

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ




Абдулин А.А.

К.М.Н.

2018

Отличительные особенности антибиотиков как лекарственных средств

- Мишень действия – микроорганизм
- Избирательность действия на прокариотическую клетку
- Снижение активности  эффективности со временем

10 вопросов клинициста

- 1) Есть ли клинические показания для назначения антибиотиков?
- 2) Взят ли материал для бактериологического посева?
- 3) Какой наиболее вероятный возбудитель заболевания?
- 4) Есть ли необходимость комбинирования антибактериальных препаратов?
- 5) Какие особенности пациента необходимо учитывать?
- 6) Какой наилучший путь введения?
- 7) Какая доза и кратность введения?
- 8) Предполагаемая длительность лечения?
- 9) Какие предполагаются методы контроля за эффективностью и безопасностью терапии?
- 10) Какой из доступных антибиотиков является наилучшим для данного пациента?



Аксиомы антибактериальной терапии

Показанием к назначению антибактериальных средств является документированная бактериальная инфекция, а не лихорадка

Антибактериальные средства не следует назначать в качестве жаропонижающих, диагностических, противокашлевых средств

Вирусные инфекции не требуют антибактериальной терапии

Назначение пробиотиков, пребиотиков, антифунгальных средств вместе с антибиотиками не целесообразно

Показания для назначения антибиотика – документированная или предполагаемая бактериальная инфекция

- **Общие симптомы**

- лихорадка
- ознобы
- интоксикация
- лимфаденопатия
- спленомегалия
- артралгии и миалгии

Высокоспецифичный маркер:

Прокальцитонин > 0,5 нг/л

Высокочувствительный маркер:

С-реактивный белок > 24 мг/л

- **Лабораторные признаки**

- сдвиг влево или нейтрофилез
- лимфопения
- анемия

- **Местные симптомы**

Рациональный выбор антибиотика – условие эффективного и безопасного лечения

- **Выбор оптимального препарата с учетом:**
 - **Минимального уровня устойчивости в регионе**
- **Не способствовать формированию и селекции устойчивых микроорганизмов**
 - **принцип минимальной достаточности**
- **Безопасность антибиотика**
- **Оптимальная лекарственная форма**

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

Российское общество хирургов

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2012



МОО «Альянс клинических
химиотерапевтов и микробиологов»
Российское общество акушеров-гинекологов
МОО «Альянс оториноларингологов»

Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

Российские практические
рекомендации

Москва
2014



Международная общественная организация

АЛЬЯНС
КЛИНИЧЕСКИХ
ХИМИОТЕРАПЕВТОВ
И МИКРОБИОЛОГОВ



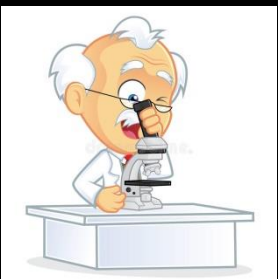
Ассоциация врачей
по специальности
«Гинекология» и «Акушерство»
Евразийского регистра

МОО «Альянс клинических
химиотерапевтов и микробиологов»
Российское общество акушеров-гинекологов
МОО «Альянс оториноларингологов»

Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

Евразийские клинические
рекомендации

Москва
2016



Распределение антибиотиков

1-я линия

обеспечивает высокую клиническую эффективность у большинства пациентов при минимальном влиянии на рост резистентности и максимальной безопасности

2-я линия

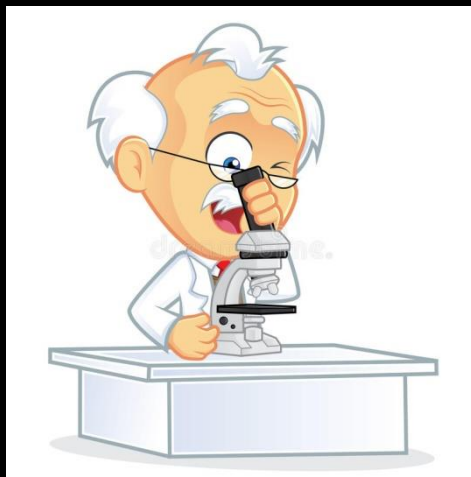
обеспечивает клиническую эффективность, но при высокой вероятности развития резистентности при рецидивирующих инфекциях

