

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В РОССИИ И МИРЕ: ЧТО ПРОИСХОДИТ И ЧТО МЫ МОЖЕМ СДЕЛАТЬ?

R. С. КОЗЛОВ

Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения Российской Федерации
по клинической микробиологии и антимикробной резистентности

Президент Межрегиональной ассоциации по клинической
микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Директор НИИ антимикробной химиотерапии,
Смоленский государственный медицинский университет

**Научно-
исследовательский
институт
антибиотико-
химиотерапии
ГБОУ ВПО СГМУ
Минздрава
России**



Федеральный

Научно-методический

Центр

по

Мониторингу

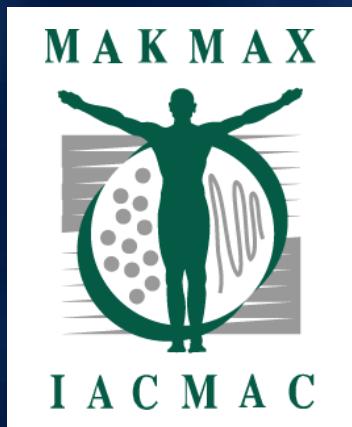
Резистентности

к

Антибиотикам

Препаратам





Межрегиональная
Ассоциация по
Клинической
Микробиологии и
Антибиотикотерапии
Химиотерапии

УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ НИИАХ/МАКМАХ/ЦМАР

➤ Города-участники исследований

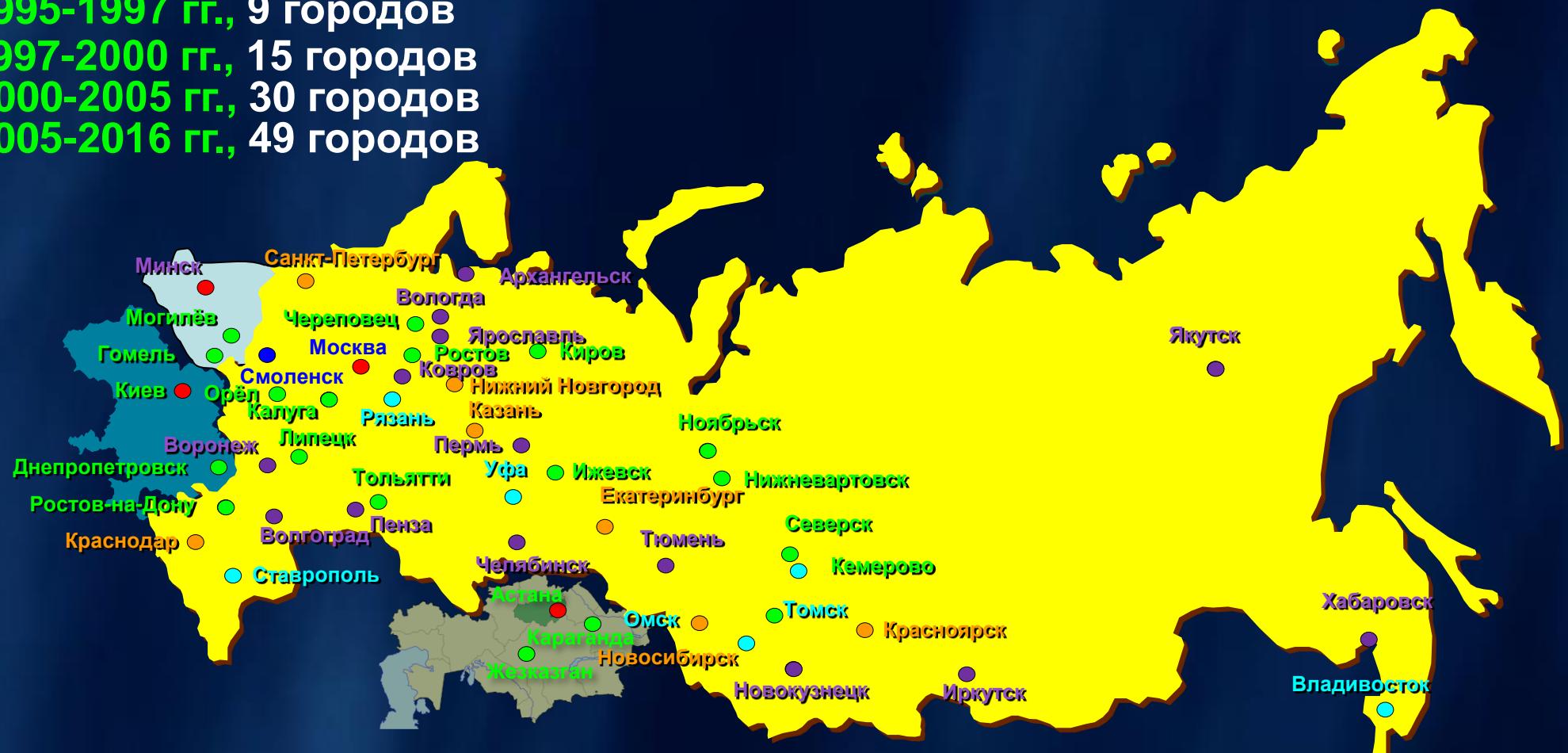
1993-1995 гг., 2 города

1995-1997 гг., 9 городов

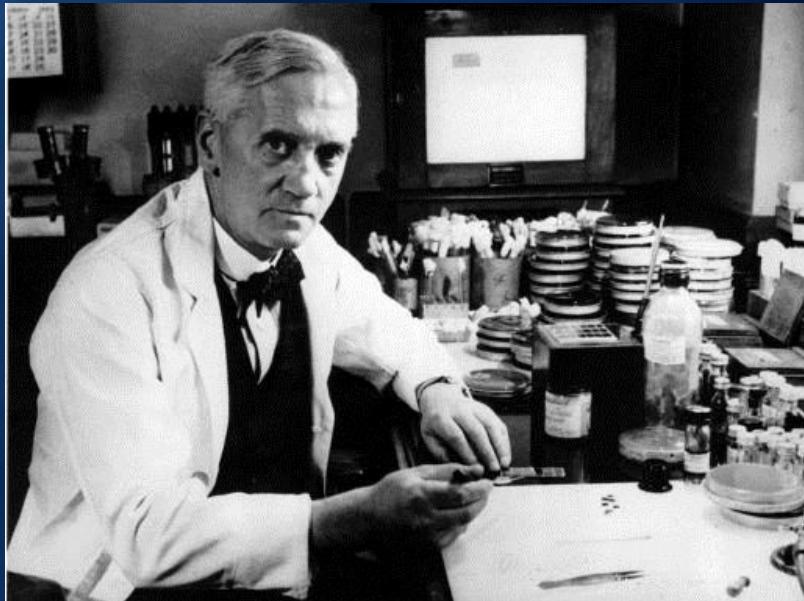
1997-2000 гг., 15 городов

2000-2005 гг., 30 городов

2005-2016 гг., 49 городов



ПЕНИЦИЛЛИН: ВЕЛИЧАЙШЕЕ ОТКРЫТИЕ



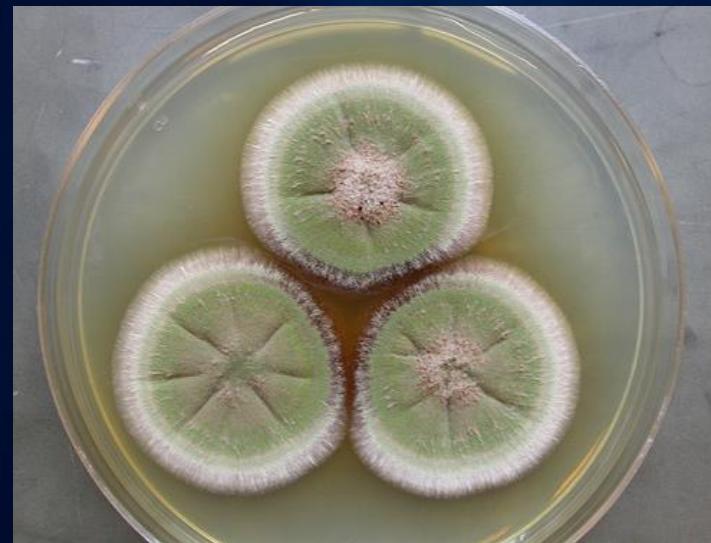
- 1928 г. – открытие пенициллина (госпиталь Св. Марии, Лондон)
- 1929 г. – публикация исследований в *British Journal of Experimental Pathology*
- Использование гриба *Penicillium notatum*



ПЕНИЦИЛЛИН: ВЕЛИЧАЙШЕЕ ОТКРЫТИЕ



- 1942 г. – создание советского пенициллина (пенициллина-крустозина)
- Использование гриба *Penicillium crustosum*



ПОЯВЛЕНИЕ НОВЫХ КЛАССОВ АНТИБИОТИКОВ



МНОГООБРАЗИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время только в России зарегистрировано
> 200 антибиотических препаратов

Антибактериальные > 20 классов

β-лактамы

- пенициллины
- цефалоспорины
- карбапенемы
- монобактамы

Аминогликозиды

Макролиды

Линкозамиды

Кетолиды

Стрептограмины

Тетрациклины

Хлорамфеникол

Гликопептиды

Хинолоны

Рифамицины

Нитроимидазолы

Антифолаты

Циклические пептиды

Нитрофураны

Оксихинолины

Фосфомицин

Фузиданы

Мупироцин

Оксазолидиноны

Эверниномицины

Глицилциклины

Противогрибковые - 8 классов

Полиены

Азолы

Аллиламины и тиокарбаматы

Гризофульвин

Аналоги

нуклеозидов

Эхинокандины

Пневмокандины

Никкомицины

Противовирусные - 8 классов

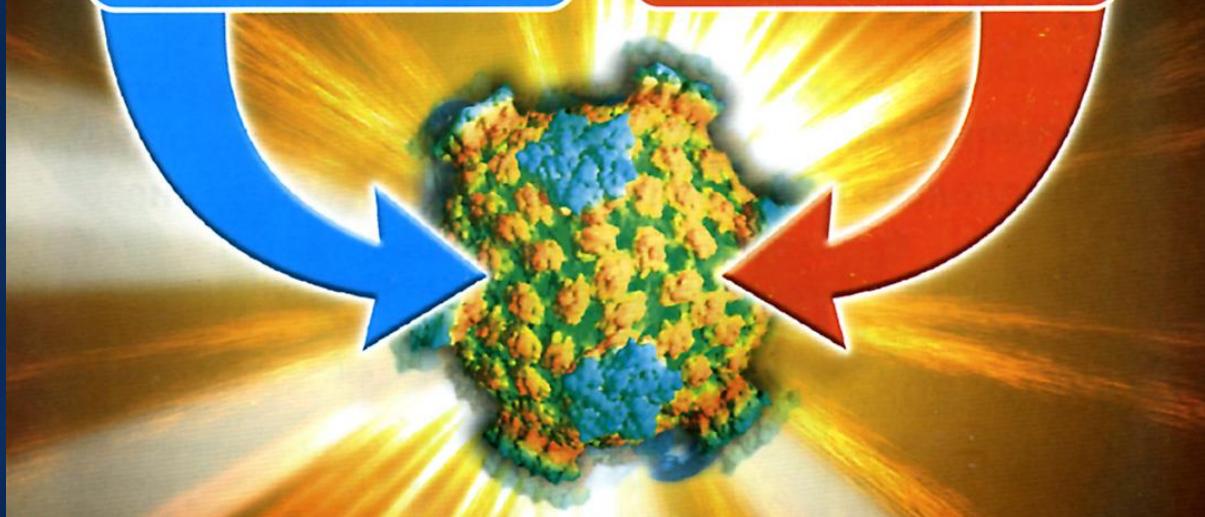
Противопротозойные - 12 классов

Проблема № 1

Недостаток знаний

КОМПЛЕКСНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Антибиотики + Вобэнзим



ДВОЙНОЙ УДАР ПО ИНФЕКЦИИ

- 1** Нарушает рост микробных колоний
- 2** Прерывает передачу факторов резистентности в микробных пленках
- 3** Увеличивает эффективность антибиотиков и их концентрацию в очаге воспаления
- 4** Активизирует иммунную систему, повышает продукцию интерферонов
- 5** Уменьшает токсичность антибиотиков, поддерживает микробиоценоз кишечника



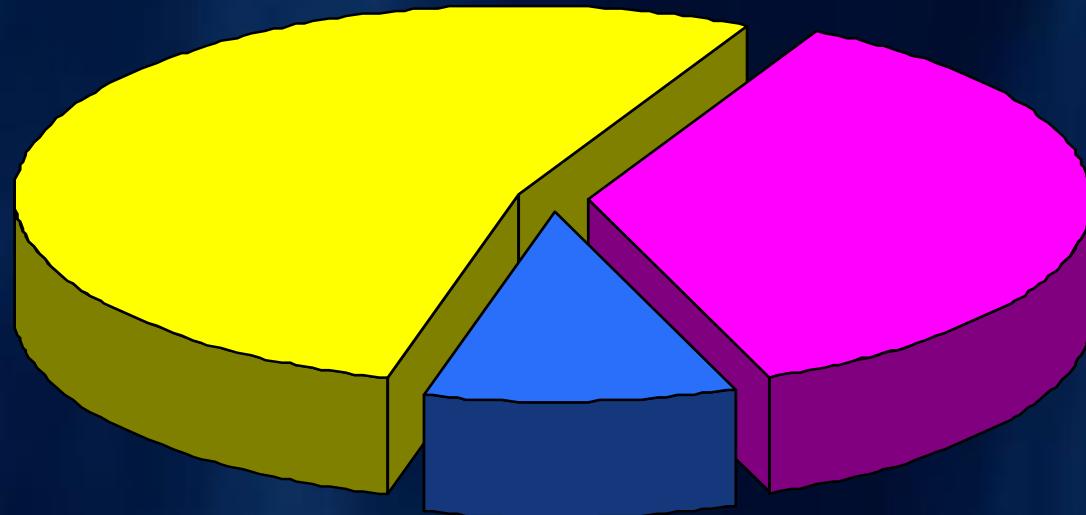
Per. № П.Н.№011530/01 от 15.04.2006 РЕКЛАМА

Один препарат **5** действий

**Учить не только врачей,
но и фармацевтов**

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ВАРИАНТЫ САМОЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

не АБ-препараты – 53,2%



АБ-препараты
+ не АБ-препараты – 36,9%

АБ-препараты – 9,9%

**Учить не только врачей и
фармацевтов, но и
НАСЕЛЕНИЕ**

ЗНАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ОБ АНТИБИОТИКАХ: ОПРОС ВЦИОМ

1500 человек из 138 населенных пунктов 46 областей, краев и республик России

Вопрос: убивают ли антибиотики вирусы?



НОВЫЙ ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛ О РАЦИОНАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ АНТИБИОТИКОВ

для фармацевтов, врачей и пациентов

www.ANTIBIOTIC-SAVE.ru

The screenshot shows the homepage of the website. At the top, there is a banner with the text "АНТИБИОТИК - НАДЕЖНОЕ ОРУЖИЕ, ЕСЛИ ЦЕЛЬ - БАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ" and "ИНФОРМАЦИОННАЯ КАМПАНИЯ". Below the banner is a navigation bar with links: Врачу, Привозору, Пациенту, Библиотека, and Новости. The main content area features a title "Антибиотик — надёжное оружие, если цель — бактериальная инфекция". Below the title are four small images illustrating medical scenarios: a doctor and patient, a pharmacist, and two patients with symptoms. The left sidebar contains a section titled "Информация о проекте" with text about the campaign's goal to reduce unnecessary antibiotic use in respiratory infections. The right sidebar contains sections for "Врачу", "Привозору", and "Пациенту" with detailed information and links.



