

Актуальные вопросы антибактериальной терапии у детей

Дронов И.А.

к.м.н., клинический фармаколог

Устойчивость к антибиотикам - серьезная угроза общественному здравоохранению: доклад ВОЗ от 30 апреля 2014г.

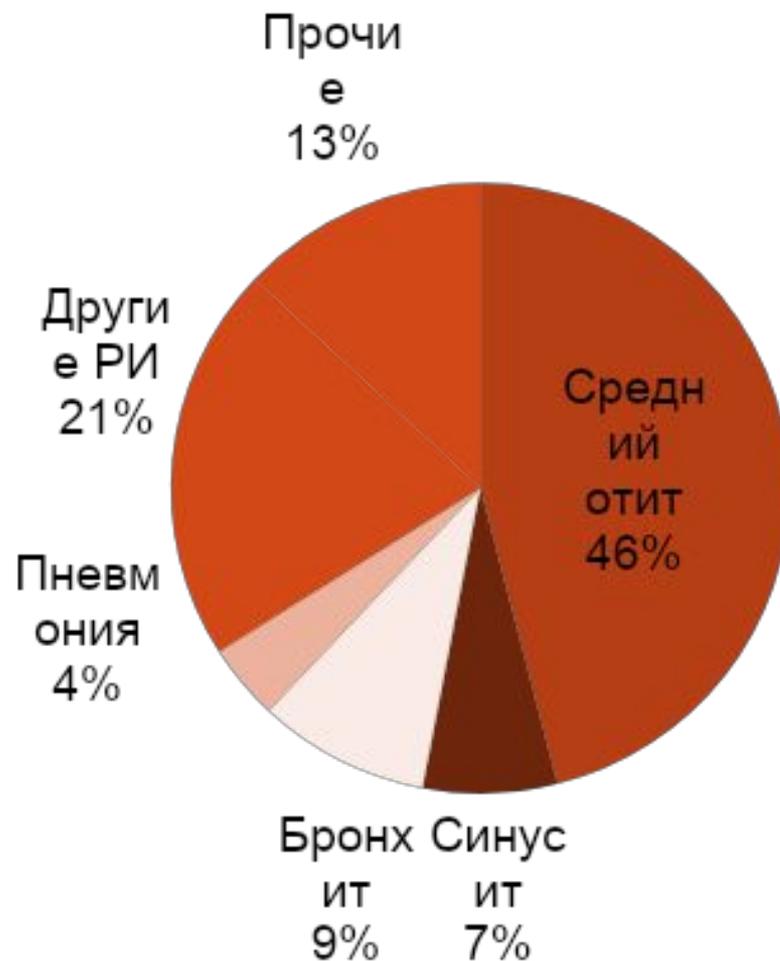
Доклад содержит самую полную на сегодняшний день картину устойчивости к антибиотикам с учетом данных, полученных из 114 стран:

- «эта серьезная опасность уже не представляет собой лишь прогноз на будущее, поскольку она уже проявляется прямо сейчас в каждом регионе мира и может отрицательно сказаться на каждом, независимо от возраста»
- «наш мир вступает в эпоху, когда антибиотики теряют эффективность, и обычные инфекции и небольшие травмы, которые можно было излечивать в течение многих десятилетий, сейчас могут снова убивать»

Вопрос N 1

Когда нужна антибактериальная терапия?

Показания к назначению антибиотиков у детей в США



Показания для антибактериальной терапии при респираторных инфекциях

Заболевания	Показания для АБТ
Тонзиллофарингит	Стрептококковая этиология
Острый средний отит	Возраст до 6 месяцев, двухсторонний отит, тяжелое течение, оторея
Риносинусит	Затяжное или тяжелое течение
Ларингит	Признаки бактериальной природы заболевания
Трахеобронхит	Признаки бактериальной природы – гнойная мокрота, длительная лихорадка Наличие фоновой патологии, предрасполагающей к пневмонии
Пневмония	Все пациенты

Возможности для уменьшения использования антибиотиков при респираторных инфекциях

