

Руководства по лечению внебольничной пневмонии: глобальное видение и перспектива для России

Paul M. Tulkens, доктор медицины, доктор философии*



Отделение клеточной и молекулярной фармакологии и
Центр клинической фармации
Институт исследования лекарственных препаратов Лувена,
Католический университет Лувена
Брюссель, Бельгия



<http://www.facm.ucl.ac.be>

INSPIRATION : Мировые перспективы и локальный взгляд на терапию инфекций
6 апреля 2013, Москва, Россия

*С благодарностью докторам Sylviane Carbonelle, Ann Lismond и Françoise Van Bambeke (соавторы),
А также профессору Роману Козлову за приветственные слова*



Одобрено Бельгийской платформой этических вопросов здравоохранения – виза №
13/V1/4123/050457

Раскрытие

Финансовая поддержка

- Бельгийский *Фонд научных исследований* по фундаментальным исследованиям в области фармакологии антибиотиков и смежных областей
 - *Католический университет Лувена* – личная поддержка
 - Коммерческие отношения:
 - АстраЗенека, ГСК, Санофи-Авентис, Байер Хелскэр, Семпра Фармасьютикалс, Зе Медисинс Кампани, Назерн Антибайотикс...
 - Другие отношения в связи с данным докладом:
 - Бельгийский координационный комитет по вопросам политики применения антибиотиков,
 - Бельгийский комитет по прозрачности и возмещению расходов,
 - Участие в собрании экспертов Европейского медицинского агентства, по изучению новых антибиотиков, а также индустрии, поддерживающей экспертов в оценке токсичности более старых антибиотиков
-

У нас есть проблема?

Некролог

J.-M. Ghuysen



Этот человек открыл принцип действия пенициллинов

*Ann. Rev. Biochem. 1979. 48:73-101
Copyright © 1979 by Annual Reviews Inc. All rights reserved*

USE OF MODEL ENZYMES IN THE DETERMINATION OF THE MODE OF ACTION OF PENICILLINS AND Δ^3 -CEPHALOSPORINS¹

*Jean-Marie Ghuysen, Jean-Marie Frère, Mélina Leyh-Bouille,
Jacques Coyette, Jean Dusart, and Martine Nguyen-Distèche*

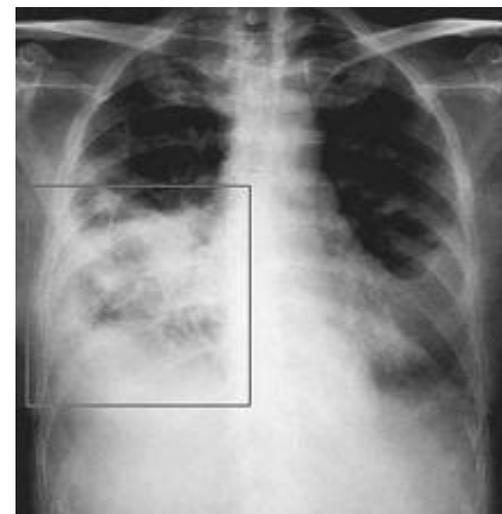
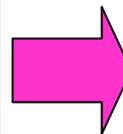
Service de Microbiologie, Faculté de Médecine, Institut de Botanique,
Université de Liège, 4000 Sart Tilman, Liège, Belgium

и умер от пневмококковой инфекции...

У нас есть проблема?

- Внебольничная пневмония:
 - остается основной причиной смерти (3-е – 7-е место);
 - смертность варьирует от <2% до 30%, и в значительной степени зависит от сопутствующих заболеваний, состояния иммунной защиты организма и возраста;
 - *Streptococcus pneumoniae* – наиболее часто выявляемый патоген, но другие бактерии также могут сыграть свою роль в определенных условиях . Однако, в 30% - 50% случаев патогенные микроорганизмы остаются неидентифицированными.

Кто больше
подвержен
рisku пневмонии
зимой?



Какова моя задача?

- Обсудить с Вами один способ, чтобы попытаться улучшить лечение внебольничной пневмонии

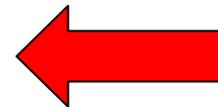
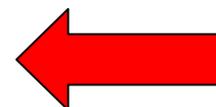
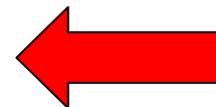


РУКОВОДСТВА



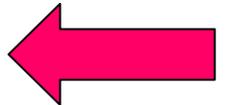
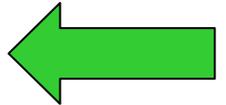
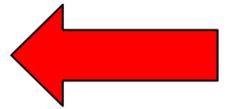
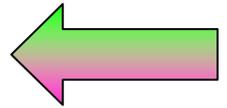
Руководства: источники, база и использование

- Цель клинических руководств – **предоставить практические рекомендации для принятия решений и критерии** диагностики и выбора терапии
- Руководства используются с момента появления медицины
- Предполагается, что современные медицинские руководства основаны на **критической оценке существующих доказательств**, а не на мнении отдельных экспертов
- Специалисты здравоохранения должны не только знать, но и **применять руководства**, в противном случае **обосновать почему они не следуют им в отношении** отдельного пациента или группы пациентов



Руководства: содержание и цели

- Современные клинические руководства должны содержать **наиболее значимые доказательства** и интегрировать данные сведения для построения **схем принятия оптимальных решений**, которые должны быть применимы в отношении **большинства пациентов**, и одновременно являться достаточно гибкими для обеспечения оптимального уровня **индивидуализации**
- Но часто руководства также рассматриваются как средство **стандартизации медицинской помощи** с двумя потенциальными задачами:
 - **повысить качество помощи**, *снизив риски* для пациентов
 - достичь **наилучшего баланса между стоимостью терапии и клинической эффективностью**



Руководства: кто и где?

- Руководства разрабатываются на Национальном или международном уровне экспертами и ассоциациями, которые представлены не только специалистами здравоохранения, но и пациентами (индивидуальный уровень), а также обществом (общественный уровень) и публикуются в различных формах...
- Международная сеть руководств (G-I-N) является крупнейшей в Интернете базой данных медицинских руководств во всем мире

Library — Guidelines International Network - Mozilla Firefox

File Edit View History Bookmarks Tools Help

http://www.g-i-n.net/library

Guidelines International Network

HOME ABOUT G-I-N ACTIVITIES **LIBRARY** EVENTS NEWSLETTER MEMBERSHIP

You are here: Home > Library

Library

International Guideline Library

Health Topics Collection

Literature updates

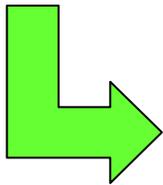
INTERNATIONAL GUIDELINE LIBRARY

The International Guideline Library contains more than 7,000 (by April 2011) guidelines, evidence reports and related documents, developed or endorsed by G-I-N member organisations.

[Read More...](#)

Как оценивать руководства?

- В руководствах должно рассматриваться достаточное количество параметров (качественные и количественные)
- Руководства должны быть связаны с конкретной областью, в которой они применяются
- Руководства должны быть применимы и должны регулярно обновляться
- Руководства не должны представлять собой рецепты



Editorial

Clinical practice guidelines: towards better quality guidelines and increased international collaboration

R Grol^{*,1}, FA Cluzeau² and JS Burgers¹

¹University Medical Centre Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands; ²St George's Hospital Medical School, London, UK

British Journal of Cancer (2003) **89**(Suppl 1), S4–S8. doi:10.1038/sj.bjc.6601077 www.bjcancer.com
© 2003 FNCLCC

Keywords: practice guidelines; quality assessment; international network

Инструмент AGREE

(опросник по экспертизе и аттестации руководств)

- Первоначально разработан по гранту Европейского Союза
- Опубликован в версии 1 в 2001 г. (данная версия доступна на русском языке)
- Обновлен как версия 2 в 2010 г. (осуществляется перевод на русский язык)



6 основных разделов

ИНСТРУМЕНТ AGREE II

I. Раздел 1. Область применения и цель

II. Раздел 2. Участие заинтересованных сторон

III. Раздел 3. Строгие критерии развития

IV. Раздел 4. Четкость представления

V. Раздел 5. Применимость

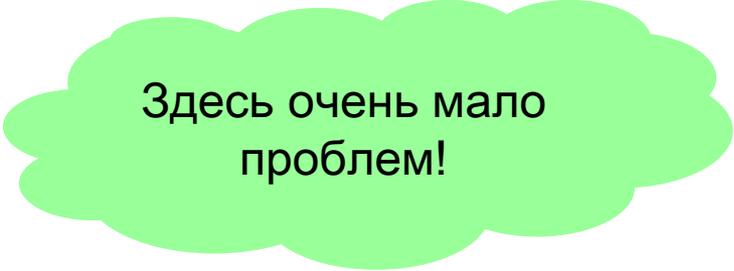
VI. Раздел 6. Независимость редакции

*Инструмент Оценка руководств по исследованию и оценке, разработанный в ходе исследовательского проекта по гранту ЕС доступен по ссылке <http://www.agreetrust.org/>

Обзор основных подразделов

I. Область применения и цель

1. Подробно описаны общая цель(и) руководства.
2. Подробно описаны вопрос(ы) здравоохранения, рассматриваемые в данном руководстве.
3. Подробно описана популяция (пациенты, общество и т.п.), для которой предназначено применение данного руководства.



Здесь очень мало проблем!

Обзор основных критических подразделов

II. Участие заинтересованных сторон

1. Рабочая группа по разработке руководства включает представителей соответствующих профессиональных сообществ
2. Рассматриваются взгляды и предпочтения целевой популяции (пациенты, общество и т.п.).
3. Четко определены целевые аудитории по применению данного руководства.



Вы на самом деле
учли пожелания
пациента?

Обзор основных критических подразделов

III. Строгие критерии развития

1. Для поиска доказательств используются систематические методы.
2. Четко описаны критерии отбора доказательств.
3. Четко описаны сильные стороны и ограничения совокупности доказательств.
4. Четко описаны методы формулировки рекомендаций.
5. При формулировке рекомендаций учитываются преимущества для здоровья, нежелательные эффекты и риски
6. Существует четкая связь между рекомендациями и доказательствами, свидетельствующими в их поддержку.
7. Перед публикацией руководство оценивается внешними экспертами.
8. Представлена процедура обновления руководства



Возможно, самый критический пункт...

Обзор основных критических подразделов

III. Строгие критерии развития

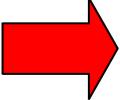
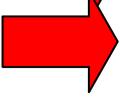
1. Для поиска доказательств и
2. Четко описаны критерии от
3. Четко описаны ст
- использование данной карты может быть не самым лучшим способом найти нужное место в Москве!
- и фор
- комен
- ельные э
6. Судя о четкая связь м доказательствами, свидете
7. Перед публикацией руково экспертами.
8. Представлена процедура о



Возможно, самый критический пункт...

