Безопасная антибиотикотерапия: возможно ли это?

С.К. Зырянов

Профессор кафедры клинической фармакологии РГМУ

г. Ставрополь, 15.03.2011

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ БЕЗОПАСНОСТЬ ЛС ПРОБЛЕМОЙ?

- **НЛР в США занимают 4-6 место в структуре летальности среди госпитализированных пациентов**
- **Процент числа госпитализаций, связанных с побочным действием ЛС и/или НЛР в стационарах в разных странах колеблется от 10 до 35%**

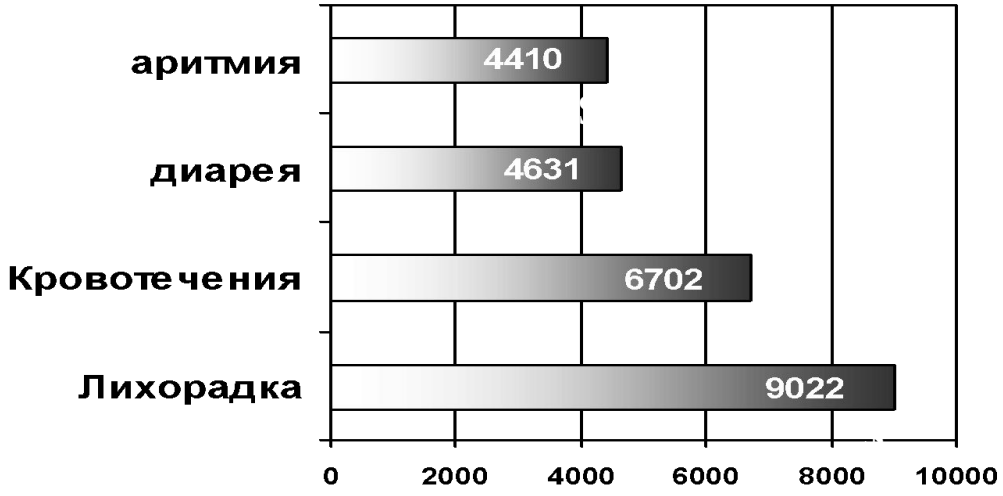
Lesar T.S. et al. JAMA 1997; 277: 312-317

Schoenemann J. et al. Dtsch. Med. Wochenschr., 1998, 123 (15), 448-452

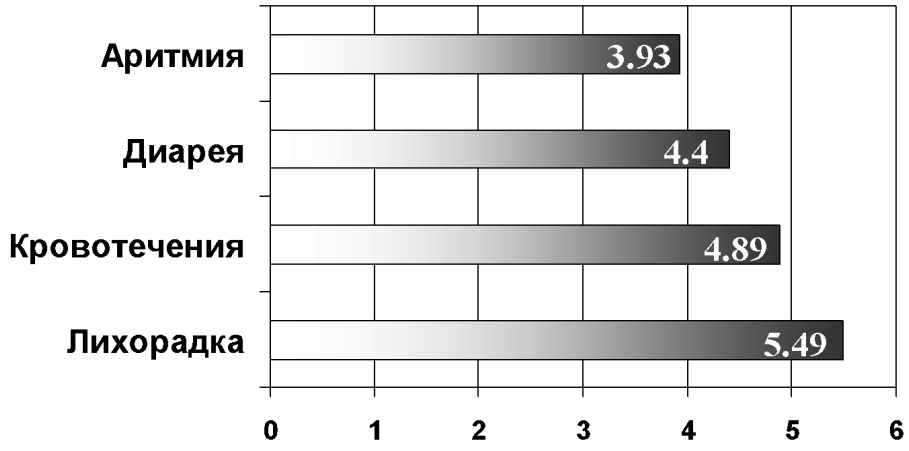
Затраты, связанные с развитием НПР

(Овчинникова Е.А., 2007)

Затраты на лечение одной побочной Реакции



Удлинение времени пребывания больного с побочной реакцией в стационаре



В среднем развитие нежелательной реакции приводило:

- **к увеличению стоимости лечения на 2262$**
- **к удлинению госпитализации на 1,91 суток**

