



Комплексный подход к терапии инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей

Косенко Ирина Максимовна

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики*

21 апреля 2018 г.

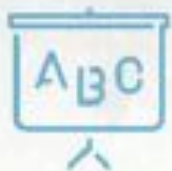
Сезон респираторных инфекций в цифрах



90%

обращений за амбулаторной помощью в осенне-зимний период связаны с ОРИ

Также с ОРИ связаны:



большинство пропущенных школьных занятий



большинство пропущенных рабочих дней родителями



значительные денежные издержки на лекарственные препараты

Адаптировано по:

1. Смирнова Г.И. Часто болеющие дети – профилактика и реабилитация. – М., 2012. – С. 115

2. Самсыгина Г.А. Современное лечение острых респираторных заболеваний у детей // Педиатрия. – 2013. – № 3. – С. 38-42.

Комплексный подход к терапии ОРВИ



ТЕРАПИЯ ОРИ

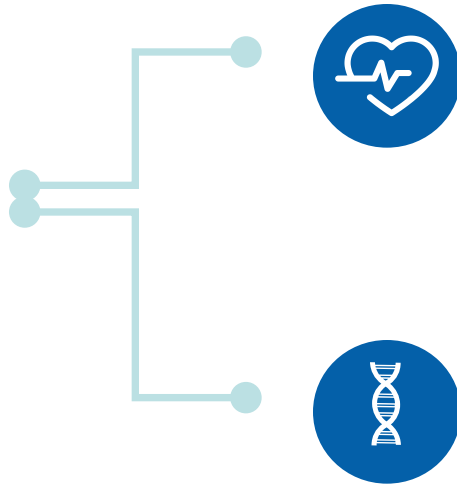


Симптоматическая
терапия

Патогенетическая
(противовоспалительная)
терапия

Этиотропная
(противоинфекционная)
терапия

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ



Природная резистентность:

Истинная природная устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации

Вторичная (приобретенная) резистентность:

- В результате генетических мутаций
- С помощью процесса конъюгации, бактерии могут передавать генетический материал, включая гены, кодирующие антибиотикорезистентность

Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов «Практическое руководство по антиинфекционной терапии». М., 2007

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ СОПРОВОЖДАЕТСЯ

- селективным давлением на возбудителей заболевания (в результате у возбудителей растет устойчивость к используемым препаратам)
- «параллельным ущербом»: селекцией
 - полирезистентных микроорганизмов
 - **не значимых этиологически микроорганизмов**
 - **микроорганизмов, не входящих в спектр действия препаратов**

Проблемы резистентности к антибиотикам

Ежегодно в Европе резистентность к антибиотикам приводит к:



2 049 442 заболеваниям



25 000 смертей



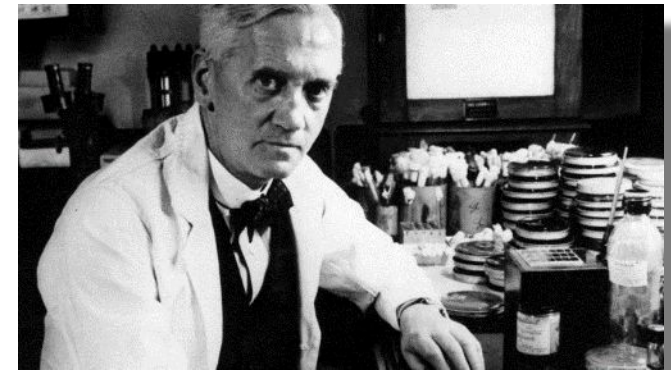
2,5 МЛН дополнительных койко-дней



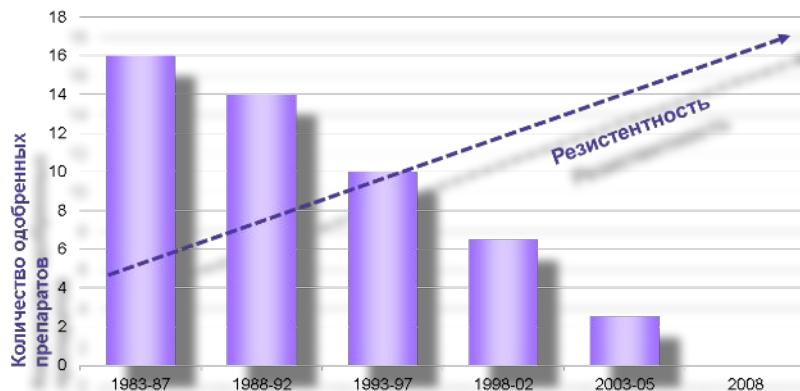
900 МЛН дополнительных госпитальных затрат



1,5 млрд дополнительных затрат на здравоохранение



Количество новых антибактериальных агентов, одобренных FDA



«Неосмотрительный человек, играющий с лечением пенициллином, морально ответственен за смерть человека, погибшего от инфекции, устойчивой к пенициллину. Надеюсь, этой беды можно избежать»

А. Флеминг, 1945г.

Antibiotic Resistance WHO Global Surveillance Report 2014

Infectious Diseases Society of America. Bad Bugs, No Drugs. July 2004; Spellberg B et al. Clin Infect Dis. 2004;38:1279-1286; New antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:1912

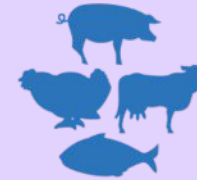
Причины антибиотикорезистентности



Необоснованное
назначение
антибиотиков



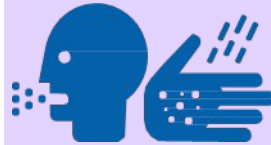
Нарушения
режима
приема
пациентами



Чрезмерное
использование
в сельском
хозяйстве и
ветеринарии



Нарушения
принципов работы
с инфекциями в
лечебных
учреждениях



Недостаточная
гигиена и
санитария



Недостаточность
быстрых и
удобных
лабораторных
тестов

ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

1. Прием антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев
2. Госпитализации в течение предшествующих 3 месяцев
3. Пребывание в домах длительного ухода
4. Лечение в дневных стационарах поликлиник
5. Лечение гемодиализом
6. Ас тма
7. Сахарный диабет
8. Множественная коморбидность
9. Иммуносупрессивные заболевания, состояния
10. Дети младшего возраста, посещающие дошкольные учреждения, и контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения
11. Недавние путешествия

GS Thomson, Postgrad Med 2016; 178: 449-460

#AntibioticResistance www.who.int/drugresistance

Сидоренко С.В. Механизмы резистентности микроорганизмов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2002

Антибиотики при ОРВИ

Результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования «ПАТРИОТ» (Практика Антибактериальной ТеРапии Инфекций дыхательных путей и ЛОР-Органов у деТей)

18 городов РФ, 4952 пациента в возрасте от 1 до 17 лет

- Наиболее частые причины обращения за мед. помощью: ОРВИ (70,1%), острый бронхит (9,5%), острый тонзиллофарингит (6,9%)
- АБ для системной терапии получали 74,7%, из них 59,6% - с неосложненной ОРВИ!
- В 8 из 18 городов АБ при неосложненных ОРВИ назначали в 100% случаев!
- Частота **обоснованных** назначений системных АБ - в среднем **51,5%**
- Выбор режима АБ - терапии был **адекватным** в среднем у **45,2%** пациентов

Основными механизмами сдерживания необоснованной АБТ в амбулаторной практике является

- а) улучшение дифференциальной диагностики между
 - вирусной и бактериальной,
 - типичной и атипичной инфекциями,
- б) определение в практических рекомендациях условий, при которых
 - необходимо немедленное назначение антибиотика,
 - допустима выжидательная тактика или лечение без АБП

Основные ошибки при применении антибактериальных препаратов

При подборе антимикробного препарата необходимо учитывать:

1. Спектр антимикробной активности препарата *in vitro*
2. Региональный уровень резистентности возбудителей к антибиотикам
3. Доказанную в ходе контролируемых клинических исследований эффективность
4. Безопасность препарата

Ошибки антибактериальной терапии в амбулаторной практике	
Стратегические	Тактические
<ul style="list-style-type: none">• Необоснованное назначение• Планирование антибактериальной терапии без учета региональных тенденций резистентности возбудителей	<ul style="list-style-type: none">• Неправильный выбор препарата• Неадекватный режим дозирования• Необоснованная или нерациональная комбинация препаратов• Неправильные критерии эффекта лечения• Необоснованная продолжительность антибактериальной терапии

Принципы рациональной антибиотикотерапии

- Антимикробный препарат следует назначать только при наличии обоснованных показаний: наличия документированной или предполагаемой бактериальной инфекции
- Назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планировании

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

1	Антибиотики – это этиотропные препараты специфического действия, которые используются для лечения возбудителей заболевания (максимально узкий спектр действия). Необходимо учитывать АБ-терапию, которую больной получал в предшествующие 3 месяца (повышен риск носительства резистентной микрофлоры)
2	АБ следует назначать в такой дозе и так вводить, чтобы обеспечить его терапевтическую концентрацию в тканях и жидкостях макроорганизма (в очаге инфекции) на протяжении всего курса лечения
3	Выбор АБ, его дозы и способа введения должны исключить или свести к минимуму повреждающее действие препарата на организм

- Оценку эффективности антимикробной терапии следует проводить в интервале 48–72 часа после начала лечения
- Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине

Рациональное использование антибиотиков предотвращает развитие резистентности микроорганизмов

Комбинированная флора у детей¹

- По данным исследований, наблюдается тенденция к колонизации верхних дыхательных путей комбинированной бактериальной микрофлорой, в том числе у здоровых детей, **начиная с возраста 6 недель**
- На сегодняшний день в мире в структуре комбинированной бактериальной микрофлоры, помимо *S. pneumoniae*, все большую роль играют *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis* и другие бактериальные патогены, в зависимости от возраста детей
- Сочетание данных патогенов и вирусно-бактериальных ассоциаций – ключевой фактор в формировании дальнейшего хронического процесса, осложнений и рецидивов заболевания



Бактериальные инфекции дыхательных путей: возбудители

- Стрептококковый тонзиллофарингит: *S. pyogenes*¹ (БГСА)
- Острый риносинусит и острый средний отит: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*²
- Острый бронхит: обычно вирусный; так же вызывается *M.pneumoniae*, *B.pertussis*, *C.pneumoniae*³
- Хронический бронхит, ХОБЛ⁶: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*
- Внебольничная пневмония: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*⁴
- Госпитальная (нерекомендуемая) пневмония: *S.aureus* (включая MRSA)

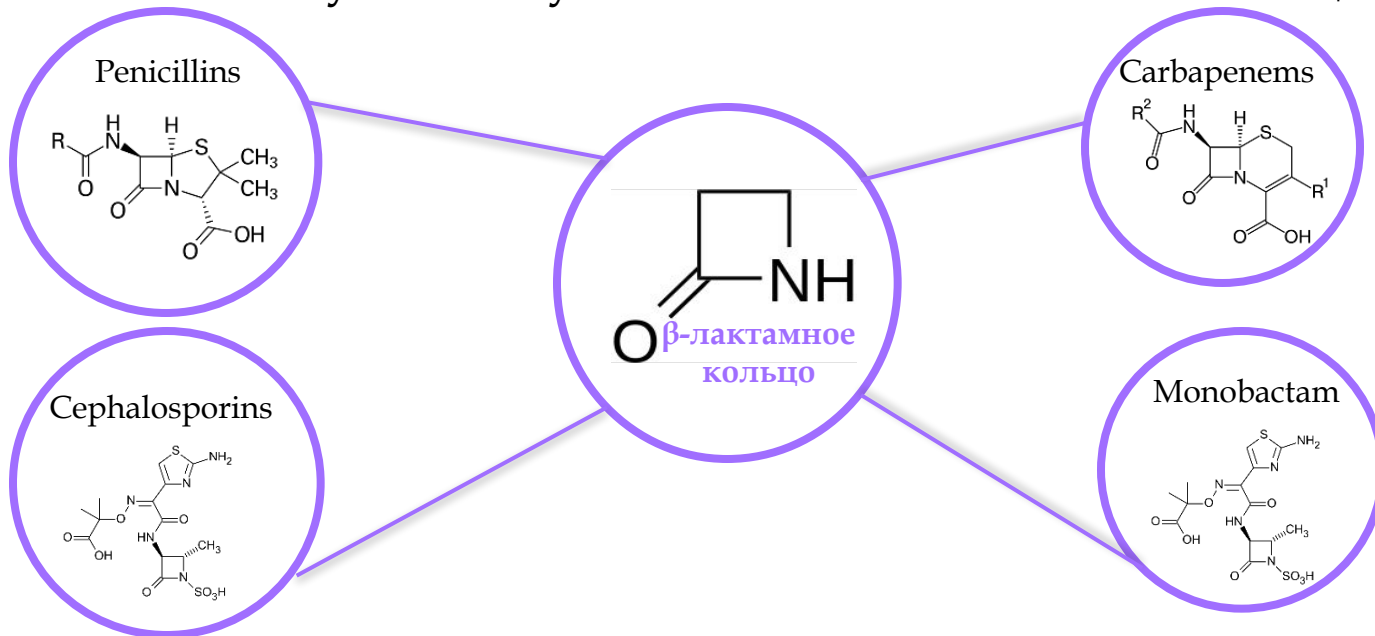
При лечении внебольничных инфекций используют препараты, активные, в первую очередь, в отношении пневмококка и гемофильной палочки (пенициллины, макролиды, респираторные фторхинолоны).

