

# Чи є майбутнє у антибіотикопрофілактики?

**І.Г. Березняков**

**Харківська медична академія післядипломної  
освіти**



# Профілактичне застосування антибіотиків (АБ)

- = Призначення АБ особам без клінічних та лабораторних ознак інфекції для запобігання її розвитку
- Завдання:
  - запобігання інфекції, викликаній екзогенними мікроорганізмами, *або*
  - попередження загострення, рецидиву або генералізації латентної інфекції

# Можливі показання для антибіотикопрофілактики (АБП) у здорових людей

| Популяція / об'єкт   | Мета                             | Приклади   |
|--|----------------------------------|--|
| Здорові люди   | Профілактика виникнення інфекцій | Військовослужбовці-новобранці – профілактика інфекцій дихальних шляхів |
| в тому числі:  |                                  |  |
| Ті, хто контактували з хворими і / або інфікованими людьми               | – // –                           | Профілактика менінгококової інфекції, кашлюка дифтерії та ін.          |
| Особи після укусів ссавців, незахищених статевих контактів, травм та ін. | – // –                           | Укуси собаки, кішки, людини та ін.<br>Жертви сексуального насильства   |

# Можливі показання для АБП у хворих

| Популяція / об'єкт  | Мета                                    | Приклади   |
|---|---|--|
| Особи з неінфекційними захворюваннями   | Профілактика інфекційних ускладнень     | «Чисті» хірургічні втручання. АБП інфекційного ендокардиту             |
| Пацієнти з гострими (інфекційно-) запальними захворюваннями                   | – // –                                  | «Умовно-чисті» і «забруднені» хірургічні втручання                     |
| Хворі з рецидивами інфекційних захворювань або постінфекційними ускладненнями | Профілактика рецидивів / повторних атак | Профілактика рецидивуючого циститу, гострої ревматичної лихоманки      |
| Пацієнти з хронічними інфекційно-запальними захворюваннями                    | Профілактика рецидивів                  | Хронічне обструктивне захворювання легенів, бронхоектази, муковісцидоз |

# АБП: «за» і «проти»

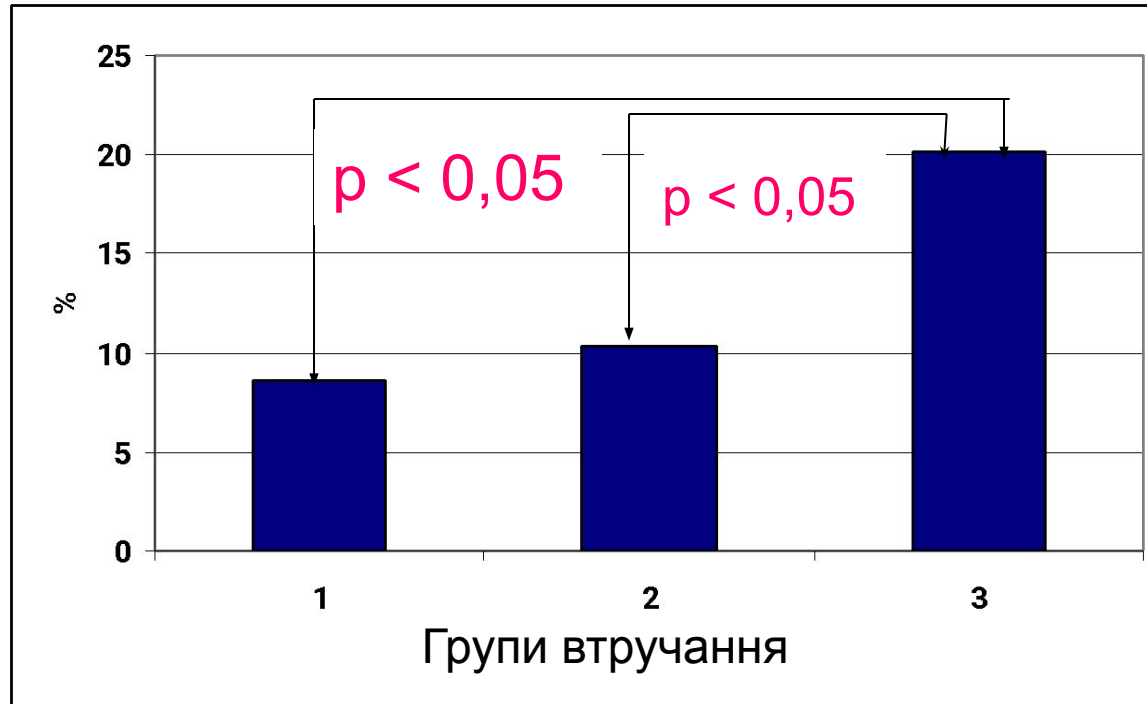
| «За»   | «Проти»   | Коментарі  |
|--|---|--|
| Докази ефективності при прийнятній переносимості | Ризик виникнення і поширення резистентності до антибіотиків | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Як швидко виникає?</li><li>▪ Як довго зберігається?</li><li>▪ Чи долається в клінічних умовах?</li><li>▪ Чи впливає на вірулентність / інвазивність?</li></ul> |
| Ефективність > вартості                          | Підвищення ризику побічних ефектів                          |  |
|  | Підвищення вартості   |  |
|  | Зниження комплаєнтності                                     |  |
|  | Наявність неантибактеріальних альтернатив                   | Муколітики при ХОЗЛ, фітопрепарати при рецидивах циститів...   |

# **АБП інфекцій у здорових людей**

# АБП інфекцій дихальних шляхів у військовослужбовців-новобранців

- Учбовий центр в європейській частині Росії
- 1-а гр.: азитроміцин (АЗИ) 0,5 г всередину 1 раз/тиж. на протязі 8 тиж. (508 осіб)
- 2-а гр.: АЗИ всередину 1,5 г 1-разово (507 осіб)
- 3-я гр.: без ліків (678 осіб)
- Тривалість нагляду – 22 тиж.

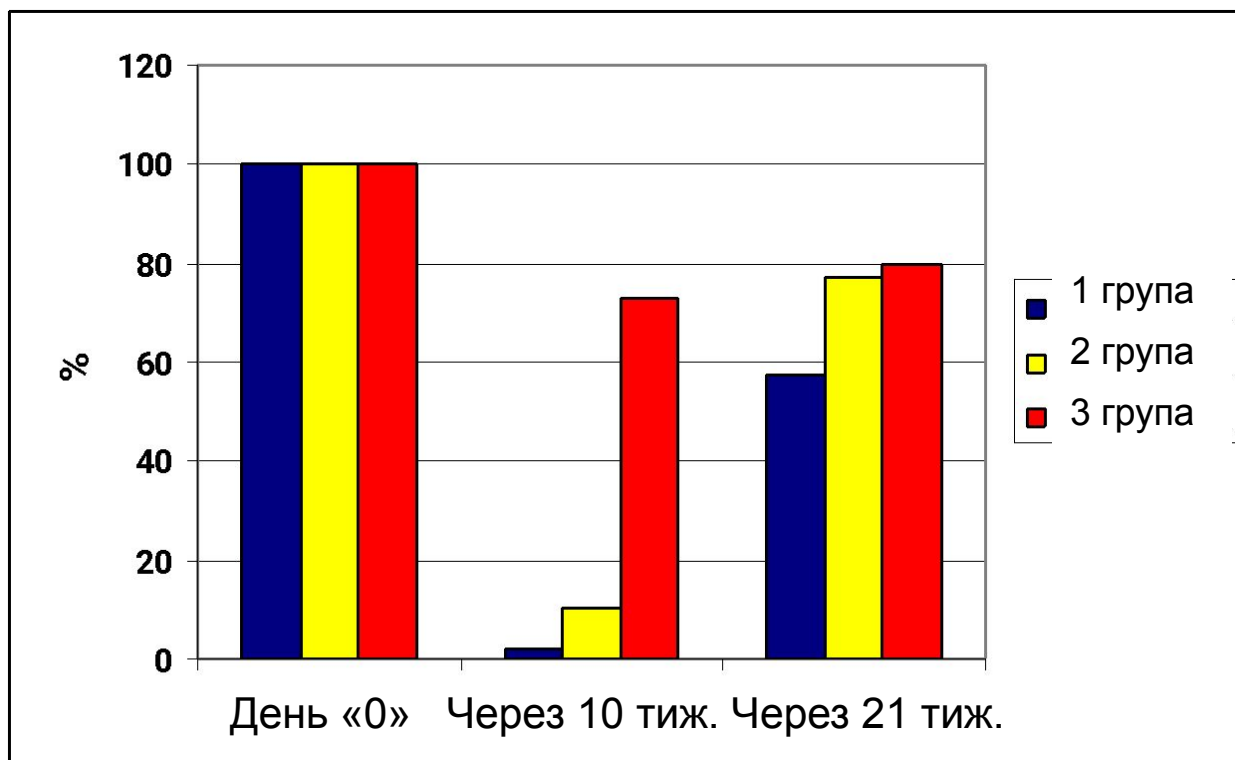
# Захворюваність на негоспітальну пневмонію (НП) у військовослужбовців осіннього призову



- У групах втручання:
  - NNT ~ 8 осіб
  - ↓ захворюваність застудою і гострим бронхітом
  - ↑ небажані лікарські явища (НЛЯ), 1 відмова від продовження АБП



# Динаміка чутливості до азитроміцину пневмококів, виділених з носоглоток військовослужбовців на різних етапах дослідження



- В 1-й гр. у істотної частини резистентних пневмококів виявлено MLSb-фенотип



Думки вчених розійшлися...  
Проводити АБП інфекційного  
ендокардиту (ІЕ) чи ні?

# АБП інфекційного ендокардиту (ІЕ)

- 1923 р.: сформульована концепція, що бактерії, які надходять в кровотік під час стоматологічних маніпуляцій, здатні викликати ІЕ

Lewis T, Grant R. Observations relating to subacute infective endocarditis. Heart. 1923;10:21–77.

- 1955 р. – перші офіційні рекомендації Американської асоціації серця по АБП ІЕ

Jones TD, et al. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. Circulation. 1955;11:317–20.

# Дискусійні питання по АБП ІЕ

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p><b>Бактеріємія:<br/>стоматологічні<br/>маніпуляції або<br/>порушення туалету<br/>порожнини рота?</b></p> | <p><b>Вплив на антибіо-<br/>тикорезистентність:<br/>1-разовий або<br/>нетривалий прийом<br/>АБ?</b></p> | <p><b>Докази ефективності<br/>АБП: немає жодного<br/>РКД</b></p>  |
| <p><b>Аналіз вартості /<br/>ефективності АБП:<br/>заперечення по<br/>методіці оцінки NICE</b></p>           | <p><b>Безпека АБП?</b></p>  | <p><b>Обсерваційні<br/>дослідження:<br/>суперечливі<br/>результати</b></p>  |
| <p><b>Групи ризику по<br/>захворюванням<br/>серця?</b></p>  | <p><b>Групи ризику по<br/>стоматологічним<br/>маніпуляціям?</b></p>                                     | <p><b>Ризик при<br/>оперативних<br/>втручаннях на<br/>органах ШКТ,<br/>гінекологічних, на<br/>дихальних шляхах?</b></p> |

# Діючі рекомендації по АБП ІЕ

|   | <b>АНА, 2007</b>  | <b>ESC, 2015</b>   | <b>NICE, 2015</b>   |
|---|---|--|---|
| Кому показана АБП ІЕ?                           | Особи з найвищим ризиком несприятливого результату ІЕ (протезовані клапани, ІЕ в анамнезі та ін.) | Особи з найвищим ризиком ІЕ, яким призначені втручання високого ризику | Рутинно* не рекомендована<br><br>(*: доповнено в 2016 р.) |
| Операції високого ризику, при яких показана АБП | Стоматологічні втручання. Операції на дихальних шляхах, шкірі і м'яких тканинах                   | Тільки стоматологічні втручання  | —   |
| АБП у хворих без алергії на пеніцилін           | Амоксицилін всередину 2,0 г за 30–60 хв. до операції  |  | —   |
| АБП у хворих алергією на пеніцилін              | Кліндаміцин всередину 0,6 г за 30–60 хв. до операції  |  | —   |

(1) Wilson W, et al. Circulation. 2007;116:1736–54. (2) Habib G, et al. Eur Heart J. 2015;36:3075–128.

(3) Thornhill MH, et al. Br Dent J. 2016;221:112–4.

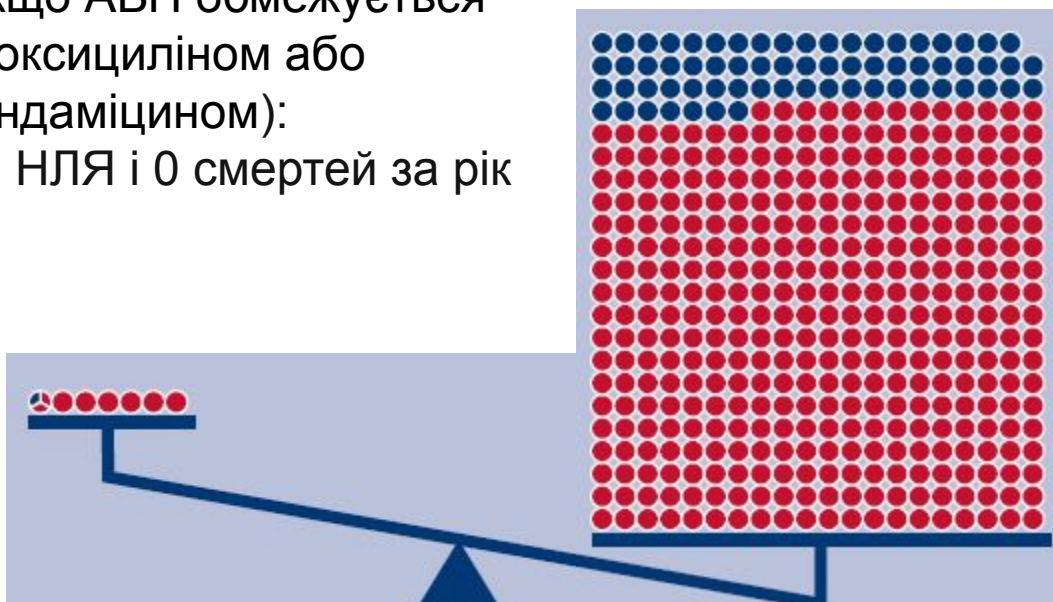
# Ефективність АБП ІЕ при стоматологічних маніпуляціях

«ЗА»

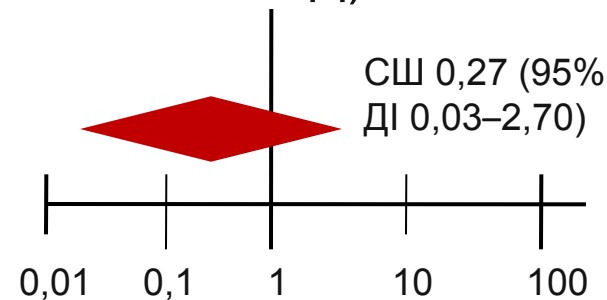
ESC:  
АБП ІЕ рекомендована  
+ 7 НЛЯ за рік  
+ 1 смерть кожні 3 р.  
(Якщо АБП обмежується  
амоксициліном або  
кліндаміцином):  
+ 2 НЛЯ і 0 смертей за рік

«ПРОТИ»

NICE:  
АБП ІЕ не рекомендована  
+ 419 випадків ІЕ за рік, в  
тому числі 66 смертей



АБП ІЕ перед  
стоматологічними  
втручаннями (мета-  
аналіз 3 КД)

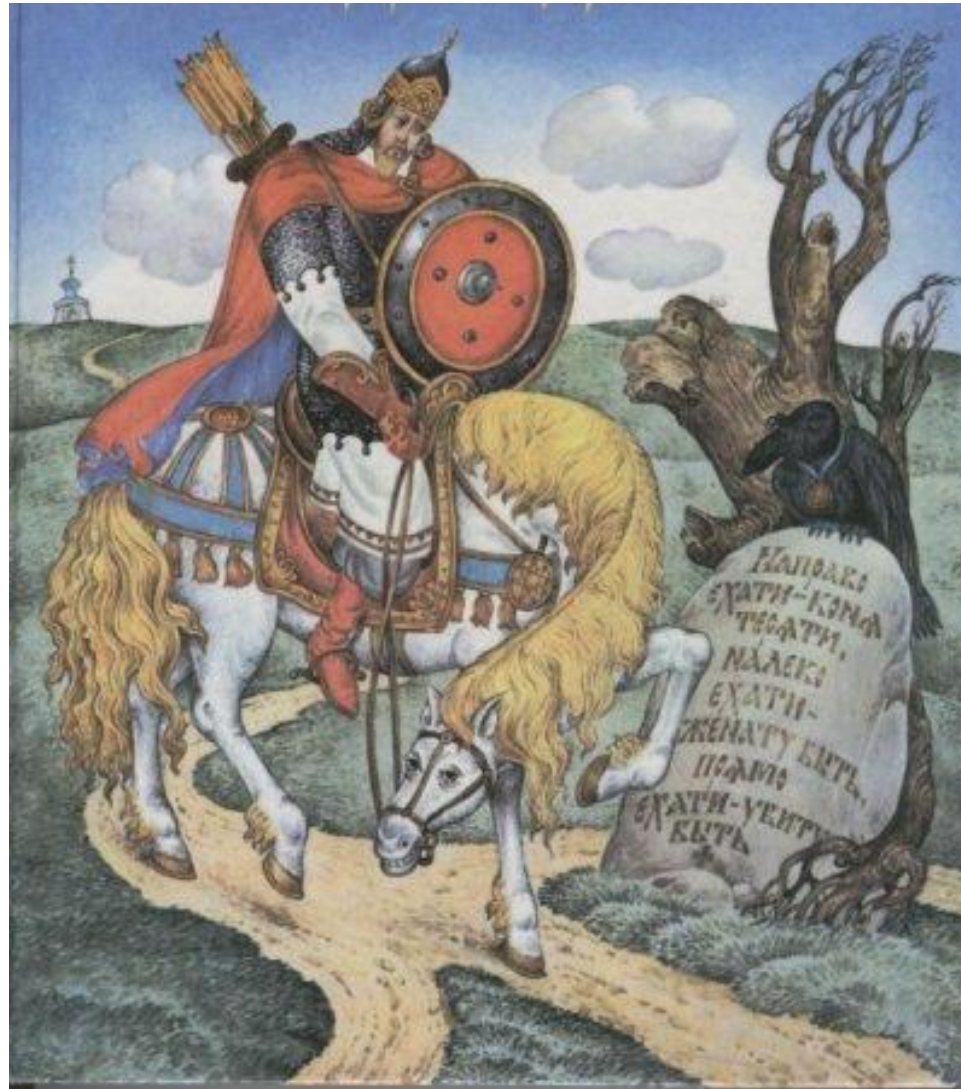


**АБП краще**      **Контроль**  
**краще**

СШ: співвідношення шансів;  
ДІ – довірчий інтервал

Million M, et al. Lancet Infection Diseases 2016; 16: 773-774.

(1) Dayer M J, et al. Lancet 2015; 385: 1219–1228. (2) Thornhill M H, et al. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2382–2388. (3) Thornhill MH, et al. Br Dent J. 2016;220:51–6.



АБП або альтернативна  
профілактика загострень ХОЗЛ?

# Частки хворих із загостреннями ХОЗЛ

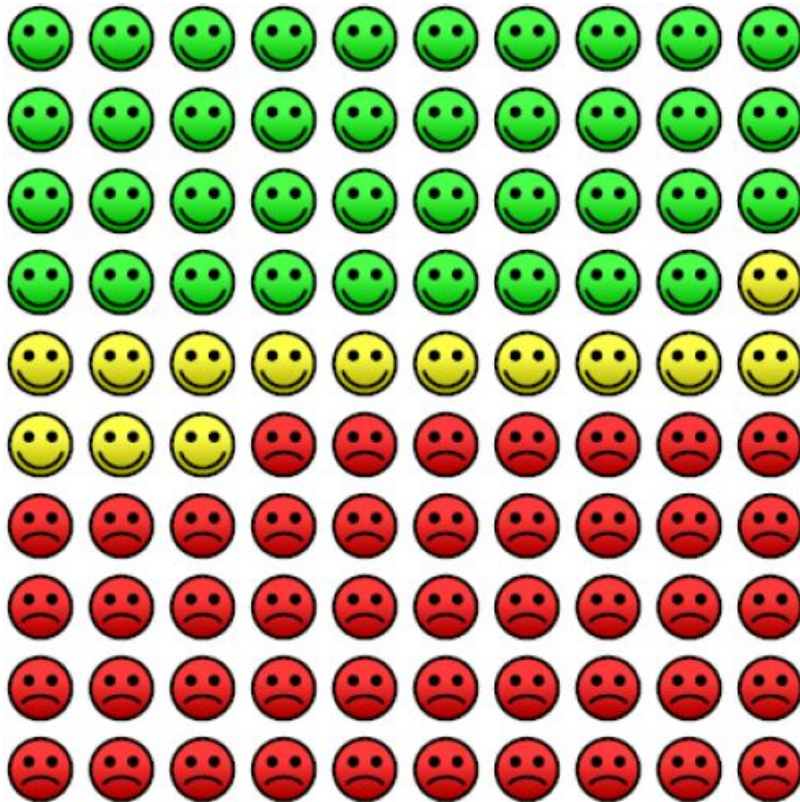
Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease (Review)

Poole P, Chong J, Cates CJ

Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Review)

Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P

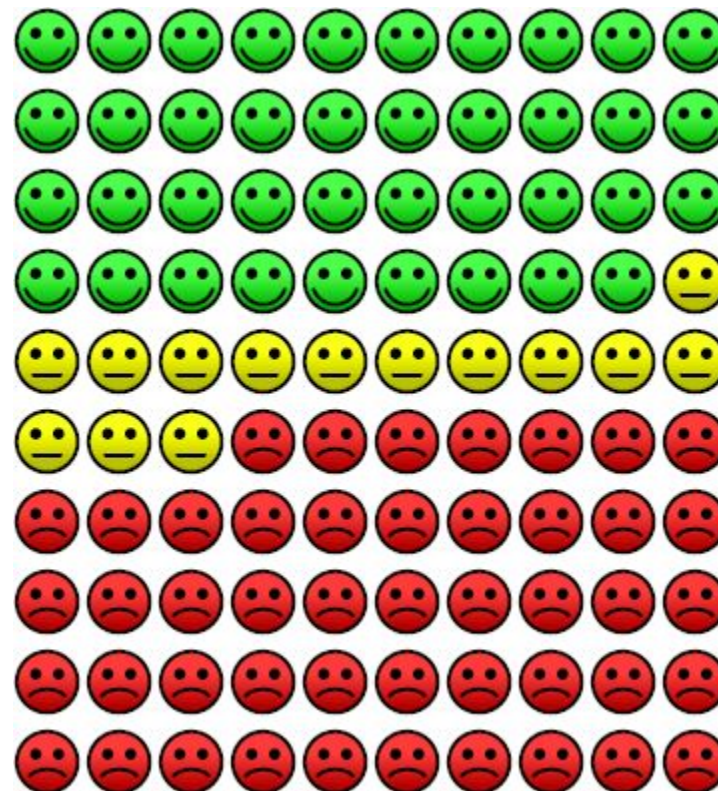
## Прийом муколітиків на протязі 10 міс.



Загострень немає Загострення є

Poole P, et al. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 7. Art. No.: CD001287.

## Прийом антибіотиків на протязі 3–12 міс.



Загострень немає завдяки прийому ліків

Herath SC, et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 10. Art. No.: CD009764.



## **Як варіант: критерії вибору хворих на ХОЗЛ для тривалої профілактики загострень азитроміцином**

- $\geq 2$  загострень ХОЗЛ на протязі попереднього року
- Комплаєнтність з медикаментозним лікуванням ХОЗЛ і адекватне використання інгалятора
- ЧСС  $< 100$  уд./хв.
- Скоригований інтервал QT на ЕКГ  $< 450$  мсек.
- Активність амінотрансфераз  $< 3$  x ВМН (верхня межа норми)
- Виключення ліків, здатних викликати подовження інтервалу QT
- Відсутність зниження слуху за даними аудіографії
- Відсутність алергії на макроліди
- Відсутність мікобактерій при культуральному дослідженні мокротиння
- Невисокий вихідний ризик серцево-судинних захворювань



**Cochrane  
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women (Review)

Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanf elix J, Gosalbes V, Perrotta C

Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanf elix J, Gosalbes V, Perrotta C.

Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women.

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001209.

DOI: 10.1002/14651858.CD001209.pub2.

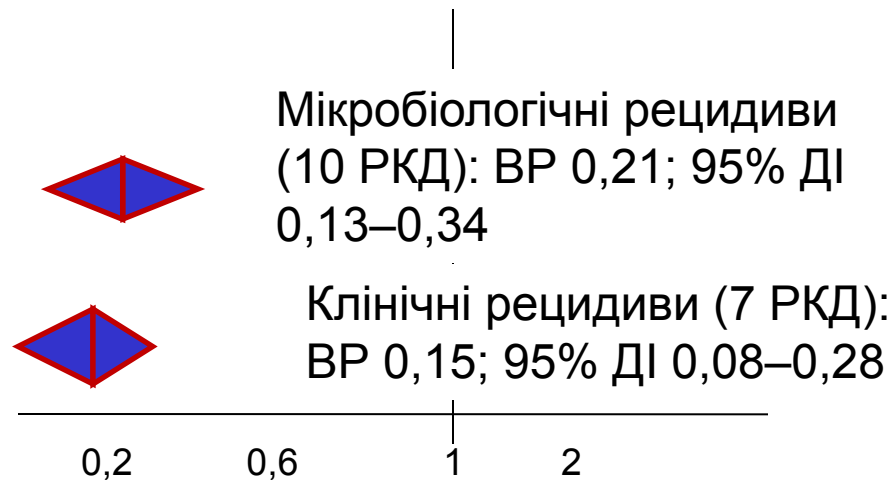


**Якому варіанту АБП надати перевагу у жінок з рецидивуючими циститами?**

# Рекомендації Європейської асоціації урологів по АБП рецидивуючих циститів (РЦ) у невагітних жінок

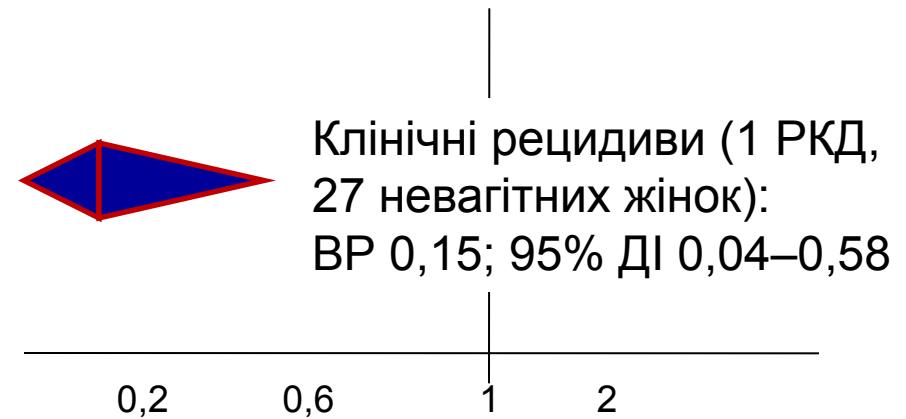
- Тривалий прийом низьких доз антибактеріальних засобів (3–6 мес.) або
- Прийом антибіотика (АБ) після статевого акту

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.



**Антибіотики краще**    Плацебо краще

Albert H, et al. Cochrane Database Syst Re 2004,  
Issue 3. Art. No.: CD001209.



**Антибіотики краще**    Плацебо краще

Stapleton AE, et al. JAMA 1990; 264: 703-6.



Як довго проводити АБП у хворих на гостру ревматичну лихоманку (ГРЛ)?

# Тривалість АБП ГРЛ

|  | АНА, 2009   | RHDAustralia, 2012  |
|--|---|---|
| ГРЛ без кардиту                                      | <b>5</b> років, або до досягнення віку 21 р.*                             | Min. <b>10</b> років після останньої атаки ГРЛ, або до досягнення 21 р.*  |
| ГРЛ з кардитом, але без формування клапанного пороку | 10 років, або до настання 21 р. (обирається більш тривалий курс)          |   |
| ГРЛ з кардитом і важким пороком серця                | 10 років, або до настання 40 років, може знадобитися довічна профілактика | <b>До досягнення 35 років</b><br>(Невтяжка кардіомегалія або ХСН)   |
| ГРЛ з кардитом і формуванням клапанного пороку       | 10 років, або до настання 40 років, може знадобитися довічна профілактика | 10 років, або до настання 40 років, може знадобитися довічна профілактика<br>(Середньовтяжка і тяжка кардіомегалія або ХСН) |
| • вибрати більш тривалий курс                        |   |   |



Як часто вводити  
бензатинбензилпеніцилін у  
хворих на ГРЛ?

# Біцилін-5 для вторинної профілактики ГРЛ

- Біцилін-5: частота повторних ревматичних атак ↓ в 4-12 разів
  - недостатня ефективність профілактики – у 13-37% пацієнтів

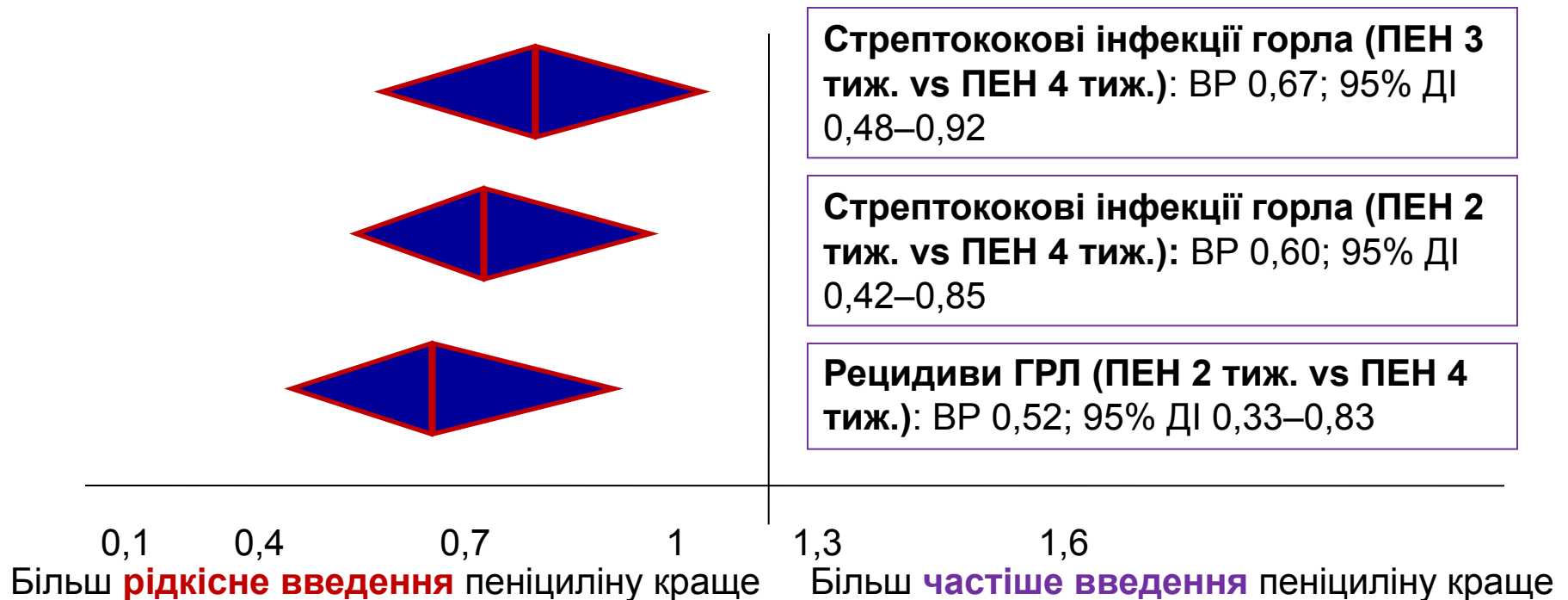
(1) Аксаментов Г.В. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск, 1979; (2) Красильникова О.А. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 1987; (3) Ливанов М.И. Автореф. дисс. ... д-р мед. наук. Баку, 1970; (4) Ginsburg S.M. et al. Pediatrics 1982; 69: 452-4.

- Біцилін-5 не відповідає фармакокінетичним вимогам, що пред'являються до превентивних препаратів

Белов Б.С. с соавт. Науч. практ. ревматология. 2000; 2: 30-6.

# Вторинна профілактика ГРЛ: пеніцилін в/м кожні 2-3 тижні vs кожні 4 тижні

- 1 РҚД (360 хворих): пеніцилін в/м кожні 2 тиж. vs кожні 4 тиж.
- 1 РҚД (249 хворих): пеніцилін в/м кожні 3 тиж. vs кожні 4 тиж.





## Питання, на які належить отримати відповіді навіть у випадках, коли АБП показана

- Чи проводити АБП у всього «уразливого» контингенту, або лише в групах найбільшого ризику інфекційних ускладнень?
- Яка оптимальна тривалість АБП?
- Які шлях введення і режим дозування антибіотиків є кращими?

## Висновки

- Існують переконливі докази користі від АБП в багатьох клінічних ситуаціях
- Дані щодо впливу АБП на виникнення і поширення стійкості до антибіотиків обмежені
- Оптимальні режими АБП – навіть у випадках її безсумнівної користі – ще належить встановити
- Майбутнє у АБП, безумовно, є



Дякую за увагу!