

Антибактериальная терапия при COVID-19

- ▶ Вирусное поражение легких при COVID-19 не является показанием для стартовой эмпирической антибактериальной терапии.
- ▶ Назначение АБТ показано **при присоединении вторичной бактериальной пневмонии (появление гнойной мокроты, повышение прокальцитонина, СРБ), при обострении хронических очагов инфекции, на фоне приема ГКС, тоцилизумаба, присоединении бактериальных осложнений любой локализации, при проведении инвазивных мероприятий катетеризация вен, ИВЛ, ЭКМО и др. (эмпирически/и/или с учетом чувствительности выделенного штамма).**

Распространенность ко-инфекции

- ▶ Распространенность коинфекции среди выживших пациентов с COVID-19 варьируется от 0% до 50%.
- ▶ Наиболее частые ко-патогены: *Mycoplasma pneumoniae*, *Candida spp.*, вирусы (гриппа, риновирус, коронавирус и ВИЧ).
- ▶ Вирус гриппа А - самый распространенный сопутствующий вирус.
- ▶ Имеющиеся данные поддерживают осторожное назначение пациентам, находящимся на длительной госпитализации (> 6 дней) эффективных антибиотиков, в спектр действия которых входят *Staphylococcus aureus* (включая MRSA), *Streptococcus pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*
- ▶ Практика совместного назначения противогриппозных и антибактериальных средств пациентам с пневмонией COVID-19 широко распространена, в китайском ретроспективном исследовании антибиотики получали 76.8% госпитализированных пациентов

Low risk
(for PA and MRSA)



High risk
(for PA and MRSA)

1. Ceftriaxone *plus* azithromycin* (or levofloxacin*)
2. Amoxicillin/clavulanate *plus* azithromycin* (or levofloxacin*)

* Stop azithromycin or levofloxacin if *Legionella pneumophila* antigens are negative

CA, community-acquired; CF, cystic fibrosis; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRE, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; MDR, multidrug-resistant; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PA, *Pseudomonas aeruginosa*; XDR, extensively drug-resistant.

Lupia T, et al. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Jun;21:22-27. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.021. Epub 2020 Mar 7.

Main MRSA risk factors

- ☐ Age over 75 years
- ☐ Previous nasal colonisation by methicillin-resistant or -susceptible *S. aureus*
- ☐ Young sporty subjects (CA-MRSA)
- ☐ Recent (>10 days) antibiotic (fluoroquinolone or 3G cephalosporin)
- ☐ Highly co-morbid subjects



Main PA risk factors

- ☐ Previous colonisation by *P. aeruginosa* strains
- ☐ Structural lung diseases (e.g. COPD, bronchiectasis, CF)
- ☐ Underlying co-morbidities (e.g. neutropenia, severe immunosuppression, solid tumour, asplenia)
- ☐ Recent (>10 days) antibiotic (fluoroquinolone or 3G cephalosporin)

Consider:

1. Ceftaroline **OR**
2. Ceftobiprole **OR**
3. Linezolid **OR**
4. Vancomycin



Consider:

PA (except MDR/XDR):

- a. Anti-PA cephalosporin (ceftazidime, ceftepime), Fluoroquinolones (e.g. levofloxacin, ciprofloxacin)

PA (including resistant strains):

- a. Carbapenem-sparing strategies: ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam
- b. Carbapenem (e.g. meropenem)

If previous history or High prevalence of MDR/XDR PA and/or CRE infections, consider

- a. New drugs (ceftolozane/tazobactam **OR** ceftazidime-avibactam **OR** meropenem/vaborbactam) +/- aminoglycosides **OR** fosfomycin **OR** tigecycline **OR** colistin

Кардиотоксические эффекты потенциальных лекарств для профилактики или лечения коронавируса 2019

Название препарата	Кардиотоксические эффекты
Хлорохин/ гидроксихлорохин	Атриовентрикулярная блокада, желудочковая аритмия, остановка синусового узла, удлинение интервала QTc, блокада ножки пучка Гиса, гипертрофия двух желудочков, систолическая дисфункция ЛЖ, клапанная регургитация, застойная сердечная недостаточность, легочная гипертензия.
Азитромицин, фторхинолоны	Удлинение интервала QTc, желудочковые аритмии, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть.
Ремдесивир	Остановка сердца
Лопинавир/Ритонавир	Повышение уровня общего холестерина и ЛПНП, удлинение интервала QTc, атриовентрикулярная блокада
Интерферон альфа	Кардиогенный шок, кардиомиопатия, аритмии, ИБС, выпот в перикард
Фавипиравир	Удлинение интервала QTc
Моноклональные антитела	Повышение уровня общего холестерина и ЛПНП.

ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ АБП

- Лекарственные взаимодействия с другими ЛС, удлиняющими интервал QT
- Женский пол
- Пожилой возраст
- Сопутствующая патология сердца
- Генетическая предрасположенность
- Электролитные нарушения (у пациентов с COVID-19 удлинению QTc и развитию желудочковых аритмий способствует **гипокалиемия**)

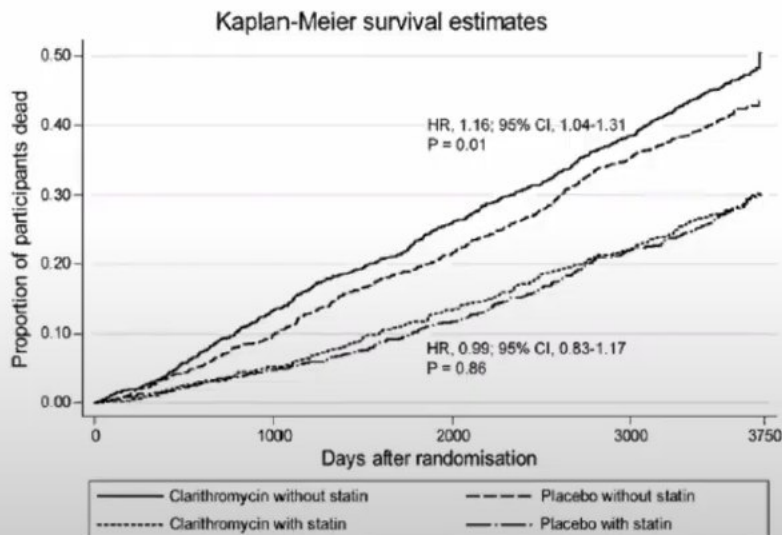
КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АБП

- В США за 5 лет (2004-09 гг.) зарегистрировано **374** случая пируэтной желудочковой тахикардии (TdP) фоне терапии антимикробными препаратами (**28 АБП**, 8 противогрибковых и 26 противовирусных препаратов)
- Наиболее часто случаи TdP регистрировались при использовании **левофлоксацина (55)**, флуконазола (47), **моксифлоксацина (37)** и вориконазола (17)

Исследование CLARICOR - 10-летнее наблюдение

РКИ (4373 пациента со стабильной стенокардией, кларитромицин 500 мг/сут в течение 10 дней vs плацебо, 10 лет наблюдения)

Повышение смертности в первые 3 года за счет сердечно-сосудистой смертности у пациентов, не получавших статины



Winkel P, 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. *Int J Cardiol.* 2015 Mar 1;182:459-65.

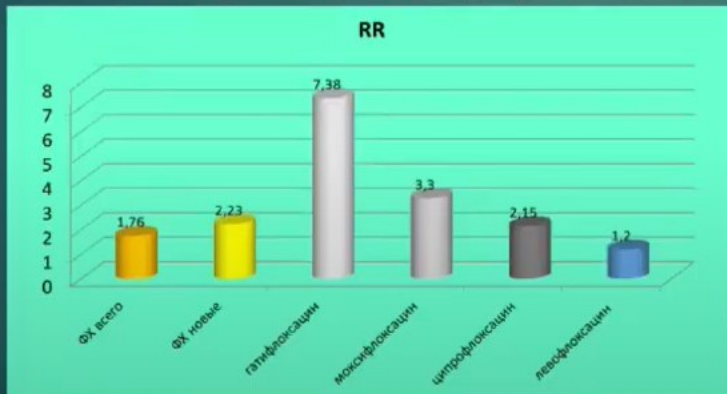
Кардиотоксичность

Удлинение интервала QT и развитие аритмии torsade de points (около 170 ЛС):

□ Макролиды, фторхинолоны

1. спарфлоксацин > **кларитромицин** > рокситромицин > моксифлоксацин > **эритромицин** > джозамицин > гемифлоксацин > **левофлоксацин**

2. моксифлоксацин > цiproфлоксацин > гемифлоксацин > **левофлоксацин**



В сравнении с левофлоксацином риск возникновения аритмий в 3 раза выше при приеме моксифлоксацина и в 2 раза - при приеме цiproфлоксацина

Lapi F. et al. Fluoroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population-based study // Clinical Infectious diseases. – 2012. – Т. 55. - № 11. – С. 1457-1465. Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. Drug Safety, 2009, Том 32, №5:359-378.