3-я линия

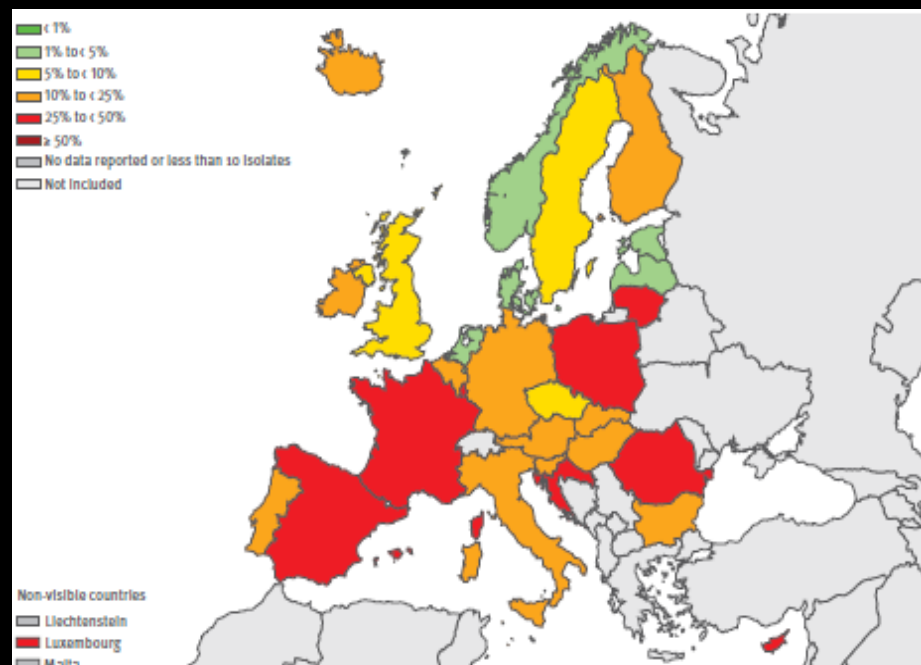
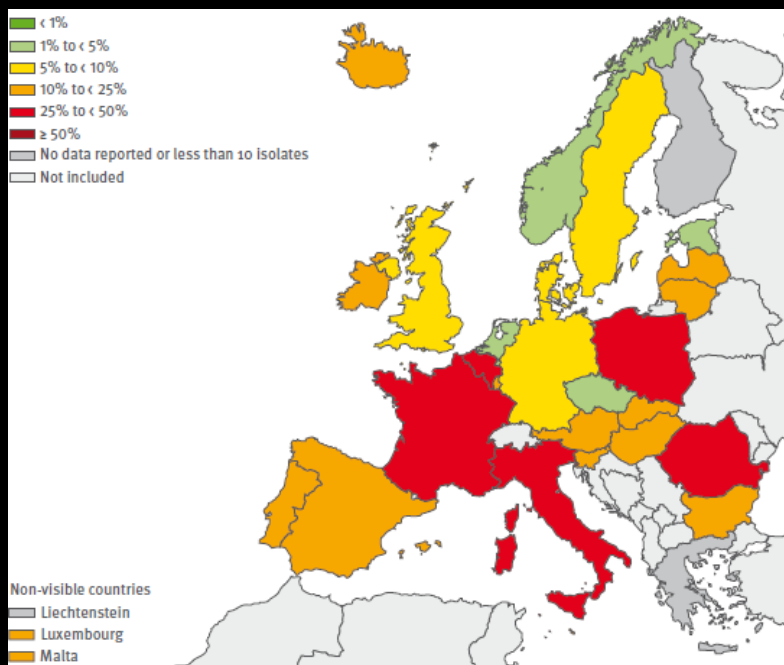
Анафилаксия на бета-лактамы, отсутствие эффекта от предыдущей терапии

