

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 фармакологии
Институт исследования лекарственных препаратов Лувена,
Католический университет Лувена
Брюссель, Бельгия**



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

**INSPIRATION : Мировые перспективы и локальный взгляд на терапию
инфекций
12 октября 2013, Москва, Россия**

*С благодарностью докторам Sylviane Carbonelle, Ann Lismond и Françoise Van Bambeke (соавторы),
А также профессору Роману Козлову за ознакомление с российскими руководствами*



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

Раскрытие конфликта интересов

Финансовая поддержка

- Бельгийский *Фонд научных исследований* по фундаментальным исследованиям в области фармакологии антибиотиков и смежных областей
 - *Католический университет Лувена* – личная поддержка
 - Коммерческие отношения:
 - AstraZeneca, GSK, Sanofi–Aventis, Bayer HealthCare, Cempra Pharmaceuticals, The Medicines Company, Northern Antibiotics...
 - Другие отношения в связи с данным докладом:
 - Бельгийский координационный комитет по вопросам политики применения антибиотиков,
 - Бельгийские комитеты по прозрачности и возмещению расходов,
 - Участие в собрании экспертов Европейского медицинского агентства по изучению новых антибиотиков, а также экспертная поддержка индустрии по оценке токсичности существующих антибиотиков
-

Есть ли у нас 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*

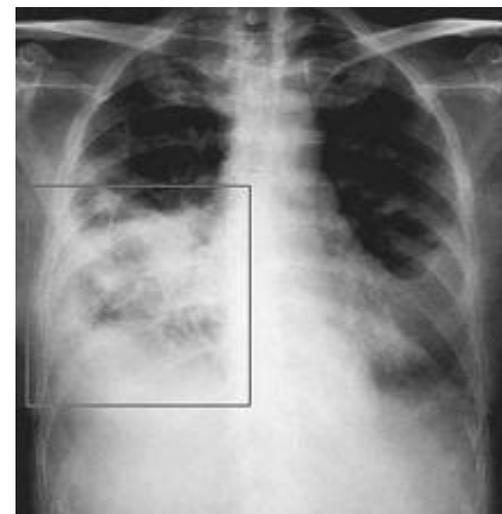
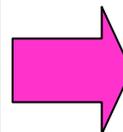
Service de Microbiologie, Faculté de Médecine, Institut de Botanique,
Université de Liège, 4000 Sart Tilman, Liège, Belgium

и умер от пневмококковой инфекции...

Есть ли у нас проблема?

- Внебольничная пневмония:
 - остается одной из ведущих причин смерти (3-е – 7-е место);
 - смертность варьирует от <2% до 30% и более, 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 более подвержен риску пневмонии зимой?



Какова моя цель?

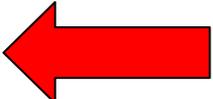
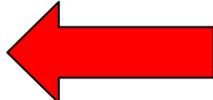
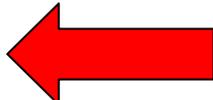
- Обсудить с Вами один способ попытаться улучшить лечение внебольничной пневмонии



РУКОВОДСТВА

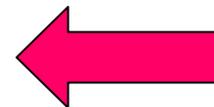
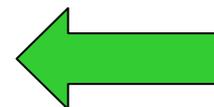
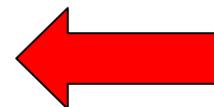
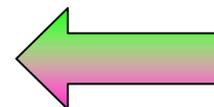


Руководства: источники, база и использование

- 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 выделять **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?

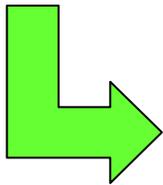
- Руководства разрабатываются на Национальном или международном уровне экспертами и ассоциациями, которые представлены не только специалистами здравоохранения, но и пациентами (индивидуальный уровень), а также обществом (общественный уровень) и публикуются в различных формах...
- Международная сеть руководств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



The screenshot shows a Mozilla Firefox browser window displaying the website 'Library — Guidelines International Network'. The address bar shows the URL 'http://www.g-i-n.net/library'. The website features a navigation menu with 'LIBRARY' highlighted. Below the menu, there is a breadcrumb trail 'You are here: Home > Library'. The main content area is titled 'INTERNATIONAL GUIDELINE LIBRARY' and contains the text: '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.' A 'Read More...' link is provided below the text. On the left side, there is a sidebar with the heading 'Library' and a list of items: 'International Guideline Library', 'Health Topics Collection', and 'Literature updates'.

Как оценивать руководства?

- В руководствах должно рассматриваться достаточное количество параметров (качественные и количественные)
- Руководства должны учитывать специфические вариации той среды, в которой они должны применяться
- 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 разработки

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 критических подразделов

II. Участие заинтересованных сторон

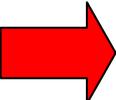
1. Рабочая группа по разработке руководства включает представителей всех соответствующих профессиональных сообществ
2. Учитываются взгляды и предпочтения целевой популяции (пациенты, общество и т.п.).
3. Четко определены будущие пользователи данного руководства.



Вы на самом деле
учли пожелания
пациента?

Обзор основных критических подразделов

III. Строгие критерии разработки

- 
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 руководств**



Возможно, самый критический пункт...

Обзор основных критических подразделов

III. Строгие критерии разработки

1. Для поиска доказательств
методы.

2. Не строгие критерии
использование
данной карты может
быть не самым
лучшим способом
найти нужное место в
Москве!

5. При доулировке реком
для здоровья, нежелатель

6. Существует четкая связь м
доказательствами, свидет

7. Перед публикацией руководство оценивается внешними
экспертами.

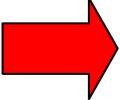
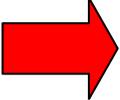
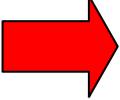
8. Представлена процедура обновления

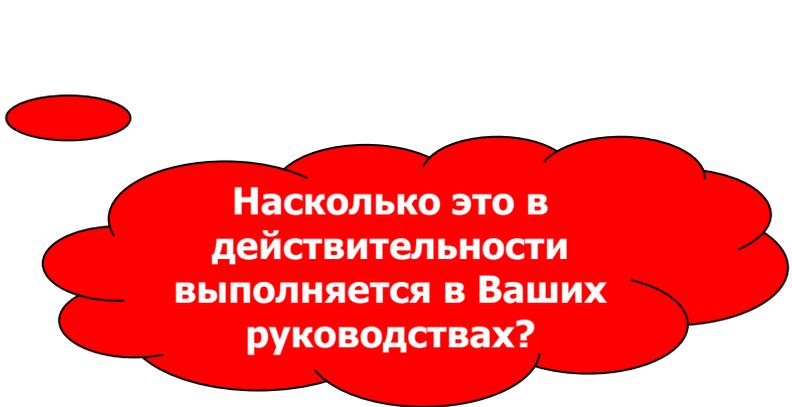


Возможно, самый
критический пункт...

Обзор основных критических подразделов

V. Применимость

- 
- 1. В руководстве описаны факторы, влияющие на его применение и возможные ограничения.**
 2. В руководстве представлены советы и/или инструменты по внедрению рекомендаций в практику.
- 
- 3. Учитываются ресурсы, необходимые для внедрения рекомендаций в практику.**
- 
- 4. В руководстве представлены критерии мониторинга и/или аудита.**



Насколько это в действительности выполняется в Ваших руководствах?

