

Принципы выбора антибактериальных препаратов у детей

Профессор В.М.Семенов

Кафедра инфекционных болезней
УО «Витебский государственный
медицинский университет»

*Республиканский обучающий семинар с международным участием
«Актуальные инфекции детей в XXI веке» Минск 28.11.2014г.*



«Пришла пора закрыть книгу инфекционных болезней»

***Вильям Стюарт (William Stewart,
Surgeon General ,1969)***

Выступление в 1969 г. в Конгрессе США



Проблемы при лечении пациентов с бактериальными инфекциями

Инфекционные заболевания составляют 5 из 10 основных причин смерти во всем мире



Для подавления роста или разрушения бактерий требуется лечение антибиотиками, такими как бета-лактамы



Лечение

В ЕС: 70% бактерий, вызывающих инфекции в больницах, устойчивы к по меньшей мере к одному антибиотику

ЕС: 25000 смертей/год из-за устойчивых к антибиотикам бактерий



Резистентность

-Разработка новых схем терапии

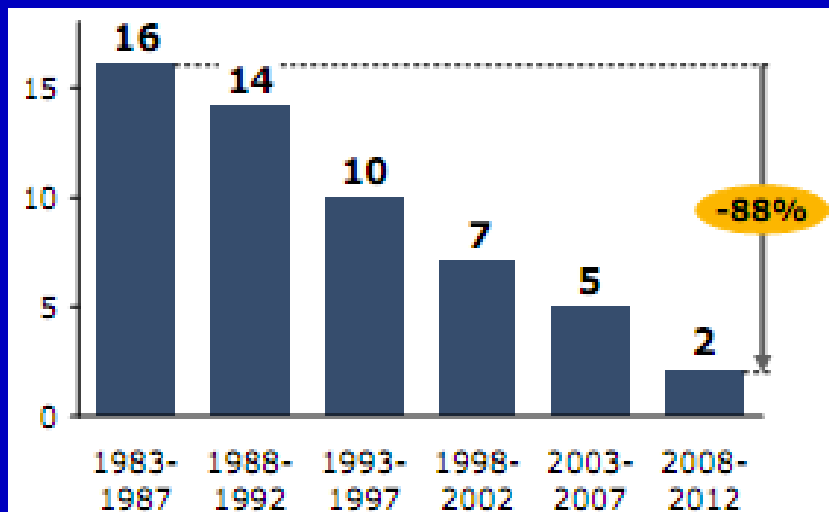
-Создание новых антибиотиков

- Быстрая и надежная диагностика



Проблемы антибиотикотерапии

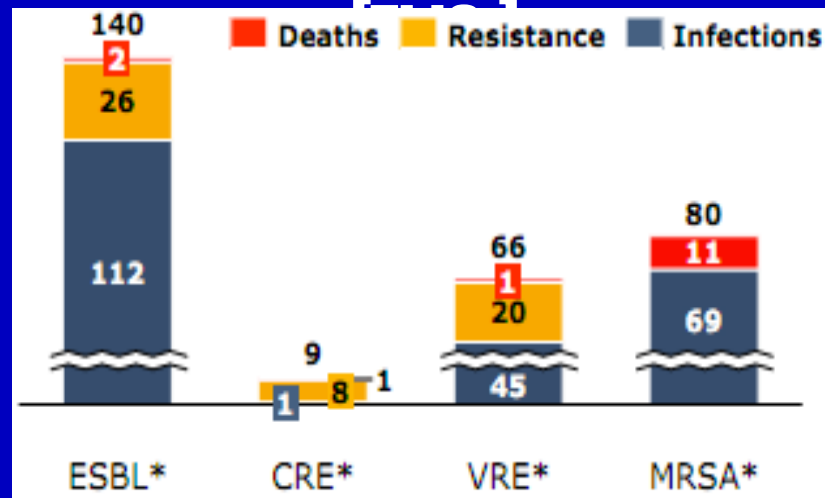
Новые антибиотики



Уменьшение количества новых антибиотиков:

Низкая прибыль от инвестиций, непредсказуемость одобрения

Уровни резистентности



Рост антибиоткорезистентности:

- **Чрезмерное использование а/б**
- **Ошибочное назначение а/б,**

Стагнация разработки новых групп антибиотиков повышает резистентность
Снижение показателей излечения из-за устойчивых "ESKAPE" патогенов
Повышение длительности госпитализации, увеличение расходов на лечение