Снижение частоты бактериальных инфекций

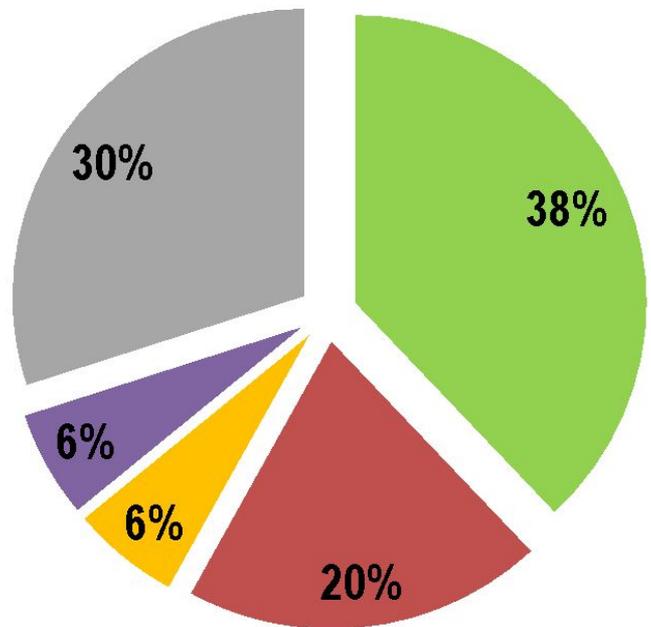
- Вакцинация против гемофильной и пневмококковой инфекции, коклюша, гриппа, кори
- Неспецифическая профилактика
- Рациональная терапия ОРВИ

Снижения частоты назначений системных антибиотиков

- Ранняя этиологическая диагностика (экспресс-тесты, ПЦР и др.)
- Наблюдательная тактика при нетяжелых вариантах
- Использование местных антимикробных средств

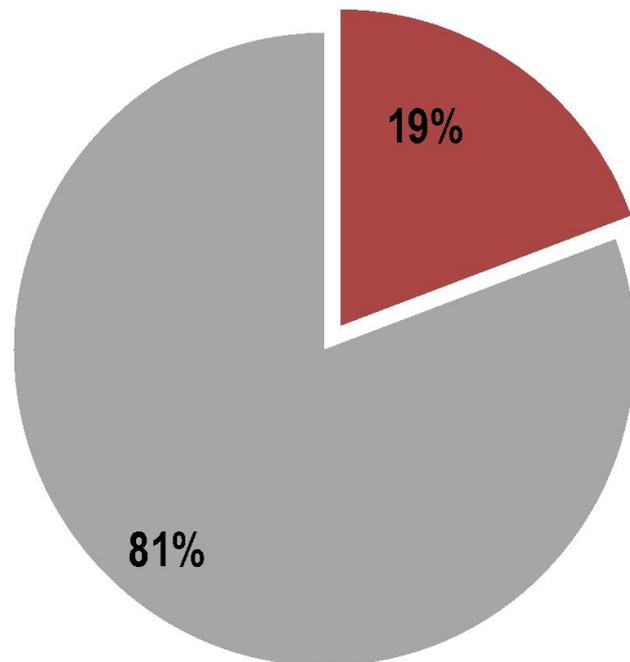
Указанные мероприятия обладают экономической эффективностью

