

Национальный образовательный проект
«Принципы рациональной антибактериальной терапии
в амбулаторной практике»

Клинико-фармакологическое
обоснование выбора антибиотиков при
внебольничных инфекциях
дыхательных путей

С.В.Яковлев

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов
Кафедра госпитальной терапии 1 МГМУ им.И.М.Сеченова

Антибиотики, рекомендуемые для лечения внебольничных респираторных инфекций в амбулаторной практике

- Бета-лактамы
 - Аминопенициллины: амоксициллин, амоксициллин/клавуланат
 - Цефалоспорины: цефуроксим, цефиксим, цефтриаксон
- Макролиды
- Новые фторхинолоны

Цель антибиотикотерапии

Эрадикация возбудителя



- Более быстрое исчезновение симптомов заболевания
- Предотвращение осложнений
- Уменьшение риска селекции резистентных микроорганизмов
- Более длительный безрецидивный период при хронических заболеваниях

Как обеспечить эрадикацию возбудителя?

Слагаемые успеха антибактериальной терапии

- Ранее назначение адекватной терапии с учетом:
 - Природной активности антибиотика против наиболее вероятных возбудителей
 - Состояния антибиотикорезистентности
 - Фармакодинамического обоснования режима терапии и дозирования

Этиология острых респираторных инфекций

	Пневмония	Бронхит	Синусит
Ведущие	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i>
Возможные	<i>Mycoplasma pneu.</i> <i>Chlamydia pneu.</i> <i>H.Influenzae</i>	<i>S.pneumoniae</i>	
Осложненный фон*	<i>S.aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>		

* Пожилой возраст, сахарный диабет, ХОБЛ, сердечная недостаточность, цирроз

Показатель, характеризующий активность
антибиотика против возбудителя, -

МПК

(минимально подавляющая концентрация)

Активность антибиотиков против *H.influenzae* в России (МПК₅₀, мкг/мл)

Антибиотики	1998-2000*	2006-2007**
Амоксициллин	0.5	0.5
Амоксициллин/КК	0.5	0.5
Цефуроксим	1	1
Цефаклор	4	-
Цефиксим	0.03	0.06
Цефотаксим	0.004	0.016
Азитромицин	1	1
Кларитромицин	8	8
Офлоксацин	0.03	0.03
Левифлоксацин	-	0.016
Моксифлоксацин	-	0.008

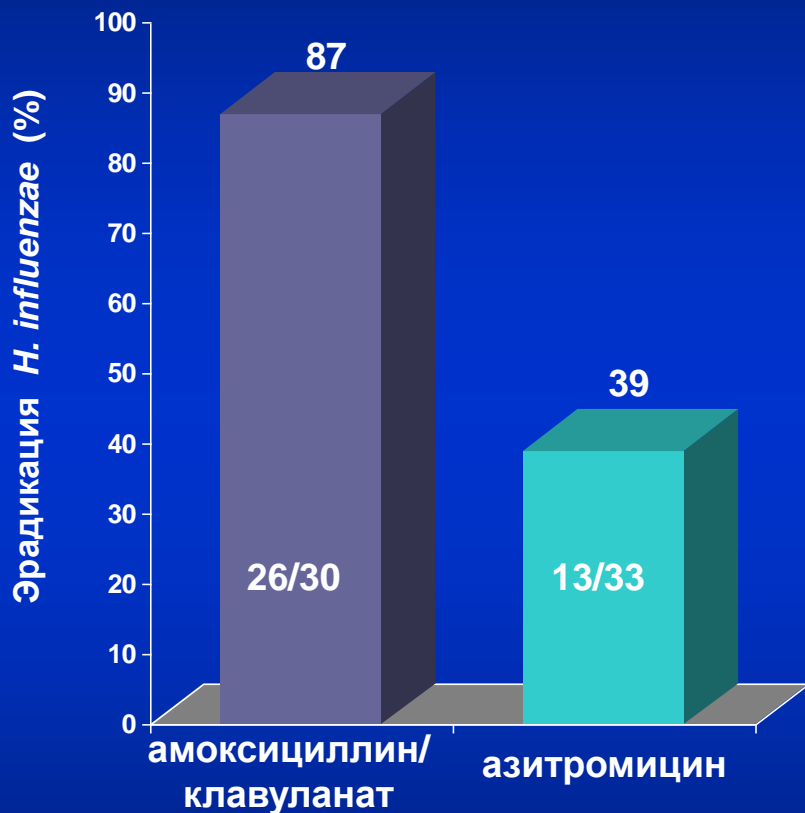
* Alexander Project. J Antimicrob Chemother 2003;52:229-46