This screenshot shows a page titled "РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ: выбирайте правильное лечение". It includes several sections: "Знаете ли Вы?", "Большинство людей", "Что я должен делать?", and "Основные проявления респираторных инфекций". There are also icons for various symptoms like cough, sore throat, and headache. A QR code and a link to the website are visible on the right side.

**Учить не только врачей,
фармацевтов, население,
но и СРЕДСТВА МАССОВОЙ
ИНФОРМАЦИИ**

The Daily Telegraph

www.telegraph.co.uk ••

BRITAIN'S BEST-SELLING QUALITY DAILY

Wednesday, July 23, 2008 No 47,630 80p

Антибиотиком простуду не лечи, говорят практикующие врачи

Сдержим распространение супербактерий

By Rebecca Smith
Medical Editor

PATIENTS are to be refused antibiotics for coughs, colds and ear infections under strict new guidelines for family doctors announced today.

GPs wrote 38 million prescriptions for the drugs last year at a cost to the NHS of £175 million.

In many cases patients were given antibiotics for common respiratory infections such as sore throats. But the drugs are often not necessary, do not work against many of the infections and contribute to the spread of lethal hospital superbugs such as MRSA, specialists argue.

GPs claim that they often feel under pressure from patients who are angered if they are refused treatment.

Now the NHS drugs rationing body, the National Institute for Health and Clinical Excellence (Nice), is telling doctors not to prescribe antibiotics to patients suffering from minor illnesses such as an ear infection, sore throat, tonsillitis, a cold, sinus infection, cough or bronchitis. Instead, doctors will advise staying at home and resting while taking painkillers.

This follows the launch this year by Alan Johnson, the Health Secretary, of a major advertising campaign telling patients that the drugs would not help with a cough or cold.

Sir Liam Donaldson, the Chief Medical Officer, said inappropriate use of antibiotics fuelled superbug infections as it encouraged infections to become resistant to the drugs.

Treatment with antibiotics also leaves people vulnerable to gut infections such as *Clostridium difficile*, which can be fatal, particularly in the elderly.

Prescriptions to treat respiratory illnesses account for almost two thirds of all antibiotic prescribing in GP surgeries.

The new guidance – which may dismay those who have grown to expect treatment for routine illnesses – says patients should be reassured that antibiotics are not needed immediately because they will “make little difference to symptoms and may have side-effects”.

They should be told to return to the doctor if they become worse or their problem does not clear up on its own. Alternatively doctors could

issue a prescription for the patient to use at a later date if the symptoms deteriorate or continue for more than a week.

Experts believe “delayed prescribing” works and doctors say few of the prescriptions are used, showing that patients do follow the instructions.

The guidance was welcomed by Prof Steve Field, the chairman of the Royal College of GPs, which has been campaigning on the issue.

He said: “It costs a fortune. I have always said there is no shortage of money in the NHS – we just need to spend it on things that are useful. It can be very difficult being a GP having a consultation with a patient who

INSIDE

Rapid treatment to save lives
of stroke victims p2
Still too much salt in diet p11

ONLINE

Are we over-reliant on
medication?
telegraph.co.uk/yourview

expects antibiotics. It has become ingrained in them but because the infection gets better anyway, people think it was the antibiotics.”

The guidance says doctors should give antibiotics to children under two with an infection in both ears, children who have discharge from the ears and patients who have tonsillitis combined with other problems.

Antibiotics or further testing should be offered immediately to elderly patients or those with symptoms that suggest a serious illness or complications such as pneumonia, or if they are at high risk of complications.

Dr Gillian Leng, who was in charge of developing the guidelines and is deputy chief executive of Nice, said: “This is the first practical guideline which will help all health-care professionals to assess adults and children with respiratory tract infections to decide whether their condition will improve by taking antibiotics.”

Anne Joshua, of NHS Direct, who also helped draw up the guidance, said: “This short clinical guideline brings together everything we know on targeting antibiotics to those who really need them.”

Проблема № 2:

Эпидемиология

Чтобы делу была польза

Внутрибольничным инфекциям не место в стационарах

«В N-ской области заболеваемость внутрибольничными инфекциями в течение последних пяти лет остаётся ниже общероссийских показателей и имеет тенденцию к снижению с 0,71 на тысячу пациентов в 2004 г. до 0,57 в 2008 г. (в 1,25 раза).»

«В городах ..., в ... районах в 2008 г. вообще не зарегистрировано ни одного случая внутрибольничной инфекции.»

Проблема № 3:

Эволюция

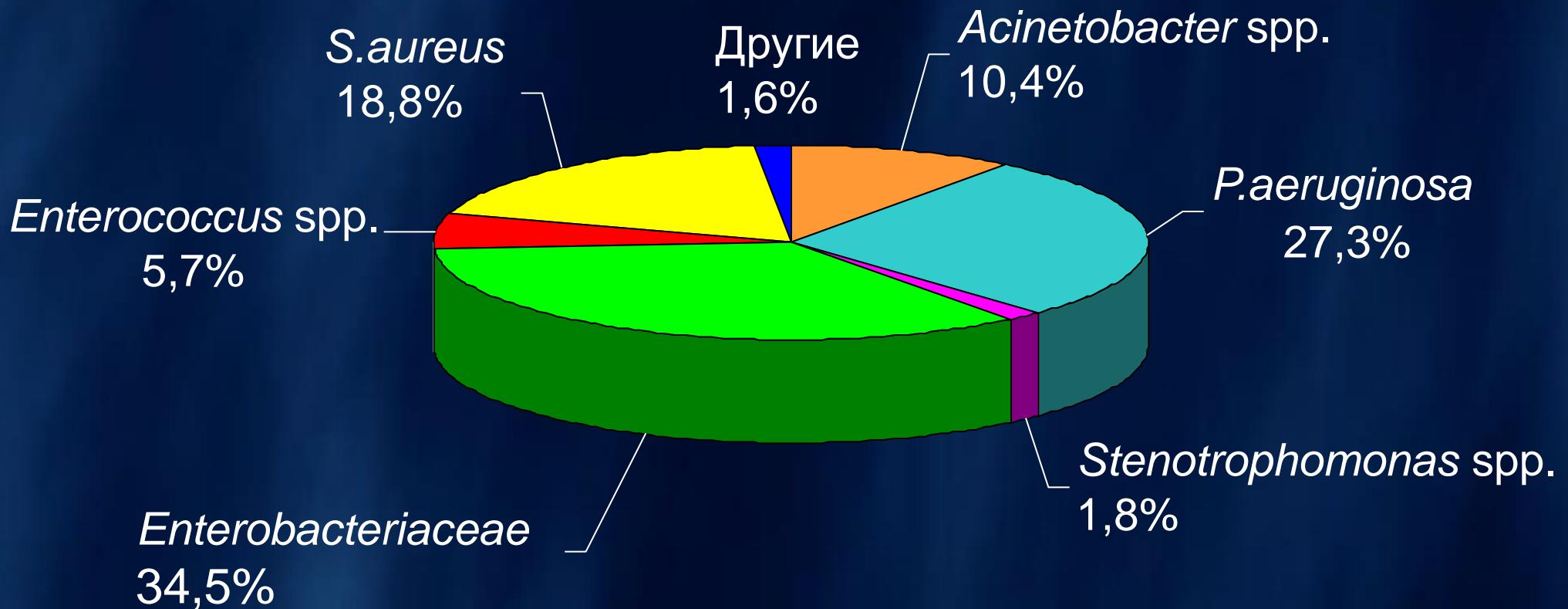
ПРОДОЛЖАЕТСЯ ЭВОЛЮЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ



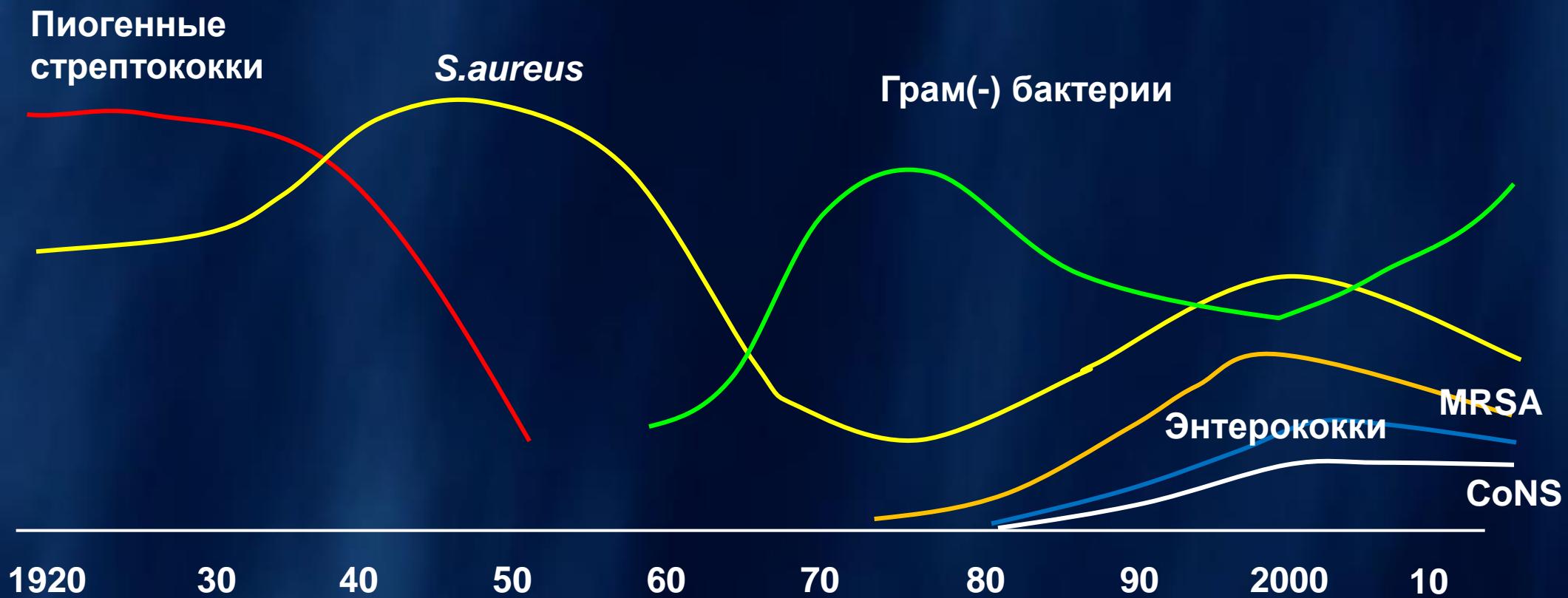
«ПРОБЛЕМНЫЕ» ВОЗБУДИТЕЛИ В 2009 г.

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter* spp.

ЭТИОЛОГИЯ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РОССИИ (n=2382)



ИЗМЕНЕНИЕ ЭТИОЛОГИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ



ЭТИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В РФ

	2011-12	2013	2014
<i>Staphylococcus aureus</i>	16,8	17,7	15,8
Коагулаза(-) стафилококки	4,3	1,0	1,8
<i>Enterococcus</i> spp.	6,4	4,0	6,5
Другие грам(+) бактерии	0,0	1,6	2,5
Все грам(+) бактерии	27,4	24,4	26,5
<i>Enterobacteriaceae</i>	33,7	43,5	44,7
<i>Acinetobacter</i> spp.	14,9	11,5	10,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20,0	15,1	14,1
Другие грам(-) бактерии	4,0	3,6	2,6
Все грам(-) бактерии	72,6	73,7	72,1
<i>Candida</i> spp.	0	1,9	1,4

ЭВОЛЮЦИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Монорезистентность



Полирезистентность



Панрезистентность

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БЛРС У ENTEROVACTERIACEAE

PEARLS 2001–2002

Австрия
3,2%

Германия
2,6%

Нидерланды
2,0%

Бельгия
10,1%

Швейцария
3,4%

Франция
5,2%

Португалия
15,5%

Испания
4,9%

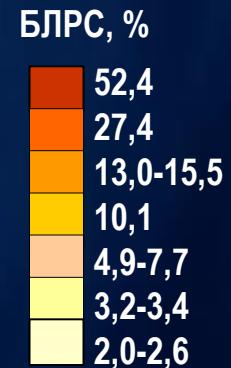
Словения
7,7%

Италия
14,3%

РЕЗОРТ 2002-2004**

РЕВАНШ 2006-2008

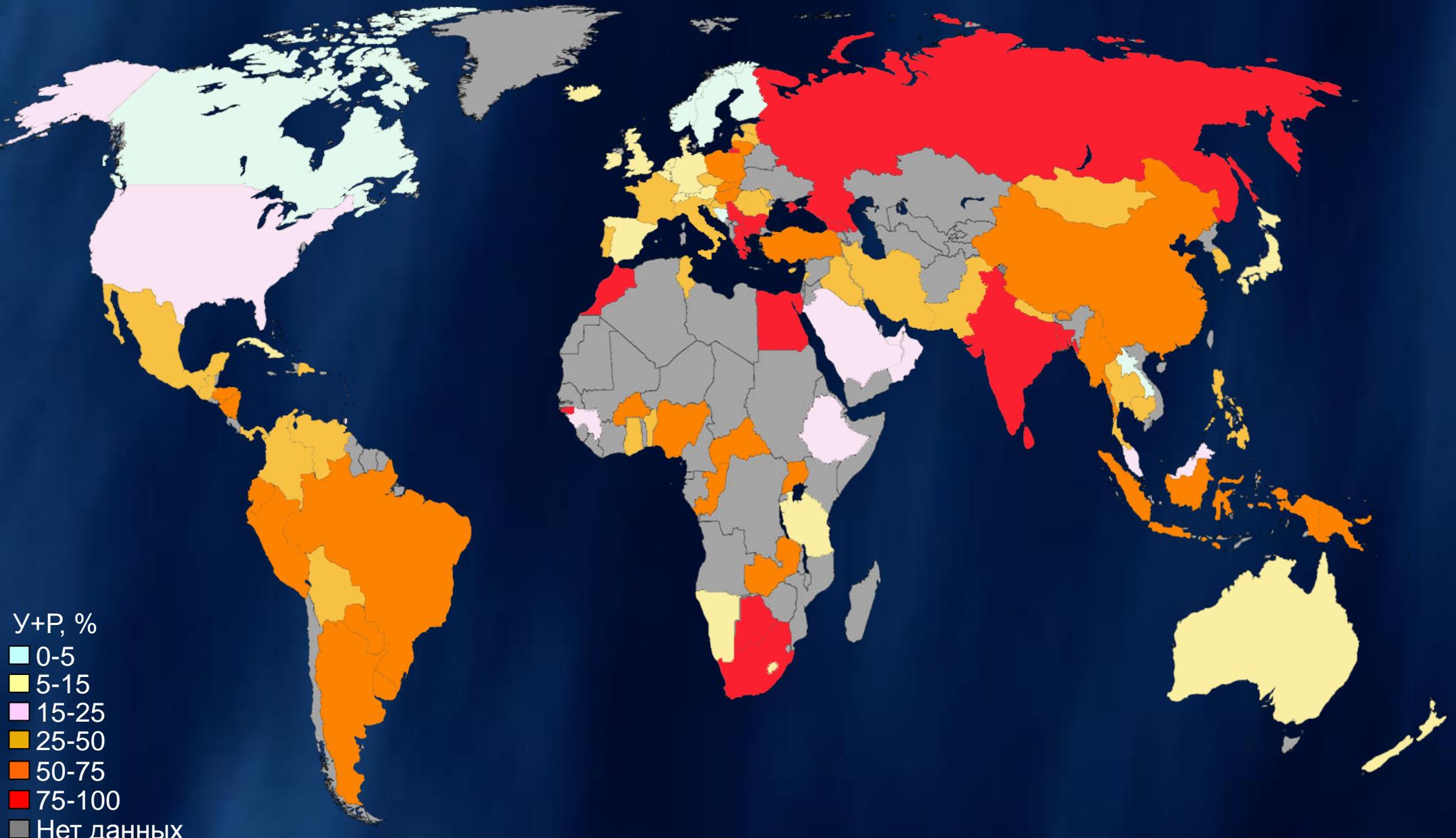
Россия
52,4%
70,1%



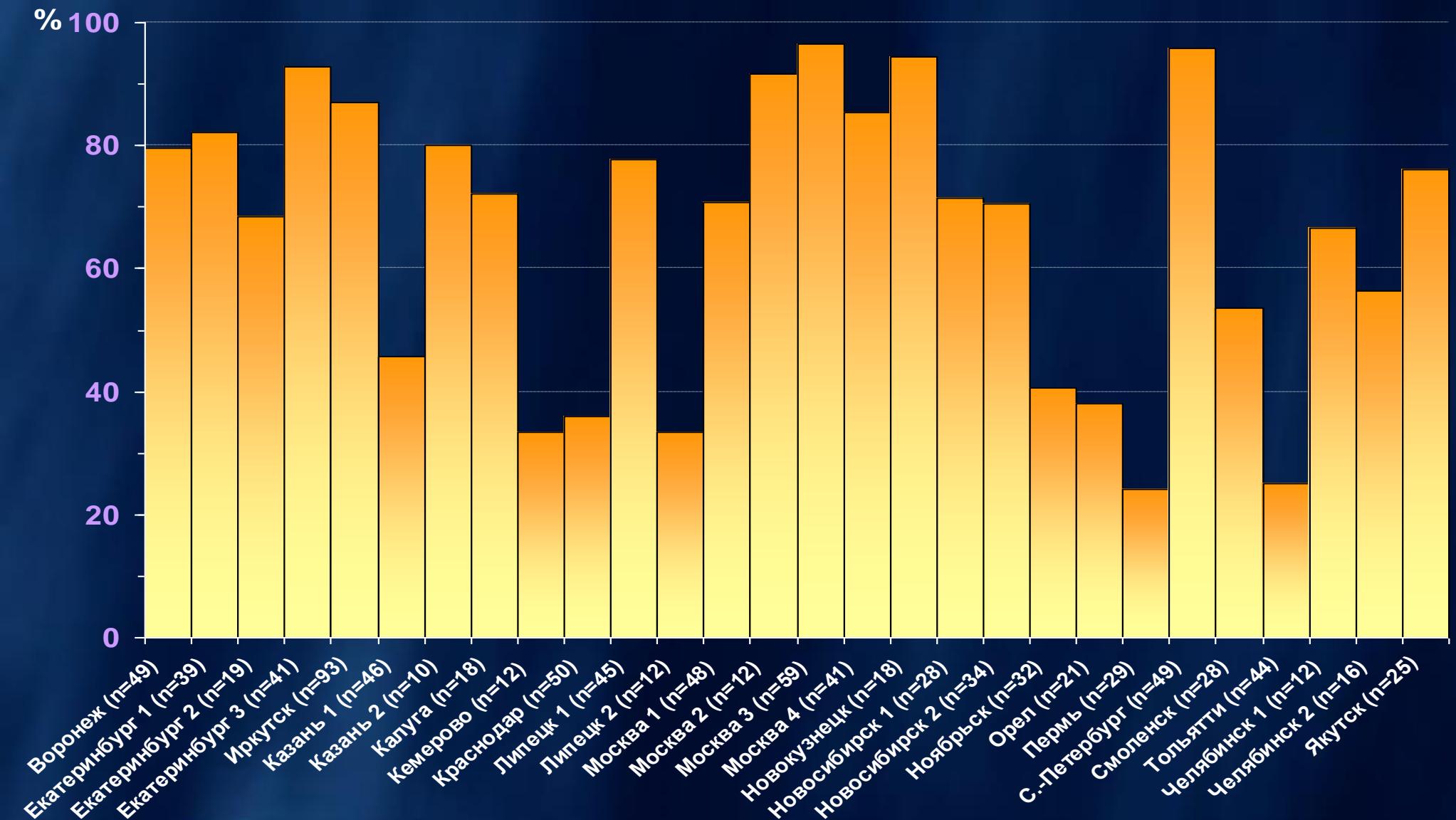
* S.K. Bouchillon et al., Int J Antimicrob Agents 2004 (24): 119–24

**M. Edelstein et al., ICAAC, 2004, Washington, Poster: C2-1331

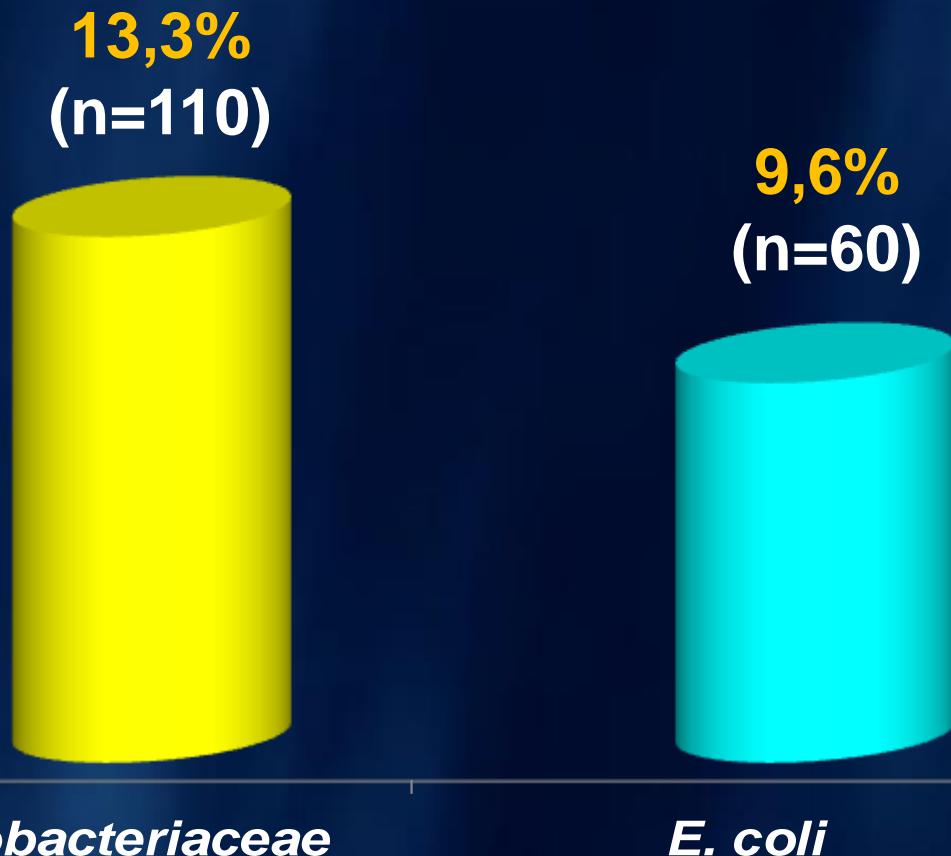
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *K. PNEUMONIAE* К ЦЕФАЛОСПОРИНАМ III



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БЛРС СРЕДИ *Enterobacteriaceae* В РАЗЛИЧНЫХ СТАЦИОНАРАХ



ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ БЛРС-ПРОДУЦЕНТОВ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИМП



ЧАСТОТА (%) УМЕРЕННОРЕЗИСТЕНТНЫХ И РЕЗИСТЕНТНЫХ *S. pneumoniae* (2007-2010 гг.)

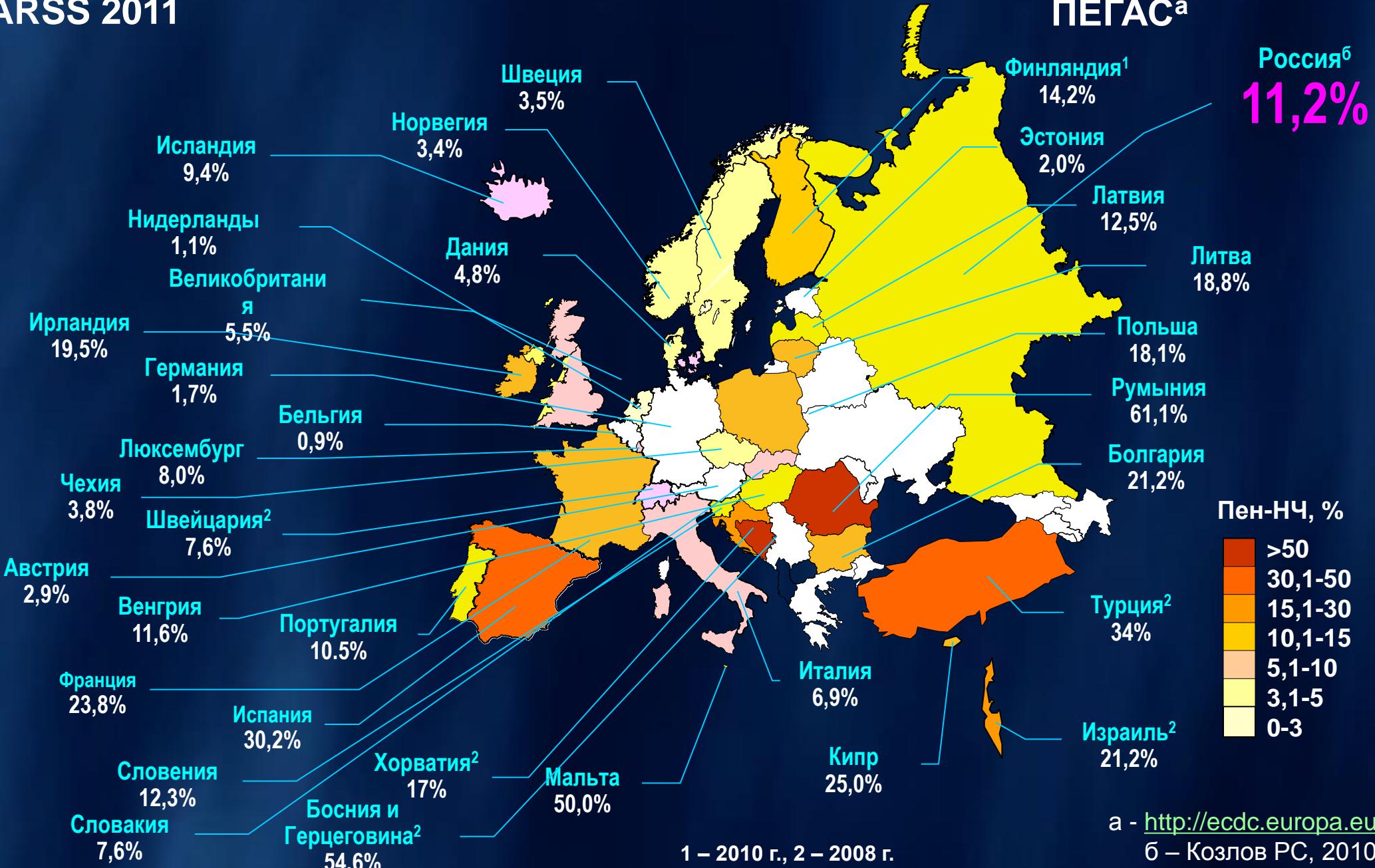
Число штаммов – 715 (ПеГАС-III)



НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ К ПЕНИЦИЛЛИНАМ *S. pneumoniae*

EARSS 2011

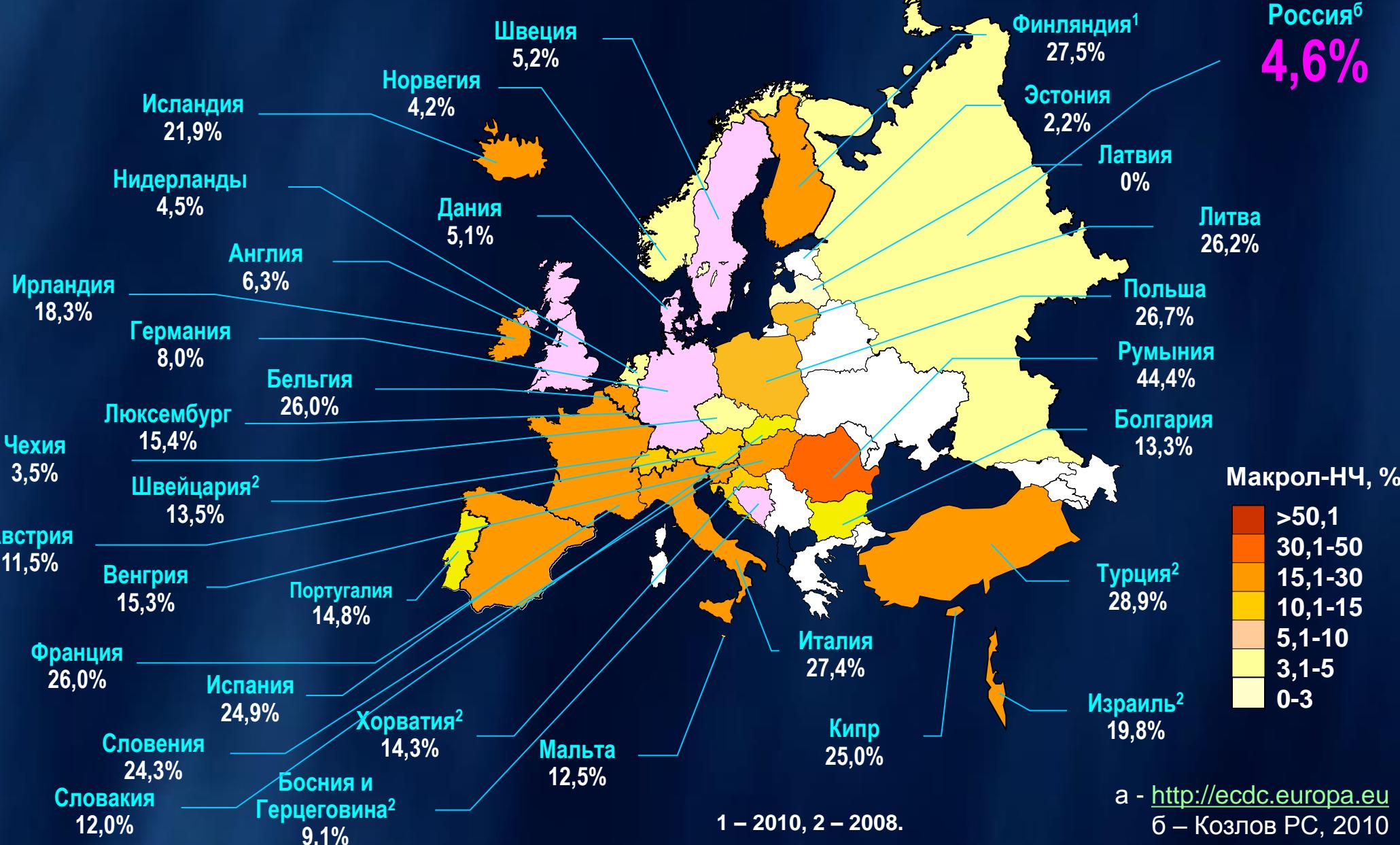
ПЕГАС^a



НЕЧУВСТИТЕЛЬНЫЕ К МАКРОЛИДАМ *S. pneumoniae*

EARSS 2011

ПЕГАС^a



Проблема № 4:

Современная диагностика

ХРОМОГЕННЫЕ СРЕДЫ: НУЖНЫ ЛИ ОНИ?