Рост устойчивости к *S.pneumoniae* к макролидам

Эксперты исключили 15-членный макролид
АЗИТРОМИЦИН
из рекомендованных для лечения инфекций
дыхательных путей



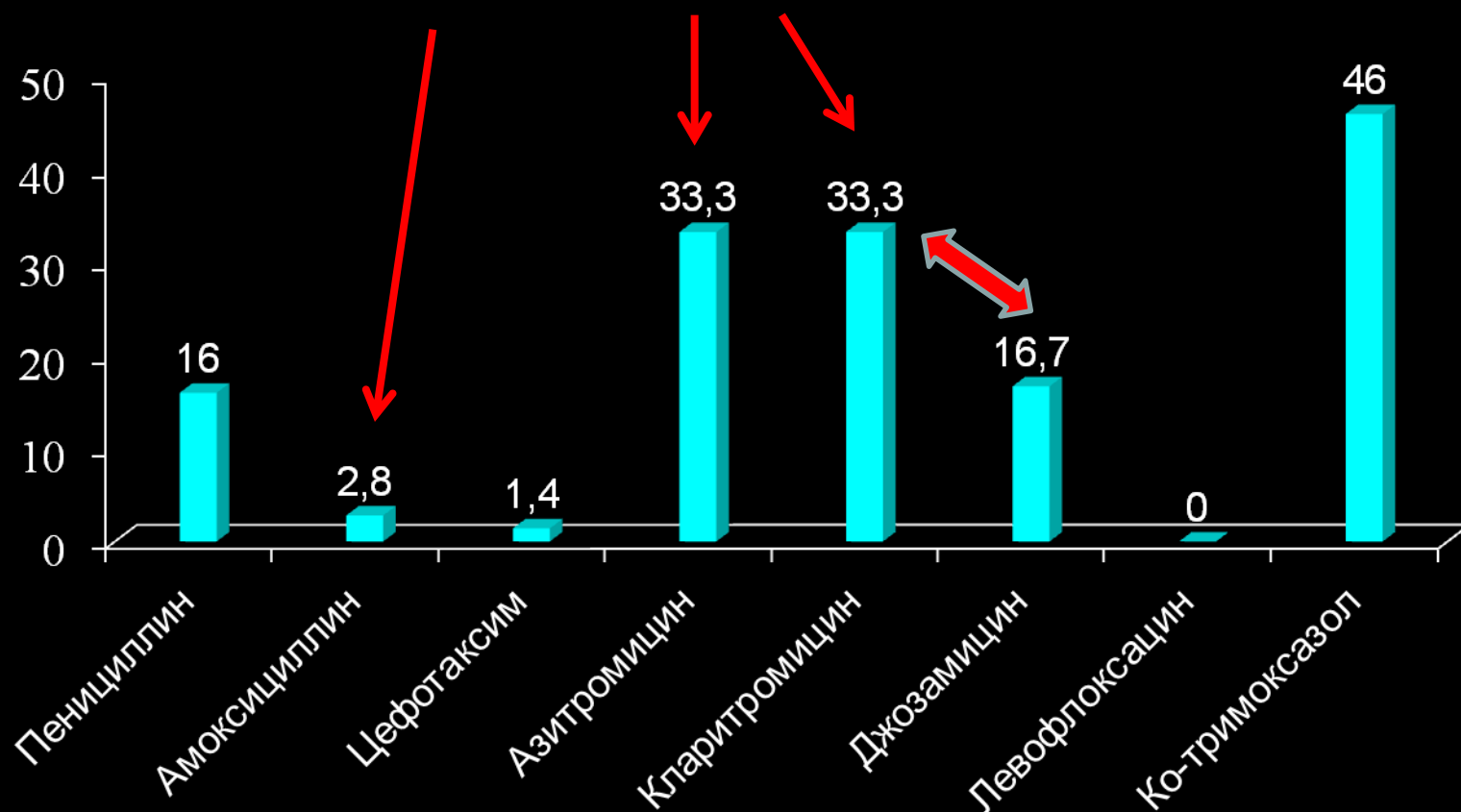
Устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам в странах ЕС [EARS-Net, 2013]