FDA Alert: Clarithromycin Risky in Patients With Heart Disease

22 февраля 2018 г.

- Специалистам здравоохранения следует соблюдать осторожность при назначении кларитромицина пациентам с коронарной болезнью в связи с потенциальными проблемами с сердцем или смерти, которые могут наступить через несколько лет



<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM597723.pdf>
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.

Азитромицин

- ▶ Результаты исследований в отношении риска развития желудочковой тахикардии противоречивы
- ▶ Тем не менее, риск удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии при применении азитромицина выявлен в большом количестве исследований
- ▶ Метаанализ 33 рандомизированных и наблюдательных исследований показал, что использование азитромицина связано с более высоким риском сердечно-сосудистой смерти, но не смерти от всех причин. Обнаружен более высокий риск желудочковых аритмий и внезапной смерти. (OR 3,40, 95% ДИ 1,68–6,90) при использовании азитромицина.
- ▶ **В 2013 году FDA опубликовало заявление, в котором предостерегает от использования азитромицина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за риска фатальных аритмий.**

Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Muszkat M, Matok I. Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis of the Cardiovascular Safety of Macrolides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 May 25;62(6):e00438-18.

Saleh M, Gabriels J, Chang D, Soo Kim B, Mansoor A, Mahmood E, Makker P, Ismail H, Goldner B, Willner J, Beldner S, Mitra R, John R, Chinitz J, Skipitaris N, Mountantonakis S, Epstein LM. Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020 Jun;13(6):e008662.

Sutton SS. Is cardiovascular risk a concern when prescribing azithromycin? *JAAPA*. 2017 Jan;30(1):1-13.

Азитромицин

- ▶ Необходимо соблюдать осторожность при назначении А. пожилым людям, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT, и пациентам с почечной недостаточностью.
- ▶ Эксперты рекомендуют всем пациентам перед началом приема азитромицина проводить ЭКГ и в процессе лечения мониторировать интервал QT у пациентов с риском развития *torsade de pointes*.

НР АБП у пожилых пациентов

Риск развития тяжелых НР наиболее высок у пожилых пациентов с астенией и/или со множественной коморбидностью

Антибиотик	НР
Бета-лактамы	Диарея, лекарственноиндуцированная лихорадка, интерстициальный нефрит, тромбоцитопения, <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированный колит, сыпь, анемия, нейтропения, нейротоксичность Аллергические реакции реже, чем у молодых
Эритромицин Кларитромицин	Диарея, удлинение QT , холестатический гепатит, <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированный колит, ототоксичность
Азитромицин	Диарея, удлинение QT , ототоксичность
Фторхинолоны	Тошнота, рвота, удлинение QT , <i>Clostridium difficile</i> -ассоциированный колит

Антибиотик	Нейротоксический эффект	Факторы риска
Пенициллины Карбапенемы	Психоз Пиперациллин у пациентов с почечной недостаточностью может вызывать дизартрию, тремор, нарушения поведения, спутанность сознания и тонически-клонические судороги	Повышенная проницаемость ГЭБ, высокая доза
Цефалоспорины	Энцефалопатия с трехфазными волнами на ЭЭГ Судорожный или бессудорожный status epilepticus Нарушение мышления Миоклонус Головная боль Головокружение	Снижение функции почек Повышенная проницаемость ГЭБ Высокая доза
Макролиды	Острый делирий Психоз Галлюцинации Ототоксичность	Одновременное применение АС, метаболизирующихся изоферментами цитохрома P450 семейства CYP3, например, блокаторов кальциевых каналов, циклоспорина, цизаприда, дигоксина и антиретровирусных препаратов
Фторхинолоны	Делирий, энцефалопатия, психоз судороги, головная боль, головокружение сонливость, периферическая нейропатия	Сопутствующее применение НПВС и теofilлина

Дисгликемия – классовый эффект фторхинолонов?