- От дифференциации микроорганизмов до выявления важнейших клинически значимых механизмов резистентности

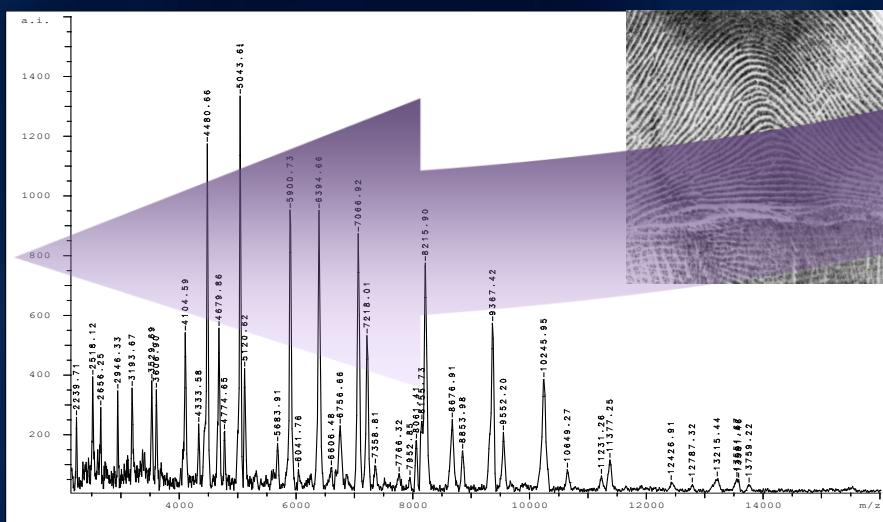


ПРИНЦИП ИДЕНТИФИКАЦИИ С ПОМОЩЬЮ MALDI-TOF MS

Первичный посев,
отдельные колонии МО



Быстрая экстракция
белков в кислой среде



MALDI масс-спектрометр
+ компьютерная БД
(>2800 видов
бактерий и грибов)



Узнаем бактерию по «отпечаткам пальцев»... всего за 5-15 мин.

ПРОБОПОДГОТОВКА ДРУГИХ ТИПОВ МАТЕРИАЛА

Идентификация бактерий из мочи, жидкой культуры

- Центрифугирование образца
- Прямое нанесение осадка или
- Обработка осадка методом экстракции белков
этанолом/муравьиной кислотой или трифтормукусной кислотой



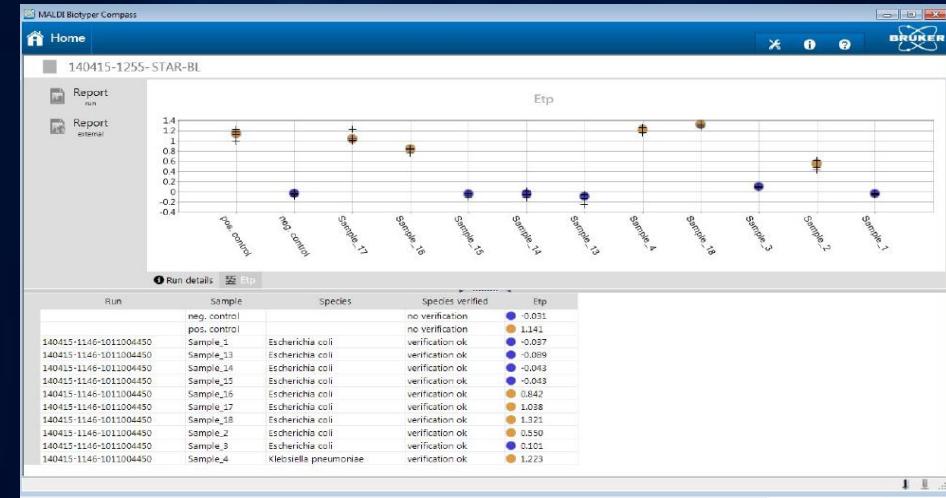
Идентификация бактерий из положительной гемокультуры

- Прямое нанесение осадка после центрифугирования
- Применение набора MALDI Sepsityper
- Обеспечивает достоверный результат в положительных образцах гемокультур
- При анализе инфекций крови, идентификация будет проведена на день раньше по сравнению с «классическими» методами.



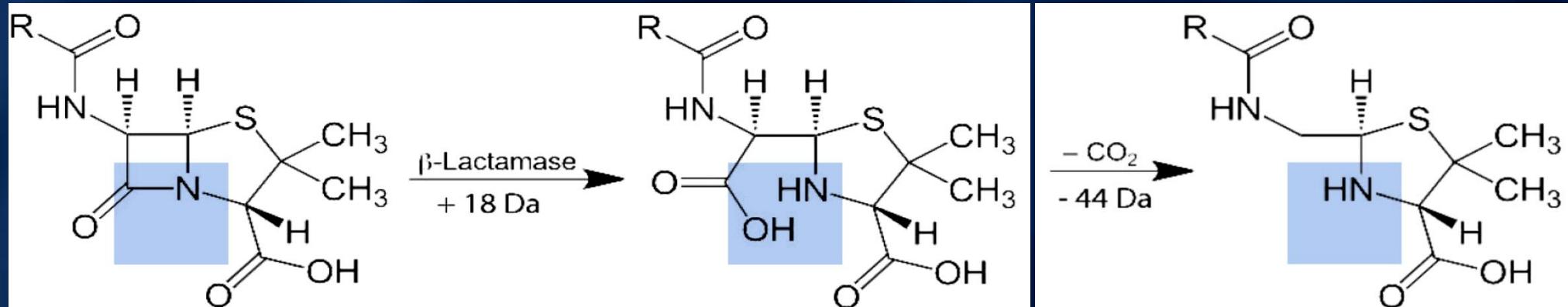
MALDI АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- Разработана система определения бета-лактамазной (включая карбапенемазную) активности микроорганизмов (антибиотикорезистентность) с помощью MALDI масс-спектрометрии



- Метод основан на регистрации изменения исходной массы антибиотика при гидролизе бета-лактамного кольца ферментами микроорганизма

Гидролиз бета-лактамного кольца антибиотика



ДЕТЕКЦИЯ *mecA*-ОПОСРЕДОВАННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У КНС: СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ (n=46)

Метод *	Чувствительность %	Специфичность %	PPV ¹ %	NPV ² %
GeneXpert®	100	100	100	100
BD Phoenix System™	65	50	52	63.2
Скрининг на агаре с оксациллином	70	100	100	81.3
Диско-диффузионный метод с оксациллином	75	90	88,2	78,3
Диско-диффузионный метод с цефокситином	70	100	100	81,3

* Референтный метод детекции гена *mecA*: ПЦР

Проблема № 5:

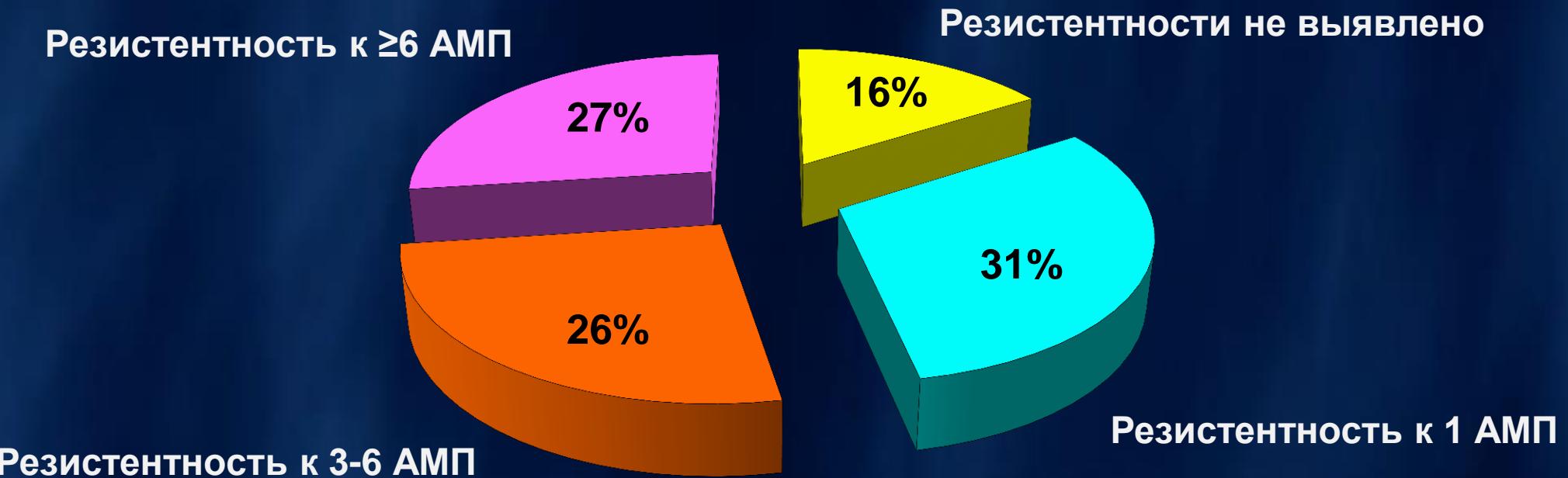
Использование АМГ в ветеринарии

Ежегодно:

- С «профилактической» целью у животных применяется 11,2 млн кг антибиотиков +
- С терапевтической целью – еще 900 тыс. кг
- Для сравнения только 1,3 млн. кг используется у людей

САЛЬМОНЕЛЛЫ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

- 20% мяса, продаваемого в супермаркетах США, оказалось контаминировано сальмонеллами



- Заболеваемость сальмонеллезами в США – 1,4 млн. в год
- Количество летальных исходов ~ 600 в год

Проблема № 6:

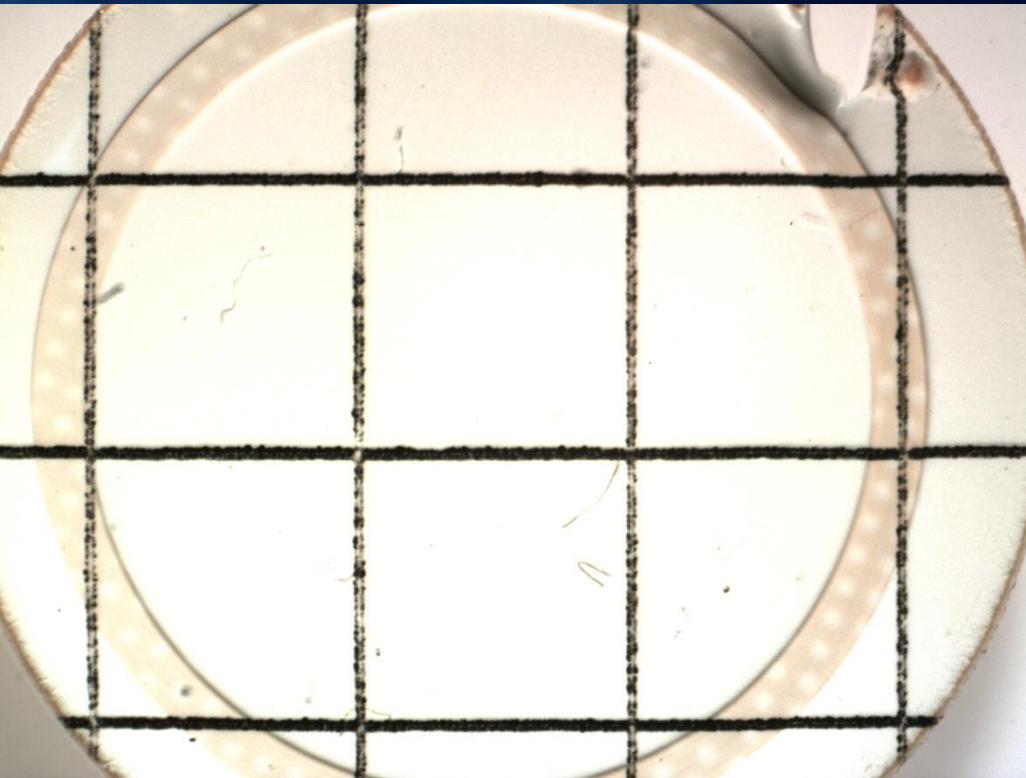
Качество антимикробных препаратов

ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ – КАЧЕСТВУ ИННОВАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ

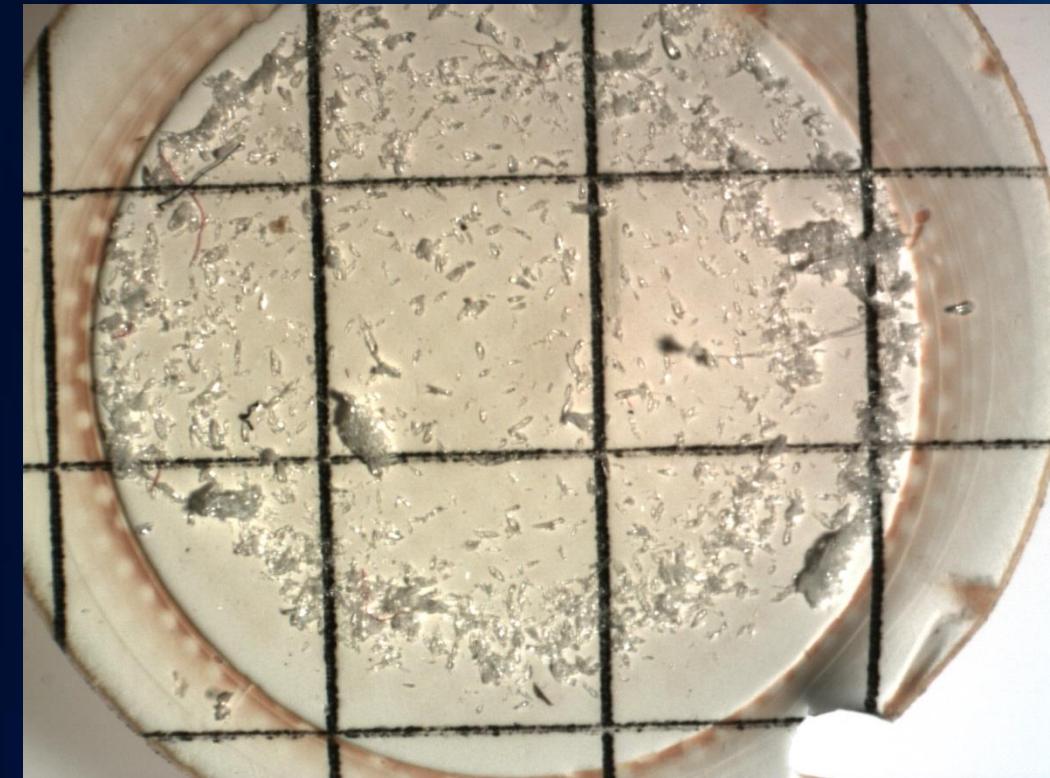
- Карбапенемам (*имипенему, меропенему*)
- Респираторным фторхинолонам
(*левофлоксацину, моксифлоксацину*)
- Современным макролидам (*азитромицину*)
- Ингибитор-защищенным β-лактамам
(*амоксициллину/клавуланату,*
цефоперазону/сульбактаму)

ИССЛЕДОВАНИЕ ОРИГИНАЛЬНЫХ И ГЕНЕРИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Оригинальный меропенем



