

МОО «АЛЬЯНС КЛИНИЧЕСКИХ ХИМИОТЕРАПЕВТОВ И МИКРОБИОЛОГОВ»
АНО «ФАРМПРОСВЕТ»

«Рациональное применение антимикробных средств в амбулаторной практике врачей» рабочая тетрадь участника конференции

ВЕБ-САЙТ ПРОЕКТА: WWW.ANTIBIOTIK.PRO

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР ИЗДАНИЯ:
АНО «РАЗВИТИЕ ПАРТНЕРСТВА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ»



@NPHCD
#NPHCD



[VK.COM/NPHCD](https://vk.com/NPHCD)



[FACEBOOK.COM/NPHCD](https://facebook.com/NPHCD)

2017 год

УДК 616-085.28-039.57

ББК 52.5 + 52.81

Я47

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Предисловие	стр. 2
2. Введение	стр. 5
3. Рациональное применение антибиотиков в амбулаторной практике профессор Яковлев С. В.	стр. 7
4. Новая концепция антимикробной терапии в амбулаторной практике на основании международных и отечественных клинических рекомендаций профессор Яковлев С. В.	стр. 25
5. Рациональное применение антибиотиков при инфекциях дыхательных путей у детей доцент Дронов И. А.	стр. 35
6. Актуальные проблемы диагностики и рационального применения антибиотиков в оториноларингологии. Новые клинические рекомендации профессор Гуров А. В. профессор Крюков А. И. профессор Кафарская Л. И.	стр. 47
7. Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторной практике профессор Архипов В. В.	стр. 61
8. Эрадикационная терапия Нр-ассоциированных заболеваний в соответствии с международными стандартами профессор Самсонов А. А.	стр. 71
9. Рациональная антибиотикотерапия и профилактика инфекции мочевыводящих путей профессор Гаджиева З. К.	стр. 83

Глубокоуважаемые коллеги!

Антибиотикорезистентность в последние годы является одной из глобальных неразрешенных проблем, оказывающих влияние на результаты лечения пациентов практически во всех медицинских специальностях. Несмотря на огромные усилия, предпринимаемые медицинскими организациями, данная проблема недооценивается и остается актуальной, в то время как потребление (зачастую бесконтрольное) антибиотиков повсеместно растет, а перспективы открытия новых антимикробных препаратов — весьма не обнадеживающие. Зачастую причиной этого является закоренелость (неподвижность) мышления специалистов, привыкших годами работать по наработанной привычной схеме. Поэтому основы гибкого, взвешенного, рационального подхода к применению антибиотиков должны закладываться на ранних этапах становления врача-специалиста, со студенческой скамьи. Не будет большим преувеличением сказать, что здоровье нации в будущем зависит от того, какие именно усилия мы предпримем в настоящий момент для воспитания вдумчивых, грамотных специалистов, которые, в том числе, будут осведомлены о всех возможных рисках, связанных с применением антибиотиков.

Одной из основных задач МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов» с момента основания является обучение медицинских профессионалов рациональному применению антимикробных средств и внедрению в практическое здравоохранения мер по сдерживанию антибиотикорезистентности. Мы прилагаем для достижения поставленной задачи огромные усилия, которые уже имеют результаты: пользуясь опубликованными рекомендациями Альянса, многие специалисты изменили свои взгляды на антибиотикотерапию и осуществляют медицинскую практику в соответствии с мировыми стандартами. Альянсом успешно проводятся десятки международных школ по антимикробной терапии, курсов постдипломного образования врачей, конференций и семинаров.

Предисловие

В 2014 г. экспертами МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов» в содружестве с Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов и Российским обществом акушеров-гинекологов были созданы Российские практические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике», внедрение которых привело к определенным положительным сдвигам по снижению необоснованной и нерациональной антибактериальной терапии в практическом здравоохранении.

Российские практические рекомендации, подготовленные с участием специалистов разного профиля (терапевтов, педиатров, пульмонологов, оториноларингологов, гастроэнтерологов, урологов, акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, клинических фармакологов и микробиологов), охватывают общие проблемы антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций, стратегию и тактику применения антимикробных средств, а также содержат конкретные рекомендации по антибиотикотерапии наиболее актуальных инфекций в амбулаторной практике.

Основной целью данных практических рекомендаций является сдерживание распространения антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных возбудителей внебольничных инфекций, прежде всего, за счет уменьшения частоты необоснованного назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей, а также оптимизации применения антибиотиков при бактериальных инфекциях.

За прошедшие после издания рекомендаций 2 года произошли существенные изменения в состоянии антибиотикорезистентности, характеризующиеся, прежде всего, значительным ростом в России, странах Восточной Европы и Средней Азии устойчивости пневмококков к макролидным антибиотикам (превысившим уровень в 20%), продолжающимся снижением чувствительности урогенитальной кишечной палочки к фторхинолонам, появлением устойчивых штаммов мико-

плазм к макролидам, высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину. Эти тревожные факты послужили основанием для пересмотра рекомендаций в разделе, посвященном выбору антибиотиков для лечения инфекций различной локализации.

Проблема резистентности имеет важное социально-экономическое значение. Глобальное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных болезней человека, в том числе внебольничных, происходящее на фоне сокращения разработок новых антибиотиков, представляет серьезную угрозу системам здравоохранения большинства стран мира.

В этих условиях формирование стратегии рациональной антимикробной терапии приобретает первостепенное значение. Учитывая глобализацию антибиотикорезистентности и одинаковые тенденции ее распространения в странах с общим географическим положением, тесными социально-экономическими связями и сходными системами здравоохранения, наиболее эффективными такие мероприятия по сдерживанию антибиотикорезистентности будут при объединении специалистов из разных стран и согласованной программе действия.

На основании Резолюции 1-го Евразийского экспертного совета по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике, состоявшегося 1 октября 2015 года в г. Тбилиси, были приняты основополагающие решения для сотрудничества:

1. Антибиотикорезистентность представляет собой междисциплинарную и межгосударственную проблему, имеющую важное медицинское и социально-экономическое значение.
2. Для разработки эффективной стратегической программы по ограничению распространения антибиотикорезистентности и рационализации применения антибактериальных препаратов в амбулаторной практике необходимо объединение врачей разных специальностей из разных стран и разработка совместных мер по достижению этих целей.
3. В качестве первоочередной и определяющей дальнейшие этапы задачи целесообразно создание совместных Евразийских клинических рекомендаций по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике.
4. В качестве основы для создания Евразийских клинических рекомендаций следует использовать практические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике» 2014 г. с изменениями и дополнениями, которые были обсуждены на заседании Евразийского экспертного совета.

В результате совещаний экспертов 1 октября 2015 г. и 9 апреля 2016 г. были утверждены новые **Евразийские клинические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике»** [1,2]. В последней редакции рекомендаций был сделан ряд изменений по сравнению с предыдущей версией:

1. Для более четкого позиционирования антибиотиков принято решение в рекомендациях по лечению выделять средства 1-й, 2-й и 3-й линии терапии вместо допускающего более широкое толкование деления препаратов на средства выбора и альтернативные.
2. В связи с существенным ростом устойчивости *S. pneumoniae* к макролидным антибиотикам и необходимостью сохранения этого класса препаратов в медицине эксперты рекомендуют позиционировать макролиды для лечения респираторных инфекций как средства 2-й и даже 3-й линии терапии. Большинство экспертов признано целесообразным для лечения инфекций дыхательных путей ограничить перечень рекомендованных макролидов только двумя — 16-членным джозамицином и 14-членным кларитромицином с указанием на предпочтение джозамицина в связи с более низкой к нему устойчивостью пневмококков. Эксперты исключили 15-членный макролид азитромицин из рекомендованных для лечения инфекций дыхательных путей в связи с концепцией параллельного ущерба, так как макролиды с длительным периодом полувыведения способствуют формированию устойчивости среди респираторных патогенов и в глобальном плане ответственны за сложившуюся неблагоприятную ситуацию с этим классом антибиотиков. Данная позиция согласуется с позицией ВОЗ, рекомендующей использовать азитромицин исключительно при урогенитальных инфекциях. Кроме того, нельзя обойти вниманием наличие у азитромицина кардиотоксичности и документированного

в ряде исследований повышения риска внезапной смерти у некоторых категорий пациентов, что не позволяет считать азитромицин безопасным антибиотиком.

3. Назначение антипневмококковых фторхинолонов в амбулаторной практике следует существенно ограничить как по неблагоприятному профилю безопасности этих препаратов, так и в концепции параллельного ущерба (нарушения микробиологии вследствие неоправданно широкого антимикробного спектра, риск антибиотикоассоциированной суперинфекции, вызванной *C. difficile*, риск формирования устойчивости у микобактерий туберкулеза). Данная позиция совпадает с мнением экспертов Food and Drug Administration (США), призвавших ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике и исключить этот класс антибиотиков для лечения бронхита, синусита и неосложненных инфекций мочевыводящих путей.
4. В рекомендациях по лечению инфекций дыхательных путей выделены подгруппы пациентов, имеющих риск инфекций, вызванных полирезистентными пневмококками. Подчеркнута необходимость увеличения суточной дозы пенициллинов для преодоления устойчивости у этой категории пациентов.
5. 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. Следует помнить о необходимости использовать современные оптимальные лекарственные формы антибиотиков с гарантированной высокой и стабильной биодоступностью. В частности, 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.

Вторым важным документом, появившимся в марте 2017 года, является **20-й пересмотр списка ВОЗ жизненноважных лекарственных препаратов** [3] с рекомендациями по выбору антибиотиков при наиболее актуальных инфекциях в амбулаторной практике [4].

В документе ВОЗ и Евразийских практических рекомендациях сделан практически идентичный акцент на своевременность изменений в рекомендациях по лечению внебольничных инфекций дыхательных путей и настоятельно рекомендовано практикующим врачам первичного звена здравоохранения строго следовать предложенным схемам терапии для сдерживания антибиотикорезистентности. В частности, эксперты ВОЗ, как и эксперты Евразийских рекомендаций, настоятельно рекомендуют разделять все антибиотики по приоритету на 3 группы, причем препаратом первой линии терапии при всех респираторных инфекциях является самый безопасный амоксициллин. Также эксперты рекомендуют расценивать макролидные антибиотики как средства 2-й линии терапии, причем азитромицин не рекомендован для инфекций дыхательных путей. Также рекомендовано существенно ограничить использование в амбулаторной практике фторхинолонов и расценивать эту группу антибиотиков как средства резерва для тяжелых инфекций.

Новый этап национального образовательного проекта по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике стартует с сентября 2017 года и посвящен представлению и обсуждению двух новых рекомендаций для врачей первичного звена — Евразийских клинических рекомендаций 2016 г. и рекомендаций ВОЗ 2017 г., а также алгоритмов антимикробной терапии инфекций в амбулаторной практике с учетом данных рекомендаций и текущей ситуации с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных патогенов в Российской Федерации.

*Президент МОО «Альянс клинических
химиотерапевтов и микробиологов»
Профессор С. В. Яковлев*

Ссылки:

1. *Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016–121 с.*
2. *Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В., и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Справочник поликлинического врача. 2017; 1: 6–53.*
3. *WHO Model List of Essential Medicines (March 2017). <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>*
4. *Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). www.who.int.*

Введение

Современные проблемы инфекций и антимикробной терапии в амбулаторной практике

Антимикробные средства относятся к лекарственным препаратам, эффективность которых является наиболее очевидной. Внедрение антибиотиков в медицинскую практику привело к снижению летальности при наиболее тяжелых и широко распространенных инфекционных болезнях (пневмония, менингит, эндокардит, туберкулез и др.), а также снижению заболеваемости некоторыми социально значимыми болезнями, такими как острая ревматическая лихорадка.

Первоначальные успехи применения первых антибиотиков и связанные с этим фактом оптимизм и дальнейшие перспективы разработки новых антимикробных средств позволили ученым и клиницистам в 50-е и 60-е годы XX столетия высказать мнение о победе медицины над микробами и реальном устранении инфекционных болезней как значительного фактора общественной жизни человечества. Однако вскоре ситуация осложнилась появлением устойчивых к антибиотикам стафилококков и пневмококков, а впоследствии и грамотрицательных бактерий, причем особую остроту и драматизм проблема приобрела в последние 5–10 лет, когда в лечебных учреждениях стали распространяться микроорганизмы, устойчивые ко многим, а иногда и ко всем антибиотикам. Такая ситуация позволила специалистам высказать опасение о приближении «постантибиотической эры».

Основным ограничением эффективности антимикробных препаратов является способность микроорганизмов формировать устойчивость (резистентность) к их действию. Этот естественный процесс многократно ускоряется при необоснованном и избыточном применении антимикробных препаратов в качестве средств профилактики в медицине, средств самолечения широкими кругами населения, средств стимуляции роста животных и птиц в сельском хозяйстве. Угроза формирования и распространения антибактериальной резистентности была осознана научным сообществом практически сразу же после появления первых антибиотиков, однако в течение многих лет проблема решалась за счет разработки и внедрения новых препаратов, преодолевающих устойчивость.

Ситуация стала меняться к худшему с середины 90-х годов прошлого столетия, когда в силу ряда экономических причин и фундаментальных биологических препятствий процесс разработки и внедрения в практическую медицину новых антимикробных препаратов замедлился, а процесс распространения резистентности ускорился за счет роста потребления этих препаратов, прежде всего, за счет их доступности. Осознание угрозы резистентности нашло отражение в принятом Всемирной Организацией Здравоохранения в 2001 году документе «Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности». В этом документе были предложены конкретные меры по сдерживанию антибактериальной резистентности на государственном уровне, а их реализацию было

рекомендовано рассматривать как приоритет в деятельности национальных систем здравоохранения. В следующем документе 2014 года ВОЗ призывает все заинтересованные стороны, включая лиц, формирующих политику и осуществляющих планирование в системе здравоохранения, общественность, практикующих врачей и провизоров, а также фармацевтическую промышленность, принимать конкретные ответственные меры по борьбе с нарастающей антибиотикорезистентностью [1]. Актуализируя проблему антибиотикорезистентности, эксперты ВОЗ предупреждают врачей и общество о реальности наступления «доантибиотической эры», когда инфекционные заболевания опять станут неизлечимыми. В документе предложены конкретные шаги на разных уровнях (регуляторные органы здравоохранения, руководители лечебно-профилактических учреждений, врачи стационаров и врачи амбулаторно-поликлинического звена) по сдерживанию антибиотикорезистентности и сохранению арсенала эффективных антибиотиков.

Однако в глобальном плане эти меры оказались недостаточными. Результаты различных эпидемиологических исследований документируют рост и распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов как в стационарах, так и вне стационаров. Это объясняется тем, что формирование устойчивости микробов к антибиотикам является многофакторным процессом, причем многие его составляющие взаимосвязаны. Известно, что использование антибиотиков сопровождается селективным давлением на возбудителей заболевания, что ведет к росту их устойчивости к используемым антибиотикам и снижению их эффективности. Другим, гораздо более глобальным по последствиям феноменом, является формирование устойчивости не только у микробов — возбудителей инфекции, но и среди представителей сапрофитной микрофлоры, не являющихся этиологически значимыми. Этот феномен получил название «сопутствующий ущерб» (collateral damage) антибиотикотерапии. Таким образом, распространение антибиотикорезистентных возбудителей инфекций находится в прямой зависимости от количества назначаемых антибиотиков и широты их антимикробного спектра. В глобальном плане наибольшее количество антимикробных препаратов назначается врачами первичного звена, прежде всего, для лечения острых респираторных инфекций. Поэтому определяющим составляющим сдерживания антибиотикорезистентности является ограничение потребления антибиотиков в амбулаторной практике и рационализация их использования. Комплекс необходимых для этого мероприятий по рационализации применения антимикробных препаратов с целью повышения их эффективности и сдерживания антибиотикорезистентности обозначается как управление антибиотикотерапией (Antibiotic Stewardship) и представлен в Евразийских клинических рекомендациях «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике» 2016 г. и рекомендациях ВОЗ 2017 г., обсуждающих актуальные вопросы и алгоритмы применения антимикробных препаратов в медицинских организациях 1-го уровня.

Данные Практические рекомендации предназначены в помощь врачам первичного звена как общей практики, так и разных специалистов (терапевты, семейные врачи, педиатры, пульмонологи, оториноларингологи, урологи, акушеры-гинекологи, дерматовенерологи, клинические фармакологи).

Рациональное применение антибиотиков в амбулаторной практике

С.В. Яковлев

Президент Альянса клинических химиотерапевтов и
микробиологов, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова МЗ России
(Сеченовский Университет)





Национальный образовательный проект

«Рациональное применение антибиотиков в амбулаторной практике» с 2013 г.

Программа реализации национального образовательного проекта:

1. Образовательные семинары для врачей первичного звена
2. Евразийские клинические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике»
3. Научно-практический журнал «Вестник практического врача»

www.antimicrob.net



Коллектив авторов –

Члены Евразийского экспертного совета:

Россия – 50
Азербайджан – 1
Армения – 1
Беларусь – 5
Казахстан – 6
Кыргызстан – 6
Туркменистан – 1
Узбекистан – 4

в том числе:
терапевты – 4, педиатры – 11,
пульмонологи – 9, ЛОР – 8, клинические
фармакологи – 9, инфекционисты – 3,
ревматологи – 1,
микробиологи – 4

Рекомендации разработаны на основании консенсуса экспертов с позиции доказательной медицины и экологической безопасности лечения антибиотиками

Основные положения для сотрудничества экспертов разных стран при создании Евразийских рекомендаций

- **Антибиотикорезистентность – междисциплинарная и межгосударственная проблема**, имеющая важное медицинское и социально-экономическое значение
- **Антибиотикорезистентность – угроза национальной безопасности**
- **Цель Евразийских рекомендаций** - сдерживание распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций, прежде всего, за счет уменьшения частоты необоснованного назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей, а также оптимизации применения антибиотиков при бактериальных инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей у взрослых и детей.

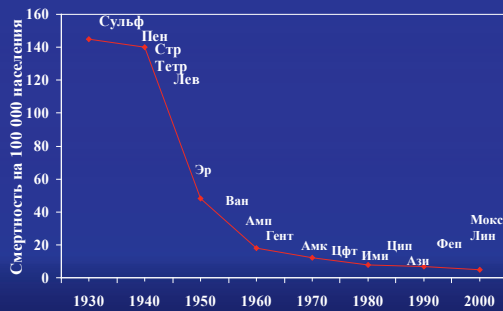
Национальный образовательный проект
«Рациональное применение антибиотиков в амбулаторной практике»

Основы рационального применения антибиотиков

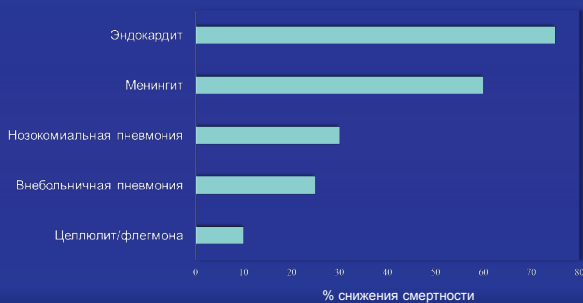
С.В.Яковлев

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов
Кафедра госпитальной терапии 1 МГМУ им. И.М.Сеченова
(Сеченовский Университет)

Антибиотики и смертность от инфекционных болезней в развитых странах [Р. Periti, 1997]



Консервативная оценка абсолютного снижения смертности от инфекций в результате применения антибиотиков

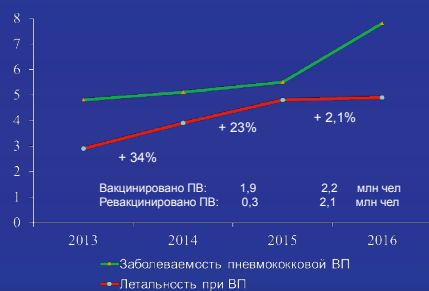


Spellberg B, et al. Clin Infect Dis 2011, 52(S5):S397–S428.

Кризис антибиотиков в XXI веке

- Неуклонный рост антибиотикорезистентности и распространение устойчивых микробов во всех регионах мира
 - Глобализация антибиотикорезистентности
 - Появление супер-устойчивых микробов
 - Снижение эффективности антибиотиков — увеличение смертности от внутрибольничных инфекций и ВП
- **Инфекционные заболевания могут стать неизлечимыми (ВОЗ, 2014)**
- Количество людей, умирающих ежегодно от инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями:
 - Страны ЕС: 25000 [ECDC, 2007]
 - США: >23000 [CDC, 2013]
- При сохранении тенденций распространения антибиотикорезистентности к 2050 году около 10 млн человек в мире ежегодно будут умирать от инфекций, вызванных резистентными бактериями [J. O'Neill, Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations, UK, 2014]
- ЕС и США рассматривают проблему антибиотикорезистентности как угрозу национальной безопасности

Заболеваемость пневмококковой внебольничной пневмонией и летальность при пневмонии в РФ (на 100000 населения)



Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году»

Наиболее острые проблемы антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций в XXI веке

Микроорганизмы	Антибиотики, которые мы «потеряли»	Антибиотики под угрозой
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – инфекции ДП	14-членные макролиды и азитромицин	Бета-лактамы
<i>Escherichia coli</i> – инфекции МВП	Ко-тримоксазол, фторхинолоны	АГ, Цеф III
<i>N. gonorrhoeae</i> - гонорея	Пенициллины, фторхинолоны, азитромицин	Цефтриаксон
<i>M. tuberculosis</i>	XDR-туберкулез отмечен в 92 странах	Фторхинолоны

Основные проблемы антибиотикорезистентности внебольничных штаммов в Европе и Азии

Микроорганизмы	Проблемы устойчивости
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	макролиды (> 20%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	макролиды (EUCAST «I» - 100%)
<i>Escherichia coli</i>	фторхинолоны (в России > 20%)

Оценка CDC угроз антибиотикорезистентности

Неотложные угрозы

Clostridium difficile
Enterobacteriaceae Carb-R
Neisseria gonorrhoeae

Потенциальные угрозы

VRSA
Streptococci gr. A Erythro-R
Streptococci gr. B Clinda-R

Серьезные угрозы

Acinetobacter MDR
Campylobacter MDR
Enterobacteriaceae ESBLs
Streptococcus pneumoniae MDR
P.aeruginosa MDR
VRE
MRSA
Candida Fluconazole-R
Salmonella MDR
Shigella MDR
M.tuberculosis drug-R

CDC, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>

КТО ВИНОВАТ?

Причина – **избыточное и бесконтрольное использование антибиотиков везде, не только в медицине** (более 50% антибиотиков в мире используются не в медицине)

ИСТОЧНИКИ УСТОЙЧИВЫХ БАКТЕРИЙ

Применение антибиотиков в медицине

Амбулаторная практика
Стационар
Самолечение
(безрецептурный отпуск)

Применение антибиотиков в ветеринарии

Применение антибиотиков в агроиндустрии

Антибиотики во внешней среде (вода, почва)

Прием антибиотиков – фактор риска избыточной массы тела у детей

- 65480 детей в возрасте 0-23 мес
 - 63% детей получали антибиотики
 - В среднем 2,3
- Прием антибиотиков широкого спектра** – фактор риска ожирения: RR=1,16 (95% ДИ 1,06-1,29)
 - риск увеличивается с увеличением кол-ва курсов АБП с 1 до >4
- Антибиотики узкого спектра* достоверно не повышают риск ожирения

*АБП узкого спектра: пенициллин, амоксициллин

**АБП широкого спектра: цефалоспорины, макролиды, ко-тримоксазол

Bailey LC, et al. JAMA Pediatr 2014;158:9. Sept.29:E1-7

Рекомендуемые мероприятия в первичном звене здравоохранения по сдерживанию антибиотикорезистентности

- Обучение врачей и студентов
- Внедрение в практическое здравоохранения клинических рекомендаций по антимикробной терапии и контроль за их выполнением
- Обеспечение проведения в средствах массовой информации кампании по разъяснению населению необходимости разумного применения АМП и опасности их самостоятельного использования

Принципы рациональной АБТ в амбулаторной практике

- **Ограничение использования антибиотиков при вирусных инфекциях ДП**
- Рационализация применения антибиотиков
 - Выбор АБП
 - Природная активность АБП против возбудителя
 - Учет антибиотикорезистентности
 - Принцип минимальной достаточности
 - Качественный препарат
 - Оптимальная лекарственная форма
 - Безопасность
 - Адекватная доза и длительность

Примеры избыточного назначения антибиотиков в амбулаторной практике

- ОРВИ
- Острый фарингит
- Острый ларингит
- Ринит
- Диарея
- Бактериурия
- Выделение микробов с поверхностей язв, пролежней
- Выделение клинически малозначимых микробов из нестерильных локусов
 - *S.aureus* из миндалин, *Streptococci viridans* из мокроты

Вирусные инфекции ВДП – фарингит, ринит, ларингит, трахеит

- Эффективность антибиотиков = эффекту плацебо
- Антибиотики не предотвращают развитие бактериальной суперинфекции [Ball P. JAC 2002;49:31. Snow V. Ann Int Med 2001;134:487]
- Эффективных средств этиотропной терапии ОРВИ нет [Jefferson & Tyrrell. Cochrane Database Syst Rev, 2001;(3):CD002743]
 - Противовирусное ср-во = аскорбиновая к-та = чеснок
- Адекватная патогенетическая и симптоматическая терапия ускоряет ликвидацию симптомов и уменьшает частоту назначения антибиотиков
 - Парацетамол (анальгезирующее, жаропонижающее)
 - Ибупрофен (противовоспалительное, жаропонижающее)
 - Муколитики
 - ацетилцистеин, карбоцистеин
 - Назальный деконгестант и кортикостероид при риносинусите

Инфекции дыхательных путей с вирусной или бактериальной этиологией

- Тонзиллит
- Синусит
- Бронхит

Антибиотики показаны пациентам в группе риска; в остальных случаях – симптоматическая и отсроченная антибактериальная терапия (рекомендации NICE - National Institute for Clinical Excellence 2008)

Отсроченная стратегия назначения антибиотиков при инфекциях ВДП снизила частоту назначений на 40% ! [Little P, et al. BMJ 2014;348:g1606]

Принципы рациональной АБТ в амбулаторной практике

- Ограничение использования антибиотиков при вирусных инфекциях ДП
- Рационализация применения антибиотиков
 - Выбор АБП
 - Природная активность АБП против возбудителя
 - Учет антибиотикорезистентности
 - Принцип минимальной достаточности
 - Качественный препарат
 - Оптимальная лекарственная форма
 - Безопасность
 - Адекватная доза и длительность

10 принципов рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

1. Антимикробный препарат следует назначать только при наличии обоснованных показаний наличия документированной или предполагаемой бактериальной инфекции (кроме ограниченных случаев антибиотикопрофилактики)
2. Выбор оптимального режима антибактериальной терапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика и подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии
3. При выборе антимикробного препарата необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями
4. Избегать назначения антимикробных препаратов низкого качества и с недоказанной эффективностью
5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств

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

Мифы, связанные с антибиотиками (1)

- «Экологические антибиотики»
 - Нет клинических доказательств эффективности/безопасности
 - Доза пребиотика в составе лекформы в 10-20 раз ниже терапевтической
 - Лактулоза, изменяя pH в тонкой кишке, может снижать всасывание антибиотика
- Средства, «помогающие антибиотикам»
 - Энзимные препараты: нет теоретической и клинической доказательной базы; эксперты рекомендуют не применять
 - Имуноглобулины (кроме полинасыщенных IgA+IgM+IgG)
 - Нет данных об улучшении результатов лечения или профилактики бактериальных инфекций
 - Пентаглобин – улучшение выживаемости при тяжелом сепсисе с ПОН
- Средства, восстанавливающие микрофлору кишки - пробиотики
 - Большинство пробиотиков имеют в составе микрофлору, эффективность которой не доказана
 - М.б. опасны для некоторых категорий пациентов (беременные, иммунодефицит, после трансплантации органов или операций на кишечнике)

Мифы, связанные с антибиотиками (2)

- «Антибиотик для реализации бактерицидного действия должен воздействовать на микробные биопленки»
 - Роль микробных биопленок при острых инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей преувеличена
 - Микробные биопленки имеют клиническое значение только при наличии имплантов: протезированные клапаны сердца, внутрисердечные девайсы, уретральные и внутрисосудистые катетеры и др.
 - Большинство антибиотиков способно проникать внутрь микробной биопленки; механизм устойчивости к антибиотикам связан не с наличием биопленки (гликокаликса), а с изменением жизнедеятельности микробов
 - Разрушение микробной биопленки при хронических инфекциях (например, под влиянием кларитромицина) может сопровождаться усилением ССВР
 - Нет ни одного клинического исследования, документирующего повышение клинической эффективности антибиотиков при воздействии на микробную биопленку

Чем можно помочь антибиотикам в преодолении резистентности бактерий и улучшении результатов лечения?

Доказанная эффективность

- Вакцины
 - Пневмококковая – Превенар 13
 - Снижение летальности при пневмококковых инфекциях у детей первых двух лет жизни и пожилых
 - Гемофильная – Акт-ХИБ у детей
 - Снижение заболеваемости и летальности при инвазивных инфекциях
 - Уро-Ваксом – 18 лизатов *E. coli*
 - Снижение риска рецидива инфекций мочевыводящих путей
 - Включен в клинические рекомендации и Guidelines
- Средства, влияющие на жизнедеятельность бактерий
 - Препараты висмута трикалия дицитрата (Де-Нол)
 - Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* (квартотерапия) даже в случае резистентных штаммов

Ограниченные показания

- Пробиотики, содержащие *S. baulardii*
 - снижение риска рецидива *C. difficile* диареи и колита

10 принципов рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

1. Антимикробный препарат следует назначать только при наличии обоснованных показаний наличия документированной или предполагаемой бактериальной инфекции (кроме ограниченных случаев антибиотикопрофилактики)
2. Выбор оптимального режима антибактериальной терапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика и подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии
3. При выборе антимикробного препарата необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями
4. Избегать назначения антимикробных препаратов низкого качества и с недоказанной эффективностью
5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств

Факторы риска антибиотикорезистентных возбудителей

Общие

- Предшествующий (3 мес.) контакт с ЛПУ и антибиотиками
 - Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

Инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами

Внебольничные

(Community-acquired)

Связанные с оказанием медицинской помощи

(Healthcare-associated)

- нозокомиальные инфекции
- инфекции в домах длительного ухода
- инфекции у больных на гемодиализе
- в дневных стационарах поликлиник
- инфекции у медработников ЛПУ
- предшествующая антибиотикотерапия

ИСМП ≈ Антибиотикорезистентность

Факторы риска антибиотикорезистентных возбудителей

Общие

- Предшествующий (3 мес.) контакт с ЛПУ и антибиотиками
 - Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

Специфические для конкретных возбудителей

- *Streptococcus pneumoniae*
 - Дети дошкольного возраста в организованных коллективах и проживающие с ними взрослые
- Энтеробактерии, продуцирующие БЛРС
 - Терапия ЦС III поколения
- MRSA
 - Высокий уровень MRSA в отделении, колонизация MRSA

Поездка в регион с высоким уровнем ПРВ

Факторы риска антибиотикорезистентных возбудителей

Регионы с высоким уровнем ПРВ

Klebsiella – карбапенемазы NDM, KPC, OXA-48
Индия, Греция, Турция, юг Италии, СПб (?)

Streptococcus pneumoniae MDR
Китай, Индонезия, Франция, Испания

Внебольничные MRSA
США

Поездка в регион с высоким уровнем ПРВ

При наличии факторов риска резистентных пневмококков целесообразно:

- Увеличение суточной дозы амоксициллина
с 1,5 до 3 г (у детей с 40-60 до 80-90 мг/кг)

ИЛИ

- Назначение респираторного фторхинолона

- ! При тяжелой внебольничной пневмонии:
– цефтаролин или тигециклин

10 принципов рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

6. Оценку эффективности антимикробной терапии следует проводить в интервале 48-72 часа после начала лечения
7. Объяснять пациентам вред несоблюдения предписанного режима антибактериальной терапии и опасности самолечения антибиотиками
8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения антимикробного препарата (препарат, суточная доза, кратность приема, длительность применения)
9. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы по этиологической диагностике инфекций
10. Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине

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 1/3 случаев)
 - Появление «новых» симптомов
 - Тошнота, слабость, нарушение сна, головная боль, судороги и др.

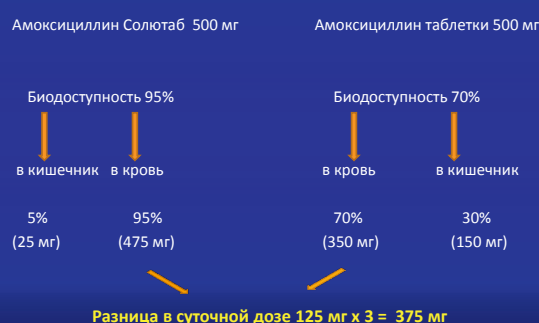
Оптимальная лекарственная форма – комплаентность пациента (приверженность лечению)

Комплаентность (выполнение назначений)

Факторы, способствующие комплаентности лечения

- Объяснение пациенту цели лечения антибиотиками
- Правильная информация о кратности приема АБП
амоксициллин: 1 г с интервалом 12 ч
1 г два раза в день
- В педиатрии: хорошие органолептические характеристики и удобство приема (диспергируемые таблетки, суспензия)
- **Хорошая переносимость**
 - Формы Солютаб: более полная всасываемость в кишечнике → меньше побочных эффектов и отрицательного влияния на кишечную микрофлору

Биодоступность диспергируемых таблеток



Инновационная лекарственная форма – диспергируемые таблетки Солютаб

- Полное всасывание без потерь в кишечнике: эффект равен внутривенному введению антибиотика**
 - Микросферы – защита от агрессивной среды желудка
 - Пища не влияет на абсорбцию
- Клинические преимущества**
 - Высокие концентрации в очаге инфекции – преодоление резистентности
- Высокая комплаентность – приверженность лечению**
 - Существенно лучшая переносимость
 - Хорошие органолептические свойства
 - Растворение таблеток – маленькие дети (0-5 лет), пожилые
 - Минимальное кол-во жидкости для проглатывания таблетки
- Преимущество по сравнению с суспензией (UNICEF 2011)**
 - Нет проблем со стабильностью
 - Исключены ошибки в приготовлении

1. Карпов О. И., Клиническая фармакология и терапия, 2006; 15 (4): 1–4
2. Гучев И. А., Козлов Р. С., Пульмонология 2008; №2: 73-80
3. Яковлев С. В., Дюгань Е. В. Справочник поликлинического врача, 2014, №6, с. 4-5.
4. www.unicef.org/supply/files/Dispersible_tablets.pdf

Диспергируемые лекарственные формы – рекомендованы ВОЗ и UNICEF (2011)

[Pocket book of hospital care for children, Geneva, WHO, 2005]
[www.unicef.org/supply/files/Dispersible_tablets.pdf]

Амоксициллин

Амоксициллин/клавуланат

Цефиксим

Джозамицин

Доксициклин

Антибиотики: эффективность vs безопасность

• Амбулаторная практика

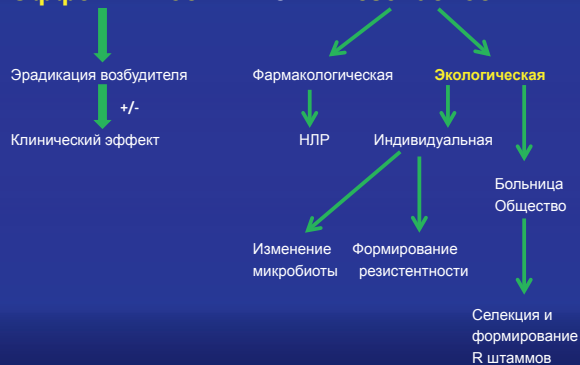
Эффективность = Безопасность

• Стационар

Эффективность > Безопасность

Антибиотики

Эффективность VS. Безопасность



Экологическая безопасность
антибактериальной терапии

Принцип минимальной (разумной)
достаточности
в выборе антибиотика

Внебольничные респираторные инфекции легкого течения: какой антибиотик рекомендовать? (эффективность одинаковая)

- Амоксициллин
- Амоксициллин/клавуланат
- Цефалоспорины II-III
- Макролиды
- Антипневмококковый фторхинолон

Экологическая безопасность антибиотика

Теория «сопутствующего ущерба»

- **Принцип минимальной достаточности:** при равной эффективности преимущество антибиотикам более узкого спектра
- Уменьшить назначение антибиотиков, провоцирующих селекцию резистентной флоры



Какие антибиотики характеризуются узким спектром?

Амоксициллин

S. pneumoniae
S. pyogenes
Streptococcus spp.
E. faecalis
B. pertussis
Brucella spp.
C. diphtheriae
B. anthracis
L. monocytogenes
H. influenzae
H. pylori
N. meningitidis

Азитромицин

S. pneumoniae
S. pyogenes
Streptococcus spp.
E. faecalis
B. pertussis
C. diphtheriae
L. monocytogenes
S. aureus
Staphylococci CN
M. catarrhalis
H. pylori
N. gonorrhoeae
Brucella spp.
Shigella
Salmonella
Y. enterocolitica
Bartonella
Mycoplasma
Chlamydia
Ureaplasma
Treponema
T. gondii
Leptospira
Mycobacterium avium & complex

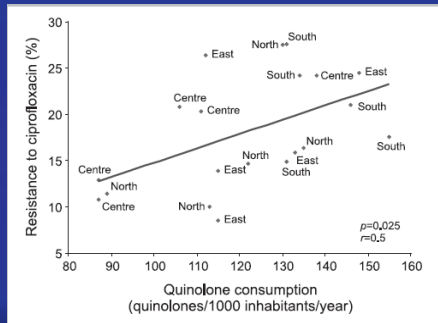
Моксифлоксацин

S. pneumoniae
S. pyogenes
Streptococcus spp.
E. faecalis
S. aureus
Staphylococci CN
L. monocytogenes
Clostridia
Peptostreptococci
M. catarrhalis
H. pylori
N. gonorrhoeae
H. influenzae
Shigella
Salmonella
Y. enterocolitica
E. coli
Klebsiella
Enterobacter
Proteus
Chlamydia
Mycoplasma
Legionella
M. tuberculosis

Veillonella
Prevotella
Aeromonas
E. faecium
Pasteurella
V. cholerae
Eubacterium
N. meningitidis
Campylobacter
Bartonella
C. diphtheriae
Brucella spp.
B. anthracis
Citrobacter
Providencia
Morganella
Acinetobacter
P. aeruginosa
S. maltophilia
Ureaplasma
C. burnetii
Bacteroides
Fusobacterium
Leptospira
Lactobacillus

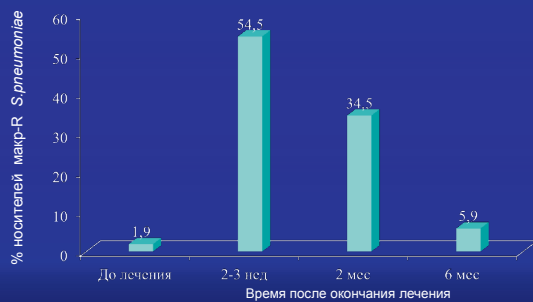
Чем шире спектр антимикробного действия антибиотика, тем больше риск развития микробиологических нарушений и селекции устойчивых микроорганизмов

Потребление фторхинолонов и устойчивость *E. coli* к ципрофлоксацину в 20 больницах Испании



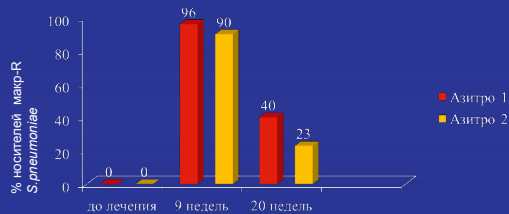
Gobernado M, e.a. Rev Esp Quimioter 2007;20(1):68-76

Лечение азитромицином увеличивает назофарингеальное носительство макролид-резистентных *S.pneumoniae*



Leach AJ, e.a. Clin Infect Dis 1997;24:356-62

Профилактика пневмонии азитромицином у новобранцев и носительство макролид-резистентных пневмококков в носоглотке



Азитро 1: 500 мг в нед в течение 8 нед
Азитро 2: 1500 мг однократно

Гучев И.А., и соавт. Антибиотики и химиотерапия 2004;49(8-9):37-42

Проблема глобальной устойчивости возбудителей инфекций ДП к макролидам

- Рост устойчивости по мере увеличения использования, особенно азитромицина
- Устойчивость развивается быстрее, чем к бета-лактамам
- Развитие устойчивости может сопровождаться клиническим неуспехом
- Устойчивость к макролидам потенциально обратима при уменьшении использования

Seppala H, N Engl J Med 1997;337:441;
Fujita K, et al. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 1075-8
Ball P., et al. JAC 2002;49:31-40
Gonzales R, et al. Ann Intern Med 2001;134:479-86

Основополагающие положения и изменения, утвержденные в Евразийских рекомендациях

Эксперты исключили 15-членный макролид азитромицин из рекомендованных для лечения инфекций дыхательных путей в связи с его экологической небезопасностью.

Данная позиция согласуется с позицией ВОЗ, рекомендующей использовать азитромицин исключительно при урогенитальных инфекциях, трахоме и неосложненной гонорее

[WHO Model List of Essential Medicines, March 2017]

<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

Антибиотики

Эффективность vs. Безопасность



Безопасность антибиотиков - НЛР



Серьезные НЛР при применении антибиотиков

• Кардиотоксичность !

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

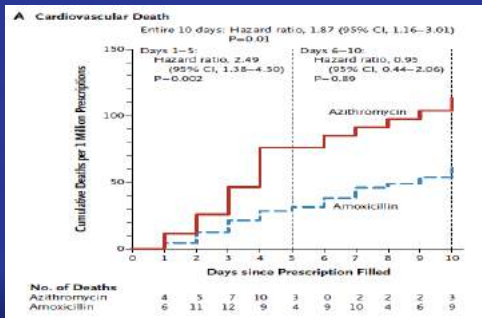
• Азитромицин, Кларитромицин, Левофлоксацин

- Азитромицин достоверно 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

Кумулятивная частота острой сердечно-сосудистой смерти у пациентов, получавших азитромицин и амоксициллин



Риск серьезных осложнений при лечении фторхинолонами

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

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

Основополагающие положения и изменения, утвержденные в Евразийских рекомендациях

2. Назначение фторхинолонов в амбулаторной практике следует существенно ограничить из-за их токсичности и экологической небезопасности (нарушения микробиологии вследствие неоправданно широкого антимикробного спектра, риск антибиотико-ассоциированной суперинфекции, формирование устойчивости у микобактерий туберкулеза).

Данная позиция совпадает с мнением экспертов FDA(США) [июль 2016 г.] и ВОЗ (2017) призвавших ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике и исключить этот класс антибиотиков для лечения бронхита, синусита и неосложненных инфекций мочевыводящих путей.

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%

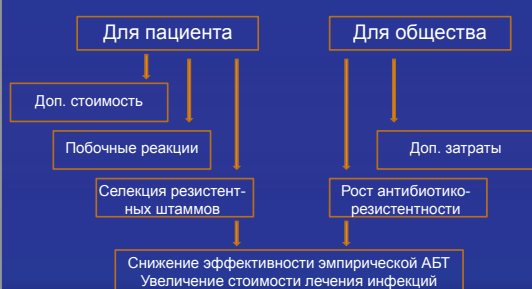
Длительность антибактериальной терапии

- 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
 - Острый неосложненный цистит у женщин
 - 3-5 дней

Ситуации, не обосновывающие продление АБТ

- Субфебрильная лихорадка
- Кашель без гнойной мокроты, сухие хрипы в легких
- Увеличение СОЭ
- Умеренный лейкоцитоз ($9-12 \times 10^9/\text{л}$) без сдвига
- Остаточная инфильтрация на рентгенограмме
- Наличие дренажей и катетеров
- Нормальное значение СРБ
- Прокальцитонин $< 0,5$ нг/мл или снижение на 90% и более от исходной величины

Последствия необоснованного и нерационального применения антибиотиков



Наша насущная задача

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

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Новая концепция антимикробной терапии в амбулаторной практике на основании международных и отечественных клинических рекомендаций

С.В. Яковлев

Президент Альянса клинических химиотерапевтов и
микробиологов, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова МЗ России
(Сеченовский Университет)



2 основополагающих документа 2016-17 г.г. по рациональному применению антибиотиков в первичном звене здравоохранения



Причины создания новых клинических рекомендаций и глобального пересмотра взглядов на рациональное применение антибиотиков

1. Значительный рост устойчивости в популяции наиболее актуальных возбудителей внебольничных инфекций к основным антибиотикам: пневмококка к макролидам и бета-лактамам, уропатогенной кишечной палочки к фторхинолонам, гонококка к фторхинолонам и макролидам, микобактерий туберкулеза к большинству антибиотиков
2. Реальность возникновения ситуации, при которой некоторые инфекции станут некурабельными
3. Выявление новых нежелательных явлений лечения антибиотиками

В новых клинических рекомендациях:

- Принципиальная коррекция программ антибактериальной терапии
- Исключены некоторые антибиотики из рекомендаций
- Актуализация проблем экологической безопасности антимикробной терапии

Главные изменения, отмеченные в двух основных клинических рекомендациях

Евразийские рекомендации 2016

EDL ВОЗ 2017

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> В рекомендациях по АБТ выделять средства 1-й, 2-й и 3-й линии терапии Макролиды следует позиционировать как антибиотики 2-й или 3-й линии терапии; азитромицин не рекомендован при респираторных инфекциях Фторхинолоны не рекомендованы для лечения острых неосложненных инфекций Подчеркнуто значение оптимальной лекарственной формы антибиотика | <ol style="list-style-type: none"> Антибиотики по приоритету назначения разделены на три группы Макролиды – АБП 2-й группы при респираторных инфекциях; азитромицин не рекомендуется для лечения респираторных инфекций Фторхинолоны не рекомендуются для острых неосложненных инфекций в амб.практике |
|--|---|

Евразийские рекомендации 2016

Распределение антибиотиков на 1-ю, 2-ю и 3-ю линии терапии

- 1-я линия:** препарат, обеспечивающий **высокую клиническую эффективность** у большинства пациентов **при минимальном влиянии на рост резистентности** основных респираторных возбудителей при массовом применении в популяции и **максимально безопасный** для пациента
- 2-я линия:** препарат активен против основных возбудителей, применяется **при высокой вероятности резистентности** ключевых возбудителей, при затяжных, рецидивирующих инфекциях, сложных клинических ситуациях
- 3-я линия:** **анафилаксия на бета-лактамы**, отсутствие эффекта от предыдущей терапии

WHO Model List of Essential Medicines 2017

- 1 группа – Access:** антибиотики, которые эксперты ВОЗ рекомендуют для массовой доступности при лечении наиболее распространенных инфекций. Антибиотик должен быть надлежащего качества и в оптимальной лекарственной форме.
- 2 группа – Watch:** антибиотики, которые значительно увеличивают риск возникновения устойчивости к АБП и к применению которых по этой причине рекомендует относиться с осторожностью и только для лечения более узкого перечня инфекционных заболеваний.
- 3 группа – Reserve:** антибиотики, которые должны использоваться только в крайних случаях — при наиболее серьезных обстоятельствах, когда не помогли все другие варианты лечения, при наличии угрожающих жизни инфекций с множественной устойчивостью к лекарствам

WHO Model List of Essential Medicines 2017: антибиотики для респираторных и урогенитальных инфекций

Группы	Основные показания	Только особые показания
ACCESS	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Бензатин-бензилпенициллин феноксиметилпенициллин Цефалексин Клиндамицин Докициклин Нитрофурантоин	Азитромицин – <i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> Кларитромицин – <i>H. pylori</i> , тяжелая ВП Цефиксим – <i>N. gonorrhoeae</i> , диарея Ципрофлоксацин – пиелонефрит, простатит Ванкомицин внутрь – <i>C. difficile</i>
WATCH	Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) Макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) Цефалоспорины III пок. Имипенем, Меропенем Ванкомицин Пиперацillin/тазобактам	
RESERVE	Цефепим Цефтаролин Линезолид Тигециклин Полимиксин	

Проблема антибиотикорезистентности:

Оценка микробиологических данных по чувствительности/резистентности

Критерии оценки чувствительности

CLSI (США) vs. EUCAST (Европа)

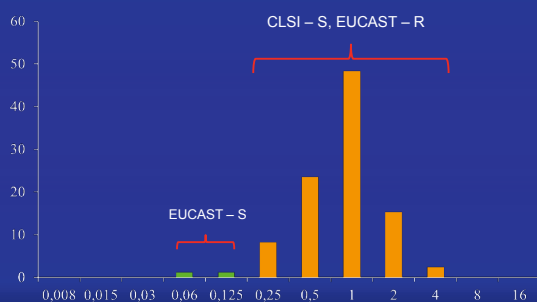
- МПК, ФК → Критерии чувствительности (CLSI)
- Эпидемиологические точки отсечения, фармакодинамика → Критерии чувствительности (EUCAST)
- Уровень устойчивости в регионе

Динамика устойчивости (I+S%) *S. pneumoniae* к бета-лактамам

Публикация	Пенициллин		Амоксициллин	Цефотаксим/цефтриаксон	
	EUCAST > 0.06 мг/л	CLSI > 2.0 мг/л	CLSI > 2.0 мг/л	EUCAST > 0.5 мг/л	CLSI > 1.0 мг/л
Регионы РФ, 2006 - 2009 [1]*.	11.2%	1.4%	0.4%	-	1.0%
Москва, Ярославль, 2007 [2].	24.0%	5.0%	2.5%	6.5%	2.0%
Москва, 2009-2013 [3].	28.0%	-	-	-	-
Санкт-Петербург, 2010-2013. [4]	32.5%	9.6%	4.8%	10.0%	3.2%
Регионы РФ [5]	19.8%	3.7%	2.3%	6.6%	2.8%

1. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ 2010, 12:1-13
2. Савинова Т.А. и соавт. Антибиотики и химиотерапия 2010, 55:12-20.
3. Mayanskiy N, et al. Int J Infect Dis 2014, 20:59-62.
4. Калиннигорская О.С. и соавт. Антибиотики и химиотерапия 2015, 1-2:10-18
5. Козлов Р.С. И соавт. КМАХ 2015, 17, 3:217-226

Распределение МПК азитромицина в отношении *H. influenzae*



Козлов Р.С. И соавт. КМАХ 2015, 17, 3:217-226

Результаты лечения респираторных инфекций, вызванных *H.influenzae*

Острый средний отит

Обострение ХОБЛ



Dagan, Pediatr Infect Dis J 2000; 19:95-104

Dvoretzky L, Yakovlev S, Dubrovskaya N., ECCMID 2006

Макролиды не обеспечивают эрадикацию гемофильной палочки из дыхательных путей !

Европейская организация по микробиологическим стандартам (EUCAST) рассматривает гемофильную палочку как природно устойчивую к макролидам

С 2016 года в России рекомендовано использовать стандарты EUCAST

«Эффективность макролидов при остром синусите и бронхите, вызванном *H.influenzae* незначительно превышает или соответствует плацебо» - не могут быть рекомендованы в 1-й линии терапии

Otolaryngology – Head and Neck Surgery 2004; 130 (1): 1-45
ESCMID & ERS Guidelines LRTI, 2011

Карта антибиотикорезистентности России

http://map_antibiotic.ru

Фильтр:

Антибиотик

Путь инфекции

Путь микроорганизма

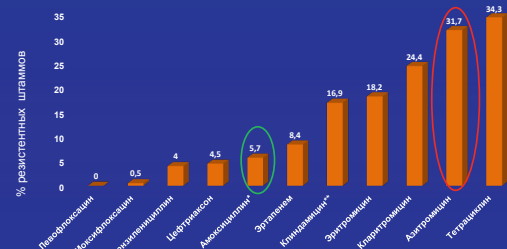
Антирезистентность

Оформить отчет

Bar chart 1: Deaths per day

Legend: 01-03-2020 to 31-03-2020 (blue), 01-03-2021 to 31-03-2021 (red)

Day	01-03-2020 to 31-03-2020	01-03-2021 to 31-03-2021
1	100	0
2	100	0
3	100	0
4	100	0
5	100	0
6	100	0
7	100	0
8	100	0
9	100	0
10	100	0
11	100	0
12	100	0
13	100	0
14	100	0
15	100	0
16	100	0
17	100	0
18	100	0
19	100	0
20	100	0
21	100	0
22	100	0
23	100	0
24	100	0
25	100	0
26	100	0
27	100	0
28	100	0
29	100	0
30	100	0
31	100	0
1	100	0
2	100	0
3	100	0
4	100	0
5	100	0
6	100	0
7	100	0
8	100	0
9	100	0
10	100	0
11	100	0
12	100	0
13	100	0
14	100	0
15	100	0
16	100	0
17	100	0
18	100	0
19	100	0
20	100	0
21	100	0
22	100	0
23	100	0
24	100	0
25	100	0
26	100	0
27	100	0
28	100	0
29	100	0
30	100	0
31	100	0
1	100	0
2	100	0
3	100	0
4	100	0
5	100	0
6	100	0
7	100	0
8	100	0
9	100	0
10	100	0
11	100	0
12	100	0
13	100	0
14	100	0
15	100	0
16	100	0
17	100	0
18	100	0
19	100	0
20	100	0
21	100	0
22	100	0
23	100	0
24	100	0
25	100	0
26	100	0
27	100	0
28	100	0
29	100	0
30	100	0
31	100	0
1	100	0
2	100	0
3	100	0
4	100	0
5	100	0
6	100	0
7	100	0
8	100	0
9	100	0
10	100	0
11	100	0
12	100	0
13	100	0
14	100	0
15	100	0
16	100	0
17	100	0
18	100	0
19	100	0
20	100	0
21	100	0
22	100	0
23	100	0
24	100	0
25	100	0
26	100	0
27	100	0
28	100	0
29	100	0
30	100	0
31	100	0
1	100	0
2	100	0
3	100	0
4	100	0
5	100	0
6	100	0
7	100	0
8	100	0
9	100	0
10	100	0
11	100	0
12	100	0
13	100	0
14	100	0
15	100	0
16	100	0
17	100	0
18	100	0
19	100	0
20	100	0
21	100	0
22	100	0
23	100	0
24	100	0
25	100	0</



Онлайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России, критерии EUCAST. (версия 0.7 beta от 14.07.2017): <http://map.antibiotic.ru/> (дата обращения 15.09.2017)

Антибиотик	% неустойчивых штаммов
Амоксициллин	0
Цефтриаксон	0
Цефотаксим	0
Тетрациклин	0
Амикацин	18
Цефтазидим	18
Азитромицин	91.1
Кларитромицин	94.1

Онлайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России (версия 0.6 beta от 14.06.2017): <http://map.antibiotic.ru/> (дата обращения 01.09.2017)

Streptococcus pneumoniae

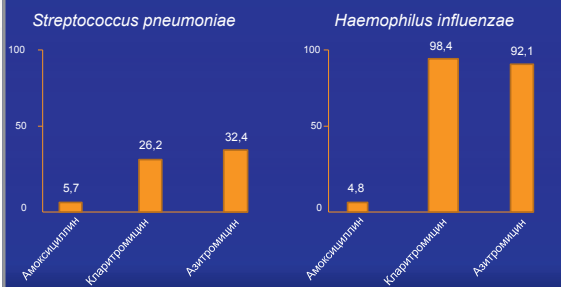
Antibiotic	Resistance (%)
Амоксицилин	5.7
Клавуланат	26.2
Азитромицин	32.4

Haemophilus influenzae

Antibiotic	Resistance (%)
Амоксицилин	4.8
Клавуланат	98.4
Азитромицин	92.1

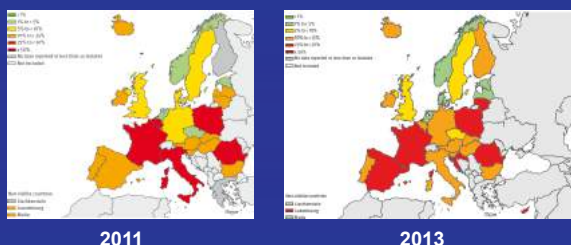
Онлайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России (версия 0.6 beta от 14.06.2017): <http://map.antibiotic.ru/> (дата обращения 01.09.2017)

Устойчивость к амоксициллину и макролидам возбудителей инфекций дыхательных путей в России



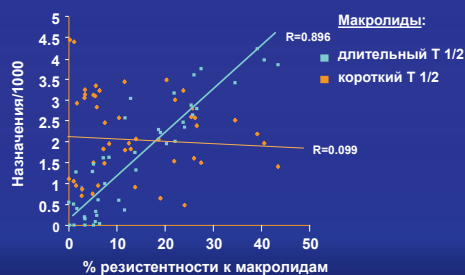
Какой антибиотик Вы назначите при респираторной инфекции?

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



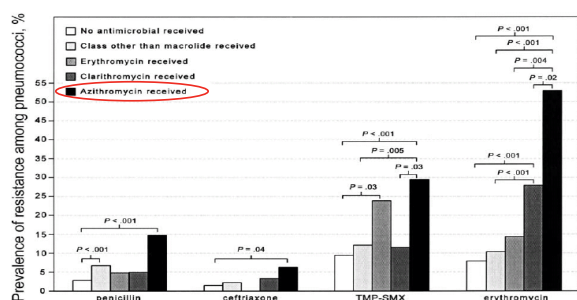
«Точка отсечения» > 20% устойчивости к АБП в популяции

Азитромицин вызывает селекцию резистентных штаммов *S. pneumoniae*



Baquero. J Chemother 1999;11:35-43

Азитромицин вызывает селекцию устойчивых пневмококков не только к макролидам, но и к бета-лактамам



Vanderkooi OG, et al. Clin Infect Dis 2005;40:1288-97

Основополагающие положения и изменения, утвержденные в Евразийских рекомендациях

1. В связи с существенным ростом устойчивости в Евро-Азиатском регионе *S. pneumoniae* к макролидным антибиотикам (>20%) и необходимостью сохранения этого класса препаратов в медицине эксперты рекомендуют позиционировать макролиды для лечения респираторных инфекций как средства 2-й и даже 3-й линии терапии.

Эксперты исключили 15-членный макролид азитромицин из рекомендованных для лечения инфекций дыхательных путей в связи с его экологической небезопасностью.

Данная позиция согласуется с позицией ВОЗ, рекомендующей использовать азитромицин исключительно при урогенитальных инфекциях и трахоме.
[WHO Model List of Essential Medicines, March 2017]
<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

Различия в группе макролидных антибиотиков

Динамика устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам

Публикация	14-ти и 15-ти членные макролиды	16-ти членные макролиды
	Кларитромицин, Азитромицин	Клиндамицин Джозамицин
Регионы РФ, 2006 - 2009 [1]	6.4	4.3
Москва, 2004 – 2007 [2]	11.4	8.9
Москва, 2009-2013 [3]	26.0	20.0
Санкт-Петербург, 2010-2013 [4]	32.8	14.8
Регионы РФ [5]	15.5	9.0
http://map.antibiotic.ru	26,2-32,4	16,9

1. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ 2010, 12:1-13
2. Савинова Т.А. и соавт. Антибиотики и химиотерапия 2010, 55:12-20.
3. Mayanskiy N. et al. Int J Infect Dis 2014, 20:59-62.
4. Калинаторская О.С. и соавт. Антибиотики и химиотерапия 2015, 1-2:10-18
5. Козлов Р.С. И соавт. КМАХ 2015, 17, 3:217-226

Устойчивость пневмококков к
джозамицину всегда ниже, чем к
кларитромицину и азитромицину

Механизмы и фенотипы устойчивости пневмококков к макролидам

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

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

Респираторный макролид – джозамицин
- с позиции устойчивости/эффективности
- с позиции безопасности

Сохранить макролиды в арсенале эффективных антибиотиков

Правильное позиционирование

- Азитромицин уrogenитальный хламидиоз, гонорея
- Кларитромицин эрадикация *H. pylori*, тяжелая ВП
- Джозамицин респираторные инфекции (пневмония, БГСА-тонзиллит, синусит)

Евразийские рекомендации 2016 и рекомендации ВОЗ 2017 (EML WHO): выбор антибиотика при пневмонии и бронхите

Инфекции ДП	Ср-ва 1-й линии	Ср-ва 2-3-линии	Резерв (ограниченное показание)
Пневмония			
Евразийские 2017	Амоксициллин	Амоксициллин/КК Джозамицин Кларитромицин	Левифлоксацин Моксифлоксацин
ВОЗ 2017	Амоксициллин Феноксиметилпенициллин	Амоксициллин/КК Доксициклин	Кларитромицин Левифлоксацин
О.бронхит, обострение ХОБЛ			
Евразийские 2017	Амоксициллин Амоксициллин/КК Цефиксим	Амоксициллин/КК Доксициклин	Фторхинолоны
ВОЗ 2017	Амоксициллин Амоксициллин/КК	Доксициклин Цефалексин	

Евразийские рекомендации 2016 и рекомендации ВОЗ 2017
(EML WHO): выбор антибиотика при инфекциях ВДП

Инфекции ДП	Ср-ва 1-й линии	Ср-ва 2-3-й линии	Резерв (ограниченное показание)
Острый риносинусит			
Евразийские 2017	Амоксициллин Амоксициллин/КК	Амоксициллин/КК Цефиксим Джозамицин Кларитромицин	Левифлоксацин Моксифлоксацин
ВОЗ 2017	Амоксициллин Амоксициллин/КК		Левифлоксацин Моксифлоксацин
Острый А-стрептококковый тонзиллит			
Евразийские 2017	Амоксициллин Феноксиметилпенициллин	Бензатинпенициллин Цефиксим Цефуросим	Джозамицин Кларитромицин Клиндамицин
ВОЗ 2017	Амоксициллин Феноксиметилпенициллин	Цефалексин Кларитромицин	

**Механизм устойчивости пневмококка
к бета-лактамам**

- Модификация мишени в микробной клетке – 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

**Резюме по правильному выбору антибиотиков при
инфекциях ДП на основании
Евразийских рекомендаций и рекомендаций ВОЗ 2017 г.**

- **Амоксициллин**
 - Антибиотик 1-й линии при всех респираторных инфекциях (пневмония, бронхит, синусит, тонзиллит, ср. отит) легкого и ср.-тяжелого течения
- **Амоксициллин/клавуланат**
 - Антибиотик 1-й линии у пациентов с коморбидностью
- **Пероральные цефалоспорины (цефиксим)**
 - Антибиотик 1-й линии у пациентов с коморбидностью и 2-й линии при неэффективности стартовой терапии
- **Макролиды – джозамицин, кларитромицин; Доксициклин**
 - Антибиотики 2-3-й линии при аллергии к бета-лактамам и обоснованном предположении об атипичной этиологии
- **Азитромицин** – исключен из рекомендаций
 - Назначение азитромицина при инфекциях ДП должно рассматриваться как ошибочное при проведении клинической экспертизы лечения
- **Фторхинолоны** – не рекомендованы при неосложненных и нетяжелых инфекциях

**РЕЗЮМЕ рекомендаций по АБТ инфекций ДП
с позиций разумной достаточности**

Антибиотики 1-й линии терапии

Пациент без коморбидности

Коморбидность*

Амоксициллин

**Амоксициллин/клавуланат
Цефиксим**

Антибиотики 2-й или 3-й линии терапии (при неэффективности)

**+ макролид
(Джозамицин)**

**заменить на
респираторный фторхинолон**

* сахарный диабет, цирроз печени, ВИЧ, ХПН, тяжелая ХОБЛ, грипп

Рациональное применение антибиотиков при инфекциях дыхательных путей у детей

И.А. Дронов

к.м.н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М.Сеченова МЗ России
(Сеченовский Университет)



Острый тонзиллофарингит (ОТФ)

- Тонзиллит - воспаление небных миндалин
- Фарингит - воспаление слизистой оболочки глотки
- Острый тонзиллофарингит чаще имеет вирусную этиологию, реже – бактериальную (в основном – стрептококковую)
- Осложнения стрептококкового тонзиллофарингита:
 - ранние (гнойные) - паратонзиллярный абсцесс, отит, синусит, лимфаденит и др.
 - поздние (негнойные) – острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит и др.

Острый тонзиллофарингит. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016; cr.rosminzdraz.ru

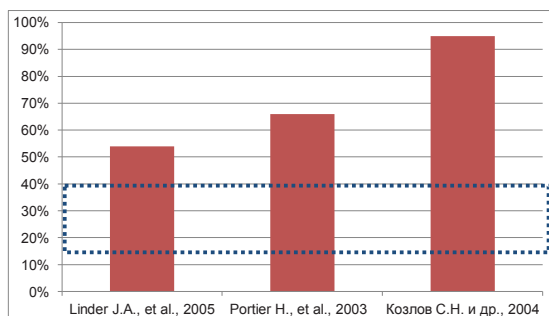
Этиология ОТФ у детей



Bisno A.L., N. Engl. J. Med., 2001

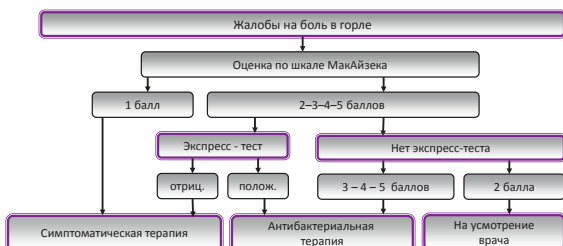
Dronov I.A., et al, ECCMID, 2014

Частота назначения антибиотиков при клинических проявлениях тонзиллофарингита



Показания для антибактериальной терапии при ОТФ

- положительный результат экспресс-теста на БГСА,
- выделение *S.pyogenes* при бактериологическом исследовании,
- клинические признаки стрептококковой инфекции в случае невозможности проведения микробиологической диагностики



Шпынев К.В., Кречиков В.А., КМАХ, 2007

Шкала Центора в модификации МакАйзека

Критерий	Оценка	Баллы	Частота выделения БГСА (%)
Температура тела >38 С	+ 1	0	2-3
Отсутствие кашля	+ 1	1	4-6
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	+ 1	2	10-12
Отечность миндалин и наличие в них экссудата	+ 1	3	27-28
Возраст: от 3 до 14 лет	+ 1	≥4	38-63

McIsaac W.J. et al., CMAJ, 1998

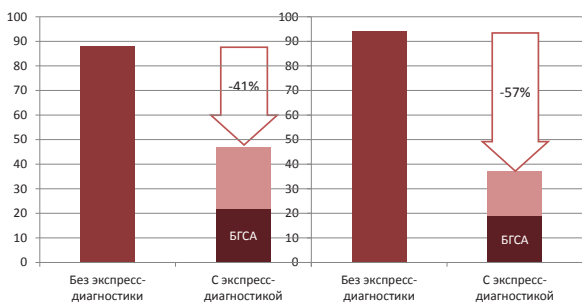
Результат экспресс-теста	Оценка по шкале МакАйзека		
	Медиана	Среднее значение	Разность
Положительный (n=23)	3	2,78±0,3	p=0,37
Отрицательный (n=96)	3	2,91±0,1	

Dronov I.A., et al, ECCMID, 2014

Экспресс-диагностики БГСА в российских документах

- СП 3.1.2.3149-13 «Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции» (утв. Врио Главного санитарного врача РФ от 18 декабря 2013 г. № 66): «культуральными методами подтверждаются отрицательные результаты экспресс-тестов».
- Клинические рекомендации «Острый тонзиллофарингит» (Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016, cr.rosminzdrav.ru): «Рекомендовано проведение экспресс-диагностики с помощью тестов II поколения (Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств II))»
- Приказ МЗ РФ «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (вступил в силу 01.07.2017): «Критерии качества специализированной медицинской помощи детям при остром тонзиллите ... 2. Выполнено бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам или экспресс-тест на бета-гемолитический стрептококк группы А»

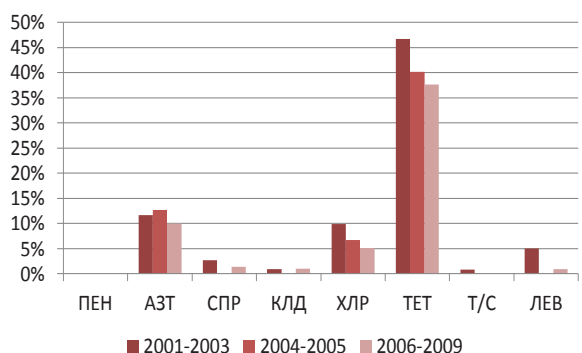
Эффект внедрения экспресс-диагностики БГСА: частота назначения антибиотиков



Portier H., et al, Bull. Acad. Natl. Med., 2003

Dronov I.A., et al, ECCMID, 2014

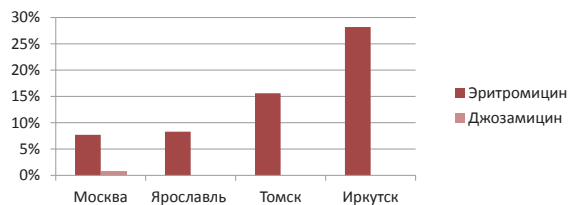
Резистентность *S.pyogenes* (БГСА) в России



Р.С. Козлов и др., Исследование «ПеГаСа»

Особенности устойчивости стрептококков к макролидам

Механизм	14-членные Эритромицин Рокситромицин Кларитромицин	15-членные Азитромицин	16-членные Джозамицин Мидекамицин Спирамицин
Активное выведение из микробной клетки (эфлюкс)	+	+	-
Модификация мишени действия	+	+	+



Сидоренко С.В. и др., Клин. форм. и тер., 2009

Выбор антибиотиков при остром стрептококковом тонзиллофарингите

1я линия	2я линия		3 линия	
Показания	Показания	Препараты	Показания	Препараты
Феноксиметил-пенициллин, амоксициллин	Аллергия на пенициллины	Цефалоспорины III поколения	Аллергия на цефалоспорины	Макролиды*
	Прием антибиотиков в предшествующие 3 месяца	Цефалоспорины II-III поколения, ингибиторозащищенные пенициллины	+ аллергия на цефалоспорины	16-членные макролиды, линкозамиды
	Рецидивирующий тонзиллофарингит	Бициллин, Цефалоспорины III поколения		
	Низкая приверженность к терапии			

* Предпочтительно 16-членные (джозамицин и др.)

Приказ МЗ РФ «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», 2016
Дронов И.А., Малахов А.Б., Вопросы практической педиатрии, 2017

Цели антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллофарингите

- Излечение пациента
- **Профилактика осложнений**
- Борьба с эпидемией

Рекомендуемая длительность курса терапии при ОТФ

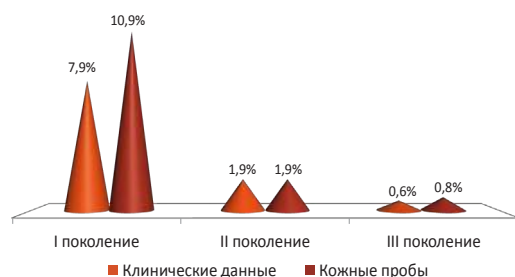
Препараты	Длительность курса
Пенициллины	10 дней
Бициллин	1 раз
Цефалоспорины	10 дней
Азитромицин	3-5 дней*
Другие макролиды	10 дней
Линкозамиды	10 дней

* Курсовая доза в 2 раза выше, чем при других инфекциях – 60 мг/кг (12-20 мг/кг в сутки)

Острый тонзиллофарингит. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016; cr.rosminzdrav.ru

Частота перекрестной аллергии на пенициллины и цефалоспорины

Метаанализ 16 исследований, включавших более 3 тысяч пациентов с аллергией на пенициллины



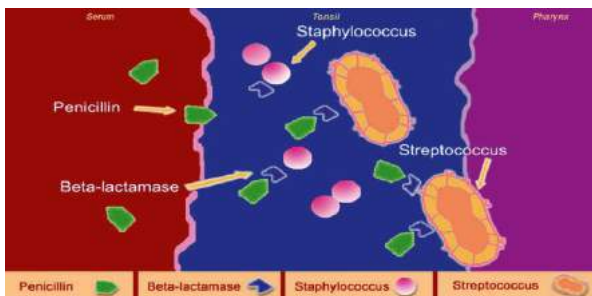
M. Pichichero, Pediatrics, 2005

Причины неэффективности пенициллина при стрептококковом тонзиллофарингите

- Продукция β -лактамаз ко-патогенными бактериями полости рта (стафилококки, анаэробы)
- Подавление нормальной микрофлоры ротоглотки (α -гемолитический стрептококк)
- Формирование в лакунах миндалин бактериальных биопленок
- Низкая приверженность пациентов к 10-дневному курсу лечения

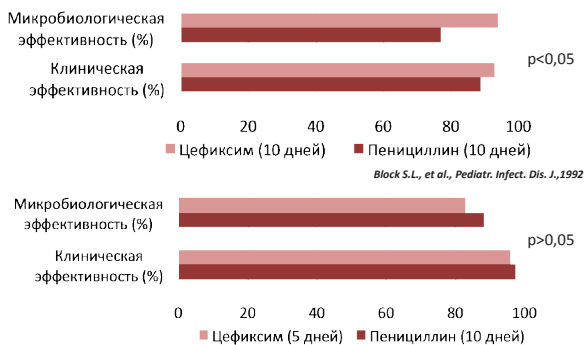
Дронов И.А., Малахов А.Б., Эффективная фармакотерапия, 2014

Действие ко-патогенной флоры при тонзиллофарингите



M. Pichichero, Ann. Emerg. Med., 1995

Эффективность цефиксима при тонзиллофарингите у детей



Острый средний отит (ОСО)

- Средний отит – воспаление среднего уха
- Обычно – осложнение ОРВИ
- Болеют преимущественно дети раннего возраста, особенно 3-5 месяцев
- Типичная клиническая картина отмечается менее чем у 70% детей
- До 70% случаев проходят самостоятельно (без антибактериальной терапии)
- Возможно развитие осложнений: перфорация барабанной перепонки, хронический отит, мастоидит, менингит и др.

Острый средний отит. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016; cr.rosminzdrav.ru

Основания для диагноза «острый средний отит»

- Клинические данные
- Отоскопия (пневматическая)



Частота ОСО у детей до 3х лет

В странах, где педиатры используют отоскопию	В России
95% - один эпизод, 46% - 3 и более эпизодов	30% - один эпизод, 6% - 2 и более эпизода

После внедрения пневматической отоскопии встречаемость острого среднего отита увеличилась в 2 раза!

Г.Д. Тарасова, www.antibiotic.ru, 1999

Этиология ОСО у детей

- *Streptococcus pneumoniae* – 29-40%
- *Haemophilus influenzae* – около 20%
- *Moraxella catarrhalis* - 3-10%
- *Streptococcus pyogenes* - 2-10%
- *Staphylococcus aureus* - 1-5%
- Отрицательный результат бактериологического исследования - около 20% (до 10% - вирусы).

Этиопатогенетическая терапия острых средних/под ред. С.В. Рязанцева, 2014
J.D. Donaldson. <http://emedicine.medscape.com>, 2017

Показания для антибактериальной терапии при ОСО

- возраст до 6 месяцев,
- тяжелое течение,
- оторрея,
- двухсторонний отит,
- отсутствие положительной динамики через 48 часов от начала симптоматической терапии,
- иммунодефицит или прием иммуносупрессивных препаратов

Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации, 2017

Течение ОСО у детей в зависимости от стартовой тактики

Результат	Антибиотик	Наблюдение	Разница
Улучшение через 24 часа	60%	59%	-
Улучшение через 2-3 дня	91%	87%	-
Улучшение через 4-7 дней	79%	71%	-
Выздоровление через 7-14 дней	82%	72%	-
Боль (дни)	2,8	3,3	-
Лихорадка (дни)	2,0	3,0	p=0,004
Анальгетики (доз в сутки)	2,3	4,1	p=0,004
Сохранение экссудации	21%	28%	-

American Academy of Pediatrics, Pediatrics, 2004

Острый риносинусит

- Острый риносинусит – воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, обычно вирусной этиологии
- Бактериальный острый риносинусит – обычно осложнение ОРВИ (частота развития – около 5%)
- Болеют дети всех возрастов
- При бактериальном риносинусите может развиваться ряд редких, но опасных осложнений:
 - орбитальные осложнения – периорбитальный и орбитальный целлюлит, поднадкостничный и интраорбитальный абсцесс.
 - внутричерепные осложнения - эпидуральной абсцесс, субдуральный абсцесс, абсцесс мозга, менингит, энцефалит, тромбоз венозных синусов твердой мозговой оболочки,
 - костные осложнения – остеомиелит лицевого черепа.

W.J. Fokkens, et al., Rhinology, 2012
С.В. Рязанцев, Мед. Совет, 2014

Этиологическая структура острого бактериального риносинусита

- *Streptococcus pneumoniae* - 19-47%,
- *Haemophilus influenzae* 26-47%,
- ассоциация этих возбудителей - 7%,
- *Streptococcus pyogenes* - 5-9%,
- β-гемолитические стрептококки не группы А - 1,5-13%,
- не β-гемолитические стрептококки - 5%,
- *Staphylococcus aureus* - 2%,
- *Moraxella catarrhalis* - 1%,
- *Haemophilus parainfluenzae* - 1%,
- Анаэробные и атипичные бактерии...

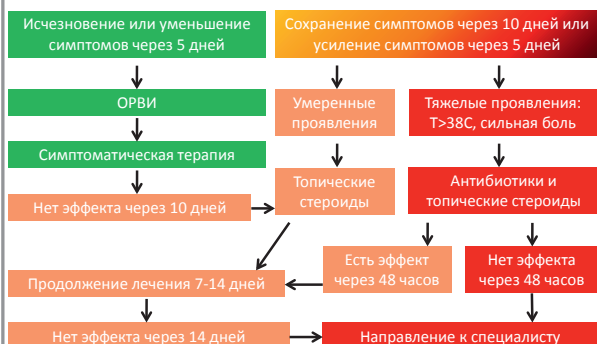
С.В. Рязанцев, Мед. Совет, 2014

Показания для антибактериальной терапии при остром риносинусите

- выраженные клинические признаки синусита, сохраняющиеся более 3 суток,
- гнойное содержимое, полученное при пункции пазухи,
- признаки бактериального синусита, выявленные методами лучевой диагностики,
- иммунодефицит или прием иммуносупрессивных лекарственных препаратов,
- сохранение или рецидив симптомов риносинусита до 10 дней от начала острого заболевания

Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации, 2016

Тактика терапии риносинусита (EPOS 2012)



W.J. Fokkens, et al., Rhinology, 2012

Пероральные препараты, активные *in vitro* против *S.pneumoniae* и *H.influenzae*

Антибиотик	<i>S.pneumoniae</i>		<i>H.influenzae</i>	
	чувствительность к пенициллину		продукция β-лактамаз	
	S	R	нет	да
Амоксициллин, ампициллин				
Амоксициллин/клавуланат				
Цефуроксим, цефаклор				
Цефиксим				
Эритромицин, рокситромицин				
Азитромицин, кларитромицин				
Джозамицин, спирамицин				
Клиндамицин, линкомицин				
Левифлоксацин				

■ Высокая активность ■ Умеренная или переменная активность ■ Активности нет

Пегас-IV, 2014; Сидоренко С.В., Эффективная фармакотерапия, 2016

Выбор антибиотиков при остром среднем отите и остром бактериальном риносинусите

1я линия	2я линия	
	Показания	Препараты
Амоксициллин в стандартной дозе (40-60 мг/кг/сут)	Аллергия на пенициллины	Макролиды
	Прием антибиотиков в предшествующие 3 месяца	Ингибиторозащищенные пенициллины
	Выявление или высокий риск PRSP	Амоксициллин в высокой дозе (60-90 мг/кг в сутки)
	Отсутствие эффекта от терапии амоксициллином в течение 72 часов	Ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины II-III
	Потребность в муколитической терапии (при риносинусите)	Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат

Дронов И.А., Малахов А.Б., Вопросы практической педиатрии, 2016

Тактические вопросы антибиотикотерапии при остром среднем отите и остром бактериальном риносинусите

- Длительность курса при остром среднем отите – 5-10 дней, при остром бактериальном риносинусите – 7-14 дней (для азитромицина - 3 дня)
- Резистентность пневмококка к 16-членным макролидам (джозамицин и др.) ниже, чем к 14- и 15-членным
- Риск заболевания, вызванного пенициллин-резистентным пневмококком (PRSP) - регионы с высокой частотой резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину, дети из учреждений с круглосуточным пребыванием
- Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат используется при риносинусите с помощью ингалятора с пульсирующей подачей аэрозоля
- При тяжелом и осложненном риносинусите антибиотики применяются парентерально или в виде ступенчатой терапии

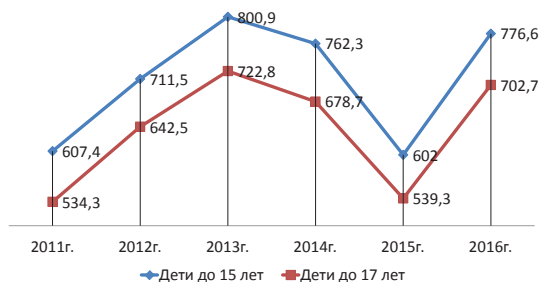
Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации, 2016

Внебольничная пневмония (ВП)

- Пневмония** - острое инфекционное заболевание, различное по этиологии (преимущественно бактериальное), патогенезу и морфологии, характеризующееся очаговыми поражениями легких с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется инфильтративными изменениями на рентгенограмме и выраженной в различной степени интоксикацией.
- ВП** (домашняя, амбулаторная) – это пневмония, развившаяся вне больницы или в первые 72 часа госпитализации.

Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации Педиатрического респираторного общества, 2015

Заболеваемости ВП у детей и подростков в РФ (на 100 тыс. населения)



<http://www.rosпотребнадзор.ru>

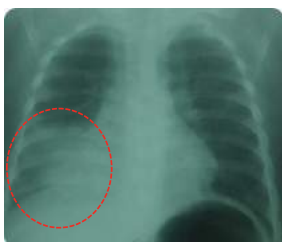
Основные бактериальные ВП у детей

Бактерии	Возраст			
	до 1 мес	1-3 мес	4 мес-4г	5-18 лет
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+++	++++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	±
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	++	+	+
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+	-	-
<i>Escherichia coli</i>	++	+	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	+	++	++++
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	+	+	++
<i>Legionella pneumophila</i>	+	+	+	+
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+	++	-	-
<i>Bordetella pertussis</i>	±	++	+	+

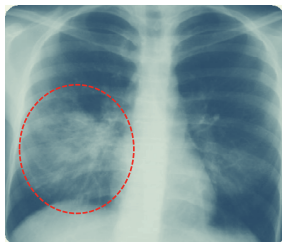
++++ очень часто, +++ часто, ++ относительно нечасто, + редко, ± очень редко, - нет

ERS, 2014

Рентгенодиагностика пневмонии



Пневмококковая пневмония



Микоплазменная пневмония

Общие рекомендации по ведению пациентов

- В подавляющем большинстве случаев (около 80%) дети с ВП могут эффективно лечиться в амбулаторных условиях
- Показаниями для госпитализации являются:
 - возраст до 6 месяцев жизни;
 - тяжелая пневмония;
 - наличие тяжелых фоновых заболеваний - врожденный порок сердца, хронические заболевания легких, сопровождающиеся инфекцией, иммунодефицит, сахарный диабет;
 - проведение иммуносупрессивной терапии;
 - отсутствие условия для лечения на дому или гарантии выполнения рекомендаций;
 - отсутствие ответа на стартовую АБТ в течение 48 часов
- При неосложненной ВП целесообразна ранняя выписка из стационара - сразу после достижения клинического эффекта (на 3-4 день госпитализации), что снижает риск нозокомиальных инфекций.

Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации
Педиатрического респираторного общества, 2015

Ключевые положения антибактериальной терапии при ВП у детей

- АБТ оказывает решающее влияние на прогноз пневмонии, поэтому при достоверном диагнозе или у больного в тяжелом состоянии с вероятным диагнозом ее следует начать незамедлительно
- У всех детей в амбулаторных условиях и у госпитализированных детей со среднетяжелой ВП целесообразно использование пероральной АБТ
- При тяжелой внебольничной пневмонии АБП назначается парентерально или в виде ступенчатой терапии
- У детей старше 3 мес основным антибиотиком для лечения ВП является амоксициллин, который имеет высокую стабильную активность в отношении пневмококка – наиболее частого и опасного возбудителя
- Продолжительность АБТ должна составлять не менее 5 дней и обычно может быть завершена через 3-4 дня от стойкой нормализации температуры. При ВП, вызванной типичными бактериями, длительность АБТ обычно составляет 7-10 дней, атипичными бактериями – 10-14 дней

Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации
Педиатрического респираторного общества, 2015

Антибактериальная терапия при пневмококковой ВП

Терапия выбора	Показания к назначению альтернативной терапии	Альтернативная терапия
Амоксициллин в стандартной дозе – 45-60 мг/кг в сутки перорально Ампициллин парентерально	Риск резистентности к <i>S. pneumoniae</i> к пенициллинам или выделение PRSP	Амоксициллин в высокой дозе – 60-90 мг/кг в сутки перорально
	Микст-инфекция или подозрение на нее у пациента, получавшего β-лактамы антибиотиков в последние 3 мес	ИЗАП в стандартной дозе – 45-60 мг/кг в сутки (по амоксициллину), ЦС-2 перорально
	Риск резистентности к пенициллинам или выделение PRSP; микст-инфекция у пациента, получавшего β-лактамы в последние 3 мес	ИЗАП в высокой дозе – 60-90 мг/кг в сутки (по амоксициллину) перорально
	Аллергия на β-лактамы	Макролиды, линкозамиды парентерально и перорально
	Тяжелое течение, развитие осложнений	ЦС-2, ЦС-3 (цефотаксим, цефтриаксон), респираторные ФХ парентерально

Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации
Педиатрического респираторного общества, 2015

Алгоритм выбора эмпирической терапии при среднетяжелой пневмонии

Признаки ВП, вызванной атипичными бактериями				
Нет				
Аллергия на β-лактамы				
Нет				
Недавний прием антибиотиков				Да
Нет Да				
Высокий риск PRSP				Да
Нет Да Нет Да				
Амоксициллин		Амоксициллин/клавуланат		Макролид
45-60 мг/кг 60-90 мг/кг		45-60 мг/кг* 60-90 мг/кг*		

*расчет дозы по амоксициллину

Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации
Педиатрического респираторного общества, 2015

Алгоритм выбора эмпирической терапии при тяжелой пневмонии

Признаки ВП, вызванной атипичными бактериями				
Нет				
Аллергия на β-лактамы				Да
Нет				
Недавний прием антибиотиков				Да
Нет Да				
Ампициллин ± макролид	Амоксициллин/клавуланат или ЦС 2-3 ± макролид	Линкозамид*	Макролид*	Респираторный фторхинолон*

*все препараты назначаются парентерально или в виде ступенчатой терапии

Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации
Педиатрического респираторного общества, 2015

Амоксициллин: преимущество диспергируемой таблетки перед другими формами

- Форма с наибольшей биодоступностью - 93% против 70% для амоксициллина в капсулах
- Стабильное всасывание независимо от приема пищи
- Минимальная частота нежелательных реакций со стороны ЖКТ в связи с низкой остаточной концентрацией амоксициллина в кишечнике
- Выпускается в разнообразных дозировках - возможность применения у детей разного возраста
- Удобная для хранения, транспортировки и использования форма выпуска - растворимая таблетка
- Диспергируемая таблетка амоксициллина рекомендуется ЮНИСЕФ и ВОЗ в качестве лучшей лекарственной формы препарата для лечения пневмонии у детей

Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации
Педиатрического респираторного общества, 2015

Антибактериальная терапия пневмонии под контролем уровня прокальцитонина

< 0,25 нг/мл	≥ 0,25 нг/мл
Рекомендуется не назначать/завершить АБТ	Рекомендуется назначить/продолжить АБТ
Если АБТ не назначена или отменена – нужно определить уровень ПКТ через 6-24 часов. Необходимо рассмотреть вопрос о назначении/продолжении АБТ в следующих случаях: - респираторная или гемодинамическая нестабильность, - тяжелые сопутствующие заболевания, - госпитализация в ОРИТ.	Важно учитывать динамику уровня ПКТ. Рекомендуется повторять анализ каждые 48 часов. Если пиковое значение было очень высоким – рекомендуется завершить АБТ при понижении уровня ПКТ на 80-90% от пикового значения. Если уровень ПКТ не снижается – целесообразно пересмотреть терапию.

Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации
Педиатрического респираторного общества, 2015

Особенности клинической фармакологии амоксициллина

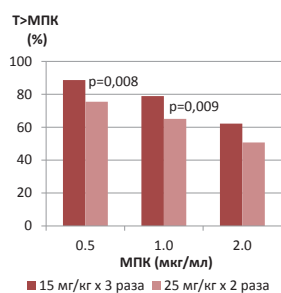
T>МПК - предиктор эффективности β-лактамов



T>МПК более 40% времени между приемами препарата - надежный эффект, более 50% - максимальный эффект

W.A.Craig, Diagn. Microbiol. Infect. Dis.1996

T>МПК для пневмококка при использовании амоксициллина



Fonseca W., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2007

Изменение активности амоксициллина при добавлении клавуланата



Козлов Р.С., Дехнич А.В. Справочник по антимикробной терапии, 2010

Эффективность амоксициллина/клавуланата в форме диспергируемой таблетки выше, чем в форме таблетки, покрытой оболочкой.

Карпов О.И., Клин. фармакол. терапия, 2007

Проблемы с использованием антибиотиков в форме суспензии: результаты опроса родителей

- 53% родителей в течение года применяли для лечения ребенка антибиотик в жидкой лекарственной форме – суспензия, сироп или гранулы для приготовления суспензии
- 62% родителей испытывали трудности в процессе приготовления и опасения в правильности приготовления суспензии - необходимость отмерять определённый объем воды, разбавлять водой определенной температуры, тщательно встряхивать флакон и др.
- 32% родителей не хранят готовую суспензию в холодильнике
- 32% родителей используют термическое воздействие для подогрева суспензии

Результаты исследования свидетельствуют о преимуществе антибиотиков в форме диспергируемых таблеток – их применение у детей позволяет избежать ошибок хранения и дозирования, которые возможны при использовании суспензии

**Актуальные проблемы
диагностики и рационального
применения антибиотиков
в оториноларингологии.
Новые клинические рекомендации**

А.В. Гуров

д.м.н., профессор

А.И. Крюков

д.м.н., профессор, зав. каф. оториноларингологии
л/ф РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Л.И. Кафарская

д.м.н., профессор, зав. каф. фундаментальной и клинической
микробиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова



ГНОЙНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ

составляют от 68 до 89 % в структуре общей патологии ЛОР-органов (Пальчун В.Т., соавт. 1998, Крюков А.И., соавт. 2003, Finegold M., соавт 2005 и др.)

Микрофлора слизистых оболочек верхних дыхательных путей

- **Индигенная** (аутохтонная) – присутствующая постоянно, в строго определенном количественном соотношении
- **Транзиторная** (аллохтонная) – представленная условно-патогенными микроорганизмами, высеваемыми не постоянно и количественный состав которых строго не определен
- **Патогенная** – выделяющаяся из очага поражения в количестве, значительно превосходящем остальные микроорганизмы

Основная задача врача

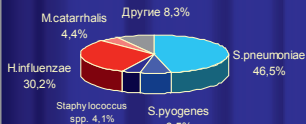
- Дифференциация представителей нормальной микрофлоры от патогенных микроорганизмов, инициировавших данный гнойный патологический процесс

Нормальные значения микрофлоры верхних дыхательных путей

Микроорганизмы	Количество КОЕ/мл
Стрептококки α-гемолитические	10^5 - 10^6
β-гемолитические	
γ-гемолитические	10^5 - 10^6
Neisseria spp.	10^2 - 10^4
Staphylococcus spp.	10^1 - 10^4
Haemophilus spp.	10^1 - 10^2
Corynebacterium spp.	10^1 - 10^3
Lactobacterium spp.	10^1 - 10^3
Bifidobacterium spp.	10^1 - 10^3
Грибы рода Candida	10^1 - 10^3

Качественно-количественный состав микрофлоры при острых гнойных заболеваниях ЛОР-органов

Стационарные больные

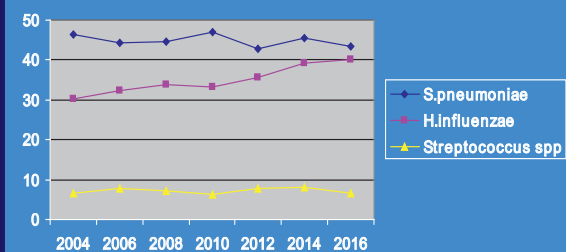


Амбулаторные больные



Пальчун В.Т., Гуров А.В., Вестник оториноларингологии, 2008, №4, с. 12-16

Динамика частоты встречаемости основных возбудителей острых гнойно-воспалительных инфекций ЛОР-органов.



Патоморфоз - изменения клинических проявлений гнойной патологии ЛОР-органов

Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Вестник оториноларингологии, 2016, спецвыпуск, №5, с. 15-18

Политика ВОЗ в отношении а/б терапии

Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 4th WHO Model List of Essential Medicines for Children)

- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) провела крупнейший за последние 40 лет пересмотр своих рекомендаций в области антибиотиков.
- Теперь эти препараты разделены на три группы
- ✓ в первой (Access) находятся препараты, рекомендуемые в приоритетном порядке для лечения соответствующих воспалительных и инфекционных заболеваний;
- ✓ во второй (Watch) — рекомендуемые для лечения с осторожностью для более узкого перечня инфекций
- ✓ в третьей (Reserve) — те, которые можно применять только в крайних случаях.

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/en/>

Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

Клинические рекомендации по выбору антибиотиков у взрослых пациентов для лечения наиболее актуальных инфекций в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности (соотношение польза/вред)

Москва – 2016 год



СИНУСИТ



Этиология острых риносинуситов

✖ Вирусы

✖ Бактерии

Streptococcus pneumoniae, H.influenzae, различные виды бета-гемолитических стрептококков, не относящихся к серогруппе A

11

Когда можно заподозрить, что у пациента острый бактериальный синусит (ОБС)?

При наличии как минимум 3 симптомов:^{1,2,3}

- Бесцветные выделения (больше с одной стороны) и гнойный секрет в полости носа
- Выраженная боль в области лица (больше с одной стороны)
- Лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$)
- Повышение СОЭ / С-реактивного белка, прокальцитонин
- «Две волны» (т.е. ухудшение после исходно более легкой фазы заболевания)

1. Fokkens W et al. EPOS 2012. Rhinology. 2012; Suppl 23:1-298. 2. Berg O, Carstoft C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinusitis syndrome. Acta Otolaryngol. 1988 Mar-Apr;109(3-4):343-8. 3. Lindbæk M, Hørdahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. Fam Med. 1998 Mar;26(3):155-8.

Острый синусит, критерии

- острый риносинусит – воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух и полости носа длительностью до 12 недель, сопровождающееся двумя или более симптомами, к которым относятся:
 - + затруднение носового дыхания (заложенность носа) или выделения из носа;
 - ± давление (боль) в области лица;
 - ± снижение или потеря обоняния,
- а также эндоскопические признаки: – слизисто-гнойное отделяемое преимущественно в среднем носовом ходе,
- – и (или) отек (слизистая обструкция) преимущественно в среднем носовом ходе,
- – и (или) изменения при проведении компьютерной томографии – изменения слизистой оболочки в пределах остиомеатального комплекса и (или) пазух,
- – полное исчезновение симптомов.

Степени тяжести течения ОРС

- **легкая** - отсутствие лихорадочной реакции. Умеренно выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), не влияющие или незначительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). отсутствие головных болей в проекции околоносовых пазух, отсутствие осложнений
- **среднетяжелая** - температура не выше 38,0 °C, выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). ощущение тяжести в проекции околоносовых пазух, возникающее при движении головы или наклоне головы. наличие осложнений со стороны среднего уха (острый средний отит). отсутствие внутричерепных или орбитальных осложнений
- **тяжелая** - температура выше 38,0 °C, выраженные или мучительные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). Периодическая или постоянная болезненность в проекции околоносовых пазух, усиливающаяся при движении или наклоне головы, перкуссии в проекции околоносовых пазух. наличие внутричерепных или орбитальных осложнений

ЕРОС 2012: уровень доказательности и рекомендаций по лечению острого риносинусита у взрослых¹

Терапия	Уровень доказательности	Уровень рекомендации	Значимость
Антибиотики (АБ)	1a	A	Да, при ОБРС
Топические стероиды (ИнГКС)	1a	A	Да, в основном при пост-вирусном ОРС
Добавление ИнГКС к АБ, добавление пероральных ГКС к АБ	1a	A	Да, при ОБРС
Промывание физраствором	1a	A	Да
Антигистамин.препарат (АГП) + деконгестант	1a	A	Да, при вирусном ОРС
Ипратропия бромид	1a	A	При вирусном ОРС
Пробиотики	1a	A	Для профилактики ОРС
Цинк, витамин С, эхинацея	1a	C	Нет
Фитопрепараты, аспирин/ НПВП, парацетамол	1b	A	Да, при вир.и пост-вир. ОРС
Добавление пероральных АГП у пациентов с аллергией	1b (1 исследование.)	B	Нет
Паровые ингаляции	1a (-) неэффективно	A(-) – не использовать!	Нет
Кромогликат	1b (-) неэффективно		Нет
Деконгестанты (моно), муколитики	Нет данных	D	Нет

Принципы антибактериальной терапии острого синусита

- эрадикация возбудителя (восстановление стерильности околоносовых пазух)
- предупреждение развития хронического синусита
- профилактика орбитальных и/или внутричерепных осложнений
- быстрое обратное развитие симптомов заболевания

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 несложное течение): Амоксициллин ¹ 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	Цефаксим вн. 0,4 г 1 р/с ¹ Цефадифор вн. 0,2 г 2 р/с ⁴	Доксиамицин ¹ вн. 1,0 г 2 р/с Кларитромицин ^{4,6} вн. 0,5 г 2 р/с Левифлоксацин вн. 0,75 г 1 р/с ² Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с ²	5–7 дн.

1. Альтернативные препараты – цефалоспорины, макролиды, β-лактамы.

1. Альтернативные препараты – аналгетики, интервенционная флюктомия.
2. При наличии симптомов и/или в латентном периоде и в периоду II между приступами уместно дать эмпирически дозу 2 сутки (1 – 2 раза в день).
3. Препараты выбора при неэффективности терапии ампициллином или ампициллином/клавулатомом.
4. Высокая активность в отношении *Strep. viridans*, препараты выбора при неэффективности терапии Флуидом и/или Флуидом/клавулатомом.
5. Препараты выбора при неэффективности терапии Флуидом/клавулатомом и/или Флуидом/клавулатомом/кларитромином.
6. Препараты выбора при неэффективности терапии Флуидом/клавулатомом/кларитромином – цефалоспорины 3-го поколения, включая амбулаторное лечение, амбулаторное стационарное лечение.
7. При неэффективности амбулаторной, амбулаторно-стационарной терапии за 36-е сутки госпитализации в связи с высокой резистентностью к другим группам – системные противогрибковые препараты.
8. Требуется строгое соблюдение 12-часового интервала между приемами.
9. Препараты выбора при запущенном, рецидивирующем генерализованном судорожном, при наличии амбулаторной, стационарной, амбулаторно-стационарной терапии.

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	Цефксим 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.

2. Препарат выбора при наличии гемисинусита, пансинусита, а также при наличии изменений цитоморфологии полости носа и невозможности их хирургической коррекции.

1. Клиническое руководство, 2016 г. 2. Стратегия и тактика рационального применения антибактериальных средств в амбулаторной практике, С. В. Рогова



Микробиология острого среднего отита

Основными возбудителями ОСО, ЗОСО и РОСО являются *пневмококк* (*Streptococcus pneumoniae*) и *гемофильная палочка* (*Haemophilus influenzae*), они составляют суммарно примерно 60% бактериальных возбудителей заболевания.

Реже высеваются
Moraxella catarrhalis (3–10%),
Streptococcus pyogenes (2–10%),
Staphylococcus aureus (1–5%).

Показания к А/Б терапии при ОСО

- Тяжелое течение ОСО, сопровождающееся выраженным болевым синдромом, повышением t тела $> 38^{\circ}\text{C}$ и сохранение симптомов > 24 часов.
- обязательно назначение а/б препаратов во всех случаях осо у детей младше 2 л
- ЗОСО и РОСО
- увеличение показателей «тройки» маркеров воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин и лейкоциты)

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> , <i>β-hem streptococci</i> (не A), <i>M. catarrhalis</i>	Назначения врача общей практики (легкое и неосложненное течение): Амоксициллин² 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	Цефаксим 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. Антибактериальные препараты – ампициллин, амоксициллин, β-лактамиды.
2. При наличии симптомов в течение 3-х суток от начала приема и при отсутствии улучшения состояния в течение 7-10 дней.
3. При наличии симптомов при неэффективности терапии амоксициллином или амоксициллин/клавуланатом, при наличии, в том числе, симптомов отита.
4. При наличии симптомов в течение 3-х суток от начала приема, при отсутствии улучшения состояния в течение 7-10 дней.
5. При наличии симптомов в течение 3-х суток от начала приема, при отсутствии улучшения состояния в течение 7-10 дней.

- **АНГИНА (острый тонзиллофарингит)**
- острое общее инфекционное заболевание с преимущественным поражением небных миндалин
 - Терминология???
- (предлагается отказаться от термина ангина, т.к. фарингоскопическая картина не коррелирует с этиологией)

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРОГО ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА

	Частота, %	
	Дети	Взрослые
Бактерии	30-40	5-10
Стрептококки группы А	28-40	5-10
Стрептококки групп С, G	0-3	0-18
<i>N. gonorrhoeae</i>	0-0,01	0-0,01
<i>A. haemolyticum</i>	0-0,05	0-10
<i>M. pneumoniae</i>	0-3	0-10
<i>C. pneumoniae</i>	0-3	0-9
Вирусы	15-40	30-60
Идиопатический	20-55	30-65

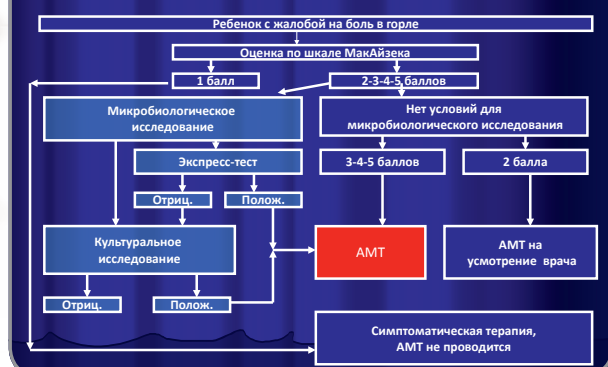
Pichichero M.E., с дополн. Annals of Emerg Med 1995; 25: 390-402

Шкала МакАйзека клиническая шкала оценки тонзиллита*

Критерий	Оценка
Температура тела >38°C ¹	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст, лет	
3-14	1
15-44	0
45 и более лет	-1

*К.В.Шильников, В.А.Кречинков «Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита» КМАХ, 2007, Том 9 №1

Алгоритм диагностики ангины



Экспресс-анализаторы



ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ АБ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА

ОТФ, вызванный *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитическим стрептококком группы А) – **абсолютное показание** к проведению СИСТЕМНОЙ АБТ.

Цели терапии:

- Предупреждение ранних (гнойных) осложнений: синусит, отит, паратонзиллярный абсцесс
- Предупреждение поздних (негнойных) осложнений: острый гломерулонефрит, ревматическая лихорадка
- ↓ продолжительности и выраженности симптомов ОТФ

Острый тонзиллит

Основные бактериальные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии ¹	Длительность терапии
<i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Феноксиметилпенициллин вн. 0,5 г 3 р/с	Бензатин пенициллин в/м 2,4 млн. ЕД однократно ² Цефуроксим аксетил вн. 0,5 г 2 р/с ³ Цеффиксим вн. 0,4 г 1 р/с ³ Цефтибутен вн. 0,4 г 1 р/с ³ Цефалторен вн. 0,2 г 2 р/с ⁴	Джозамицин ⁵ вн. 1,0 г 2 р/с Кларитромицин ⁵ вн. 0,5 г 2 р/с Клиндамицин ⁵ вн. 0,3 г 3 р/с	10 дн.

- Альтернативные препараты – анафилаксия, непереносимость β-лактамов.
- Тяжелое течение стрептококкового тонзиллита.
- Состояния, при которых нельзя исключить Эпштейн-Барр вирусную инфекцию (моноцитарную ангину).
- Тяжелое течение тонзиллита, невозможность исключения Эпштейн-Барр вирусной инфекции (моноцитарная ангина).
- При назначении макролидных антибиотиков, предпочтительный выбор за 16-ти членными представителями в связи с высокой резистентностью к пневмококкам у 14- и 15-членных макролидов.

Рецидивирующий А-стрептококковый тонзиллит				
Основные бактериальные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии	Длительность терапии
<i>S. pyogenes</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> + анаэробы	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1 г 2 р/с	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с Цефтибутен вн. 0,4 г 1 р/с Цефдиторен вн. 0,2 г 2 р/с Клиндамицин вн. 0,15 г 4 р/с	Бензатин пенициллин в/м 2,4 млн. ЕД однократно после консультации специалиста	10–14 дн.

Что послужило основанием для рекомендаций?

Макролиды: концепция развития резистентности

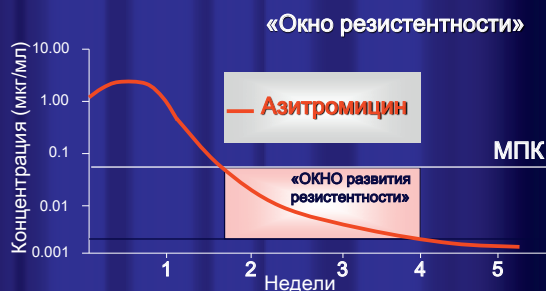


- Макролиды, обладающие длительным периодом полувыведения (в первую очередь азитромицин), создают продолжительные «селективные окна» и повышают вероятность развития резистентности*
- Длительные субингибирующие (ниже МПК) концентрации способствуют появлению новых мутаций у возбудителей**

* Baquero F. Evolving resistance patterns of *S. pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption? J Chemother 1999; 11: 35–43.
** Pankuch et al. In vitro selection of resistance to four beta-lactams and azithromycin in *S. pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2914–8.

Макролиды: резистентность

T_{1/2} азитромицина – 55 ч!!



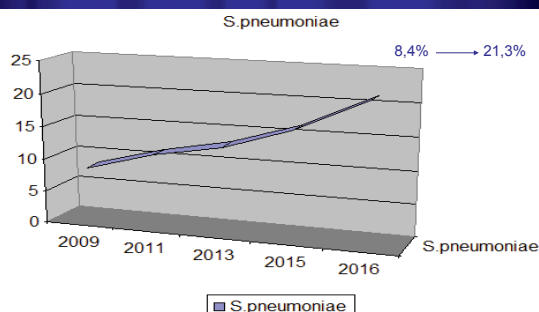
M. Bergman, S. Huikko, P. Huovinen, P. Paakkari, H. Seppä la. Macrolide and Azithromycin Use Are Linked to Increased Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrobial agents and chemotherapy, Nov. 2006, vol. 50, No 11, p.p. 3646–3650.
Guggenbuecher J.P. Antibiotika nach ihrer Resistenzinduktion klassifizieren. Fortschritte der Medizin, 1998, vol. 116, No 12, p.p. 22 – 23

Развитие резистентности возбудителей к макролидам в процессе лечения, %

Препарат	После 1 недели	После 4 недель	После 6 недель
Азитромицин	68	87	85
Кларитромицин	60	33	17
Джозамицин	58	25	17
Рокситромицин	92	42	25
Эритромицин	42	Нет данных	17

Kastner U., Guggenbichler J.P. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. Infection. 2001, № 5

резистентность *S.pneumoniae* к азитромицину в г. Москва (2009-16 гг.)



Крюков А.И., Гуров А.В., Изотова Г.Н. Динамическое исследование антибиотикорезистентности этиологически значимых микроорганизмов в ЛОР-практике в г. Москва

Рост резистентности пневмококка к 14 и 15-ти членным макролидам в последние годы

Уровень нечувствительности пневмококка в РФ

Публикация	14-ти и 15-ти членные	16-ти членные
Регионы РФ, 2006-2009	6,4%	4,3%
Москва, 2004-2007	11,4%	8,9%
Санкт-Петербург, 2010-2013	31,2%	14,8%

1. Козлов Р.С., Селз О.В., Усачева О.И., Мещанин Н.В. Клин. микробиол. антибиотикотер. 2010; 12 (4): 229-241.
2. Сидоренко С.В., Гудина С.А., Филимонова О.Ю., Столорова Л.Г. Клиническая фармакология и терапия 2008, 17: 1-5.
3. Калининская О.С., Волова М.О., Беляков С.С., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотики и химиотерапия 2015, №1-2.

Infect Dis Ther
DOI 10.1007/s40121-016-0112-3



ORIGINAL RESEARCH

In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study

Douglas J. Biedenbach · Robert E. Badal · Ming-Yi Huang · Mary Motyl · Puneet K. Singhal · Roman S. Kozlov · Arthur Dessi Roman · Stephen Marcella

Received: April 12, 2016

© The Author(s) 2016. This article is published with open access at Springerlink.com

ABSTRACT

Introduction: Bacterial infections that cause community-acquired urinary tract infections (CA-UTI) and upper respiratory tract infections (CA-URTI) are most frequently treated

2013 from Argentina, Mexico, Venezuela, Russia, and the Philippines. Minimal inhibitory concentrations (MICs) were determined using broth microdilution and susceptibility defined by Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) and European

Organism	Country (n)/drug	CLSI/EUCAST			MIC ₅₀	MIC ₉₀
		% S	% I	% R		
<i>S. pneumoniae</i>	Azithromycin	71.4/0.0	0.0/71.4	28.6/28.6	≤0.5	>4
	Clarithromycin	71.4/71.4	0.0/0.0	28.6/28.6	≤0.25	>2
	Ciprofloxacin	NA/0.0	NA/100	NA/0.0	1	>1
	Levofloxacin	85.7/85.7	0.0/0.0	14.3/14.3	2	>16
	Moxifloxacin	85.7/85.7	0.0/0.0	14.3/14.3	0.12	>8
	Doxycycline	50.0/50.0	0.0/0.0	50/50.0	0.12	>2
	Trimethoprim/sulfamethoxazole	42.9/57.1	14.3/0.0	42.9/42.9	1	>2
	Amoxicillin	83.8/NA	8.1/NA	8.1/NA	≤0.12	4
	Amoxicillin/clavulanic acid	83.8/NA	6.1/NA	10.1/NA	≤0.12	>4
	Cefibuten	NA/NA	NA/NA	NA/NA	>4	>4
	Cefixime	NA/NA	NA/NA	NA/NA	0.5	>8
	Cefpodoxime	69.6/67.6	0.7/2.0	29.7/30.4	0.06	>4
	Cefuroxime	67.6/65.6	1.3/2.0	31.1/32.4	0.12	>4
	Cefaclor	61.5/0.0	3.4/50.7	35.1/49.3	0.5	>8
	Azithromycin	56.1/0.0	0.7/56.1	43.2/43.9	≤0.5	>4
	Clarithromycin	56.8/56.8	0.0/0.0	43.2/43.2	≤0.25	>2

ISDA 2012:

Возможно ли назначение макролидов в качестве препаратов 2-й линии при ОРС у детей и взрослых?

Макролиды (кларитромицин и азитромицин) не рекомендованы для эмпирической терапии ОРС в виду высокой резистентности *S. pneumoniae* (30%)

ОРС – острый риносинусит

ISDA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. A. W. Chow 2012

AAFP (Американская ассоциация семейных врачей), рекомендации по а/б терапии риносинуситов 2016

- «Макролиды, включая азитромицин, больше не рекомендуются в качестве препаратов эмпирической терапии ОБРС из-за высокой резистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae*»

Current Concepts in Adult Acute Rhinosinusitis

© 2016 AAFP, AAFP and British Medical Association. Published by the American Academy of Family Physicians, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without prior written permission from the American Academy of Family Physicians, Inc. For more information, contact the American Academy of Family Physicians, Inc., 530 North Dearborn Street, Chicago, IL 60610, USA. Tel: 312.462.1000. Fax: 312.462.1001. Email: aafp@afp.org. Web: www.aafp.org.

Respiratory rhinosinusitis is not recommended as first-line antibiotics because they conferred no benefit over beta-lactam antibiotics and are associated with a variety of adverse effects.^{10,11} According to a recent US Food and Drug Administration safety alert, fluoroquinolones should be reserved for patients who do not have other treatment options.¹² Macrolides, including azithromycin (Zithromax), clarithromycin (Biaxin), and second- or third-generation cephalosporins, are no longer recommended as initial therapy for acute bacterial rhinosinusitis because of high rates of resistance in *S. pneumoniae* and *H. influenzae*.¹³

American Family Physician July 15, 2016
Volume 94, Number 2

Американская ассоциация оториноларингологов, а/б терапия ОБРС, 2015

- «Макролиды не рекомендуются для стартовой терапии ОБРС из-за высокой распространенности *S. pneumoniae* (>40 %) и *Haemophilus influenzae* (27 %)...»

Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis

© 2015 American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without prior written permission from the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. For more information, contact the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 636 North Dearborn Street, Chicago, IL 60610, USA. Tel: 312.462.1000. Fax: 312.462.1001. Email: aao-hn.org. Web: www.aao-hn.org.

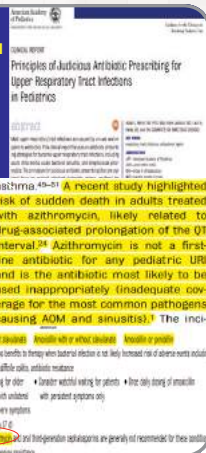
Macrolide antibiotics and trimethoprim-sulfamethoxazole are not recommended for initial therapy of ABRSS. The high prevalence of macrolide-resistant *S. pneumoniae* in the United States (>40%)²⁴ and the high rates of resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole among both *S. pneumoniae* (50%) and *Haemophilus influenzae* (27%) may result in treatment failures,²⁵ but this concern has not been substantiated by comparisons in RCTs.

Otolaryngology-Head and Neck Surgery 152(25)

Все макролиды одинаково безопасны и эффективны???

- Опубликованные исследования свидетельствуют о риске внезапной смерти в связи с увеличением интервала Q-T при приеме азитромицина.
- Рекомендации ААР (Американская академия педиатрии) по разумному применению антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей 2013:

«Азитромицин НЕ РЕКОМЕНДОВАН для лечения ОБРС, ОСО, так как не является безопасным препаратом, имеющим высокую активность в отношении ключевых возбудителей данного заболевания»



Цефиксим активен в отношении 100% штаммов гемофильной палочки

Распространенность резистентных *H. influenzae* в странах Европы (2004-2005 гг.)

100%

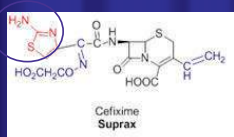
Table 1
In vitro activity of the antibiotics against BL-positive and BL-negative *H. influenzae* isolated in 2004/2005

Antibiotic	MIC range (mg/L)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	% S	% I	% R
Overall (n = 576)	0.125-8	0.5	8	82.6	6.4	10.0
amoxicillin	0.12-8	0.5	8	91.8	0.2	0.0
co-amoxiclav	0.25-32	2	8	95.5	2.9	1.0
ceftriaxone	0.12-16	0.5	8	98.1	1.0	0.0
cefepime	<0.015-0.5	0.03	0.06	100	0.0	0.0
cefazolin	0.12-64	8	16	86.2	12.8	1.0
azithromycin	<0.03-16	1	2	99.7	0.0	0.0
clarithromycin	<0.03-8	1	2	99.7	0.0	0.0
levofloxacin	<0.03-8	1	2	99.7	0.0	0.0
meropenem	<0.005-0.25	<0.005	<0.005	100	0.0	0.0
mosalixacin	<0.015-3.25	<0.015	0.03	100	0.0	0.0

Активность цефиксима (МПК₉₀) в 30 раз выше, чем у цефуросима!

Цефиксим

Цефиксим имеет структурное сходство с парентеральными цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим) = аминотиазолил –метоксимино-цефалоспорины

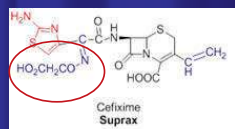
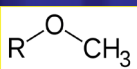


Боковая цепь аминотиазолила в позиции 7 кольца цефалоспоринов → повышенная антибактериальная активность по сравнению с цефалоспорины I, II поколения

Цефиксим

Цефиксим имеет структурное сходство с парентеральными цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим) = аминотиазолил –метоксимино-цефалоспорины

Метоксиминогруппа обеспечивает стабильность к гидролизу под действием бета-лактамаз



Исследование эффективности цефиксима (Супракс) у больных с острым гнойным синуситом

- 60 пациентов (38 мужч+22 женщ от 16 до 55л)
- 1 группу, (основную) составили 30 человек, принимавших цефиксим (Супракс) 400 мг. ежедневно 1 раз в сутки в течение 7 дней, помимо этого указанным пациентам проводились пункции верхнечелюстной пазухи или использование для дренирования пораженных пазух синус – катетера «Ямик», и/или производилась трепанопункция лобной пазухи, в общую схему терапии входили также деконгестанты и антигистаминные препараты.
- 2 группу, контрольную составили 30 человек, принимавших в качестве базисного антибактериального препарата – амоксициллин – в дозировке 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней, помимо этого также проводились ежедневные пункции верхнечелюстной пазухи или устанавливался синус – катетер «Ямик», и/или производилась трепанопункция лобной пазухи, в схему лечения также входили деконгестанты и антигистаминные препараты.
- Результаты проведенного лечения оценивали по клинической симптоматике протекания заболевания и по результатам повторных микробиологических анализов, которые проводили в динамике на фоне лечения.

- На основании анализа проведенной терапии было установлено, что **положительные результаты были получены у 96,4% и 67,3%, принимавших цефиксим и амоксициллин соответственно.** Однако клиническое излечение у больных, получавших в качестве базисного препарата цефиксим в сравнении с пациентами контрольной группы, наступало на несколько суток раньше.
- **В среднем необходимое количество пункций для санации пазух составило 2-3 при использовании Супракса и 4-6 при приеме амоксициллина.**
- При повторном микробиологическом исследовании содержимого пазух у больных обеих групп при положительном клиническом результате добиться эрадикации возбудителя удалось у 92% больных, пролеченных цефиксимом, и только у 84% получавших амоксициллин, притом, что все исследуемые микроорганизмы продемонстрировали практически идентичные результаты чувствительности к обоим исследуемым препаратам.

- На основании полученных данных наиболее эффективным препаратом явился препарат цефиксим, что было доказано на основании клинической картины и подтверждено результатами проводившегося в динамике микробиологического исследования.
- Пациентами отмечена оптимальная комплаентность препарата, возможность применения один раз в сутки и отсутствие выраженных побочных эффектов, в частности, со стороны желудочно-кишечного тракта.

Резистентность микобактерий к фторхинолонам достигает 42%

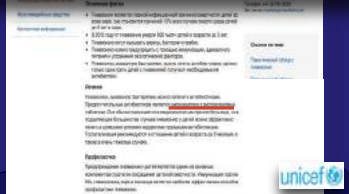


Диспергируемая таблетка - выбор при лечении (рекомендация ВОЗ/UNICEF)

2016 г.



Предпочтительным антибиотиком является амоксициллин в диспергируемых таблетках. Они обычно назначаются в медицинском центре или больнице, но



ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ВЫБОР: диспергируемые таблетки

Учитывая высокую вероятность возникновения диарей при назначении препаратов, содержащих клавулановую кислоту, предпочтение следует отдавать диспергируемым таблеткам амоксициллина/клавуланата (Флемоклав Солютаб).

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ

Кроме этого, Флемоклав Солютаб благодаря высокой биодоступности обладает повышенной эффективностью по сравнению с другими пероральными формами.

Кроме этого, Флемоклав Солютаб обладает высокой биодоступностью, что обеспечивает его эффективность по сравнению с другими пероральными формами. Благодаря высокой биодоступности, Флемоклав Солютаб обеспечивает высокую концентрацию препарата в крови, что способствует его эффективности. Кроме того, Флемоклав Солютаб обладает высокой биодоступностью, что обеспечивает его эффективность по сравнению с другими пероральными формами.

Общее в терапии инфекций верхних дыхательных путей

Заболевание	Этиология	1-я линия	2-я линия	3-я линия
Острый средний отит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , вирусы, реже – <i>S. pyogenes</i> <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин - неосп. течение Амоксициллин/ клавуланат осложненное	Цефиксим	Джозамицин
Острый риносинусит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин - неосп. течение Амоксициллин/ клавуланат осложненное	Цефиксим	Джозамицин
Обострение хронического синусита	Полимикробная: <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , Энтеробактерии и др. + Анаэробы	Амоксициллин/ клавуланат	Цефиксим	
Острый тонзиллит	Вирусы, <i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин	Цефиксим	Джозамицин
Рецидивирующий А-стреп. тонзиллит	<i>S. pyogenes</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> + анаэробы	Амоксициллин/ клавуланат	Цефиксим	-

Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторной практике

В.В. Архипов

д.м.н, профессор кафедры клинической фармакологии и
терапии, Российской медицинской академии непрерывного
профессионального образования (РМАНПО)



ВЫБОР ПРЕПАРАТА

Вы ПЕРЕНОСИТЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ?

- У 91,3% больных, сообщивших врачу об аллергии к пенициллину, нет проблем с переносимостью этого препарата.

1. Raja AS, Lindahl CJ, Bernstein JA, Codrington CD, Meadman JJ. The use of penicillin skin testing to assess the prevalence of penicillin allergy in an emergency department setting. *Ann Emerg Med*. 2009;54(1):72-7.

ХОБЛ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В РОССИИ



1. Chuchalin AG, et al. *Int J COPD* 2014;9:983-976.
2. Floridskaya K, Arkinov V, Mirvaliev M, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1993;207B:A1507.

ХОБЛ ДИАГНОЗ



Провоцирующий фактор:
курение ≥10 пачко-лет.



Симптомы:
• кашель
• мокрота
• одышка

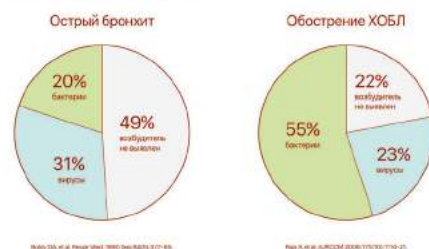


Спирография:
• ↓ ОФВ₁
• ОФВ₁/ФЖЕЛ <0.7

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from <http://www.goldcopd.org>

ХОБЛ

ПРИЧИНЫ ОБОСТРЕНИЙ



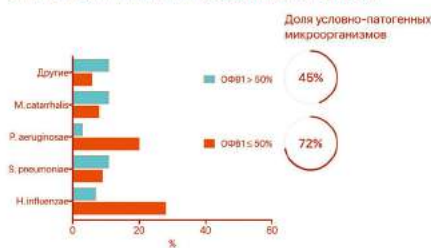
ХОБЛ



1. Dickson Lancet 2014

ХОБЛ

СТЕПЕНЬ ОГРАНИЧЕНИЯ ВОЗДУШНОГО ПОТОКА



1. Miraltes M et al. Chest 1999;116:40-46

ХОБЛ

ГНОЙНАЯ МОКРОТА - ПРЕДИКТОР БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

- Чувствительность 90%
- Специфичность 76%
- В 77% случаев гнойная мокрота у больного ХОБЛ свидетельствует о бактериальном характере обострения.
- Лишь у 11% больных ХОБЛ с гнойной мокротой обострение вызвано НЕ бактериями.



1. Soler N et al. Thorax. 2007;62(1):29-30.
2. Gorb D et al. Chest. 2007;131(6):1058-67.
3. Foto: Courtesy of R. Wilson. Host Defence Unit, Royal Brompton Hospital, London, UK.

ХОБЛ

РОЛЬ АНТИБИОТИКОВ В ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЙ

- Обострения любой тяжести → АБ ↓ выраженность симптомов на 20% и ↑ ОФВ1 на 10% vs плацебо¹
- Легкие обострения → эффект АБ = эффекту плацебо²
- Тяжелые обострения → АБ ↓ летальность на 80%, ↑ эффективность терапии в 4 раза vs плацебо²

1. Saini S et al. JAMA 1995;273:652-60.
2. Fuhan MA et al. Respir Res. 2007 Apr 4;8:30.

ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИБИОТИКОВ

- Гнойная мокрота.
- ОФВ: <50%.
- Тяжелые обострения (стационар).

ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ

ВЫБОР АНТИБИОТИКА (1)

Нозология, особенности пациентов	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Длительность терапии
Обострение хронического бронхита/ХОБЛ у пациентов < 65 лет без коморбидности, менее 4-х обострений в год, ОФВ ₁ > 50%	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин вл. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Цефаксим вл. 400 мг 1 р/с	Амоксициллин/ клавуланат вл. 1 г 2 р/с или 0,625 г 3 р/с	5-7 дней
Обострение хронического бронхита/ХОБЛ у пациентов > 65 лет с коморбидности и/или ≥ 4-х обострений в год и/или ОФВ ₁ < 50% и > 35%	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/ клавуланат вл. 0,5 г 1 р/с 1 г 2 р/с или 0,625 г 3 р/с Цефаксим вл. 400 мг 1 р/с	Левифлоксацин вл. 0,5 г 1 р/с Максифлоксацин вл. 0,4 г 1 р/с	5-7 дней

1. Стратегия и тактика рационального применения антибактериальных средств в амбулаторной практике: Европейские клинические рекомендации / под ред. С. В. Яселева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак, М. 2016 – 344 с.

H. influenzae АМОКСИЦИЛЛИН

ДАННЫЕ ПО РОССИИ,
критерии чувствительности
по EUCAST

	<i>H. influenzae</i>		
	S	I	R
Амоксициллин	94.4	0	5.6
КО-Амоксициллин	100	0	0
Цефаксим	100	0	0
Цефуроксим	100	0	0
Цефаклор	100	0	0
Азитромицин	0	100	0
Кларитромицин	2.8	97.2	0
Ципрофлоксацин	100	0	0
Левифлоксацин	100	0	0
Максифлоксацин	100	0	0
Доксициклин	100	0	0
КО-Тримоксазол	63.9	0	36.1

1. Bordinach DU et al Infect Dis Ther 2016;5:139-153.

H. influenzae ЦЕФИКСИМ

Препарат	<i>H. influenzae</i>		<i>M. catarrhalis</i>	
	МПК ₅₀ (мг/л)	Доля чувствит. МО (%)	МПК ₅₀ (мг/л)	Доля чувствит. МО (%)
Ко-Амоксициллин	4	98	0.5	100
Цефаклор	16	76.5	4	98.6
Цефуроксим	8	96.3	2	99.2
Цефаксим	0.06	100	0.03	100
Кларитромицин	16	80.4	16	86.5

Активность в условиях *in vitro* антибактериальных препаратов против возбудителя *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, полученных от пациентов с инфекцией дыхательных путей в Европе в 2004-2005 гг.¹

1. Tenvert A, et al Rev Exp Clin Immun 2006;19(1):39-44.
2. Jacobs MR, et al J Antimicrob Chemother 2003 Aug 52(2):229-46.

ЦЕФИКСИМ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

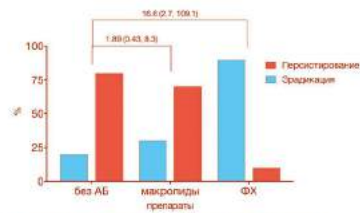
87% Эффективность на 30-й день после начала терапии

81% Нет рецидивов 30-180 сут.

Цей АН іс соавт. Лікацый гран 2011, № 86-80

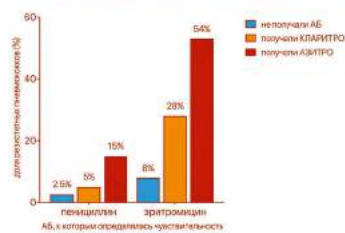
ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ МАКРОЛИДЫ?

Подтвержденная эрадикация *H. influenzae*
у 77 больных ХОБЛ



1. Pettigrew MM, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Jun 20;60(7):4151-8.

АЗИТРОМИЦИН ПОТЕНЦИРУЕТ УСТОЙЧИВОСТЬ ПНЕВМОКОККОВ К АНТИБИОТИКАМ



¹Vanderkooi OG et al. Clinical Infectious Diseases 2015; 40 1288-97.

ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ РЕСПИРАТОРНЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ

FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects

This information is an update to the FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections, warns about disabling side effects that can occur together issued on May 18, 2016.

Safety Announcement

[7-05-2016] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved changes to the labels of fluoroquinolone antibiotic 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 safety issues. We also added a new warning and updated other parts of the drug label, including the patient Medication Guide.

We have determined that fluoroquinolones should be reserved for use in patients who have no other treatment options for acute bacterial sinusitis (ABS), acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis (ABECB), and uncomplicated urinary tract infections (UTI) because the risk of these serious side effects generally outweighs the benefits in these patients. For some serious bacterial infections the benefits of fluoroquinolones outweigh the risks, and it is appropriate for them to remain available as a therapeutic option.

ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ ВЫБОР АНТИБИОТИКА (2)

Носители, особенности патогенов	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Длительность терапии
Обострение хронического бронхита/ХОБЛ у пациентов с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>H. influenzae</i>	Левифлоксацин ин. 1 г 1 р/с Ципрофлоксацин ин. 0,75 г 2 р/сут	Госпитализация. Назначение парентеральных антибиотиков с анти-сигмальной активностью: пиперациллин/тазобактам, цефалоспорины, цефепим, цефоперазон/сульбактам, меропенем, доксициклин	7-14 дней

* Бронхиты: частые курсы антибиотиков (более 4-х курсов в год), курс системных ГКС, ОФВ₁ < 35%.

1. Стратегия и тактика рационального применения антибактериальных средств в амбулаторной практике: Европейские клинические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидорова, В. В. Рафальского, Т. В. Стенькиной. М.: 2016. - 144 с.

ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ РОЛЬ ГКС



1. Leupold JD et al. JAMA. 2013;309(2):2223-2231.

ПНЕВМОНИЯ ГДЕ ДОЛЖЕН ЛЕЧИТЬСЯ БОЛЬНОЙ?



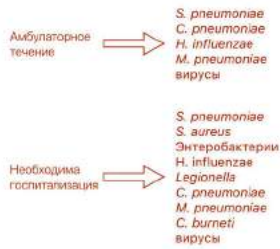
1. Lim WS et al. Thorax 2003; 58:377-82.

ПНЕВМОНИЯ ABBREVIATED MENTAL TEST SCORE (AMTS)

- Сколько Вам лет?
- Какой сейчас час (примерно)?
- Адрес.
- Какой сейчас год?
- Название госпиталя / палаты, в которой находится больной.
- Можете ли Вы назвать двух окружающих Вас персон (врачи, сестры etc.)?
- Дата рождения?
- В каком году началась 1-я Мировая война?
- Как зовут нынешнюю королеву?
- Обратный счет от 20 до 1.

1. Hodkinson HM. Age Ageing 1972;1:233-8.

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ ТИПИЧНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ



1. Wells T, et al. Thorax. 2012; Jan;67(1):71-9.

ПНЕВМОНИЯ ВЫБОР АНТИБИОТИКА (1)

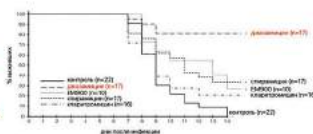
Ноология, особенности пациентов	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Длительность терапии
Внебольничная пневмония не тяжелого течения у пациентов без коморбидности и без факторов риска полирезистентного <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> , роды - <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	Амоксициллин вв, 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Джозамицин вв, 1 г 2 р/с Кларитромицин вв, 0,5 г 2 р/с	5-7 дней

1. Стратегия и тактика рационального применения антибактериальных средств в амбулаторной практике: Безвозвратное клиническое исследование / под ред. С. В. Бессонова, С. В. Сидорова, В. В. Рафальского, Т. В. Стенка. М.: 2016 – 344 с.

ДЖОЗАМИЦИН ОБЕСПЕЧИВАЕТ 80% ВЫЖИВАНИЯ МЫШЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ А/Н1Н1

Механизм действия:

- ↓ высвобождения митохондриальных нейтрофилов
- ↓ продукции провоспалительных цитокинов
- ↑ продукции IFN-α
- прямая антивирусная активность в культуре ткани



Выживаемость:

- джозамицин – 80,9% ($P < 0,0001$)
- кларитромицин – 33,3%
- кларитромицин – 0%

Sugamoto R et al. J Antibiot (Tokyo). 2014 Mar;61(3):213-22.

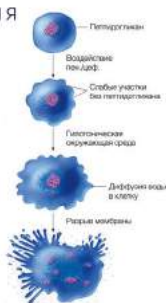
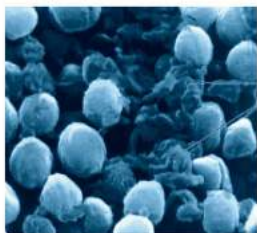
ПНЕВМОНИЯ ВЫБОР АНТИБИОТИКА (2)

Ноология, особенности пациентов	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Длительность терапии
Внебольничная пневмония не тяжелого течения у пациентов с факторами риска полирезистентного <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>MDR</i>	Амоксициллин вв, 1,0 г 3 р/с	Левифлоксацин вв, 0,5 г 2 р/с или 1 г 1 р/с Моксифлоксацин вв, 0,4 г 1 р/с Амоксициллин/клавуланат вв, 1 г 3 р/с или 2 г 2 р/с	5-7 дней
Внебольничная пневмония не тяжелого течения у пациентов с коморбидностью	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин/клавуланат вв, 1 г 2 р/с или 0,625 г 3 р/с	Левифлоксацин вв, 0,3-1 г 1 р/с Моксифлоксацин вв, 0,4 г 1 р/с	7-10 дней

* Прием антибиотиков в предшествующие 3 месяца; наличие в семье детей дошкольного возраста, госпитализация дошкольного учреждения; в предшествующие 3 месяца поездки в регион с высоким уровнем устойчивости *S. pneumoniae*.

** Сахарный диабет, цирроз печени, ХПН, тяжелая ХОБЛ, грипп, ВИЧ.

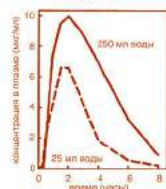
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ КАК ДЕЙСТВУЕТ АНТИБИОТИК?



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ АНТИБИОТИКА ВЛИЯЮТ:

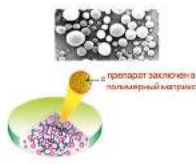
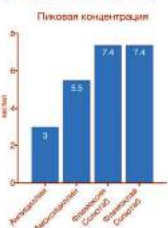
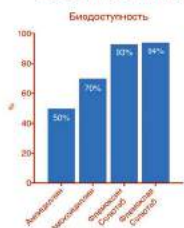
- Положение тела.
- Объем жидкости.
- Прием пищи.
- Кислотность в желудке.
- Воспалительные заболевания ЖКТ (хронический гастрит).
- Прием прокинетиков.

Концентрация амоксициллина в плазме



1. Welling PG. Drug bioavailability and its clinical significance. In: Bridges KW, Chremos LF, eds. Progress in Drug Metabolism. Vol. 4. London, Wiley, 1980. chap.3.

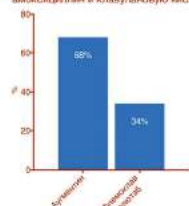
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ



1. Brad ME, et al. International Journal of PharmTech Research CODEN(IJPA), 27(2), 2011: 847-855.
2. Cornuier WR, et al. Arzneimittelforschung, 1987 Aug;37(8):677-9.
3. Sougères H, et al. Int J Clin Pharmacol Ther, 2001 Feb;39(2):75-82.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ КОЛЕБАНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ

Разброс (% к. стандарту) индивидуальных колебаний концентрации двух препаратов, содержащих амоксициллин и клавулановую кислоту



1. Sougères H, et al. Int J Clin Pharmacol Ther, 2001 39 (2): 75-82.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Эрадикационная терапия H_p-ассоциированных заболеваний в соответствии с международными стандартами

А.А. Самсонов

д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней
и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского
государственного медико-стоматологического университета



Инфекция *Helicobacter pylori*

- Инфекция *Helicobacter pylori* является одной из наиболее распространенных патогенных инфекций человека, охватывающей более 50% населения мира (~3 миллиарда человек)



*Morgan D.R, Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 10th ed. 2015.

- Своевременная диагностика и эрадикация *Helicobacter pylori* – тактика, позволяющая осуществлять реальную профилактику развития рака желудка.



*Abrams JA, Quante M. Adenocarcinoma of the Stomach and Other. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 10th ed. 2015.

Основной причиной хронического гастрита является инфекция *H.pylori**

Метаанализ частоты атрофического гастрита в зависимости от поражения слизистой желудка бактерией *H.pylori***

Study	RR	95% CI	<i>H. pylori</i> +*	<i>H. pylori</i> -*	Rate ratio and 95% CI
Valle 1996	2.4	0.6-10.1	20/2304	2/544	
Kupers 1995	7.6	1.8-33.2	16/506	2/483	
Kupers 1996	6.6	1.6-29.5	19/500	2/380	
Carst 1999	4.6	1.3-16.4	11/136	3/170	
Ozasa 1999	3.3	1.6-6.6	53/1490	9/930	
Klinkenberg-Knol 2000	6.7	2.7-16.3	24/507	6/846	
Lundell 2006	95.5	5.5-1671.3	7/154	0/980	
Summary estimate	5.0	3.1-8.3			

*Sugano K, et al. Gut. 2015;64 (9):1353-1367. doi:10.1136/gutjnl-2015-309252

**Adamu KA, Weck MM, Gao L, Brenner H. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. Eur J Epidemiol. 2010;25(7):439-48.

Хронический гастрит. Киотский консенсус

Утверждение 6.

H. pylori-ассоциированный гастрит должен рассматриваться как отдельное инфекционное заболевание, даже если пациент не предъявляет жалоб и **вне зависимости от наличия язвенной болезни или рака желудка**

(класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).



Киотский глобальный консенсус по *Helicobacter pylori*-ассоциированному гастриту // РМЖ. 2015. No 28. С. 1673-1681.

Хронический гастрит. Киотский консенсус

Утверждение 14А.

Риск рака желудка коррелирует с выраженностью и распространенностью атрофического гастрита

Утверждение 14В.

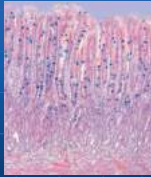
Системы гистологического стадирования OLGA и OLGIM позволяют стратифицировать риск рака желудка

(класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Киотский глобальный консенсус по *Helicobacter pylori*-ассоциированному гастриту // РМЖ. 2015. No 28. С. 1673-1681.

Система **OLGA** (Operative Link for Gastritis Assessment 2005-2008):

- Выраженность атрофии в антрум и в теле, **соотнесенная с** топографией поражения желудка (биопсии из стандартных участков).
- Точная гистологическая оценка гастрита требует взятия биоптатов слизистой как из тела, так и из антрального отдела желудка.



Тяжелая метапластическая атрофия тела желудка

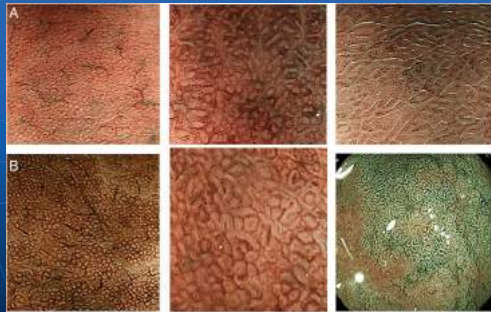


Тяжелая метапластическая атрофия антрального отдела

Риск рака тем выше, чем больше выражена атрофия и чем больше объем поражения

Rugge M. et al. 2005 – 2008
Rugge M. et al. // *Alimentary pharmacology & therapeutics* – 2002 – Vol. 16 – P. 1249-1259

NBI & Blue laser imaging (BLI) – эндоскопия – метод идентификации кишечной метаплазии



A – нормальная слизистая оболочка
B – хеликобактерный гастрит, кишечная метаплазия

Helicobacter pylori - канцероген 1 класса*

Метаанализ 12 исследований**:

Длительное течение гастрита, вызванного *H.pylori*, повышает риск рака желудка в **6 раз**

При наличии *CagA* положительных штаммов *H. pylori* риск РЖ увеличивается в **28 раз**



*IARC *Helicobacter pylori* Working Group (2004). *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group Report, No. 51.
***Helicobacter and Cancer Collaborative Group*. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a systematic review of 12 case-control studies and 10 prospective studies. *J. Clin. Oncol.* – 2001 – V. 19 – P. 249-262

Ежегодно в России выявляется 37 000 новых случаев рака желудка и 32 000 человек ежегодно погибает от этого заболевания

Структура смертности населения России от злокачественных новообразований в 2012 г.



СТАТИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В РОССИИ И СТРАНАХ СНГ В 2012 г. / Под редакцией академика РАН и РАНН М.И. Давыдова и доктор биологических наук Г.М. Исаева. Москва 2014.
Клименко А.Д., Стариков В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) // М.: ФГБУ "НМИИ им. П.А. Герасимова" Минздрава России. – 2014 г. – С. 200

Статистика по раку желудка в РФ на 2014 год

Выявлено **35 496 случаев** новых злокачественных новообразований желудка (ЗНЖ) за 2014 г.



Распространенность ЗНЖ - **95,2 на 100 000 населения**

67% ЗНЖ диагностируется на поздних стадиях :

I стадия - 9,9%

II стадия - 19,7%

III стадия - 25,8%

IV стадия - 41,2%

Не установлена стадия - 3,4%



42,1 % - несвоевременная диагностика при новообразованиях желудка

48,7% - летальность на первом году с момента установления диагноза



Больных со злокачественными новообразованиями желудка, состоящими на учёте в онкологических учреждениях на конец 2014 года, - **138 859**

Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2015. 734 с. ISBN 978-5-85502-210-0

Последовательные этапы патогенеза рака желудка P.C Correa (1988)



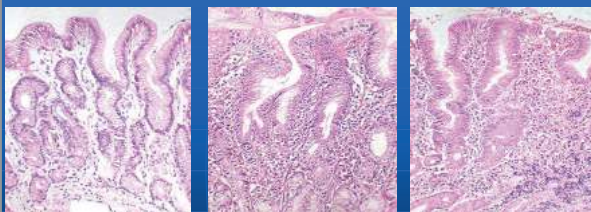
Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. J Natl Cancer Inst. 1990; 82:1224-1234

Молекулярные основы патогенеза рака желудка, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori



Адаптировано по M.Asaka, D. Graham, 2001.

Динамика воспалительных изменений СОЖ через 1 год после эрадикации H.pylori



Полная редукция воспалительных изменений - 24 продленныхных **13,2%**

Частичный регресс воспалительных изменений - 106 больных **58,6%**

Сохранение выраженности воспалительных изменений - 51 пациент **28,2%**

В норме нейтрофильная инфильтрация исчезает спустя лишь 1 месяц после успешной эрадикации хеликобактерной инфекции

М.А. Мазуров, С.А. Кошкина, А.В. Гаспаров. Гастрит после эрадикации Helicobacter pylori — простые случаи или сложные последствия? Леч. Врач. 2011; 7.

Последствия длительно существующего воспаления слизистой оболочки желудка



- ❖ Нейтрофилы воспалительного инфильтрата продуцируют активные формы кислорода (АФК)
- ❖ АФК индуцируют перекисное окисление липидов мембран эпителиальных клеток и могут вызывать двунигетные разрывы ДНК, ассоциированные с нелетальными мутациями и **индукцией опухолевого роста**
- ❖ Ионы Bi^{3+} обладают способностью блокировать свободные кислородные радикалы, ослабляя повреждения клеток желудка
- ❖ Клеточная «мишень» висмута трикалия дицитрата – ДНК клеток генеративной зоны желез желудка
- ❖ Висмут защищает ДНК от повреждения активными формами кислорода

Обосновано применение висмута трикалия дицитрата в течение 4-8 недель после проведения эрадикации *H. pylori*

Колесова А.В., Лазарев М.А., Моззоров С.И., Пленковский А.В. 2011. Т. 1. Вapch D., et al. Dig Dis Sci 1999;44(12):2419-2423

Хронический гастрит. Киотский консенсус

Утверждение 16.

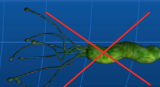
Целесообразно скрининговое обследование на *H. pylori* в молодых возрастных группах **до** развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии с учетом локальных эпидемиологических данных

Утверждение 17.

H. pylori-инфицированные лица **должны быть подвергнуты ЭТ** при отсутствии противопоказаний к ее проведению и других причин

Утверждение 18.

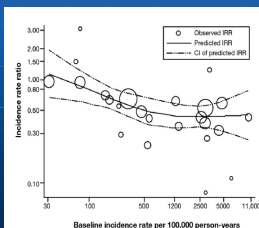
Прогностический эффект ЭТ в рамках канцеропревенции максимален **до развития атрофических процессов СОЖ**



Киотский глобальный консенсус по Helicobacter pylori-ассоциированному гастриту // РМЖ. 2015. No 28. С. 1673–1681.

Результаты метаанализа по оценке связи между эрадикацией *H. pylori* и заболеваемостью раком желудка при различных уровнях базового риска развития рака желудка и в различных клинических ситуациях

- ❖ Заболеваемость раком желудка, согласно прогнозам, останется стабильной или даже увеличится к 2030 г.
- ❖ Международным агентством по исследованию раковых заболеваний (IARC) указано на срочную необходимость разработки эффективных превентивных мер и оценки значимости эрадикации *H. pylori* в качестве превентивной стратегии.



Эрадикация *H. pylori* снижает риск рака желудка:

- ❖ у бессимптомных лиц на 38 %
- ❖ у лиц после эндоскопической резекции рака желудка на 54 %

Эрадикация *H. pylori* связана со снижением риска развития рака желудка даже среди лиц с высоким риском и имеет преимущества у пациентов с атрофическим гастритом и / или кишечной метаплазией.

Yi-Chia Lee et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2016 Vol. 150, No. 5:1113–1124

Хронический гастрит. Киотский консенсус

Утверждение 19.

Выбор протокола эрадикации инфекции *H. pylori* должен основываться на:

- локальных данных по эффективности конкретных схем ЭТ;
- данных об антибиотикорезистентности в данном регионе;
- уровне потребления конкретных антибиотиков в рассматриваемой популяции.

Оптимальным является подбор схемы ЭТ на основании индивидуальной чувствительности штамма



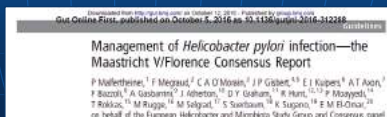
(класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Киотский глобальный консенсус по Helicobacter pylori-ассоциированному гастриту // РМЖ. 2015. No 28. С. 1673–1681.

Маастрихт V

В 2015 году состоялся консенсус Маастрихт V, основные положения которого были доложены на 19-ой Международной конференции по хеликобактерной инфекции и микробиоте в сентябре 2016 года в Магдебурге и опубликованы в журнале Gut (Великобритания) в октябре.

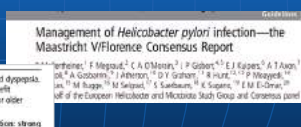
Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Maayedi P, Rokkas T, Ruge M, Selgrad M, Suenbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2016 Oct 5. pii: gutjnl-2016-312288.



Маастрихт V

РАБОЧАЯ ГРУППА 1. Утверждение 2.

- Стратегия, основанная на принципе «тестируй-и-лечи», применима в случаях неуточненной диспепсии.
- Для стран, где уровень инфицированности в популяции превышает 20%, к числу которых можно отнести и Россию, стратегия «тестируй-и-лечи» оправдана с позиции экономической целесообразности.



(класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Захарова, Н.В., Симаненков В.И., Савилова И.В., Савальва А.В. Helicobacter pylori – изо-топная диагностики инфекции и тестирование резистентности. Фарматека. 2016;2:24–27.

Маастрихт V

- Выбор схемы эрадикационной терапии (ЭТ) должен базироваться на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (включая двойную устойчивость к этим препаратам) в конкретном регионе мира.
- Классическая тройная терапия рассматривается в качестве терапии первой линии и может назначаться эмпирически **только в регионах с низким уровнем резистентности** к кларитромицину (<15%).
- Висмут-содержащая квадротерапия** является альтернативной. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (>15%) рекомендуется применение **висмут-содержащей квадротерапии** или квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» терапия). В регионах с высоким показателем двойной резистентности как к кларитромицину, так и к метронидазолу, рекомендуется **висмут-содержащая квадротерапия** в качестве ЭТ **первой линии**.

Маастрихт V

В настоящий момент обсуждается более активное назначение квадротерапии с препаратами висмута

РАБОЧАЯ ГРУППА 3. Утверждение 14.

- Висмут действует синергидно с антибиотиками, способствуя преодолению резистентности к кларитромицину ...



Захарова, Н.В., Симаненков В.И., Савилова И.В., Савальва А.В. Helicobacter pylori – изо-топная диагностики инфекции и тестирование резистентности. Фарматека. 2016;2:24–27.

Принципы выбора схемы эрадикационной терапии в зависимости от региональных особенностей

- Необходимо учитывать локальные данные по эффективности конкретных схем ЭТ в конкретном регионе России;
- Необходимо учитывать данные об антибиотикорезистентности в конкретном регионе России;
- Необходимо собрать подробный анамнез пациента о принимаемых антибиотиках, в том числе по поводу различных инфекционных заболеваний.

Так как в большинстве регионов России отсутствуют данные о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам на фоне бесконтрольного приема антибиотиков, **квадротерапия с висмутом трикалия дицитратом является терапией первого выбора.**

Опыт применения тройной терапии + Висмута трикалия дицитрат

High Efficacy of 14-Day Triple Therapy-Based, Bismuth-Containing Quadruple Therapy for Initial *Helicobacter pylori* Eradication

Qinjuan Sun, Xiao Liang, Qing Zheng, Wenzhong Liu, Shudong Xiao, Weiqi Gu and Hong Lu

Оценка эффективности двух режимов у пациентов с диспепсией:

- ОАКВ – 7 дней (80 пациентов) – эрадикация достигнута у 80% пациентов
- ОАКВ – 14 дней (80 пациентов) – эрадикация достигнута у 93,7% пациентов

Резистентность к кларитромицину: ~18%

Заключение:

- Добавление висмута и удлинение сроков лечения может преодолевать резистентность к кларитромицину.
- 14-дневная тройная терапия + висмут достигает эффективной эрадикации в 93% случаев и может быть рекомендована как терапия 1-ой линии.

Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. *Helicobacter* 2010;15:233-238.
Majferheimer P. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:538-

Схемы ЭТ инфекции *H. pylori*, регламентированные консенсусом Маастрихт V в зависимости от уровня региональной резистентности к антибактериальным препаратам

Алгоритм 1 линии терапии



Алгоритм 2 линии терапии



Majferheimer P. et al. *Gut* 2016;0:1-25

Резистентность *H. pylori*

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину – основная причина неэффективности тройной (ИПП+ амоксициллин+кларитромицин) эрадикационной терапии сегодня

Причина – мутации в таргетном гене (23S rRNA), уменьшающие эффективность макролида.

Данные мутации носят случайный характер и напрямую зависят от общего числа назначений кларитромицина в популяции, в основном при респираторных заболеваниях.

Все страны можно разделить на широко применяющие макролиды – там уровень резистентности выше 20% и рационально использующие макролиды – резистентность хеликобактера – менее 10%

ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЫВОД:

Стандартная тройная схема с ИПП и кларитромицином не должна назначаться без определения чувствительности к кларитромицину в регионах с высокой резистентностью

Helicobacter pylori Resistance to Antibiotics F. Megraud, INSERM U853 & Université de Bordeaux, F33076, France

Причины возникновения приобретенной резистентности у *Helicobacter pylori*



EUROPEAN *HELICOBACTER* AND MICROBIOTA STUDY GROUP
XXXX International Workshop
in cooperation with the European Helicobacter Study Group
October 23-25, 2015
Nicosia, Cyprus

- Увеличение количества пациентов, принимающих неадекватную антихеликобактерную терапию
 - низкие дозы антибактериальных средств
 - короткие курсы терапии
 - неправильная комбинация препаратов в схеме
 - несоблюдение кратности приема лекарственных средств
- Бесконтрольное использование антибактериальных препаратов в популяции по другим нозологиям (преимущественно при инфекционных заболеваниях органов дыхания)
- Использование малоэффективных ИПП

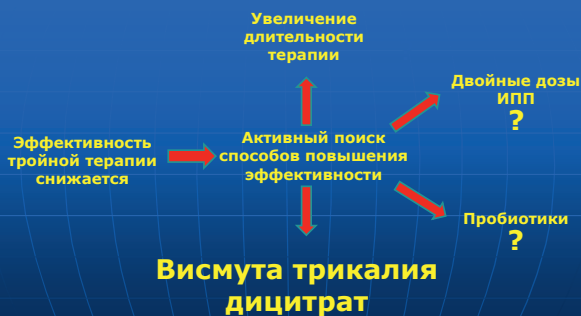
Koivisto T. Aliment. Pharmacol. Ther. 2005; 9:1009-1017.

Резистентность к кларитромицину в России

Автор	Год	Частота выделения резистентных штаммов, %
Е.А. Корниенко	2010	39,0 (дети)
Е.И. Ткаченко	2009	32,1
Ю.П. Успенский	2008	40,0
Е.А. Корниенко	2006	28,0 (дети)
Е.К. Баранская	2005	16,7
Л.В. Кудрявцева	2005	19,3
Л.В. Кудрявцева	2001	13,8
Л.В. Кудрявцева	2000	16,6
Л.В. Кудрявцева	1998	17,1

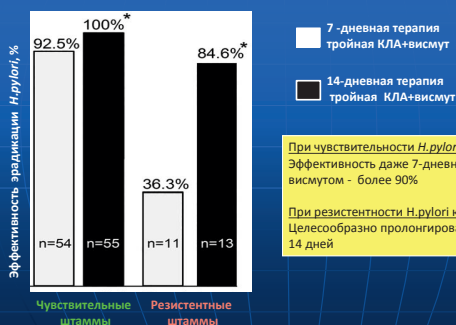
Радольский В.В. Вестник практического врача 2012, спецвыпуск 1
П.А. Сабина и соавт. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину. Consilium medicum №2, 2009.

Повышение эффективности терапии



Malfertheiner P. et al. Gut 2012;61(5):646-664
Malfertheiner P. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:538-539

Диапазон повышения эффективности эрадикационной терапии при добавлении висмута На примере схемы с кларитромицином

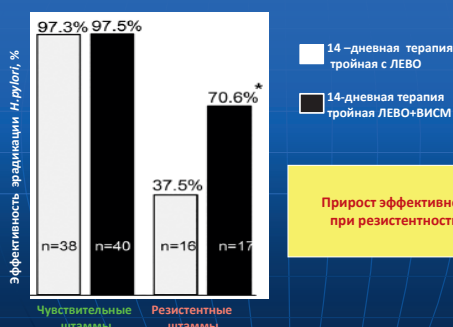


При чувствительности *H. pylori* к КЛА:
Эффективность даже 7-дневной схемы с висмутом - более 90%

При резистентности *H. pylori* к КЛА:
Целесообразно пролонгировать схему до 14 дней

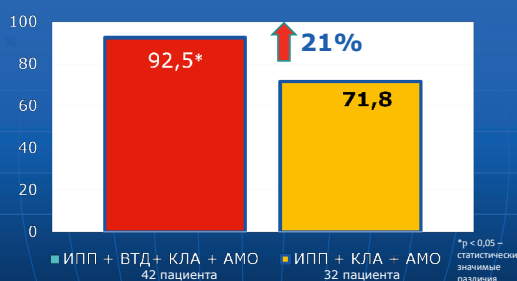
Moore M.P., Loh, Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. Gut 2016; 65:5 870-878

Диапазон повышения эффективности эрадикационной терапии при добавлении висмута На примере схемы с левофлоксацином



Note M.P., LuH., Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. Gut 2016; 65:5 870-878

Диапазон повышения эффективности эрадикационной терапии при добавлении висмута (По данным Российских исследователей)



ИПП – ингибитор протонной помпы ВТД – висмута трикалия дицитрат АМО – амоксициллин КЛА – кларитромицин

Маев И.В., Савонеев А.А. с соавт. 2012

Антибактериальное действие кларитромицина и левофлоксацина – «все или ничего».

При резистентности *H. pylori* антибиотики не работают.

Эффектом висмута является сложение бактерицидного воздействия висмута и антибиотиков, а также преодоление резистентности (вторичной и первичной).

Диапазон повышения эффективности эрадикационной терапии при добавлении к схеме висмута – 20-40% при 100% резистентности инфекта.

Note M.P., LuH., Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. Gut 2016; 65:5 870-878

Висмут-содержащая квадротерапия

- Висмут-содержащая квадротерапия наравне с тройной терапией с кларитромицином является наиболее распространенным протоколом эрадикации *H. pylori* во всем мире [15].
- Эффективность **квадротерапии с препаратами висмута** превышает 80% порог.
- Одним из лимитирующих факторов к широкому применению этой терапии является недоступность препаратов висмута и тетрациклина в ряде стран.

Lee JY, Park KS. Optimal First-Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: Recent Strategies. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:9086581.

Рекомендации «Альянса»

Эрадикация
H. pylori



ИПП* в двойной
дозе 2 р/с +
Вг* 0,12 г 4 р/с +
метронидазол вн.
0,5 г 3 р/с +
тетрацилин вн.
0,5 г 4 р/с.
ИПП в двойной
дозе 2 р/с + клари-
тромицин вн.
0,5 г 2 р/с или
джозамицин вн.
1,0 г 2 р/с + амоксициллин вн.
1,0 г 2 р/с +
Вг* 0,12 г 4 р/с

ИПП* в двойной
дозе 2 р/с +
амоксициллин
вн. 1,0 г 2 р/с +
левофлоксацин
вн. 0,5 г 2 р/с.
ИПП в двой-
ной дозе 2 р/с +
кларитромицин
вн. 0,5 г 2 р/с или
джозамицин вн.
1,0 г 2 р/с + амоксициллин вн.
1,0 г 2 р/с +
Вг* 0,12 г 4 р/с

Длительность те-
рапии 7–14 дней
При неэффектив-
ности терапии
1-й и 2-й линии,
лечение должно
проводиться с
учетом профиля
чувствительно-
сти *H. pylori* к
антибактериальным
препаратам

* ИПП – ингибитор протонной помпы (омепразол, пантопразол и др.), Вг – висмута трикалия дигидрат (Де-Нол), ¥ – в России не зарегистрирован, § – данная схема может использоваться в условиях низкого уровня популяционной устойчивости *H. pylori* к макролидам (≤ 15 –20%).

Переносимость антихеликобактерных схем на основе Джозамицина и Кларитромицина

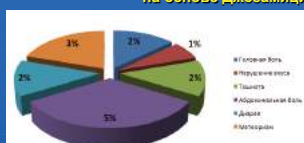


Схема
ИПП + Амоксициллин Салютаб +
Джозамицин Салютаб + Висмут:

✓Всего НЯ – 15
✓Пациентов с НЯ 7 (23,3%) из 30.

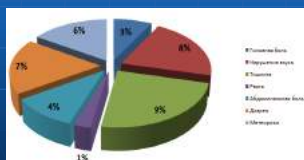


Схема
ИПП + Амоксициллин Салютаб +
Кларитромицин + препарат Висмута:

✓Всего НЯ – 38
✓Пациентов с НЯ 16 (53,3%) из 30.

Сравнение переносимости схемы эрадикации у пациентов первой группы (в схеме Кларитромицин) и второй группы (на основе Джозамицина) показало, что схема с включением джозамицина переносится лучше пациентами.

Эффективность антихеликобактерной терапии у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной формой функциональной диспепсии. И.В.Мороз, А.В.Яценко, А.А.Семанов, 2014

Побочные эффекты (согласно инструкции) основных антибактериальных препаратов, используемых в схемах эрадикации *H. pylori*

	ДЖОЗА Джозамицин	ФУРА Фуразолидон	АМО Амоксициллин	ТЕТ Тетрацилин	МЕТ Метронидазол	ЛЕВО Левоефлоксацин	КЛА Кларитромицин
Пищеварительная система	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Мочевыделительная система	НЕТ	НЕТ	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Органы чувств	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	ДА	ДА
Сердечно-сосудистая система	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	ДА
Аллергические реакции	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Нервная система	НЕТ	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Обмен веществ	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	ДА
Опорно-двигательный аппарат	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	ДА
Органы кроветворения	НЕТ	НЕТ	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Дыхательная система	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА

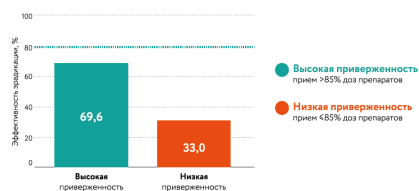
Приверженность к терапии – один из аспектов, определяющих эффективность

При пропуске 15% и более положенных доз препаратов, эффективность эрадикации *H. pylori* падает более чем на 50%!

Повышение приверженности пациента к терапии имеет гораздо большее влияние на здоровье населения, чем любое совершенствование конкретных методов лечения?

Эффективность эрадикации *H. pylori*⁷

стандартная тройная терапия первой линии
(ИПП+кларитромицин+амоксициллин 7 дней)



Wentz J., et al. *Gastroenterology* (in press) 2002;123(1):110-6

Хронический гастрит. Киотский консенсус

Утверждение 22.

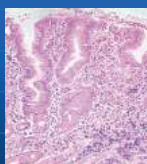
Эрадикация *H. pylori* не может полностью элиминировать риск развития рака желудка. Пациенты с выраженными и распространенными явлениями атрофии слизистой оболочки желудка остаются в группе риска.

Для этой когорты пациентов целесообразно длительное динамическое наблюдение с регулярной эндоскопической и гистологической оценкой

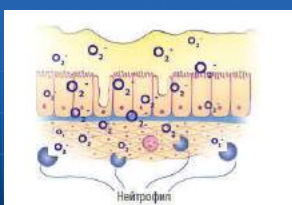
(класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).

Воспаление в слизистой желудка индуцирует мутагенные реакции независимо от наличия *H.pylori**

У 1/3 пациентов воспалительные изменения СОЖ наблюдали через 1 год после эрадикации *H.pylori**



Нейтрофильная инфильтрация и повреждение клеток активными формами кислорода

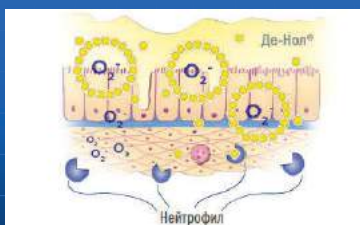


При воспалении слизистой желудка активные формы кислорода повреждают ДНК клеток, что может приводить к мутациям и впоследствии к онкологическим заболеваниям желудка**

*Ливзан М.А., Молочко С.К., Кононов А.В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* — простые следы или серьезные последствия? Леч. врач 2012; 7.
**Кононов А.В., Ливзан М.А., Молочко С.К., Лечущий врач 2012; 7

Антиоксидантный эффект висмута трикалия дицитрата

Прямой эффект нейтрализации свободных радикалов**



Висмут трикалия дицитрат связывает активные формы кислорода, предотвращая развитие онкологического процесса в желудке **

*Ливзаню А.В. С. С. Эксперимент. и клин. Гастроэнтерология, 2006; 56-59
**Кононов А.В., Ливзан М.А., Молочко С.К., Лечущий врач 2012; 7

ФД и НР Киотский консенсус

- **Утверждение 7.** *H. pylori*-ассоциированный гастрит является причиной явлений диспепсии у ряда пациентов (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).
- **Утверждение 8А.** У *H. pylori*-инфицированных пациентов с явлениями диспепсии симптомы обусловлены персистенцией инфекции в случае, если ЭТ привела к длительному купированию имевшейся симптоматики (класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).
- **Утверждение 8В.** *H. pylori*-ассоциированная диспепсия является отдельной нозологической единицей (класс рекомендаций: сильный, уровень доказательности: умеренный).
- **Утверждение 9.** Эрадикация *H. pylori* должна рассматриваться как терапия первой линии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной формой диспепсии

(класс рекомендаций: сильный; уровень доказательности: высокий).



Эрадикация и ФД

- Эрадикация вызывает полное и длительное устранение симптомов у 1 из 12 пациентов с ФД инфицированных *H.pylori* с преимуществом по сравнению со всеми другими методами лечения

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al., European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012 May;61(5):646-64.

Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Шестое Московское Соглашение)

Первая линия

ИПП в стандартной дозе
Амоксициллин 2000 мг
Кларитромицин 1000 мг /
Джозамицин 2000 мг /
Нифурател 800 мг 10-14 дней

ИПП в стандартной дозе
Амоксициллин 2000 мг
Кларитромицин 1000 мг /
Джозамицин 2000 мг /
Нифурател 800 мг
Висмута трикалия дицитрат 480 мг 10-14 дней

Альтернатива и препараты пенициллинового ряда
ИПП в стандартной дозе
Висмута трикалия дицитрат 480 мг
Метронидазол 1500 мг
Тетрациклин 2000 мг 10-14 дней

При невозможности проведения полноценной антихеликобактерной терапии:
Висмута трикалия дицитрат 480 мг 28 дней

При наличии атрофии СОЖ с алькогидрией
Висмута трикалия дицитрат 480 мг
Амоксициллин 2000 мг
Кларитромицин 1000 мг / Джозамицин 2000 мг /
Нифурател 800 мг 10-14 дней

Вторая линия

ИПП в стандартной дозе
Висмута трикалия дицитрат 480 мг
Метронидазол 1500 мг
Тетрациклин 2000 мг 10-14 дней

ИПП в стандартной дозе
Амоксициллин 2000 мг
Нифурател 800 мг / Фуразолидон 400 мг
Висмута трикалия дицитрат 480 мг 10-14 дней

ИПП в стандартной дозе
Амоксициллин 2000 мг
Левифлоксацин 1000 мг 10-14 дней

Третья линия

Подбор терапии после определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам

Лазовник Л.Б. и соавт. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 2 (138): 3-21

Рациональная антибиотикотерапия и профилактика инфекции мочевыводящих путей

З.К. Гаджиева

д.м.н профессор ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
МЗ России
(Сеченовский Университет)



В современном мире фармакотерапии нет гарантий, есть только возможности, которые зависят от наших знаний и умений.

Наши знания есть сумма того, чему мы научились.

Кукес В.Г.

СОГЛАСНО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЕАУ

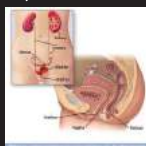
Острые неосложненные ИМВП у взрослых включают спорадические внебольничные эпизоды острого цистита и острого пиелонефрита у практически здоровых людей.

Такие ИМВГ чаще всего наблюдаются у женщин без структурных и функциональных нарушений МВГ, болезней почек и сопутствующих заболеваний, которые могут привести к более тяжелому исходу и поэтому требуют дополнительного внимания

Классификация ИМП

- Неосложненные инфекции нижних отделов мочевыводящих путей
- Неосложненный пиелонефрит
- Осложненные ИМП с/без пиелонефрита
- Уросепсис
- Уретрит
- Особые формы (простатит, эпидидимит, орхит)

В структуре больничных инфекций инфекции мочевыводящих путей (МВП) занимают второе место после инфекций нижних дыхательных путей.



ОСЛОЖНЯЮЩИЕ ФАКТОРЫ:

1. Наличие постоянного уретрального катетера, катетера-стента, дренажей, инородных тел, интериттирующая катетеризация мочевого пузыря
2. Наличие остаточной мочи в мочевом пузыре более 100 мл
3. Инфравезикальная обструкция, включая нейrogenный мочевой пузырь, камни, опухоли и т.д.
4. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс
5. Функциональные нарушения
6. Реконструктивные операции на мочевыводящих путях с использованием сегментов кишечника
7. Химические или радиационные поражения уретерия
8. Периперитонеальная ИМП
9. Трансплантация почки, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния

Осложненную ИМП в соответствии с прогнозом разделяют на:

- ИМП, осложняющие факторы которой могут быть устранены в процессе лечения
- ИМП, осложняющие факторы которой не могут быть устранены в процессе лечения или удаляются не полностью.

Рецидивирующий цистит (НИМП)

- Распространенность рецидивирующего цистита у женщин составляет до 30% от всех урологических заболеваний (Ильинская Е.В., 2007).
- От 40 до 50% женщин хотя бы раз в жизни имели эпизод острого цистита, а в постменопаузе – 8-10% (Perrotta Carla et al., 2008).

≥ 2 обострений за 6 месяцев или
≥ 3 обострений в течение года



- В течение 3-4 месяцев после первого эпизода ИМП у 20-30% женщин возникает рецидив, в течение года – у 50%.
- 10-20% женщин постоянно сталкиваются с хроническими ИМП

1. Foxman B. Am J Public Health 1990; 80: 331-333
2. Foxman B. Am J Med. 2002; 113 (1, Suppl. 1):6-13. 3. Foxman B. JUPY 1990; 80:331-333
3. Rafalskiy VV, et al. Eur Urol Suppl. 2008;7(3):267.

ПИЕЛОНЕФРИТ

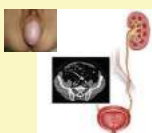
- Заболеваемость хроническим пиелонефритом составляет 8 наблюдений на 1000 населения. Распространенность – от 6 до 30 % населения (по данным аутопсии).

- В наибольшей степени риску заболевания подвержены девочки, беременные и родильницы, а также лица пожилого и старческого возраста.

- Девочки 2-15 лет болеют пиелонефритом в 6 раз чаще, чем мальчики, почти такое же соотношение сохраняется между мужчинами и женщинами в молодом и среднем возрасте.

Под «маской» цистита могут скрываться:

- Опушение влагалища и мочевого пузыря
- Камни н/з мочеточника
- Опухоль мочевого пузыря
- Туберкулез мочевого пузыря
- Интерстициальный цистит (неинфекционное заболевание)
- Инородное тело мочевого пузыря
- Гиперактивный мочевой пузырь



ДИЗУРИЯ – НЕ ВСЕГДА ПРИЗНАК ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Гиперактивный мочевой пузырь – симптомокомплекс (синдром), сопровождающийся ургентностью и ноктурией, с недержанием мочи или без такового и учащенным мочеиспусканием, при отсутствии доказанной инфекции мочевыводящих путей или другой очевидной патологии нижнего отдела мочевыводящих путей (ICS, 2002).



?

=



Анатомические факторы:

- Микрофлора интритуса и дистального отдела уретры идентична у 80% больных ИМП

В 75-90% случаев coitus является причиной развития ИМП у сексуально активных женщин

Влагалищная эктопия наружного отверстия уретры

цистоцеле + остаточная моча

использование контрацептивов, содержащих спермициды

Неспецифический кольпит (бактериальный вагиноз)

Гинекологические воспалительные заболевания

Влияние урогенитальной атрофии

После наступления менопаузы...

эстрогены ↓
атрофия влагалища
глюкоген ↓
лактобактерии (разноч.) ↓
молочная кислота ↓
pH ↑
влагалище и мочеиспускательный канал ↓ барьерная функция в отношении грамотрицательных бактерий

Ослабление локальных антибактериальных механизмов мочеполовой системы

Низкий уровень гигиены

Функциональные факторы

Императивные расстройства мочеиспускания у пациентов с хроническим циститом и необструктивным пиелонефритом

Исследование	ИМП	ИМП+ИМП
нестабильность уретры (НУ)	45.69	8.66
нестабильность уретры (НУ)	22.4	13.72

Гаджиева З.К. (2009)

Диагностика

- Клиническая картина
- Анализ мочи – общий или по Нечипоренко (2-х-стаканная проба)
- Бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам
- УЗИ почек и мочевого пузыря
- Цистоскопия



ВАЖНОСТЬ ПРАВИЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИМП

ВЫЯВЛЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНАХ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Источник лейкоцитурии почки или мочевого пузыря

Источник лейкоцитурии предстательная железа

Источник лейкоцитурии мочеиспускательный канал

Внимание! Сочетание стерильной пиурии с симптомами мочевой инфекции, в частности пиелонефрита, требует исключения атипических патогенов: **микобактерий туберкулеза**, хламидий и микоплазм.

- кислая реакция мочи,
- асептическая пиурия,
- микрогематурия,
- бесцилиндрическая протеинурия,
- обнаружение микобактерий туберкулеза в моче

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОБСТРУКТИВНОГО И НЕОБСТРУКТИВНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Роль терапевта

НЕОБХОДИМОСТЬ
СВОЕВРЕМЕННОГО УЗ МЕТОДА
ДИАГНОСТИКИ
ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОБРАЩЕНИИ

Необструктивный пиелонефрит

Обструктивный пиелонефрит

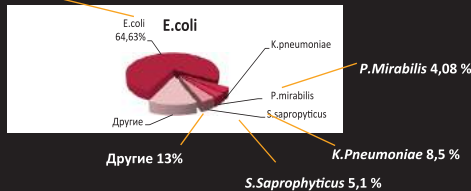
ВВ! ДО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА
обязательно устранение осложняющих факторов
с целью восстановления пассажа мочи (дренирование мочевыводящих
путей).

ОПАСНОСТЬ – Бактериотоксический шок

Структура возбудителей неосложненных ИМП

Международное многоцентровое исследование ДАРМИС (2011 г.)

E. coli – 64,63%



Экспериментальная и клиническая урология, 2, 2012

По данным EAU клинически значимыми являются
следующие показатели бактериурии:

- $> 10^3$ КОЕ уропатогена/мл в средней порции мочи (СПМ) при остром неосложненном цистите у женщин;
- $> 10^4$ КОЕ уропатогена/мл в СПМ при остром неосложненном пиелонефрите у женщин;
- $> 10^5$ КОЕ уропатогена/мл в СПМ у женщин или $> 10^4$ КОЕ уропатогена/мл в СПМ у мужчин или у женщин в моче, полученной с помощью катетера, при осложненной ИМВП.

Обнаружение любого количества бактерий в моче, полученной при надлобковой пункции мочевого пузыря, является клинически значимым.

Бак. посев мочи при ОИМП перед назначением препаратов рекомендуется :

- Если пациент получал антибактериальную терапию в течение последних 3-х месяцев
- Если планируется назначение препаратов, к которым известен высокий уровень резистентности в целом, в регионе.
- При недавней неудаче лечения антибиотиками
- При наличии признаков пиелонефрита
- У мужчин при предполагаемой ОИМП
- У женщин с рецидивирующей ИМП или старше 65 лет
- У больных госпитальной ИМП

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ

- Наличие двух последовательных (с промежутком >24 часа) положительных результатов бактериологического исследования мочи (более 100.000 КОЕ/мл) ¹
- Выявлен один и тот же возбудитель ¹
- Клинические проявления отсутствуют ¹

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ при выявлении бессимптомной бактериурии НЕ НАЗНАЧАЕТСЯ (КРОМЕ БЕРЕМЕННЫХ)

1. Naber K.G. Guidelines on Urinary and Male Genital Tract Infections European Association of Urology, 2011
2. Cornish M. Interpreting asymptomatic bacteriuria. BJU, 2012, 343, 449/doi:10.1111/bju.12476

Возможные осложнения бессимптомной бактериурии у беременных (6-11%):

- острый пиелонефрит (при отсутствии лечения – у 40%)
- преждевременные роды,
- анемизация беременной,
- преэклампсия,
- гипотрофия новорожденного
- внутриутробная смерть плода.

Лечение бактериурии в ранних сроках беременности предотвращает развитие пиелонефрита в 70-80% случаев, а также 5-10% всех случаев недоношивания.

Sweet, R.L.

Davison J. M., 1998.

Риск рождения детей с низкой массой тела и преждевременных родов у беременных женщин с нелеченной бессимптомной бактериурией в 1,5 и 2 раза выше, чем у женщин без нее.

Romero R., 1989.

EAU 2017

NB! Большинство доступных исследований по применению АБ у беременных относятся к 60-80-м годам. С тех пор радикально изменились протоколы диагностики и лечения и доступность медицинских услуг. Поэтому качество доказательств для этой рекомендации невелико.

В новых исследованиях более высокого методологического качества благоприятные эффекты лечения антибиотиками не столь очевидны [Kazemier, B.M., et al., 2015].

Поэтому EAU рекомендует обращаться к национальным рекомендациям по лечению бессимптомной бактериурии у беременных женщин.

Лечение цистита 15-20 лет назад

- Нитрофураны
- Производные налидиксовой кислоты
- Производные пипемидиновой кислоты
- Триметоприм + сульфаметоксазол
- Хлорамфеникол

Резистентность к антибиотикам уропатогенных штаммов *E.coli*, выделенных в России

	Все центры	Москва	Смоленск	Новосибирск
Ампициллин	33,3	28,6	35,1	37,1
Гентамицин	5,9	1,9	10,4	6,7
Триметоприм	20,3	16,2	29,9	16,9
Ко-тримоксазол	18,4	17,2	26	13,5
Нитрофурантоин	2,9	2	5,2	2,2
Налидиксовая к-та	5,5	7,6	3,9	4,5
Пипемидиновая к-та	4,4	3,8	5,2	4,5
Норфлоксацин	2,6	1,9	2,6	3,4
Ципрофлоксацин	2,6	1,9	2,6	3,4
Нитроксилин	94,1	92,4	96,1	94,4

Л.С. Старицкий, В.В. Рафальский, 1999

ПРИЧИНЫ ХРОНИЗАЦИИ ПРОЦЕССА¹

1. Самолечение
2. Позднее обращение к врачу
3. Неадекватная длительность антимикробной терапии
4. Необоснованное лечение фитопрепаратами ?

1. Naber K.G., Adv Clin Exp Med, 1998, 7, 41–46.

Цистит «глазами» пациентов (интернет-форум) Самолечение

Гость 22 Августа, 2012, 11:20

Моя тётка посоветовала чай из листьев черной смородины. Можно свежие, можно сухие. Всем здоровья!

Гость 24 Октября, 2012, 09:23

еще хорошо помогает вставить во влагалище алое, хорошо помыть и обрезать острые кончики, на ночь, не очень глубоко! мне помогло!

Лечение острой НИММП (цистита)

Цели лечения

- быстрое устранение клинических симптомов
- эрадикация возбудителя
- профилактика реинфекций

Основная цель лечения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей - увеличение безрецидивного периода

Нужны ли антибиотики при лечении острого цистита?

Отсроченное назначение антибиотика (2 сут) определяет удлинение выздоровления на 37% ²

- Отсутствие антибиотикотерапии удлинит выздоровление на 62%, устойчивость возбудителя – на 56% ³
- Экономически эффективно немедленное начало антибиотикотерапии бактериологически подтвержденной неосложненной острой ИМВП²

²Falagas ME, et al. J Infect 2009;58(2):91-102;
¹Little P, et al. BMJ (Clinical research ed) 2010;340:c299;
³Little P, et al. BMJ (Clinical research ed) 2010;340:b5633

Адекватная антибиотикотерапия является краеугольным камнем успешного лечения острого неосложненного цистита.

Ранее согласно рекомендациям EAU препараты выбора для лечения НИММП (до 2012):

- TMP-SMX
- Нитрофураны
- Фосфомицин (3г)
- Фторхинолоны



Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС»

Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с ИМП, Россия, 2010-2011 гг. по «ДАРМИС»

Антибиотик	МПК ₉₀ , мг/л	Неосложненные ИМП (n = 190)		
		Ч, %	У/Р, %	Р %
Ампициллин	256	60,5	2,6	36,8
Ко-амоксиклав	16	72,6	20,0	7,4
Амикацин	4	100	0	0
Имипенем	0,0625	100	0	0
Эртапенем	0,0312	100	0	0
Цефотаксим	0,125	97,9	0	2,1
Цефтазидим	0,5	96,3	0	3,7
Цефиксим	1	93,2	1,6	5,3
Цефтибутен	1	97,9	0,5	1,6
Цефепим	0,125	96,3	1,6	2,1
Налидиксовая к-та	512	86,8	0	13,2
Ципрофлоксацин	0,5	90,0	0,5	9,5
Левифлоксацин	1	90,5	1,1	8,4
Нитрофурантоин	32	94,7	2,1	3,2
Фосфомицин	4	98,9	0	1,1
Фуразидин Калия	4	96,8	2,6	0,5
Ко-тримоксазол	128	77,4	0	22,6

Экспериментальная и клиническая урология, 2, 2012

Цефиксим является одним из наиболее активных антибактериальных препаратов в отношении основных возбудителей цистита¹

<i>E. coli</i> (n=538)			<i>K. oxytoca</i> (n=45)				
МПК ₉₀ , мг/л	%Ч	%Р	МПК ₉₀ , мг/л	%Ч	%Р		
Амоксициллин-клавуланат	>128	71,9	28,1	Амоксициллин-клавуланат	>128	82,2	17,8
Цефуроксим	16	88,3	11,7	Цефуроксим	>64	84,4	15,6
Цефиксим	1	90,9	9,1	Цефиксим	<0,25	100,0	-
Ципрофлоксацин	>16	76,4	23,4	Ципрофлоксацин	<0,25	95,6	4,4
Норфлоксацин	>32	71,7	24,7	Норфлоксацин	<0,25	93,3	4,4
Фосфомицин	4	98,7	1,3	Фосфомицин	>128	68,9	31,1
Нитрофурантоин*	32	99,6	0,4	Нитрофурантоин*	64	-	-

<i>K. pneumoniae</i> (n=196)			<i>P. mirabilis</i> (n=234)				
МПК ₉₀ , мг/л	%Ч	%Р	МПК ₉₀ , мг/л	%Ч	%Р		
Амоксициллин-клавуланат	>128	82,1	17,9	Амоксициллин-клавуланат	64	85,0	15,0
Цефуроксим	8	90,8	9,2	Цефуроксим	2	97,4	2,6
Цефиксим	<0,25	94,4	5,6	Цефиксим	<0,25	97,9	2,1
Ципрофлоксацин	0,5	91,8	8,2	Ципрофлоксацин	4	72,6	27,4
Норфлоксацин	2	83,7	16,3	Норфлоксацин	8	69,7	30,3
Фосфомицин	>128	66,8	33,2	Фосфомицин	>128	73,9	26,1
Нитрофурантоин*	>128	-	-	Нитрофурантоин*	>128	-	-

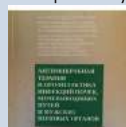
Чувствительность четырех основных возбудителей цистита к цефиксиму составляет 91-100%

¹ EAU для лечения острого цистита рекомендует макрокристаллический нитрофурантоин (Grabe M, et. EAU Guidelines on Urinary Tract Infections, 2015: 1 – 86)
Klokke M, et al. Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 63.e1–63.e5

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО НЕОСЛОЖЕННОГО ЦИСТИТА
(федеральные клинические рекомендации 2017г.)

Препараты выбора

Фосфомицина триметамол –
3 г однократно
Фуразидина калиевая соль –
по 100 мг 3 р/сут – 5-7 дней
Нитрофурантоин по 100 мг
3-4 раза в сутки – 5 дней



Альтернативные препараты

Цефиксим –
400 мг 1 раз в сутки –
5-7 дней
Офлоксацин – 200 мг 2 р/сут
3 дня
Ципрофлоксацин – 500 мг 2 р/сут
3 дня
Левифлоксацин – 500 мг 1 р/сут
3 дня
Цефтибутен – 400 мг 1 р/сут
5 дней

Нюансы, о которых надо помнить в отношении «препаратов первого выбора»



Короткие курсы антимикробных препаратов не обладают достаточной противорецидивной активностью^{1,2}

Терапия острого неосложненного цистита короткими курсами антимикробных препаратов приводит к тому, что у 50% женщин в течение последующего года заболевание рецидивирует. У половины этих женщин количество обострений за год достигает трех и более^{2,4}



Применение системных антибиотиков, создающих высокие тканевые концентрации, способствует снижению частоты рецидивов цистита¹

1. Лосман К.П., Гаспарин А.Р., Байкович М.Е. и др. Анализ эффективности стандартной антибиотикотерапии и риска рецидивирования острого неосложненного цистита у женщин детородного возраста. *Описание клинического случая: обзор литературы*. 2015; 7: 14-16. К.С. 1-3-16-16.
2. Naber K.G. Short-term therapy of uncomplicated cystitis. *J Clin. Pathol.* 1989; Vol. 42, Pt 2, P. 37-40.
3. Roberts R.M., Shewchuk M.E. Duration and treatment of uncomplicated urinary tract infections. *J. Infect. Dis.* Clin. North Am. 1997; Vol. 175, No 2, P. 351-361.
4. Ratzky V., Klotzschewski L. Prevalence and risk factors of uncomplicated UTI: multicentre study. *Int. J. Infect. Dis.* 2008; Vol. 32, P. 201.

Широкое применение фосфомицина приводит к росту резистентной к нему E.coli³

- Следует избегать назначения, если не возможно исключить пиелонефрит, т.к. препарат не создает достаточной концентрации в паренхиме почек¹
- По микробиологической эффективности может уступать стандартным коротким курсам антибиотикотерапии (FDA/ IDSA / ESCMID)^{1,2}
более высокая частота рецидивов^{1,2}
- Эпидемиологические последствия широкого применения³:

Рост потребления фосфомицина на 56,6% Распространение резистентной к фосфомицину E.coli с 2,2 до 21,7%



1. Gupta K et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(5):e103-e110.
2. Naber K.G. Fosfomicin for urinary tract infections. *Med Lett Drugs Ther* 1997;39:66-8. PMID: 925237.
3. Otero J et al. JAC. 2006;44(4):712-717.

Терапия короткими курсами

Противопоказания к проведению терапии острого цистита одной дозой или 3-х дневными курсами:

- возраст старше 65 лет;
- длительность сохранения симптомов более 7 дней;
- рецидив инфекции;
- использование диафрагм и спермицидов;
- сахарный диабет.

Однодозовую терапию следует применять:

- Только при лечении тех больных, в отношении которых гарантирована возможность наблюдения за их состоянием после проведенного лечения;
- У больных, у которых симптомы заболевания проявляются не более 7 дней.
- Если пациентка обратилась не ранее 3-го дня заболевания, целесообразно назначение системного АБП, способствующего эрадикации патогена как в просвете, так и в слизистом и подслизистом слоях мочевыводящих путей.

NB! Лечение острого эпизода ИМП препаратами, не создающими высокие тканевые концентрации, не всегда достаточно¹.

Особенности при гематурии – может свидетельствовать о глубоком проникновении уропатогенов в связи с разрушением защитного слоя уротелия.

¹Локшин К.Л., Геворкян А.Р., Ефимов М.Е. и др. Анализ эффективности стандартной антибиотикотерапии и риска рецидивирования острой неосложненной циститы у женщин детородного возраста. Открытое рандомизированное контролируемое исследование // Consilium medicum. 2012. Т. 14. № 4. С. 51–56.

Полные 7-10 дневные курсы рекомендуются пациентам:

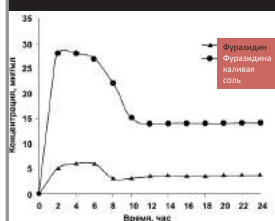
- С сахарным диабетом
- При наличии симптоматики более 7 дней
- Пациентам в возрасте старше 65 лет
- Беременным
- При наличии пиелонефрита в анамнезе
- Ранее перенесенной ИМП при резистентной флоре

Нитрофураны и их свойства

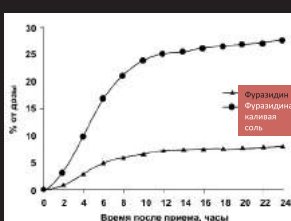
Нитрофураны не подвержены гидролизу β -лактамазами, в том числе расширенного спектра.

- Нитрофуран** - из-за токсичности и устойчивости к нему многих видов госпитальной флоры применяется редко. В некоторых развитых странах, например США, не применяется.
- Фуразолидон** - Не назначается при инфекциях МВП, поскольку не создает терапевтических концентраций в моче.
- Нитрофурантиин** - Наиболее известный из нитрофуранов. Поскольку терапевтическая концентрация создается только в моче, может применяться только для лечения инфекций МВП.
- Фуразидин** - Аналогичен нитрофурантиину, но менее токсичен.

Экскреция препаратов фуразидина в моче после однократного приема препарата в дозе 100 мг



Концентрация препаратов фуразидина в моче после однократного приема препарата в дозе 100 мг



Биодоступность фуразидина калиевой соли в 2,5–3 раза выше, чем биодоступность обычного фуразидина.

Более высокая степень биодоступности фуразидина калиевой соли позволяет получить терапевтический эффект в меньших дозах и уменьшить количество побочных эффектов (разовая доза фуразидина калиевой соли 50 мг, разовая доза фуразидина - 100 мг).

Нюансы, о которых надо помнить в отношении «альтернативной группы препаратов»



Фторхинолоны при ИМП

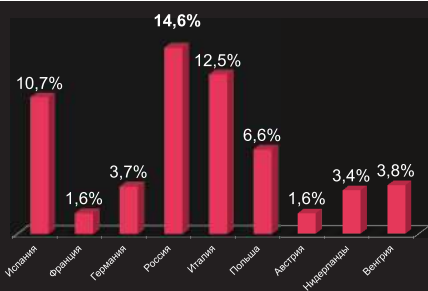
- Рост резистентности *E. coli* ко фторхинолонам¹
- Фторхинолоны противопоказаны детям до 18 лет, беременным и лактирующим женщинам²
- Профиль безопасности ФХ^{2,3}: риск разрыва сухожилий, риск жизнеугрожающих аритмий
- В связи с последними рекомендациями FDA рекомендует ограничить применение фторхинолонов (при некоторых неосложненных инфекциях – синуситы, бронхиты, ИМВП), когда существует возможность альтернативной антибиотикотерапии, в связи с участившимися случаями тяжелых побочных явлений, затрагивающих периферическую и ЦНС. FDA требует обновить информацию по безопасности на этикетках и руководствах всех фторхинолонов (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm>)

Рекомендация FDA: Разумно избегать назначения препаратов, удлиняющих «QT» у лиц с известным удлинением «QT» и лиц с факторами риска аритмии

¹ Баткина И.С. и соавт. Клим. микробиол. антимикроб. пр. 2012; 14(4): 380 – 393.
² Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страханского, Ю.В. Белоусова, С.Н. Колосова. Смоленск, МАМАМА, 2007. 464 с.
³ «Медсигмент» (безопасности, фармакологической) resuming information. Информацию доступна на сайте: fda.gov.

Проблема антибиотикорезистентности. Устойчивость уропатогенной *E. coli* к фторхинолонам

Международное многоцентровое исследование ARES (2005–2006 гг)



Schito GC, et al. Int J Antimicrob Agents 2009;34:407-13

Рекомендации EAU (Европейской Ассоциации Урологов) по урологическим инфекциям (2017)¹

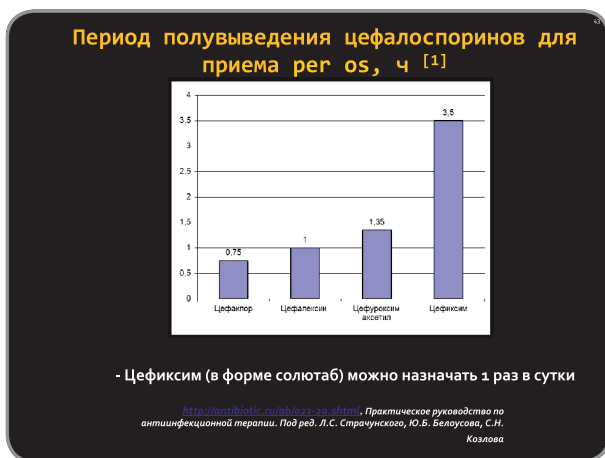
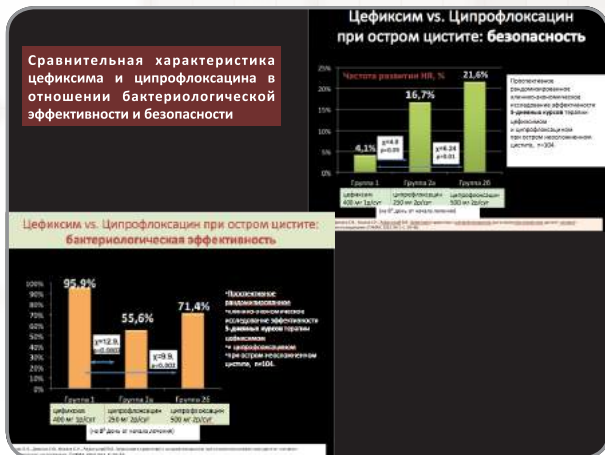
Рекомендации по антибактериальной терапии неосложненных циститов

Рекомендации	Доксицилин	Кларитромицин	Комментарии	VE	CF
Препараты выбора					
Флюорохинолоны	3-4 капсулы в день	1 таблетка	Рекомендуется для лечения, но не для профилактики	+	+
Нитрофурантоин (максимально переносимый)	10 мг 2 раза в день	5 дней			
Пивисептин	40/6 мг 3 раза в день	3-5 дней			
Альтернативные препараты					
Цифалопродоксим (напр. цефалоспорины)	500 мг 2 раза в день	5 дней	Или аналогичный	+	+
Если локальная резистентность > 10% и > 20%					
Доксицилин	200 мг 2 раза в день	3-5 дней	Короче продолжительности безопасности	+	+
Доксицилин-сульфаметоксипразол	160/800 мг 2 раза в день	3-5 дней	Короче продолжительности безопасности	+	+
Пациенты с риском					
Доксицилин-сульфаметоксипразол	160/800 мг 2 раза в день	7 дней	Странно: повысить в течение фторхинолонов также могут быть назначены после определения чувствительности	+	+

VE – уровень доказательств; CF – степень рекомендаций

Фторхинолоны исключены из перечня препаратов для лечения неосложненного цистита

¹ European Association of Urology. Guidelines on Urinary Infection 2017. Доступно на сайте <http://EAUonline.org> по состоянию на 25.07.2017.



Чувствительность штаммов E. Coli, выделенных от пациентов с неосложненными ИМП (Галкин В.В. и др. 2011)

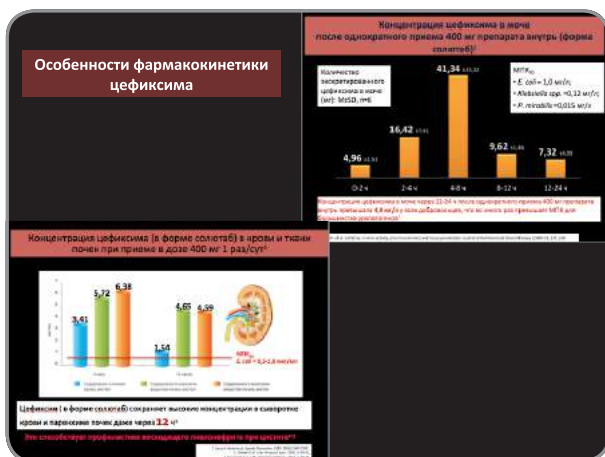
Антибиотик	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, n (%)	УР, n (%)	Р, n (%)
Цефиксим	0,125	0,5	89(98,9)	1 (1,1)	0 (0)
Ципрофлоксацин	0,03	6,4	80 (88,9)	1 (1,1)	9 (10)

Преимущества:

- Высокая степень накопления в почечной паренхиме³
- Концентрация, превышающая МПК 90 для E. coli, сохраняется более 50% времени между интервалами дозирования¹

1,0 мкг/мл – МПК₅₀ E. coli

¹ ДАРМИС 2011²
² Рифампин ВВ, в отечественных условиях в 2008 (8): 2-3
³ Рифампин ВВ, в отечественных условиях в 2008 (8): 2-3
⁴ Летоу А. Антибиотикотерапия и химиотерапия. 1999, в. 129-132



Острый неосложненный цистит. Препараты выбора.

Фторхинолоны:

- Не рекомендуются как препараты первого выбора
- как препараты с хорошим проникновением в ткани, резервируются для лечения более серьезных инфекций паренхиматозных органов



Рекомендации по антибактериальному лечению неосложненного пиелонефрита (EAU 2017)

Антибиотик	Дневная доза	Длит-ть терапии	LE	GR	Комментарии
Ciprofloxacin	500-750 mg b.i.d	7-10 days	1b	B	При резистентности к фторхинолонам менее 10% percent.
Levofloxacin	750 mg q.d	5 days	1b	B	
Trimethoprim sulphamethoxazol	160/800 mg b.i.d	7-14 days	1b	B	Если такие агенты используются эмпирически, следует вводить начальную внутривенную дозу пролонгированного парентерального антимикробного препарата (например, цефтриаксона).
Cefpodoxime	200 mg b.i.d	10 days	4	B*	
Ceftibuten	400 mg q.d	10 days	4	B*	

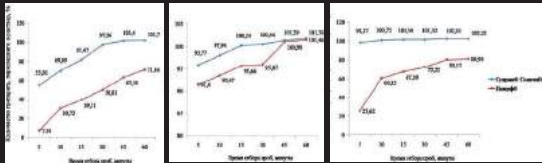
ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО НЕОСЛОЖЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА НЕТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ (федеральные клинические рекомендации 2017г.)

Препараты выбора	Только при известной чувствительности
Левифлоксацин – 500 мг 1 р./сут. - 7 дней	Цефиксим – 400 мг 1 р./сут. – 10 дней
Левифлоксацин – 750 мг 1 р./сут. - 5 дней	Цефтибутен – 400 мг 1 р./сут. – 10 дней
Ципрофлоксацин – 500-750 мг 2 р./сут. – 7-10 дней	Амоксициллин/клавуланат 500/125 мг 3 р./сут. – 14 дней
Ципрофлоксацин – 1000 мг 1 р./сут. - 5 дней	

Отличие антибиотиков Солютаб от традиционных лекарственных препаратов основано на 7 инновационных технологиях:

- Высокое качество субстанции
- Запатентованная технология гранулирования
- Полное и предсказуемое всасывание антибиотика в тонкой кишке
- Технология контролируемого высвобождения активного вещества
- Минимальное количество наполнителя (нет глютенa, сахара)
- Технология контролируемого распада
- Гипоаллергенные ароматизаторы

Усредненные профили сравнительной кинетики растворения препаратов цефиксима¹



pH=1,2

pH=4,5

pH=6,8

Количество растворенного цефиксима через 1 час при исследовании кинетики растворения препарата Панцеф® было **на 20 – 30% меньше**, чем при изучении препарата Супракс® Солотаб®¹

Несоответствие кинетики растворения может быть «прогностическим признаком» недостаточной биодоступности генерика и, как следствие, недостаточной клинической эффективности препарата¹

1. Зыринов С.К. Исследование сравнительной кинетики растворения препаратов цефиксима. Фарматека (2016) 10, 68-72

ЦЕФИКСИМ ПРИ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ



Козырев Ю.В. (2013):

- Эффективность цефиксима для лечения бессимптомной бактериурии у беременных составила **96,6%** (на 10±1 сут)
- Благоприятный профиль безопасности:
 - переносимость цефиксима значимо лучше, чем амоксициллина/клавуланата
 - риск развития нежелательных явлений в группе цефиксима в 10 раз ниже, чем в группе амоксициллина/клавуланата (1,7% vs 17% случаев, p<0,01): тошнота, рвота, диарея**



1. Козырев Ю.В. Бессимптомная бактериурия у беременных: лечебно-диагностические аспекты. Автореферат на соискание диссертации кандидата медицинских наук. М., 2013.

Фармакокинетика цефиксима у беременных (экспериментальные данные)



- Концентрация препарата в тканях плода составила **менее 1%** от концентрации в биологических средах матери.^{1,2}
- Концентрация препарата в плазме крови плода была **в 70 раз ниже**, чем в плазме крови матери.^{1,2}
- Федеральное агентство по контролю за медикаментами, косметическими средствами и пищевыми продуктами США включило цефиксим в категорию «В», поэтому при необходимости препарат можно принимать во время беременности

1. Гадарова З.К. Оценка безопасности применения и эффективности лечения респираторных инфекций ингаляционными препаратами. Ураловое, 2013, №3.
2. Halperin-Wallega E. Drug Metab. Dispos. 1988;16(1):130-134

Антимикробная терапия неосложненного цистита у беременных

Российские Национальные рекомендации 2017

Фосфомидин трометамол внутрь 3 г однократно

Цефиксим внутрь 400 мг 1р/сут 7 дней

Цефтибутен внутрь 400 мг 1 р/сут 7 дней

Нитрофурантоин 100мг 2р/сут 7 дней (только со 2-го триместра, не применять перед родами в связи с опасностью развития гемолитической анемии у новорожденных, имеющих дефицит Г6ФДГ)

Цефуросим внутрь 250-500 мг 2 р/сут 7 дней

Амоксициллина/клавуланат 625мг 3 р/сут 7 дней



Бережанова Т.С. и соавт.
Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов.
Российские Национальные рекомендации. М. 2015

EAU 2017

Согласно анализу данных, однократная доза была АБ связана со значительно более низкой частотой побочных эффектов, но значительно более высоким показателем низкого веса детей при рождении.

Поэтому для лечения бессимптомной бактериурии во время беременности следует применять стандартный краткосрочный курс лечения, однако следует подчеркнуть, что общее качество научных данных, подтверждающих эту рекомендацию, невелико.

Антимикробная терапия бессимптомной бактериурии у беременных

Российские Национальные рекомендации 2017

Терапия выбора:

Фосфомицина трометамол внутрь 3 г однократно

Нитрофурантоин 100мг 2 р/сут 5-7 дней (только со 2-го триместра, не применять перед родами в связи с опасностью развития гемолитической анемии у новорожденных, имеющих дефицит Г6ФДГ)

Альтернативная терапия:

Цефиксим внутрь 400 мг 1р/сут 5-7 дней

Цефтибутен внутрь 400 мг 1 р/сут 3-7 дней

Только при известной чувствительности:

Амоксициллина/клавуланат 625мг 3 р/сут 3-7 дней



Перепанова Т.С. и соавт.
Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов.
Российские Национальные рекомендации - М. 2015

Антимикробная терапия острого пиелонефрита у беременных

Российские Национальные рекомендации 2017

Терапия выбора:

Цефтибутен внутрь 400 мг 1 р/сут 7 дней

Цефиксим внутрь 400 мг 1р/сут 7 дней

Цефотаксим в/в или в/м 1г 3-4 р/сут

Цефтриаксон в/в или в/м 1г 1 р/сут

Азтреонам 2г в/в 3 раза в сутки

Альтернативная терапия:

Эртапенем в/в, в/м 1г 1 р/сут 10-14 дней

Мероперем в/в 1 г 3/сут – 14 дней

Пиперациллин/тазобактам в/в 4,5 г 4 р/сут – 14 дней

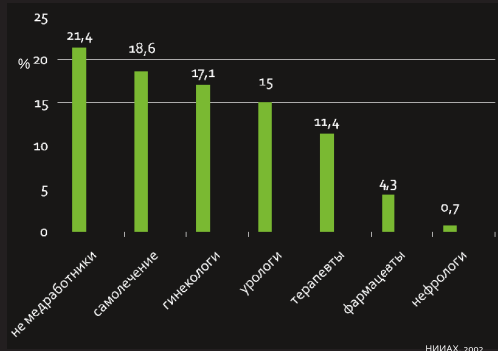
Только при известной чувствительности:

Амоксициллина/клавуланат 625мг 3 р/сут 7 дней



Перепанова Т.С. и соавт.
Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов.
Российские Национальные рекомендации - М. 2015

Лечение цистита



РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА УРОЛОГОВ РЕГИОНОВ СКФО И ЮФО

Характеристика параметра	Республика Дагестан	СКФО (кроме республика Дагестан)	Республика Калмыкия и г. Астрахань	г. Волгоград и Волгоградская обл.	г. Ростов-на-Дону и Ростовская обл.	г. Краснодар и Краснодарская обл.
Назначают антибиотики, не относящиеся к препаратам первого выбора в лечении неосложненного цистита у женщин	27,3	32,3	23,8	21,2	41,7	30,95
Назначают фосфомицин в лечении неосложненного цистита у женщин	46,9	58,9	66,7	42,3	70,6	35,3
Назначают цефалоспорины в лечении неосложненного цистита у женщин	37,5	21,4	46,7	80,8	61,8	35,3
Назначают фторхинолоны в лечении неосложненного цистита у женщин	15,6	23,2	66,7	46,2	44,1	55,9

З.К. Гаджиева, Ю.Б. Казилова, Ю.Г. Алиев, И.А. Абган. Особенности диагностики и лечения различных нарушений мочеиспускания врачами Республики Дагестан и других регионов Северо-Кавказского и Южного Федеральных округов. – журнал «Урология» №4 – 2016 – с.48-56

РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ РЕГИОНОВ СКФО И ЮФО.

Характеристика параметра	Р-ка Дагестан	СКФО	г. Волгоград и Волгоградская обл.	г. Ростов-на-Дону и Ростовская обл.	г. Краснодар и Краснодарская обл.	Итого ЮФО
назначают антибиотики, не относящиеся к препаратам первого выбора в лечении неосложненного цистита у женщин	15 (68,2%)	22 (42,3%)	10	2	13	25 (37,3%)
назначают фосфомицин в лечении неосложненного цистита у женщин	8 (36,4%)	28 (53,8%)	12	2	12	26 (38,8%)
назначают цефалоспорины в лечении неосложненного цистита у женщин	2 (9,1%)	3 (5,8%)	3	1	4	8 (11,94%)
назначают фторхинолоны в лечении неосложненного цистита у женщин	1 (4,55%)	5 (9,6%)	2	-	2	4 (5,97%)

З.К. Гаджиева, Ю.Б. Казилова, Ю.Г. Алиев, И.А. Абган. Особенности диагностики и лечения различных нарушений мочеиспускания врачами Республики Дагестан и других регионов Северо-Кавказского и Южного Федеральных округов. – журнал «Урология» №4 – 2016 – с.48-56

Руководство EAU: профилактика рецидивирующего цистита



Grabe M et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections 2013 www.euroas.eu

EAU Guidelines 2017 г. Федеральные клинические рекомендации 2017г. Профилактика рецидивов ИМП

- Антибиотикопрофилактика короткими курсами – **2b, A**
- использование низких доз АБ после полового акта
- Grade of recommendation – **2b, B**
- местная ЗГТ в климактерии Grade of recommendation – **1b, A**
- Пробиотики (GR-1 и RC-14 лактобактерий) - доказательства отсутствуют или противоречивы
- неспецифическая профилактика (подкисление мочи, сок клюквы и др.) - доказательства отсутствуют или противоречивы
- **иммуноактивная профилактика**
- Уро-Ваксом рекомендован для иммунопрофилактики рецидивов ИМП у женщин во всех возрастных группах Grade of recommendation – **A**

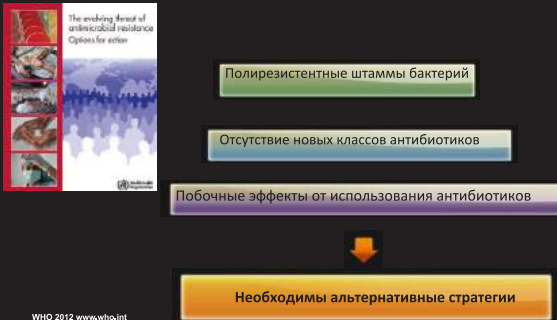
ВОЗМОЖНАЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИМП (федеральные клинические рекомендации 2017г.)

- использование фитопрепаратов (Канефрон Н)
- внутрипузырное введение препаратов гиалуроновой кислоты
- бактериофаготерапия (стерильные очищенные фаголизаты соответствующих видов бактерий)
- Применение D-маннозы

Изменение образа жизни

- Основные меры профилактики — изменение образа жизни и способа контрацепции (например, ограничение половых контактов и отказ от использования спермицидов и диафрагм)
- Также рекомендуется мочеиспускание после полового контакта и повышенный питьевой режим, хотя эффективность этих мер не подтверждена
- Следует обратить внимание на частое опорожнение мочевого пузыря и соблюдение личной гигиены после дефекации

Антибактериальная профилактика: медицинская проблема



COMBAT
DRUG RESISTANCE

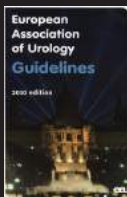
No action today,
no cure tomorrow



World Health
Day 2011

64

EAU guidelines



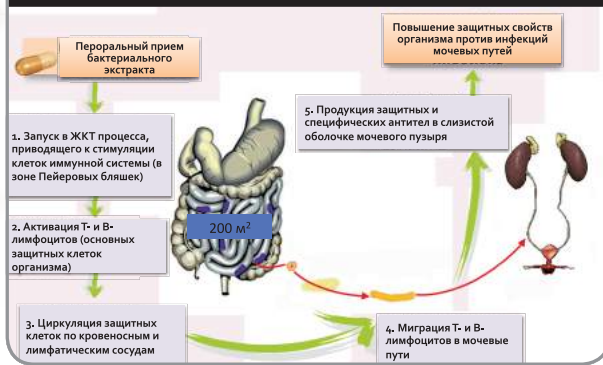
УРО-ВАКСОМ единственный в России иммунологический препарат для лечения ИМП с наивысшей степенью рекомендаций Европейской Ассоциации Урологов^{1,2}

3.5. Recurrent (uncomplicated) UTIs in women
3.5.2.2 Immunoactive prophylaxis
OM-89 (Uro-Vaxoma) is sufficiently well documented and has been shown to be more effective than placebo in several randomised trials. Therefore, it can be recommended for immunoprophylaxis in female patients with recurrent uncomplicated UTI (37, 38) (LE: 1a, GR: B). Its efficacy in other groups of patients, and its efficacy relative to antimicrobial prophylaxis remain to be established.

...Иммуноактивная профилактика и эффективность УРО-ВАКСОМА по сравнению с плацебо доказана в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Таким образом, он может быть рекомендован для иммунопрофилактики у женщин с неосложненными рецидивирующими ИМП...

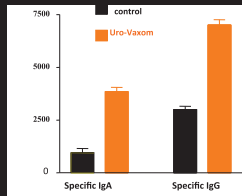
Grabe M et al. European Association of Urology Guidelines on Urinary Infections 2012 www.uroweb.org

Механизм действия Уро-Ваксома



Действие Уро-Ваксома на специфический иммунитет

- Уровни сывороточных IgA и IgG ко всем 18 антигенам *E. coli* значительно повышались по сравнению с контрольной группой
- Секретируемые IgA и IgG также проявляли перекрестную активность в отношении других штаммов и видов бактериальных патогенов, выделенных при ИМП
- Следовательно, препарат Уро-Ваксом может обеспечивать защиту от более широкого спектра патогенов-возбудителей ИМП, а не только от используемых в его составе



Gilbart James, European Urological Review, 2011; 6(2):114-19

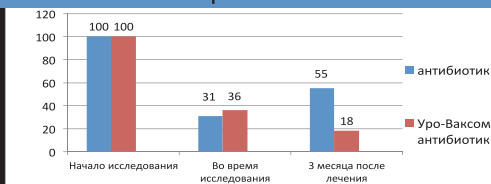
Huber et al., 2000, Int. J. Immunopharmacol. 23; 1103-11

Возможность применения Уро-Ваксома как при лечении, так и при профилактике ИМП.

Лечение: совместно с антибиотиком по 1 капсуле в день.

Профилактика: по 1 капсуле в день в течение 3-х месяцев

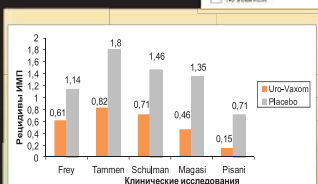
Частота возникновения бактериурии с использованием Уро-Ваксома



(Czerwionka-Szaflarska и Pawlowska, 1996)

Уро-Ваксом: эффективность бустерной схемы

Двойные слепые рандомизированные плацебо контролируемые исследования



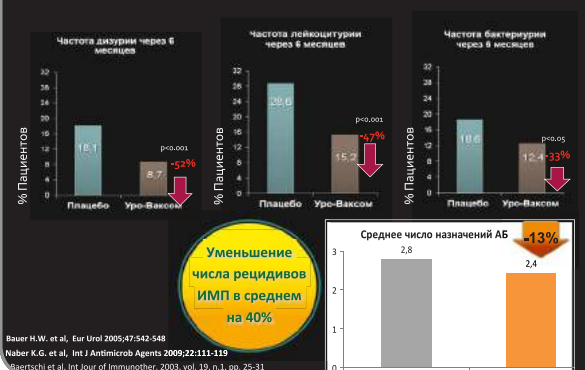
Через год терапии количество рецидивов у пациентов, получавших бустерную схему, оставалось на уровне в 2 раза ниже

Изменения в анализах мочи и симптоматике в различные периоды применения Уро-ваксом

	И с х о д н о		Через 3-4 нед.	Через 3 мес.	Через 6 мес.			
	Placebo	UV	Placebo	UV	Placebo	UV		
≥ 10 ⁴ УПШ в 1 мл	100	100	27	25	48	16 ¹	39	19 ²
≥ 5 лейкоцитов	94	91	32	36	38	16	39	12 ²
Дизурия	84	82	82	14	15	0	24	0 ²
¹ p<0,01 ² p<0,05	UV – Уро-Ваксом							

У 67,2% пациентов, принимавших Уро-Ваксом, не отмечалось рецидивирования ИМВП в сравнении с 22,2 % пациентов, принимавших плацебо (Magasi et al., 1994).

Уро-Ваксом уменьшает симптомы ИМП и улучшает лабораторные показатели



Первая заповедь врача: не навреди.

Гиппократ

Гиппократ



Еще со времен Гиппократ существует правило – фармакотерапия должна быть эффективной и безопасной.

С этой целью врач должен овладеть алгоритмом выбора лекарственного средства, режима его дозирования, знать методы эффективности и безопасности ЛС.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК



pharmprosvet.ru

Распространяется бесплатно.