Этиология острого тонзиллофарингита



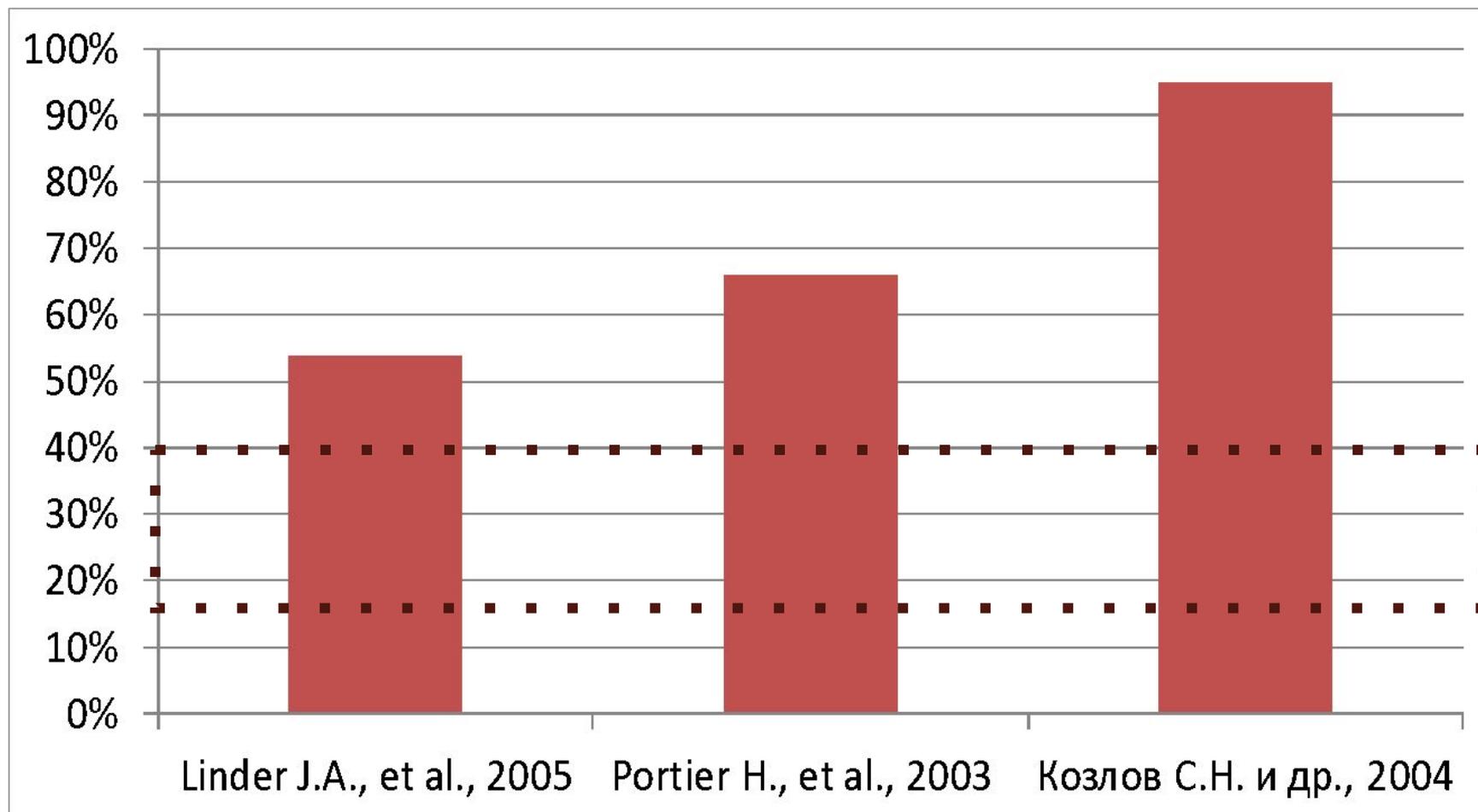
- Вирусы
- β -гемолитический стрептококк группы А
- β -гемолитический стрептококки групп С и G
- Прочие возбудители
- Возбудитель не установлен

Bisno A.L., 2005

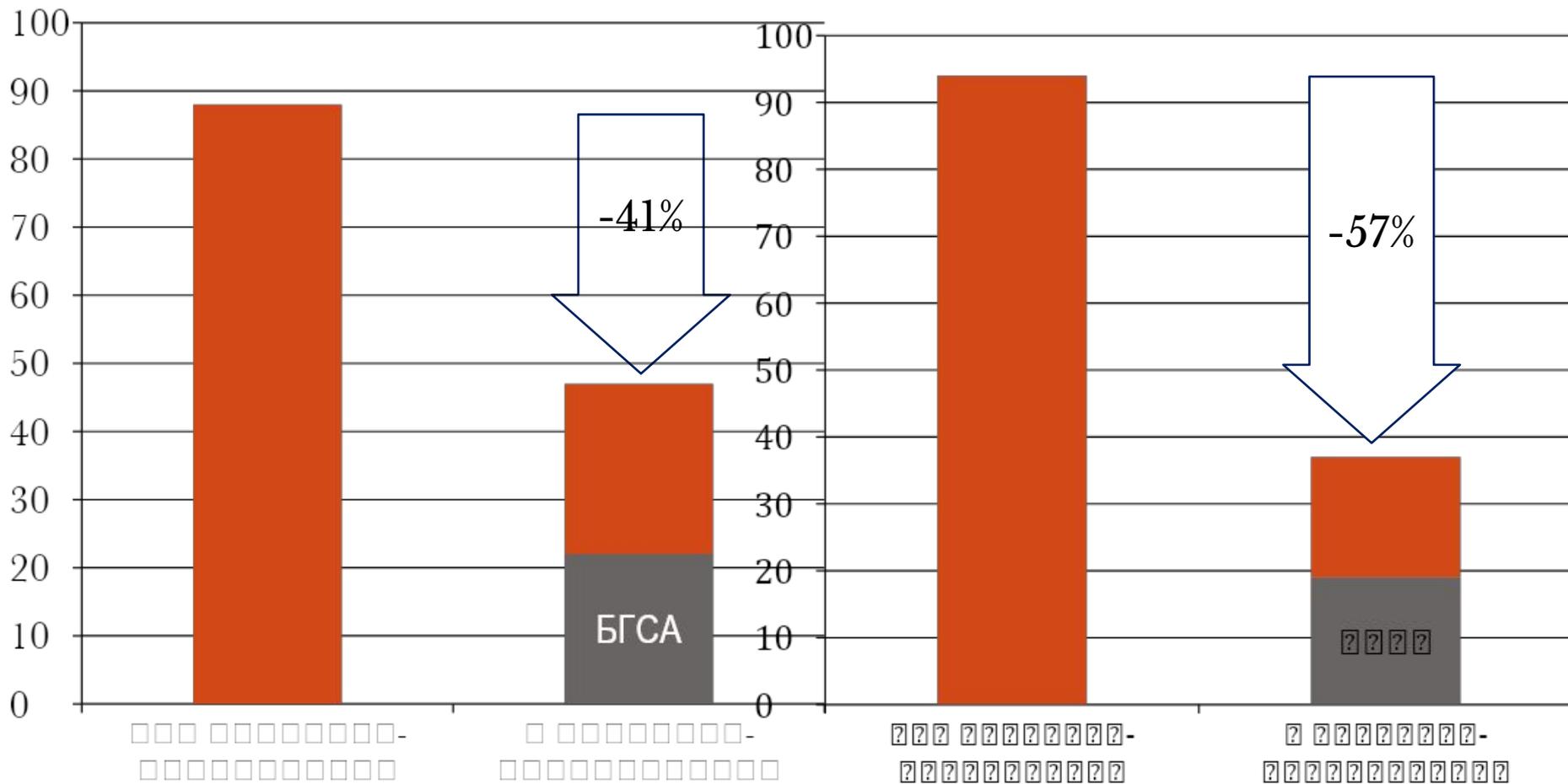


*Собственные данные,
2013*

Частота назначения антибиотиков при клинических проявлениях острого тонзиллофарингита



Эффект внедрения экспресс-диагностики БГСА: частота назначения антибиотиков



Portier H., Grappin M., Chavanet P., 2003

Собственные данные, 2013

Экспресс–диагностики БГСА в российских документах

- Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3149-13 «Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции» (утв. Врио Главного государственного санитарного врача РФ от 18 декабря 2013 г. № 66): культуральными методами подтверждаются отрицательные результаты экспресс-тестов.
- Клинические рекомендации «Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита» (Утверждены Главным внештатным специалистом оториноларингологом Минздрава России в 2014г.): предлагают использование современных экспресс-тестов на БГСА в мазках с миндалин и задней стенки глотки для определения тактики лечения наравне с бактериологическим культуральным исследованием.

Местные антимикробные препараты

в лечении тонзиллофарингитов

- При острых нестрептококковых бактериальных, вирусно-бактериальных и грибковых тонзиллофарингитах рекомендуется отказаться от системной этиотропной терапии в пользу местных антимикробных препаратов
- При обострении хронического тонзиллита без выраженного нарушения общего состояния в качестве этиотропной терапии рекомендуется применение местных антимикробных препаратов

*А.С. Лопатин,
2001*

- Цетилпиридиния хлорид (Септолете Нео) обладает противобактериальным, противогрибковым, противовирусным действием, оказывает выраженное влияние на микробные биопленки

Влияние цетилпиридиния хлорида на биопленки

- В реальных условиях цетилпиридиния хлорид более эффективно воздействует на биопленки, чем хлогексидин

M. Wilson, 1996

- Цетилпиридиния хлорид препятствует адгезии бактерий и обладает бактерицидным эффектом в отношении бактерий в составе биопленки

D. Steinberg, 2001

- Цетилпиридиния хлорид не уступает другим антисептикам по воздействию на грибковые биопленки, при этом эффективнее других препаратов в отношении плактонных грибов



Вопрос N 2

Какой антибиотик выбрать?

Препараты, активные *in vitro* против *S.pyogenes*, *S.pneumoniae* и *H.influenzae*

Антибиотик	<i>S.pyogenes</i>	<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, цефтибутен	■	■	■	■	■
Эритромицин, рокситромицин	■	■	■	■	■
Азитромицин, кларитромицин	■	■	■	■	■
Джозамицин, спирамицин	■	■	■	■	■
Клиндамицин, линкомицин	■	■	■	■	■
Левофлоксацин	■	■	■	■	■

Эмпирический выбор антибиотиков при респираторных инфекциях у детей

Заболевания	Препараты выбора	Альтернативы
Тонзиллофарингит	Феноксиметилпенициллин Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины I-III, макролиды, линкозамиды
Острый средний отит	Амоксициллин в дозе 40-60 мг/кг/сут	Амоксициллин в дозе 80-90 мг/кг/сут,
Риносинусит		амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II-III, макролиды
Трахеобронхит	Макролиды*	Амоксициллин, тиамфеникол и др.
Пневмония	Амоксициллин в дозе 40-60 мг/кг/сут Макролиды*	Амоксициллин в дозе 80-90 мг/кг/сут, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины I-III, макролиды, респираторные фторхинолоны и др.

* при наличии признаков заболевания, вызванного атипичными бактериями (микоплазма, хламидия)

Флемоксин Солютаб® - преимущества перед другими формами амоксициллина

- 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
- Разнообразие дозировок (125, 250, 500, 1000 мг) - возможность применения у детей разного возраста
- Удобная для хранения и применения форма выпуска - растворимая таблетка



Механизмы резистентности к различным препаратам

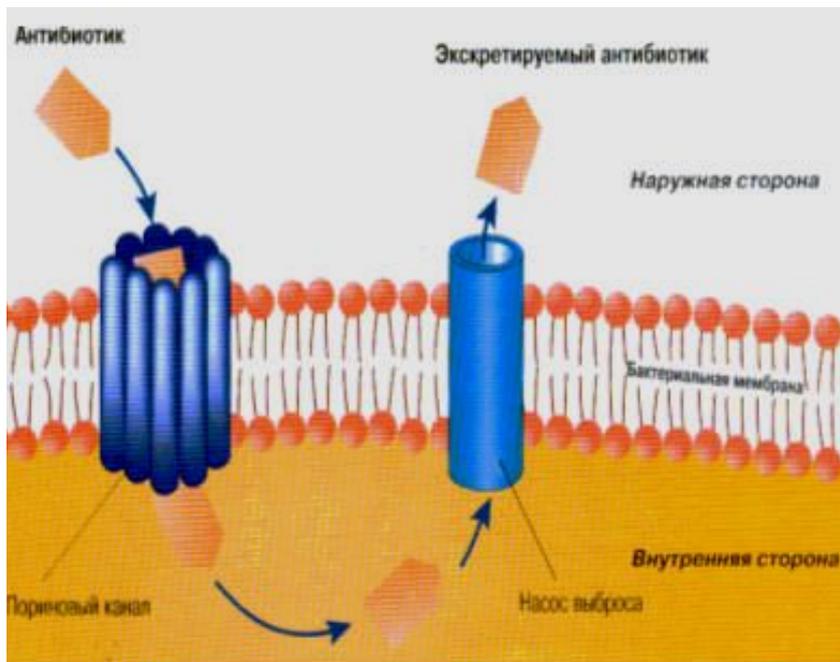
Группа препаратов	ферментативная инактивация	модификация мишени действия	нарушение проницаемости	активное выведение	метаболический шунт
β-лактамы	+	+	+	+	
Аминогликозиды	+	+	+		
Макролиды	+	+		+	
Линкозамиды	+	+			
Тетрациклины		+		+	
Гликопептиды		+	+		
Хлорамфеникол	+				
Хинолоны		+		+	
Ко-тримоксазол		+			+

Методы преодоления резистентности бактериальных возбудителей инфекций

Метод	Пример
Использование антибиотиков, устойчивых к механизмам резистентности	Преодоление резистентности стрептококков к 14- и 15- членным макролидам (за счет эффлюкса) при использовании 16-членных макролидов
Использование β -лактамов в комбинации с ингибиторами β -лактамаз	Преодоление резистентности <i>H.influenzae</i> (за счет продукции β -лактамаз) к амоксициллину при комбинации с клавуланатом
Использование повышенных доз антибиотика	Преодоление резистентности <i>S.pneumoniae</i> (за счет модификации пенициллин-связывающего белка) к амоксициллину

Особенности резистентности стрептококков к макролидам

14-членные	15-членные	16-членные
Эритромицин Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Джозамицин Мидекамицин Спирамицин

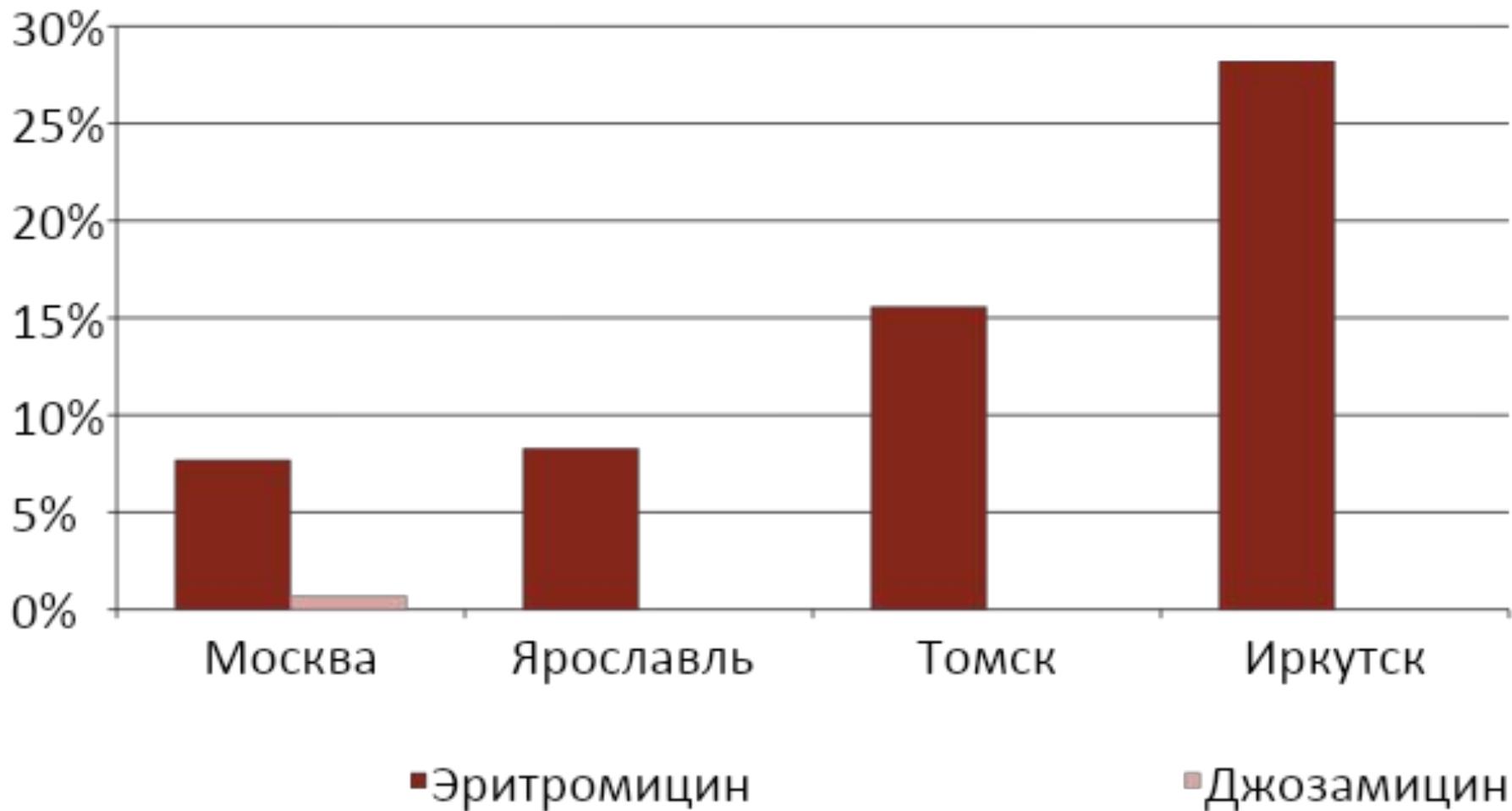


Резистентность стрептококков (в т. ч., пневмококков) к макролидам связана с двумя механизмами:

- активное выведение препарата из клетки или эффлюкс – реализуется только в отношении 14- и 15-членных макролидов
- модификация мишени действия (50s субъединицы рибосом) - реализуется в отношении всех макролидов, а также линкозамидов

- 16-членные препараты (джозамицин и др.) могут сохранять активность против стрептококков, резистентных к другим макролидам.

Резистентность *S. pyogenes* к макролидам в регионах России



Вопрос N 3

Как применять антибиотик?

Пероральные и парентеральные антибиотики при пневмонии у детей

- Обзор анализировал 3 доказательных исследования, включавших более 2000 пациентов в возрасте до 5 лет с тяжелой пневмонией
- Заключение: пероральное применение антибиотиков является эффективной и безопасной альтернативой парентеральным антибиотикам у детей с неосложненной пневмонией



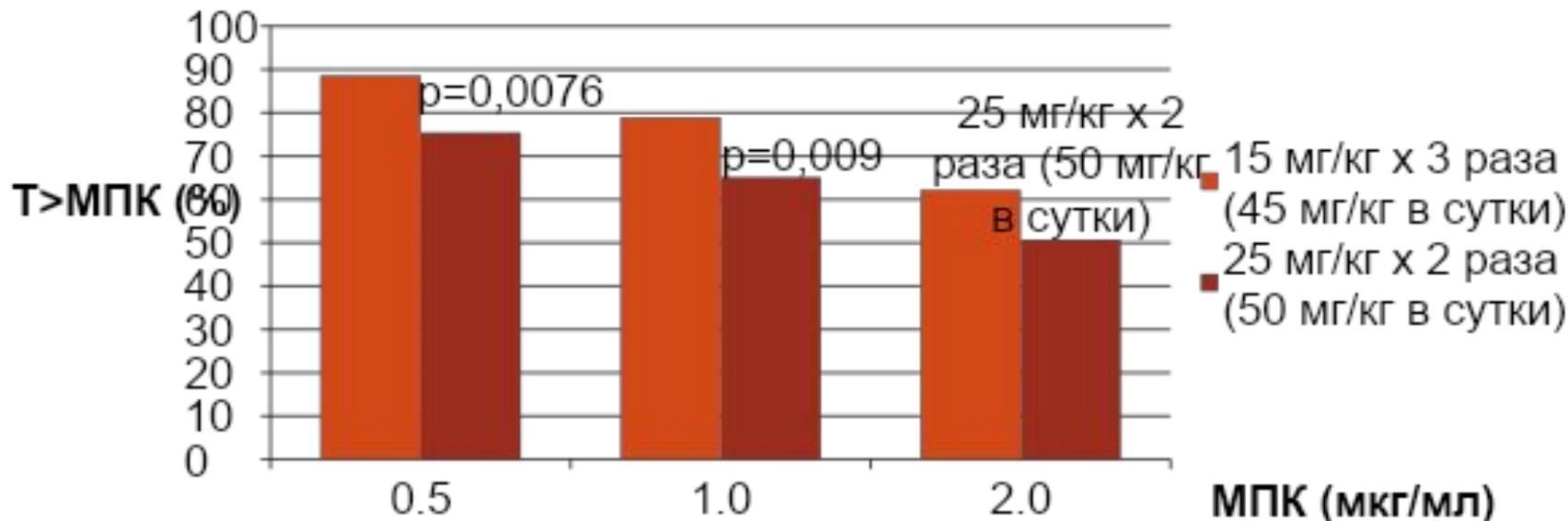
Предиктор эффективности β -лактамовых антибиотиков



- Если $T > \text{МПК}$ более 40% времени между приемами препарата - надежный эффект
- Если $T > \text{МПК}$ более 50% времени между приемами препарата - максимальный эффект

Т>МПК для пневмококка у детей при использовании амоксициллина (1) и амоксициллина/клавуланата (2)

1.



2.

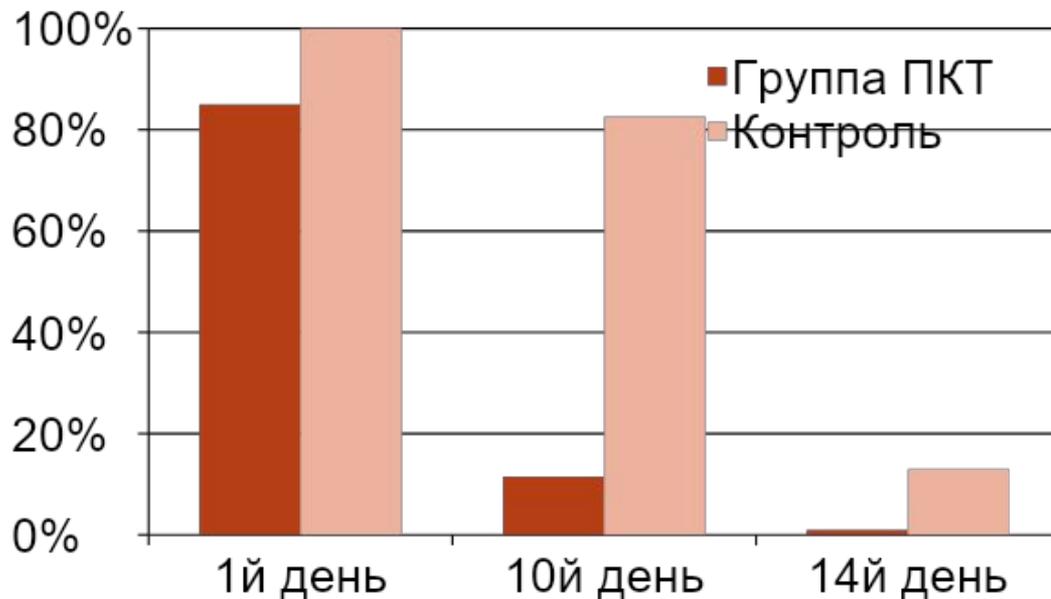
Соотношение компонентов	Суточная доза	Кратность приема в сутки	Т>МПК (по амоксициллину)	
			МПК = 1 мг/л	МПК = 2 мг/л
7:1	45/6,4	2 раза	50	41
4:1	40/10	3 раза	59	44

Fonseca W., et al., 2003 и Jacobs MR., 2003

Терапия внебольничной пневмонии у детей под контролем уровня прокальцитонина

Рандомизированное исследование включало 310 детей от 1 месяца до 14 лет, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии.

В контрольной группе все дети получали антибиотики, в основной группе – при уровне ПКТ более 0,25 нг/мл.



Группы не имели достоверных отличий по исходу, длительности госпитализации, лихорадки, оксигенотерапии. В контрольной группе чаще были нежелательные реакции на антибиотики.

Антибактериальная терапия пневмонии под контролем уровня прокальцитонина

< 0,25 нг/мл	≥ 0,25 нг/мл
Рекомендуется не назначать/завершить АБТ	Рекомендуется назначить/продолжить АБТ
<p>Если АБТ не назначена или отменена – нужно определить уровень ПКТ через 6-24 часов.</p> <p>Необходимо рассмотреть вопрос о назначении/продолжении АБТ в следующих случаях:</p> <ul style="list-style-type: none">- респираторная или гемодинамическая нестабильность,- тяжелые сопутствующие заболевания,- госпитализация в ОРИТ.	<p>Важно учитывать динамику уровня ПКТ.</p> <p>Рекомендуется повторять анализ каждые 48 часов.</p> <p>Если пиковое значение было очень высоким – рекомендуется завершить АБТ при понижении уровня ПКТ на 80-90% от пикового значения.</p> <p>Если уровень ПКТ не снижается – целесообразно пересмотреть терапию.</p>



**"Если антибиотик не
показан, то противопоказан"**

*В.Г. Бочоришвили,
член-корр. АМН СССР,
основатель сесписологии*