# Безопасная антибиотикотерапия: возможно ли это?

### С.К. Зырянов

Профессор кафедры клинической фармакологии РГМУ

г. Ставрополь, 15.03.2011

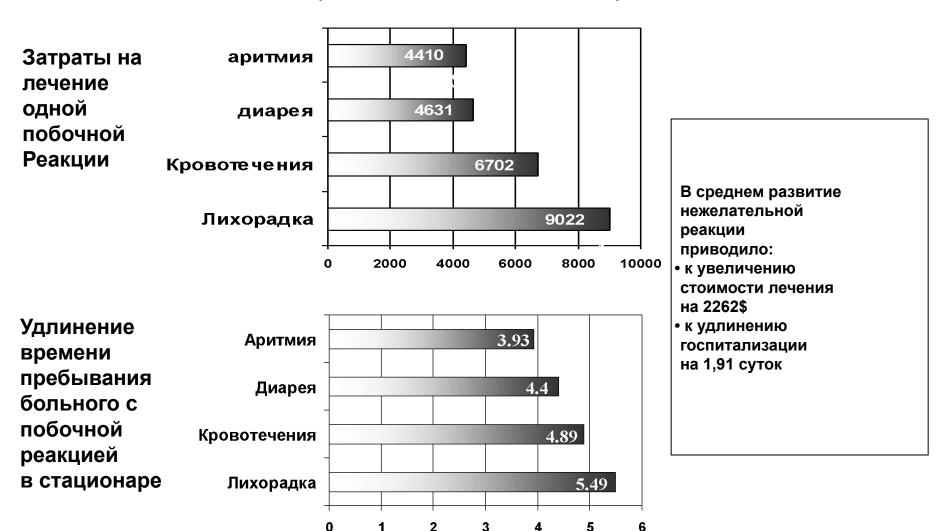
# ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ БЕЗОПАСНОСТЬ ЛС ПРОБЛЕМОЙ?

- 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

## Затраты, связанные с развитием НПР

(Овчинникова Е.А., 2007)



## 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

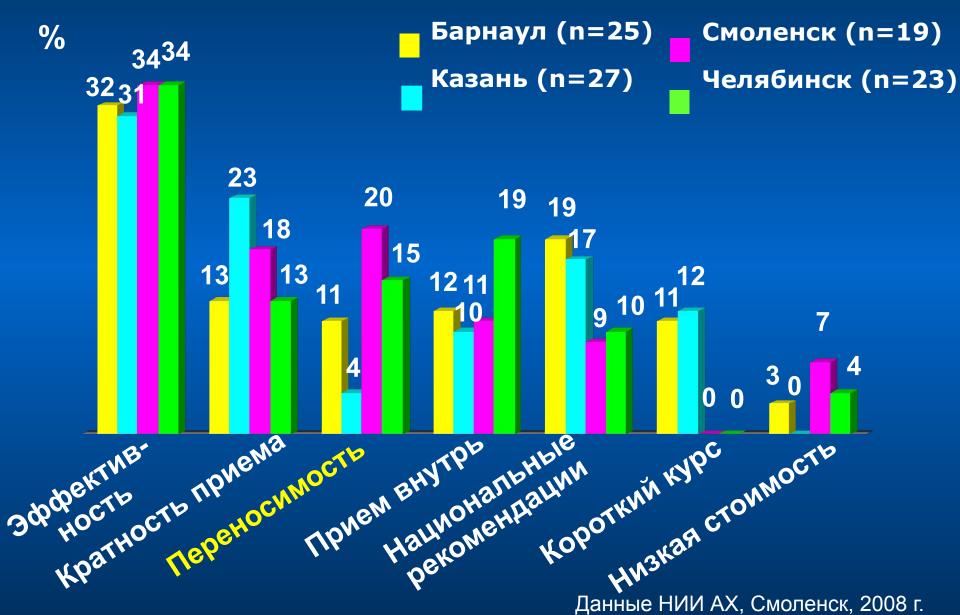
Moore N.D. et al. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 1995

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

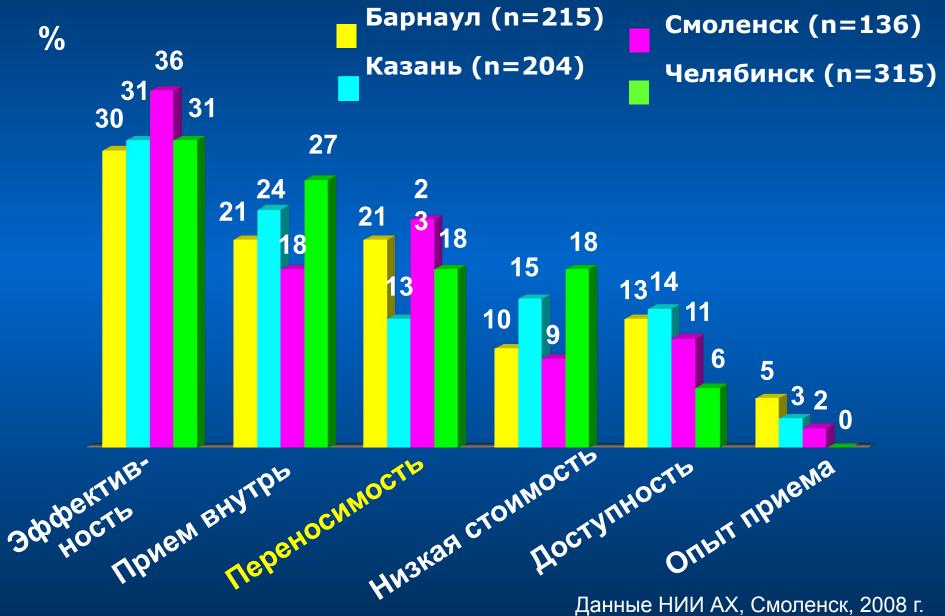
# **ЛС, наиболее часто** вызывающие НПР

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

### НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ ВЫБОРЕ АМП ДЛЯ ВРАЧЕЙ



### НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ ВЫБОРЕ АМП ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ



### КЛЮЧЕВЫЕ ГРУППЫ АМП В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ



Пенициллины



Макролиды



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 Е: 6 ФХ и 3 макролида (14- и 15-членные)

# Пируэтная тахикардия «torsades de pointes», индуцированная лекарствами

60 Original Investigation Orijinal Araştırma

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

# Пируэтная тахикардия «torsades de pointes», индуцированная лекарствами

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

Table 3. Drugs that triggered Torsades de Pointes

Antibiotic agents	Anti-arrhythmics	Psychotropic agents	<b>Anti-histamines</b>
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)		"	

### Безопасность: сравнение антибиотиков разных групп

Кардиотоксичность (удлинение интервала QT)

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

# Описаны лишь отдельные клинические наблюдения удлинения QT интервала при применении азитромицин

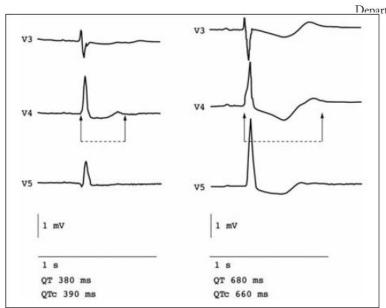
ACTA BIOMED 2006; 77; 30-32 © MATTIOLI 1885

C A S E R E P O R T

#### Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient

Vincenzo Russo, Gianfranco Puzio, Nicola Siniscalchi

Denartment of Internal Medicine and Aging Disease, Second University, Naples, Italy



Russo V, Puzio G, Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. Acta

Figure 1. QT interval before and after azithromycin treatment

Biomed. 2006 Apr;77(1):30-2.

# РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО АГЕНТСТВА (ЕМЕА) В ОТНОШЕНИИ МОКСИФЛОКСАЦИНА



European Medicines Agency

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

Questions and an oral formu

#### 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 moxifloxacincontaining 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

Drug Safety, 2009, Tom 32, №5:359-378

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, Tom 32, №5:359-378

### Макролиды и межлекарственное взаимодействие на уровне биотрансформации

- наибольший • СҮРЗА4 вносит вклад биотрансформацию лекарств: метаболизирует более 50% известных (статины, антагонисты иммуносупрессоры, кальция, антигистаминные, цитостатики, силденафил и т.д.)
- Ингибиторы СҮРЗА4 повышают концентрацию данных ЛС в плазме крови, увеличивая риск развития эффектов в т.ч. и серьезных
- Макролиды могут ингибировать СҮРЗА4, но НЕ В ОДИНАКОВОЙ СТЕПЕНИ Pal 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 СҮРЗА4

- 1 группа «сильные ингибиторы»: эритромицин и тролеандомицин. Применение с лекарствами, метаболизирующимися СҮРЗА4, опасно.
- 2 группа «умеренные ингибиторы»: кларитромицин. Применение с лекарствами, метаболизирующимися СҮРЗА4, допустимо когда польза для больного превышает риск, под тщательным контролем параметров безопасности.
- 3 группа «не ингибирующие СҮРЗА4»: азитромицин. Применение с лекарствами, метаболизирующимися СҮРЗА4, безопасно.

# 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

**Антиконвульсанты** 

Бензодиазепины

Ксантины

Дигоксин

Антиаритмик (дизопирамид)

Алкалоиды спорыньи

Антигистаминные (бл. H₁-рц)

Прокинетик цизаприд

Циклоспорин

Гиполипидемичекские

(ловастатин)

**Усиление** 

действия

данных препаратов и

повышение

риска

их токсичности

Ишемия, некроз конечностей

Аритмогенное д-е

Аритмогенное д-е

Повышение нефротоксичности

Миопатия, рабдомиолиз

# Взаимодействие макролидов и БМКК: риск развития гипотензии

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



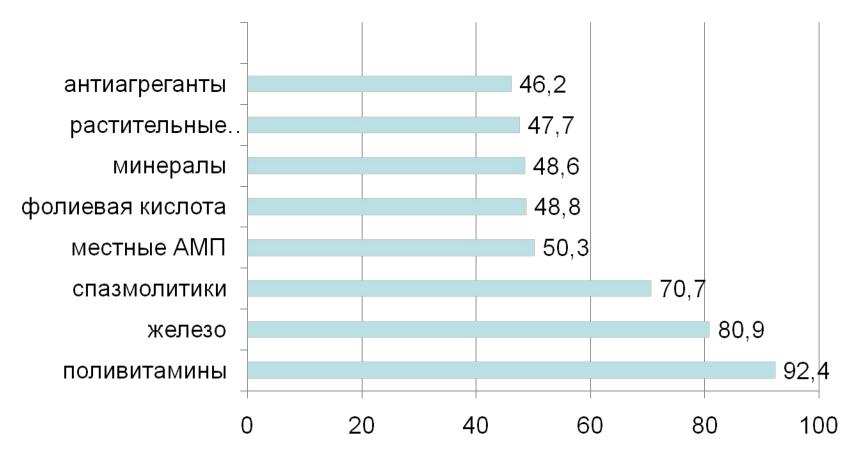
<sup>\* -</sup> статистически недостоверно