Шесть больших вопросов, которые влияют на выбор а/б врачом в стационаре

- **1. Показания и диагностика: решение базируется на лабораторных результатах; хотя для ночных смен и в острых/экстренных случаях не всегда возможно ожидать результатов лабораторных исследований**
- **2. Внутренние рекомендации стационара, которые являются основой для стационара; «недорого, насколько это возможно, эффективно настолько, насколько надо»; для назначения некоторых антибиотиков необходимо подтверждение главного врача**
- **3. Внешние клинические рекомендации по назначению препаратов используются в качестве основы для принятия решения (особенно старшие врачи используют этот источник)**

Шесть больших вопросов, которые влияют на выбор а/б врачом в стационаре

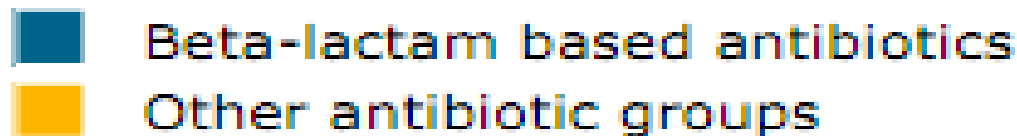
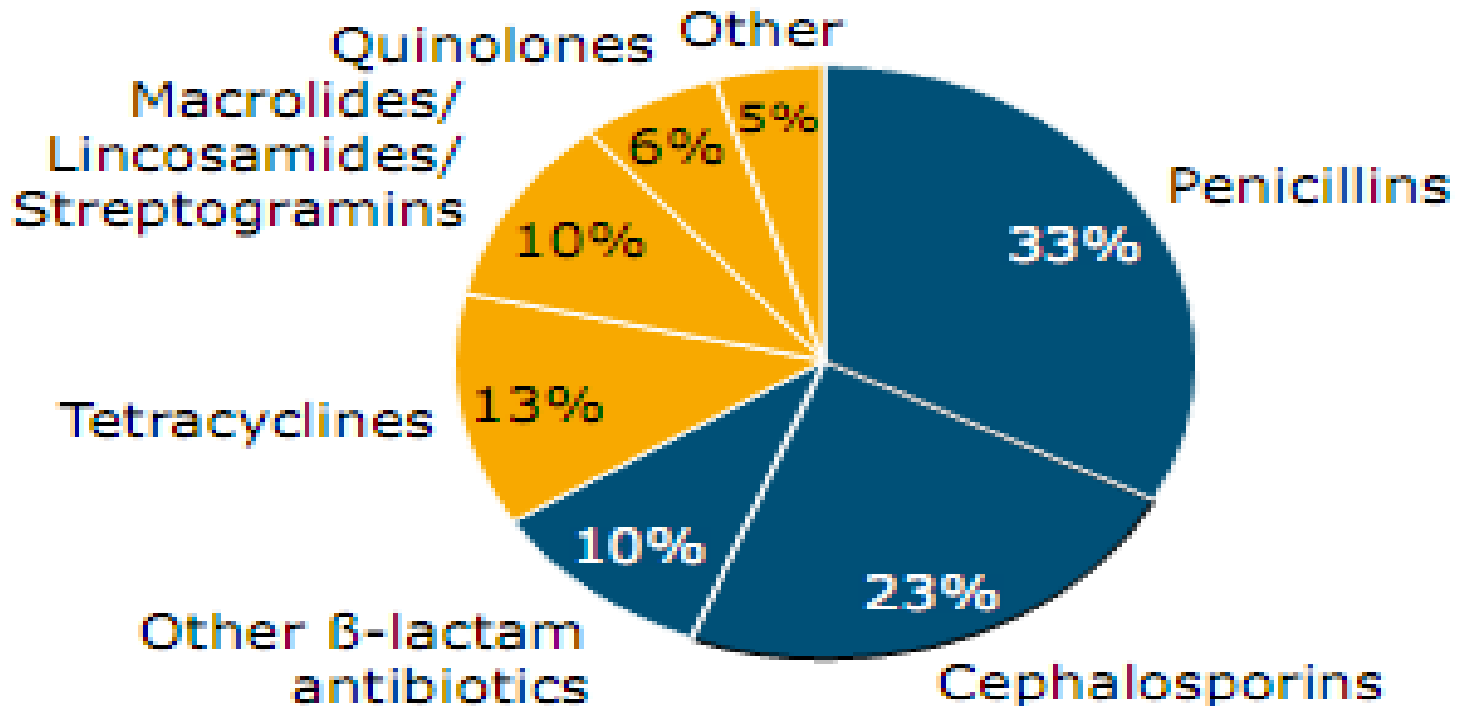
- **4. Обмен с другими врачами: молодые врачи часто спрашивают совета у более опытных врачей по назначению антибактериальных препаратов, пожилые врачи советуются редко**
- **5. Контакт с микробиологами: прямые и частые консультации с микробиологами для решения задач, в особых случаях, по вопросам, касающимся антибиотикорезистентности**
- **6. Другие , эмоциональные факторы: из-за беспокойства и неопределенности, когда антибиотики не работают у пациента, часто работает метод "проб и ошибок назначения"; на амбулаторных врачей также влияет правило не прописывать дорогостоящие лекарства**

АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



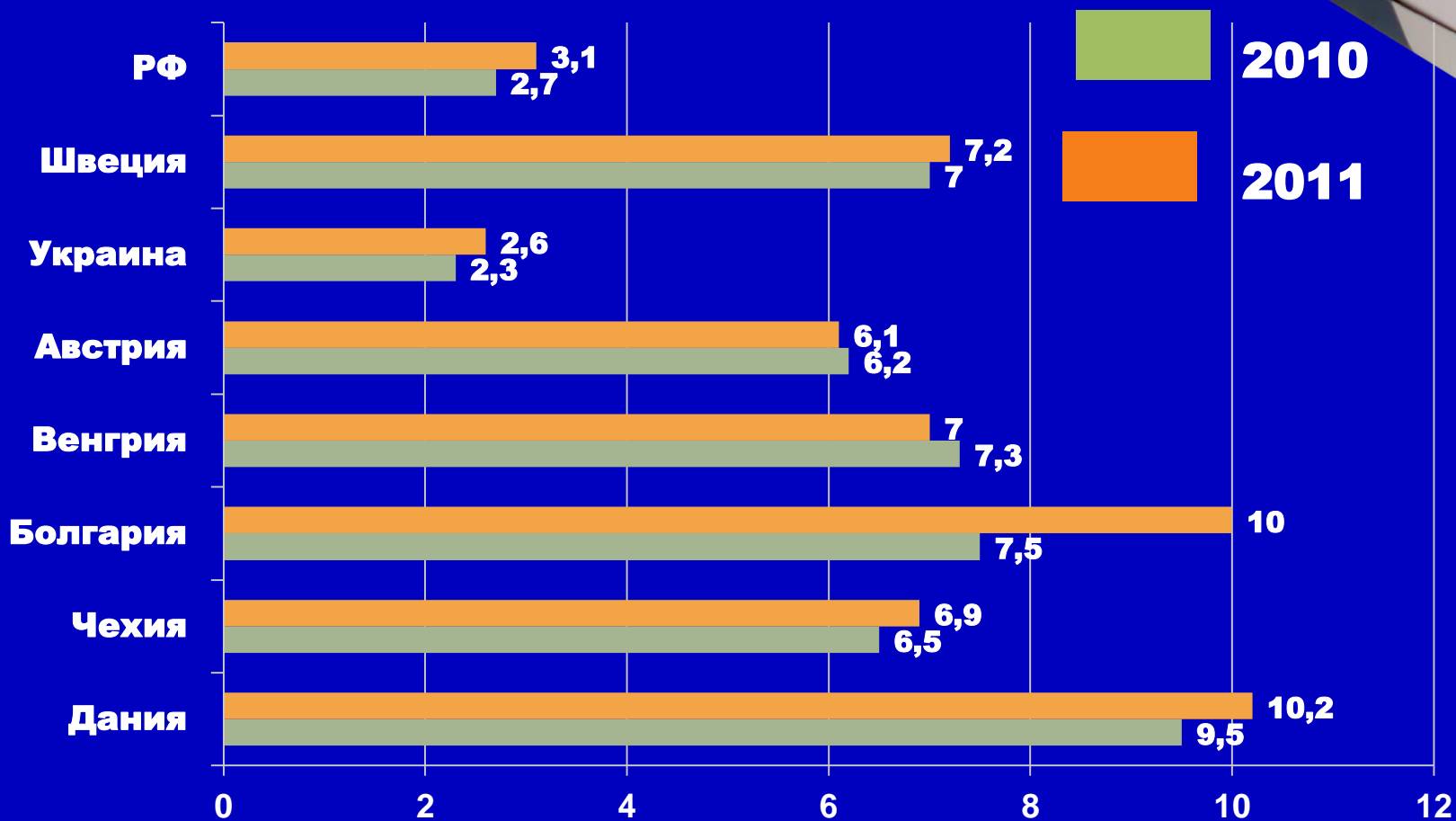
Бета-лактамы составляют 67% от назначения антибиотиков

Доля назначаемых антибиотиков

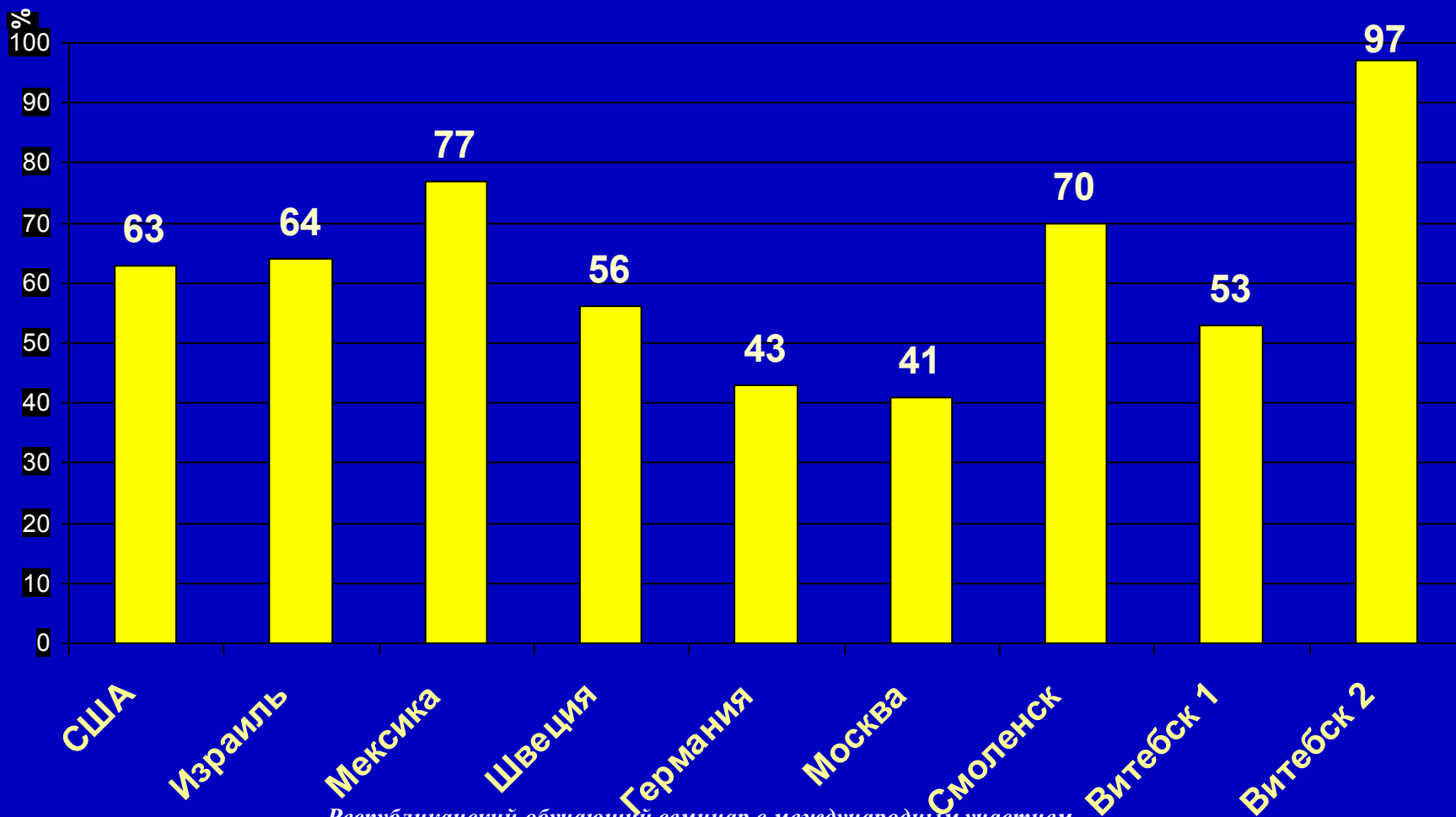




Уровень потребления бета-лактамов в различных странах (полных суточных доз/1000)



Частота назначения антибактериальных препаратов в амбулаторной практике



Проблемы антибактериальной терапии

- 1. Эмпирическое назначение антибиотиков в связи со сложностью с идентификации возбудителя**
- 2. Резистентность возбудителей к антибактериальным препаратам**
- 3. Около 75% всех назначений антибиотиков приходится на инфекции верхних (отит, синусит, фарингит) и нижних (обострение хронического бронхита, пневмония) инфекций дыхательных путей**
- 4. Частая смена антибиотиков в процессе лечения, "объясняемая" опасностью развития резистентности**

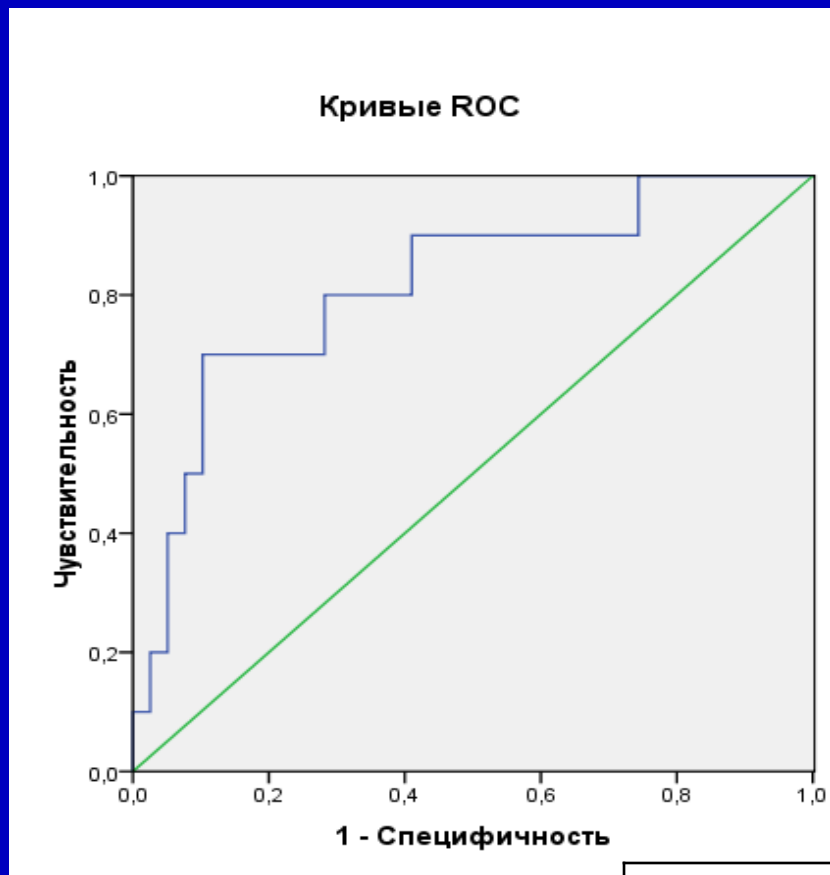
**Тест-система для
количественного
определения
бета-лактамазной
активности
биологических
объектов**



КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- 1. Тяжелые инфекции, в том числе вызванные микроорганизмами, чувствительными к бета-лактамам – риск летального исхода**
- 2. Часто и длительно болеющие дети отсутствие эффекта**
Отсутствие эффекта, удлинение сроков лечения, возможность осложнений
- 3. Среднетяжелые инфекции различной локализации**
увеличение стоимости лечения

Клиническая значимость определение бета-лактамазной активности сыворотки крови



Повышение показателя активности (ПА) более 70% указывает на необходимость назначения тяжелому больному карбапенемов или антибиотиков дальнего резерва, не относящихся к бета-лактамам (т.е. левофлоксацина, ванкомицина, линезолида, амикацина, нетилмицина, рифампицина, хлорамфеникола), либо ингибитор-защищенных бета-лактамов, причем чувствительность данного метода – 70%, а специфичность – 90%, при $p=0,002$

Тестовая переменная(ые):КА				
Площадь AUC	Стд. ошибка ^a	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,815	0,079	0,002	0,661	0,970

Эртапенем имеет широкий спектр активности, включая аэробы и анаэробы, и устойчив к действию большинства β -лактамаз, однако он не обладает клинически значимой активностью в отношении энтерококков, *P. aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий.

Эти особенности эртапенема делают его идеальным препаратом для лечения внебольничных и нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, при отсутствии риска наличия *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

Бета-лактамазная активность ликвора

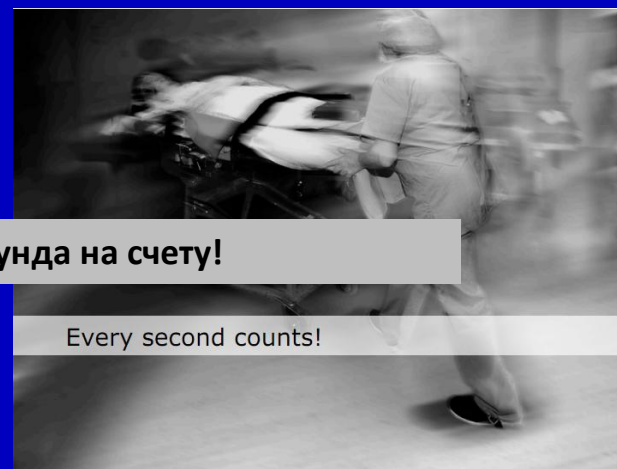
**Продукция бета-лактамаз
микроорганизмами –
возбудителями соответствующих
заболеваний**

**Локальные
иммуноглобулины,
альбумин**

пациенты с

- ✓ **первичным, вторичным
бактериальным менингитом,
менингоэнцефалитом**
- ✓ **абсцессом головного мозга**

≥20% карбапенемы, монобактамы, цефалоспорины 4-го поколения, гликопептиды, оксазолидиноны, фторхинолоны, аминогликозиды, рифамицины, хлорамфеникол и т.п.



Каждая секунда на счету!

Every second counts!

Бета-лактамазная активность ротовой жидкости

Производство бета-лактамаз микроорганизмами – возбудителями соответствующих заболеваний

Локальные иммуноглобулины

Производство бета-лактамаз нормальной микрофлорой носоглотки

пациенты с

- ✓ острыми гнойными тонзиллитами
- ✓ гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области

≥60%

ингибитор-защищенные бета-лактамы, карбапенемы, цефалоспорины 4-го поколения, линкозамиды, гликопептиды, оксазолидиноны, фторхинолоны, аминогликозиды и т.п.



Бета-лактамазная активность мокроты



*Продукция бета-лактамаз
микроорганизмами –
возбудителями соответствующих
заболеваний*



*Локальные
иммуноглобулины*

пациенты с

- ✓ пневмонией
- ✓ бронхитом, ХОБЛ

≥20%

ингибитор-защищенные бета-лактамы, карбапенемы, монобактамы, цефалоспорины 4 - 5-го - поколений, макролиды, линкозамиды, гликопептиды, оксазолидиноны, фторхинолоны, аминогликозиды и т.п.



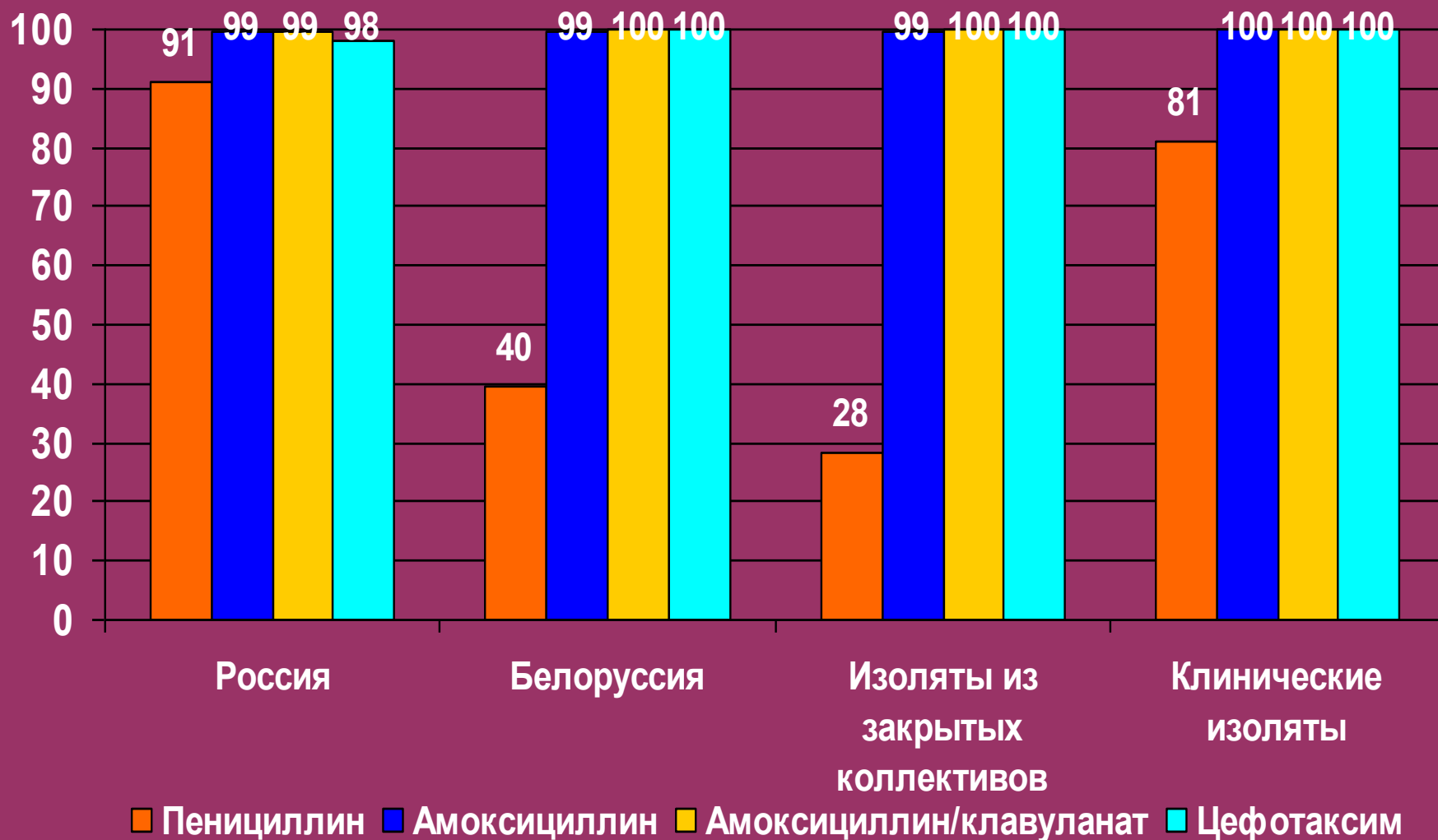
Внебольничные пневмонии

Fine M.J. и соавт., 2008



Возбудитель	Летальность
S. pneumoniae	12,3
H. influenzae	7,4
M. pneumoniae	1,4
Legionella spp.	14,7
S.aureus	31,8
K.pneumoniae	35,7
C.pneumoniae	9,8

Чувствительность пневмококка к бета-лактамам в России и Белоруссии



Бета-лактамазная активность плевральной жидкости

Продукция бета-лактамаз микроорганизмами – возбудителями соответствующих заболеваний

Локальные иммуноглобулины, альбумин

≥50%

ингибитор-защищенные бета-лактамы, карбапенемы, монобактамы, цефалоспорины 4-го поколения, макролиды, линкозамиды, гликопептиды, оксазолидиноны, фторхинолоны, аминогликозиды и т.п.

пациенты с

- ✓ экссудативным плевритом
- ✓ плевральным транссудатом

~30% пациентов



Бета-лактамазная активность перитонеальной жидкости

↑
Продукция бета-лактамаз микроорганизмами – возбудителями соответствующих заболеваний

↑
Локальные иммуноглобулины, альбумин

≥50%

ингибитор-защищенные бета-лактамы, карбапенемы, монобактамы, цефалоспорины 4-го поколения, макролиды, линкозамиды, гликопептиды, оксазолидиноны, фторхинолоны, аминогликозиды и т.п.

пациенты с

✓ **выпотом в брюшную полость различной этиологии**



Бета-лактамазная активность бактериальных суспензий



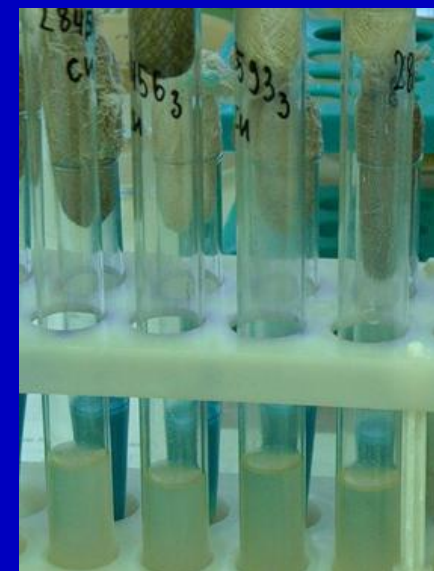
$\geq 14,2\%$ – устойчивость к пенициллинам
(пенициллину, ампициллину) и
цефалоспорином 1-2 поколения

$\geq 26,5\%$ – устойчивость также к
ингибитор-защищенным бета-лактамам

$\geq 81,2\%$ – устойчивость также к
цефалоспорином 3 поколения



результаты хорошо
согласуются с данными диско-
диффузионного метода



Инструкция о порядке исчисления себестоимости медицинской помощи и других услуг, оказываемых организациями здравоохранения, финансируемыми из бюджета (постановление МЗ РБ №13 от 01.04.2004 г.)

Сокращение средней продолжительности госпитализации на 4 дня

В расчете на 1000 пролеченных пациентов экономия за счет снижения стоимости лечения составит 118.000 у.е.

Экономия средств Фонда социальной защиты населения Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь – 29.200 у.е.

Экономия от сокращения потерь чистой продукции (ВВП) в результате снижения уровня временной утраты трудоспособности – 93.600 у.е.

Общая экономия в расчете на 1000 пролеченных пациентов составит 240.800 у.е.

**В Витебской области
ежегодное
потребление бета-
лактамовых
антибактериальных
препаратов – на
сумму 5-6 млн. у.е.**

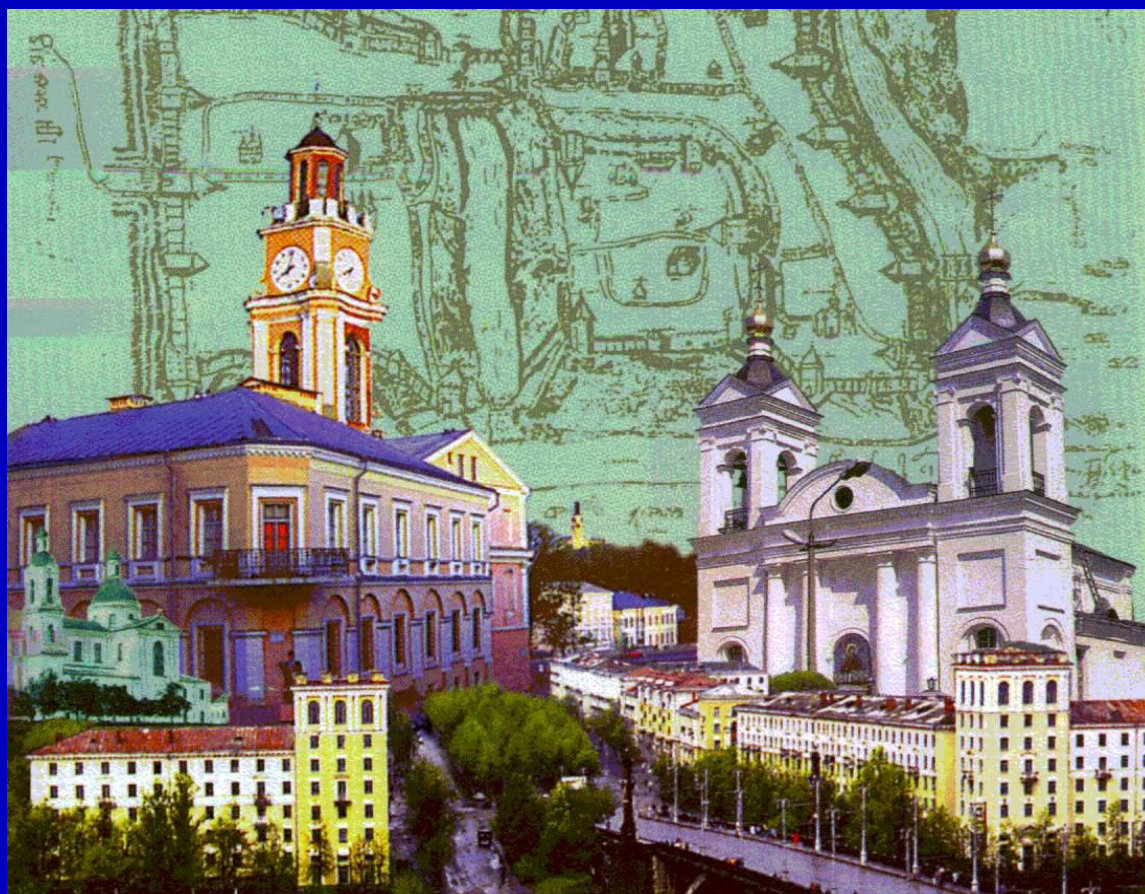


**Тест система позволяет обеспечить снижение
необоснованного применения бета-лактамовых
антибактериальных препаратов на 20-30%**

«Мы можем оглянуться на эру антибиотиков просто как на проходящий этап в истории медицины, как на эру, когда растрачивались огромные природные ресурсы, а микробы оказались умнее людей»

Dr. Ken Harvey, 1986

**Спасибо
за внимание**



*Республиканский обучающий семинар с международным участием
«Актуальные инфекции детей в XXI веке» Минск 28.11.2014г.*