1. Крюков А.И. . Пособие для врачей. Москва, 2011; 2. Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. PEDIATRICS Vol. 113 No. 5 May 2004

3. J Macfarlane et al. Thorax 2001;56:109–114; 4. M. Woodhead Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur Respir J 2002; 20: Suppl. 36, 20s–27s; 5. Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Внебольничная пневмония у взрослых, практические рекомендации. Пособие для врачей. Москва, 2010; 6 © 2013 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Update 2013). <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html> дата доступа 29.07.2013

БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

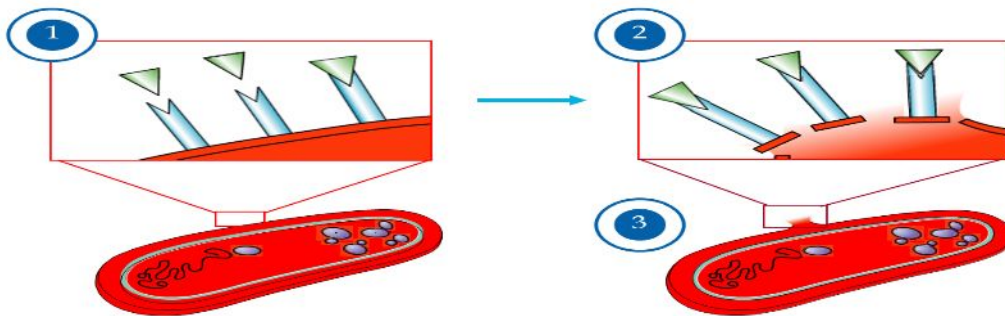
Основу из молекулы составляет бета-лактамное кольцо



Механизм действия бета-лактамных антибиотиков

Пенициллинсвязывающие белки клеточной стенки

Антибиотик связывается с пенициллинсвязывающими белками нарушая синтез клеточной стенки



Клеточная стенка разрушается и бактерия погибает

Амоксициллин

- *наиболее высокий аффинитет (сродство) к ПСБ пневмококков, низкий потенциал селекции резистентности S.pneumoniae*
- более полное всасывание из кишечника, чем его близкий аналог ампициллин
- создаёт высокие и стабильные концентрации в крови и многих органах (концентрация в бронхиальном секрете в 2 раза превышает таковую в крови)
- слабая сторона амоксициллина – разрушение под действием бета-лактамаз, вырабатываемых различными микробами, прежде всего стафилококками, гемофильной и кишечной палочками

Механизмы развития резистентности

Биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам

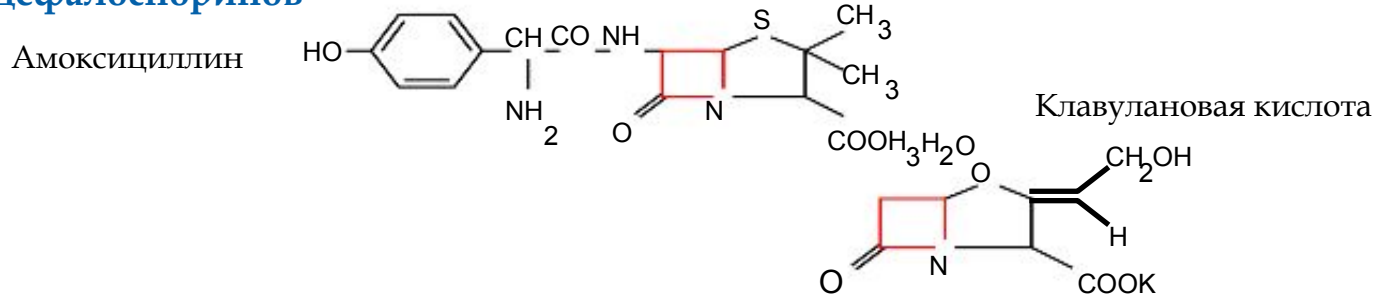


Формирование резистентности бактерий к бета-лактамным антибиотикам

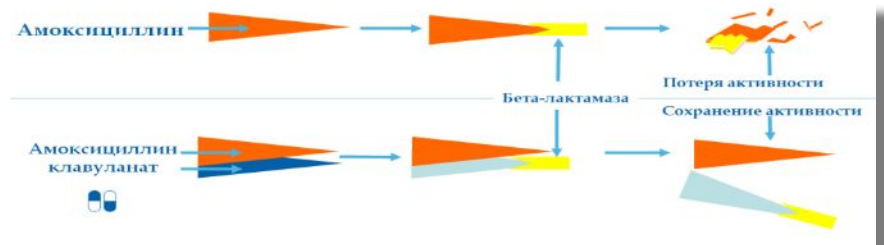


Клавулановая кислота

Клавулановая кислота (открыта в 1972 г.) - продукт метаболизма актиномицетов *Streptomyces clavuligerus*, ее молекулярная структура в значительной мере подобна структуре пенициллинов и цефалоспоринов



Клавулановая кислота образует с ферментами (β -лактамазами) стабильные неактивные комплексы, что предотвращает разрушение антибиотиков



Механизм терапевтического действия комплекса амоксицилина и клавуланата



Амоксициллин + клавуланат: почему? кому?

- Преимущества амоксициллина/клавуланата – активность в отношении β -лактамазопродуцирующих штаммов:

- *H.influenzae* и *M.catarrhalis*,
- ряда грамотрицательных энтеробактерий (*K.pneumoniae* и др.),
- метициллиночувствительных штаммов *S.aureus*
- неспорообразующих анаэробов

- Амоксициллин/клавуланат показан пациентам с факторами риска внебольничных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями:

- прием антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев;
- госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев;
- пребывание в домах длительного ухода;
- дети младшего возраста, посещающие дошкольные учреждения;
- лечение в дневных стационарах поликлиник;
- лечение гемодиализом

ПЕНИЦИЛЛИНЫ: ЗАЩИЩЕННЫЕ vs. НЕЗАЩИЩЕННЫЕ

«The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing»
и «Clinical and Laboratory Standards Institute», США^{1,2}:

Чувствительность штаммов *H.influenzae* к Амоксициллину: 80,8%

17% штаммов являются резистентными

Чувствительность штаммов *H.influenzae* к

Амоксициллину+клавулановой кислоте: 100%*

0% штаммов являются резистентными

*При этом в ряде исследований, способность продуцировать бета-лактамазы у *H.influenzae* отмечалась у 17%** изолятов.*

По данным ALEXANDER PROJECT:

92% штаммов *M.catarrhalis* производят бета-лактамазы!

¹ **Clinical** and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Third Informational Supplement M100-S23. CLSI, Wayne, PA, USA, 2013. 15 EUCAST.

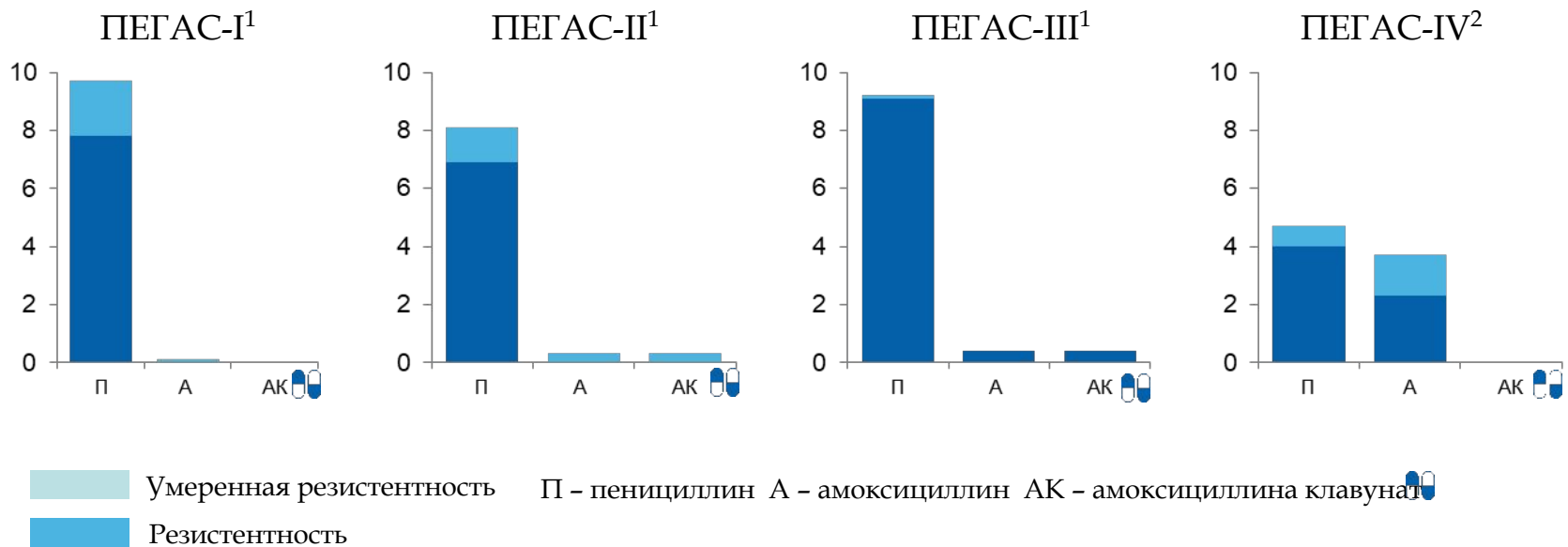
² Clinical Breakpoints. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (6 June 2013, date last accessed).

³ García-Cobos S, et. al. Isolates of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* causing invasive infections in Spain remain susceptible to cefotaxime and imipenem. J Antimicrob Chemother. 2014 Jan;69(1):111-6.

*приведено максимальное значение указанного в исследовании диапазона активности (98,7-100%) лекарственного средства к данному микроорганизму.

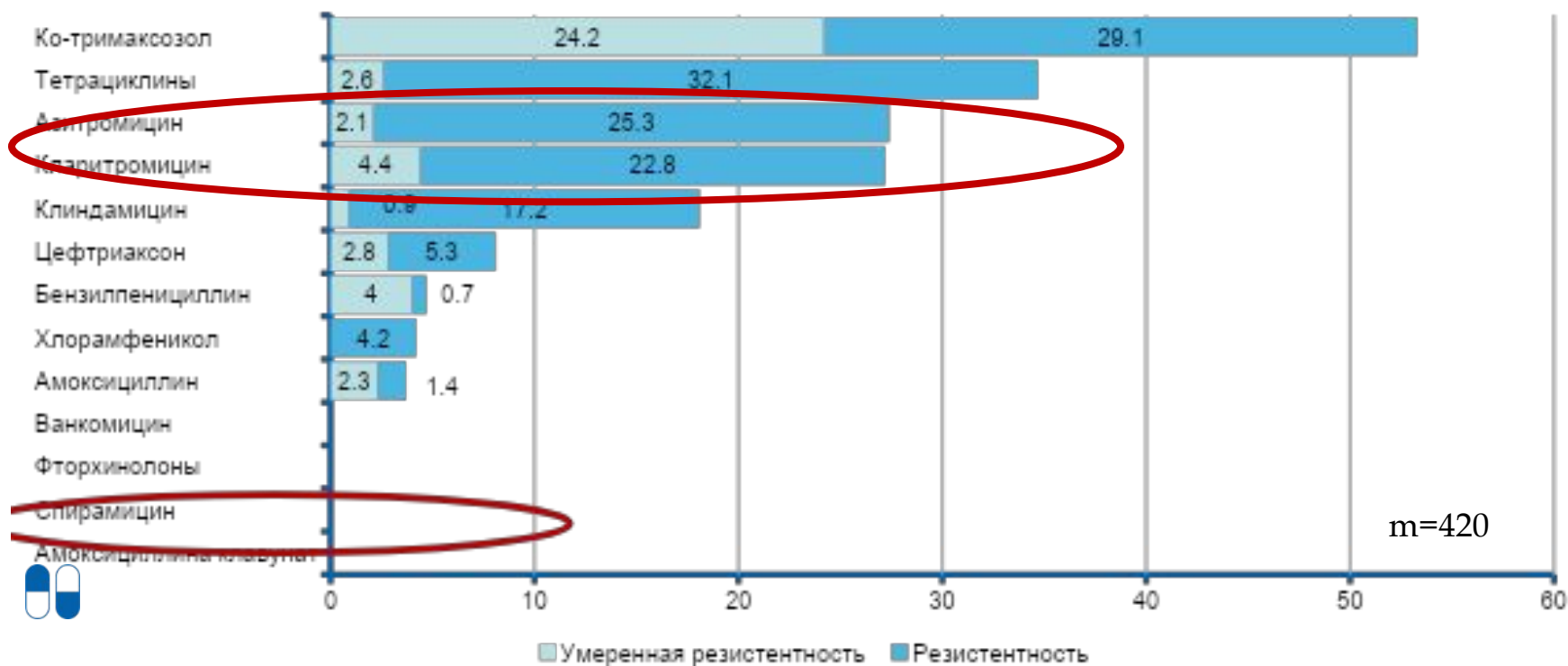
**данные округлены до целого числа

Динамика резистентности *S.pneumoniae* к пенициллину в РФ (Пегас I – IV, 1999-2015)