«Генерический» меропенем



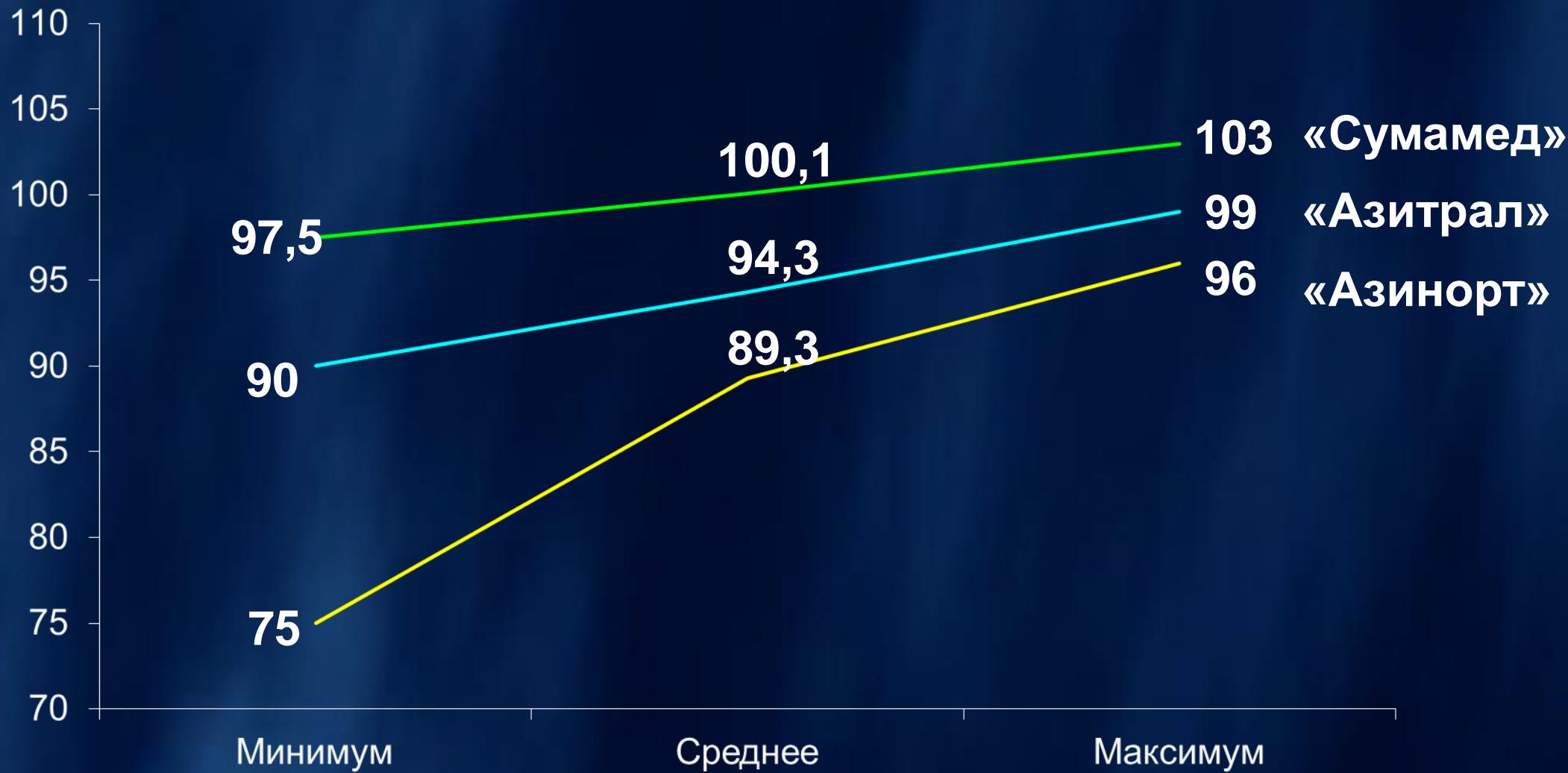
ОЦЕНКА БИОДОСТУПНОСТИ *IN VITRO* ОРИГИНАЛЬНОГО И ГЕНЕРИЧЕСКОГО ЛЕВОФЛОКСАЦИНОВ



ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВНУТРИВЕННЫХ ФОРМ АЗИТРОМИЦИНА

Содержание активного азитромицина

% от должного

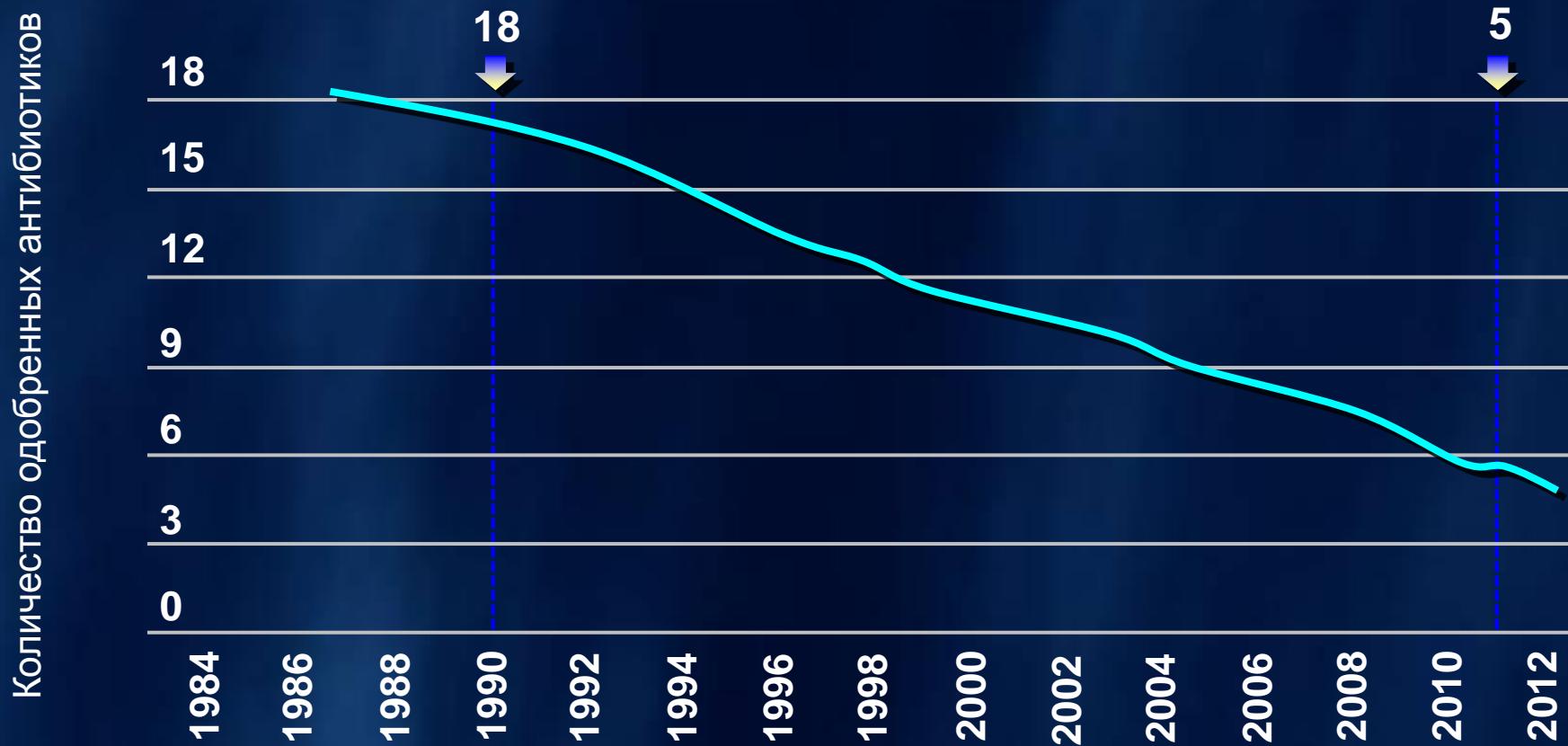


Проблема № 7:

Дефицит инновационных препаратов

ВЫХОД НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ НА РЫНОК СНИЖАЕТСЯ ЕЖЕГОДНО

Единичные крупные компании вовлечены в разработку новых препаратов



Количество крупных и средних компаний, участвующих в разработке антибиотиков

НОВЫЕ СИСТЕМНЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



АКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ АНТИБИОТИКОВ В ОТНОШЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В РОССИИ («ЦЕРБЕРУС»)

- 1993 клинических изолята бактерий, выделенных в 2011-2012 гг. в 27 городах РФ
- Инфекции (внебольничные или нозокомиальные) дыхательных путей, кожи и мягких тканей, мочевых путей, брюшной полости
- Основные бактериальные возбудители:
 - *S. aureus* (MRSA и MSSA)
 - *S. pneumoniae* (включая полирезистентные)
 - *S. pyogenes* и другие представители рода *Streptococcus*
 - *H. influenzae*
 - *Enterobacteriaceae* – (БЛРС «–»)
- Определение МПК (мг/л) методом двойных серийных разведений

АКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ АМП *in vitro*: *Streptococcus spp.*

Антибиотик	<i>S. pneumoniae</i> (N=706)		<i>S. pyogenes</i> и др. β-гемолит. стрептококки (N=340)	
	МПК ₉₀ (мг/л)	Ч (%)	МПК ₉₀ (мг/л)	Ч (%)
Амоксициллин	0,125	98,6	0,06	100
Цефтаролин	0,03	100	0,004	100
Цефтриаксон	0,25	97,3		
Клиндамицин	0,06	93,2	0,03	99,1
Эритромицин	0,25	90,8	0,25	91,5
Левофлоксацин	1	100	1	100
Линезолид	0,5	100	1	100
Ванкомицин			0,5	100
Тетрациклин	16	66,9	32	47,1

АКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ АМП *in vitro*: *Staphylococcus aureus*

Антибиотик	<i>S. aureus</i> (все изоляты) (N=632)		<i>MRSA</i> (N=278)	
	МПК ₉₀ (мг/л)	Ч (%)	МПК ₉₀ (мг/л)	Ч (%)
Цефтаролин	1	90,4	2	90,1
Ципрофлоксацин	64	52,9	128	1,1
Клиндамицин	512	73,3	512	42,5
Ко-тримоксазол	0,25	98,7	1	97,1
Эритромицин	512	62,8	512	29,1
Гентамицин	128	62,2	256	18,0
Линезолид	2	100	4	100
Оксациллин	256	56	256	0
Ванкомицин	1	100	1	100
Тетрациклин	64	69,2	128	39,6

АКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ АМП *in vitro*: ГРАМ(-) БАКТЕРИИ

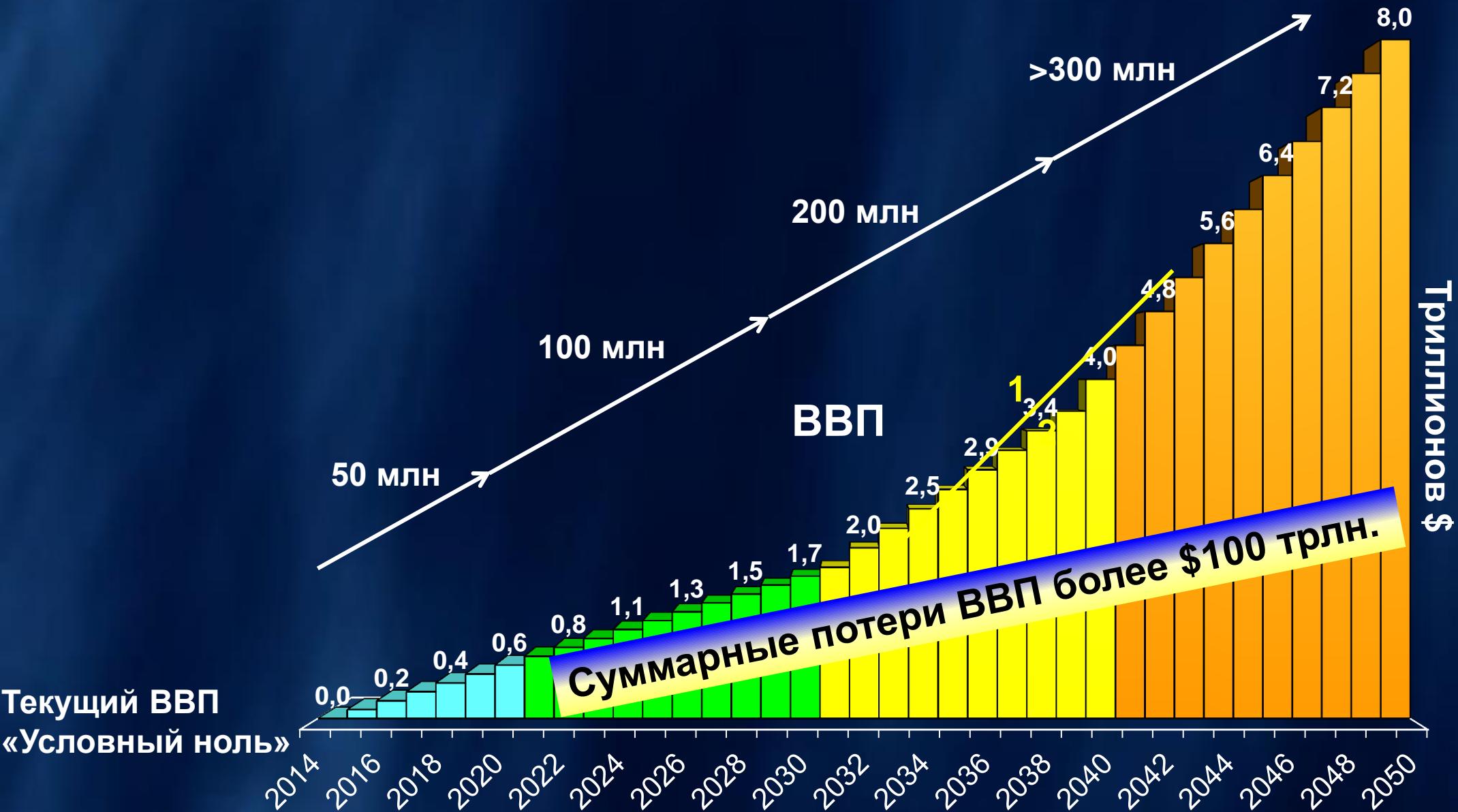
Антибиотик	<i>H. influenzae</i> (N=85)		Enterobacteriaceae (N=230)	
	МПК ₉₀ (мг/л)	Ч (%)	МПК ₉₀ (мг/л)	Ч (%)
Амикацин			4	100
Амоксициллин	32	88,2	256	54,4
Амокс./клав.	1	98,8	32	72,6
Азитромицин	2	100		
Цефотаксим	0,015	100	0,125	100
Цефтаролин	0,5	98,8	0,5	91,3
Ципрофлоксацин	0,015	100	16	84,4
Ко-тимоксазол	16	68,2	128	80,9
Дорипенем			0,06	100
Гентамицин			2	94,4
Тетрациклин	0,5	97,7		

Что делать?