Когортное исследование на Тайване

Антибиотик	ОШ гипогликемии по отношению к макролидам	ОШ гипергликемии
Левифлоксацин	1.79 (1.33-2.42)	1.75 (1.12-2.73)
Ципрофлоксацин	1.46 (1.07-2.00)	1.87 (1.20-2.93),
Моксифлоксацин	2.13 (1.44-3.14), у пациентов, получавших инсулин, 2.28 (1.22-4.2)	2.48 (1.50-4.12)

Chou HW, et al. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. Clin Infect Dis. 2013 Oct;57(7):971-80.

Повышение риска гипогликемии на фоне лекарственных взаимодействий

- Кларитромицин (OR: 3.96; [95% CI: 2.42–6.49]), левофлоксацин (OR: 2.60; [95% CI: 2.18–3.10]) и ципрофлоксацин (OR: 1.62; [95% CI: 1.33–1.97]) повышали риск развития гипогликемии у пожилых пациентов, получавших производные сульфаниламочевины (глипизид и глибенкламид)



Parekh TM, Raji M, Lin YL, et al. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA Intern Med* 2014;174(10):1605-12

Безопасность хлорохина и гидроксихлорохина

- ▶ Хлорохин и гидроксихлорохин обычно хорошо переносятся, но клиницисты и пациенты должны знать о серьезных побочных эффектах, которые могут возникнуть даже во время коротких курсов лечения.
- ▶ Потенциальные риски лечения включают **удлинение интервала QTc** (особенно у пациентов с ранее существовавшим сердечным заболеванием или при одновременном назначении азитромицина), **гипогликемию**, **нейропсихические эффекты**, лекарственные взаимодействия и идиосинкразические реакции гиперчувствительности.
- ▶ Следует до получения дополнительных данных **избегать назначения этих препаратов пациентам с психическим заболеванием**.

Риски лекарственных взаимодействий

Изоформы	1A2	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4, 5, 7
Субстраты	Кофеин Парацетамол теофиллин	Торасемид репаглинид	НПВС АРА 2 ПССС Торасемид	ИПП Амитриптилин хлорамфеникол	Бета-блокаторы Антидепрессанты трамадол	Этанол	Макролиды Бензодиазепины БМКК Статины Стероиды Сальметерол
Ингибиторы	Ципрофлоксацин Циметидин амиодарон	Триметоприм монтелукаст	Флуконазол Амиодарон зафирлукаст	ИПП хлорамфеникол топирамат	Амиодарон Клемастин Димедрол ранитидин	Дисульфирам	Кларитромицин Эритромицин Флуконазол Антиретровирусные препараты Грейпфрутовый сок дилтиазем амиодарон Ципрофлоксацин карамболь
Индукторы	Брокколи Инсулин Омепразол Курение	Рифампицин	Рифампицин	Карбамазепин Преднизон рифампицин	Дексаметазон рифампицин	Изониазид	Барбитураты Карбамазепин ГКС фенитоин

ЛС	Взаимодействующие ЛС	Эффект взаимодействия	НР	Проблемы безопасности, вызывающие беспокойство
Ремдесивир	Атропин, скополамин, алкалоид белладонны, хлорохин, гидроксихлорохин, изониазид, рифампин, фенитоин, фенобарбитал, дексаметазон, амоксициллин и др.	Снижение системного действия ремдесивира и, таким образом, снижение его противовирусной активности	Анафилактикоидные реакции, ангионевротический отек, тошнота, рвота, лихорадка, головная боль, диарея, кожная сыпь, гипотензия, тахикардия, брадикардия, повышение уровня печеночных ферментов. и др.	Инфузионные реакции, риск повышения печеночных ферментов, почечная недостаточность.
Фавипиравир	Варфарин, ацетилдигоксин, ацикловир, адефовир дипивоксил, афатиниб, аллопуринол, алмотриптан, алпростадил, амбризентан и др.	Снижение метаболизма или выведения соответствующего препарата	Снижение продукции эритроцитов, повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы, общего билирубина, повышенная вакуолизация гепатоцитов.	Беременность (гибель эмбриона и тератогенное действие)
Хлорохин и гидроксихлорохин	Амиодарон, акарбоза, ацетогексамид, метформин, ситаглиптин, толбутамид, инсулин, альбутерол, ипратропий, азитромицин, ципрофлоксацин, флуконазол, кетоконазол, тамоксифен, тетрациклин, траметиниб, вигабатрин, интерферон и др.	Тяжелая гипогликемия, поражение сетчатки, удлинении интервала QT.	Агранулоцитоз, анафилактический шок, анафилактоидные реакции, помутнение зрения, спутанность сознания, дискинезия, повышение печеночных ферментов, удлинение интервала QT, тромбоцитопения, повреждение сетчатки.	Сердечные аритмии, диабет, повреждение сетчатки, дефицит глюкозо 6-фосфатдегидрогеназы , высокий риск лекарственных взаимодействий.