Обзор основных критических подразделов

V. Применимость

1. В руководстве описано применение и возможные варианты
2. В руководстве представлены инструменты по внедрению
3. Учитываются ресурсы и рекомендации в практическом применении
4. В руководстве представлены инструменты и/или аудита.



Легко ли Вы можете обнаружить неверную связь?

Насколько это в действительности 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

Mark Decramer, MD, Chair
Vrije Universiteit Brussel
Leuven, Belgium

Jorgen 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 Uppari-Jais, MD
Universidad de la Republica
Altreveloz, 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 Leibniz
Hannover, Germany

GOLD SCIENCE COMMITTEE*

Jorgen Vestbo, MD, Chair
Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Denmark
and University of Manchester
Manchester, England, UK

Alvaro 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
Vrije Universiteit Brussel
Leuven, Belgium

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 S. Reid, MD
St. Paul's Hospital
Vancouver, Canada

Robert Stockley, MD
University Hospitals
Birmingham, UK

Claus Vogelmeier, MD
University of Göttingen and Leibniz
Hannover, Germany

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



Бельгийское социальное
обеспечение
(плательщик)

Inhibiteurs de la
pompe à protons et
statines

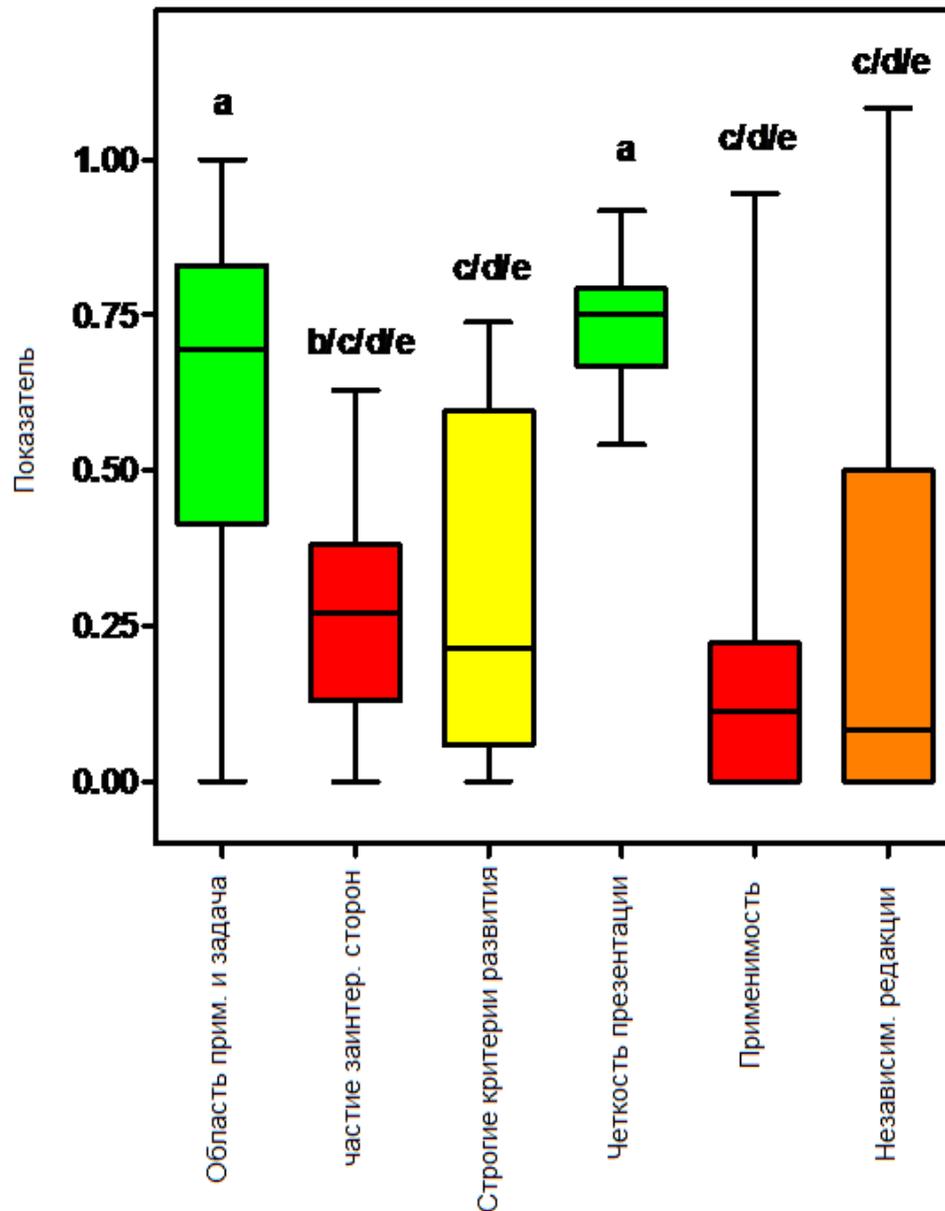
Utilisation et prescription



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

Анализ 30 руководств по ВП с использованием инструмента AGREE

- Средние показатели представлены как «прямоугольники и усы» (от самого низкого до самого высокого значения с указанием зоны 25 - 75% и среднего).
- Показатели разделов, обозначенные разными буквами, значительно отличаются друг от друга (критерий Крускала-Уоллиса с критерием множественного сравнения Данна)



Руководства: используются ли они?

- Мы знаем, что даже простые клинические руководства используются не в должной степени, что поднимает вопрос об их полезности...

Пример 1: Семейная практика

BMC Family Practice



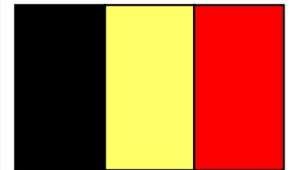
Open Access

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



Используем бельгийские данные, чтобы не критиковать никого, кроме себя

Несмотря на то, что большинство врачей положительно относились к ДМ 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 ДМ, а также дальнейшее исследование принципов ДМ в контексте страховой медицины. Необходимо структурировать доступные высококачественные ресурсы, основанные на доказательствах (на данный момент полученные в других медицинских областях), так, чтобы это было 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*



