

Принципы и подходы к антибактериальной терапии в педиатрии



Т.М. Коньшкина

к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ПИМУ

Смертность от бактериальных инфекций до появления антибиотиков



*Per 100,000 population per year.

[†]Adapted from Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA 1999;281:61-6.

[§]American Water Works Association. Water chlorination principles and practices: AWWA manual M20. Denver, Colorado: American Water Works Association, 1973.

Изобретение антибиотиков способствовало снижению смертности в развитых странах в 10 раз!

Кризис антибиотиков в XXI веке.

1. Отсутствие сырья для производства новых антибиотиков.

2. Неуклонный рост антибиотикорезистентности и глобальное распространение устойчивых микробов во всех регионах мира

- Глобализация антибиотикорезистентности
- Появление суперустойчивых микробов
- Снижение эффективности антибиотиков приводит к увеличению смертности от внутрибольничных инфекций и ВП

3. Количество людей, умирающих ежегодно от инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями:

- Страны ЕС: 25000(2007г)
- США: более 23000(2013г)

«Новых типов антибиотиков не появится, мы должны научиться использовать старые»

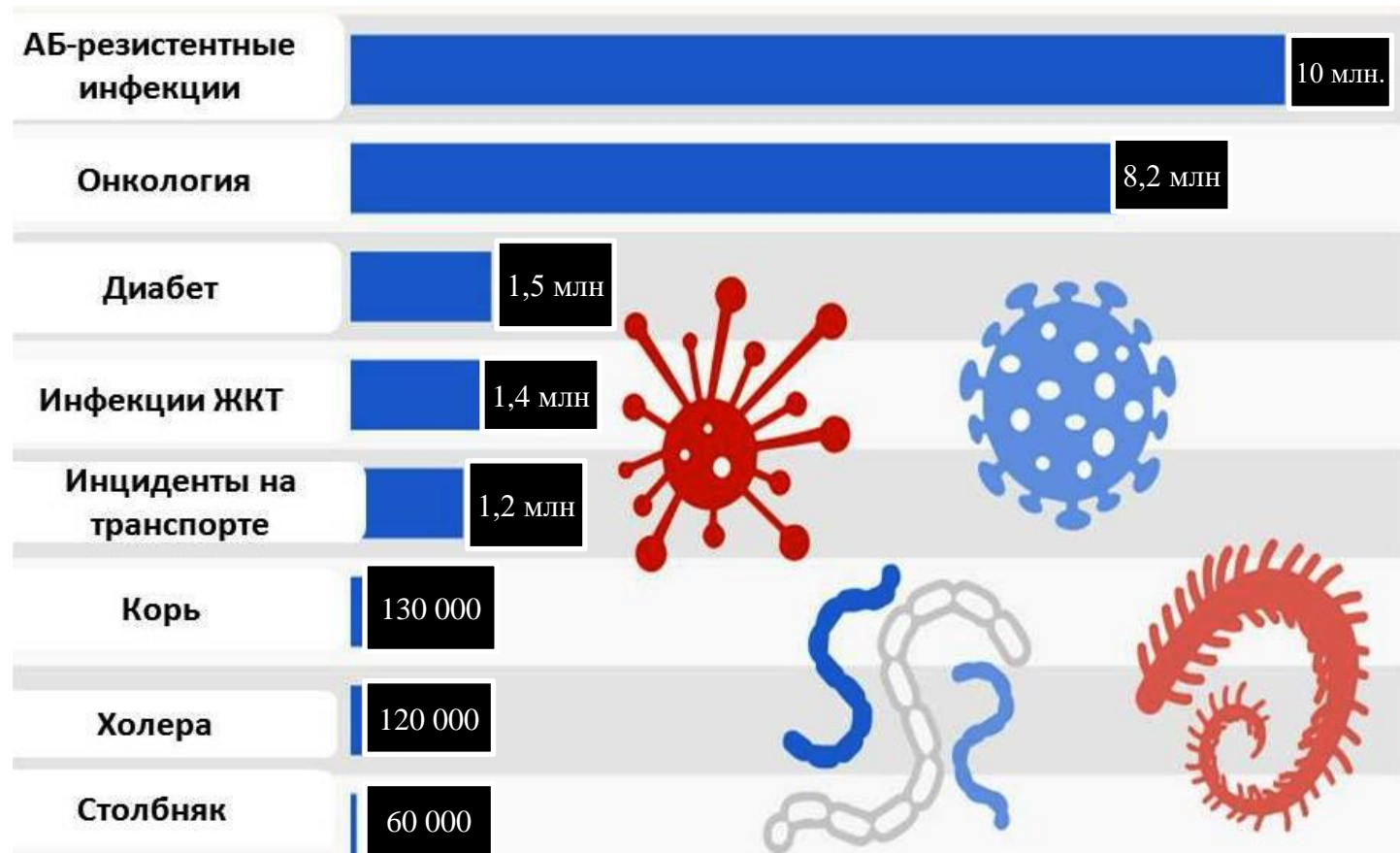


К. Набер

**Антибиотики для
подстраховки**

**Урология сегодня.2015.
Вып.37, №3.**

Количество летальных исходов в мире: прогноз на 2050 год



Рациональное применение антибиотиков является одним из важных факторов профилактики устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и повышения их эффективности².

1. May 19, 2016 – Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations 2. Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года)

Антибактериальная терапия

Возбудитель известен

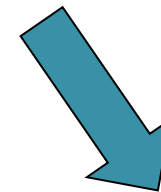


ЭТИОТРОПНАЯ

Возбудитель не уточнен



ЭМПИРИЧЕСКАЯ



Минимальная

(эскалация)

Максимальная

(де-эскалация)

Принципы рациональной АБТ в амбулаторной практике



1. Ограничение использования антибиотиков при вирусных инфекциях

Вирусные инфекции ВДП- фарингит, ринит, ларингит, трахеит

- Эффективность антибиотиков= эффекту плацебо
- Антибиотики не предотвращают развитие бактериальной суперинфекции
- Эффективных средств этиотропной терапии ОРВИ нет.