«Точка отсечения» > 20% устойчивости к АБП в популяции



Устойчивость *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в РФ (критерии EUCAST)



Инфекции верхних дыхательных путей

Острый средний отит				
Основные бактериальные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии ¹	Длительность терапии
<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , реже — <i>S. pyogenes</i> , β -hem streptococci (не A), <i>M. catarrhalis</i>	Назначения врача общей практики (легкое и неосложненное течение): Амоксициллин ² вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Назначения врача оториноларинголога (среднетяжелое и/или осложненное течение): Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Цефиксим ³ вн. 0,4 г 1 р/с Цефтибутен ³ вн. 0,4 г 1 р/с	Джозамицин ⁴ вн. 1,0 г 2 р/с Кларитромицин ^{4,5} вн. 0,5 г 2 р/с	5–7 дн.

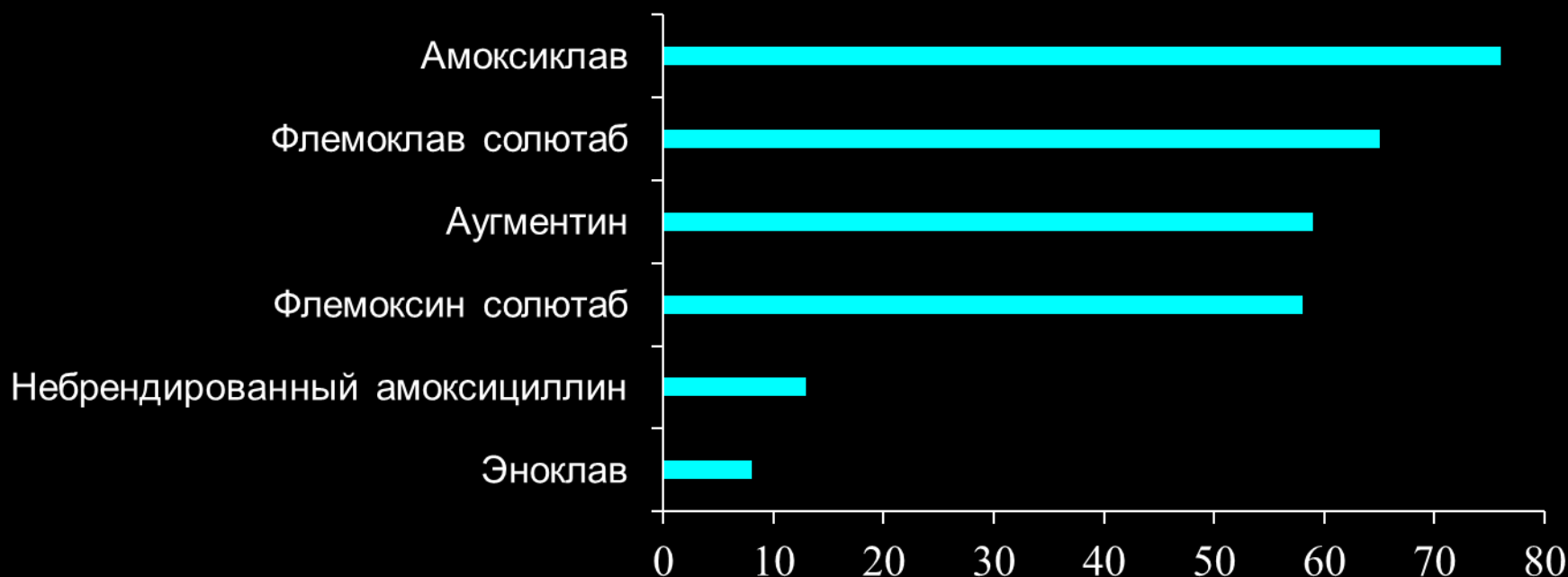
1. Альтернативные препараты — анафилаксия, непереносимость β -лактамов.
2. При наличии сведений о приеме β -лактамных препаратов в предыдущие 3 месяца следует увеличить дозу амоксициллина до 3 г/сут (по 1 г — 3 раза в день).
3. Препарат выбора при неэффективности терапии амоксициллином или амоксициллином/клавуланатом, при затяжном, вялом течении среднего отита.
4. При назначении макролидных антибиотиков, предпочтительный выбор за 16-ти членными представителями в связи с высокой резистентностью к пневмококкам у 14- и 15-членных макролидов.
5. Требуется строгое соблюдение 12-ти часового интервала между приемами.