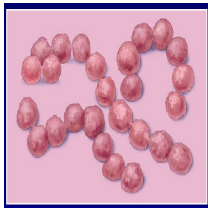
Учитывая низкий уровень устойчивости на протяжении 10 лет, аминопенициллины сохраняют свою актуальность, как препараты первого ряда терапии при пневмококковых инфекциях

Динамика резистентности *S. pneumoniae* в РФ (2010-2015)



N/A NO CLSI criteria for spiramycine

Острый тонзиллофарингит



- Острый стрептококковый тонзиллофарингит:
 - Внезапный дебют боли в горле
 - Возраст 5-15 лет
 - Лихорадка, головная боль
 - Тошнота, рвота, боль в животе
 - Островчатый налет на миндалинах, петехиальная энантема на мягком небе, переднешейный лимфаденит
- Острый вирусный тонзиллофарингит:
 - Конъюнктивит, острый ринит
 - Кашель
 - Диарея
 - Осиплость, единичные афты полости рта
 - Вирусная экзантема

Возбудитель	Дети, %	Взрослые, %
БГСА	30-40	15-25
Стрептококки групп С, G	28-40	5-9
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0-0,01	0-0,1
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	0-0,5	0-10
<i>Streptococcus Pneumoniae</i>	0-3	0-9
<i>M. pneumoniae</i>	0-3	0-9
Вирусы	15-40	30-60

Шкала МакАйзека

клиническая шкала оценки тонзиллофарингита*



Критерий	Оценка	Баллы	Риск БТ	Исследования
Температура тела >38С°	1			
Отсутствие кашля				показаны
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов			17%	Культуральное исследование, АБ – если культура «+»
Отсутствие		3	28-35%	
Возраст: 3-14 15-44 45 и бо.	1 0 -1	≥4	51-53%	Эмпирически АБ, культуральное исследование

**НИЗКАЯ
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ
ЦЕННОСТЬ**

Алгоритм диагностики тонзиллофарингита у
Вместо клинической шкалы МакАйзека, имеющей низкую диагностическую ценность (53%), при подозрении на стрептококковый тонзиллит предложен алгоритм, в котором основное место отведено **тестам экспресс-диагностики стрептококкового антигена в мазках со слизистой миндалин и глотки**, а также признакам и симптомам (**наличие катаральных явлений, возраст ребенка младше 3 лет, отсутствие ответа на пробную АБТ**), позволяющим с высокой долей вероятности исключить стрептококковую этиологию заболевания.

Острый бактериальный тонзиллофарингит: проблемы терапии

- До 30% случаев острого тонзиллофарингита у детей вызывает β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА)
- В мире не выявлено ни единого штамма БГСА, устойчивого к пеницилинам
- Резистентность БГСА к эритромицину* в РФ в 2004 – 2007 годах составляла от 7.7% в Москве до 28.2% в Иркутске¹

* Характерно для всех 14 - и 15 - членных макролидов

1. Сидоренко С.В., Грудина С.А., Фильмонова О.Ю. и др// *Клин. фармакол. тер.* 2008. Т. 17.№ 2. С. 1-4

2. Barzilai A., Miron D., Sela S//*Curr Inf Dis Rep*; 2001; 3; 217 – 223

3. Козлов Р.С. и соавт., *КМАХ*, 2010, Том 12, №4, стр. 329-341

4. Козлов Р.С. и соавт., *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2015; 17 (Приложение 1): 31

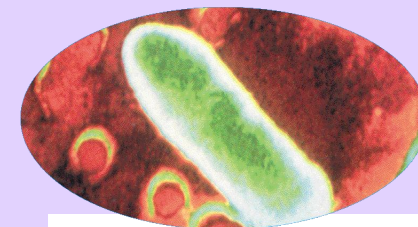
АБТ при остром стрептококковом тонзиллофарингите у детей

Препараты 1-й линии (выбора)	Показания для назначения препаратов 2-й линии	Препараты 2-й линии	Показания для назначения препаратов 3-й линии	Препараты 3-й линии
Феноксиметил-пенициллин Амоксициллин	Аллергия на пенициллины	Перорал. ЦС 2-3 пок.	Аллергия на ЦС	Макролиды
	Прием АБ в предшеств. 3 мес.	Защищенные аминопенициллины, перорал. ЦС 2-3 пок.	Прием АБ в предшеств. 3 мес. и аллергия на ЦС	Линкозамиды, макролиды
	Рецидивирующий тонзиллит		Рецидивирующий тонзиллит и аллергия на ЦС	
	Низкая приверженность терапии	Бензатинбензилпенициллин ЦС 2-3 пок		

Острый бактериальный риносинусит: этиология

Основные возбудители

- *Streptococcus pneumoniae* - 40%
- *Haemophilus influenzae* - 35%
- *Moraxella catarrhalis* - 13%



Более редкие возбудители

- *Streptococcus pyogenes* - 7%
- *Staphylococcus aureus*, анаэробы - 5%

Острый бактериальный риносинусит: Диагностические признаки

Большие симптомы

- Гнойные выделения из носа
- Гнойные выделения по задней стенке глотки
- Заложенность носа или нарушение дыхания
- через нос
- Чувство давления или распираания
- в области лица
- Боль в области лица
- Гипоосмия или anosmia
- Лихорадка (для острого синусита)

Малые симптомы

- Головная боль
- Боль в околоушной области, чувство тяжести
- или давления
- Неприятный запах изо рта
- Боль с иррадиацией в зубы
- Кашель
- Лихорадка (для подострого и хронического синусита)
- Усталость



Острый бактериальный риносинусит: клинические критерии для назначения антибактериальной терапии

Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть начата как только установлен клинический диагноз острого бактериального риносинусита¹

Антибиотикотерапия должна проводиться у пациентов с тяжелым риносинуситом, особенно при наличии высокой температуры или тяжелом одностороннем болевом синдроме в области лица. Клиницисты должны взвесить пользу от назначаемой антибактериальной терапии и потенциальный риск²

Выжидательная тактика (без антибиотиков) подходит только в случае возможности наблюдения за пациентом. Необходимо назначить антибиотик если: симптомы ОБРС персистируют более 10 дней и состояние пациента ухудшилось-или возникновение ухудшения после типичного вирусного заболевания, которое продолжалось 5 дней и уже отмечалось улучшение или при наличии лихорадки более 39°C и гнойных выделений из носа или при возникновении боли в области придаточных пазух

1. Chow A, Benninger M, Brook I IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults Clin Infect Dis. (2012) 54(8): e72-e112.

2. W. J. Fokkens, V. J. Lund, J. Mullol European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 Rhinology (2012)50 Supplement 23: 1-299.



3. R.M. Rosenfeld, J. F. Piccirillo, S. S. Chandrasekhar Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2015, Vol. 152(2S) S1-S39.

Системная антибактериальная терапия

Национальные рекомендации по диагностике и лечению (2016)

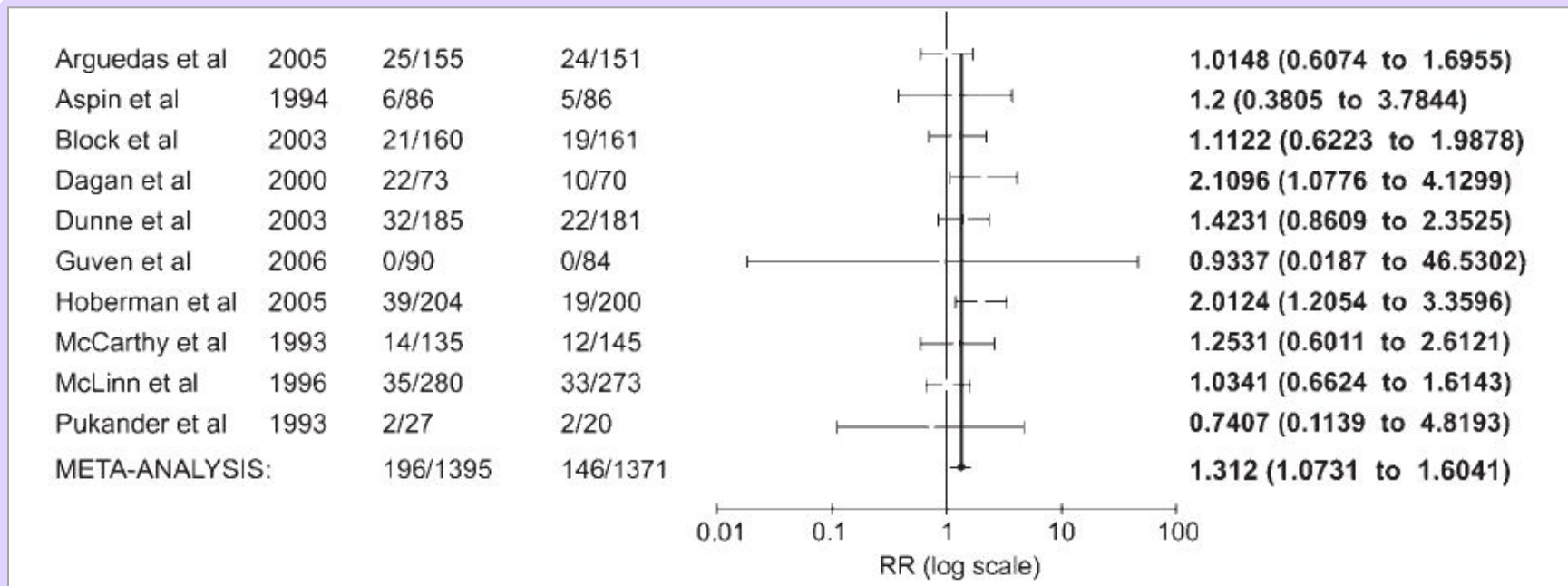
Один из основных методов лечения ОСО (лечение АБ снижает риск развития мастоидита и других осложнений)

Возраст	ОСО с отореей	ОСО с тяжёлыми симптомами (умеренная или выраженная оталгия ИЛИ температура >39°C)	Двусторонний ОСО без отореи	Односторонний ОСО без отореи
6 мес – 2 года				
≥ 2 лет				

-  Рекомендована антибиотикотерапия
-  Возможна антибиотикотерапия либо активное наблюдение

Повышенная частота неудач при лечении острого среднего отита макролидами*

10 исследований, 2766 детей, 6 мес – 15 лет



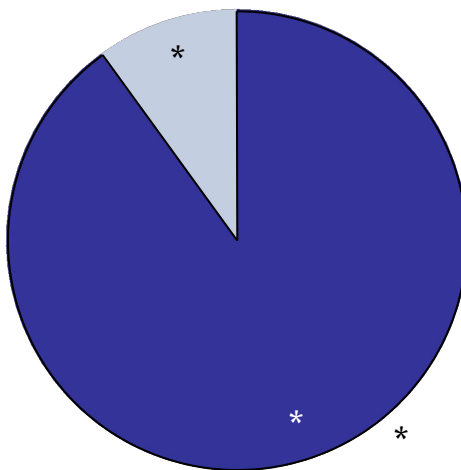
←
Лучше макролид

→
Лучше АМОКК

* Кларитромицин, азитромицин

Эффективность цефиксима при ОСО 10%

По данным исследования Научного центра здоровья детей, эффективность цефалоспоринов III поколения (пероральные формы) при остром среднем отите составляет около 10%, что связано с их низкой активностью по отношению к пневмококку



1. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клин. фармакология и терапия.* 2016; 2: 20–7.
2. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С. и др. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций. *Педиатр. фармакология.* 2016; 13 (5): 425–31.