Classen D.C. et al. JAMA, 1997

Финансовые затраты, связанные с НПР

- в США – от 30 до 130 миллиардов $ ежегодно

  Johnson JA, Bootman JL. Arch Intern Med 1995;155:1949-56

- в Швейцарии - 70-100 млн. швейцарских франков ежегодно

  Fattinger K. et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 2000

- составляют 5,5-17% от общих затрат на здравоохранение

  Moore N.D. et al. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 1995

- **в России эти затраты могут составлять от 0,58 до 1,8 млрд. $**

Овчинникова Е.А., 2007

ЛС, наиболее часто вызывающие НПР

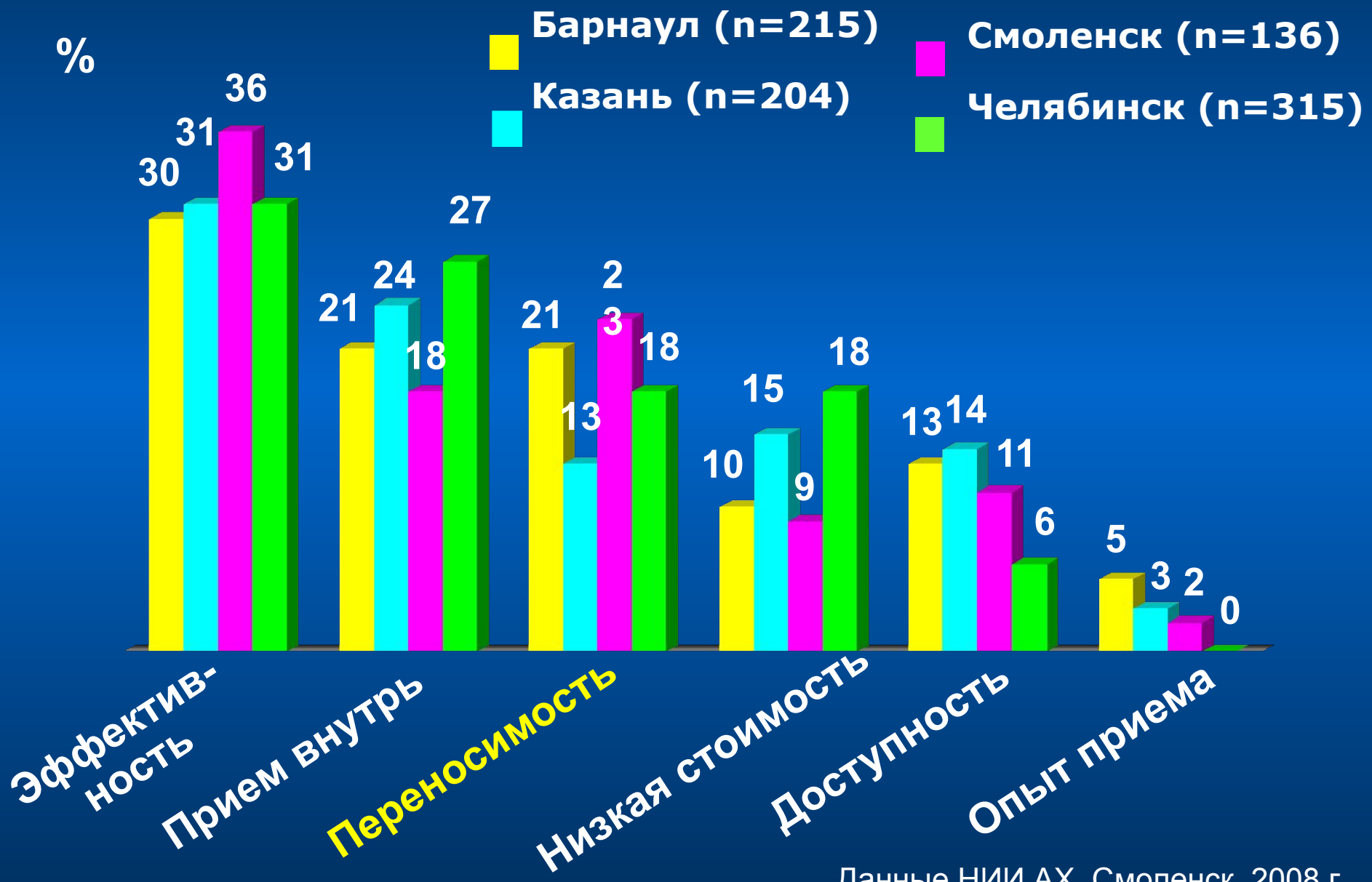
- Препараты из группы «Нервная система» - 23%
- Препараты из группы «Сердечно-сосудистая система» - 19%
- Препараты из группы «Системные противомикробные средства» - 17%
- Препараты из группы «Пищеварительный тракт и обмен веществ» - 11%

С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов, 2007

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ ВЫБОРЕ АМП ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Данные НИИ АХ, Смоленск, 2008 г.

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ ВЫБОРЕ АМП ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ



Данные НИИ АХ, Смоленск, 2008 г.

КЛЮЧЕВЫЕ ГРУППЫ АМП В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Макролиды

Пенициллины

Респираторные хинолоны

Жизнеугрожающие аритмии

- >60% отзывов ЛС с фармацевтического рынка за последние 16 лет обусловлены влиянием на длительность интервала QT
- ICH Topic S 7 B – The Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization QT Interval Prolongation by Human Pharmaceuticals. London: EMEA; 2005.
- ICH Topic E 14 – The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. London: EMEA; 2005.
- **9 АБП отнесены к группе E: 6 ФХ и 3 макролида (14- и 15-членные)**

Emanuel Raschi et al. Br J Clin Pharmacol. 2009 January; 67(1): 88–98

Пируэтная тахикардия «torsades de pointes», индуцированная лекарствами

Drug-induced Torsades de Pointes in patients aged 80 years or more

Seksen yaş ve üstü hastalarda ilaçlara bağlı Torsades de Pointes

Yael Paran, Noa Mashav, Oren Henis, Michael Swartzon, Yaron Arbel, Dan Justo

Department of Internal Medicine, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

- В базе публикаций PubMed с 1965 по 2008 гг было найдено 25 описаний случае развития пируэтной тахикардии, индуцированной лекарствами у лиц старше 80 лет

Paran YParan Y, Mashav NParan Y, Mashav N, Henis OParan Y, Mashav N, Henis O, Swartzon MParan Y, Mashav N, Henis O, Swartzon M, Arbel YParan Y, Mashav N, Henis O, Swartzon M, Arbel Y, Justo D.

Пируэтная тахикардия «torsades de pointes», индуцированная лекарствами

- Из 25 случаев пируэтной тахикардии, в 10 случая она была вызвана антибактериальными препаратами: 6 случаев- макролиды, 4 случая- фторхинолоны

Table 3. Drugs that triggered Torsades de Pointes

Antibiotic agents	Anti-arrhythmics	Psychotropic agents	Anti-histamines
Erythromycin (n=4)	Sotalol (n=3)	Amitryptiline (n=1)	Astemisol (n=2)
Roxithromycin (n=2)	Ibutilide (n=1)	Haloperidol (n=1)	Terfanidine (n=1)
Gatifloxacin (n=2)	Quinidine (n=1)	Fluoxetine (n=1)	
Clarithromycin (n=1)	Amiodarone (n=1)	Risperidone (n=1)	
Levofloxacin (n=1)			

Paran YParan Y, Mashav NParan Y, Mashav N, Henis OParan Y, Mashav N, Henis O, Swartzon MParan Y, Mashav N, Henis O, Swartzon M, Arbel YParan Y, Mashav N, Henis O, Swartzon M, Arbel Y, Justo D.

Безопасность:
сравнение антибиотиков разных групп

- **Кардиотоксичность (удлинение интервала QT)**

спарфлоксацин >кларитромицин> рокситромицин>
моксифлоксацин>эритромицин>джозамицин>
гемифлоксацин>левофлоксацин

Drug Safety, 2009, Том 32, №5:359-378

Drug Safety, 2009, Том 32, №5:359-378

Описаны лишь отдельные клинические наблюдения удлинения QT интервала при применении азитромицин

ACTA BIOMED 2006; 77; 30-32
© MATTIOLI 1885

CASE REPORT

Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient

Vincenzo Russo, Gianfranco Puzio, Nicola Siniscalchi
Department of Internal Medicine and Aging Disease, Second University, Naples, Italy

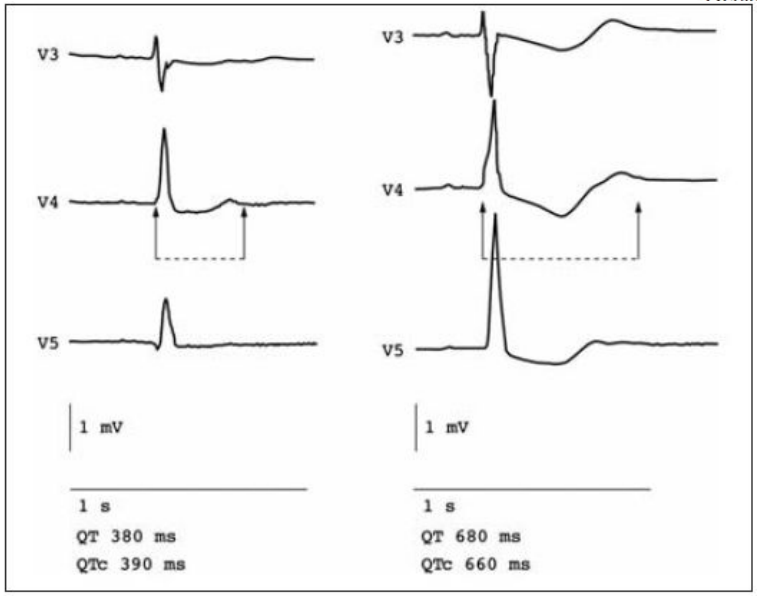


Figure 1. QT interval before and after azithromycin treatment

Russo VRusso V, Puzio GRusso V, Puzio G, Siniscalchi N. **Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient.** Acta Biomed. 2006 Apr;77(1):30-2.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО АГЕНТСТВА (EMEA) В ОТНОШЕНИИ МОКСИФЛОКСАЦИНА

European Medicines Agency

London, 24 July 2008
Doc. Ref. EMEA/380454/2008

Questions and an
oral formul

What are the conclusions of the CHMP?

The CHMP noted that the data showed the effectiveness of moxifloxacin in treating acute bacterial sinusitis, acute exacerbation of chronic bronchitis and community-acquired pneumonia. The CHMP concluded that the benefits of these medicines continue to outweigh their risks for these indications, but, due to the safety concern of increased liver toxicity, the Committee recommended that their use should be restricted. In acute bacterial sinusitis and acute exacerbation of chronic bronchitis, oral formulations of moxifloxacin-containing medicines should only be used when treatment with other antibiotics cannot be used or have stopped working. In community-acquired pneumonia, these medicines should only be used when treatment with other antibiotics cannot be used.

The CHMP also recommended that the warnings in the product information be strengthened to include information on liver problems, heart problems in women and older patients and diarrhoea.

What are the recommendations for patients and prescribers?

- The use of injectable moxifloxacin is not affected by this review.
- Doctors should prescribe oral formulations of moxifloxacin-containing medicines for acute bacterial sinusitis and acute exacerbation of chronic bronchitis only when the infection has been properly diagnosed and when other oral antibiotics cannot be used or have stopped working.
- In community-acquired pneumonia, doctors should prescribe oral formulations of moxifloxacin-containing medicines only when treatment with other antibiotics cannot be used.
- Doctors should consider official guidance on the use of antibacterial agents.
- Patients who have any questions should speak to their doctor or pharmacist.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ: сравнение антибиотиков разных групп

Частота гепатотоксичности, вызванной антибиотиками *(на 10 млн.назначений)*

Антибиотик	Острая печеночная недостаточность*
Моксифлоксацин	6,6
Левофлоксацин	2,1
Гатифлоксацин	6,0
Тровафлоксацин	58
Амоксициллин/клавуланат	10
Кларитромицин	-
Азитромицин	-
Телитромицин	23

Острое и тяжелое поражение печени с печеночной энцефалопатией, потребовавшей пересадки печени или закончившееся смертельным исходом*

Drug Safety, 2009, Том 32, №5:359-378

Drug Safety, 2009, Том 32, №5:359-378

Макролиды и межлекарственное взаимодействие на уровне биотрансформации

- CYP3A4 вносит наибольший вклад в биотрансформацию лекарств: метаболизирует более 50% из всех известных ЛС (статины, антагонисты кальция, иммуносупрессоры, антигистаминные, цитостатики, силденафил и т.д.)
- Ингибиторы CYP3A4 повышают концентрацию данных ЛС в плазме крови, увеличивая риск развития побочных эффектов в т.ч. и серьезных
- Макролиды могут ингибировать CYP3A4, но не в одинаковой степени

Pal DPal D, Mitra AK. **MDR- and CYP3A4-mediated drug-drug interactions.** J Neuroimmune Pharmacol. 2006 Sep;1(3):323-39.

Классификация макролидов в зависимости от их ингибирующего влияния на CYP3A4

- 1 группа «сильные ингибиторы»: эритромицин и тролеандомицин. Применение с лекарствами, метаболизирующимися CYP3A4, опасно.
- 2 группа «умеренные ингибиторы»: кларитромицин. Применение с лекарствами, метаболизирующимися CYP3A4, допустимо когда польза для больного превышает риск, под тщательным контролем параметров безопасности.
- 3 группа «не ингибирующие CYP3A4»: азитромицин. Применение с лекарствами, метаболизирующимися CYP3A4, безопасно.

Periti PPeriti P, Mazzei TPeriti P, Mazzei T, Mini EPeriti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. Clin Pharmacokinet. 1992 Aug;23(2):106-31.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАКРОЛИДОВ (1)

Фармакокинетический вид лекарственного взаимодействия на уровне печеночного метаболизма - ингибируют метаболизм других ЛС

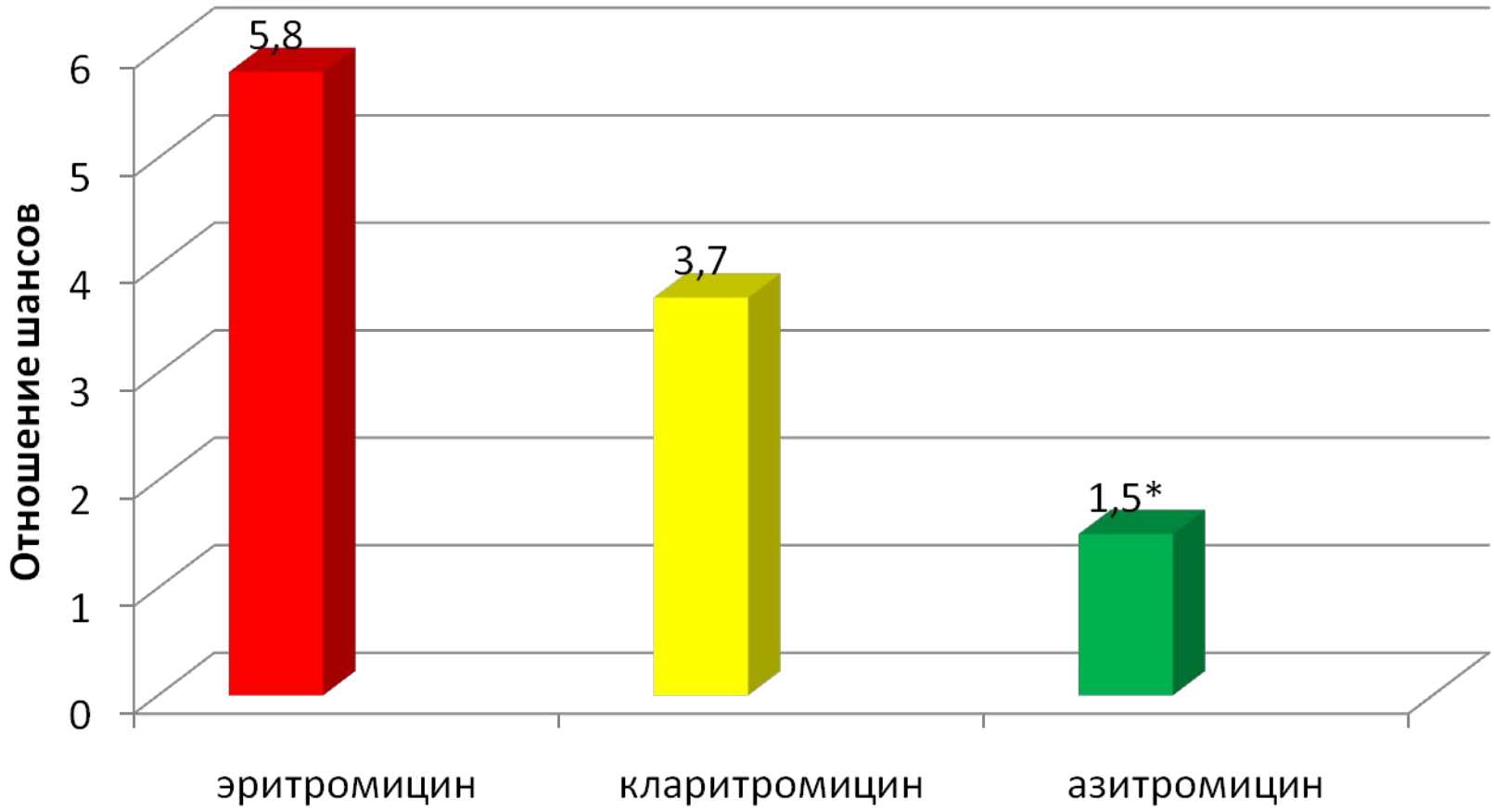
эритромицин>кларитромицин>мидекамицин> рокситромицин>азитромицин

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАКРОЛИДОВ (2)

Варфарин и др. п/о антикоагулянты	Усиление действия данных препаратов и повышение риска их токсичности
Антиконвульсанты	Ишемия, некроз конечностей
Бензодиазепины	Аритмогенное д-е
Ксантины	Аритмогенное д-е
Дигоксин	Повышение нефротоксичности
Антиаритмик (дизопирамид)	Миопатия, рабдомиолиз
Алкалоиды спорыньи	
Антигистаминные (бл. H_1-рц)	
Прокинетик цизаприд	
Циклоспорин	
Гиполипидемические (ловастатин)	

Взаимодействие макролидов и БМКК: риск развития гипотензии

(1994-2009 г.г., 7100 пациентов старше 66 лет, 176 принимали макролиды)



* - статистически недостоверно

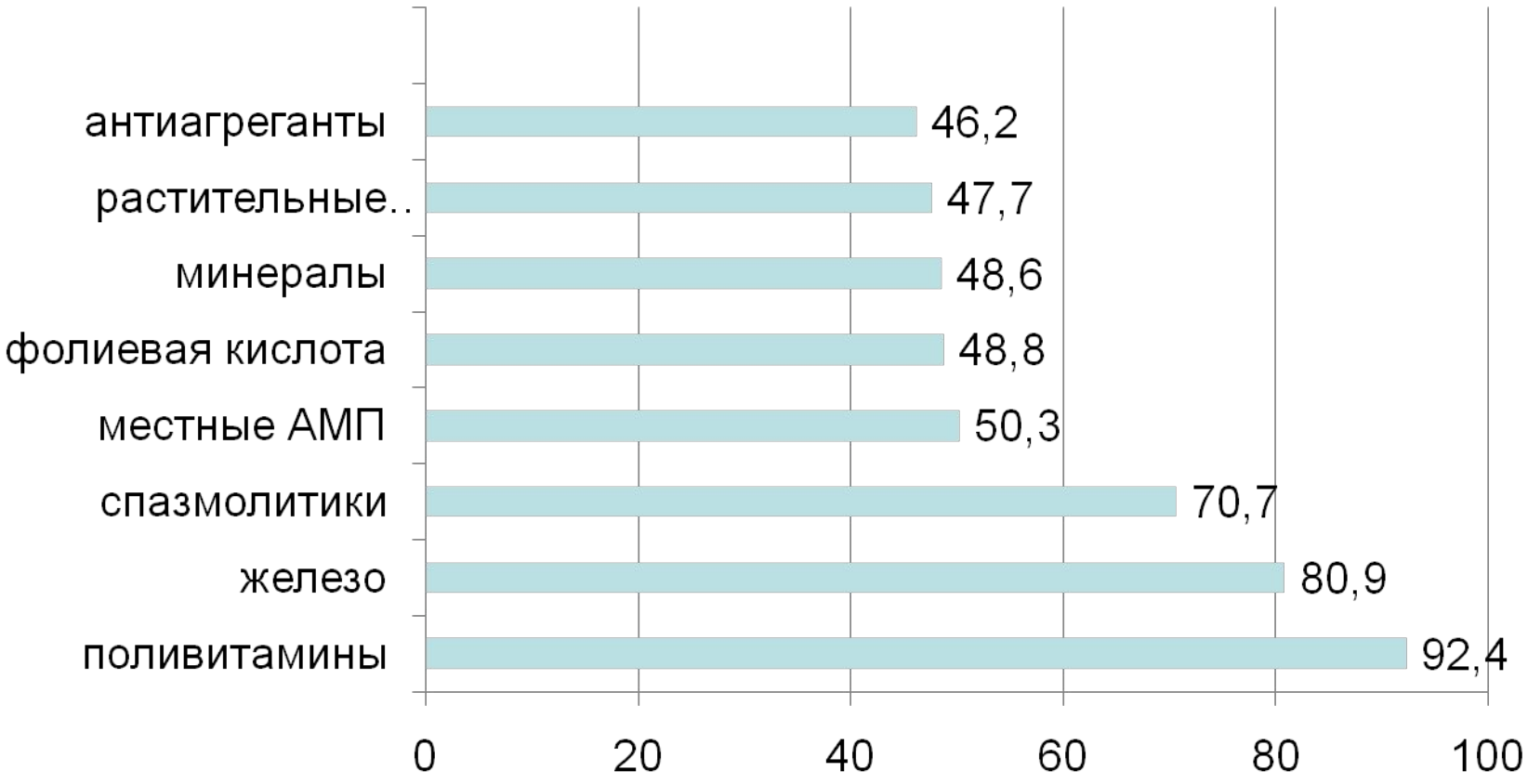
Wright A.J., Gomes T., Mamdani M.M. et al. CMAJ, January 17, 2011

Потребление ЛС при беременности

- **22 страны Европы, Азии, Латинской Америки и Африки**, 80-е г.г. XX в.: лишь 14% женщин не принимали никаких лекарств, когда были беременны. Среди 86% женщин, принимавших по крайней мере одно лекарство, средним показателем было почти 3 лекарства (от 1 до 15), включая железо и витамины
- **Великобритания**, 1986 г.:35% женщин по крайней мере однажды во время беременности принимали лекарства (исключая железо и витамины, а также лекарства во время родов)
- **США**, 1985 г.: 45% беременных женщин принимали по крайней мере одно лекарство, отпускаемое по рецепту, и гораздо большее число женщин использовали лекарства, отпускаемые без рецепта
- **Нидерланды**, 1987-88 гг.: 86% женщин принимали по крайней мере одно лекарство (включая железо и витамины) во время беременности. В среднем они принимали чуть больше четырех лекарств

de Jong-van den Berg, L.T.W., van den Berg, P.B., et al. Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, Vol 13, No 1, 1991, pp32-8

Потребление ЛС при беременности: Россия



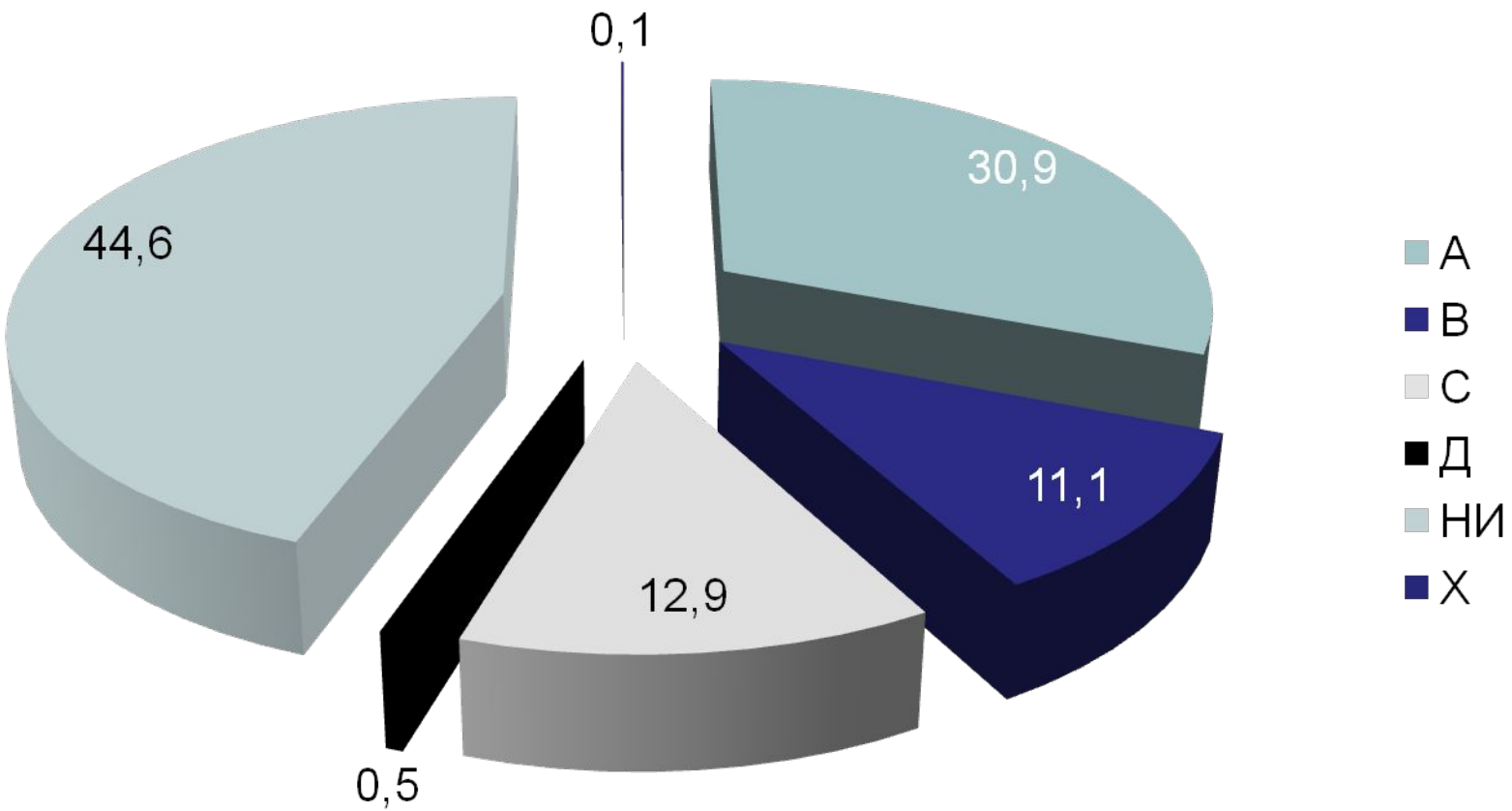
Среднее количество назначенных препаратов - 11±5,3 (от 1 до 26)

Стриженок Е.А., 2005

Классификация FDA

- A – отсутствие риска
- B (best – "лучшие") – нет доказательств риска
- C (caution – "осторожность") – риск не исключен
- D (dangerous – "опасные") – риск доказан
- X – противопоказаны при беременности

Распределение назначений ЛС по категориям безопасности FDA



Стриженок Е.А., 2005

Любисток лекарственный
Часто используется как приправа, включен в успокоительные, отхаркивающие, моче-гонные и обезболивающие сборы. Действует абортивно. При длительном применении и передозировке вызывает воспаление почек.

МНН: ЗОЛОТОТЫСЯЧНИК ТРАВА (CENTAURII HERBA); **ЛЮБИСТОК КОРЕНЬ (LEVISTICI RADIX**); ШИПОВНИКА ПЛОДЫ (ROSAE FRUCTUS); РОЗМАРИН (ROSEMARY)

Применение АМП при беременности и грудном вскармливании

Препараты	Категория FDA	Применение при беременности	Применение при грудном вскармливании
Пенициллины, в т.ч. ингибитор-защищенные	B	С осторожностью	С осторожностью. Проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка.
Цефалоспорины	B	С осторожностью	С осторожностью. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка. *Не изучена безопасность цефиксима и цефтибутена.*

Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., Практическое руководство по антимикробной химиотерапии, М, 2007

Рекомендации FDA по использованию макролидов во время беременности

Antimicrobial Drug	*Category*
Erythromycin	B
Azithromycin	B
Clarithromycin	C
Roxithromycin	Not registered in USA
Spiramycin	Not registered in USA

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ (РОСЗДРАВНАДЗОР)

109074, Москва, Славянская пл. 4, стр. 1
тел.: 698 46 28, 698 46 11

15.08.2008г. № 01И-518/08

На № _____ от _____

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Руководителям территориальных управлений Росздравнадзора

О неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств

В целях реализации статьи 41 Федерального закона от 22.06.1998 №86-ФЗ «О лекарственных средствах», безопасности применения лекарственных средств Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предлагает органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации ввести в учреждениях здравоохранения форму карты - извещения «Извещение о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств» (приложение).

При развитии серьезных неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств (побочных действий): смерть, госпитализация или ее продление, стойкая или выраженная нетрудоспособность/инвалидность, врожденные аномалии, развитие опухоли, а также неожиданных реакций, не отраженных в инструкции по применению лекарственного средства, информация направляется в территориальные управления Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации не позднее 5 рабочих дней с момента ее выявления.

В случае направления повторного извещения (появления дополнительной информации) она направляется не позднее последующих 5 рабочих дней.

В остальных случаях информация о неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств, не соответствующих критериям «серьезные» или «неожиданные», направляется в Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (127051, Москва, Петровский бульвар, дом 8, тел./ факс: (495) 234 61 04 (доб. 30 93), e-mail: adr@regmed.ru) или региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств не позднее 10 рабочих дней с момента обнаружения.

Карта-извещение размещена на официальном сайте Росздравнадзора (www.roszdravnadzor.ru) в разделе «Фармаконадзор».

Руководитель Н.В. Юргель

Хубиева М.Ю. 698 48 63

ЦБНТИ Росздрава. Зак. 91/07

Приложение

ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ (НПР) ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Сообщение: ☐ первичное ☐ повторное (дата первичного _____)

ВРАЧ или другое лицо, сообщающее о НПР	**ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ**
ФИО:	Инициалы:
Должность и место работы:	Лечение: ☐ амбулаторное ☐ стационарное
	№ амбулаторной карты или истории болезни _____
Адрес учреждения:	Возраст: _____
Телефон:	Пол: ☐ М ☐ Ж
Подпись: Дата:	Вес (кг): _____

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС), предположительно вызвавшее НПР

Международное непатентованное название (МНН)	
Торговое название (ТН)	
Производитель, страна	

Номер серии	Путь введения	Суточная доза	Дата начала терапии	Дата обнаружения ПД	Показание
			/ /	/ /	

ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению)

Укажите **«НЕТ»**, если других лекарств пациент не принимал

МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата прекращения терапии	Показание
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	

НПР, предположительно связанные с приемом лекарственного средства

Диагноз и/или симптомы:	Дата начала НПР: _____/_____/_____ Дата разрешения: _____/_____/_____

Предпринятые меры:

☐ Без лечения
☐ Снижение дозы подозреваемого ЛС
☐ Лекарственная терапия
☐ Отмена подозреваемого ЛС
☐ Отмена сопутствующего лечения
☐ Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)

Дополнительная лекарственная терапия (если понадобилась)
1.
2.
3.

Исход:

☐ выздоровление без последствий
☐ угроза жизни
☐ состояние без динамики
☐ смерть
☐ госпитализация или ее продление
☐ инвалидность
☐ рождение ребенка с врожденной аномалией
☐ не известно

Значимая дополнительная информация, включая анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия. Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации.
Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.