

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Букреева Е.Б.

Антибиотики

- ✓ Самая большая группа ЛС, зарегистрированных в фармакопее
- ✓ В РФ используется более 30 различных групп АБ, а число препаратов (без учета дженериков) превышает 200
- ✓ Реально в клинической практике **110 антибактериальных препаратов + 14 антимикотиков**
 - β -лактамов – 44
 - АГ – 6
 - Гликопептидов – 2
 - Макролидов – 8

Актуальность проблемы

Парадокс

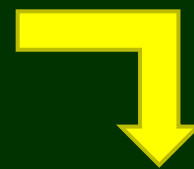


Четкая тенденция к увеличению заболеваемости и летальности от инфекционных болезней



8 штатов
США

Летальность от ИДП увеличилась на 20%



- ✓ Обилие антибиотиков – самая большая группа ЛС, зарегистрированных в фармакопее (реально в клинической практике 110-120 антибиотиков)
- ✓ Новые методы диагностики

Проблема необоснованного применения антибиотиков

Антибиотики применяются не по показаниям более чем в **50%** случаев (по самым скромным подсчетам), в педиатрии ежегодно **50 тонн** антибактериальных препаратов назначается необоснованно :

- Антибиотики при ОРВИ
- Антимикотики для профилактики кандидоза при проведении антибактериальной терапии
- Профилактическое назначение антибиотиков (в частности, ОРВИ) – нахождение больного на ИВЛ не обязательное показание для назначения антибиотиков
- Безрецептурный отпуск антибиотиков
- Самолечение

Принципы рациональной антибактериальной терапии

1. Необходимость назначения антибиотика вообще (признаки бактериальной инфекции – лейкоцитоз, нейтрофилез, токсическая зернистость НФ)

↓
Пневмония
↓
Абсолютное показание для назначения АБ

↓
Обострение ХОБЛ
↓
Антибиотики
? ↓
Критерии Anthonisen – I
ТИП

Значение прокальцитонина для решения вопроса о назначении АБ

Уровень	Антибиотики
$< 0,1$ ng/ml	Нет! ^к
0,1- 0,25 ng/ml	Нет
0,25 – 0,5 ng/ml	Да
$>0,5$ ng/ml	Да!

(КИ) — эфффективность терапии была одинаковой в обеих группах

АБ+ прокальцитонин $<0,25$ ng/ml

АБ -

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Принцип этиотропного назначения АБ

При назначении первоначальной эмпирической АБ терапии необходимо учитывать следующие факторы:

1. Предполагаемый круг возбудителей (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *M. catarrhalis*)
2. Местные особенности антибиотикорезистентности (микробный пейзаж)
3. Переносимость и токсичность антибиотиков для конкретного больного

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Предполагаемый круг возбудителей при ВБ пневмонии

Нетяжелое течение

S. pneumoniae -50-70%

Атипичные микроорганизмы 30-35%

(*M. pneumoniae* – чаще до 35 лет, Г (-) энтеробактерии)

увеличивается частота

в пожилом возрасте);

Ch. pneumoniae – во всех

возрастных группах

H. influenzae (ХОБЛ)

Тяжелое течение

S. pneumoniae - 50-70% (1-3 серотип)

S. aureus – (эпидемия гриппа)

Г (-) энтеробактерии

Легионелла (вторая после пневмококка причина госпитализации в ОРИТ)

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Оптимальный антибиотик для лечения инфекций респираторного тракта должен обладать следующими характеристиками:

- ✓ **Высокая** природная активность в отношении основных возбудителей
- ✓ **Низкий** уровень приобретенной **R***
- ✓ **Эффективность** и безопасность с точки зрения принципов доказательной медицины

* - **ципрофлоксацин** самый часто назначаемый АБ в Москве – отсутствие эффекта при пневмококковой инфекции, опасность развития резистентности к РФ

* - **гентамицин** – самый часто назначаемый антибиотик в Калининградской области

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Определение структуры резистентности в РФ

ПеГАС I

Фаза А – 1999-2000

гг.

Фаза Б – 2001-2003

гг.

Определялась структура резистентности в отношении пневмококка, гемофильной палочки и пиогенного стрептококка

ПеГАС II

2004-2005

гг.