Обзор основных критических подразделов

V. Применимость

- 
1. В руководстве описаны факторы влияния и барьеры на пути к его применению.
 2. В руководстве представлены советы и/или инструменты по внедрению рекомендаций на практике.
 -  3. Рассмотрены возможности применения рекомендаций.
 -  4. В руководстве представлены критерии мониторинга и/или аудита.



Насколько это
действительно
выполняется в
Ваших
руководствах?

Обзор основных критических подразделов

V. Применимость

1. В руководстве описаны условия и пути к его применению при...
2. В руководстве представлены рекомендации по внедрению...
3. Рассмотрены возможные риски...
4. В руководстве представлены...



Как легко Вы можете обнаружить неверную связь?

Насколько это действительно выполняется в Ваших руководствах?

Обзор основных критических подразделов

VI. Независимость редакции

1. Мнение финансирующего органа не влияет на содержимое руководства.
2. Отмечаются и рассматриваются конфликты интересов членов группы разработки руководства



Это может носить более скрытый и сложный характер, чем вы думаете...

Независимость редакции – это больше, чем заявление...

Global Initiative for Chronic
Obstructive
Lung
Disease



GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS,
MANAGEMENT, AND PREVENTION OF
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
UPDATED 2013

GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT,
AND PREVENTION OF COPD (UPDATED 2013)

GOLD BOARD OF DIRECTORS

Marc Decramer, MD, Chair
Halle University Hospital
Louvain, Belgium

Jürgen Vestbo, MD, Vice Chair
Copenhagen University Hospital
Copenhagen C, Denmark (and
University of Manchester, Manchester, UK)

Jean Bourbeau, MD
McGill University Health Centre
Montreal, Quebec, Canada

Bartomeu R. Celli, MD
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts, USA

David S.C. Hui, MD
The Chinese University of Hong Kong
Hong Kong, PRC

M. Nazim Uppert-Jones, MD
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Masaharu Nishimura, MD
Hokkaido University School of Medicine
Sapporo, Japan

Roberto Rodriguez-Rojas, MD
Hospital Clinic, University of Barcelona
Barcelona, Spain

Robert A. Stockley, MD
University Hospitals Birmingham
Birmingham, UK

Claus Vogelmeier, MD
University of Göttingen and MDR
Münster, Germany

GOLD SCIENCE DIRECTOR
Suzanne S. Hurd, PhD
Harvard University, USA

GOLD SCIENCE COMMITTEE*

Jürgen Vestbo, MD, Chair
Halle University Hospital, Halle, Denmark
and University of Manchester
Manchester, England, UK

Alvar G. Aguiló, MD
Thorax Institute, Hospital Clinic
UMI, Barcelona, Catalonia, Spain

Antonio Anzueto, MD
University of Texas Health Science Center
San Antonio, Texas, USA

Peter J. Barnes, MD
National Heart and Lung Institute
London, England, UK

Marc Decramer, MD
Halle University Hospital
Louvain, Belgium (chair)

Leonardo Di Pasquale, MD
University of Modena & Reggio Emilia
Modena, Italy

Paul Jones, MD
St George's Hospital Medical School
London, England, UK

Fernando Martinez, MD
University of Michigan School of Medicine
Ann Arbor, Michigan, USA

Masaharu Nishimura, MD
Hokkaido University School of Medicine
Sapporo, Japan

Nicholas Roche, MD
Hôpital Cochin
Paris, France

Roberto Rodriguez-Rojas, MD
Thorax Institute, Hospital Clinic
UMI, Barcelona, Catalonia, Spain

Conrad Stein, MD
St. Paul's Hospital
Vancouver, Canada

Robert Stockley, MD
University Hospitals
Birmingham, UK

Claus Vogelmeier, MD
University of Göttingen and MDR
Münster, Germany

*Copies of forms for GOLD Committees are posted on the GOLD Website, www.goldcopd.org

Almirall
AstraZeneca
Boehringer Ingelheim
Chiesi
Forest Laboratories
GlaxoSmithKline
Grupo Ferrer
Merck Sharp and Dohme
Mylan
Nonin Medical
Novartis
Pearl Therapeutics
Pfizer
Quintiles
Takeda



Бельгийское
социальное
обеспечение
(плательщик)

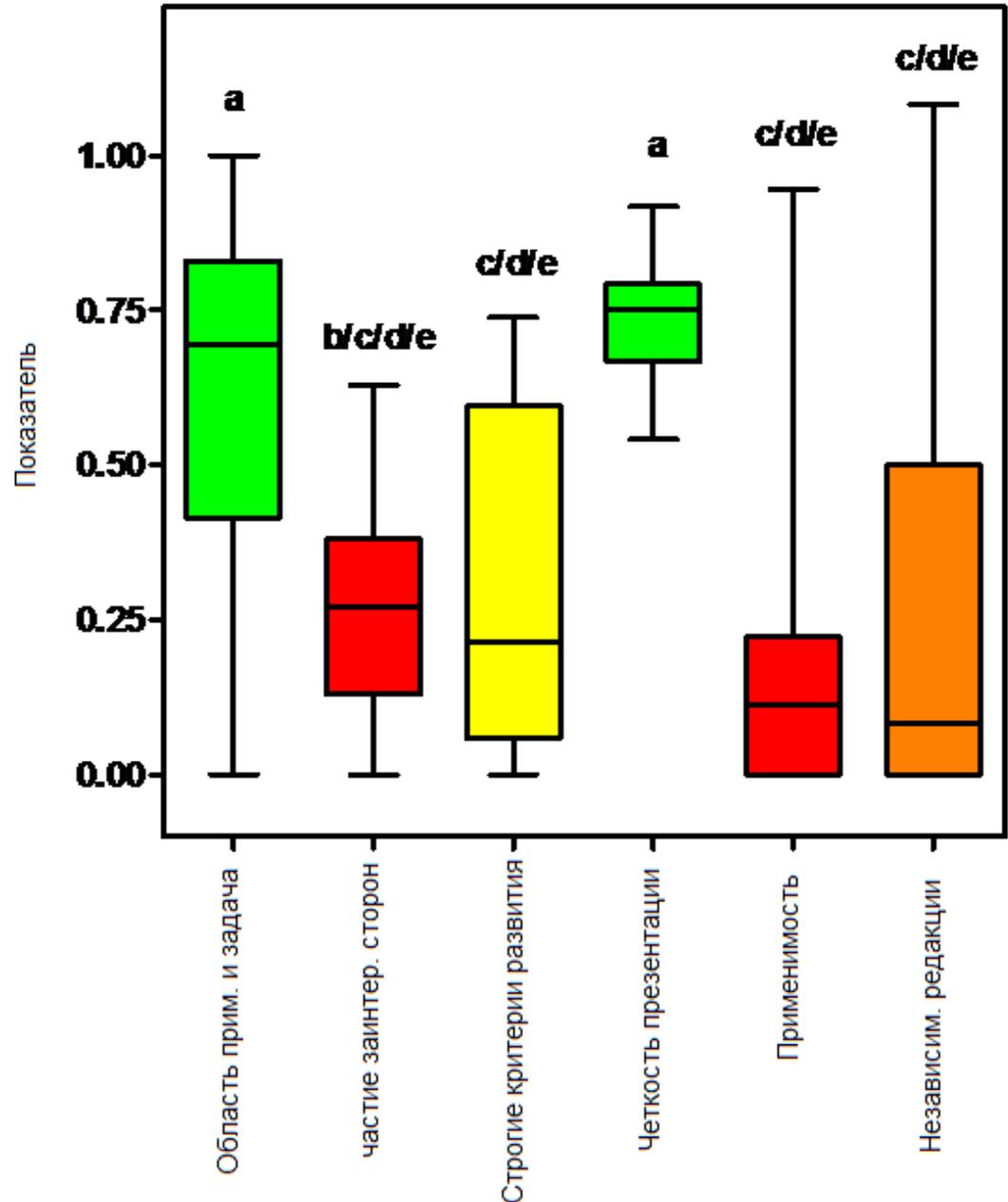
Inh
pompe à protons et
statines

Utilisation et prescription



Анализ 30 руководств по внебольничной пневмонии с использованием инструмента AGREE

- Средние показатели представлены как «прямоугольники и усы» (самое низкое – самое высокое с 25-75% и медианой).
- Показатели разделов, обозначены различными буквами и значительно отличаются друг от друга (критерий Крускала-Уоллиса с критерием множественного сравнения Данна)



Руководства: используются ли они?

- Мы знаем, что даже простые руководства по клинической практике используются не в должной степени, что приводит к возникновению вопроса об их полезности...

Пример 1: Семейная практика

BMC Family Practice



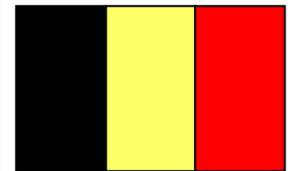
Open Access

Research article

The attitude of Belgian social insurance physicians towards evidence-based practice and clinical practice guidelines

Annemie Heselmans*¹, Peter Donceel^{†1}, Bert Aertgeerts^{†1,2}, Stijn Van de Velde^{†1,2} and Dirk Ramaekers^{†1,2,3}

BMC Family Practice 2009, **10**:64



Использование бельгийских данных, чтобы не критиковать никого, кроме себя

Несмотря на то, что большинство врачей положительно относились к ЕВМ и приветствовали многие руководства, в настоящее время уровень использования руководств по клинической практике в страховой медицине низкий. В первую очередь важно устранить существующую инерцию, которая ограничивает использование ЕВМ, а также дальнейшее исследование принципов ЕВМ в контексте страховой медицины. Необходимо структурировать доступные высококачественные ресурсы, основанные на доказательствах (на данный момент полученные в других медицинских областях), так, чтобы это была бы полезно для врачей, а также необходимо обеспечить глобальный доступ к данной информации.

Руководства: используются ли они?