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

# Потребление ЛС при беременности: Россия

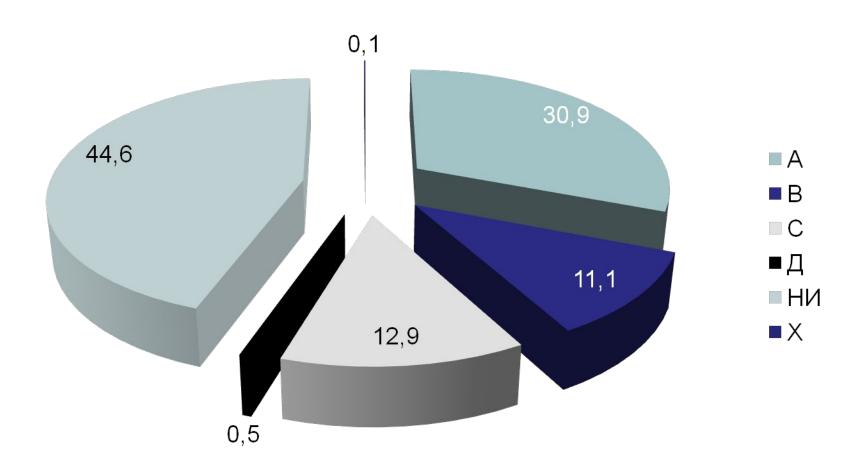


Среднее количество назначенных препаратов - 11±5,3 (от 1 до 26)

## Классификация FDA

- А отсутствие риска
- В (best "лучшие") нет доказательств риска
- C (caution "осторожность") риск не исключен
- D (dangerous "опасные") риск доказан
- Х противопоказаны при беременности

# Распределение назначений ЛС по категориям безопасности FDA





#### 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	В	С осторожностью	С осторожностью. Проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка.
Цефалоспорины	В	С осторожностью	С осторожностью. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка. Не изучена безопасность цефиксима и цефтибутена.

# Рекомендации FDA по использованию макролидов во время беременности

Antimicrobial Drug	Category			
Erythromycin	В			
Azithromycin	В			
Clarithromycin	С			
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

15.08.20082 № 01U-518/08

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

Руководителям органов управления

Руководителям территориальных

здравоохранением субъектов

управлений Росздравнадзора

Российской Федерации

Хубиева М.Ю. 698 48 63

Приложени

Сообщение: 🛘 перв	вичное			□ повт	горное	е (дата п	ервичног	0
ВРАЧ или другое лицо, ФИО:	НПР	ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ Инициалы:						
Должность и место рабо <sup>.</sup>					□ стационарное `			
должность и место расо		№ амбулаторной карты или истории болезни						
A				Возраст		пои карт	DI VIIII VIC	тории солезни
Адрес учреждения:				Пол:			ΠЖ	
Телефон:	_						ΔЖ	
Подпись:	Дата:			Вес (кг):				
Л	ЕКАРСТВЕННО	Е СРЕДСТВО	О (ЛС),	предпол	тижо	ельно в	ызвавше	е НПР
Международное непатен название (МНН)	тованное							
Торговое название (TH)								
Производитель, страна				-				
Номер серии	Путь введения	Суточная доза		начала эапии	Да	та обнар ПД	ужения	Показание
			1	1	1 1		1	
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕНН Укажите «НЕТ», если дру МНН	пациенто	м самостоят циент не прин Путь	ельно нимал	(по собс ———— Дата нач	<b>твен</b> н ала	юму рег	шению) Дата ращения	Показание
ОПИ		введения		терапии		терапии		Tieracanine
				/ /		1		
				/ /		1	1	
				1 1		1	1	
				1 1		/	1	
нп	Р. предположи	гельно связ	анные (	/ / / / / / / /	мм пел	/ /	/ / /	DICTES
	Р, предположи <sup>.</sup> ы:	гельно связа	анные (	/ / / / / / / /	м лег	/ / / карстве	/ / /	
		гельно связа	анные (	/ / / / / / / /	м леі	/ / / карстве	/ / / /	ΠP:
НП Циагноз и/или симптомь		гельно связа	анные (	/ / / / / / / /	и ме	/ / / карстве	/ / /  /	ПР: _/
	овеваемого ЛС	гельно связа		/ / / / / / / / / / / / / / / Отмена Отмена	подоз	/ / / / / / / / / / / / / / / / / / Дата   Дата   Дата	/ / / / / / / / / / / / / / / / / / /	ПР: _/ ия: _ / ия т.т.ч. хирургическое
Диагноз и/или симптомь Предпринятые меры: □ Без лечения □ Снижение дозы подозр	ы: реваемого ЛС я	тельно связ: 1. 2. 3.		/ / / / / / / / / / / / / / / Отмена Отмена	подоз	/ / / / карстве Дата   Дата	/ / / / / / / / / / / / / / / / / / /	ПР: _/