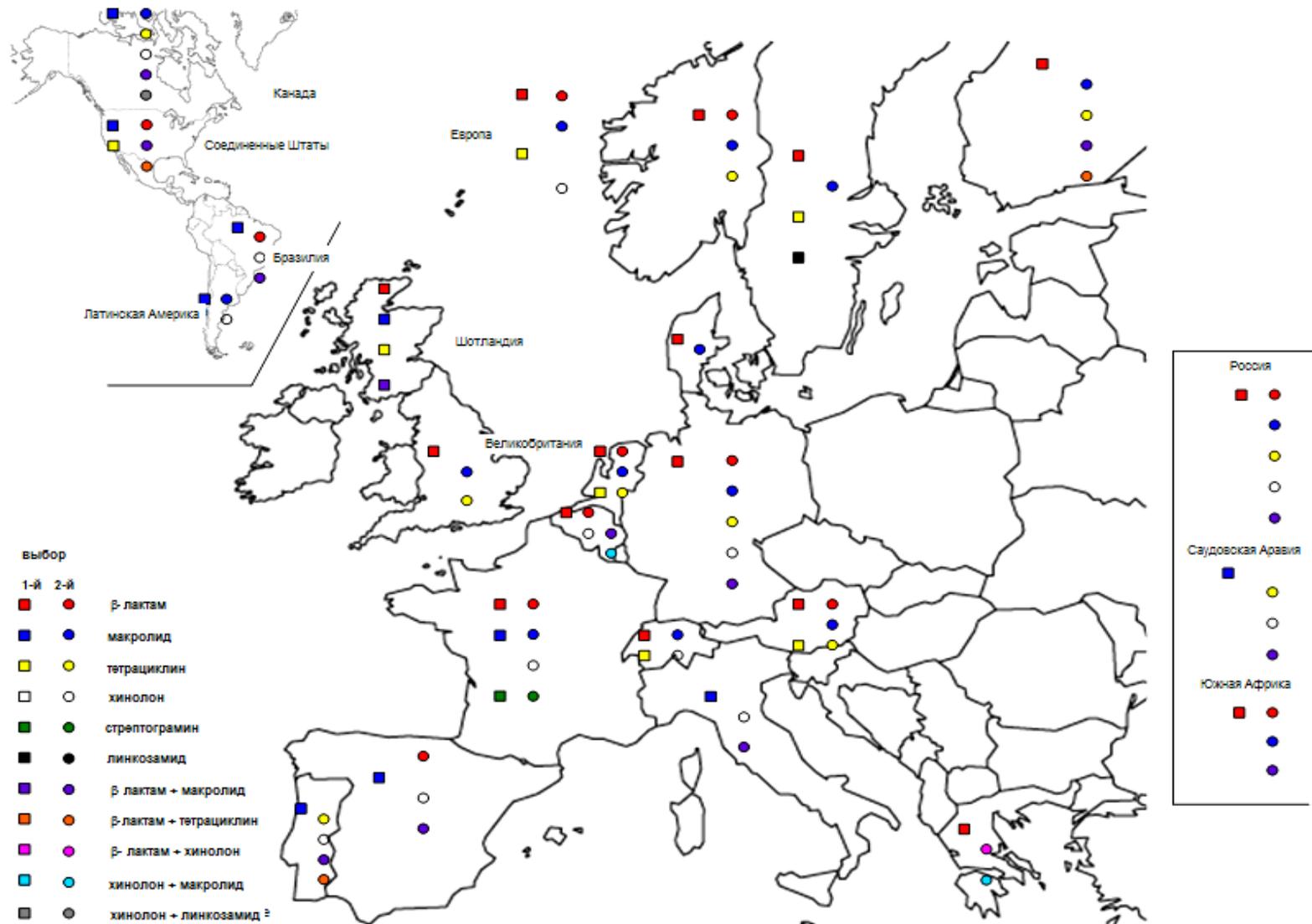
Использование
бельгийских
данных, чтобы не
критиковать
никого, кроме
себя

Заключение: 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 необходима уверенность в том, что их роль как лидеров мнения может оказывать влияние на сотрудников. И наконец, активное продвижение руководств важно для обеспечения эффективного их применения. Дальнейшие исследования будут сосредоточены на том, как адаптировать рекомендации к этим различным целевым группам.

Руководства: однотипны ли они?

- Они не должны быть такими, если:
 - заболевания различаются в зависимости от географических областей или групп пациентов
 - если эпидемиологические данные различаются между регионами (для инфекционных заболеваний)
 - если неодинакова доступность лекарственных препаратов...
 - если различаются медицинские и фармацевтические ресурсы
 - Однако различия зачастую много больше, чем можно предположить на основании указанного выше...
-

Руководства по ВП: многочисленные вариации



(Краткий)* обзор различий в Европе... (ВП средней тяжести; эмпирическая терапия)

+ = 1-я линия (+) = альтернативный выбор

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	+	(+)	(+)				
PEESC 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 левофлоксацин 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.theprcj.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)

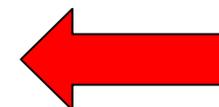
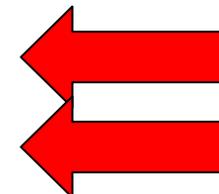
Сравнение двух руководств по внебольничной пневмонии, разделенных океаном...

Клиническая ситуация	Руководства Северной Америки	Руководства Великобритании
<p>Выбор исходных антибиотиков для взрослых, госпитализированных с ВП от лёгкой до средней степени тяжести, лечение которых проводилось в амбулаторных условиях</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • пациенты 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 фторхинолоном - комбинация β-лактама (высокая доза) + макролида или тетрациклина 	<p>У большинства пациентов может проводиться адекватное лечение антибиотиками для приема внутрь</p> <p>Предпочтение отдается пероральной терапии амоксициллином</p> <p>В случае противопоказаний к пероральной терапии рекомендованный выбор препаратов для парентерального применения включает амоксициллин или бензилпенициллин либо кларитромицин в/в</p>
<p>Выбор исходных антибиотиков для взрослых, госпитализированных с ВП тяжелой степени</p>	<p>При отсутствии факторов риска синегнойной инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-лактама + макролида или • антипневмококковый фторхинолон (гемифлоксацин [для приема внутрь] > моксифлоксацин [для приема внутрь/в/в] > левофлоксацин [для приема внутрь/в/в]) <p>Примечание: хинолон > макролиды, если предполагается или подтверждена инфекция <i>Legionella</i></p> <p>При наличии факторов риска синегнойной инфекции</p> <ul style="list-style-type: none"> • антисинегнойный β-лактама + ципрофлоксацин / высокая доза ципрофлоксацина • комбинация аминогликозидов + макролида или антипневмококкового фторхинолона 	<p>IV лактамазастабильный β-лактама (амоксициллин/клавуланат + кларитромицин)</p> <p>У пациентов с аллергией на пенициллин, → цефалоспорины 2/3 поколения + кларитромицин</p> <p>Если существует подозрение на инфекцию <i>Legionella</i>, рассмотрите возможность добавления левофлоксацина</p>