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

- Каково текущее положение?
 - Как мы пришли к этому?
- Три большие проблемы
- Нам необходим системный подход
- Заключение

МИРОВЫЕ ПОТЕРИ ИЗ-ЗА РЕЗИСТЕНТНОСТИ



МИРОВЫЕ ПОТЕРИ ИЗ-ЗА РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Количество преждевременных смертей населения



ИЛИ



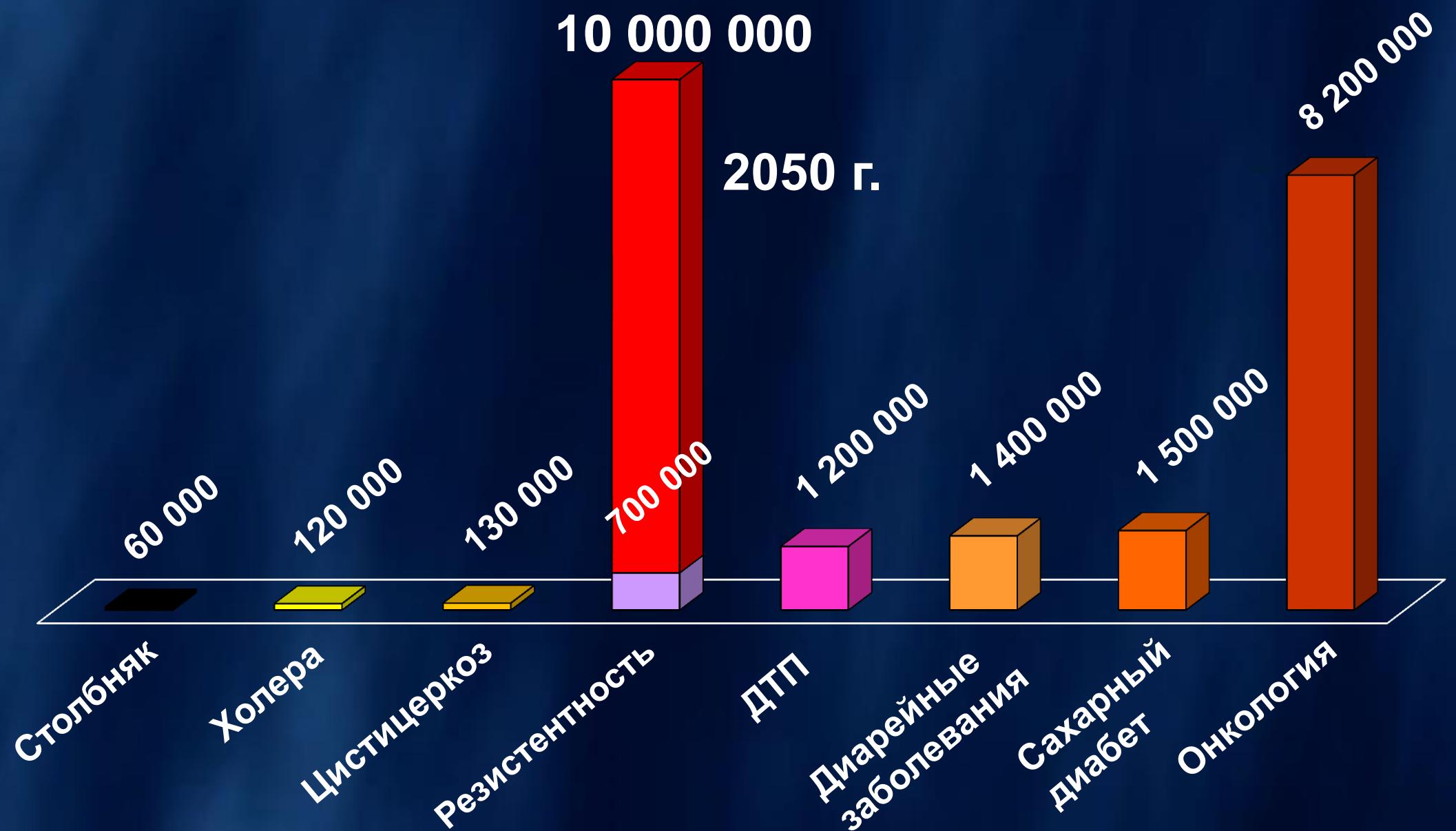
2-кратное население России

$\frac{1}{2}$ населения Европейского союза

ЕЖЕГОДНОЕ КОЛИЧЕСТВО СМЕРТЕЙ, СВЯЗАННОЕ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ, К 2050 г.



ЕЖЕГОДНОЕ КОЛИЧЕСТВО СМЕРТЕЙ



РОЛЬ АНТИБИОТИКОВ

- Влияние антибиотиков на летальность при пневмонии¹
 - Возраст <30 лет: 12% → 1%: **польза - 11%**
 - Возраст \geq 60 лет: 62% → 17%: **польза - 45%**
 - для всех возрастов: **короткий курс терапии позволяет добиться излечения!**
- Ещё один хороший пример – целлюлит/рожистое воспаление²
 - снижает летальность с 11% до 0,2%
- Для сравнения
 - аспирин + стрептокиназа при инфаркте миокарда?
 - 5%-ое снижение 5-недельной летальности (13% → 8%)³
 - и у Вас по-прежнему есть заболевание сердца

¹Spellberg et al. Clin Infect Dis 2008; 47:S249-S265

²Spellberg et al. Clin Infect Dis. 2009; 49:383-91)

³Baigent et al. BMJ 1998; 316:1337-43 & Lancet 1988; ii:349-60 (ISIS-2 studies)

(ЭФФЕКТИВНЫЕ) АНТИБИОТИКИ ДЕЛАЮТ СОВРЕМЕННУЮ МЕДИЦИНУ ВОЗМОЖНОЙ

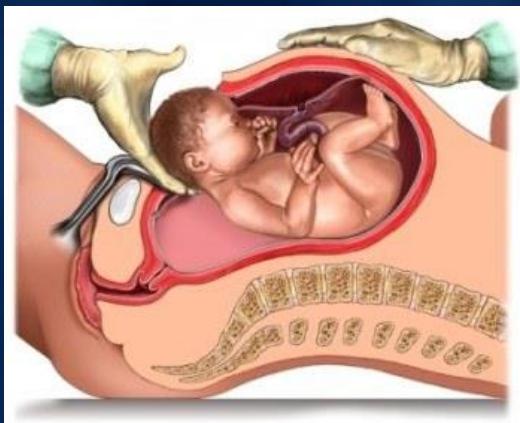
- Без надёжных антибиотиков невозможно
 - Проводить операции на сердце
 - Выхаживать недоношенных новорождённых
 - Лечить онкологических пациентов
- При тяжелых инфекциях, необходимо сделать правильный выбор
 - Задержка начала эффективной терапии всего на несколько часов значительно повышает заболеваемость и летальность
- Ключевой момент – выбор надёжной эмпирической терапии
 - Мы пользуемся преимуществами, связанными с наличием у нас быстрого доступа к целому ряду надёжных антибиотиков, начиная с ~1950-х гг.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СРАВНЕНИИ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

При сохранении темпов роста резистентности к 2050 г.:

- потери мировой экономики – до 7% мирового ВВП, т.е. \$210 трлн
- только материнская смертность вырастет более, чем в 50 раз

Кесарево сечение



2% мирового ВВП

Высокоэффективные препараты
в онкологии



0,75% мирового ВВП

Замена суставов



0,65% мирового ВВП

Трансплантация



0,1% мирового ВВП

~4% мирового ВВП
=
\$120 трлн прибыли
к 2050 г.

НО В ЭТОЙ СИЛЕ ЕСТЬ СЕМЕНА КРИЗИСА

- В некотором смысле, сила антибиотиков сделала ряд вещей слишком лёгкими, а именно, применить антибиотики:
 - Легче, чем предотвратить бактериальные диареи путём обеспечения чистой воды...
 - Легче, чем обеспечить повсеместную вакцинацию...
 - Легче, чем обеспечить тщательную профилактику инфекций...
- Мы могли бы просто лечить инфекции
- Мы быстро становимся лучшими проводниками препаратов, которые имеем
 - Но... каждое применение антибиотиков, **будь то правильное или неправильное**, приводит к резистентности...

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

- Каково текущее положение?
- Три большие проблемы
 - Трудности создания
 - Трудности разработки
 - Отсутствие экономической выгоды
- Нам необходим системный подход
- Заключение

ДРУГИЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ

Это лишь один из примеров инновационного мышления

Другие примеры включают в себя:

- Совместные исследования через государственно-частное партнёрство (подробности далее)
- Альтернативы антибиотикам
 - Профилактика: вакцины, (монаклональные) антитела
 - Нетрадиционные способы: фаги и фаголизины, антивирулентность, иммуномодуляция макроорганизма, и т.д.
 - Это – не лёгкие пути (например, наиболее эффективные вакцины уже созданы), но они заслуживают внимания

Главное – начать прямо сейчас.

Создание нового препарата занимает 10-20 лет!

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

- Каково текущее положение?
- Три большие проблемы
 - Трудности создания
 - Трудности разработки
 - Отсутствие экономической выгоды
- Нам необходим системный подход
- Заключение

ПАРАДОКС РЕЗИСТЕНТНОСТИ

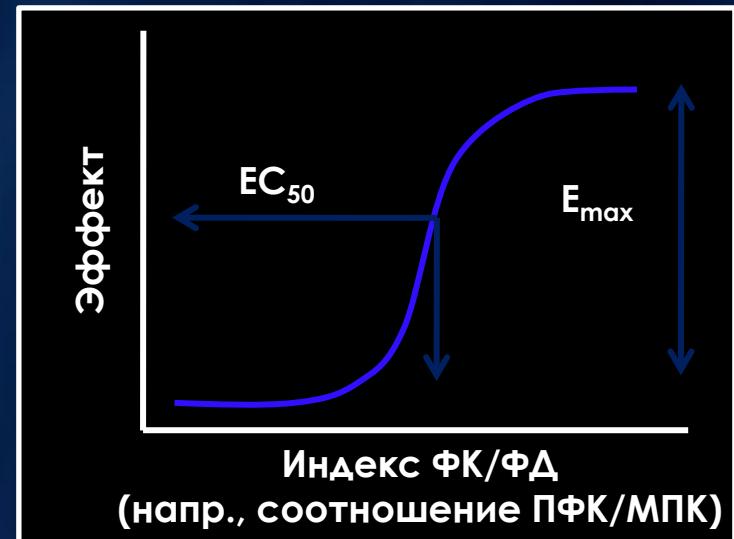
- Вы могли бы подумать, что резистентность делает поиск и разработку новых антибиотиков более лёгкими
- Но, на самом деле, сделать это удивительно трудно
- Чтобы понять почему, давайте посмотрим на разработку антибиотиков как на ряд взаимосвязанных проблем...

*Не всегда можно получить
то, что хочешь
(Rolling Stones)*



ФК/ФД И СОВОКУПНОСТЬ ДАННЫХ

- В отличие от большинства других препаратов...
- Уровень антибиотика в крови, **минимальная подавляющая концентрация (МПК)** препарата для возбудителя и ответ на терапию имеют **необычайно предсказуемую взаимосвязь**
- За редкими исключениями,¹ уровни в крови и тканях, которые эффективны у мышей, с высокой вероятностью являются таковыми и у людей
- Нам по-прежнему нужны другие данные (в основном, по безопасности), но ФК/ФД предоставляет прямые доказательства причинно-следственной связи, что уменьшает необходимость эмпирической валидации² посредством многочисленных исследований

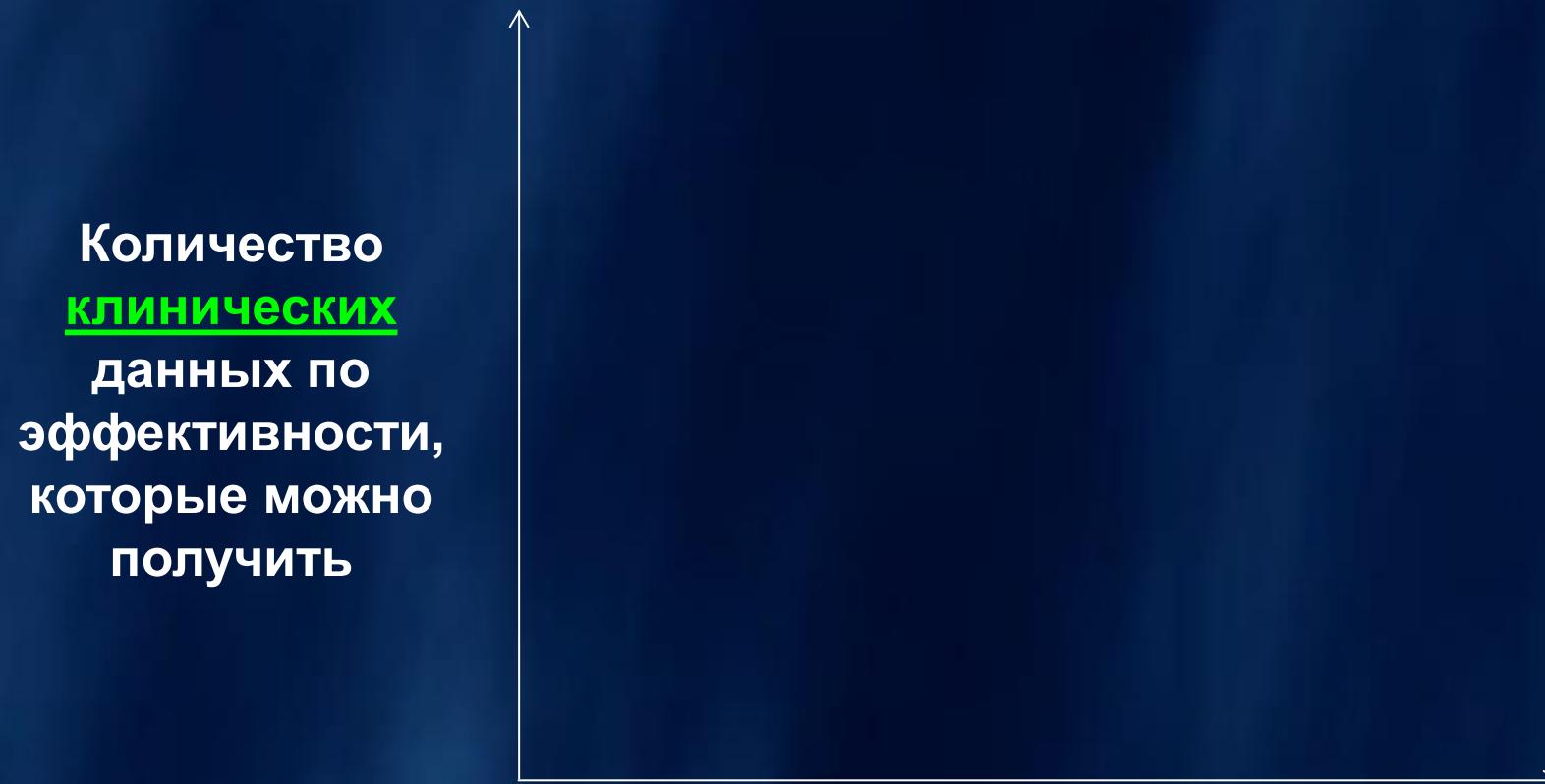


MN Dudley, Griffith D. In: Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG ed. Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Practice. New York, Marcel Dekker Publishers, 2002.

¹ Pertel 2008 CID

² Peck CC, Rubin DB, Sheiner LB. Clin Pharmacol Ther 2003;73:481-90.

ИСПОЛЬЗУЯ ЭТИ ИДЕИ, МОЖНО ВЫРАБОТАТЬ ЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ



Rex et al. Lancet Infect Dis
13: 269-75, 2013.

Rex et al. Ann NY Acad Sci 2014,
DOI 10.1111/nyas.12441.

ОБЪЕДИНИВ ВСЁ ЭТО: СОВОКУПНОСТЬ ДАННЫХ



Rex et al. Lancet Infect Dis
13: 269-75, 2013.

Rex et al. Ann NY Acad Sci 2014,
DOI 10.1111/nyas.12441.

УРОВЕНЬ А: НАШ ТРАДИЦИОННЫЙ ПОДХОД

Количество клинических данных по эффективности, которые можно получить

3 фаза x 2

A

Опора на ФК данные у человека в сочетании с доклиническими данными по эффективности

Уровень А:
Два крупных *non-inferiority* исследования 3-й фазы.
Много клинических данных.
Ограниченнная опора на ФК/ФД.