** Сидоренко С.В., 2008

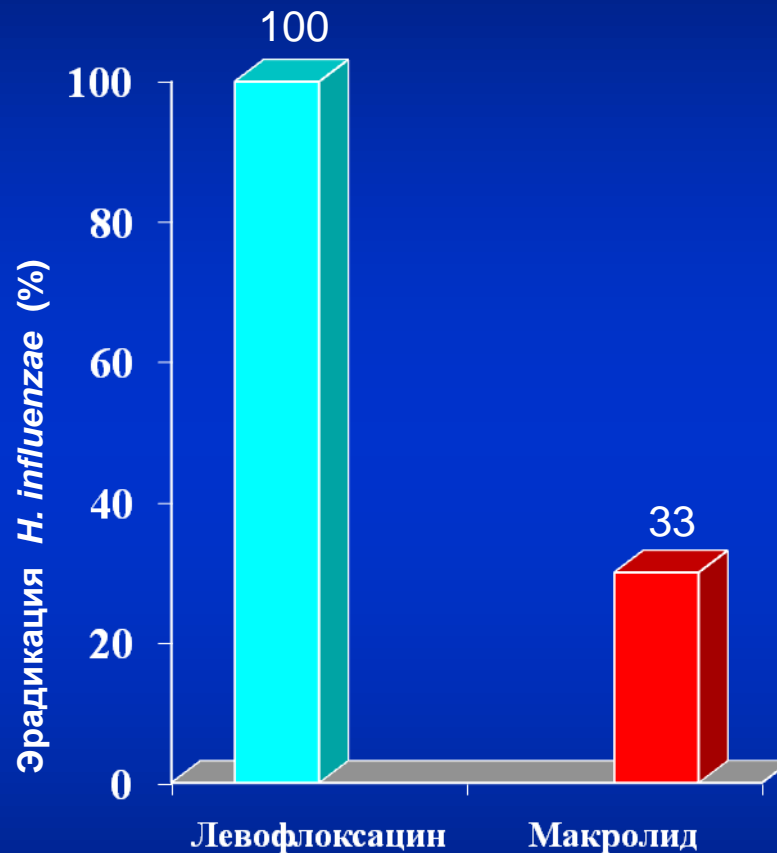


Результаты лечения респираторных инфекций, вызванных *H. influenzae*

Острый средний отит



Обострение ХОБЛ



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

Dvoretzky L, Yakovlev S, Dubrovskaya N. *ECCMID* 2006; *Инфекции и антимикробная терапия* 2005; 7(1):5-8

Что может быть причиной недостаточной эффективности антибиотиков?