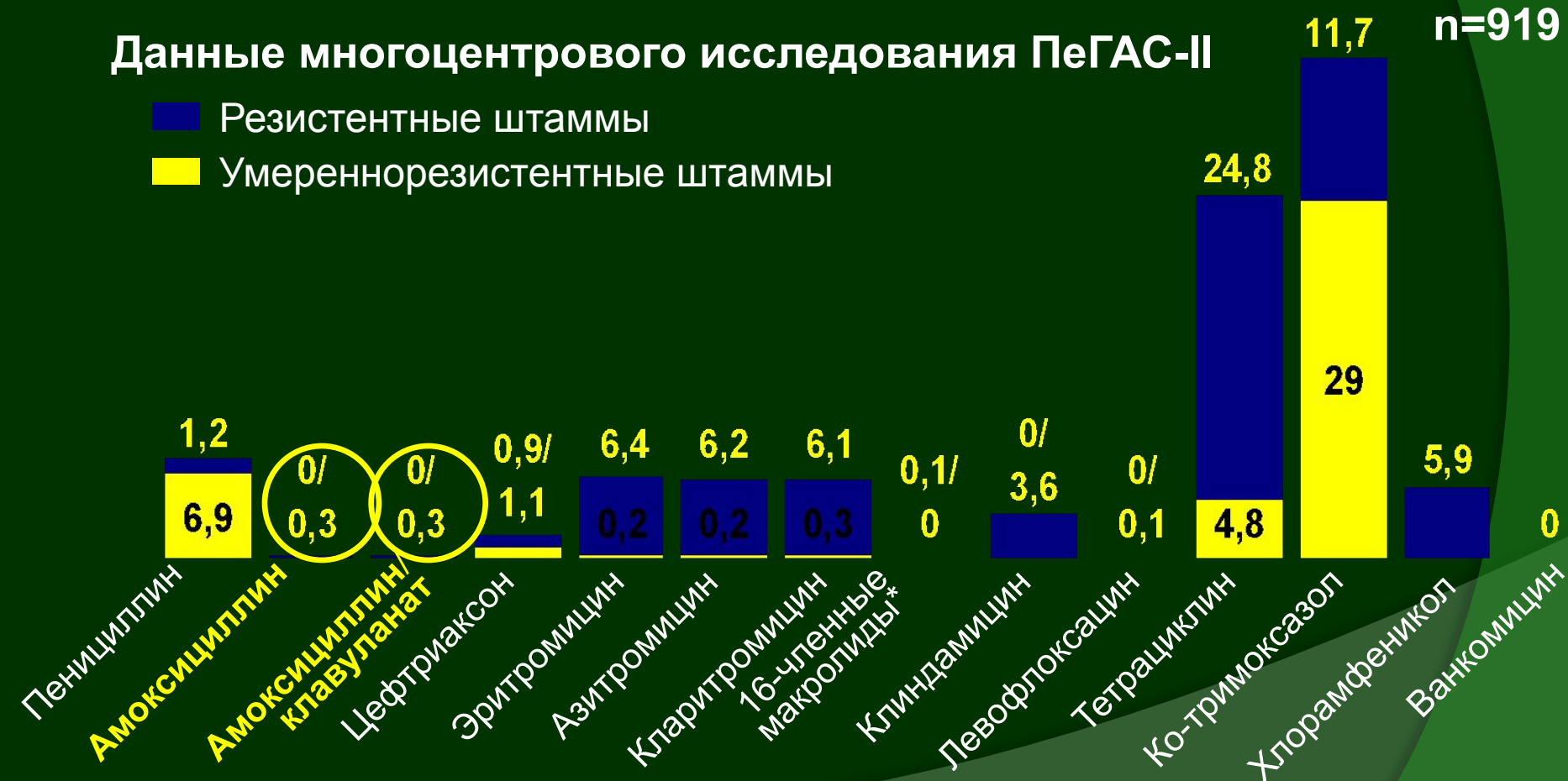
Определялась структура резистентности

Определение структуры резистентности

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ (%) НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ШТАММОВ *S.pneumoniae* В РФ (2004-2005 гг.)