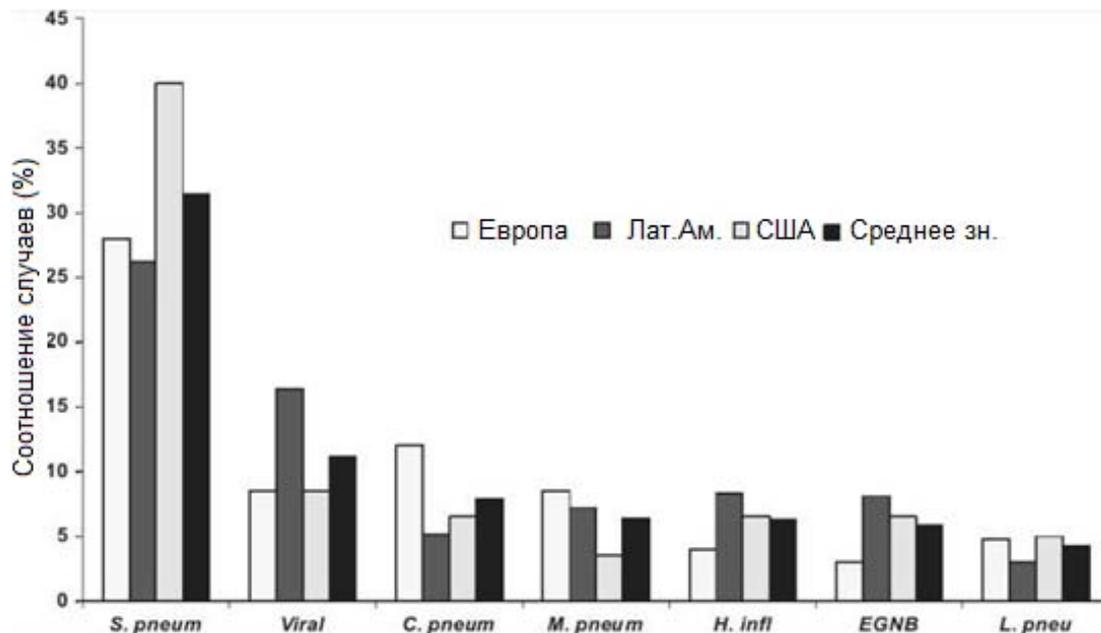
Взято из: NM.S. Niederman Community-acquired pneumonia. In Infectious Diseases (3d edition; J. Cohen, W. Powderly & S. Opal, eds), chap. 27 Elsevier/Mosby, 2010 (ISBN 978-0-323-04579-7). Доступно он-лайн по ссылке <http://www.expertconsult.com>

Ключевые вопросы при использовании руководств при инфекционных заболеваниях (ВП/ХОБЛ)

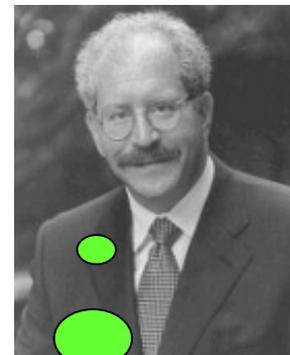
- Насколько вы уверены в диагнозе?
- **Каковы основные возбудители?**
- **Какова их резистентность на данный момент?**
- По какому принципу необходимо начинать терапию (эмпирически или согласно указаниям)?
- **Каков приемлемый уровень нежелательных явлений?**
- Каких пациентов вы обычно лечите?
- Имеет ли значение стоимость?
- Какие варианты выбора вы имеете?



Какова вариабельность возбудителей внебольничной пневмонии между странами/регионами?



Этиология внебольничной пневмонии в Европе, Латинской Америке, Соединенных Штатах и в целом, согласно опубликованным эпидемиологическим исследованиям, проведенным с участием более 10000 пациентов в Европе, Латинской Америке, Соединенных Штатах и во всех этих областях в среднем.



Профессор Niederman говорит НЕТ, но

- на это могут влиять ВИЧ/СПИД..
- Необходимо иметь в виду туберкулез
- необычные патогены (например, мелиодоз в Юго-Восточной Азии)

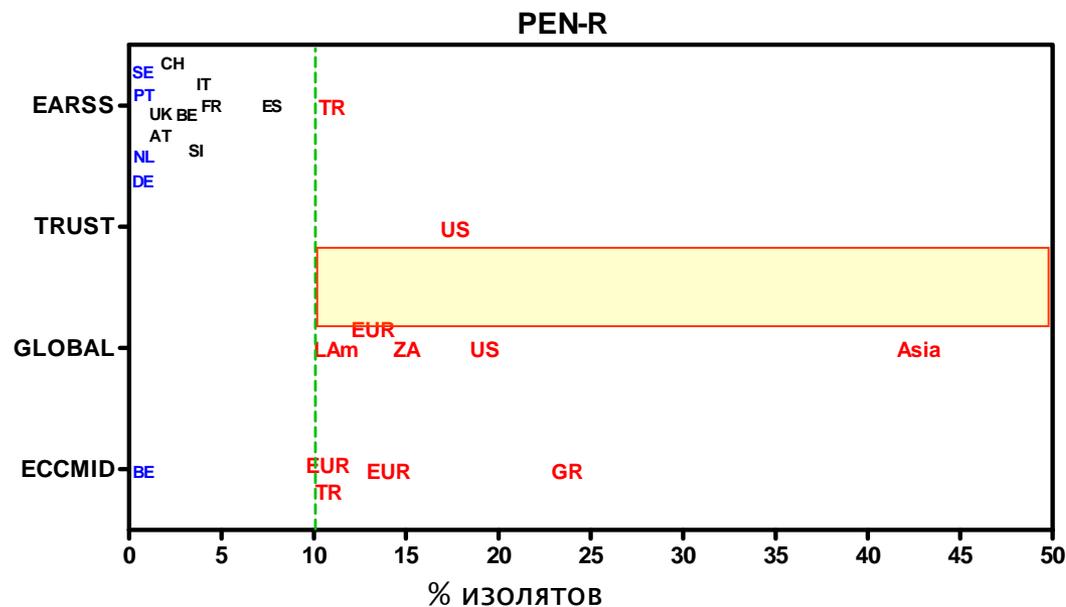
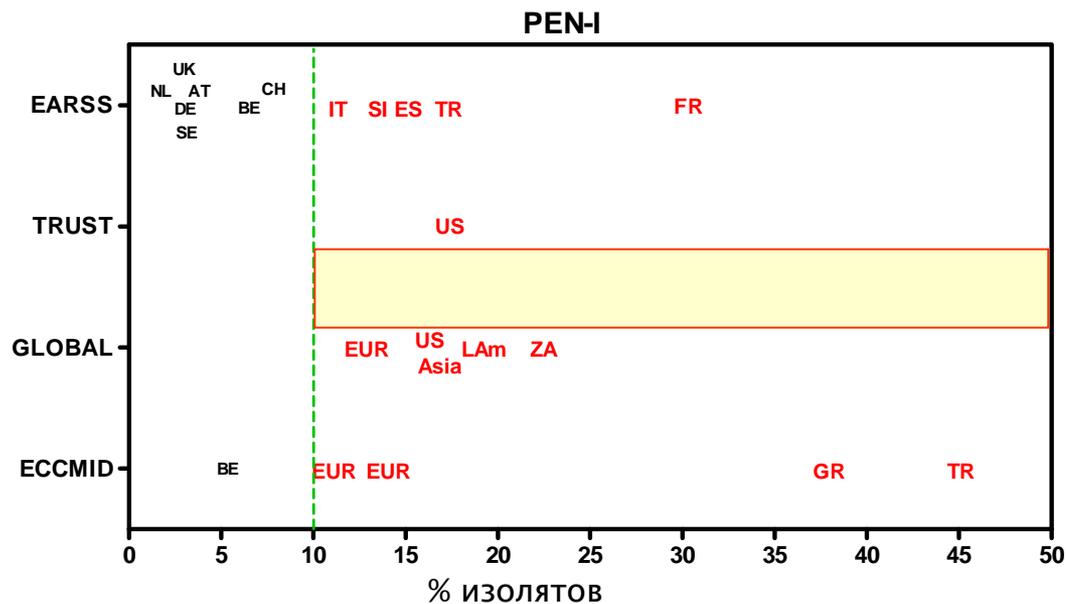
Устойчивость *S. pneumoniae* *

*Анализ устойчивости *S.pneumoniae* к пенициллинам в обзорах по лекарственной устойчивости и публикациях (с ВП в качестве основного показателя)