- Адекватная патогенетическая и симптоматическая терапия ускоряют ликвидацию симптомов и уменьшают частоту назначения антибиотиков

- Парацетамол(анальгезирующее, жаропонижающее)
- Ибупрофен (противовоспалительное, жаропонижающее)
- Муколитики (ацетилцистеин, карбоцистеин)
- Назальный деконгенсант и кортикостероид при риносинусите

Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике



1. Антимикробный препарат следует назначать только при наличии показаний, наличия документированной или предполагаемой бактериальной инфекции (кроме ограниченных случаев антибиотикопрофилактики)

Ситуации, не обосновывающие продление АБТ

- Субфебрильная лихорадка
- Кашель без гнойной мокроты
- Увеличение СОЭ
- Умеренный лейкоцитоз без сдвига
- Остаточная инфильтрация на рентгенограмме
- Наличие дренажей и катетеров
- Нормальное значение ЦРБ
- прокальцитонин менее 0,5 нг\мл или снижение на 90% и более от исходной величины

В качестве профилактических средств антибиотики используются:

- 1. предупреждение развития инфекции у больных с дефицитом, муковисцидозом и профилактика повторных атак ревматизма, рецидивов, инфекций мочевых путей.
- 2. подавление уже существующих инфекций до появления заболеваний (туберкулез, малярия, укусы животные)
- 3. предотвращение инфекций вызванных существующими эндогенными микроорганизмами, попадающими в места благоприятные для размножения (эндокардиты после
- стоматологических процедур или перитониты после операции на кишечнике)

Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике



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.

Острый тонзиллит

Основной возбудитель	Терапия выбора	Препараты II линии*	Препараты III линии***	Примечания
S. pyogenes	Амоксициллин вн. 40-60 мг/кг/сут в 3 приема	Цефиксим вн. 8 мг/кг/сут в 1-2 приема**	Джозамицин вн. 40-50 мг/кг в сутки в 2-3 приема	Длительность терапии 10 дн. Для азитромицина 5 дней.
	Феноксиметилпенициллин вн. 25-50 мг/кг 3-4 раза в сутки		Азитромицин вн. 12 мг/кг в сутки в 1 прием	
			Кларитромицин вн. 15 мг/кг в сутки в 2-3 приема	

* При приеме антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев; при отсутствии эффекта от приема амоксициллина

** При невозможности дифференцировать стрептококковый тонзиллит с инфекционным мононуклеозом, при нетяжелых аллергических реакциях на пенициллиновые препараты в анамнезе

*** При аллергии к бета-лактамам – макролиды, преимущественно 16-членные (джозамицин)

Внебольничная пневмония

Возраст детей	Основной возбудитель	Терапия выбора	Препараты II линии*	Препараты III линии***	Примечания
3 мес. – 5 лет	S. pneumoniae S. pneumoniae	Амоксициллин вн. 45-90* мг/кг/сут в 3 приема	Амоксициллин/клавуланат** вн. 45-90* мг/кг в 3 приема	Джозамицин вн. 40-50 мг/кг в сутки в 2 приема	Длительность терапии 5-7 дн. (10 дней при атипичной пневмонии)
			Цефуроксим в/м 50-100*** мг/кг/сут	Азитромицин вн. 10 мг/кг в сутки в 1 прием	
6 лет – 15 лет	M. pneumoniae S. pneumoniae		Цефтриаксон в/м 50-100*** мг/кг/сут 1 раз в сутки	Кларитромицин вн. 15 мг/кг в сутки в 2 приема	

* 60-90 мг/кг в сутки в 2-3 приема per os для детей из регионов с высоким ур. Резистентности S. Pneumoniae к пенициллинам или для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах

** Амоксициллин/клавуланат целесообразно назначать детям с фоновыми заболеваниями, а также больным, у которых пневмония развилась на фоне гриппа, или детям принимавшим антибиотик в предшествующие 3 месяца

*** При тяжелых пневмониях требующих парентерального введения, используют aminopenicillins, в т.ч. Защищенные и цефалоспорины. У детей до 5 лет с тяжелой пневмонией и возможной этиологией связанной с H. Influenzae типа b, предпочтительны Амоксициллин/клавуланат, цефуроксим или цефтриаксон

**** При аллергии к бета-лактамам и при подозрении на атипичную этиологию -макролиды, преимущественно 16-членные (джозамицин)

Особенности макролидов

-Бактериостатическое действие

-Для лечения респираторных инфекций к макролидам, в настоящее время прибегают

- при аллергии на аминопенициллины и цефалоспорины

- если возбудителем заболевания является атипичный патоген



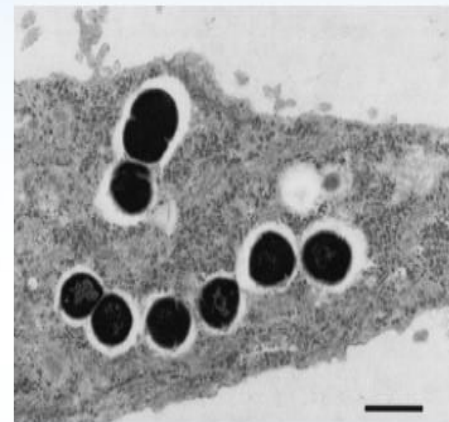
Основопологающие положения и изменения , утвержденные в Евразийских рекомендациях

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

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

Внутриклеточная жизнь БГСА

- *S.pyogenes* обладает способностью проникать и выживать внутри эпителиальных клеток
- Пенициллины и цефалоспорины не способны уничтожить персистирующий внутри клеток *S.pyogenes*
- Макролиды справляются с этой задачей



Электронная микрофотография:
S.pyogenes внутри
эпителиальной клетки

**Edward L. Kaplan. Reduced Ability of Penicillin to Eradicate Ingested Group A Streptococci from Epithelial Cells: Clinical and Pathogenetic Implications. CID 2006:43 (1 December) p. 1398-1406

T>МИК



В ходе многочисленных исследований было показано, что антибиотик будет эффективен в 80-85% случаев, если показатель T>МИК составляет 40-50% от интервала между введениями доз антибиотика.

PIDJ, V15, N10, 1996.

T>МИК



T>МИК - время, в течение которого концентрация антибиотика в сыворотке/очаге воспаления должна превышать минимальную ингибирующую концентрацию по отношению к данному патогену. Это время выражается в процентах от интервала между введениями доз антибиотика.

Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

3. При выборе антимикробного препарата необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями.

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

Доказанная эффективность

- Вакцины

- Пневмококковая- Превенар 13

Снижение летальности при пневмококковой инфекции 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.

- Средства, влияющие на жизнедеятельность бактерий

- Препараты висмута трикалия дицитрата (Де-нол)

Повышение эффективности эрадикационной терапии даже в случае резистентных штаммов. (квадротерапия)

Ограниченные показания

- Пробиотики, содержащие *S. baulardii*

- Снижение риска рецидива *C. difficile* диареи и колита.

Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике



4. Избегать назначения антимикробных препаратов низкого качества и с недоказанной эффективностью.

Качество антибиотика определяет эффективность и безопасность терапии¹

Результаты исследования качества 65 дженериков Кларитромицина[®] из 18 стран³

По мнению экспертов, применение некачественных антибиотиков – один из факторов роста резистентности и снижения эффективности терапии^{1,2}



¹ Козлов Р.С. Устойчивость респираторных микроорганизмов к антибиотикам в современных условиях: мнение эксперта. Участковый терапевт, 2016 - №2 – с. 3-4

² Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., Проблема качества генериков, Клинический микробиолог-антимикробный химиотерапевт, 2010, Том 12, №4

³ С.Н. Nightingale, Ph.D. A Survey of the Quality of Generic Clarithromycin Product from 18 Countries. Clin Drug Invest 2005; 25 (2).

⁴ Воспроизведенные лекарственные средства

Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике



5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств

Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

**6. Оценку эффективности антимикробной
терапии следует проводить в интервале 48-72
часов после начала лечения**

Сроки оценки адекватности антибактериальной терапии

Первоначальная

48-72 часа: снижение интоксикации и лихорадки, результат бактериологического исследования – снижение количества микробов или эрадикация

Окончательная

Критерии достаточности терапии: положительная динамика симптомов инфекции, отсутствие ССВР, ПОН, стабильная гемодинамика, прокальцитонин меньше 0,5 нг\мл или снижение более чем на 90%, СРБ меньше 24 мг\л или снижение более чем на 90%

Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

- 7. Объяснять пациентам вред несоблюдения
предписанного режима
антибактериальной терапии и опасности
самолечения антибиотиками.**

Комплаентность(выполнение назначений)

Факторы, способствующие комплаентности лечения:

1. Объяснение пациенту цели лечения антибиотиками
2. Правильная информация о кратности приема

Кларитромицин (Клацид) суспензия 15 мг/кг/сут в 2 приема

3. В педиатрии: хорошие органолептические характеристики и удобство приема (суспензия, диспергируемые таблетки)
4. Хорошая переносимость

Суспензия Клацид назначается с 0 лет

Кларитромицин имеет более благоприятный профиль безопасности, чем амоксициллин, реже вызывает диарею и сыпь

Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения antimicrobial препарата (препарат, суточная доза кратность приема, длительность применения).

Евразийские рекомендации

“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.”

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



Клацид® порошок для приготовления суспензии:



Действие на внеклеточных и внутриклеточных возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей¹



Быстрое достижение пиковых концентраций в очаге инфекции²



Благоприятный профиль безопасности⁴



Дополнительные неантибиотические эффекты³



Удобство применения¹

- Можно принимать с пищей (молоком или детским питанием)
- Не требует хранения в холодильнике

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Клацид®, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 125 мг / 5 мл, от 19.10.2016

2. Conte J. et al. Single-Dose Pulmonary Pharmacokinetics of azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin and cefixime in volunteer subjects. Antimicrob Agents and Chemotherapy, July 1996, Vol 40, N 7, p 1617-1622

3. Takeshi Shimizu et al, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 168. pp. 581-587, (2003)

4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич. 1998.

Результаты экспериментальных исследований показывают мукорегулирующий и противовоспалительный эффект Клацида®



Эпителий дыхательных путей здоровых крыс (контрольная группа)



Эпителий дыхательных путей крыс после инстиляции эндотоксина (липополисахарида *E.coli*) в носовую полость в течение 3 дней. Бокаловидные клетки заполнены секретом (темные участки)



Эпителий дыхательных путей крыс, получавших кларитромицин 10 мг/кг за 1 час до инстиляции эндотоксина в течение 3 дней

Представленные результаты свидетельствуют об эффектах кларитромицина, которые могут быть полезны при лечении воспалительных заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов.

Клацид® – современный макролид для лечения инфекций нижних дыхательных путей у детей

Рекомендованное дозирование

С рождения			С 12 лет
Масса тела*, кг	Клацид® 125 мг/ 5 мл порошок для приготовления суспензии (в скобках указана доза в мерных ложках, 5 мл)	Количество упаковок на курс (7 дней)	Клацид® 250 мг № 10, таблетки покрытые пленочной оболочкой,
8-11	2,5 мл (1/2)	1 упаковка	По 1 таблетке 2 раза в день курс от 5 до 14 дней*
12-19	5 мл (1)	1 упаковка	
20-29	7,5 мл (1½)	2 упаковки	
30-40	10 мл (2)	2 упаковки	
* разовая доза из расчета 7,5 мг/кг, мл - 2 раза в день (в скобках указаны дозы в мерных ложках, 5 мл) для детей с массой тела <8 кг дозу подбирают по массе			* в случае более тяжелых инфекций дозу увеличивают до 500 мг 2 раза в день ; для пневмонии и синусита 6-14 дней

Клацид® таблетки покрытые плёночной оболочкой 250 мг №10 - для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей более старшего возраста (с 12 лет)²

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Клацид®, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 125 мг/5 мл, от 19.10.2016.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клацид®, таблетки покрытые плёночной оболочкой 250 мг №10 от 17.10.2016



Серьезные НЛР при приеме антибиотиков

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


Азитромицин достоверно повышает риск внезапной смерти по сравнению с амоксициллином (43 дополнительные смерти на 1 млн назначений)

Риск возрастает при комбинации с др. ЛС, удлиняющими QT (Флуконазол, Лоратадин, Домперидон, Аминазин, антиаритмики)

Предупреждение FDA 2013

При назначении антибиотиков, удлиняющих интервал QT, необходимо оценить риск развития аритмий.

Сопутствующая лекарственная терапия, возраст, наличие заболеваний сердца в анамнезе.



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

ДюфаМишки – области применения

- Восстановление микрофлоры после приема антибиотиков
- Нормализация пищеварения
- Поддержание правильной работы кишечника
- Коррекция (профилактика) запоров
- Профилактика рецидивирующих инфекций (ОРИ, ОКИ, заболевания ЛОР-органов и т.п.),
- Профилактика аллергических заболеваний, витаминно-минеральных нарушений



Доказанные эффекты применения лактулозы и возможности применения

- Повышение числа лакто- и бифидобактерий (защита, иммунное действие)
- Повышение выработки короткоцепочечных жирных кислот (колонизация, перистальтика)
- Улучшение всасывания питательных веществ, витаминов и минералов
- Снижение газообразования
- Нормализация перистальтики кишечника

- Профилактика рецидивирующих инфекций (ОРИ, ОКИ, заболевания ЛОР-органов и т.п.), аллергических заболеваний, витаминно-минеральных нарушений
- Нормализация пищеварения
- Коррекция запоров

Лактулоза как пребиотик (ДюфаМишки¹)

ДюфаМишки- единственный пребиотик для детей в форме жевательных мармеладных мишек на основе лактулозы



Пищевая ценность 1 пастилки:

Лактулоза – 1,43 г, Углеводы – 0,42 г,
белок – 0,18 г, жиры – 0,004 г,
энергетическая ценность – 21,9 кДж

Форма выпуска:

Жевательные пастилки №30 и №60

1. Свидетельство о государственной регистрации KZ16.01.98.003.Е.000968.10.16 от 04.10.2016
2. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. Болезни кишечника у детей. Том 2.– М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018, 496с

Сколько нужно принимать лактулозу (ДюфаМишки) в день и как долго?

Формы выпуска и рекомендации по применению¹



Рекомендации по
применению в день

Дети
3-6 лет

Дети
7-14 лет

Пребиотический
эффект



Улучшение усвоения
кальция



Нет ограничений по длительности применения

Как правило до 2 месяцев 2-3 раза в год

Свидетельство о государственной регистрации KZ16.01.98.003.E.000968.10.16 от 04.10.2016

Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

**9. Использовать в практической работе
возможности микробиологической
лаборатории и активно внедрять экспресс
методы по этиологической диагностике
инфекций**

Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

- **10. Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине**

Последствия необоснованного и нерационального применения антибиотиков



Спасибо за внимание