Данные многоцентрового исследования ПеГАС-II n=919

- Резистентные штаммы
- Умереннорезистентные штаммы



Принципы рациональной антибактериальной терапии

СВОЕВРЕМЕННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ АБ

- **Отсроченная** антибактериальная терапия при пневмониях (назначение АБ в течение 1-го часа – выживаемость 90%, через 4-5 часов – выживаемость 50%, через 9-10 часов - смертность 90%)

При **острых** инфекционных процессах АБ должны назначаться **немедленно при постановке диагноза**

Принципы рациональной антибактериальной терапии

- Эффективность стартовой антибактериальной терапии оказывает непосредственное влияние на летальность госпитализированных пациентов
- В случае неадекватной стартовой терапии последующая смена антибиотиков часто не приводит к снижению летальности



То есть патологические изменения, возникающие на фоне неэффективной антибактериальной терапии оказываются **НЕОБРАТИМЫМИ**

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Эскалационная терапия

(при нетяжелом течении инфекции)



Терапия наращивания

Деэскалационная терапия

(при тяжелом течении инфекции, отделение ОРИТ)



это эмпирическое применение эффективных режимов антибактериальной терапии, которое позволяет избежать случаев гибели пациента от инфекционных осложнений, что предусматривает назначение антибиотиков широкого спектра действия, активных в отношении всех возможных возбудителей

ПРИМЕРЫ

1. Карбапенемы + ванкомицин + эритромицин в/в
2. Левифлоксацин (таваник) + цефоперазон + метронидазол

Принципы рациональной антибактериальной терапии

- ⦿ Выбор **оптимальной** суточной дозы – в большинстве случаев используются средние терапевтические дозы
- ⦿ **Исключения** – максимально высокие дозы: сепсис, ИЭ, стафилококковая пневмония, легионеллезная пневмония и др.

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Учет БЦ или БС активности антибиотиков

1. **БЦ** (клетки в состоянии покоя) – аминогликозиды
2. **БЦ** (делящиеся клетки) – ПЦ, ЦС, Ванкомицин, Рифампицин, Монобактамы, Карбапенемы, Фторхинолоны
3. **БС** – Тетрациклины, Фузидин, Макролиды, Линкомицин, Клиндамицин, Хлорамфеникол

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Учет спектра действия АБ

Г(+) и Г(-) кокки (узкого спектра действия):

Бензилпенициллины,

Оксациллин

ЦС-1 поколения

Макролиды

Ванкомицин

Линкомицин

Фузидин

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Учет спектра действия АБ

Г(+) и Г(-) кокки и Г(-) энтеробактерии
(широкого спектра действия):

Левомецетин

Тетрациклины

Аминогликозиды

Рифампицин

Ампициллин

Амоксициллин

ЦС 2,4 поколения

Фторхинолоны

Карбапенемы

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Учет спектра действия АБ

Г(-) энтеробактерии:

ЦС 3 поколение

Хинолоны

Полимиксины

Монобактамы

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Оценка эффективности АБ-терапии

- У молодых и людей среднего возраста через **48** часов
- У пожилых и/или с тяжелой сопутствующей патологией через **72** часа

Оценивается общее состояние, температура, количество лейкоцитов

Лихорадка и лейкоцитоз могут сохраняться **2-4** дня, хрипы **>7** дней, R-признаки инфильтрации недели

Принципы рациональной антибактериальной терапии

- АБ терапия должна быть необходимо **длительной**, но по возможности **короткой**.
- Пневмококк – отмена на **3-4 день** нормальной температуры
- Г(-), стафилококк - **10-14 дней**
- Легионелла – **21 день**
- Микопlasма, хламидия – **14 дней**
- Нозокомиальная пневмония – вопрос решается **индивидуально**
- Определение прокальцитонина позволяет сократить длительность АБ терапии на **52-70%** (1 гр. – АБ **13 дней**, 2 гр. – АБ **6 дней**)

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Прогнозирование и распознавание
возможных осложнений АБ терапии

- ◎ Дисбактериоз и суперинфекция (АБ ассоциированная диарея)
- ◎ Аллергические реакции
- ◎ Токсические реакции

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Показания к комбинированной АБ терапии

- ◎ **Тяжелый** процесс неясной этиологии
- ◎ **Смешанная** бактериальная инфекция
- ◎ **Усиление** эффекта за счет синергизма
- ◎ **Воздействие** на малочувствительные возбудители

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Общепризнанные сферы профилактического использования АБ

- Профилактика рецидивов ревматизма
- Лучевая терапия при злокачественных новообразованиях
- Предоперационная АБ профилактика в хирургии – 1-2 дозы до начала операции
- Профилактика ИЭ (группа высокого риска: протезы клапанов, протезы сосудов, инфекционный эндокардит в анамнезе, синие ВПС)

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Ошибки:

- Смена АБ при наличии эффекта (исключение АГ)
- Продолжение АБ терапии при отсутствии эффекта
- АБ терапия до «победного конца»
- Профилактическое назначение АБ при остром бронхите, ОРВИ (показано только при муковисцидозе)