- 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

ВП: внебольничная пневмония

Lismond *et al.*, готовится к публикации



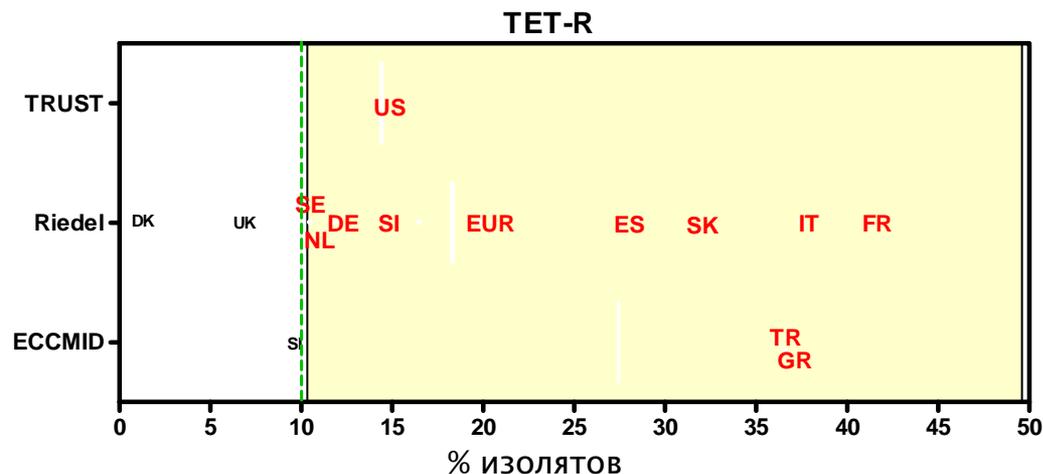
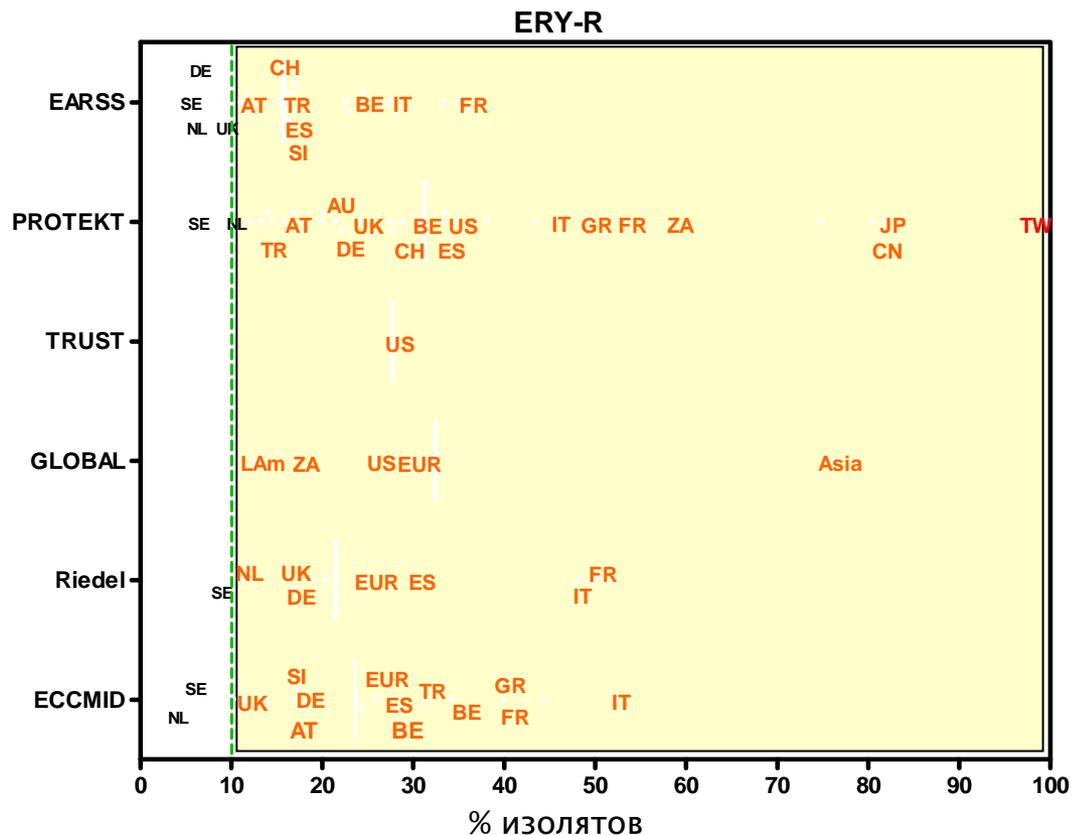
Устойчивость *S. pneumoniae* *

• Анализ устойчивости к *S. pneumoniae* к эритромицину и доксициклину в обзорах по лекарственной устойчивости и публикациях (с ВП в качестве основного показания)

- EARSS: Европейская система контроля противомикробных препаратов
- ПРОТЕКТ: Проспективное отслеживание резистентных организмов и эпидемиологии для кетолида телитромицина
- TRUST: Отслеживание устойчивости в Соединенный Штатах Америки на сегодняшний день
- GLOBAL: Глобальная картина бактерицидной активности левофлоксацина
- Riedel: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 Jul;26(7):485–90.
- ECCMID: выдержки из 18-го Европейского конгресса клинической микробиологии и инфекционных заболеваний

ВП: внебольничная пневмония

Lismond *et al.*, готовится к публикации



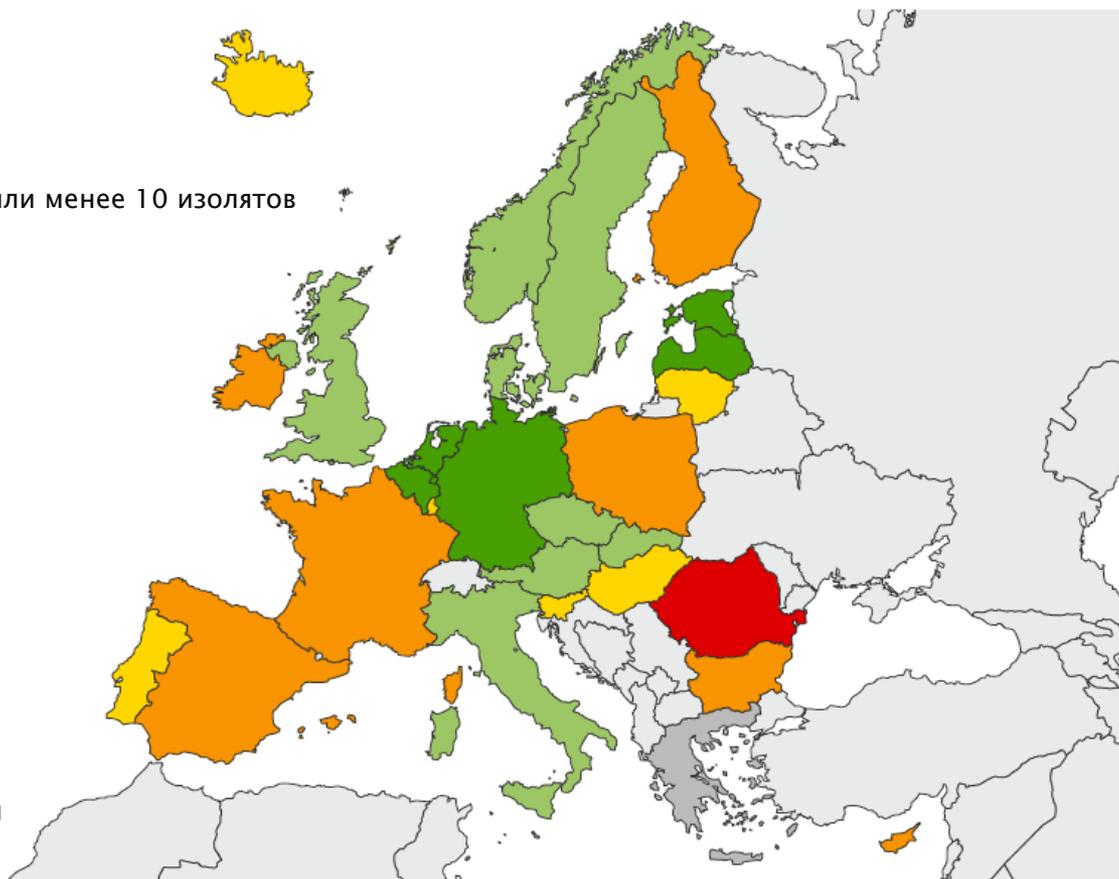
Проводите и используйте данные исследований по наблюдению за антибиотикорезистентностью