Механизм устойчивости пневмококка к бета-лактамам

- Модификация мишени в микробной клетки – пенициллинсвязывающих белков
- Пневмококки не продуцируют бета-лактамазы
- При пневмококковых инфекциях у защищенных пенициллинов (амоксциллин/клавуланат) нет преимуществ по сравнению с амоксициллином, но хуже переносимость и больше риск
 - диареи
 - лекарственного поражения печени

Рекомендуемые провизорами антибиотики при обращении покупателя с рецептом с указанием МНН

АМОКСИЦИЛЛИН



Ipsos Healthcare, Pharma-Q «Мнение провизоров, фармацевтов», осень 2016
Выборка: 1516 провизоров, фармацевтов первого стола. География: 27

Механизмы и фенотипы устойчивости пневмококков к макролидам

Механизм Устойчивости джозамицин	Макролиды		
	14-чл. эритромицин	15-чл. азитромицин	16-чл. кларитромицин
Метилирование рибосом (erm-гены)	R	R	R
Активное выведение из клетки (mef-гены)	R	R	S

Механизмы и фенотипы устойчивости пневмококков к макролидам

Механизм Устойчивости	Макролиды		
	14-чл.	15-чл.	16-чл.
	эритромицин klarитромицин	азитромицин	джозамицин

14- и 15-членные макролиды (азитромицин, кларитромицин) – не оптимальные антибиотики для лечения респираторных инфекций

Респираторный макролид – джозамицин (Вильпрафен)

- с позиции устойчивости/эффективности
- с позиции безопасности

Инфекции верхних дыхательных путей

Острый риносинусит				
Основные бактериальные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии ¹	Длительность терапии
<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , β -hem streptococci (не A), <i>M. catarrhalis</i>	Назначения врача общей практики (легкое и неосложненное течение): Амоксициллин ² вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Назначения врача оториноларинголога (среднетяжелое и/или осложненное течение): Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с ³ Цефдиторен вн. 0,2 г 2 р/с ⁴	Джозамицин ⁵ вн. 1,0 г 2 р/с Кларитромицин ^{5,6} вн. 0,5 г 2 р/с Левифлоксацин вн. 0,75 г 1 р/с ⁷ Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с ⁷	5–7 дн.

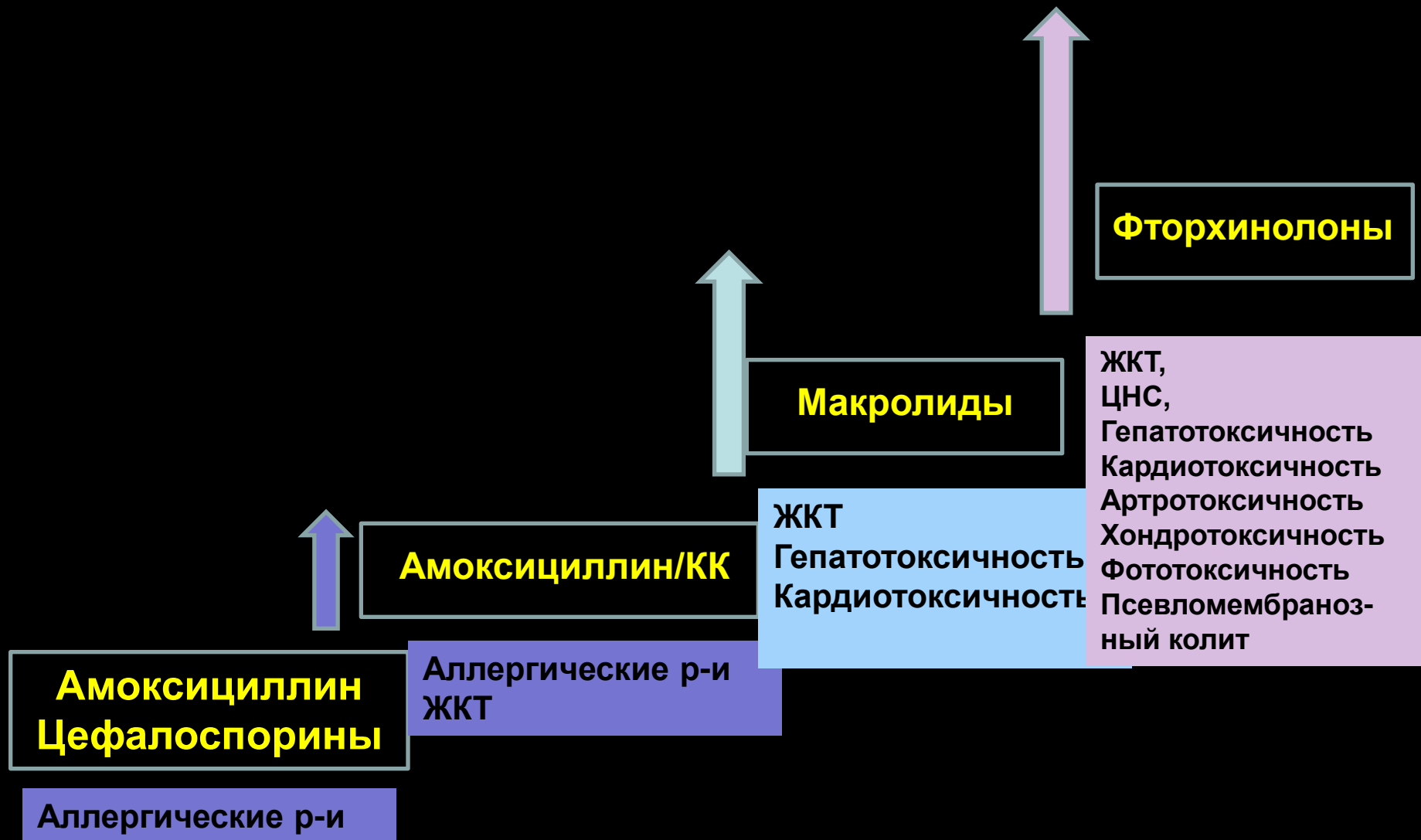
1. Альтернативные препараты — анафилаксия, непереносимость β -лактамов.
2. При наличии сведений о приеме β -лактамных препаратов в предыдущие 3 месяца следует увеличить дозу амоксициллина до 3 г/сут (по 1 г — 3 раза в день).
3. Препарат выбора при неэффективности терапии амоксициллином или амоксициллином/клавуланатом.
4. Высокая активность в отношении Gr(+) бактерий, препарат выбора при неэффективности терапии другими β -лактамными антибиотиками, а также пациентам из группы риска с высокой вероятностью резистентности к β -лактамам *S. pneumoniae* (возраст >65л, нахождение в организованных коллективах, тяжелые соматические заболевания, иммуносупрессивные состояния).
5. При назначении макролидных антибиотиков, предпочтительный выбор за 16-ти членными представителями в связи с высокой резистентностью к пневмококкам у 14- и 15-членных макролидов.
6. Требуется строгое соблюдение 12-ти часового интервала между приемами.
7. Препарат выбора при затяжном, рецидивирующем течении синусита, при наличии гемисинусита, пансинусита, а также при наличии изменений citoархитектоники полости носа и невозможности их хирургической коррекции.

Назначение антипневмококковых ФТОРХИНОЛОНОВ в амбулаторной практике следует существенно ограничить как по неблагоприятному профилю безопасности этих препаратов

Ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике и исключить этот класс антибиотиков для лечения бронхита, синусита и неосложненных инфекций мочевыводящих путей .



Безопасность антибиотиков - НЛР



Риск серьезных осложнений при лечении фторхинолонами

- **Поражение ЦНС** (судороги, галлюцинации, периферическая полинейропатия)
- **Гепатотоксичность** (острый лекарственный гепатит, ОПечН)
- **Кардиотоксичность** (удлинение QT, нарушения ритма, внезапная смерть)
- **Поражение сухожилий** (тендинит, разрыв сухожилий)
- **Фототоксичность** (фотодерматоз)
- **Нарушение толерантности к глюкозе** (гипогликемия)
- Антибиотикоассоциированная клостридиальная диарея и псевдомембранозный колит
- **Нарушение кишечной микробиоты**
- **Селекция резистентной микрофлоры**



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Drug Safety Communications

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**

Серьезные НЛР при применении антибиотиков

- Кардиотоксичность !

- Удлинение интервала QT (риск пароксизмальной желудочковой тахикардии, внезапной смерти)

- Азитромицин, Кларитромицин, Левофлоксацин

- Азитромицин достоверное повышает риск внезапной смерти по сравнению с амоксициллином (≈ 43 дополнительные смерти на 1 млн назначений азитромицина)
 - Риск возрастает при комбинации с др. ЛС, удлиняющими QT:
 - Флуконазол, лоратадин, домперидон, аминазин, флуоксетин, антиаритмики

- Предупреждение FDA 2013

- При назначении антибиотиков, удлиняющих интервал QT, необходимо оценить риск возникновения аритмий:

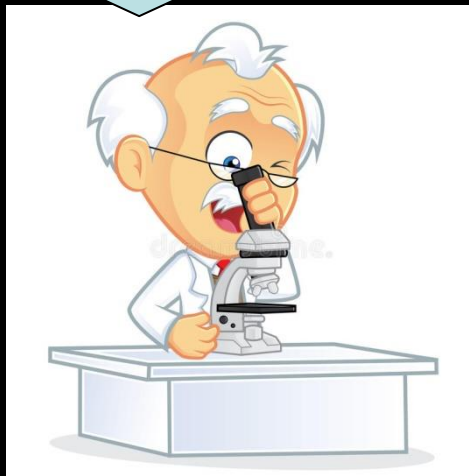
- Сопутствующая лекарственная терапия, возраст, наличие заболеваний сердца в анамнезе, измерить QT

Инфекции верхних дыхательных путей

Обострение хронического синусита				
Основные бактериальные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии ¹	Длительность терапии
Полимикробная: <i>S. pneumoniae</i> <i>H. Influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , Энтеробактерии и др. + Анаэробы	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1 г 2 р/с	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с	Левифлоксацин вн. 0,75 г 1 р/с ² Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с ²	10–14 дн.

1. Альтернативные препараты – анафилактия, непереносимость β -лактамов.
2. Препарат выбора при наличии гемисинусита, пансинусита, а также при наличии изменений цитоархитектоники полости носа и невозможности их хирургической коррекции.

С целью преодоления и сдерживания антибиотикорезистентности, эксперты новой редакции клинических рекомендаций подчеркивают необходимость обращать внимание пациентов на строгое соблюдение предписанного режима и длительности антибактериальной терапии.

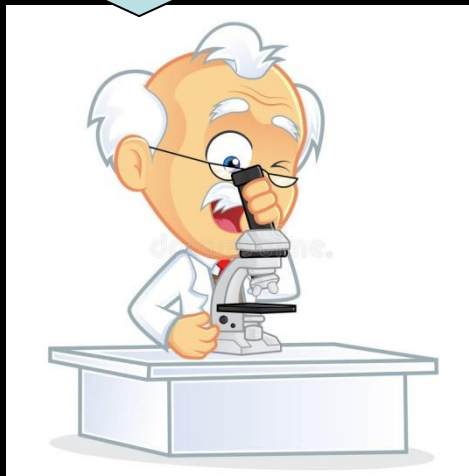


Незавершение предписанного курса лечения антибиотиком – риск персистирования возбудителя и формирования устойчивости

Причины досрочного прекращения приема антибиотика

- Хорошее самочувствие к 3-4 дню лечения
 - Нет симптомов – нет стимула лечения
 - Боязнь пациентами антибиотиков
 - Остаток антибиотика «на всякий случай»
- Осложнения
 - Изменение характера стула и диарея (до 1/2 случаев)
 - Появление «новых» симптомов
 - Тошнота, слабость, нарушение сна, головная боль, судороги и др.

Лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток Солютаб обладают более высокой биодоступностью и лучшей переносимостью, и их назначение следует рассматривать как важный компонент в реализации мероприятий по преодолению и сдерживанию антибиотикорезистентности.



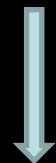
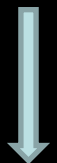
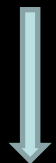
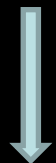
Биодоступность диспергируемых таблеток СОЛЮТАБ

Флемоксин Солютаб 500 мг

Амоксициллин таблетки 500 мг

Биодоступность 95%

Биодоступность 70%



в кишечник

в кровь

в кровь

в кишечник

5%

95%

70%

30%

(25 мг)

(475 мг)

(350 мг)

(150 мг)



Разница в суточной дозе $125 \text{ мг} \times 3 = 375 \text{ мг}$

Сроки оценки адекватности антибактериальной терапии

- **Первоначальная**

- 48-72 часа

- Снижение интоксикации и лихорадки
 - Результат бактериологического исследования
 - Снижение кол-ва микробов или эрадикация

- **Окончательная**

- Критерии достаточности терапии

- Положительная динамика симптомов инфекции
 - Отсутствие ССВР, ПОН, стабильная гемодинамика
 - Прокальцитонин $< 0,5$ нг/мл или снижение более чем на 90%
 - СРБ < 24 мг/л или снижение более чем на 90%

Длительность антибактериальной терапии

- В большинстве ситуаций достаточно 5-7 дней
- Исключения:
 - Инвазивные инфекции *Staphylococcus aureus* с бактериемией
 - 14-28 дней
 - «труднодоступная» локализация инфекции > 14 дней
 - ЦНС, клапаны сердца, кость, имплант
 - БГСА инфекция глотки – 10 дней

Ситуации, не обосновывающие продление АБТ

- Субфебрильная лихорадка
- Сухой кашель
- Сухие хрипы в легких
- Увеличение СОЭ
- Умеренный лейкоцитоз ($9-12 \times 10^9/\text{л}$)
- Остаточная инфильтрация на рентгенограмме
- Наличие дренажей и катетеров

Наша насущная задача

- 1. Сдерживание
антибиотикорезистентности**
- 2. Сохранение эффективных антибиотиков
для будущих поколений**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