Пример 2: Больничная практика

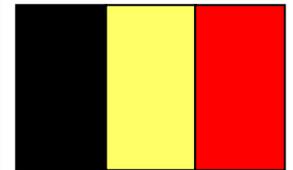
Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) **62**, 189–195
doi:10.1093/jac/dkn143
Advance Access publication 8 April 2008

JAC

Opposing expectations and suboptimal use of a local antibiotic hospital guideline: a qualitative study

Pieter-Jan Cortoos^{1*}, Karel De Witte², Willy E. Peetermans³, Steven Simoens¹ and Gert Laekeman¹

¹*Research Centre for Pharmaceutical Care and Pharmaco-economics, Katholieke Universiteit Leuven, O&N 2, Herestraat 49, PB 521, B-3000 Leuven, Belgium;* ²*Centre for Organisation and Personnel Psychology, Katholieke Universiteit Leuven, Tiensestraat 102, PB 3725, B-3000 Leuven, Belgium;* ³*University Hospitals of Leuven, Department of General Internal Medicine and Infectious Diseases, Herestraat 49, PB 7003, B-3000 Leuven, Belgium*



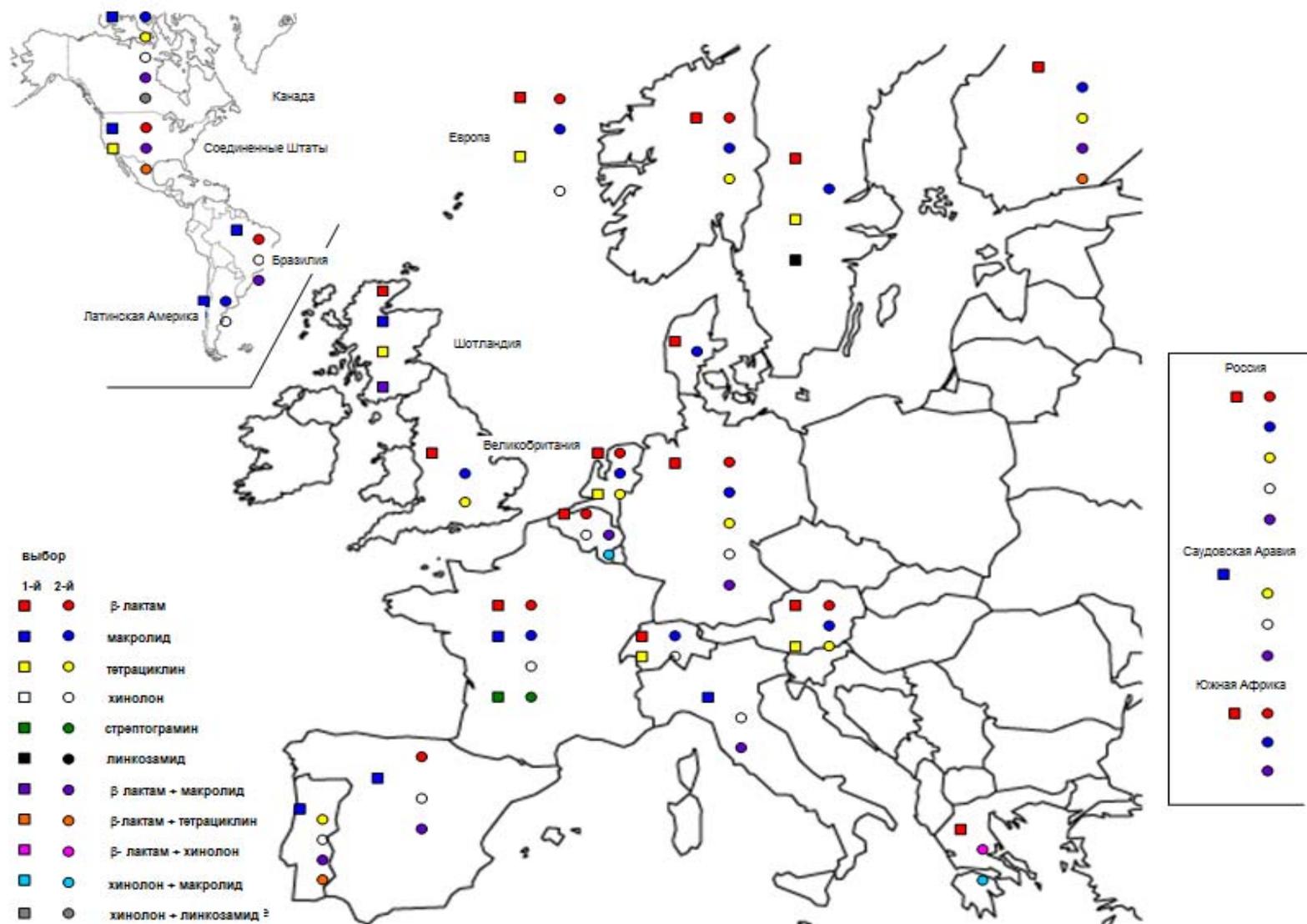
Использование бельгийских данных, чтобы не критиковать никого, кроме себя

Заключения: Для руководств, разработанных в больницах на местах, существуют такие же барьеры, как и для других руководств. В рамках одной больницы врачей, назначающих препараты, необходимо рассматривать как представителей различных целевых групп, а не однородную популяцию. Для оптимального результата данные различия необходимо учитывать. Также, чтобы улучшить применение местных руководств и применение антибиотиков, руководителям необходимо знать об их роли, поскольку мнение руководства может повлиять на сотрудников. И наконец, активное продвижение руководств важно для обеспечения эффективного применения руководств. Дальнейшие исследования будут сосредоточены на том, как адаптировать их к различным целевым группам.

Руководства: однородны ли данные?

- Они не должны создаваться, если:
 - заболевания различаются в зависимости от географических областей или групп пациентов
 - если эпидемиологические данные различаются между областями (для инфекционных заболеваний)
 - если не однородна доступность лекарственных препаратов ...
 - если различаются медицинские и фармацевтические ресурсы
 - Однако вариаций гораздо больше, чем на основании представленных выше условий...
-

Руководства по внебольничной пневмонии : многочисленные вариации



(Краткий)* обзор различий в Европе...

(внебольничная пневмония средней степени; эмпирические данные)

+ = 1-я линия (+) = альтернатива

Организация ^a (страна или регион)	β-лактам ^b	макролид	тетрациклин	хинолон ^c	стрептограмин ^d	β-лактам + макролид	β-лактам + тетрациклин
ERS/ESCMID ¹ Европа	+	(+)	+	(+)			
AFSSAPS ² Франция	+	+		(+)	+		
BTS ³ Великобритания	+	(+)	(+)				
PESC ⁴ Германия	+	(+)	(+)	(+)		(+)	
SEPAR ⁵ Испания	(+)	+		(+)		(+)	
SPP ⁶ Португалия		+	(+)	(+)		(+)	(+)

• по запросу доступен полный список (30 руководств)

• ^a определения акронимов представлены на вспомогательных слайдах

^b чаще всего встречается амоксициллин

^c левифлоксацин или моксифлоксацин

^d пристинамицин

1. Woodhead et al. Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): E1–E59

2. Rev. Mal. Resp. 2003; 20:462-469 (http://www.em-consulte.com/showarticlefile/143561/pdf_51690.pdf)

3. Levy ML et al. Prim Care Resp J 2010;19(1):21-7 (http://www.thepcrj.org/journ/vol19/19_1_21_27.pdf)

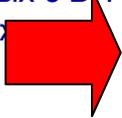
4. Hoffken G et al. 2010 (<http://media.econtext.de/v1/stream/16-236/acbdd299911a2e9c099c465d9d011062/1274968644/16/236.econtext>)

5. Arch Bronconeumol. 2005;41(5):272-89 (<http://www.archbronconeumol.org/en/pdf/13075322/S300/>)

6. Gouveia OA. Rev Port Pneumol 2005;XI(3):243-82

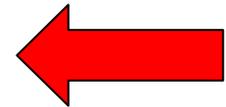
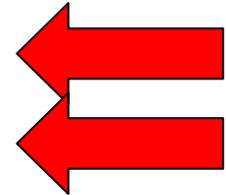
(http://www.sppneumologia.pt/sites/sppneumologia.pt/files/pdfs/RPP_2005_3_243_Praticas.pdf)

Сравнение двух руководств по внебольничной пневмонии, разделенных океаном...

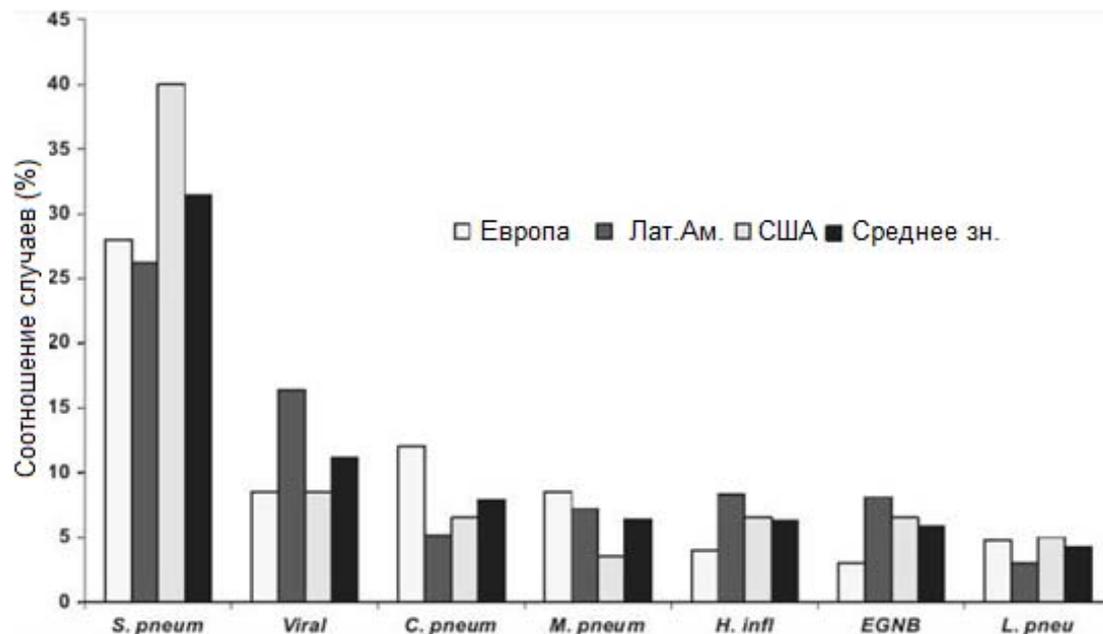
Клиническая ситуация	Руководства Северной Америки	Руководства Великобритании
Выбор исходных антибиотиков для взрослых, госпитализированных с ВП средней степени тяжести, лечение которой проводилось в амбулаторных условиях 	<ul style="list-style-type: none"> • отбирают пациентов с отсутствием заболеваний сердца и легких или «модифицирующих факторов» → только макролид* • амбулаторные пациенты с заболеваниями сердца и легких или «модифицирующими факторами»: <ul style="list-style-type: none"> – монотерапия хинолоном – комбинация β-лактама (высокая доза) + макролид или тетрациклин 	Может проводиться адекватное лечение большинства пациентов антибиотиками для приема внутрь Предпочтение отдается пероральной терапии амоксициллином В случае противопоказания к пероральной терапии рекомендованный выбор препаратов для парентерального применения включает амоксициллин или бензилпенициллин либо кларитромицин в/в
Выбор исходных антибиотиков для взрослых, госпитализированных с ВП тяжелой степени	При отсутствии фактора риска псевдомонадной инфекции: <ul style="list-style-type: none"> • β-лактама + макролид или • антипневмококковый хинолон (гемифлоксацин [для приема внутрь] > моксифлоксацин [для приема внутрь/в/в] > левофлоксацин [для приема внутрь/в/в]) Примечание: хинолон > макролиды, если предполагается или подтверждена инфекция <i>Legionella</i> При наличии фактора риска псевдомонадной инфекции: <ul style="list-style-type: none"> • антипсевдомонадный β-лактама + ципрофлоксацин / высокая доза ципрофлоксацина • комбинация аминогликозидов + макролид или противопневмококковый хинолон 	IV лактамазастабильный β -лактама (амоксиклав) + кларитромицин У пациентов с аллергией на пенициллин, → цефалоспорин 2/3 поколения + кларитромицин Если существует подозрение <i>Legionella</i> , рассматривают возможность добавления левофлоксацина

Ключевые вопросы при использовании руководств при инфекционных заболеваниях (внебольничная пневмония/ХОБЛ)

- Насколько Вы уверены в диагнозе?
- **Какие патогены являются основными?**
- **Какова их резистентность на данный момент?**
- По какому принципу необходимо начинать терапию (эмпирически *или* согласно указаниям) ?
- **Какой приемлемый уровень нежелательных эффектов?**
- Каких пациентов Вы обычно лечите?
- Имеет ли значение стоимость?
- Каков Ваш фактический выбор?