Страны / регионы должны знать СВОЙ характер устойчивости!

Streptococcus pneumoniae: доля (%) инвазивных изолятов, нечувствительных к пенициллинам и макролидам страны ЕС/ЕЭЗ, 2011

- < 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- нет данных или менее 10 изолятов
- не включены

- 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, 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

Географический
разброс

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

провед
робиол
ным о
микро
получе
резист
Росси

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 очень полезное путешествие

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/Oundis/TESSy

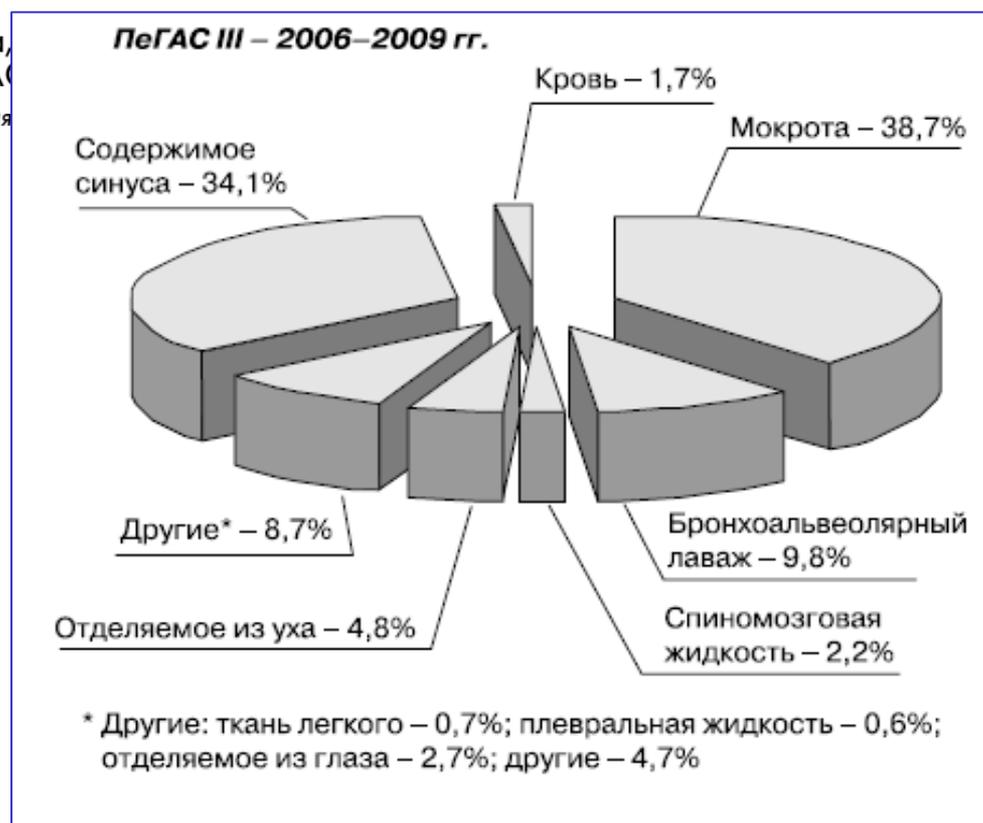


УДК [579.862.04+616.98:579.862]-036.22

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



Самая полезная презентация: 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)

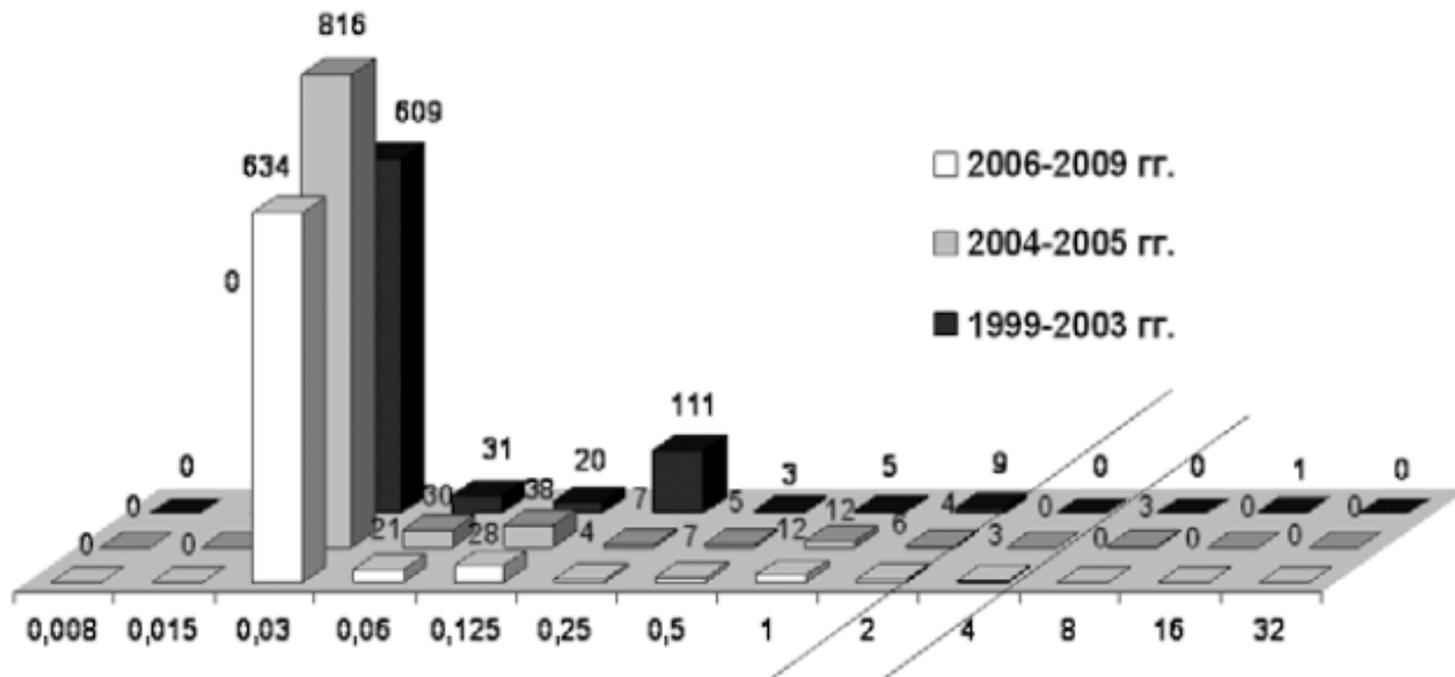


Рис. 3. Динамика распределения МПК амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, амоксициллина/сульбактама для штаммов *S. pneumoniae* в исследуемые периоды.