АБТ при нетяжелом остром риносинусите и остром среднем отите

Препараты 1-й линии (выбора)	Показания для назначения препаратов 2-й линии	Препараты 2-й линии
Амоксициллин в стандартной дозе (40-60 мг/кг/сут)	Аллергия на пенициллины	Макролиды
	Прием АБ в предшествующие 3 мес	Защищенные аминопенициллины
	Выявление или высокий риск PRSP	Амоксициллин в высокой дозе (80-90 мг/кг/сут)
	Прием АБ в предшествующие 3 мес + выявление или высокий риск PRSP	Амоксициллин/клавуланат в высокой дозе (80-90 мг/кг/сут по амоксициллину)
	Отсутствие эффекта от терапии амоксициллином в течение 72 ч	Защищенные аминопенициллины, перорал. ЦС 2-3 пок.
	Низкая приверженность терапии (при остром среднем отите)	Цефтриаксон
	Потребность в муколитической терапии (при риносинусите)	Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат

АБТ при ларингите и трахеобронхите

Показания для назначения АБТ	Препараты 1-й линии (выбора)	Показания для назначения препаратов 2-й линии	Препараты 2-й линии
Эпиглоттит	Защищенные аминопенициллины	Аллергия на пенициллины	Цефтриаксон Цефотаксим
Признаки микоплазменной или хламидийной инфекции, сохранение симптомов заболевания (до 10 дней от начала заболевания)	Макролиды	Потребность в муколитической терапии	Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат
Клинические признаки бактериальной инфекции, иммунодефицит или прием иммуносупрессивных лекарственных препаратов, преморбидная патология, предрасполагающая к развитию пневмонии	Амоксициллин	Аллергия на пенициллины	Макролиды
		Прием АБ в предшествующие 3мес	Защищенные аминопенициллины
		Потребность в муколитической терапии	Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

Возраст	Наиболее частые возбудители
Новорожденные	Стрептококк группы В, Enterobacteriaceae (E.coli и др.)
1 - 3 мес	Вирусы, Enterobacteriaceae (E.coli и др.), H.influenzae, C.trachomatis, S.aureus
3 мес - 5 лет	Вирусы, S.pneumoniae, H.influenzae
> 5 лет	S.pneumoniae, M.pneumoniae, C.pneumoniae
Осложненная ВП (плеврит, деструкция)	S.pneumoniae, H.influenzae, Enterobacteriaceae, S.aureus

АБТ при среднетяжелой внебольничной пневмонии

Препараты 1-й линии (выбора)	Показания для назначения препаратов 2-й линии	Препараты 2-й линии
Признаки пневмонии, вызванной типичными возбудителями Амоксициллин в стандартной дозе (45-60 мг/кг/сут)	Аллергия на пенициллины	Макролиды
	Прием АБ в предшествующие 3 мес	Защищенные аминопенициллины
	Выявление или высокий риск PRSP	Амоксициллин в высокой дозе (80-90 мг/кг/сут)
	Прием АБ в предшествующие 3 мес + выявление или высокий риск PRSP	Амоксициллин/клавуланат в высокой дозе (80-90 мг/кг/сут по амоксициллину)
Признаки пневмонии, вызванной атипичными возбудителями Макролиды		

Место амоксициллина/клавуланата в клинических рекомендациях

Пациенты детского возраста	Отсутствие факторов риска резистентной флоры	Наличие факторов риска резистентной флоры или неэффективность первого АБ
Острый бактериальный синусит(1)	Амоксициллин** внутрь 40-45 мг/кг/сутки в 3 приема	Амоксициллин/клавуланат** внутрь 90 мг/кг/сутки в 2 приема
Острый средний отит (2)	Амоксициллин** внутрь 40-45 мг/кг/сутки в 3 приема	Амоксициллин/клавуланат** внутрь 45-90 мг/кг/сутки в 2 приема
Затяжной острый средний отит, Рецидивирующий острый средний отит (2)	Амоксициллин/клавуланат** внутрь 90 мг/кг/сутки в 2 приема	
Внебольничная пневмония (3)	Амоксициллин 45–90 мг/кг/сут в 3 приема	Амоксициллин/Клавуланат 45–90 мг/кг/сут в 3 приема
Острый стафилококковый тонзиллит (3)	Амоксициллин 50 мг/кг/сут в 3 приема	Амоксициллин/Клавуланат 40 мг/кг/сут в 3 приема

1. Острый синусит: методические рекомендации/ под ред. С.В. Рязанцева. – СПб.: Полифорум групп, 2016. – 28 с.

2. Карнеева О.В., Поляков Д.П., Гуров А.В. и др. Отит средний острый. Клинические рекомендации. 2016.

3. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации/ под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко и др. М.:

Издательство «ПреПринт» 2016 – 144с.

Важность точности дозирования антибактериального препарата

Недостаточная доза

ниже рекомендованной

Снижение
эффективности терапии

Нарастание
резистентности к данному
классу АБП

Точная доза

соответствует рекомендованной

Успешная
терапия

Высокая доза

превышает рекомендованную

Увеличение частоты
нежелательных
лекарственных реакций

Принципы адекватного дозирования

1

Необходимо придерживаться режимов дозирования, антимикробного препарата указанных в инструкции по медицинскому применению препарата

2

При повышении минимальной подавляющей концентрации (МПК) микроорганизмов, для поддержания клинического эффекта антибиотика увеличить его дозировку или кратность приема

3

При риске полирезистентных пневмококков в настоящее время обоснованным является назначение бета-лактамовых антибиотиков в увеличенной дозе

Субтерапевтические и неадекватные дозы антибактериальных препаратов



Антибиотик	Неадекватные режимы дозирования	Инфекции
Амоксициллин	250 мг с интервалом 8 часов, у детей 20–39 мг/кг в сутки	Респираторные инфекции
Амоксициллин/ клавуланат	250/125 мг с интервалом 8 часов, у детей 20–39 мг/кг в сутки (по амоксициллину) 500/125 мг с интервалом 8 часов	Респираторные и мочевые инфекции Респираторные инфекции при риске резистентных пневмококков
Цефуроксим аксетил	500 мг в сутки	Респираторные инфекции
Азитромицин	У взрослых 250 мг в сутки У детей 30 мг/кг за 3 дня	Пневмококковые и стрептококковые инфекции Стрептококковые инфекции
Кларитромицин	500 мг в сутки	Респираторные инфекции
Левифлоксацин	250 мг в сутки	Респираторные инфекции и пиелонефрит
Левифлоксацин	500 мг в сутки	Респираторные инфекции при риске полирезистентных пневмококков

Амоксиклав® 457 мг - суспензия для детей с соотношением 7 : 1 с удобной дозировочной пипеткой



- Содержит дозировочную пипетку, которая позволяет точно подобрать дозу ребенку
- Обеспечивает возможность ввести лекарство за щеку ребенка, что позволит ему легко и быстро проглотить антибиотик
- Имеет два флакона 70 и 140 мл, чтобы обеспечить курс терапии одним флаконом для детей разного возраста
- Приятный вкус, позволяет с удовольствием проглотить суспензию, запивая водой из чашки
- Чтобы избежать побочных явлений рекомендуется: принимать суспензию с едой; дать ребенку запить суспензию водой

Удобная дозировочная пипетка и приятный вкус повышают приверженность маленьких пациентов к терапии

Козлов Р.С. и соавт. Клин микробиол антимикроб химиотер. 2010. Т. 12. № 4. С. 329-341. По результатам исследования штаммов *S. pneumoniae*: резистентных штаммов 0%, условно-резистентных 0,4%. 2. Согласно данным проспективного многоцентрового микробио-логического исследования ПеГАС-III (2006–2009 гг. 9 медицинских центров в 8 городах), включившего 691 штамм *H. influenzae*) была показана активность амоксициллина/клавуланата в отношении 100% штаммов *H. influenzae*. Сивил О.В. и соавт., Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. Клин микробиол антимикроб химиотер. 2014. Т. 16. № 1, С. 57-69. 3. *M. catarrhalis* – активность не менее 99% - Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother 2003; 52 (2):229–46. 4. *S. pneumoniae* (в 20–40% случаев причина инфекционных респираторных заболеваний), *H. influenzae* (в 10–20% случаев причина инфекционных респираторных заболеваний) – Яковлев С.В. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: выбор оптимального антибактериального препарата / С.В. Яковлев // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11. № 18. С. 12-14. 5. *M. catarrhalis* (в 10% случаев причина инфекционных респираторных заболеваний) - Murphry TF, Brauer AL, Grant BJ, Sethi S. *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: burden of disease and immune response. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172(2): 195-9. 6. Сочетание *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (в 50-80% случаев, причина инфекционных респираторных заболеваний) - Заплатников А.Л., Короид Н.В., Гирина А.А., Нейман И.В. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного тракта у детей. Вопросы современной педиатрии. Выпуск № 2. Т. 11. 2012. 7. Зайцев А.А., Синопольников А.И. Защищенные аминопенициллины: эпоха ренессанса b-лактамов // РМЖ (Болезни дыхательных путей. Антибиотики). 2007. Т. 15, № 7. С. 572.

*Амоксиклав суспензия 457 мг 140 мл стоит в ритейле сопоставимо с Аугментин суспензия 457 мг 70 мл

Амоксиклав® Квиктаб – новая форма для детей от 4х до 12 лет



Быстро достигает места действия¹



Удобство приема в любом месте, даже без воды



Ребёнок может растворить или рассосать таблетку

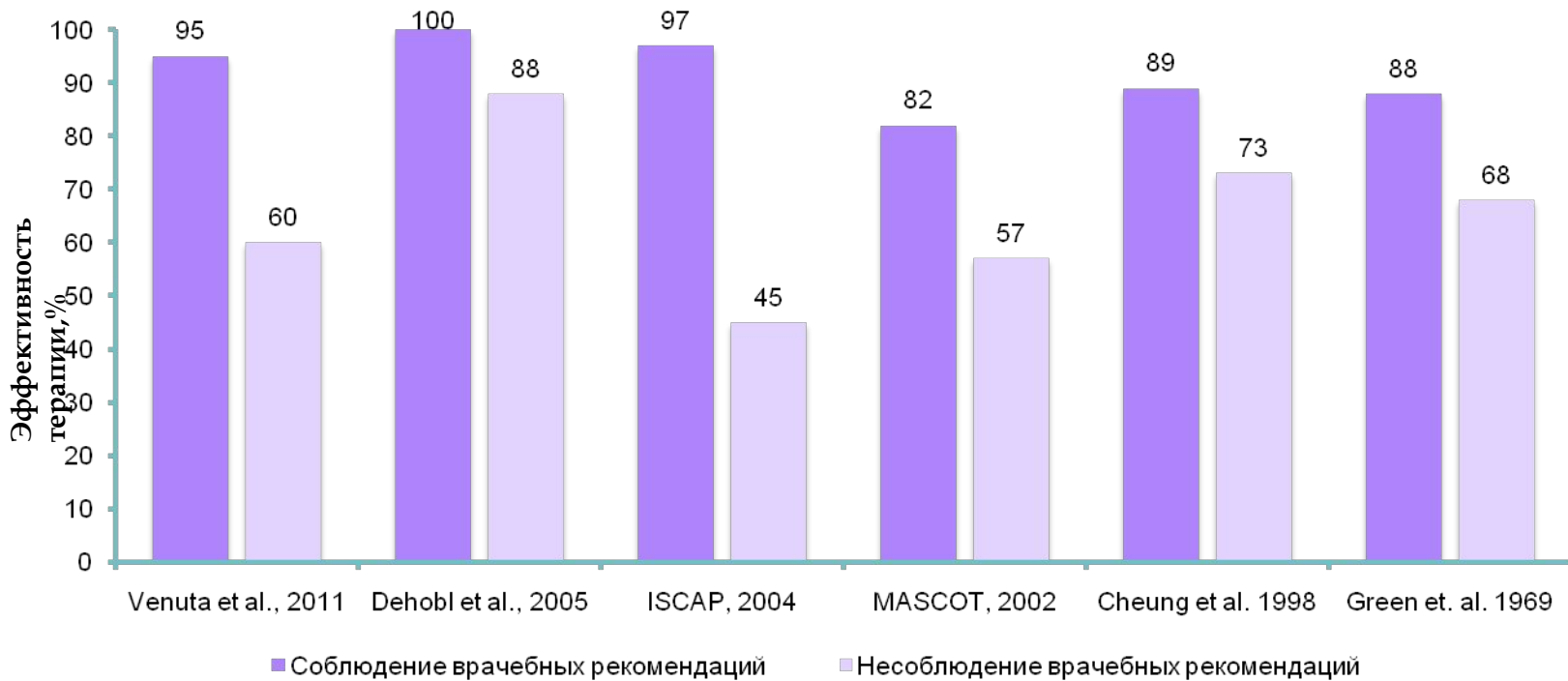
Рассасывание особенно удобно, когда болит горло и глотать таблетку неприятно