Приемлемость небольших наборов клинических данных в ответ на неудовлетворенную клиническую потребность

УРОВЕНЬ D: ЖИВОТНАЯ МОДЕЛЬ

Количество клинических данных по эффективности, которые можно получить

3 фаза x 2

A

Опора на ФК данные у человека в сочетании с доклиническими данными по эффективности

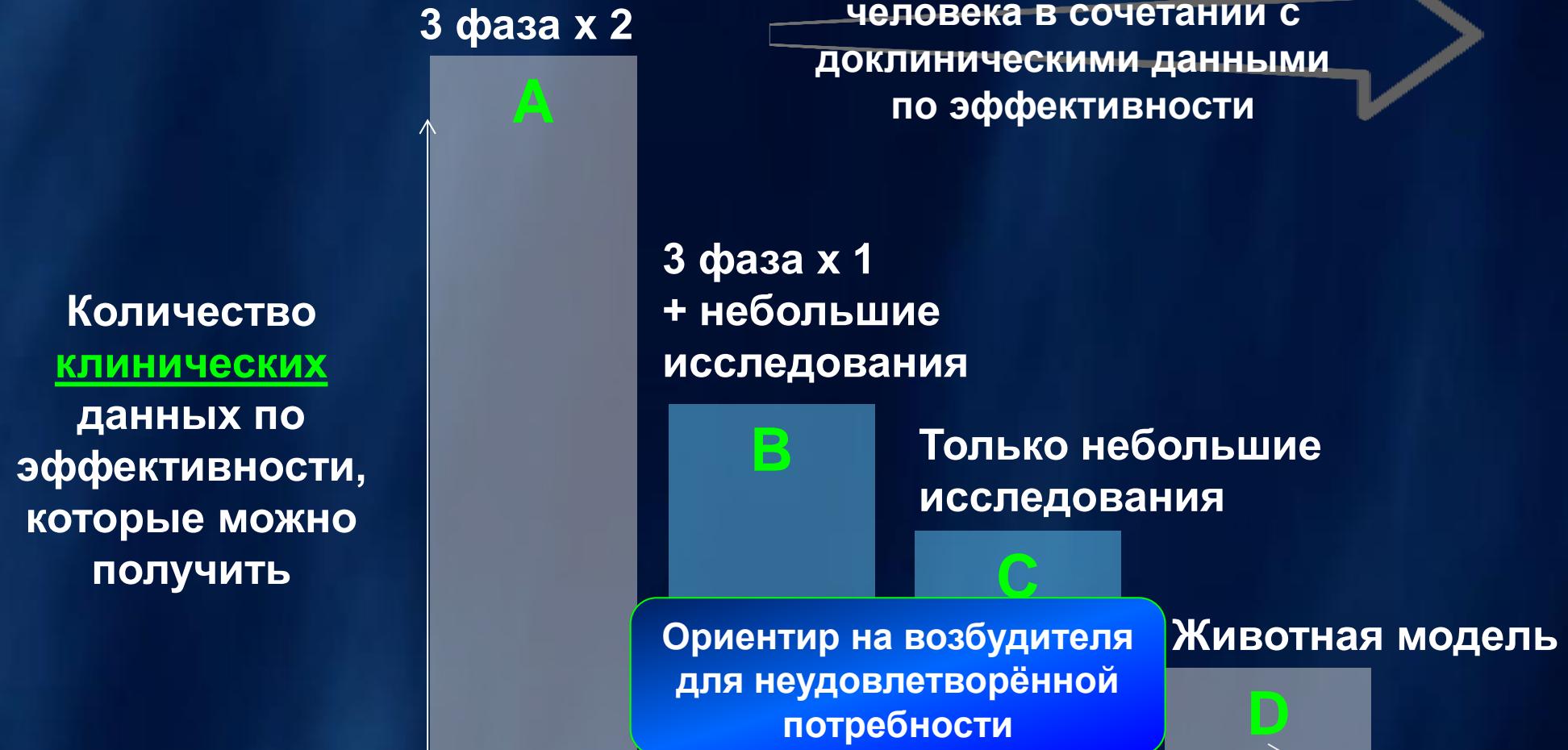
Уровень D:
Для особо опасных (напр., сибирская язва)
исследования эффективности у человека невозможны
Огромная зависимость от ФК/ФД

Животная модель

Приемлемость небольших наборов клинических данных в ответ на неудовлетворенную клиническую потребность

И ЗАТЕМ МЫ ДОБАВЛЯЕМ УРОВЕНЬ В И УРОВЕНЬ С

Пути, ориентированные на возбудителя



Rex et al. Lancet Infect Dis
13: 269-75, 2013.

Rex et al. Ann NY Acad Sci 2014,
DOI 10.1111/nyas.12441.

ТИПИЧНЫЕ ПРОГРАММЫ УРОВНЯ В И УРОВНЯ С¹

- **Хорошие кандидаты (препараты) для исследований Уровня В vs. Уровня С**
 - **Уровень В:** Достаточно широкий спектр, позволяющий использовать препарат в виде монотерапии какого-либо синдрома, например, интраабдоминальной инфекции
 - **Уровень С:** Узкий спектр активности препарата, охватывающий лишь одного из многих возможных возбудителей какого-либо синдрома
- **Программа разработки 3-й фазы в этом случае**
 - (**Только Уровень В**) Препарат X vs. стандартный препарат сравнения для одной локализации инфекции (например, пневмония или инфекция мочевых путей)
 - **Нет (или мало) резистентных возбудителей (все должны быть чувствительны к препарату сравнения)**
 - **ФК/ФД обеспечит связь с активностью vs. резистентный возбудитель**
- **Исследование резистентных возбудителей:** Препарат X vs. Лучшая из существующих терапия для возбудителей с высоким уровнем резистентности. Проспективное, рандомизированное, открытое. $N \geq$ несколько сотен. Различные локализации инфекции.

¹ Этот пример предполагает, что из доклинических ФК/ФД исследований имеется чёткое представление о мишени для воздействия, и что есть явная возможность получить соответствующее воздействие препарата у пациентов. (Rex et al. Lancet Infect Dis 13: 269-75, 2013)

В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ЭТИ ИДЕИ ЯВЛЯЮТСЯ ГЛАВНЫМ НАПРАВЛЕНИЕМ

- Руководство по антибиотикам EMA (2013 г.)
 - Подробное описание вариантов, которые соответствуют Уровням В и С

- Руководство по антибиотикам FDA (2013 г.)
 - Подробное описание вариантов, которые соответствуют идеям Уровня В
 - Кроме тех случаев, когда возможно дедуктивное тестирование. Уровень С является сложным для FDA
 - Идёт активная работа над разрешением этой проблемы

ТРУДНОСТИ РАЗРАБОТКИ

Ряд взаимосвязанных проблем

- Подходы, основанные на доказательстве более высокой эффективности, работающие в других областях, не подходят для долгого пути разнообразного, динамичного процесса разработки антибиотика
- Надо проводить исследования по доказательству не меньшей эффективности (Non-inferiority). Как?
 - Многоуровневая система
- Ограниченные возможности (быстрой) диагностики

ДИАГНОСТИКА ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Как правило, мы должны включить пациента в исследование до получения результата культурального исследования
 - Культуральное исследование часто имеет отрицательный результат (может составлять >50%)
 - Но только данные о пациентах с положительным результатом соответствующего культурального исследования в полной мере способствуют анализу нового препарата
- В качестве ответа часто предлагается положительный экспресс-тест
- Это может помочь, но редкие бактерии по-прежнему остаются редкими!
 - Вы должны подвергнуть скринингу много пациентов, чтобы найти нескольких бактерий
- Если легко найти редких/трудно культивируемых бактерий, значит у вас есть другая проблема!

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

- Каково текущее положение?
- Три большие проблемы
 - Трудности создания
 - Трудности разработки
 - Отсутствие экономической выгоды
- Нам необходим системный подход
- Заключение

ЕСЛИ МЫ ХОТИМ ПОЛУЧИТЬ РАЗНООБРАЗНЫЙ РЯД АНТИБИОТИКОВ

- Мы должны найти способы финансирования и стимулирования этой работы
 - “Мы не можем заставить компании делать эту работу ... мы должны заставить их захотеть делать эту работу”¹
- Мы должны действовать с учётом нескольких противоречий:
 - Мы хотим минимизировать использование всех антибиотиков
 - Мы хотим иметь новые (более новые) антибиотики, когда потребуется
 - Мы хотим, чтобы такие антибиотики были разработаны до начала эпидемии
- Как мы можем это сделать?
 - Отмечая, что “Все модели являются неправильными, но некоторые из них полезны”²...
 - ... давайте посмотрим на модель, которая может быть поучительной

¹Spellberg B. Appendix A in Antibiotic Resistance: Implications for Global Health and Novel Intervention Strategies: Workshop Summary, Institutes of Medicine, 2010. Accessed online at <http://www.nap.edu/catalog/12925.html> on 11 July 2013. ²GEP Box and NR Draper in *Empirical Model-Building and Response Surfaces*, 1987, John Wiley & Sons, New York, NY.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

- Каково текущее положение?
- Три большие проблемы
- Нам необходим системный подход
 - Глобальное лидерство
 - Государственно-частное партнерство
 - Экономика
- Заключение

ГЛОБАЛЬНОЕ ЛИДЕРСТВО: НЕПОЛНЫЙ СПИСОК

2003 et seq: IDSA: “Bad Bugs, No Drugs”

17 сентября 2009: (EU) Swedish presidency

- “Стимулирование инноваций для эффективных антибиотиков”

7 апреля 2011: международный день ВОЗ по проблеме АБ-резистентности

17 ноября 2011: программа (EC) ND4BB

- ГЧП в области создания и разработки новых АМП

2011 и далее: (США и EC) FDA & EMA

- Поток новых рекомендаций

2012: (США) Закон

2014: Национальный план действий США (CARB)

2014-16: Анализ АБ-резистентности в Великобритании

21 января 2016: Всемирный экономический форум

- Заявление отрасли по борьбе с АБ-резистентностью

Август 2016: запущен CARB-X

- \$350 млн. государственно-частное партнёрство

Сентябрь 2016: Генеральная ассамблея ООН по проблеме АБ-резистентности



CARB-X



ГОСУДАРСТВЕННО-ЧАСТНОЕ ПАРТНЁРСТВО

- Российская Федерация
 - Фарма-2020
- США
 - NIAID: несколько ресурсов
 - BARDA: широкое финансирование
- Европейский союз
 - ND4BB
 - JPIAMR и другие
- Международный проект
 - CARB-X: сотрудничество BARDA, Wellcome Trust, UK AMRC

СОВРЕМЕННАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СЛОМАНА

- Современный подход
 - Каждый хотел бы иметь новый препарат
 - Но использование откладывается в попытке сохранить новый антибиотик
- Экономическая перспектива: финансовые потери
 - Результаты многочисленных анализов показывают: исследования и разработки новых антибиотиков не приносит экономической выгоды
- Проблема: современная экономическая модель в виде «платы за использование» возмещает только часть стоимости

КАКОВА ЦЕННОСТЬ ОГНЕТУШИТЕЛЯ?

- Огнетушитель: 2 функции
 - Тушить пожары
 - Быть под рукой, чтобы тушить пожары
 - Сохраняет безопасность каждого!
- Антибиотики: 2 функции
 - Лечить инфекции
 - Давать уверенность, что Вы можете вылечить!
 - Сохраняет безопасность каждого!



Антибиотики – это огнетушители в медицине!

СОВРЕМЕННАЯ МОДЕЛЬ

- Необходимо найти экономические модели, в которых разделены выгода и использование
- DRIVE-AB (ND4BB): варианты активно разрабатываются и внедряются
- Такие идеи, как
 - Единовременные выплаты
 - Модели, подобные страхованию

- Январь 2016г., Давосская Декларация
- 100 компаний, 13 торговых групп
- Готовность сотрудничать с ведущими странами для создания надёжных решений этой глобальной проблемы
- Идёт поиск предложений, которые:
 - (а) обеспечат снижение зависимости между финансовыми доходами от новых антибиотиков и затраченную на них сумму, (б) снижают финансовый риск как для разработчиков, так и для систем здравоохранения.
- <http://amr-review.org/industry-declaration>

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

- Каково текущее положение?
- Три большие проблемы
- Нам необходим системный подход
- Заключение

*Наша голова круглая, поэтому наши мысли
могут менять направление
(Francis Picabia)*



НЕЛЬЗЯ ТЕРЯТЬ ВРЕМЯ

Создание нового антибиотика занимает 10-20 лет



ПОЭТОМУ ПОКА ЕЩЁ В ИГРЕ МАЛО КОМПАНИЙ

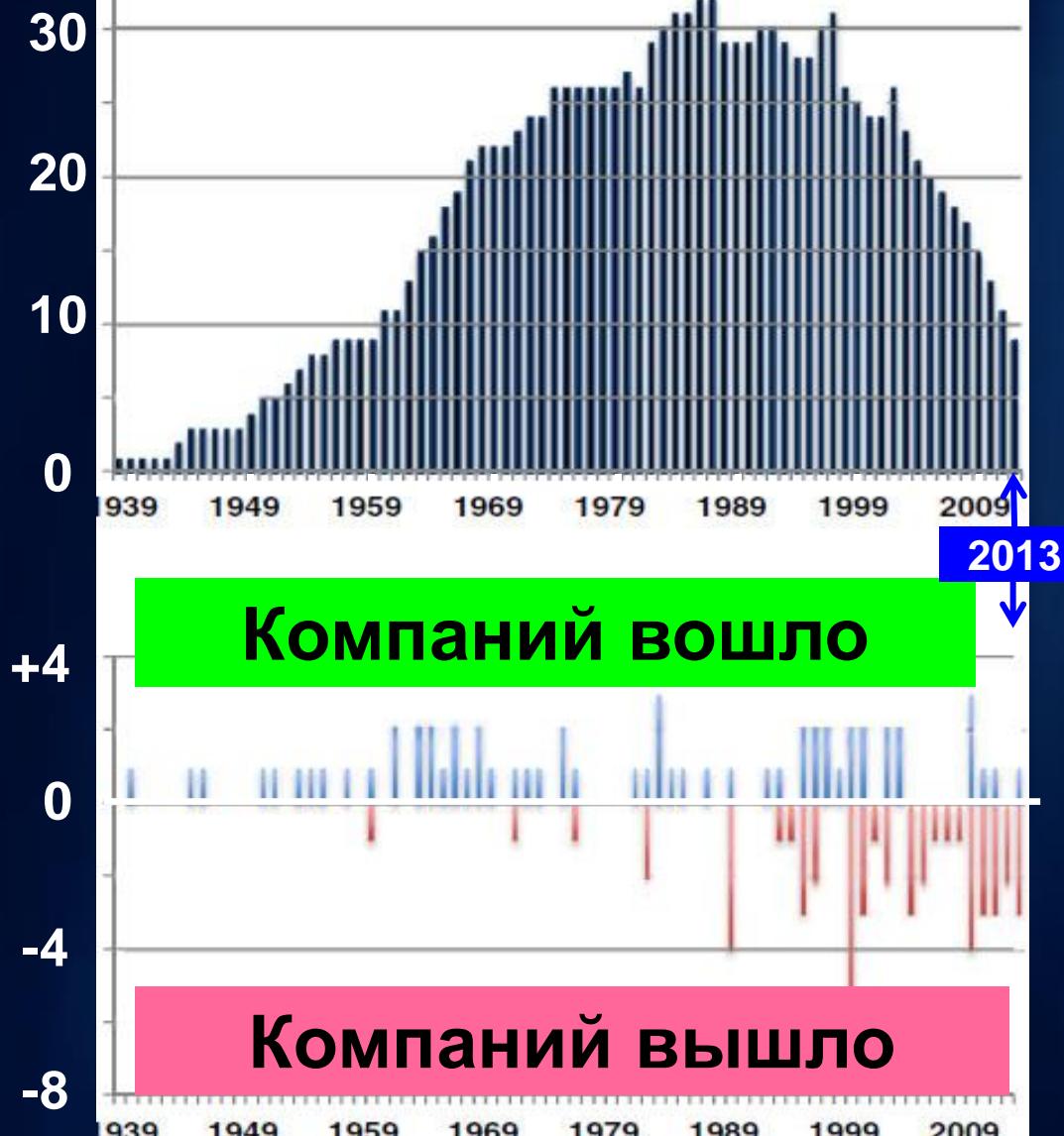
Кол-во компаний

За период 1998-2013 гг.

- 14 вошли в разработку
- 36 вышли

Отрадно видеть новые
компании, возникающие в
2014-2016 гг., но нам ещё
многое предстоит сделать

Активные корпоративные
программы по антибиотикам



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- У чрезвычайно малого портфолио новых препаратов много причин
 - должен быть найден путь к разнообразным, постоянным разработкам
- Мы добились большого прогресса!
 - трудности создания: NIAID, BARDA, ND4BB открывают двери!
 - трудности разработки: Есть прогресс! Многоуровневый подход!
 - отсутствие экономической выгоды: многоуровневый подход с новыми бизнес-моделями
- Ещё больше предстоит сделать
 - Но, я думаю (займствуя слова Уинстона Черчилля), что
МЫ СЕЙЧАС В КОНЦЕ НАЧАЛА

**ПРЕПАРАТЫ,
АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ
ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ
ВОЗБУДИТЕЛЕЙ**

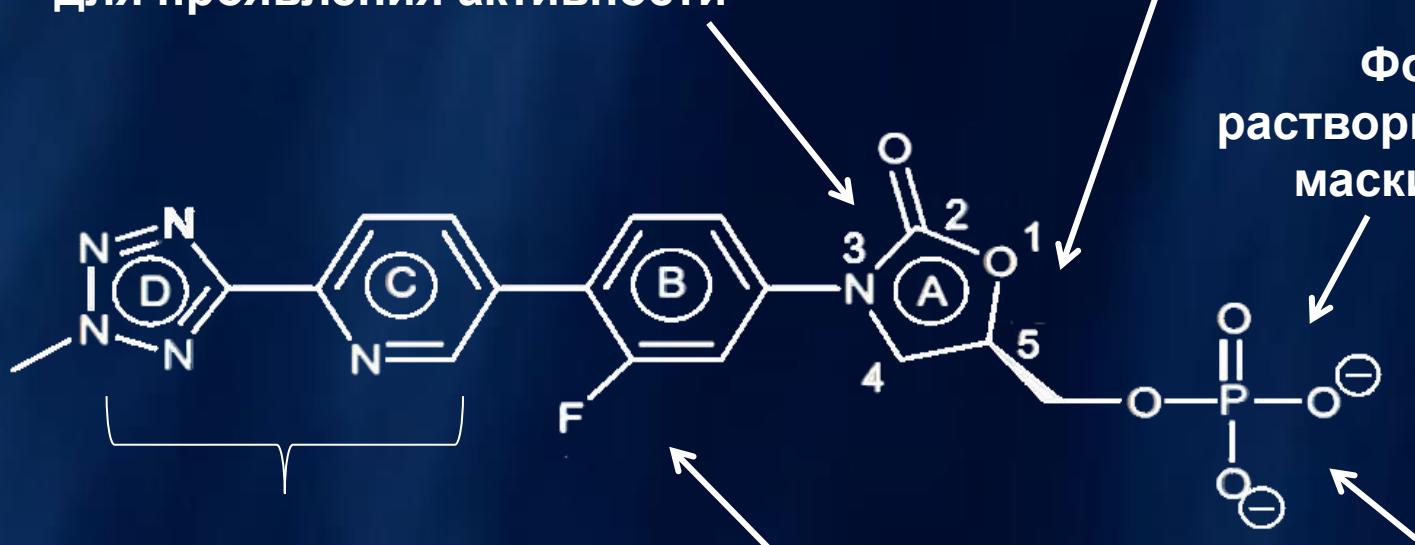
ТЕДИЗОЛИД

- ✓ Выше активность против всех целевых микроорганизмов
- ✓ Действие на штаммы с приобретённой устойчивостью к линезолиду
- ✓ Пока 1 показание - оИКМТ
- ✓ Дозирование 1 раз/сут
- ✓ Ниже гематотоксичность
- ✓ Ниже митохондриальная токсичность

ТЕДИЗОЛИД

N-арильная группа необходима для проявления активности

(5-R) конфигурация необходима для антибактериальной активности



Система С и D колец улучшает активность в сравнении с линезолидом через дополнительное связывание с центром пептидил трансферазы (РТС)

Фосфатная группа улучшает растворимость и биодоступность, маскирует ингибицию МАО

Расщеплённый фосфат гидроксильной группы показывают *in-vivo* активность в отношении *cfr*-положительных штаммов

Фторирование В-кольца улучшает антибактериальную активность

НОВЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ТЕЛАВАНЦИН

- Липогликопептид
- Внутривенная форма
- Активность: MRSA, VISA, VRSA, VRE
- Механизм действия: двойной бактерицидный
- Введение 1 раз в день

ОБЩИЙ ДЛЯ ВСЕХ ГЛИКОПЕПТИДОВ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Нарушение полимеризации пептидогликана

Ингибиование трансгликазилирования

Ингибиование транспептидирования

Ингибирование образования поперечных сшивок между цепями пептидогликана

Результат –
нарушение синтеза
клеточной стенки

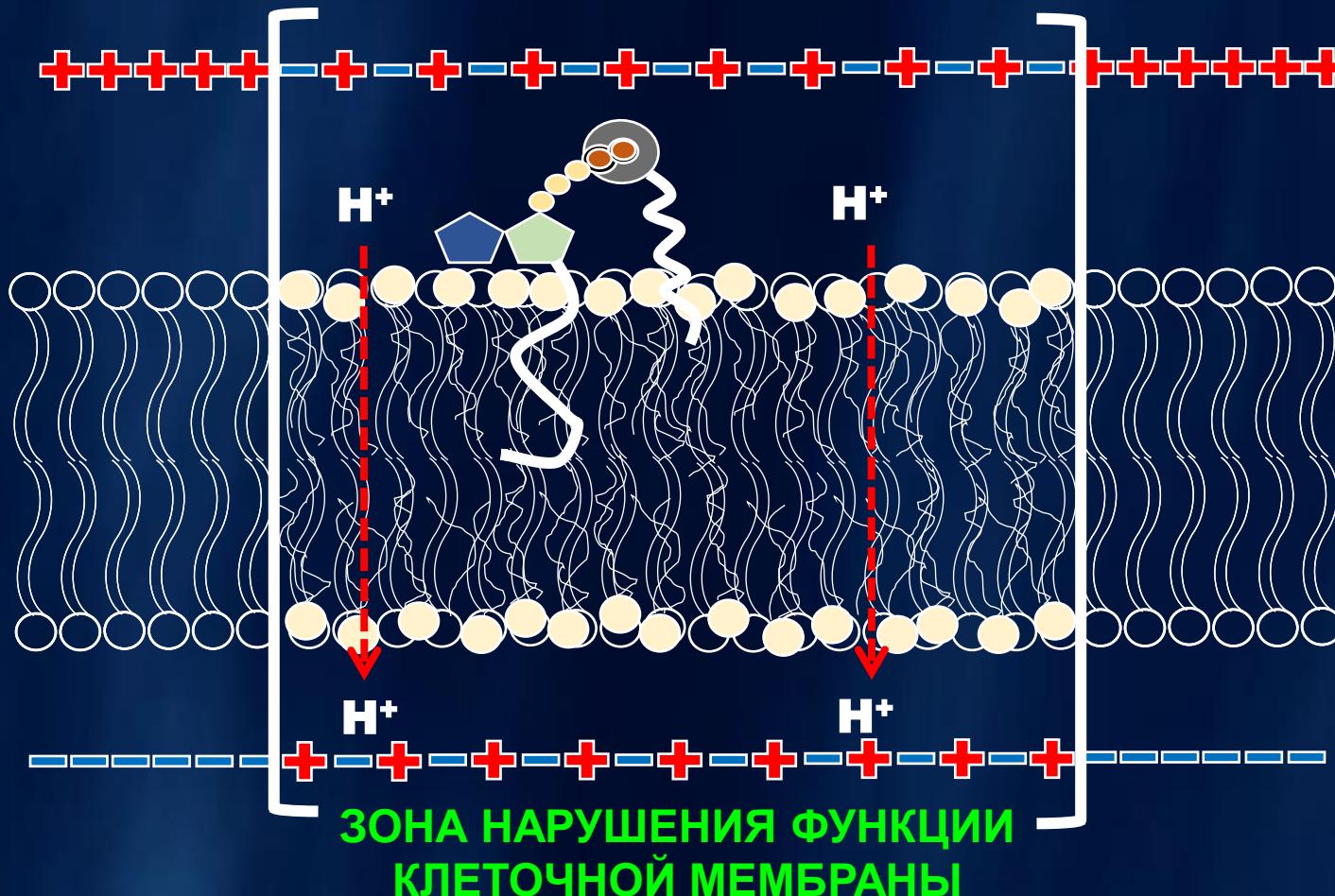
— N-ацетилглюкозамин
— N-ацетилмуромовая кислота

— D-аланин-D-аланин
— пентапептид

— липид II

— гликопептидный АБ

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ЛИПОГЛИКОПЕПТИДОВ



Результат:

повреждение мембраны бактериальной клетки,
её деполяризация и нарушение функции

**ПРЕПАРАТЫ,
АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ
ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ
ВОЗБУДИТЕЛЕЙ**

ПОЧЕМУ ИМЕННО β -ЛАКТАМЫ?

...несмотря на распространение β -лактамаз

- **Бактерицидная активность**
- **Низкая токсичность, хорошая переносимость**
- **Широкий терапевтический диапазон**
- **Существующее разнообразие**
- **Отсутствие полной перекрестной резистентности к различным представителям класса**
- **Высокая клиническая эффективность
(стандарт терапии)**

ДОРИПЕНЕМ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- Бактерицидное действие
- Широкий спектр
- Гарантированная активность в отношении БЛРС-продуцирующих бактерий
- Отличия от других карбапенемов
 - Более высокая *in vitro* активность в отношении *P. aeruginosa*
 - Более низкий потенциал селекции резистентности у *P. aeruginosa*
 - Гибкий режим дозирования вследствие большей стабильности

Nishino T et al. *Jpn J Chemother.* 2005;53(S-1):32-46.

Anderson DL. *Drugs of Today.* 2006;42:399-404.

Mushtaq S et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3086-3092.

Horiuchi M et al. *Toxicology.* 2006;222:114-124.

Data on file. J&J PRD. Raritan, NJ.

- Новый анти-MRSA цефалоспорин
- Активность в отношении MRSA и VRSA
- Активность в отношении энтеробактерий сходна с таковой у цефепима
- Инактивируется бета-лактамазами, производимыми аэробами и анаэробами
- - активность в отношении *P. aeruginosa*
- Форма выпуска: для в/в введения

НОВЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ЦЕФТАЗИДИМ/АВИБАКТАМ

- Цефалоспорин + ингибитор β -лактамаз
- Активность: полирезистентные *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*
- Авибактам ингибирует БЛРС класса А, β -лактамазы класса С, карбапенемазы класса А и некоторые β -лактамазы класса D (OXA-48)
- Показания: инфекции мочевых путей, инфекции кожи и мягких тканей, вентилятор-ассоциированная пневмония

НОВЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ЦЕФТОЛОЗАН/ТАЗОБАКТАМ

- Оксимициноцефалоспорин + ингибитор β-лактамаз
- Активность цефтолозана: *Pseudomonas spp.* (выше цефтазидима) и *Enterobacteriaceae*, кроме продуцентов БЛРС, AmpC и карбапенемаз
- Активность цефтолозана/тазобактама: продуценты БЛРС, гиперпродуценты AmpC и K1
- Неактивен в отношении продуцентов карбапенемаз
- Показания: нозокомиальная и вентилятор-ассоциированная пневмония, осложнённые инфекции мочевых путей и осложнённые интраабдоминальные инфекции

**ПРЕПАРАТЫ,
АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ
ВОЗБУДИТЕЛЕЙ**

НОВЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ПЛАЗОМИЦИН

- Аминогликозид
- Активность: полирезистентные *Enterobacteriaceae* и *S. aureus*, включая резистентные к аминогликозидам штаммы и продуценты МБЛ
- Низкая активность в отношении продуцентов NDM-1
- Показания: осложнённые инфекции мочевых путей и осложнённые интраабдоминальные инфекции
- Отсутствие ото- и нефротоксичности

**ПРЕПАРАТЫ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЙ
АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ
*CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

ФИДАКСОМИЦИН

- **Макроциклический антибиотик с узким спектром**
- **Активность в отношении:**
 - *C. difficile*
 - VRE

СОЗДАНИЕ БИОЩИТА II

Если правительства не прореагируют сейчас, то через 10 лет мир столкнется с абсурдной ситуацией:

склады, будут переполнены препаратами для лечения редких инфекций, но нечего будет лечить обычные инфекции

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ НА ГОСУДАРСТВЕННОМ УРОВНЕ



- Государственные заказы с 2012 г.
 - 7 заказов выполнено ежегодно
 - 8 заказов запланировано на 2016 г.
- Выступление на Первом заседании Совета по развитию социальных инноваций субъектов Российской Федерации при Совете Федерации Федерального Собрания Российской Федерации: “Инновационная медицина: проблемы и перспективы развития”,
март 2015 г.



ЭТАПНОСТЬ

Создание сети аккредитованных бактериологических лабораторий в различных регионах

- Сбор штаммов локальными лабораториями в стационарах различных городов
- Идентификация штаммов локальной лабораторией
- Отправка штаммов и результатов идентификации в ЦМАР
- Реидентификация штаммов лабораторией ЦМАР
- Достоверная диагностика локальной лабораторией
 - ✓ Получение аккредитации лабораторией
 - ✗ Расхождения результатов идентификации
 - ✗ Ошибки определения антибиотикорезистентности

- Обучение сотрудников лабораторий
- Оценка укомплектованности оборудованием и расходными материалами



ЭТАПНОСТЬ

- Расширение сети бактериологических лабораторий за счёт работы аккредитованных центров
- Создание единой инновационной электронной базы данных



ЭТАПНОСТЬ

- ✓ Инновационная информационная система для специалистов здравоохранения и населения
 - Он-лайн доступ к серверу для аккредитованных лабораторий
 - Автоматизированная передача результатов исследований на сервер ЦМАР
 - Программная обработка данных с автоматическим отображением информации на карте резистентности
- ✓ Быстрое информирование о современном состоянии антибиотикорезистентности в различных регионах
- ✓ Открытый доступ к карте для всех пользователей

www.antibiotic.ru



АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ – ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ВСЕГО ЧЕЛОВЕЧЕСТВА



BAD BUGS, No DRUGS



ReAct



10
9
8
7
6
5
4

Bad Bugs
Need Drugs

10x'20

Ten new ANTIBIOTICS by 2020



НЕТ АНТИБИОТИКОВ...НЕТ ЛЕЧЕНИЯ



NO ANTIBIOTICS...NO CURES
Antibiotics and Innovation



THE
PEW
CHARITABLE TRUSTS



Human Health and Industrial Farming



Межрегиональная
ассоциация
по клинической
микробиологии
и антимикробной
химиотерапии

Научно-
исследовательский
институт
антибиотической
химиотерапии
Смоленской
государственной
медицинской
академии

2004
Том 6 • № 1

ISSN 1684-4386

Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия

В номере

- | | |
|--|-----|
| ● Изменения в таксономии и номенклатуре бактерий | 4 |
| ● Иерсиниоз | 10 |
| ● Фармакодинамическая оптимизация антимикробной терапии инфекций дыхательных путей | 22 |
| ● Назначение β -лактамов методом постоянной инфузии | 32 |
| ● Новые возможности применения валацикловира при герпесе | 51 |
| ● Чувствительность <i>Chlamydia trachomatis</i> к антибиотикам | 54 |
| ● Гигиена рук медицинского персонала | 65 |
| ● Нозокомиальная пневмония | 92 |
| ● Правила для авторов | 103 |

НАШ АДРЕС В ИНТЕРНЕТЕ



ОСНОВНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ МАКМАХ В 2016-2017 гг.

13-14 октября 2016 г. – IV Южно-российская конференция по антимикробной терапии, г. Волгоград

30-31 марта 2017 г. – IV Приволжская конференция по антимикробной терапии, г. Казань

17-19 мая 2017 г. – XIX Международный конгресс по антимикробной терапии (совместно с Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным болезням), г. Москва

12-13 октября 2017 г. – V Южно-российская конференция по антимикробной терапии, г. Сочи