Проблема аллергии на антибиотики

- Не существует аллергии на антибиотики вообще, так как имеется **20 различных по структуре классов** антимикробных препаратов
- Антибиотики не следует назначать совместно с **антигистаминными** препаратами – последние не предотвращают сенсibilизацию и развитие аллергической реакции, а лишь ослабляют ее проявления
- Существует **перекрестная аллергия** между всеми ПЦ и частично ЦС и карбапенемами:
 - ПЦ и ЦС I - II - 5-10%
 - ПЦ и карбапенемы > 50%
 - при аллергии на ПЦ можно назначать ЦС III-IV и монобактамы

Антибиотики и антигистаминные препараты

- Фармакологическая профилактика анафилактических реакций обоснована только:
 1. В/в введение ванкомицина (антигистаминные препараты I поколения)
 2. При введении рентгеноконтрастных веществ
 3. При введении средств для флюоресцентной ангиографии

Антибиотики и профилактика грибковых осложнений

- ◎ Комбинация АБ+антимикотика системного действия* (кетконазол, флюканозол и др.) возможна:
 1. При назначении цитостатиков, противоопухолевых препаратов
 2. У ВИЧ-инфицированных пациентов

* - нистатин практически не всасывается в ЖКТ и не способен предотвращать грибковую суперинфекцию иной локализации: полости рта, дыхательных путей, половых органов, грибковый сепсис

Дженерики и оригинальные препараты

Оригинальный ЛС – это

- ⦿ впервые синтезированное
- ⦿ прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований ЛС
- ⦿ защищенное патентом на срок до 20 лет

По истечении срока действия патента возможно создание дженериков.

РФ – патент на оригинальный азитромицин истек только в 2007 году, а в РФ уже зарегистрировано не менее 14 дженериков

Дженерики и оригинальные препараты

ПРЕИМУЩЕСТВА

ОРИГИНАЛЬНОГО ЛС:

- ◎ Доказанная эффективность
- ◎ Доказанная безопасность
- ◎ Инновационность
- ◎ Воспроизводимость эффекта
- ◎ Жесткий контроль качества

Проблема дженериков

Дженерики – это копии

Цель: получить коммерческую прибыль на успешном препарате

Исследования по эффективности сделаны, как правило, на оригинальных препаратах

За 4 года (1999 – 2002 гг.)
зарегистрировано 387 дженериков

из них исследовано

По фармакокинетическим
параметрам - 42

На биоэквивалентность - 32

- Последний принципиально новый антибиотик был создан в 1998 году – **линезолид**
- В клинической практике в ближайшие годы не ожидается появление принципиально новых антибактериальных средств (в частности, направленных на лечение резистентных грамм(-) инфекций)
- Стоимость разработок нового антибиотика в настоящее время составляет от **300 млн. до 1 млрд. долларов**

Доля дженериков в разных странах

- Швейцария – 5%
- Германия – 35%
- Великобритания – 55%
- Польша – 61%
- Япония – 35% (2004г. – 16,4%)
- **Россия – 87%**

(+)

- ✓ Дешевле
- ✓ Альтернатива для назначения
- ✓ Проявление свободы и независимости врача по отношению к фирмам-производителям
- ✓ Стимуляция компаний для быстрого внедрения перспективных разработок

Дженерики

(-)

- ✓ Качество зависит от применяемой субстанции («Российские» антибиотики)
- ✓ Нет стабильности по качеству во времени
- ✓ Нет доказательств долгосрочной эффективности и безопасности
- ✓ Подделка антибиотиков - «Черные аптекари» - **47% подделываемых** препаратов – это антибиотики; самый часто подделываемый в мире антибиотик - **амоксциллин**

Дженерики и оригинальные препараты

- **США** – стоимость осложнений лекарственной терапии – 4,2 млрд. долларов ежегодно
- **Швейцария** – ежегодно лекарственные осложнения развиваются более чем у 15 тыс. пациентов
- **США** – по данным «Institute of Medicine» полные национальные потери («потерянный доход», временная нетрудоспособность, инвалидность, затраты на лечение осложнений лекарственной терапией) оцениваются от 17 до 20 млрд. долларов

Качество дженериков вызывает сомнения, если:

- ⦿ Рекомендованный путь введения отличается от пути введения оригинального препарата
- ⦿ Необычно низкая цена
- ⦿ Различия в описании свойств, действия, побочных эффектов
- ⦿ Различия со сроком годности оригинального препарата