Вкус нового Амоксиклава - Сладкий апельсин

1. На основании инструкции по применению Амоксиклав® Квиктаб: действующее вещество быстро и полно всасывается

Влияние комплаентности на эффективность антибактериальной терапии



Каждый второй пациент в России

не соблюдает график приема антибиотиков

Дизайн исследования: опрос 1575 пациентов

(мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет)



54% пациентов в РФ не соблюдает график приема антибиотиков



Факторы, способствующие комплаентности лечения

Объяснение пациенту цели лечения антибиотиками.
Правильная информация о кратности приема АБП амоксиклав:

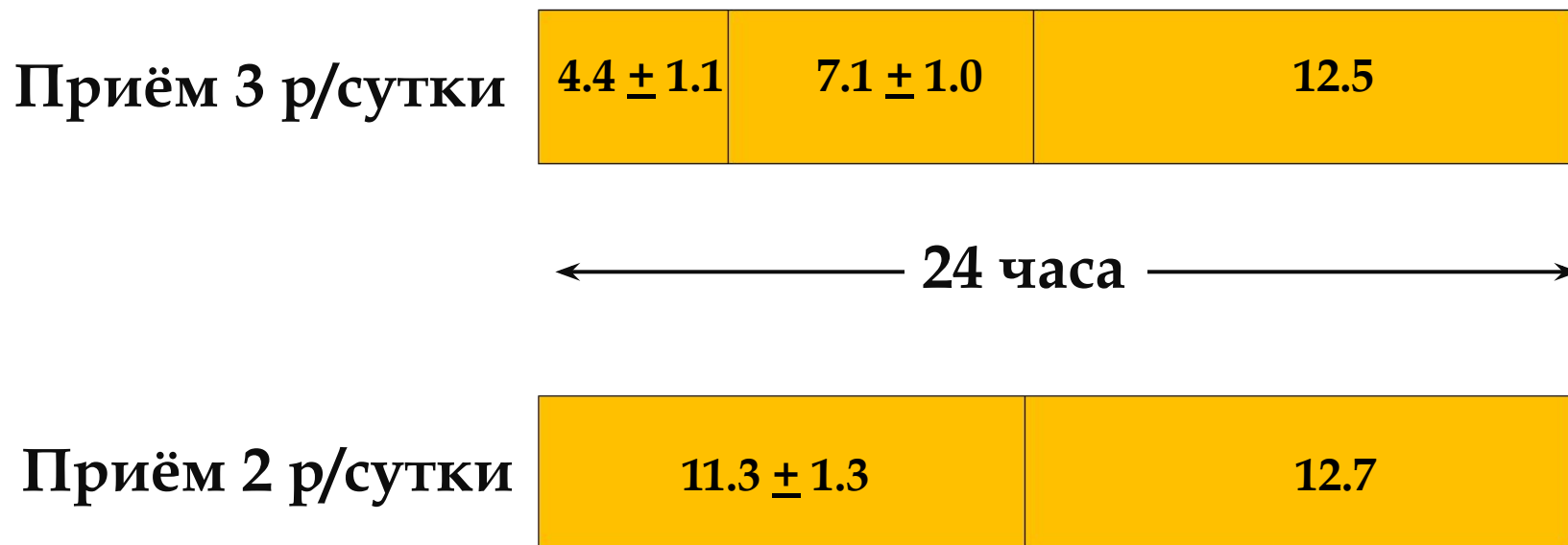
- 1 г с интервалом 12 ч.
- 2 1 г два раза в день.

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

Хорошая переносимость.

Более полная всасываемость в кишечник.

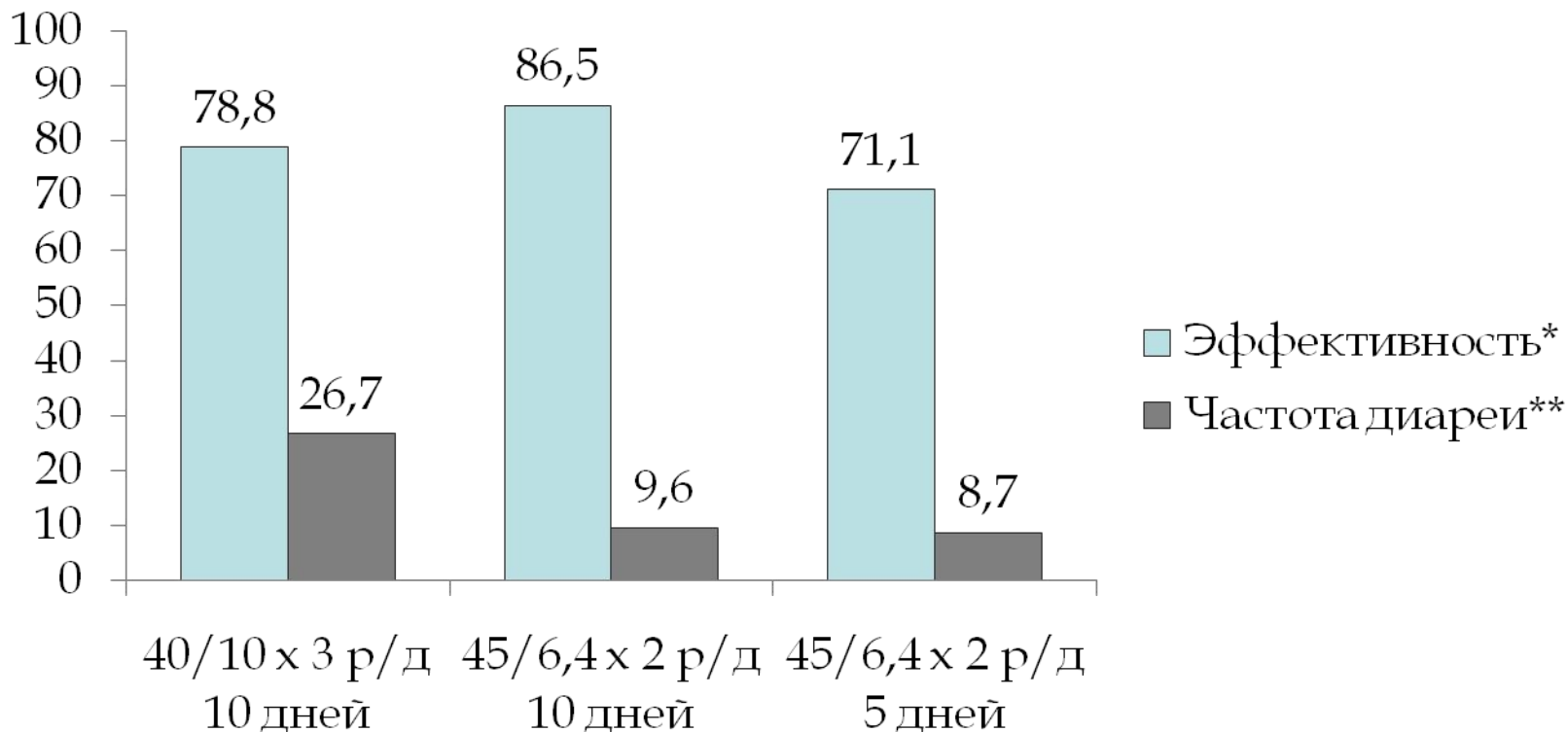
Двукратное применение препарата повышает соблюдение режима дозирования при лечении в амбулаторных условиях



Интервал между приемами доз, часы

Сравнение различных режимов применения Амоксициллина/клавуланата при остром среднем отите

Дети 2 мес - 12 лет, n = 868



* Излечение или клиническое улучшение в день 10 - 14

**p < 0.01 в сравнении с обеими группами 2-кратного применения

Как долго продолжать терапию одним АБ?

Если он эффективен и не вызывает нежелательных реакций – до клинического улучшения или выздоровления

В каких случаях необходимо проводить смену АБ?

- При неэффективности АБ терапии
- При развитии нежелательных явлений, требующих отмены АБ
- При применении препаратов с кумулятивной токсичностью (аминогликозиды, хлорамфеникол)

Ситуации, не обосновывающие продление антибиотикотерапии

Причина	Следствие
Субфебрильная лихорадка	Может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении
Сухой кашель	Может наблюдаться в течение 1-2 месяцев после перенесенной ВП
Сухие хрипы в легких	Могут сохраняться в течение 3-4 недель и более и отражают естественное течение заболевания
Увеличение СОЭ	Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции
Умеренный лейкоцитоз	($9-12 \times 10^9 / \text{л}$)
Остаточная инфильтрация на рентгенограмме	Может сохраняться в течение 1-2 месяцев после перенесенной ВП
Наличие дренажей и катетеров	

Длительность антибактериальной терапии определяется:



Возбудителем



Локализацией инфекции



В большинстве ситуаций достаточно 5-7 дней

Исключения:

- Инвазивные инфекции *Staphylococcus aureus* с бактериемией (14-28 дней)
- «Труднодоступная» локализация инфекции - ЦНС, клапаны сердца, кость, имплант (> 14 дней)
- Инфекция глотки, вызванная б-гемолитическим стрептококком группы А (10 дней)



Состоянием иммунной системы



Наличием значимых сопутствующих заболеваний и осложнений

Критерии достаточности антибактериальной терапии 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 симптомов системной воспалительной реакции, стабильная гемодинамика;
- Прокальцитонин < 0,5 нг/мл или снижение более чем на 90%;
- СРБ < 24 мг/л или снижение более чем на 90%.

Оценка эффективности антибактериальной терапии проводится не ранее, чем через 48 часов с момента ее начала

Рациональное использование антибиотиков

- предупреждает развитие резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам,
- уменьшает продолжительность заболеваний, риск рецидивирования
- предупреждает их осложнения

Следует отдавать предпочтение препаратам с доказанной наиболее высокой **клинической и бактериологической эффективностью и безопасностью**

ТЕРАПИЯ ОРИ



Симптоматическая
терапия

Патогенетическая
(противовоспалительная)
терапия

Этиотропная
(противоинфекционная)
терапия

Почему при ОРВИ необходима противовоспалительная терапия

Воспаление лежит в основе развития клинических симптомов ОРВИ

Воспаление способствует бактериальной суперинфекции

Поражение слизистой оболочки вирусом

приводит к поражению эпителиальных клеток слизистой оболочки респираторного тракта, а также бокаловидных клеток, альвеолоцитов и макрофагов в кровеносных сосудах

Повышение кислород-зависимого метаболизма приводит к длительной активации нейтрофилов, с накоплением большого количества свободных радикалов.

Патологическая роль свободных радикалов:

- Повреждение важных биомолекул и клеточных структур, в т.ч. ферментов
- Повреждение генетического аппарата
- Окисление мембран
- Гликация белков

Колобухина Л. В., Львов Д. К., Бурцева Е. И. Грипп. В кн.: Медицинская вирусология. Рук-во. Ред.: академик РАМН Д. К. Львов. М.: МИА, 2008. С. 382–393
Кетиладзе Б. С., Иванова Л. А., Елисеева И. Я. и др. Значение различных респираторных вирусов в развитии хронических неспецифических бронхолегочных процессов // Вопросы вирусологии. 1986. № 3. С. 310–314.
Колобухина Л. В. Вирусные инфекции дыхательных путей // РМЖ. 2000. Т. 8. № 13–14. С. 559–564.
Харламова Ф.С. Грипп у детей: лечение и профилактика осложнений Педиатрия 2007; 1: 1 – 7.
Булыгин, Г.В. Особенности структурно-метаболических параметров Т- и В-лимфоцитов здорового человека и при некоторых патологических состояниях / Г.В. Булыгин, Г.Н. Казакова, Э.В. Каспаров – Красноярск, 1998. – 127 с.
Булыгин, Г.В. Метаболические основы регуляции иммунного ответа / Г.В. Булыгин, Н.И. Камзалакова, А.В. Андрейчиков. – Новосибирск: СО РАМН, 1999. – 346 с.
Власов А.П. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии / А.П. Власов, В.Г. Крылов, Т.В. Тарасова и др. – М.: Наука, 2008. – 374 с.
Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 356 с.
Лискова Е.В. Клиника гриппа в современный период / Е.В. Лискова // Медицинский альманах. – 2011. – № 4. – С. 112-114.

Что происходит со слизистой оболочкой при респираторной инфекции?