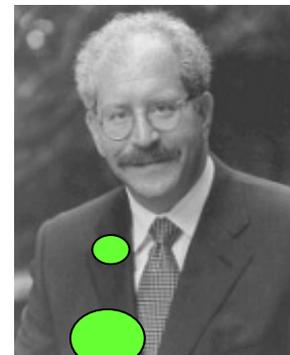


Какова вариабельность возбудителей внебольничной пневмонии между странами/регионами?



Этиология внебольничной пневмонии в Европе, Латинской Америке, Соединенных Штатах и в целом, согласно опубликованным эпидемиологическим исследованиям, направленным на определение данной этиологии, проведенным с участием более 10000 пациентов в Европе, Латинской, Латинской Америке, Соединенных Штатах, и в среднем в этих областях.

Niederman et al. Semin Respir Crit Care Med 2012; 33(03): 298-310



Профессор Niederman говорит НЕТ, но

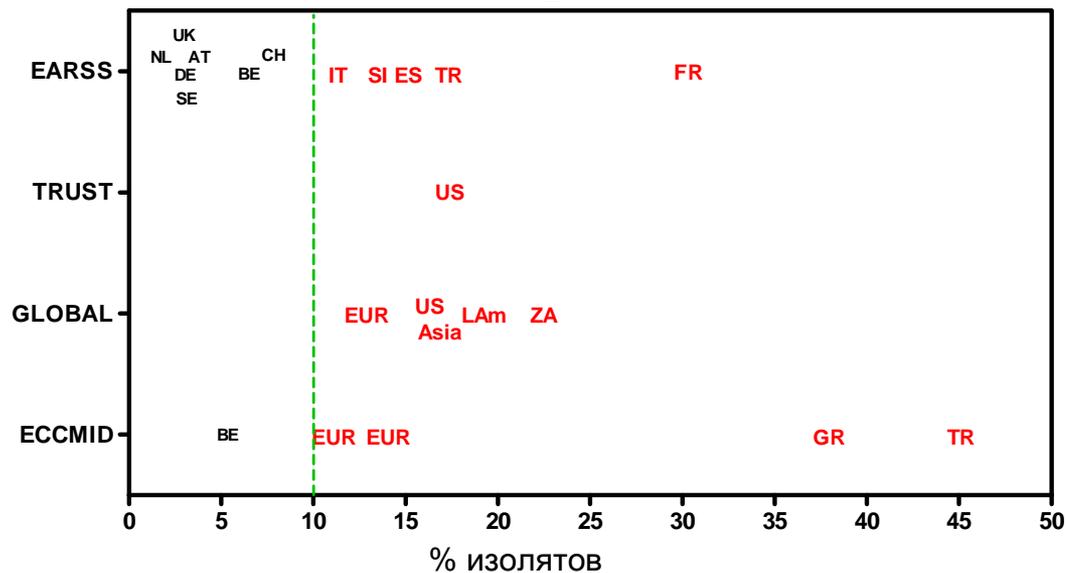
- могут влиять на это ВИЧ/СПИД..
- необходимо учитывать туберкулез
- необычные патогены (например, мелиоидоз в Юго-Восточной Азии)

Устойчивость *S. pneumoniae* *

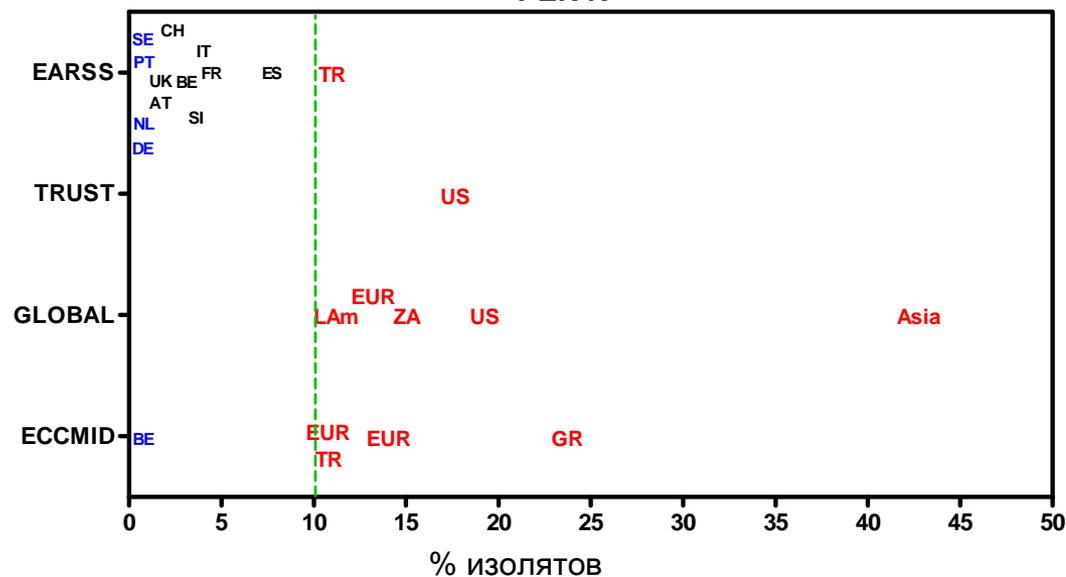
- Анализ устойчивости к пенициллинам (*S. pneumoniae*)
- (с ВП в качестве основного индикатора) наблюдения или публикации

- EARSS: Европейская система контроля противомикробных препаратов
- TRUST: Отслеживание устойчивости в Соединенный Штатах Америки на сегодняшний день
- GLOBAL: Глобальная картина бактерицидной активности левофлоксацина
- ECCMID: выдержки из 18-20-го Европейского конгресса клинической микробиологии и инфекционных заболеваний

PEN-I



PEN-R

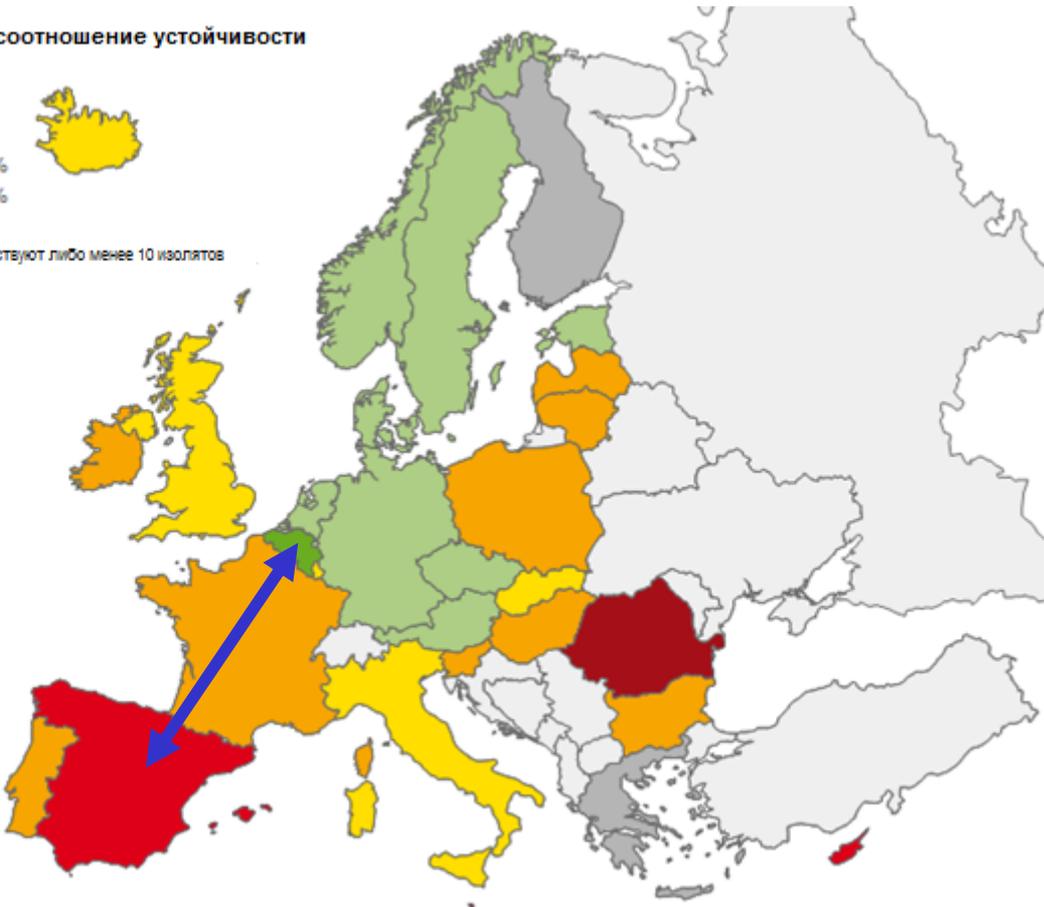


Проводите и используйте данные клинических исследований по наблюдению за антибиотикорезистентностью

Страны / Регионы должны знать СВОЙ характер устойчивости!

Процентное соотношение устойчивости

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- Данные отсутствуют либо менее 10 изолятов
- Не включено



- Лихтенштейн
- Люксембург
- Мальта

(C) ECDC/Dundas/TESSy

Чувствительность *S. pneumoniae*: российские данные



УДК [579.862.04+616.98:579.862]-036.22

Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг.

(Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС)

Р.С. Козлов, О.В. Сивая, О.И. Кречикова, Н.В. Иванчик
и Группа исследователей проекта «ПеГАС»

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Рост резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам во многих странах определил необходимость проведения проспективного многоцентрового микробиологического исследования с централизованным определением чувствительности выделенных микроорганизмов в референтной лаборатории для получения достоверных и сопоставимых данных о резистентности *S. pneumoniae* в различных регионах России.

Центральная лаборатория

Чувствительность *S. pneumoniae*: российские данные



УДК [579.862.04+616.98:579.862]-036.22

Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг.

(Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС)

Р.С. Козлов, О.В. Сивая, О.И. Кречикова, Н.В. Иванчик
и Группа исследователей проекта «ПеГАС»
НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Географическая диверсификация

Рост резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам во многих странах определил необходимость

проведения исследований с целью определения географической диверсификации. В 2006–2009 гг. в исследовании участвовали 14 центров Центрального (Москва – 2 центра, Смоленск, Ярославль, Калуга), Южного (Краснодар), Приволжского (Казань, Пермь), Уральского (Екатеринбург – 3 центра), Сибирского (Иркутск, Томск) и Дальневосточного (Хабаровск) федеральных округов России.

Длинное, но, вероятно, очень полезное путешествие

Процентное соотношение устойчивости



Лихтенштейн
Люксембург
Мальта



Чувствительность *S. pneumoniae*: российские данные

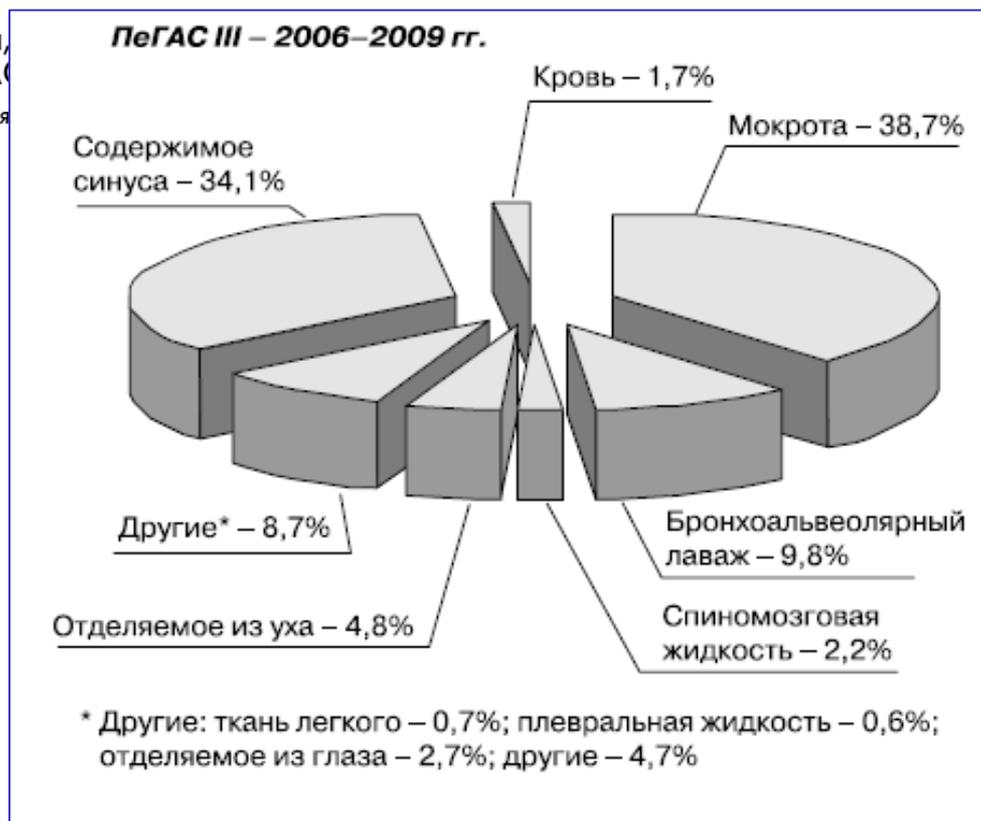


УДК [579.862.04+616.98:579.862]-036.22

Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг.

(Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС)

Р.С. Козлов, О.В. Сивая, О.И. Кречикова,
и Группа исследователей проекта «ПеГАС»
НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия



Российские данные по антибиотикорезистентности



УДК [579.862.04+616.98:579.862]-036.22

Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг.

(Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС)

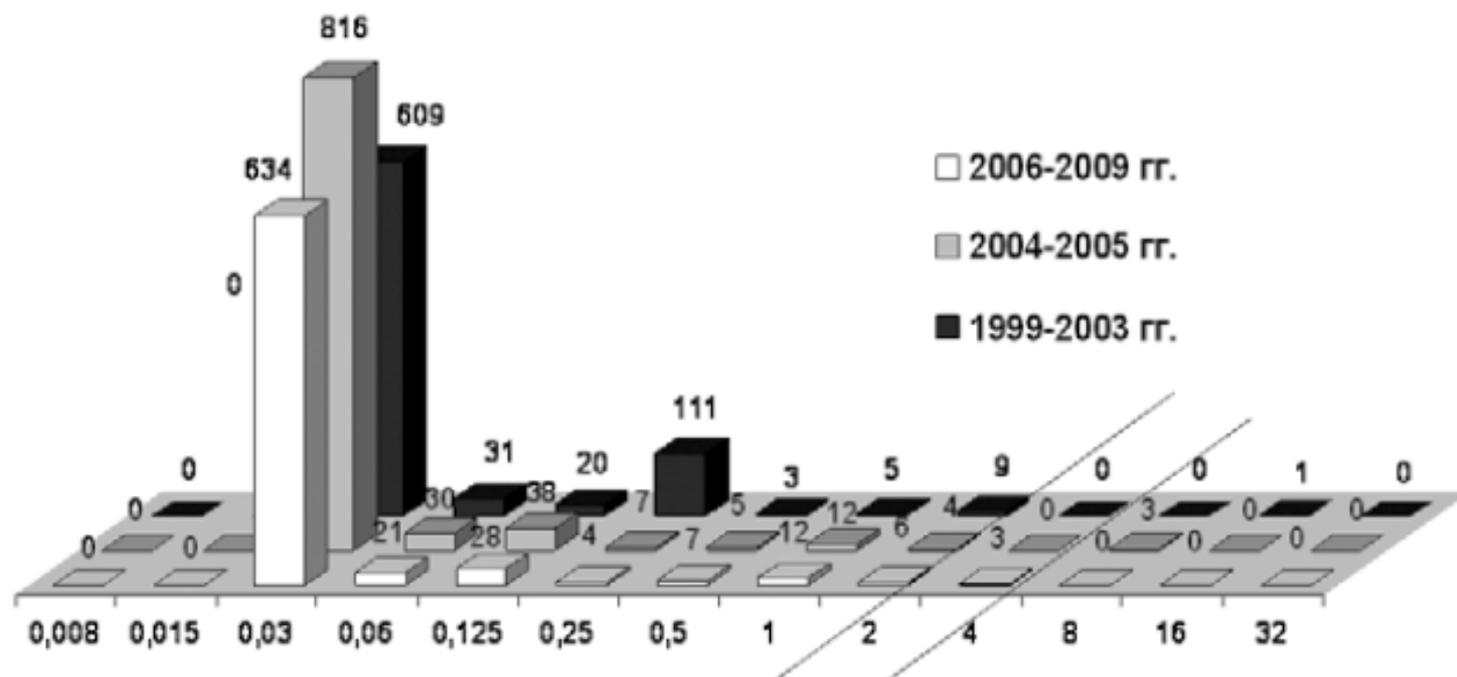


Рис. 3. Динамика распределения МПК амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, амоксициллина/сульбактама для штаммов *S. pneumoniae* в исследуемые периоды.

Какие контрольные точки использовать?

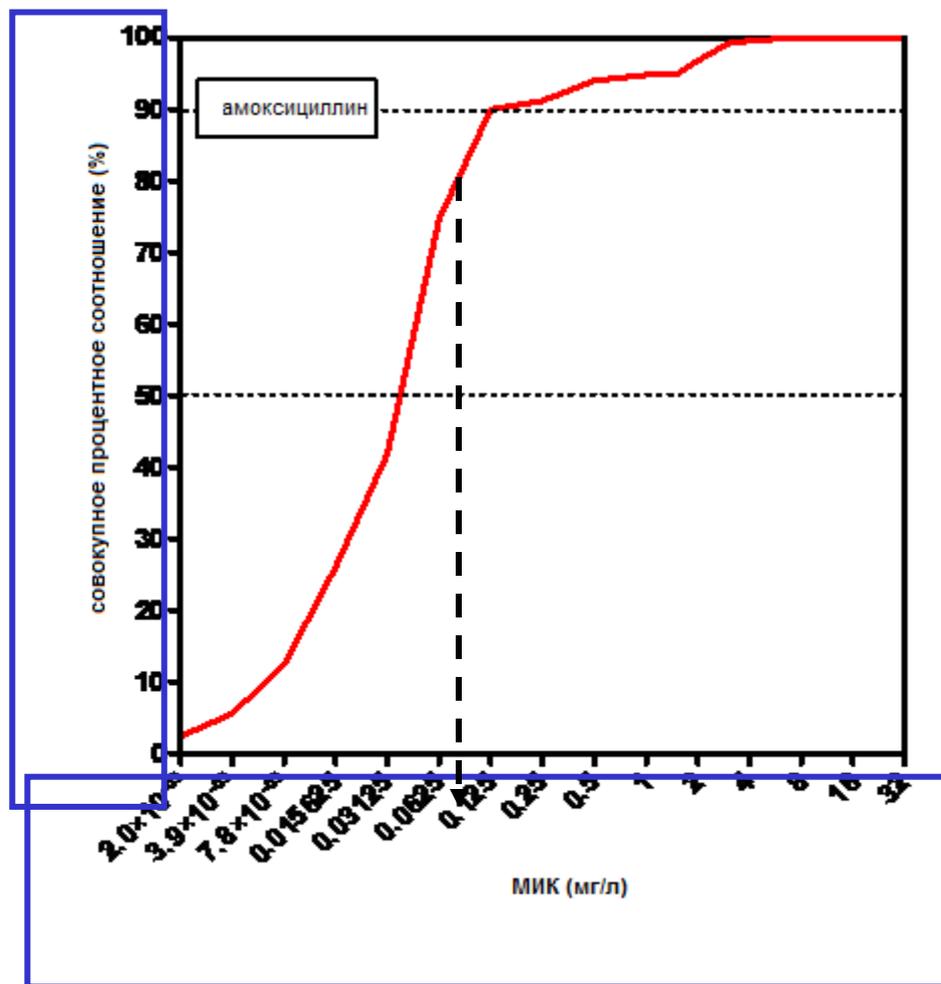
Честно говоря, меня всегда удивляло...



Хорошо

Плохо

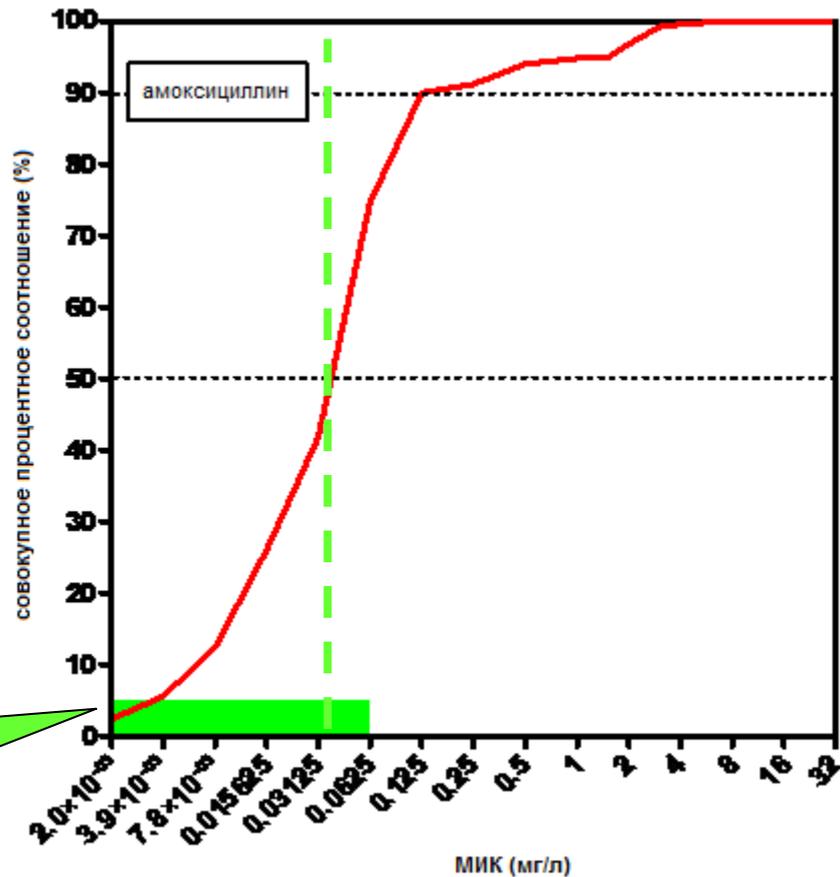
МИК представляет собой постоянную переменную...



МИК: минимальная ингибирующая концентрация

Бельгийские данные:
Lismond et al. Int. J. Antimicrob Agents. 2012
Mar;39(3):208-16.

МИК представляет собой постоянную переменную... по которой вы можете добавить информацию...



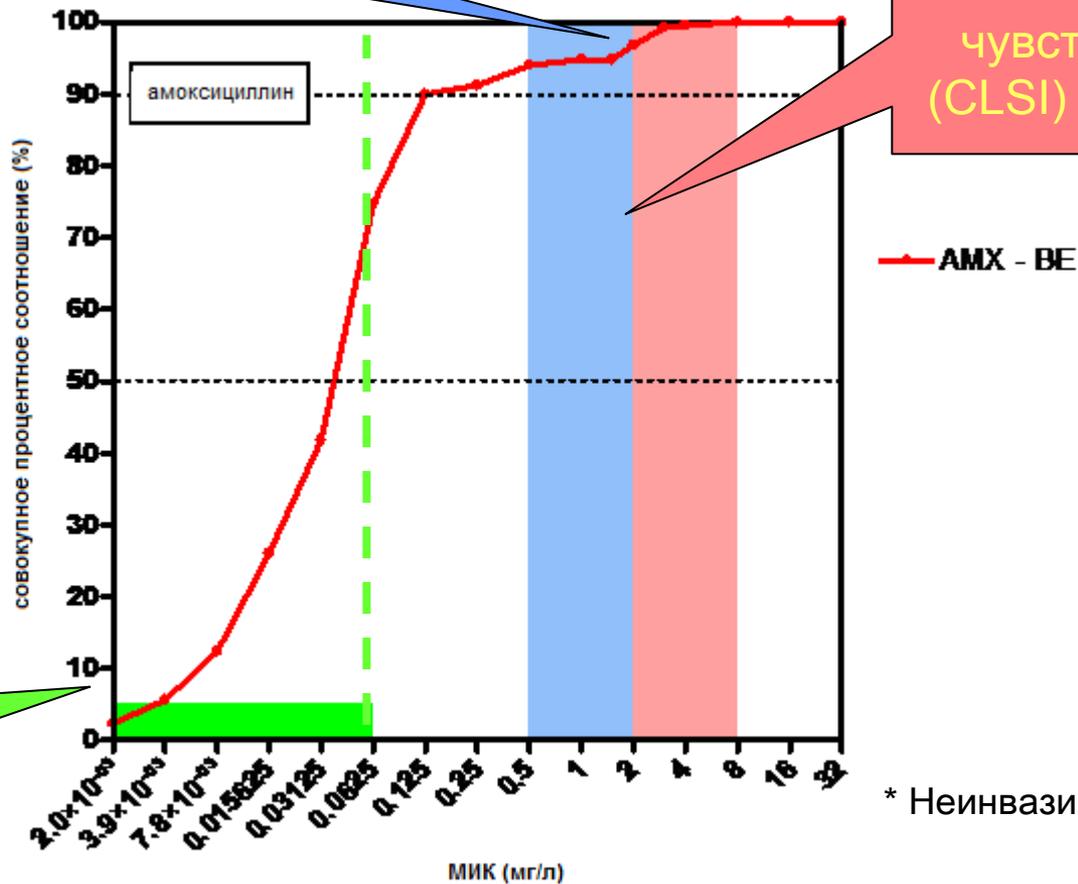
EUCAST
популяция
дикого типа

Бельгийские данные :
Lismond et al. Int. J. Antimicrob Agents. 2012
Mar;39(3):208-16.

МИК представляет собой постоянную переменную... по которой вы можете добавить информацию...

Европейские критерии
чувствительности
 $S \leq 0.5 - R > 2$ *

Американские
критерии
чувствительности
(CLSI) $S \leq 2 - R \geq 8$ *



популяция
дикого типа

* Неинвазивные штаммы

Бельгийские данные:
Lismond et al. Int. J. Antimicrob Agents. 2012
Mar;39(3):208-16.

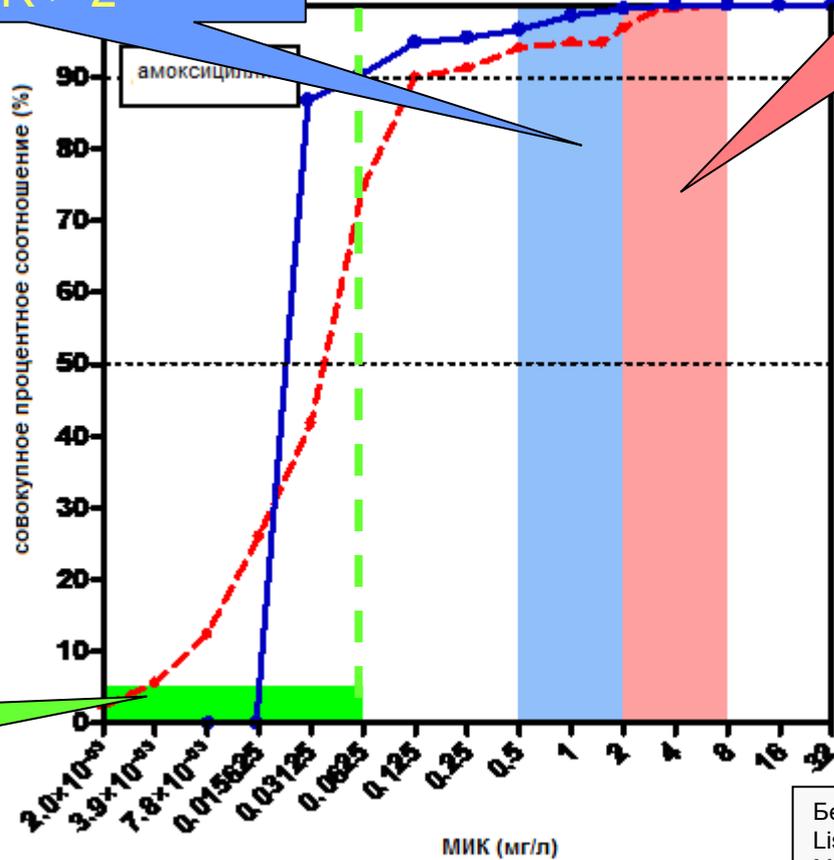
МИК: минимальная ингибирующая концентрация
S: чувствительный
R: устойчивый
AMX: амоксициллин

МИК представляет собой постоянную переменную... по которой вы можете добавить информацию для различных ситуаций...

Европейские критерии чувствительности $S \leq 0.5 - R > 2^*$

Американские критерии чувствительности (CLSI) $S \leq 2 - R \geq 8^*$

популяция дикого типа



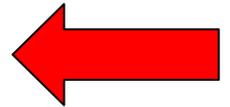
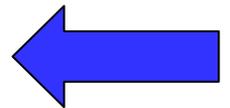
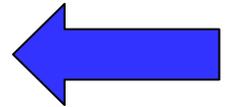
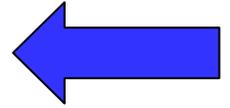
* Неинвазивные штаммы

Бельгийские данные:
Lismond et al. Int. J. Antimicrob Agents. 2012 Mar;39(3):208-16.
Российские данные:
Koslov et al. et al. Clin Antmicrob. Chemohher. 2010; 12:329-341.

МИК: минимальная ингибирующая концентрация
S: чувствительный
R: устойчивый

Критерии EUCAST в сравнении с критериями CLSI – какие есть ограничения в отношении *S. pneumoniae*? (неинвазивные штаммы)

- Согласно новым критериям CLSI (МИК ≥ 8 мг/л) очень мало резистентных изолятов ...
- Большинство экспертов считает, что внебольничная пневмония, вызываемая организмами с МИК пенициллина 4 мг/л или выше (до сих пор редко встречается), может привести к повышенному риску летальных исходов.
- По этой причине Европа поддерживает контрольную точку R (резистентные штаммы) на уровне > 2 мг/л.²
- Для изолятов с МИК $> 0,125$ мг/л может потребоваться коррекция дозы выше исходных 250 мг 2 раза в сутки ($\rightarrow 0,5$ г x 3 раза в сутки и др.)
... но для России это может быть необходимостью

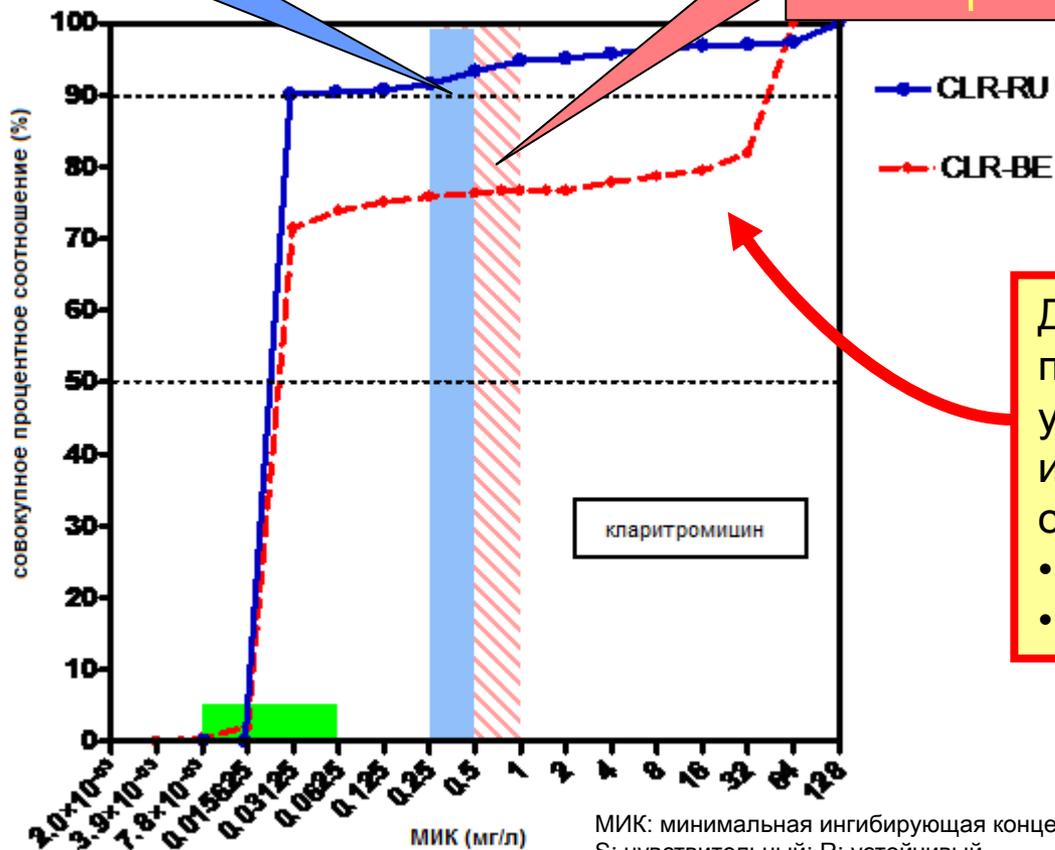


Но как насчет макролидов?

Профиль чувствительности *S. pneumoniae* к кларитромицину в Бельгии и России

Контрольные точки EU
 $S \leq 0.25 - R > 0.5$

Контрольные точки CLSI
 $S \leq 0.25 - R \geq 1$



Даже если Вы попытаетесь увеличить дозу, эти изоляты не будут охвачены

- 25 % в Бельгии
- 5 % в России

Бельгийские данные:
 Lismond et al. Int. J. Antimicrob Agents. 2012 Mar;39(3):208-16.
 Российские данные:
 Koslov et al. et al. Clin Antmicrob. Chemother. 2010; 12:329-341.

Противоположный взгляд... (устаревший?)

Journal of Clinical Microbiology, Oct. 2003, p. 4906 Vol. 41, No. 10

0095-1137/03/\$08.00+0 DOI: 10.1128/JCM.41.10.4906.2003

Авторское право © 2003, Американское общество микробиологии. Все права защищены.

Устойчивость к макролидам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, изолированных на Дальнем Востоке России за период с 2000 по 2002 г.

Alina V. Martynova, Vyacheslav B. Turcutyucov

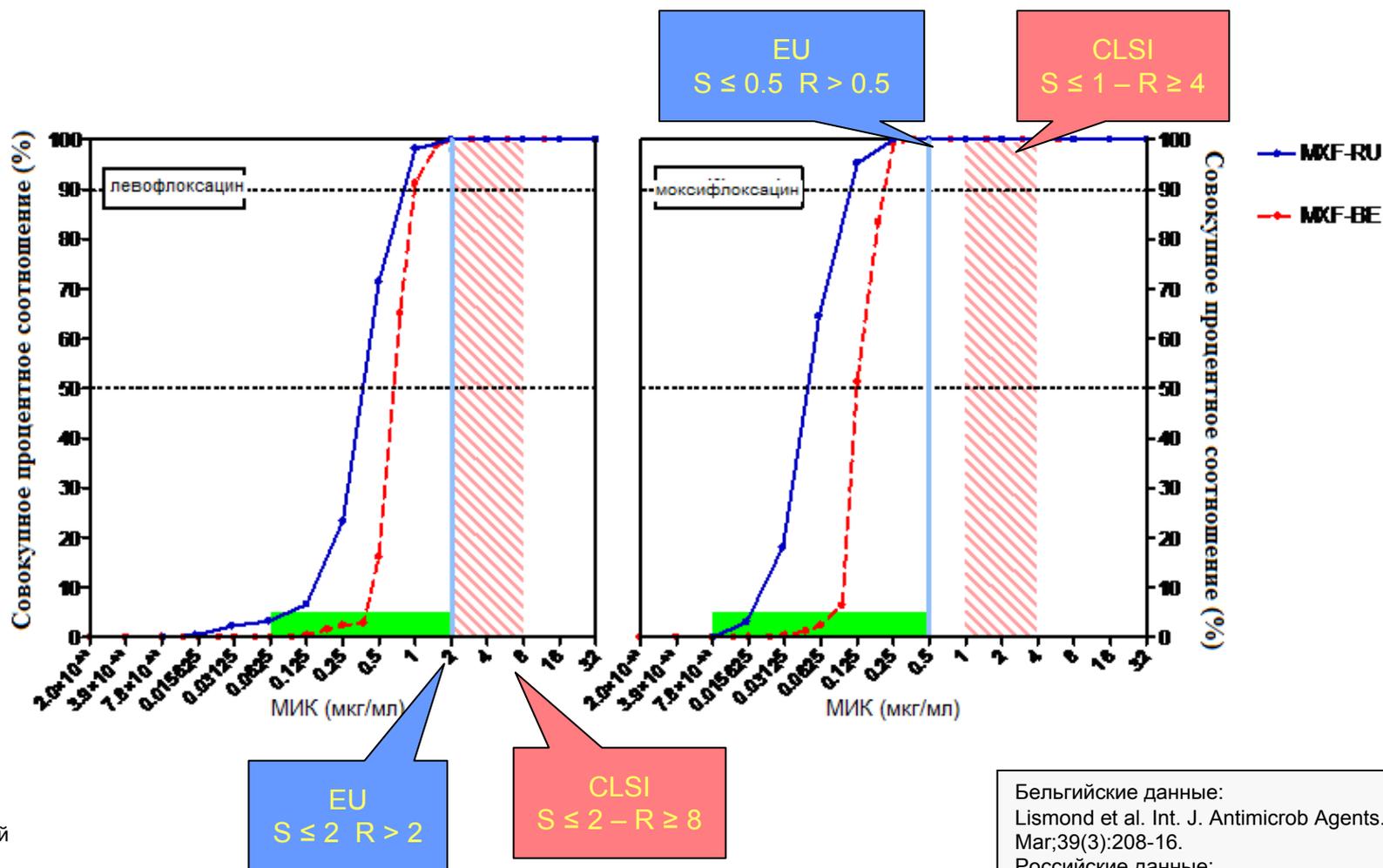
В общей сложности 35,82% (48 из 134 штаммов) *S. pneumoniae* были устойчивы к эритромицину в МИК $\geq 1,0$ мкг/мл.

Из них, у 31,25% (15 из 48) отмечался фенотип MLS_B при $\geq 50\%$ МИК (МИК_{50s}) эритромицина и клиндацимина и МИК_{90s} > 64 мкг/мл; у 66,6% (32 из 48) отмечалась устойчивость только к эритромицину (фенотип M), с МИК₅₀ и МИК₉₀ 8,0 мкг/мл. Один изолят был положительным с праймерами *ermB* и *mefE*.

это в большей степени
характерно для
Бельгии...

А что касается респираторных фторхинолонов?

Профиль чувствительности *S. pneumoniae* к левофлоксацину и моксифлоксацину в Бельгии и России



Бельгийские данные:
 Lismond et al. Int. J. Antimicrob Agents. 2012
 Mar;39(3):208-16.
 Российские данные:
 Koslov et al. et al. Clin Antmicrob. Chemohher.
 2010; 12:329-341.

S: чувствительный
 R: устойчивый
 MXF: моксифлоксацин
 МИК: минимальная ингибирующая
 концентрация

Сравнение руководств

GUIDE BELGE DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX EN PRATIQUE AMBULATOIRE

édition 2008

ВАРСОС

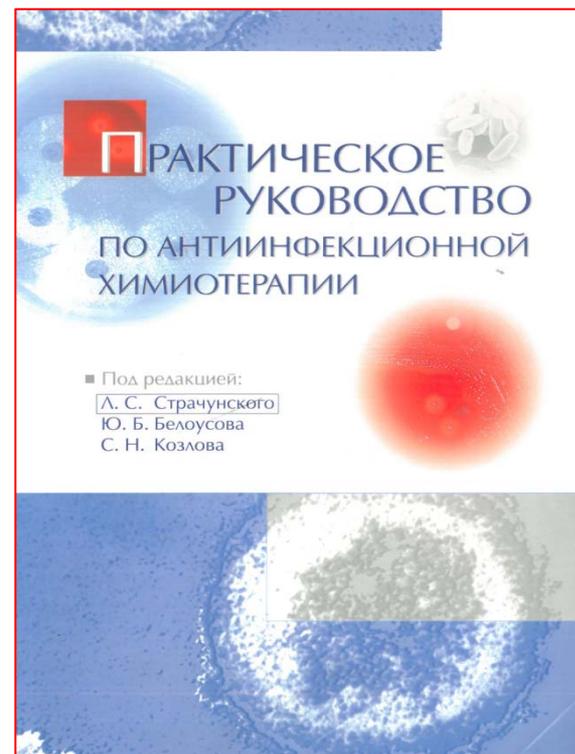
Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee



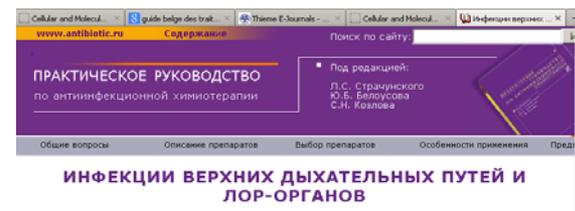
service public fédéral

SANTÉ PUBLIQUE, SÉCURITÉ DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE ET ENVIRONNEMENT

http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/15616531_FR?ie2Term=Guide%20belge%20des%20traitements%20anti-infectieux%20en%20pratique%20ambulatoire&ie2section=83



<http://www.antibiotic.ru/ab/085-89.shtml>



Сравнение руководств

GUIDE BELGE DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX EN PRATIQUE AMBULATOIRE

édition 2008

ВАРСОС

Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee



service public fédéral

SANTÉ PUBLIQUE, SÉCURITÉ DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE ET EN

http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/6531_FR?ie2Term=Guide%20belge%20des%20traitements%20anti-infectieux%20en%20pratique%20ambulatoire&ie2section=83

УДК 616.24-002.363

Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике

(Пособие для врачей)

А.Г. Чучалин¹, А.И. Синопальников², Р.С. Козлов³, И.Е. Тюрин⁴, С.А. Рачина⁵

¹ НИИ пульмонологии, Москва, Россия

² Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России, Москва, Россия

³ НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск, Россия

⁴ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия

⁵ Смоленская государственная медицинская академия (СГМА), Смоленск, Россия

Сравнение руководств (ВП: препараты для приема внутрь): 1. Категории

Бельгия

- отсутствие сопутствующих заболеваний*, низкий риск смертности* и отсутствие неблагоприятных состояний***
 - *S. pneumoniae*
- при сопутствующих заболеваниях
 - *S. pneumoniae*
 - *H. influenzae*

* ХОБЛ, диабет, заболевание почек или печени или неврологическое заболевание, сердечная недостаточность; рак

** риск смертельного исхода: частота дыхания: 30/мин; арт. давление < 90/60 мм рт.ст.; температура > 40С или < 35С; спутанность сознания; цианоз; частота сердечных сокращений > 125/мин.

*** неблагоприятные состояния: возраст >65, госпитализация по причине анемии в анамнезе, недавнее применение антибиотиков, неблагоприятное социально-экономическое положение, слабая приверженность лечению; сильная рвота

Россия

- отсутствие сопутствующего заболевания и применения антибактериальных препаратов в течение предшествующих 3 месяцев
 - *S. pneumoniae*
 - *M. pneumoniae*
 - *Clamidophila pneumoniae*
 - *H. influenzae*
- сопутствующее заболевание или применение антибактериальных препаратов в течение предшествующих 3 месяцев
 - *S. pneumoniae*
 - *H. influenzae*
 - *S. aureus*
 - *Enterobacteriaceae*

Сравнение руководств (внебольничные пневмонии: препараты для приема внутрь): 2. Антибиотики

Бельгия

- отсутствие сопутствующих заболеваний, низкий риск смертности и отсутствие неблагоприятных состояний:
 - амоксициллин 1 г каждые 8 ч
- при сопутствующих заболеваниях:
 - амоксициллин-клавулановая кислота
- при аллергии на пенициллин, не связанной с IgE:
 - цефуроксима аксетил
- при аллергии на пенициллин, связанной с IgE
 - моксифлоксацин 400 мг/сутки
- при отсутствии улучшения в течение 48 ч
 - добавляют макролид (klarитромицин, азитромицин)

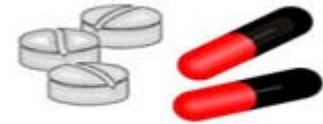
Россия

- отсутствие сопутствующего заболевания и применения антибактериальных препаратов в течение предшествующих 3 месяцев
 1. амоксициллин или макролид
 2. респираторные фторхинолоны (LVX / MXF)
- сопутствующее заболевание или применения антибактериальных препаратов в течение предшествующих 3 месяцев
 1. амоксициллин/клавуланат
 2. респираторные фторхинолоны (LVX / MXF)

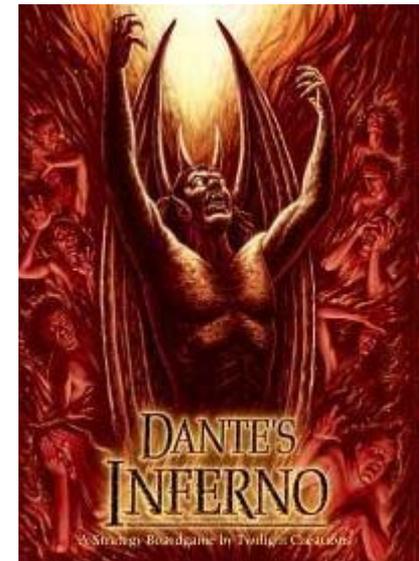
Но как насчет побочных эффектов...



терапия?



Побочные эффекты?



У всех противомикробных препаратов есть сопутствующие риски *

Класс	Лекарственные препараты	Распространенные или серьезные побочные эффекты
β-лактамы	амоксциллин	<ul style="list-style-type: none"> • Анафилактические реакции ← • Колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i> • Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота • ЦНС: возбуждение, беспокойство, бессонница, спутанность сознания, изменения поведения и/или головокружение.
	амоксциллин – клавулановая кислота	<ul style="list-style-type: none"> • Анафилактические реакции ← • Колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i> • Токсическое воздействие на печень, включая гепатит и холестатическую желтуху • Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота ← • ЦНС: возбуждение, беспокойство, бессонница, спутанность сознания, изменения поведения и/или головокружение
	цефуроксим	<ul style="list-style-type: none"> • Анафилактические реакции и кожная сыпь ← • Нефротоксичность (обострение при применении петлевых диуретиков) • Токсическое воздействие на печень • Колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i>
	цефтриаксон	<ul style="list-style-type: none"> • Анафилактические реакции и кожная сыпь ← • Явления со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота ← • Колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i> • Нарушения со стороны крови (эозинофилия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения) • Токсическое воздействие на печень и желчные пути (осаждение соли Ca⁺⁺) • Нарушения со стороны ЦНС: цефалгия, головокружение

* на основании анализа соответствующей маркировки (КХЛП или эквивалентная)

У всех противомикробных препаратов есть сопутствующие риски *

Класс	Лекарственные препараты	Частые или серьезные нежелательные явления
Макролиды	кларитромицин	<ul style="list-style-type: none">• Анафилактические реакции• <i>Колит, вызванный Clostridium difficile</i>• Взаимодействия с другими лекарственными препаратами (СYP450)• Токсическое воздействие на печень, включая гепатит и холестатическую желтуху• Ощущение сердцебиений, аритмии, включая удлинение интервала QTc• Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, нарушения вкуса• Нарушения со стороны ЦНС: головная боль, спутанность сознания, ...
	азитромицин	<ul style="list-style-type: none">• Анафилактические реакции• <i>Колит, вызванный Clostridium difficile</i>• Взаимодействия с другими лекарственными препаратами (СYP450), реже – с другими макролидами• Токсическое воздействие на печень, включая гепатит и холестатическую желтуху• Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, боль в животе• Нарушения со стороны ЦНС: головокружение, утомляемость, вертиго• Нарушения со стороны мочеполовой системы: нефрит, вагинит
	телитромицин	<ul style="list-style-type: none">• Анафилактические реакции и аллергические реакции со стороны кожи• <i>Колит, вызванный Clostridium difficile</i>• Токсическое воздействие на печень• Нарушение зрения• Потеря сознания• Дыхательная недостаточность у пациентов с тяжелой миастенией• Удлинение интервала QTc• Взаимодействия с другими лекарственными препаратами (СYP450)• Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, нарушения вкуса• Нарушения со стороны ЦНС: головная боль, головокружение

* на основании анализа соответствующей маркировки (КХЛП или эквивалентная)

У всех противомикробных препаратов есть сопутствующие риски *

Группа	Препарат	Частые или серьезные нежелательные явления
фторхинолоны	левофлоксацин	<ul style="list-style-type: none"> • Анафилактические реакции и аллергические реакции со стороны кожи • <i>Колит, вызванный Clostridium difficile</i> • гематотоксичность • гепатотоксичность (повышение уровня АЛТ/АСТ [часто]) ← • Нарушения со стороны центральной нервной системы: головная боль, бессонница, головокружение, судороги • Нарушения со стороны костно-мышечной системы : тендинопатия ← • Периферическая нейропатия • Удлинение интервала QT и отдельные случаи трепетания-мерцания желудочков • гипокалиемия (редко) ← • Со стороны ЖКТ: тошнота, диарея ←
	моксифлоксацин	<ul style="list-style-type: none"> • Анафилактические реакции и аллергические реакции со стороны кожи • <i>Колит, вызванный Clostridium difficile</i> • гепатотоксичность (повышение уровня АЛТ/АСТ [часто]) ← • Нарушения со стороны костно-мышечной системы : тендинопатия ← • Периферическая нейропатия • Удлинение интервала QT и нарушения со стороны ССС (редко) • Расстройства со стороны ЦНС: головная боль, бессонница, раздражительность, судороги • Со стороны ЖКТ: тошнота, диарея ←

* Частота нежелательных явлений
 - часто: 1/10 до 1/100
 - редко: 1/1000-1/10000

Действующая Европейская инструкция на левофлоксацин и моксифлоксацин:

- Для терапии [внебольничной пневмонии] фторхинолоны должны быть использованы только в случае, когда терапия первого выбора не подходит по каким-либо причинам .
- Моксифлоксацин должен быть использован только в случае, когда терапия первого выбора не подходит по каким-либо причинам .

У всех противомикробных препаратов есть сопутствующие риски*

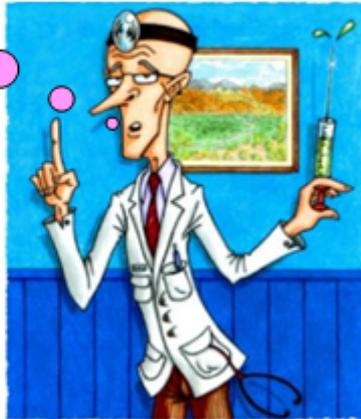


Заключения:

- Все противомикробные средства, используемые в лечении внебольничной пневмонии, имеют известную токсичность
- Основной задачей является распознавание пациентов из групп риска
- Следующей задачей является правильная оценка соотношения пользы/риска в определенной среде и для определенного пациента

Никогда
не
говори...

НЕ БЕСПОКОЙТЕСЬ!



БОЛЬНО НЕ БУДЕТ!

И проверьте наличие особых рисков



Вы много чужаете;
это вам вредно

Основные 3 пункта в руководствах, на которые необходимо обратить внимание



Не слишком ли они догматичны?



Они на самом деле могут применяться у большинства пациентов?

Они регулярно обновляются и модернизируются?



Резюме (и пицца для размышления)

- Руководства интересные и, вероятно, полезные
- Их написание – тяжелая работа, а их выполнение – долгий путь
- Они ДОЛЖНЫ оставаться открытыми для адаптации к местным и особым ситуациям, с основным акцентом на эпидемиологии
- В конечном итоге это будет выбор врача, но этот выбор ДОЛЖЕН быть рациональным и основанным на доказательствах, применимых к пациенту
- Нельзя игнорировать ответственность перед обществом (в данном случае, возникновение устойчивости)*
- Также важна экономическая ответственность, несмотря на то, что стоимость приобретения антибиотиков ГОРАЗДО ниже таковой многих других лекарственных препаратов*

* Не рассматривается в данной лекции, но задавайте вопросы...