Варфарин и антибиотики: риск кровотечений

Antibiotic Drug	Matched Controls ^a	Cases	Univariate OR ^b (95% CI) ^c	Multivariable ^d OR (95% CI)
	No. (%)	No. (%)		
Azole Antifungals	8 (0.33)	17 (2.13)	6.49 (2.79-15.10)	4.57 (1.90-11.03)
Macrolides	35 (1.46)	24 (3.01)	2.09 (1.24-3.54)	1.86 (1.08-3.21)
Quinolones	56 (2.34)	40 (5.01)	2.20 (1.46-3.33)	1.69 (1.09-2.62)
Cotrimoxazole	22 (0.92)	22 (2.76)	3.06 (1.68-5.55)	2.70 (1.46-5.05)
Penicillins	50 (2.09)	31 (3.88)	1.89 (1.20-2.99)	1.92 (1.21-2.07)
Cephalosporins	39 (1.63)	36 (4.51)	2.85 (1.80-4.52)	2.45 (1.52-3.95)

Антимикробные препараты и «новые» пероральные антикоагулянты

Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanism of action	Direct thrombin inhibitor	Direct factor Xa inhibitor	Direct factor Xa inhibitor	Direct factor Xa inhibitor
Metabolism	P-gp substrate ^a	CYP 3A4 substrate ^b	CYP 3A4 substrate ^b	P-gp substrate ^a
Drug interactions	Clarithromycin Ketoconazole Rifampin	Clarithromycin Erythromycin Fluconazole Ketoconazole Rifampin	Clarithromycin Itraconazole Ketoconazole Rifampin	Rifampin

Лекарственные взаимодействия анти тромботических и препаратов для лечения пациентов с COVID-19

Препарат	Допинавир / ритонавир	Гидроксихлорохин	Тоцилизумаб	Азитромицин
Аценокумарол	↓	↔	↓	
Апиксабан	↑	↑	↓	
Аспирин	↔	↔	↔	
Клопидогрел	↓	↔	↓	
Дабигатран	↔ или ↓	↑	↔	
Дипиридамол	↓	↔	↔	
Эноксапарин	↔	↔	↔	
Фондапаринукс	↔	↔	↔	
НФГ	↔	↔	↔	
Прагутрел	↔	↔	↓	
Ривароксабан	↑	↑	↓	
Стрентокиназа	↔	↔	↔	
Тикагрелор	↑	↔	↓	
Варфарин	↓	↔	↓	

↑	- повышает экспозицию анти тромботического препарата
↓	- снижает экспозицию анти тромботического препарата
↔	не влияет на экспозицию анти тромботического препарата

	Препараты не следует назначать одновременно
	Препараты могут потенциально взаимодействовать, может потребоваться коррекция дозы и мониторинг
	Препараты слабо взаимодействуют
	Препараты не взаимодействуют

Информационный центр по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 «ФармаCOVID» на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

- ▶ «ФармаCovid» - мобильное приложение для анализа взаимодействий лекарственных препаратов назначенных при Covid-19, а так же их взаимодействия на уровне цитохромов. (В программе анализируются только ковидные препараты с назначенными сопутствующими препаратами).
- ▶ Материалы по результатам обработки запросов от медицинских организаций:
 - ❖ Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике
 - ❖ Обоснованность применения мефлохина для лечения COVID-19
 - ❖ Возможность применения дексаметазона у пациентов с COVID-19