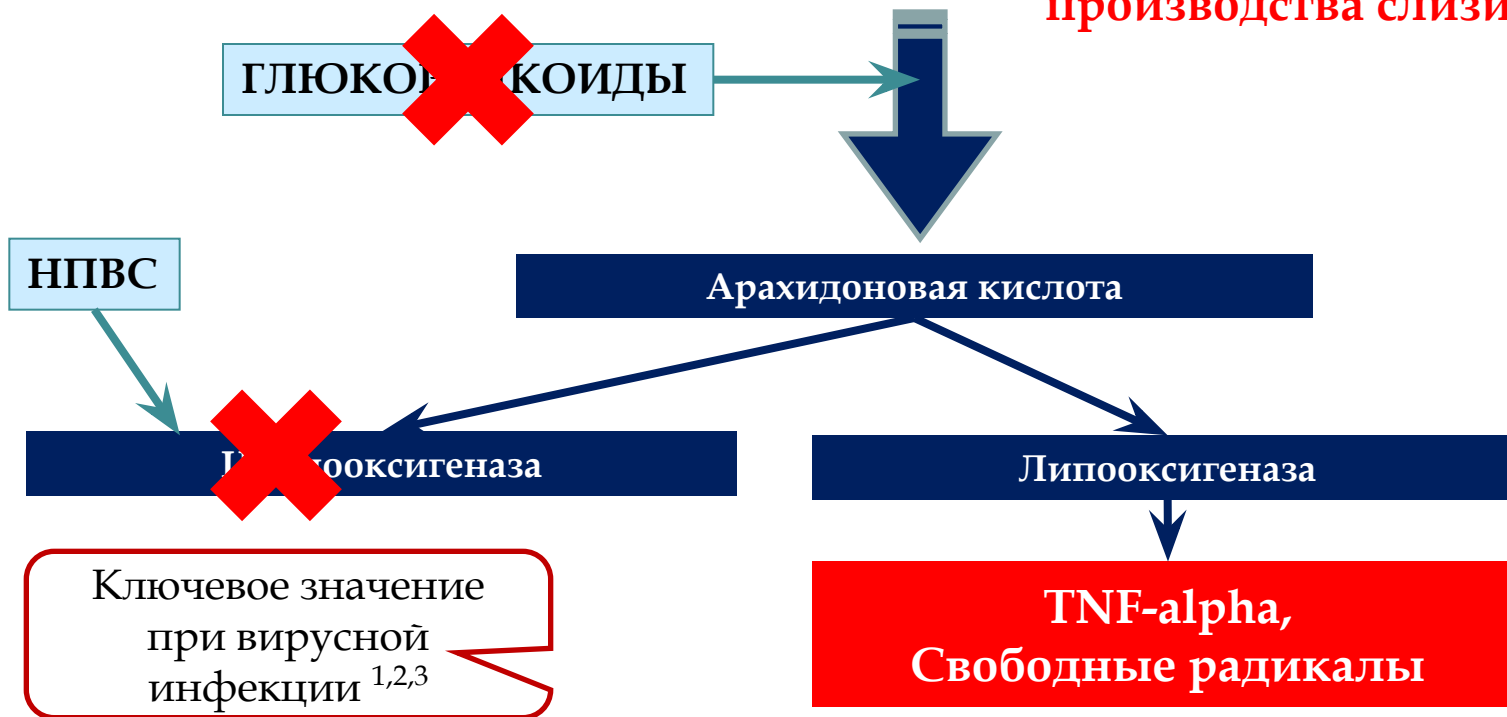
Восстановление слизистой и МЦК – **через 3-6 недель** после ОРВИ

Образование «замкнутого круга» в тканях:

Воспаление

Локальный иммунитет уже не в состоянии бороться

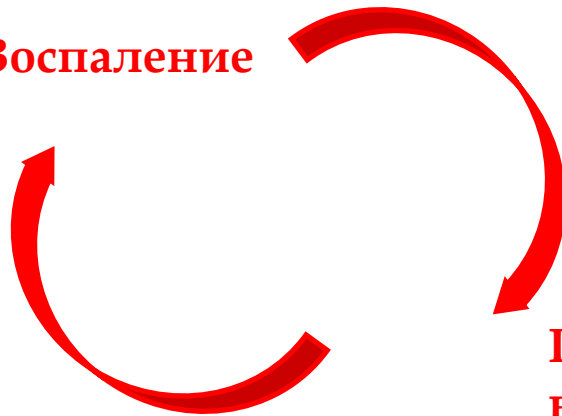
Повреждение тканей, нарушение производства слизи



1. Characterisation of influenzae A virus of human neutrophil/K.L.Hartshorn et al. // Blood. 1990 v.75; 1: 218-226.
2. Патогенез тяжелых форм гриппа/О. И. Киселев, В. А. Исаков, Б. П. Шаронов, В. П. Сухинин// Вестник РАМН. 1994. № 9. С. 32-36.
3. Seo SH, Webster RG. Tumor necrosis factor alpha exerts powerful anti-influenza virus effects in lung epithelial cells. J Virol. 2002 Feb;76(3):1071-6.

ИНФЕКЦИЯ или
АЛЛЕРГИЯ

Воспаление



ФЕНСПИРИД
размыкает
«замкнутый круг»

Повреждение тканей,
нарушение
производства слизи

1. Останавливает воспалительный процесс
2. Восстанавливает продукцию секрета, и клетки, его секретирующие
3. Предотвращает дальнейшее повреждение тканей

ФЕНСПИРИД

Блокирование
Гистамина и ФЛП А2

«Защитные» клетки организма (макрофаги, тучные клетки)

**НОРМАЛИЗАЦИЯ
ПРОДУКЦИИ СЕКРЕТА**

ГИСТАМИН

Стимулирование
производства ФЛП А2

Фосфолипаза А2 (ФЛП А2)

ФЕНСПИРИД

Арахидоновая кислота

Циклооксигеназа

Липооксигеназа

TNF-alpha, Свободные радикалы

Фенспирид – противовоспалительное средство, имеет разносторонние точки приложения на воспалительный процесс

Уменьшение синтеза производных арахидоновой кислоты: простагландинов и лейкотриенов

Антагонизм к H₁-гистаминовым и α₁-адренорецепторам

Уменьшение высвобождения провоспалительных цитокинов (ФНО-α)

Оказывает противовоспалительное действие

Препятствует развитию бронхоспазма

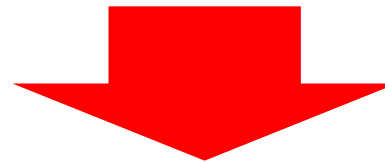
Способствует снижению гиперсекреции мокроты

	Отек	Гиперсекреция вязкой мокроты	Бронхоспазм
Фенспирид	+	+	+
Муколитики	-	+	-
Отхаркивающие	-	+	-
Мукорегуляторы	-	+	-
Бронхолитики	-	-	+
Противокашлевые	-	-	-

ФЕНСПИРИД



ВОСПАЛЕНИЕ



КАШЕЛЬ

СУХОЙ

Отек

Бронхоспазм

Нарушение
мукоцилиарного
транспорта



ВЛАЖНЫЙ

Отек

Бронхоспазм

Гиперсекреция

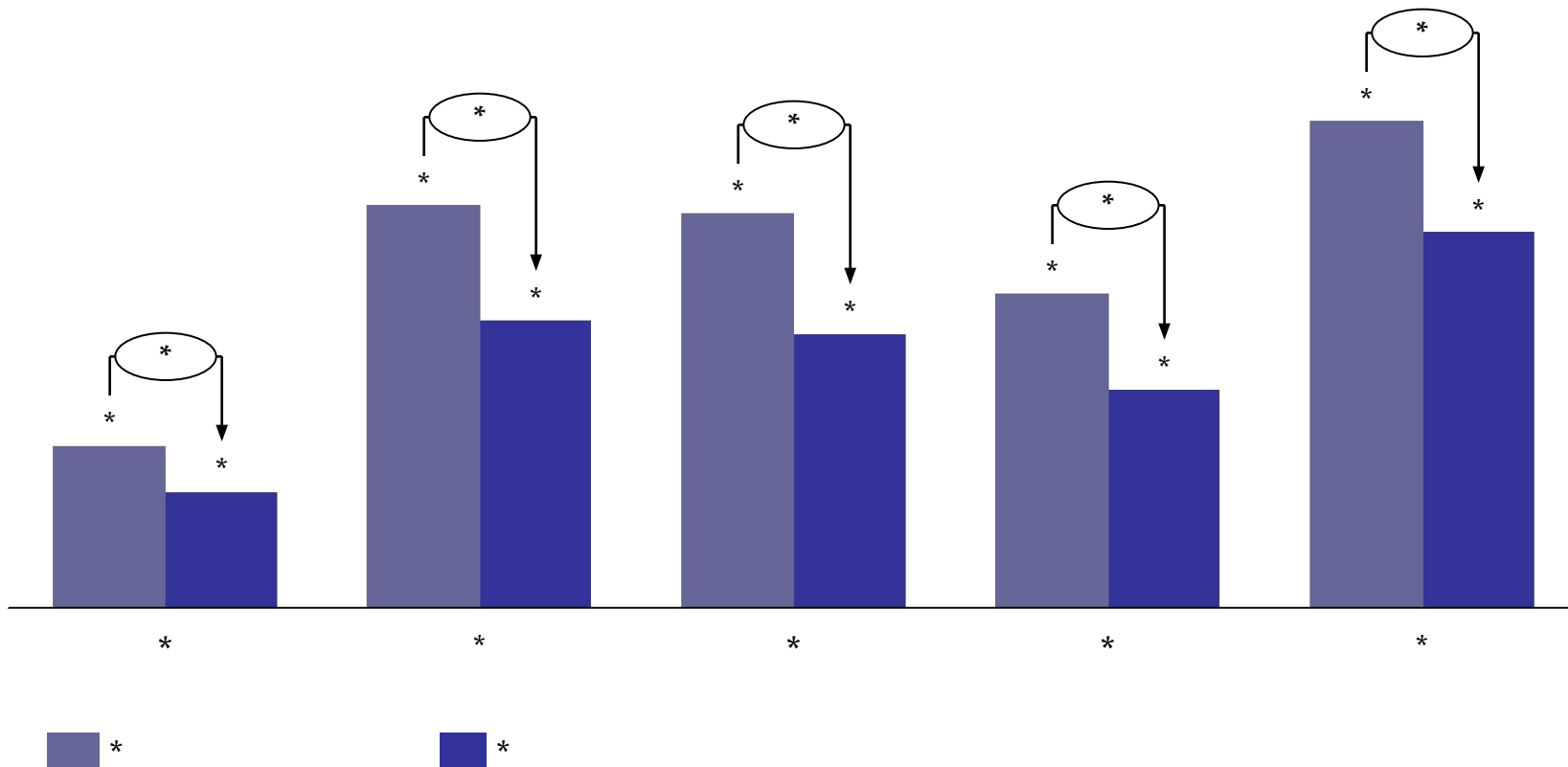
Повышение вязкости мокроты
Нарушение мукоцилиарного
транспорта



Раннее назначение противовоспалительного препарата фенспирид

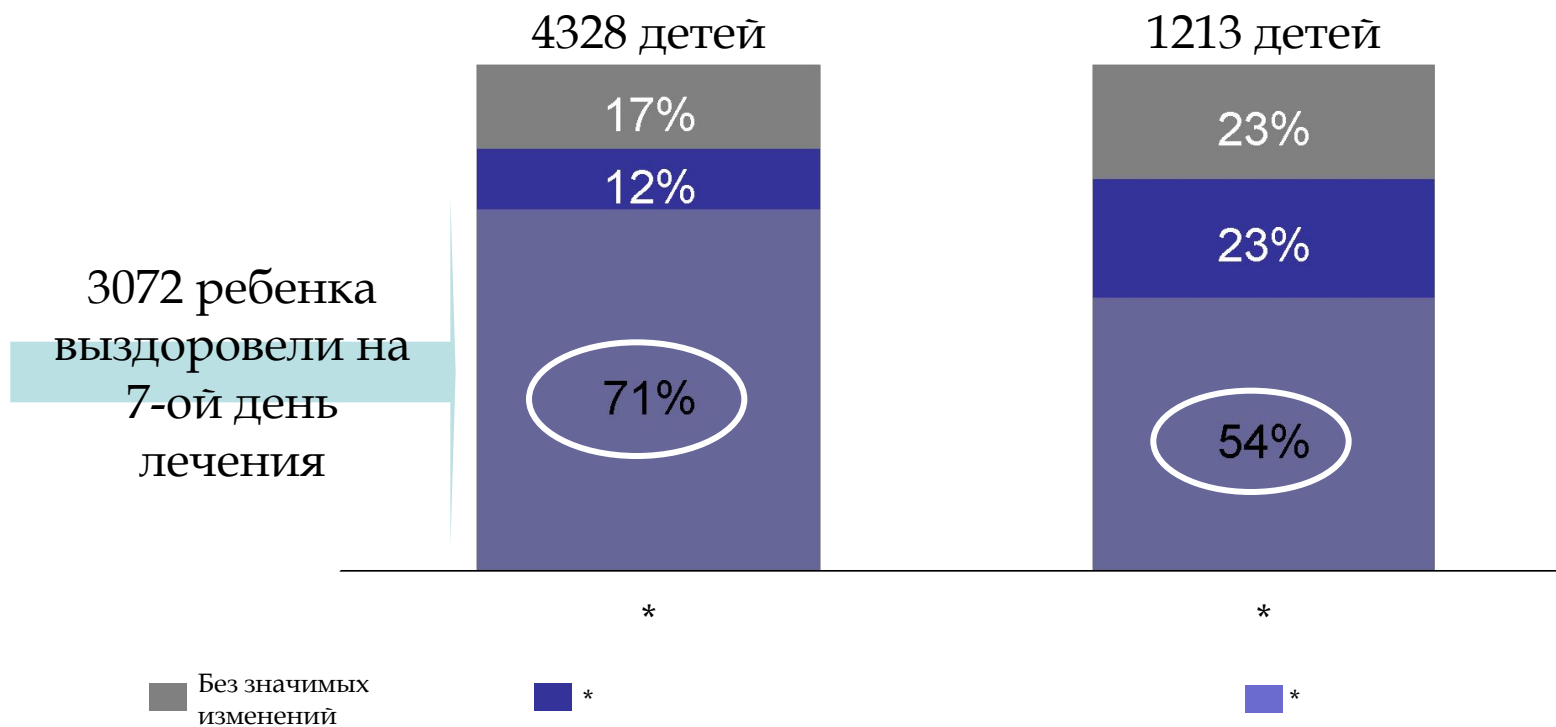
- обеспечивает рациональный контроль над симптомами воспаления,
- способствует быстрому уменьшению клинических проявлений ОРИ, включая кашель, гиперемию и отечность глотки, заложенность носа,
- уменьшает вероятность развития осложнений,
- позволяет добиться более быстрого выздоровления пациентов,
- позволяет снизить назначение сопутствующей терапии

Фенспирид в качестве основного препарата при ОРВИ дыхательных путей и ЛОР-органов способствует сокращению продолжительности симптомов ОРВИ



Исчезновение симптомов ОРВИ к 7-му дню терапии

Динамика выздоровления на 7-ой день лечения Фенспирид сокращает продолжительность заболевания ОРВИ дыхательных путей и ЛОР- органов



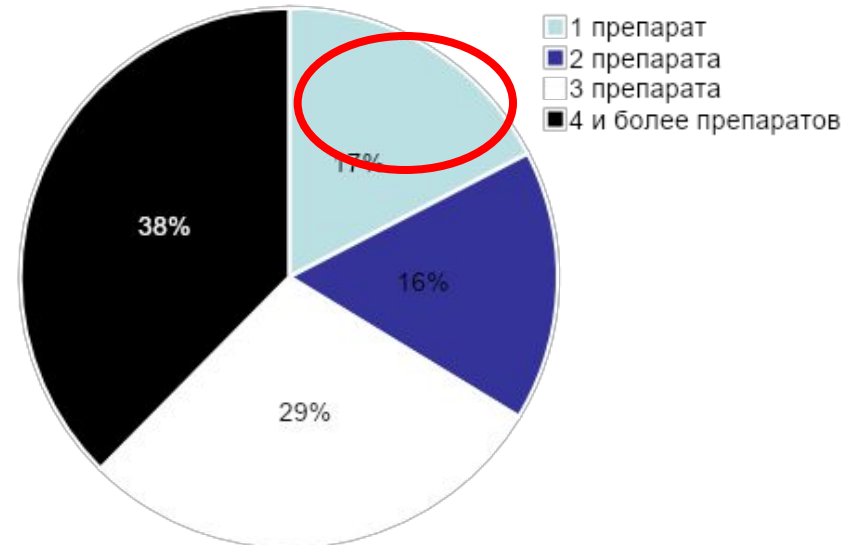
Фенспирид способствует снижению медикаментозной нагрузки

Количество препаратов, назначенных врачом для лечения ОРИ

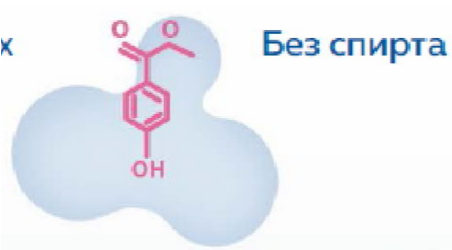
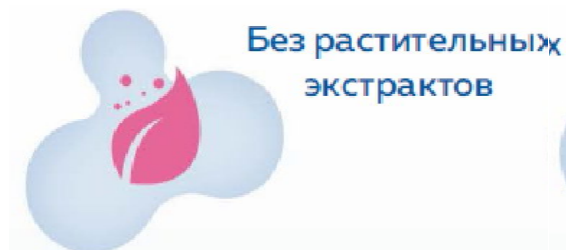
Группа фенспирида



Контрольная группа



Сироп Эриспирус® - фенспирид от Сандоз с улучшенным составом специально для детей и по доступной цене¹⁻³



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эриспирус®. РУ ЛП-002715
2. Сироп Эриспирус® не содержит в составе парабенов, спирта, экстракта солодки и мёда (по данным инструкции по медицинскому применению препарата Эриспирус®).
3. Согласно данным базы ООО «Ай Эм Эс Хэлс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ» средняя розничная цена на национальном уровне по розничному каналу в феврале 2017 года для препарата Эриспирус® сироп 2 мг/мл 150 мл ЗАО «Сандоз» составляет 181,21 руб.

Способ применения и дозирование препарата Эриспирус® у детей



Показан детям с двух лет

Рекомендуемая суточная доза 4 мг/кг

> 10		(30–60 мл) 6–12 мерных ложек сиропа в сутки
< 10		(10–20 мл) 2–4 мерные ложки сиропа в сутки



Мерная ложечка в комплекте обеспечивает точность дозирования и удобство применения



Продолжительность терапии определяется врачом

Инструкция по медицинскому применению препарата Эриспирус®.

**ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**



АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Инфекции верхних дыхательных путей – основная маска аллергического ринита.

- При вирусной инфекции у детей с аллергопатологией симптомы аллергических заболеваний обостряются, а иногда маскируют дебют аллергии
- Дети с рецидивирующими респираторными заболеваниями могут «скрывать» аллергический ринит

«Интраназальные ГКС – наиболее эффективные препараты в лечении аллергического ринита и превосходят по эффективности любой другой класс препаратов по отдельности или их комбинации»¹⁻⁶

	Заложенность носа	Ринорея	Зуд\ Чихание	Продолжительность действия (часы)
ИнГКС*	+++	+++	++\+++	12-48
АГП** внутрь	+	++	+++ \ ++	12-24
Деконгестанты	+++	-	-\-	3-24
Кромоны в нос	+	+	+\+	2-6
Антихолинергические препараты	-	++	-\-	4-12
Антилейкотриеновые препараты	++	+	-\-	Нет данных

* ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды

** АГП – антигистаминные препараты

1. ARIA, 2008

2. РААКИ, 2013. РАДАР, методические рекомендации по лечению АР

3. Федеральные рекомендации по лечению АР, 2013

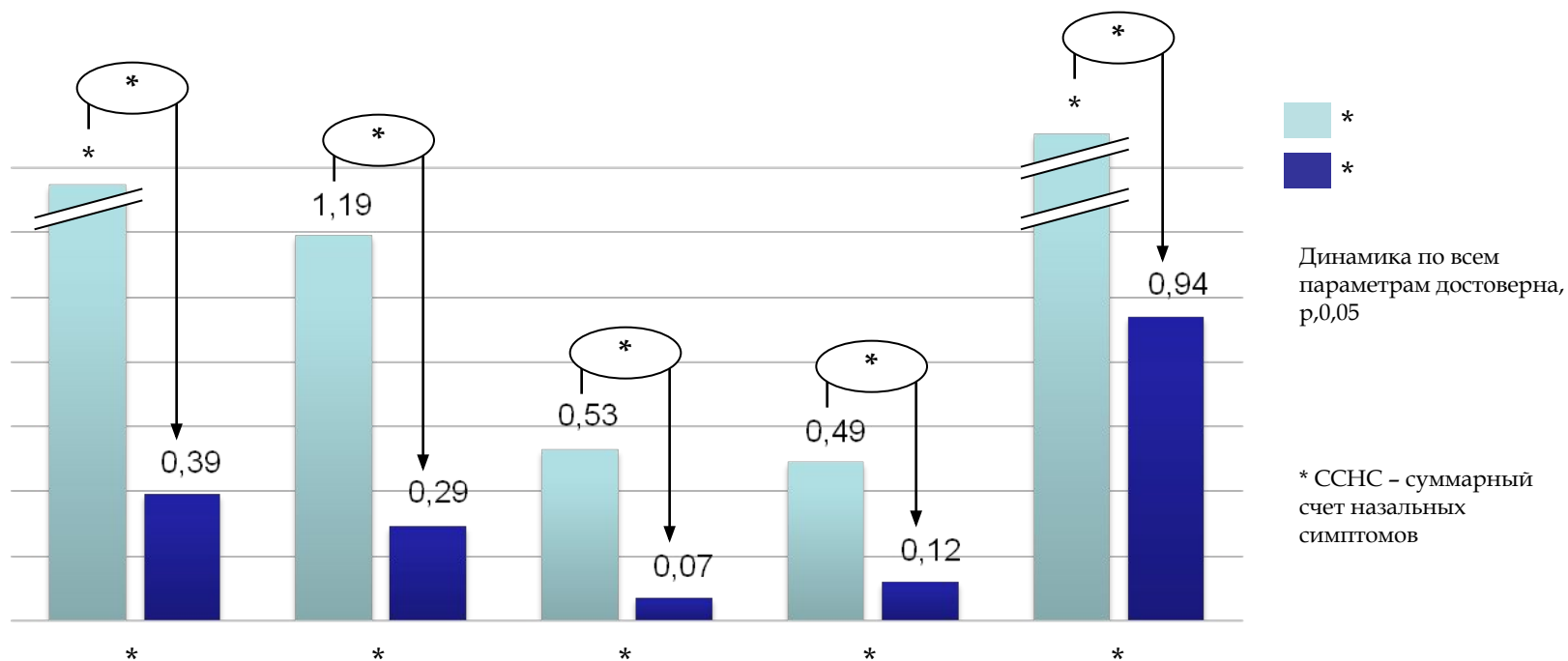
4. Di Lorenzo G, Pacor ML Clin Exp Allergy 2004;34:259-267.

5. Pullerits T, Praks L, Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1814-1818.

6. Ratner PH, Howland WC 3rd, Arastu R, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:536-542.

Применение Тафен® Назаль способствует снижению тяжести симптомов АР¹: заложенность, выделения из носа, чихание и зуд^{2,3}

Динамика назальных симптомов аллергического ринита до и после лечения²



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тафен® Назаль
2. Л.А. Бабакина и др. Сравнительная эффективность будесонида и кромогликата натрия при среднетяжелом персистирующем аллергическом рините у детей// Атмосфера. Пульмонология и аллергология.-2006, №2.
3. James H. Day et al Onset of action of intranasal budesonide (Rhinocort Aqua) in seasonal allergic rhinitis studied in a controlled exposure model// Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 105, Issue 3, March 2000, Pages 489-494.
4. ARIA 2008.

Тафен® Назаль имеет благоприятный профиль безопасности^{1,2}

ИнГКС	ГКС активность (средство к рецепторам)	Липофильность	Объем распределения	Первичная инактивация в печени	Период полувыведения	Системная биоактивность
Будесонид	Средняя	Низкая	Низкий	Высокая	Короткий	Низкая
Флутиказона пропионат	Высокая	Высокая	Высокий	Очень высокая	Длительный	Высокая
Мометазона фураат	Высокая	Высокая	Средний/высокий	Очень высокая	Средний/длительный	Высокая
Беклометазона дипропионат	Низкая/средняя	Низкая/средняя	Средний	Средняя	Средний	Средняя

1. Lipworth B.J., Jackson C.M. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium // Drug Safety. –2000. – Vol. 23. – P. 11–33.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Тафен® назаль.



Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Монтелукаст – единственный представитель антагонистов АЛР, рекомендованный для терапии АР¹:

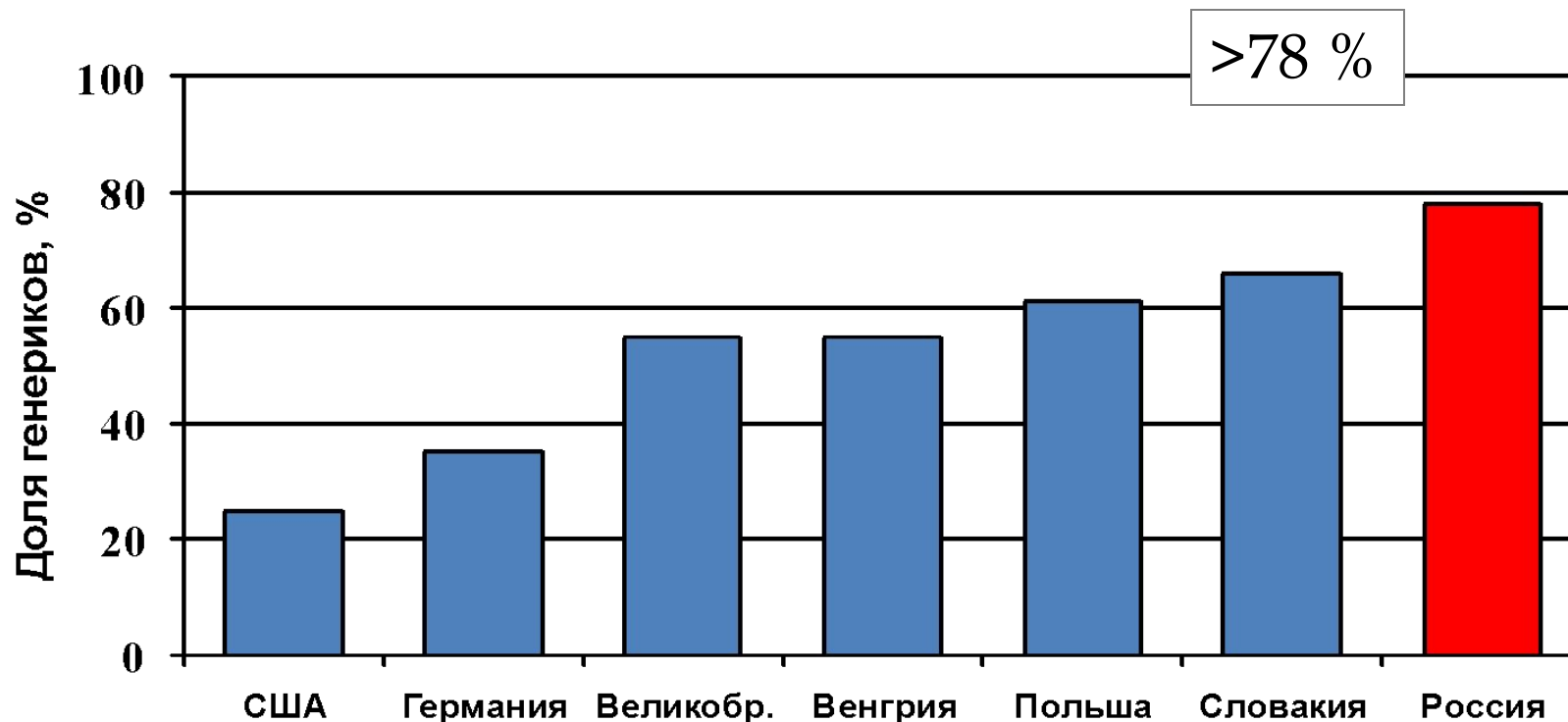
- Терапия сезонного АР у взрослых и детей
- Терапия круглогодичного АР у дошкольников
- Может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами лечения АР
- Особенно показан при АР с бронхиальной астмой

Монтелар® - монтелукаст от компании «Сандоз». Показания к применению

- Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания
- Лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте
- Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита
- Предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой



Использование генерических препаратов – инструмент оптимизации бюджетов здравоохранения



Фармацевтическая эквивалентность

Критерии FDA:

Оригинальный препарат и генерик:

- содержат одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме
- предназначены для одного способа введения
- идентичны по силе действия или концентрации активных веществ.

Допускаются лишь отличия по использованным вспомогательным средствам - наполнителям, красителям, особенностям покрытия (FDA)

FDA, Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 30th edition, 2010.

Критерии EMEA :

Оригинальный препарат и генерик:

- содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме
- отвечают требованиям одних и тех же или сходных стандартов (EMEA)

EMEA, CPMP, Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, London, July 2001.

Фармацевтическая эквивалентность

Критерии FDA:

Оригинальный препарат и генерик:

- содержат одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме

• пре

• иде

Дол

на

Генерик ~ Оригинальный/Референтный

Одинаковы:

- активное вещество
- количество активного вещества
- лекарственная форма
- способ введения

Допускаются отличия:

- по вспомогательным средствам $\leq 5\%$

Кр

Ор

• сод

одина

- отвечают требованиям одних и тех же или сходных стандартов (EMA)

EMA, CPMP, Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, London, July 2001.

Фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность)

Критерии FDA:

Оригинальный препарат и генерик:

- фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях (FDA)

FDA, Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 30th edition, 2010.

Критерии EMEA :

Оригинальный препарат и генерик:

- их биодоступность (скорость и степень всасывания) после введения в одинаковой молярной дозе сходна в такой степени, что их эффективность и безопасность в основном одинаковы (EMEA)

EMEA, CPMP, Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, London, July 2001.

Критерии РФ:

Фармакокинетическая эквивалентность — это определение скорости и степени всасывания оригинального (инновационного) лекарства и генерика при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах внутрь или другими способами на основании определения концентрации в жидкостях и тканях организма (биодоступность).

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН от 12.04.2010 N 61-ФЗ «ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ» Редакция от 29.12.2015

Фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность)

Критерии FDA:

Оригинальный
• фарм
био

Генерик ~ Оригинальный/Референтный

—здоровые добровольцы

—каждый последовательно получает (схема "RT/TR")

- генерик (Т), перерыв, оригинальный препарат (R),
- оригинальный препарат (R), перерыв, генерик (Т)

—должны быть одинаковые фармакокинетические параметры:

- степень всасывания,
- скорость всасывания,
- характер распределения препарата в организме,
- особенности выведения препарата

концентрации в жидкостях и тканях организма (биодоступность).

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН от 12.04.2010 N 61-ФЗ «ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ» Редакция от 29.12.2015

Терапевтическая эквивалентность

Критерии FDA:

Оригинальный препарат и генерик:

- фармацевтически эквивалентны
- оказывают одинаковый клинический эффект
- имеют одинаковый профиль безопасности при использовании пациентами в соответствии с инструкцией (FDA).

FDA, Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 30th edition, 2010.

Критерии EMEA :

Оригинальный препарат и генерик:

- содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество
- по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность уже установлены (EMEA)

EMEA, CPMP, Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, London, July 2001.

Критерии РФ:

- Терапевтическая эквивалентность - достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для медицинского применения для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям к применению;

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН от 12.04.2010 N 61-ФЗ «ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

Редакция от 29.12.2015

Терапевтическая эквивалентность

Критерии FDA:

Оригинальный

Генерик ~ Оригинальный/Референтный

•фармацевтический

•оказывает терапевтическое действие

•имеет фармакологическое действие

инструкция

≈ Одинаковая эффективность:

—клинические показатели

—лабораторные показатели

—функциональные показатели

≈ Одинаковая безопасность:

—анализ побочных эффектов

—Клинические исследования (GCP)

—Сопоставимые группы больных

•Терапевтическая эквивалентность

•фармацевтический

•оказывает терапевтическое действие

•имеет фармакологическое действие

инструкция

—1 группа - оригинальный препарат

—2 группа - воспроизведенный препарат

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

Редакция от 29.12.2015

Зарегистрированные лекарственные препараты с оценкой терапевтической эквивалентности, общеизвестный под названием «Orange Book» («Оранжевая книга»)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH
APPROVED DRUG PRODUCTS
with Therapeutic Equivalence Evaluations
CONTENTS

Генерик ~ Оригинальный/Референтный

- Да
- Нет

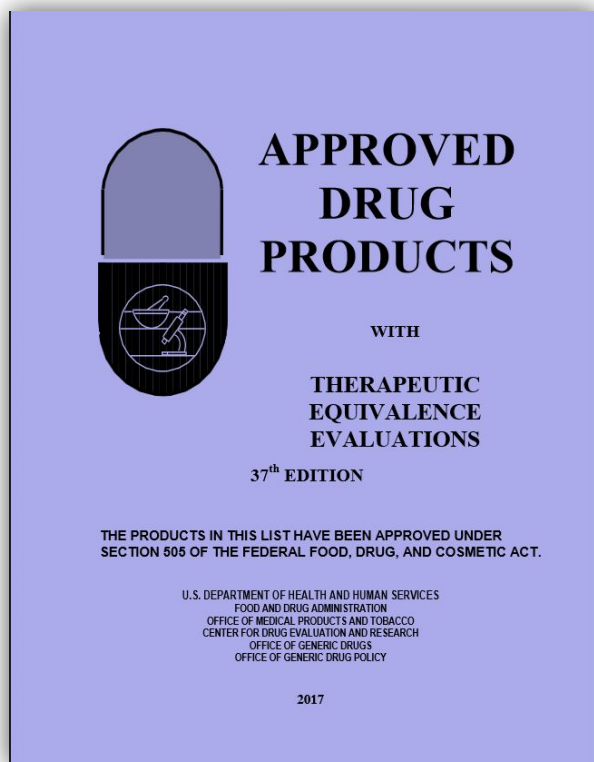
Генерик «А»:

- Считается FDA терапевтически эквивалентен оригиналу/референтному
- AA, AN, AO, AP, AT (разные формы выпуска)

Генерик «В»:

- Не считается FDA терапевтически эквивалентным
- BC, BD, BE, BN, BP, BR, BS, BT, BX (разные формы выпуска)

2017 год, 37-я версия



Orange Book EXPRESS

Orange Book Data Updated Through September 2015
[More about Orange Book Updates](#)

Search 🔍

Search By
Active Ingredient or Proprietary Name

Active Ingredient or Proprietary Name
Minimum 3 Characters 🔍

- Newly Added Patents
- Patent Delistings
- Orange Book Web Pages
- Help & Support Links

Orange Book EXPRESS ☰

Newly Added Patents

About This List

Additional Information About Patents

← Back

N020165

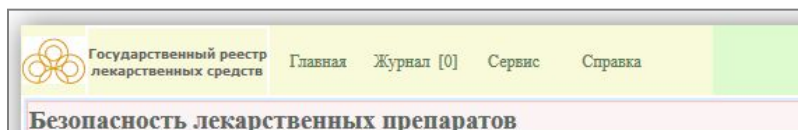
Product 004
NICODERM CQ (NICOTINE)
21MG/24HR

Marketing Status: Over-the-Counter
Dosage Form; Route of Administration: FILM, EXTENDED RELEASE; TRANSDERMAL
Patent No: 8999379
Patent Expire: Feb 13, 2020
Drug Substance Claim: No
Drug Product Claim: No
Patent Use Code: U-1686
Delist Requested:

Product 005
NICODERM CQ (NICOTINE)
14MG/24HR

Государственный реестр лекарственных средств

<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>




В реестре:

все зарегистрированные в РФ

- ✓ **лекарственные препараты**
- ✓ **фармацевтические субстанции**
- **подробная информация – о каждом**
- **нет сведений о референтности/оригинальности**
- **нет сведений о «качестве/взаимозаменяемости»**

организации на право проведения клинических исследований лекарственных средств государственная пошлина уплачивается в размере 100000 рублей (ст.333.33.1 части 2 Налогового Кодекса Российской Федерации).

 <Приказ № 1033 от 30.12.2015>



FDA ORANGE BOOK*:

Амоксиклав® включен в Orange Book FDA

Амоксиклав® - генерик с кодом А

A to Z Index | Follow FDA | En Español

FDA U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tobacco Products

SEARCH

A065189	AB	No	AMOXICILLIN; CLAVULANATE POTASSIUM	TABLET; ORAL	250MG; EQ 125MG BASE	AMOXICILLIN AND CLAVULANATE POTASSIUM	SANDOZ
A065064	AB	No	AMOXICILLIN; CLAVULANATE POTASSIUM	TABLET; ORAL	500MG; EQ 125MG BASE	AMOXICILLIN AND CLAVULANATE POTASSIUM	SANDOZ
A065063	AB	No	AMOXICILLIN; CLAVULANATE POTASSIUM	TABLET; ORAL	875MG; EQ 125MG BASE	AMOXICILLIN AND CLAVULANATE POTASSIUM	SANDOZ

*FDA - Orange Book. The publication Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Active Ingredient Search Results from "OB_Rx" table for query on «LEVOFLOXACIN." Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queryai.cfm>. Accessed September 2015.

Благодарю за внимание!

Перед назначением препарата, ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению