | CTZ      | 73%                          | I/C                | Да                     |
| 1996 | Rice      | CTZ      | 50%                          | P/T                | Да                     |
| 1998 | Peña      | 3GC      | 87%                          | P/T, I/C           | Да                     |
| 1998 | Rahal     | Все Цеф  | 80%                          | I/C                | Да                     |
| 1999 | Landman   | CTX      | 89%                          | A/S                | Да                     |
| 1999 | Landman   | CTZ      | 66%                          | P/T                | Да                     |
| 2000 | Patterson | CTZ      | 71% (Hosp. A)                | P/T                | Да                     |
| 2000 | Patterson | CTZ      | 27% (Hosp. B)                | P/T                | Да                     |
| 2003 | Lan       | Все Цеф  | 96%                          | P/T                | Да                     |
| 2004 | Bantar    | CTZ      | 94%                          | P/T                | Да                     |
| 2007 | Zhao      | 3GC      | 70%                          | P/T                | Да                     |
| 2007 | Lee       | ES-Cephs | 84%                          | P/T                | Да                     |

Легенда: I/C – имипенем/циластатин, P/T – пиперациллин/тазобактам, CTZ – цефтизоксим, 3GC – цф III, CTX – цефотаксим, ES-Cephs – цф II-IV(замещение цефалоспоринов на ингибиторзащищенные бета-лактамы=уменьшает долю БЛРС-производителей среди возбудителей)

[Meyer KS, et al. \*Ann Intern Med.\* 1993;119:353-359.](#)

[Rice LB, et al. \*Clin Infect Dis.\* 1996;23:118-124.](#)

[Peña C, et al. \*Antimicrob Agents Chemother.\* 1998;42:53-58.](#)

[Rahal JJ, et al. \*JAMA.\* 1998;280:1233-1237.](#)

[Landman D, et al. \*Clin Infect Dis.\* 1999;28:1062-1066.](#)

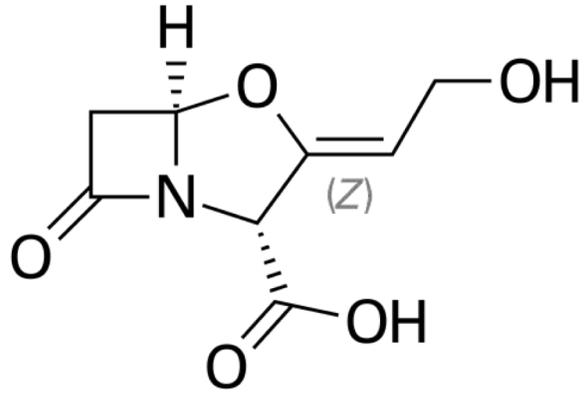
[Patterson JE, et al. \*Infect Control Hosp Epidemiol.\* 2000;21:455-458.](#)

[Lan CL, et al. \*J Microbiol Immunol Infect.\* 2003;36:182-186.](#)

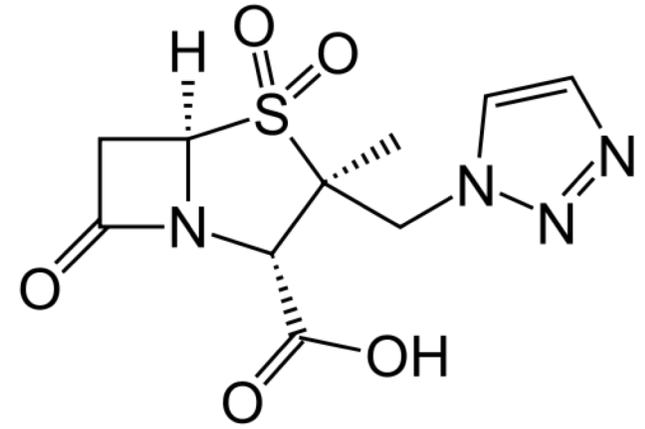
[Bantar C, et al. \*Antimicrob Agents Chemother.\* 2004;48:392-395.](#)

[Zhao ZM, et al. \*Zhonghua Nei Ke Za Zhi.\* 2007;46:714-717.](#)

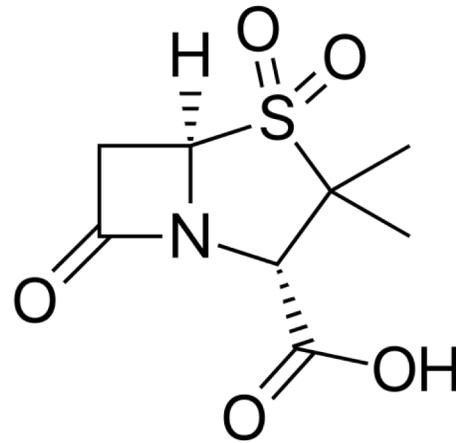
[Lee J, et al. \*J Antimicrob Chemother.\* 2007;60:629-637..](#)



Клавулановая к-та

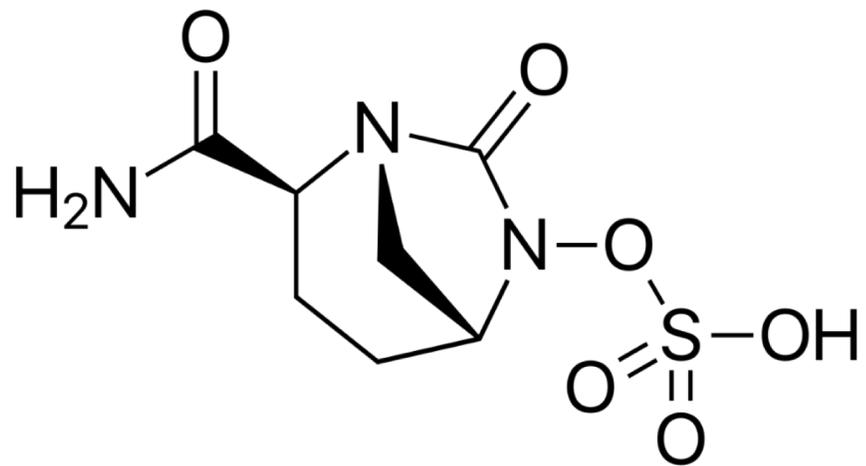


Тазобактам

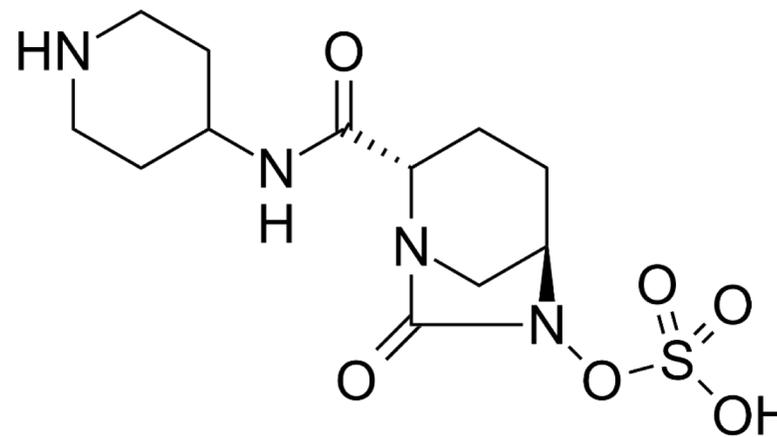


Сульбактам

Наиболее известные бета-лактамы ингибиторы бета-лактамаз:  
клавуланат, сульбактам, тазобактам



Авибактам



Релебактам (МК-7655)

Новые не бета-лактамы ингибиторы из группы диазобиклооктанов: авибактам (цефтазидим\авибактам (завицефта); азтреонам\авибактам III ф), релебактам (имипенем\релебактам II ф)



**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

# Список бактерий, против которых нужны новые препараты



## WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

### Priority 1: CRITICAL<sup>#</sup>

*Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant

*Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae*<sup>\*</sup>, carbapenem-resistant, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin-resistant

### Priority 2: HIGH

*Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant

*Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

*Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant

*Campylobacter*, fluoroquinolone-resistant

*Salmonella spp.*, fluoroquinolone-resistant

*Neisseria gonorrhoeae*, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

### Priority 3: MEDIUM

*Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible

*Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant

*Shigella spp.*, fluoroquinolone-resistant

<sup>#</sup> *Mycobacteria* (including *Mycobacterium tuberculosis*, the cause of human tuberculosis), was not subjected to review for inclusion in this prioritization exercise as it is already a globally established priority for which innovative new treatments are urgently needed.

# Основные этапы, цели и индикаторы «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации до 2030 года»





 РУЗФАРМА



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 377 985** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) МПК  
*A61K 31/43* (2006.01)  
*A61K 31/545* (2006.01)  
*A61K 31/429* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006145753/15, 25.12.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
25.12.2006

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2009

(45) Опубликовано: 10.01.2010 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: G.GARRET ET AL. COMITE DE  
L'ANTIBIOGRAMME DE LA SOCIETE  
FRANCAISE DE MICROBIOLOGIE. REPORT  
2000-2001 (June 2001) с.2, 7, 8, 9, 19, 26, 29, 31,  
Найдено 03.09.2007, Найдено из Интернет  
<[www.sfm.asso.fr/doc/download.php?doc=DiU8C&fic=Comm2003.pdf](http://www.sfm.asso.fr/doc/download.php?doc=DiU8C&fic=Comm2003.pdf)>. WEI SHENG  
WANG et al. Stenotrophomonas maltophilia  
bacteremia in adults: four years' (см. прод.)

Адрес для переписки:  
115372 Москва, ул. А. Чичина

(72) Автор(ы):

Юдин Сергей Михайлович (RU),  
Сидоренко Сергей Владимирович (RU),  
Яковлев Сергей Владимирович (RU),  
Назаров Александр Викторович (RU),  
Зыков Павел Иванович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Юдин Сергей Михайлович (RU),  
Сидоренко Сергей Владимирович (RU),  
Яковлев Сергей Владимирович (RU),  
Назаров Александр Викторович (RU),  
Зыков Павел Иванович (RU)

RU  
2  
3  
7  
7  
9  
8  
5

2



проф. Яковлев С.В.



проф. Сидоренко С.В.



проф. Юдин С.М.



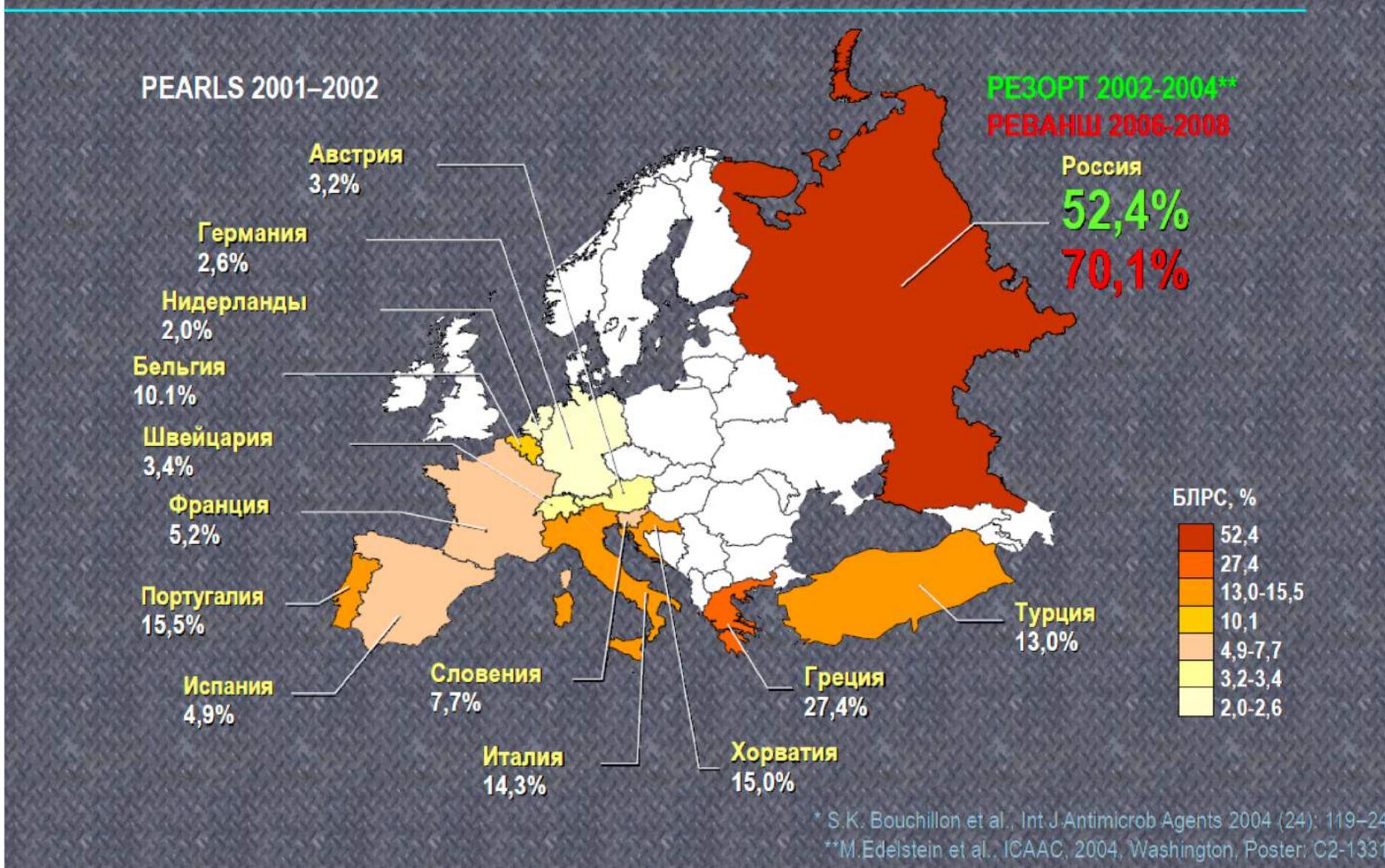
**БЛРС, БЛШС**



**БЛРС, БЛШС,  
Цефалоспорины**

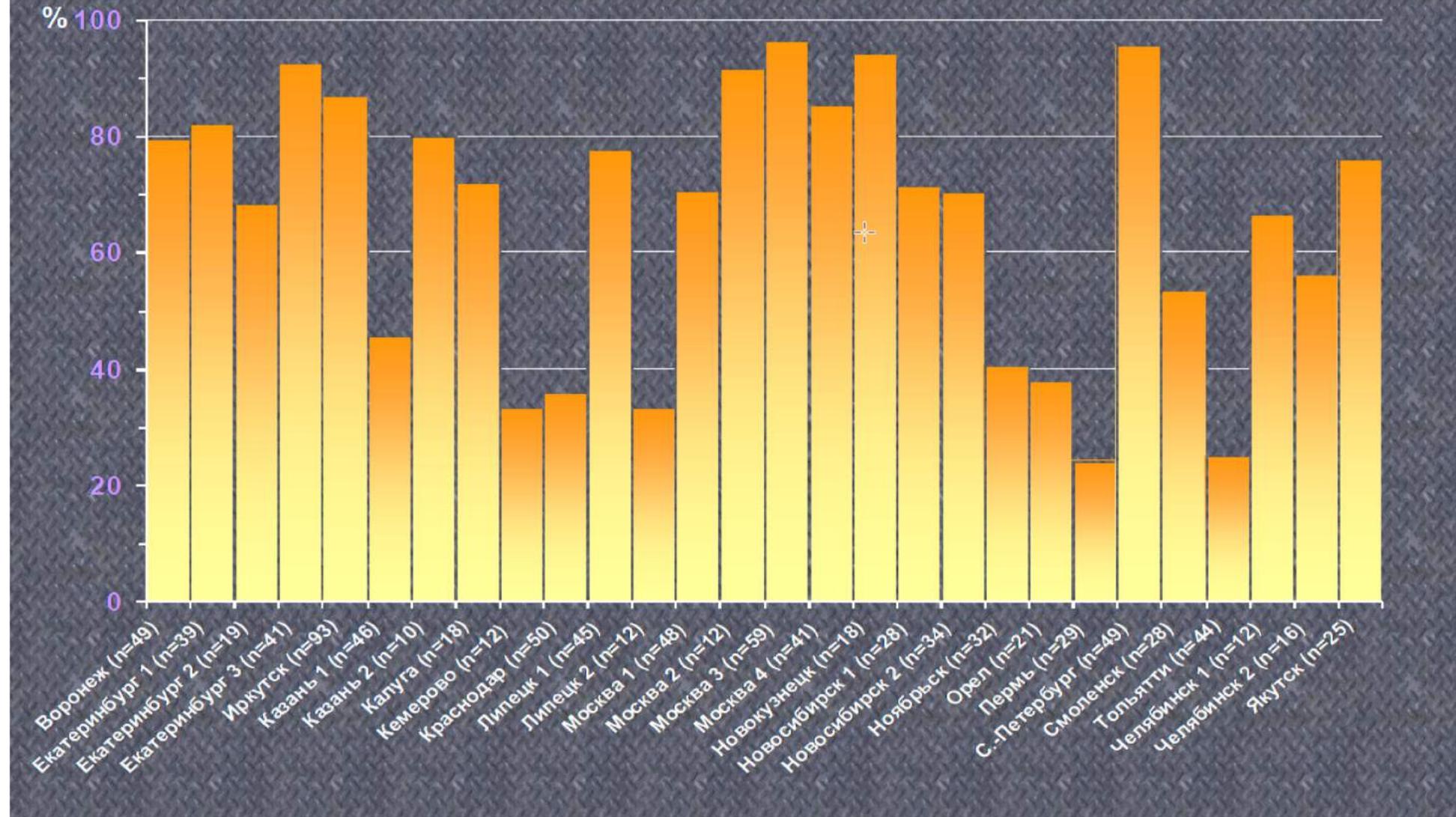


# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БЛРС У ENTEROBACTERIACEAE

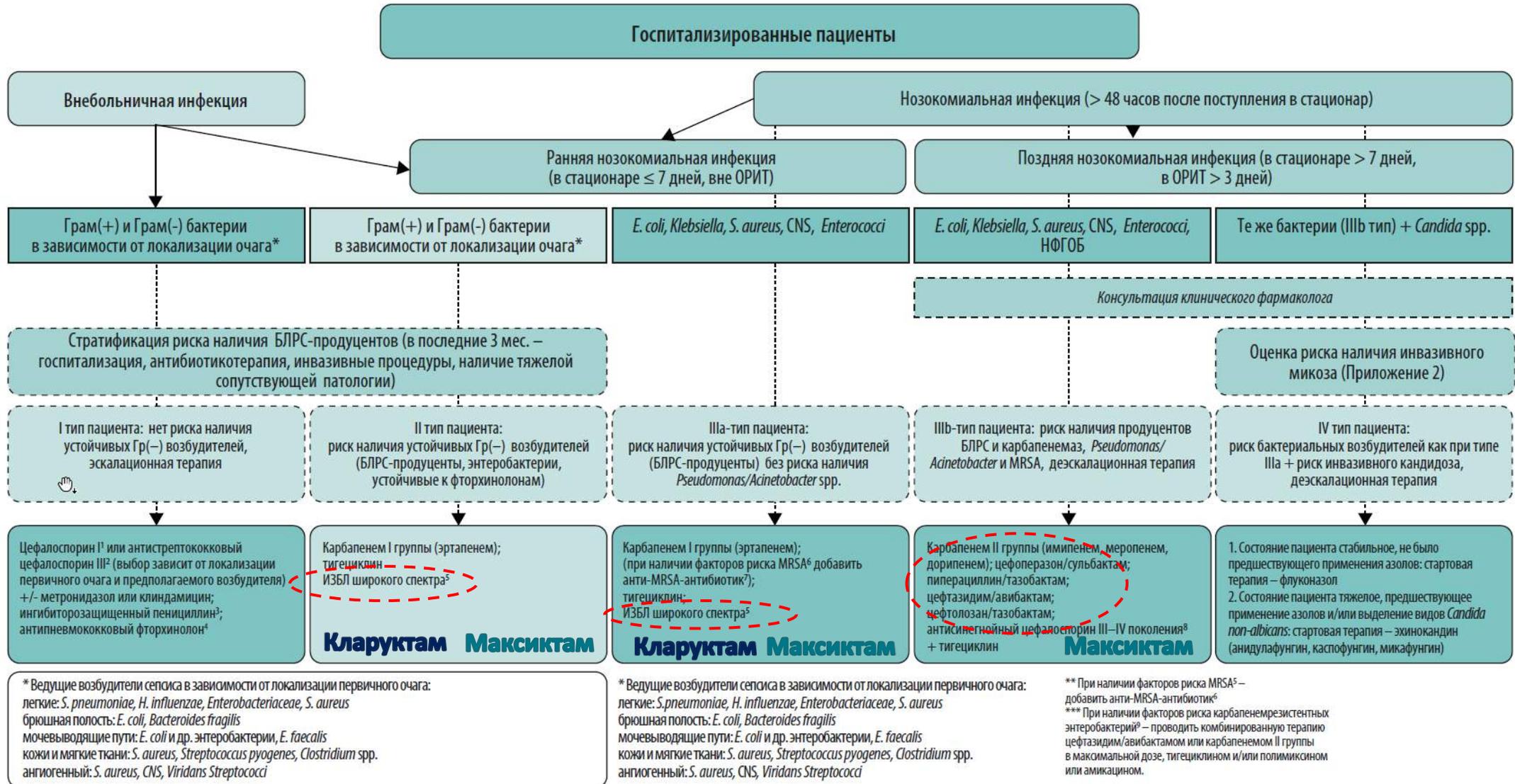




# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БЛРС СРЕДИ *Enterobacteriaceae* В РАЗЛИЧНЫХ СТАЦИОНАРАХ



# Приложение 3. Эмпирический выбор antimicrobial терапии при сепсисе с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза



Обозначения: БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; ПРВ – полирезистентные возбудители; ИК – инвазивный кандидоз; MRSA – метициллин-резистентный *S. aureus*.

\* Ведущие возбудители сепсиса в зависимости от локализации первичного очага:  
 легкие: *S. pneumoniae, H. influenzae, Enterobacteriaceae, S. aureus*  
 брюшная полость: *E. coli, Bacteroides fragilis*  
 мочевыводящие пути: *E. coli* и др. энтеробактерии, *E. faecalis*  
 кожи и мягкие ткани: *S. aureus, Streptococcus pyogenes, Clostridium spp.*  
 ангиогенный: *S. aureus, CNS, Viridans Streptococci*

1. Цефазолин – при инфекции кожи и мягких тканей или ангиогенной инфекции.  
 2. Нефазолин, цефтриаксон – при бронхопневмонии.  
 3. Ампициллин/сульбактам – при бронхопневмонии.  
 4. Меропенем – при тяжелой пневмонии.  
 5. Факторы риска MRSA: высокий уровень MRSA в отделении; контактирование с колонизированными пациентами и/или персоналом; инфекция в стационаре.  
 6. Факторы риска MRSA: высокий уровень MRSA в отделении; контактирование с колонизированными пациентами и/или персоналом; инфекция в стационаре.  
 7. Меропенем, ванкомицин, линезолид.  
 8. Цефтазидим, цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам, цефепим, цефепим/сульбактам.  
 9. Факторы риска инвазивного кандидоза: длительный прием антибиотиков; инвазивные процедуры; тяжелое состояние пациента; наличие катетеров; длительное пребывание в стационаре.

| Характеристика инфекции/препарат   | <b>Кларуктам</b><br><b>Цефотаксим\сульбактам</b> | <b>Максиктам</b><br><b>Цефепим\сульбактам</b>   |
|--|--|---|
| <b>Внутрибольничные инфекции</b>   | Да   | Да  |
| Внутрибольничные инфекции, вызванные неферментирующими Г-микроорганизмами (кроме Acinetobacter baumannii)  | Нет  | Да  |
| Внутрибольничные инфекции, вызванные CARB-R микроорганизмами   | Нет  | Нет   |
| Внутрибольничные инфекции, MRSA-штаммами Staphylococcus aureus   | Нет  | Нет   |
| Внутрибольничные инфекции, вызванные Acinetobacter baumannii   | В комбинации еще с одним антиацетобактерным АМП  | В комбинации еще с одним антиацетобактерным АМП |
| <b>Внебольничные инфекции</b> с факторами риска БЛРС/БЛШС-продуцентов (наличие хронических заболеваний, недавно выписанные из стационара (менее 3 мес. назад), иммунодефицит)                  | Да   | Да  |
| <b>Внебольничные инфекции</b> с факторами риска цефалоспоринов (класс С) - продуцентов (наличие хронических заболеваний, недавно выписанные из стационара (менее 3 мес. назад), иммунодефицит) | Нет  | Да  |
| <b>Внутрибольничные и внебольничные</b> инфекции, с присоединившейся <b>анаэробной</b> инфекцией (аспирационные пневмонии, инфекции малого таза, пиелонефриты, челюстно-лицевые инфекции)      | Да   | Да  |

4 ч

Цефтриаксон



Сульбактам



Цефотаксим



Сульбактам

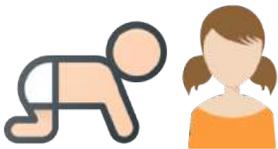


Цефепим



Сульбактам





| Препарат  | Противопоказания* (новорожденные, грудные дети и детский возраст)   |
|---|---|
| <p><b>Кларуктам</b> <small>Кларитромицин</small> — препарат выбора</p>        | <p>Дети до 2,5 лет - внутримышечное введение</p>  |
| Цефоперазон+Сульбактам (1+1)  | Нет   |
| Цефтриаксон+Сульбактам (1+0,5)  | <p><b>Недоношенные дети</b><br/>         Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано.</p> <p><b>Доношенные новорожденные (≤28-дневного возраста):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Гипербилирубинемия, желтуха или ацидоз, гипоальбуминемия у новорожденных</b> (исследования in vitro показали, что цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких пациентов).</li> <li>• <b>Внутривенное введение кальцийсодержащих растворов новорожденным.</b> Новорожденные (≤28 дней), которым уже назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами, включая продолжительные кальцийсодержащие инфузии, например, при парентеральном питании, из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона. Описаны отдельные фатальные случаи образования преципитатов в легких и почках у новорожденных, получавших Цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы. При этом в отдельных случаях был использован один венозный доступ, и образование преципитатов наблюдалось непосредственно в системе для внутривенного введения, также описан, как минимум, один случай со смертельным исходом при различных венозных доступах и в различное время введения препарата Цефтриаксон и кальцийсодержащих растворов. Подобные случаи наблюдались только у новорожденных.</li> </ul> |
| <p><b>Макситам</b> <small>Цефтазидим+Сульбактам</small> — препарат выбора</p> | Детский возраст до 2 месяцев  |
| Цефтазидим+Авиабактам (2+0,5)   | Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность у детей и подростков в возрасте не установлены)  |
| Амоксициллин + Клавулановая кислота   | Нет   |
| Тикарциллин + Клавулановая кислота  | Нет   |
| Пиперациллин + Тазобактам   | Детский возраст до 2 лет  |
| Ампициллин+Сульбактам   | Нет   |

\*По данным ИМП препаратов

| Микроорганизмы                  | Амоксициллин+КК | Тикарциллин+КК | Ампициллин+СБ<br>Амоксициллин+СБ | Цефтриаксон+СБ | Цефоперазон+СБ | Цефотаксим+СБ<br>(Кларуктам) | Пиперациллин+ТБ | Цефепим+СБ<br>(Максимтам) | Цефтазидим+АБ |
|---------------------------------|-----------------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------|------------------------------|-----------------|---------------------------|---------------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ++              | +              | ++                               | ++             | .              | ++                           | +               | ++                        | .             |
| <i>Streptococcus spp.</i>       | ++              | +              | ++                               | ++             | .              | ++                           | +               | ++                        | .             |
| <i>Staphylococcus aureus*</i>   | ++              | +              | ++                               | +              | .              | +                            | +               | ++                        | .             |
| <i>Enterococcus faecalis</i>    | ++              | -              | ++                               | -              | .              | -                            | +               | -                         | .             |
| <i>Enterococcus faecium</i>     | .               | -              | .                                | -              | .              | -                            | .               | -                         | .             |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | +               | +              | +                                | ++             | ++             | ++                           | +               | ++                        | ++            |
| <i>Escherichia coli</i>         | ++              | ++             | ++                               | ++             | ++             | ++                           | ++              | ++                        | ++            |
| Другие Enterobacteriaceae       | +/-             | +              | +/-                              | ++             | ++             | ++                           | ++              | ++                        | ++            |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>  | -               | -              | ++                               | ++             | ++             | ++                           | -               | ++                        | -             |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | -               | -              | -                                | -              | +              | -                            | ++              | ++                        | ++            |

\* не MRSA-штаммы  
 КК - клавулановая кислота  
 СБ - сульбактам  
 ТБ - тазобактам

| Степень** активности |                                   |
|----------------------|-----------------------------------|
| ++                   | Высокая активность                |
| +                    | Умеренная активность              |
| +/-                  | Некоторые бактерии устойчивы      |
| -                    | Слабая активность или отсутствует |

\*\* в сравнении препаратов между собой  
 (на основании данных литературы ("Рациональная антибактериальная фармакотерапия" под. ред. С.В.Яковлева, "Инфекциях в интенсивной терапии" С.В.Сидоренко и С.В.Яковлева, «Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии» (Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н.) и ИМП препаратов)

# Стратификация пациентов для эмпирической терапии по СКАТ

Эмпирический  
этап

Антимикробный спектр  
препарата

Микробный пейзаж  
отделения



Микробиологическая верификация  
возбудителя  
(с коррекцией АМ-терапии при необходимости )

Бактериологический  
этап

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !