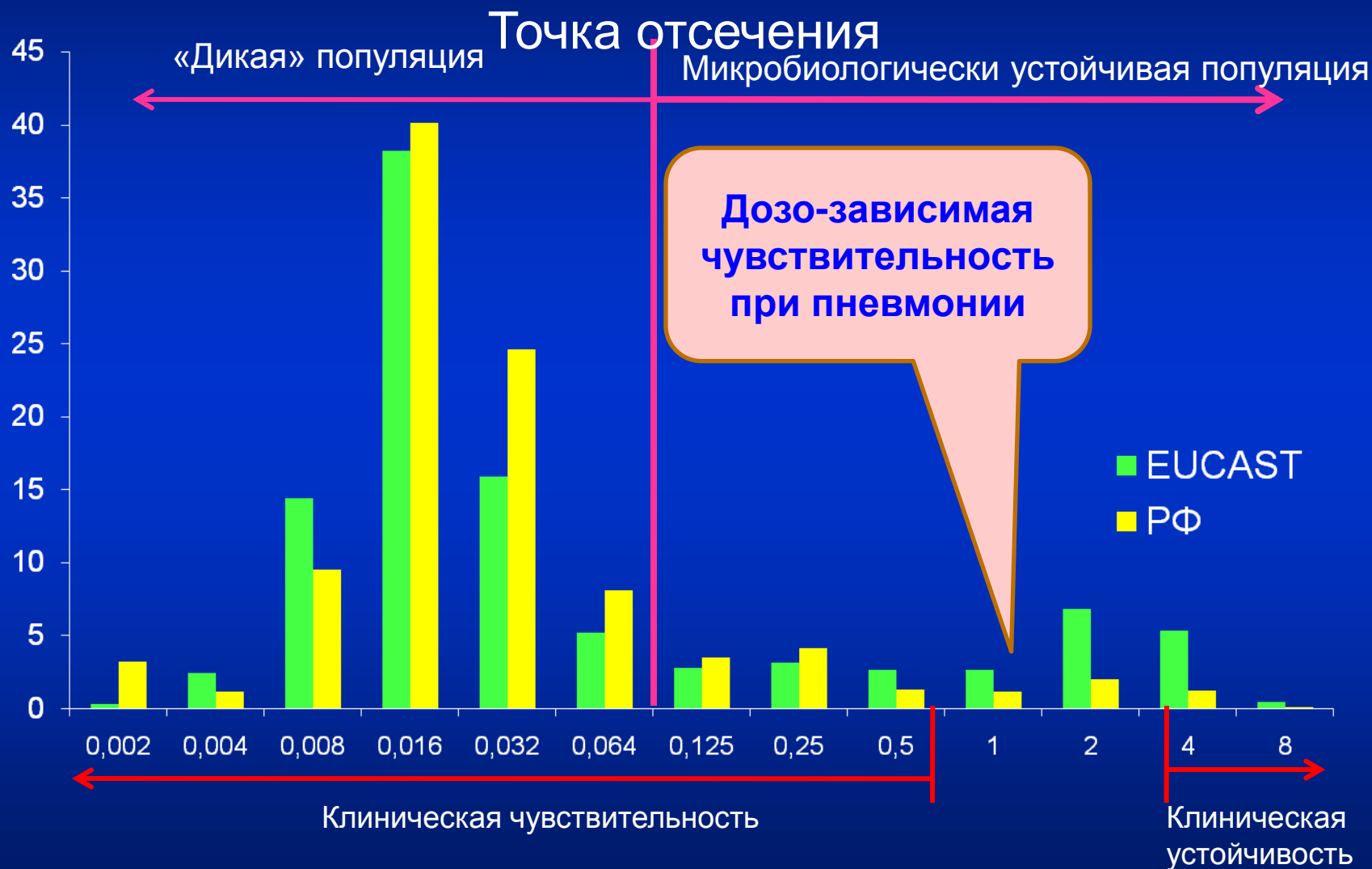
Низкая природная активность (не обеспечивают эрадикацию)

- *Streptococcus pneumoniae*
 - Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин)
 - Пероральные цефалоспорины III поколения
- *Haemophilus influenzae*
 - Макролиды
 - Цефалоспорины I-II (цефаклор, цефуроксим)

Слагаемые успеха антибактериальной терапии

- Ранее назначение адекватной терапии с учетом:
 - Природной активности антибиотика против наиболее вероятных возбудителей
 - Состояния антибиотикорезистентности
 - Фармакодинамического обоснования режима терапии и дозирования

Распределение МПК пенициллина в отношении *S. pneumoniae* и критерии чувствительности EUCAST



Резюме по устойчивости пневмококков

- Рост устойчивости к пенициллину
 - Умеренный уровень (МПК 0,12-0,5 мкг/мл)
 - Пенициллины эффективны в обычных дозах
 - Высокий уровень (МПК 1-2 мкг/мл)
 - Пенициллины эффективны в высоких дозах
 - МПК > 2 мкг/мл
 - Пенициллины не эффективны
- Рост устойчивости к цефалоспорином
 - Полная перекрестная устойчивость между цефуроксимом и пенициллином - Снижение эффективности цефуроксима
 - При высоком уровне устойчивости к пенициллину увеличивается частота устойчивости к Цеф III
- Высокая частота устойчивых штаммов к макролидам
 - Ассоциируется с неудачей лечения

Резистентность *S.pneumoniae*: возможности преодоления

- Использование бета-лактамов в увеличенной дозе
 - Амоксициллин вн. 3 г/сут или 90 мг/кг
 - Амоксициллин/клавуланат вн. 2 – 3 – 4 г/сут
 - Цефтриаксон в/в, в/м 2 г/сут
- Новые «респираторные» фторхинолоны
 - Левофлоксацин 750 мг
 - Моксифлоксацин 400 мг
- NB! Не назначать цефуроксим, макролиды

Факторы риска резистентных пневмококков

- Антибиотики или госпитализация в предшествующие 6 мес
- Дети дошкольного возраста в организованных коллективах и проживающие с ними взрослые
- Пребывание в домах длительного ухода
- Лечение гемодиализом

Стартовая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии

Риск резистентных пневмококков*

НЕТ

ДА

Амоксициллин солютаб

2 г в сутки

45 мг/кг в сутки

Амоксициллин солютаб

3 г в сутки

90 мг/кг в сутки

* Антибиотики или госпитализация в предшествующие 6 мес

* Дети дошкольного возраста в организованных коллективах и проживающие с ними взрослые

Слагаемые успеха антибактериальной терапии

- Ранее назначение адекватной терапии с учетом:
 - Природной активности антибиотика против наиболее вероятных возбудителей
 - Состояния антибиотикорезистентности
 - Фармакодинамического обоснования режима терапии и дозирования

Как прогнозировать эффект антибиотика?

Антимикробная активность:	МПК
Фармакокинетика:	Концентрации
Фармакодинамика:	Концентрации – МПК

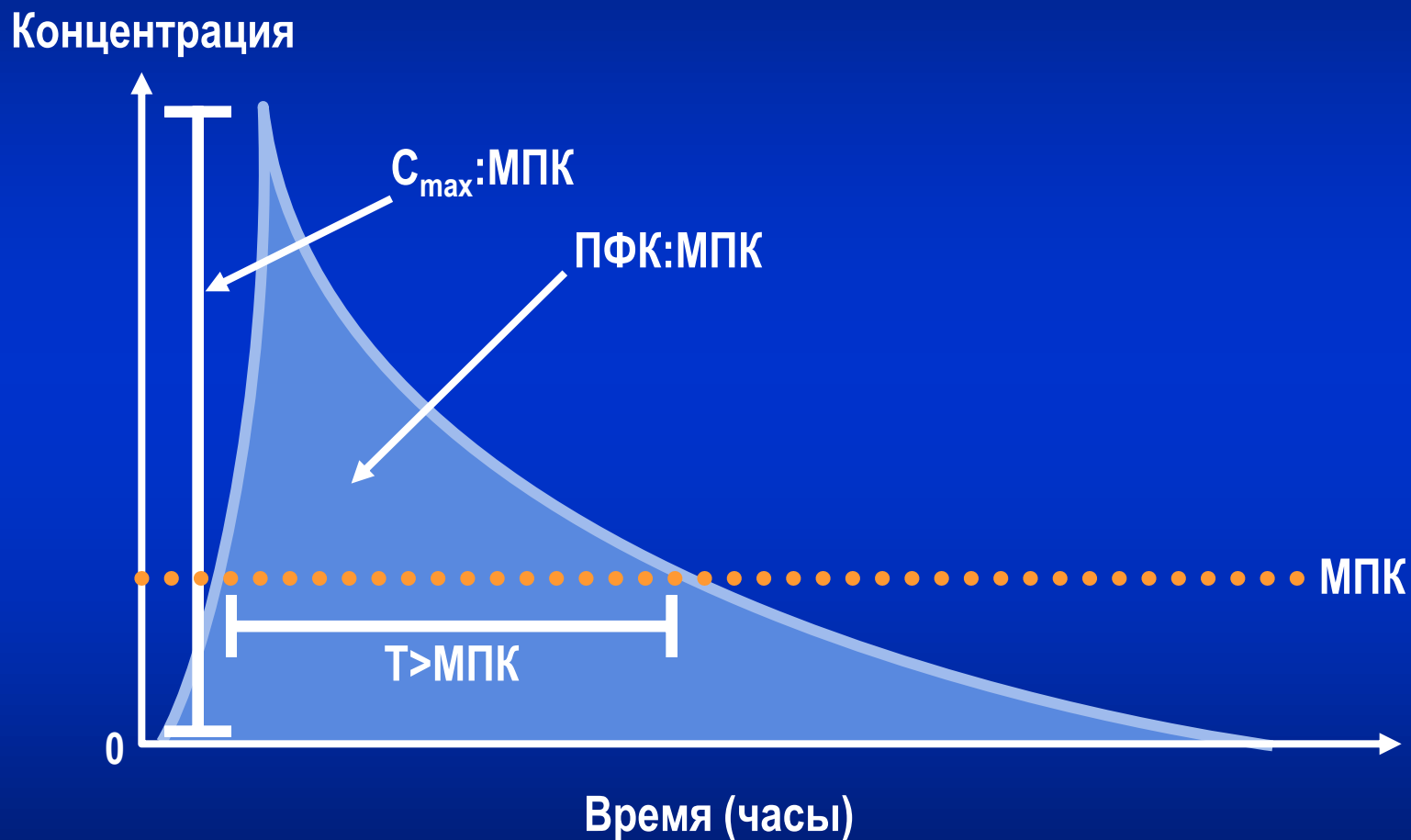
Чем поможет знание фармакодинамики?

1. Количественное прогнозирование эрадикации
2. Вероятность достижения эффекта

На основании фармакодинамического моделирования:

1. Целесообразность назначения АБП при различных инфекциях и возбудителях
2. Расчет оптимального дозирования

Фармакодинамические параметры антибиотиков



ПФК (AUC) = Площадь под кривой «концентрация-время»

C_{max} = Максимальные концентрации в плазме

Фармакодинамика антибиотиков

- Концентрационно-зависимый эффект
 - $C_{max} > МПК$; $ПФК/МПК$
 - Аминогликозиды, фторхинолоны, азитромицин
- Время-зависимый эффект
 - $T > МПК$
 - Бета-лактамы, макролиды

Фармакодинамические показатели, наиболее точно коррелирующие с клиническим/бактериологическим эффектом

<u>Антибиотики</u>	<u>Показатели</u>	<u>Значение</u>
Бета-лактамы, Макролиды	$T > \text{МПК}$	>50% ИД
Фторхинолоны, Азитромицин	ПФК/МПК (AUC/MIC)	>30 (Грам+)

Craig WA, 1995

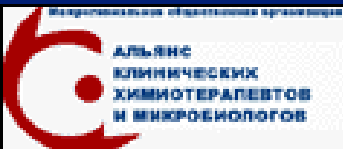
Фармакодинамика (T>МПК, % интервала дозир.) бета-лактамов против *S.pneumoniae*

	Пен – Чувств.	Пен – Устойч.
Амоксициллин 1,5 г	100	43
Амоксициллин 3 г	100	88
Цефаклор 1,5 г	60	0
Цефуроксим 1 г	75	0
Цефиксим 0,4 г	59	0
Цефтриаксон 1 г	100	42

Предиктор эффекта: fT>МПК ≥ 50% ИД

Craig W. Respir Med 2001;95(SupplA):S12-9

Nuemberger E & Bishai W. Clin Infect Dis 2004;38(Suppl4):363-71



Фармакодинамика бета-лактамов в отношении *H. influenzae*

Препарат	Доза	T>МПК (% от интервала доз.)
Амокс/клав	875/125 x 2	42
Цефаклор	500 x 3	0
Цефуроксим	500 x 2	35
Цефиксим	400 x 1	88
Цефтриаксон	1 г x 1	100

Предиктор эффекта: $fT > \text{МПК} \geq 50\%$ ИД

Вероятность достижения эффекта (ВДЭ) макролидов и фторхинолонов в отношении *H.influenzae*

Антибиотик	МПК ₉₀	ПФК/МПК	C _{50%ид}	ВДЭ, %
Левифлоксацин 500	0.032	1400	-	100
Моксифлоксацин 400	0.032	1125	-	100
Эритромицин 500	4	-	0.9	1
Кларитромицин 500	8	-	1.3	2
Азитромицин 500	2	22	0.6	31

Ютанова Н.С., Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Антиб и Химиотер, 2003 г.

Фармакодинамически обоснованные режимы АБТ острых инфекций дыхательных путей

- Острые инфекции, нет риска R*, неосложненный фон^ (*S.pneu*+*H.flu*)
 - Амоксициллин 1,5-2 г
- Острые инфекции, риск резистентных возбудителей*
 - Амоксициллин 3 г
 - Амоксициллин/клавуланат 3-4 г
 - Моксифлоксацин 0,4 г
 - Левофлоксацин 0,75 г

* Риск резистентных возбудителей:

1. Антибиотики или госпитализация в предшествующие 6 мес
2. Дети дошкольного возраста в организованных коллективах и проживающие с ними взрослые

^ При осложненном фоне (ко-морбидность) следует учитывать возможность других возбудителей (*S.aureus*, *Klebsiella pneumoniae*)