Но какие контрольные точки использовать?

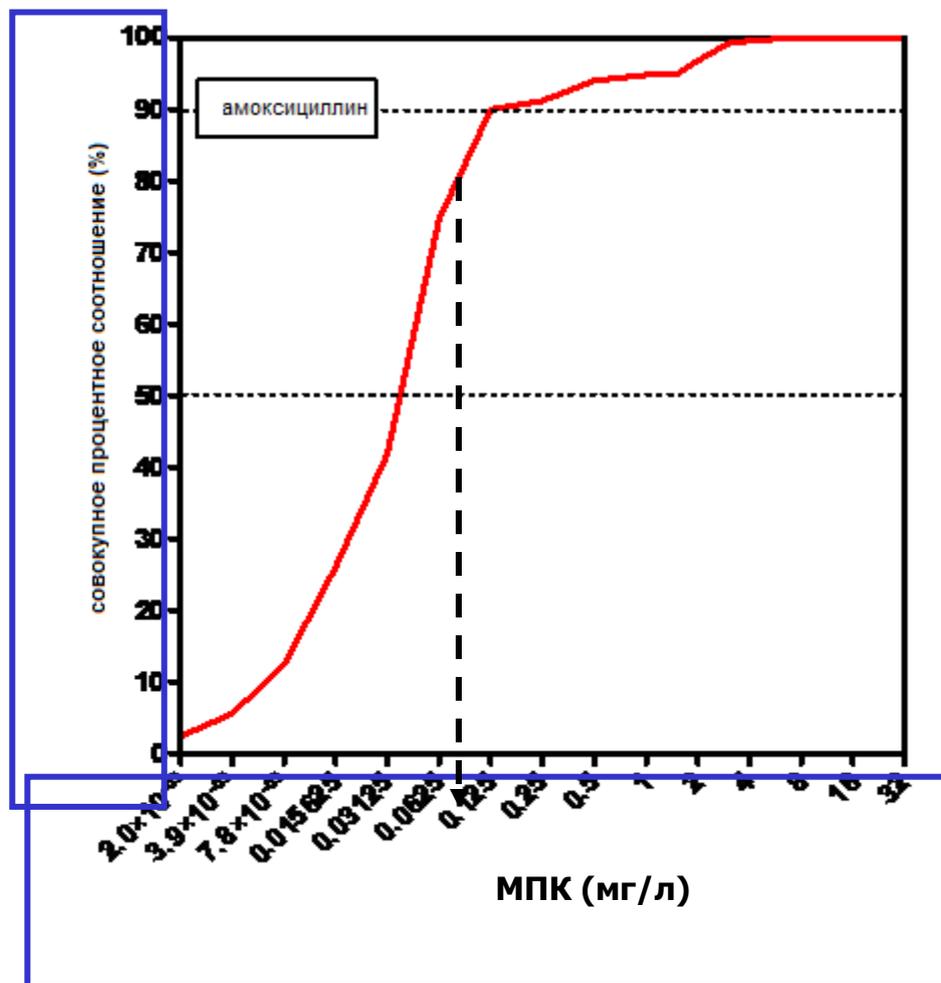
Честно говоря, меня всегда удивляло...



Хорошо

Плохо

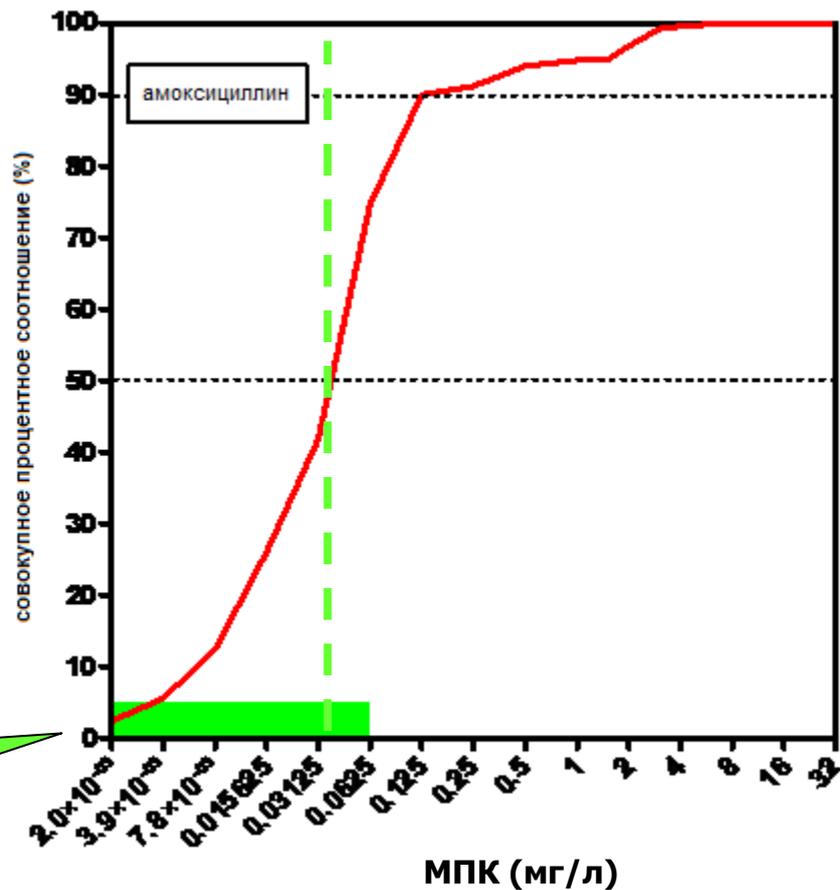
МПК представляют собой постоянные переменные...



МПК: минимальная подавляющая концентрация

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

МПК представляют собой постоянные переменные... на которые вы можете добавлять информацию...