Клацид -

Исследовано 40 дженериков:
20% не содержали необходимого количества активного вещества
80% содержали большое количество примесей («самый плохой» – 32%, «хороший» – 2%)

Дифлюкан -

Многие дженерики дифлюкана в 2 и более раз менее эффективны в отношении *C. albicans*

Гликопептиды -

Хорошо очищены только два препарата: ванкоцин («Лили») и эдицин (ЛЕК)

Дженерики и оригинальные препараты

- Реальный случай из больничной практики в США.
Система компьютерного контроля обнаружила тенденцию увеличения неблагоприятных лекарственных реакций (25 НЛР, связанных с «новым» ванкомицином)
Отдел логистики переключил снабжение больницы на новую марку ванкомицина – ежегодная плата за поставку препарата снизилась на **5 тыс.** долларов
25 НЛР, связанных с «новым» ванкомицином, стоили отделу логистики **50 тыс.** долларов в виде дополнительных расходов.
- Итог потери – **45 тыс.** долларов

Дженерики и оригинальные препараты

- В конце 80-х годов отечественная фармацевтическая промышленность обеспечивала потребность РФ в лекарственных препаратах:
 - ✓ Витамины на 90%
 - ✓ Антибиотики на 80%
 - ✓ Иммунобиологические препараты на 100%
- В настоящее время используются только импортные биологические активные субстанции (Индия, Китай, Корея), часто некачественные, с истекающим сроком годности
- Отечественные антибиотики худшего качества, более дешевые, не конкурируют с оригинальными препаратами
- Доля фальсифицированных ЛП будет увеличиваться

Выделяют три вида эквивалентности:

- ⦿ Фармацевтическую*
- ⦿ Фармакокинетическую (биологическую)
- ⦿ Терапевтическую (GCP**)

* - выявляется микробная контаминация, посторонние частицы, остатки растворителя, загрязнения неорганическими веществами. Загрязнение лекарственных веществ может произойти во время их производства, транспортировки или хранения.

** - Good Clinical Practice

Требования к дженерику

- Наличие **полной информации о соблюдении требований GMP** при производстве дженерика;
- Наличие регистрационного досье данных **о трех видах эквивалентности:**
 - ✓ *фармацевтической*
 - ✓ *фармакокинетической*
 - ✓ *терапевтической*

ДЕЛАЮТ ВОЗМОЖНЫМ ВЫПУСК ДЖЕНЕРИКА В ОБРАЩЕНИЕ

- Только наличие полной информации о соблюдении требований GMP при производстве дженериков, его фармакокинетическая и терапевтическая эквивалентность при сравнении с оригинальным препаратом делают обоснованным поиск фармакоэкономических преимуществ дженерика.
- В противном случае формально выгодные ценовые показатели могут обернуться большими дополнительными расходами, например, на лечение нежелательных побочных явлений

Дженерики и оригинальные препараты

- ◎ Цефтриаксон – патентованное название оригинального препарата **Роцефин (Hoffmann-La Roche, Швейцария)**
- ◎ Амоксициллин/клавуланат – патентованное название оригинального препарата **Аугментин (GSK, Великобритания)**
- ◎ Меропенем патентованное название оригинального препарата **Меронем (AstraZeneca)**

СРАВНЕНИЕ КАЧЕСТВА ГЕНЕРИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ЦЕФТРИАКСОНА

**Оригинальный
Роцефин (Hoffmann-La Roche,
Швейцария)**

**34 генерика
цефтриаксона**

Проведено **17** количественных и качественных фармацевтических тестов

У **18** генериков нарушены стандарты качества, установленные европейской и американской фармакопеями

Выявлена микробная контаминация у **4-х** генериков

В **18** генериках количество посторонних примесей превышало таковое по сравнению с Роцефином в **5** раз, а в 11-ти более, чем в **10** раз.

В **4-х** генериках содержание цефтриаксона оказалось **меньше минимального** предела (**97%**)

У многих генериков выявлено **разное содержание** активного вещества во флаконах

Дженерики и оригинальные препараты

- **Несоблюдение** международных требований в РФ – влечет за собой огромные потери от «выгодной» цены вследствие затрат на повторные госпитализации и лечение побочных эффектов.
- **Дженерики** низкого качества влияют на здоровье нации:
- **Хронизация** заболеваний
- **Увеличение** резистентности бактерий, вирусов и грибов к антимикробным препаратам
- **Рост** инвалидизации и смертности

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!