**EUCAST
популяция
дикого типа**

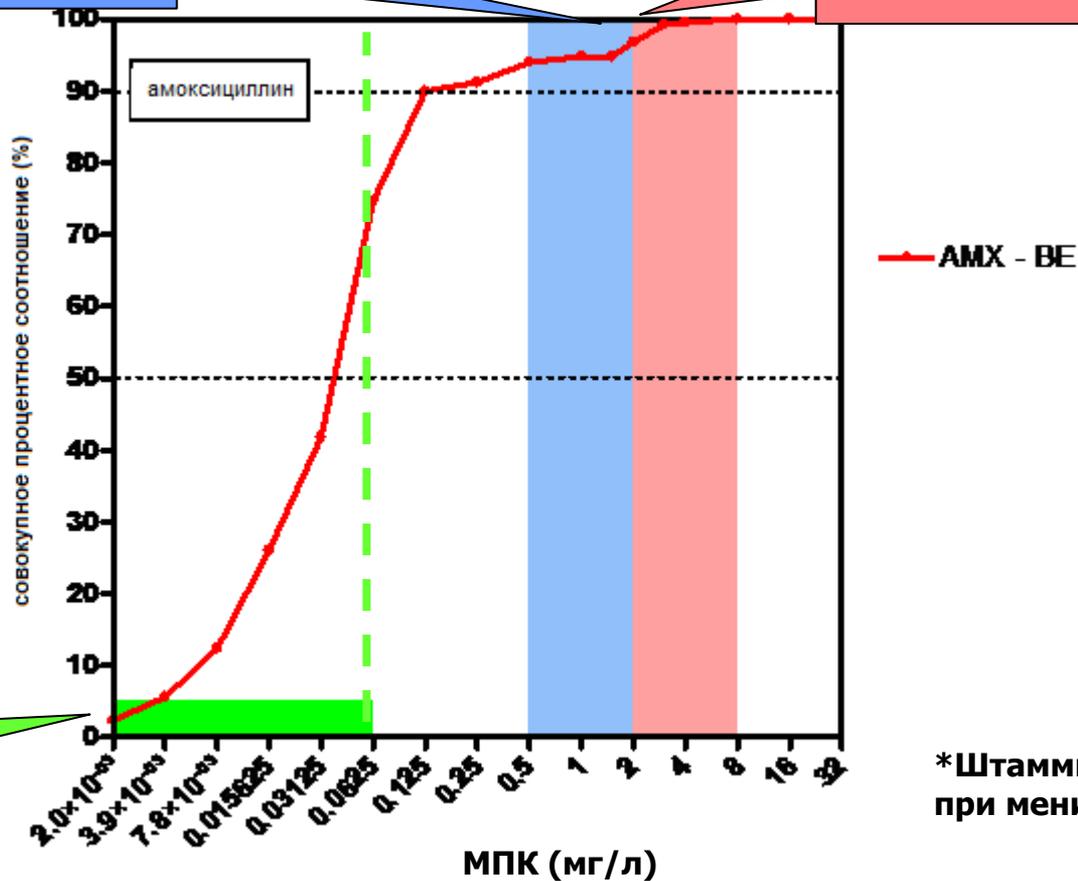
МПК: минимальная подавляющая концентрация

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

МПК представляют собой постоянные переменные... на которые вы можете добавлять информацию...

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

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



популяция дикого типа

*Штаммы, выделенные не при менингите

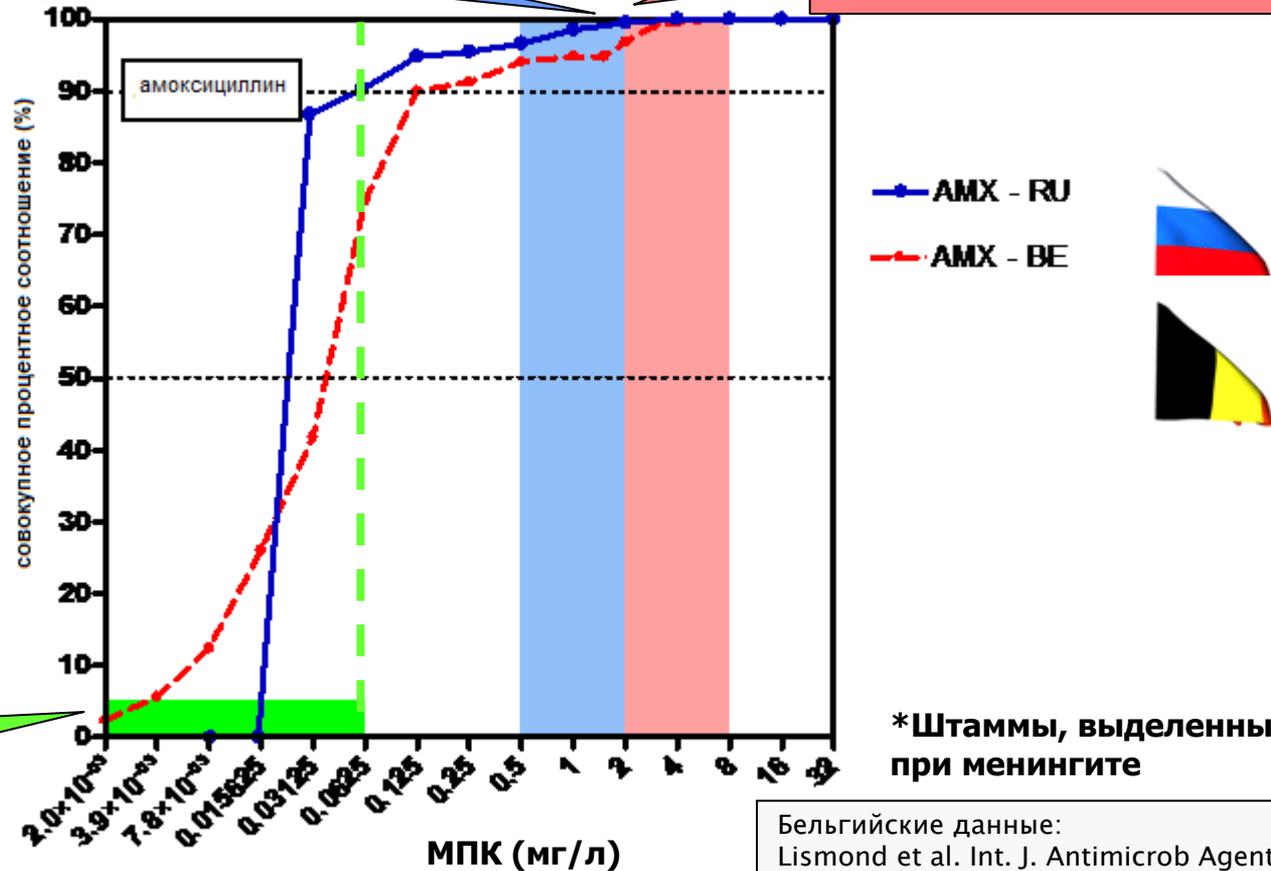
МПК: минимальная подавляющая концентрация
S: чувствительный
R: устойчивый
AMX: амоксициллин

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

МПК представляют собой постоянные переменные... на которые вы можете добавлять информацию для различных ситуаций

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

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



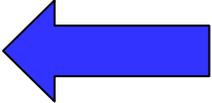
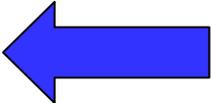
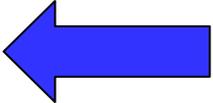
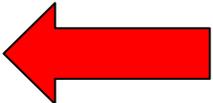
популяция дикого типа

*Штаммы, выделенные не при менингите

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.

МПК: минимальная подавляющая концентрация
S: чувствительный
R: устойчивый

Критерии EUCAST в сравнении с критериями CLSI – какие есть ограничения в отношении *S. pneumoniae*? (штаммы, выделенные не при менингите)

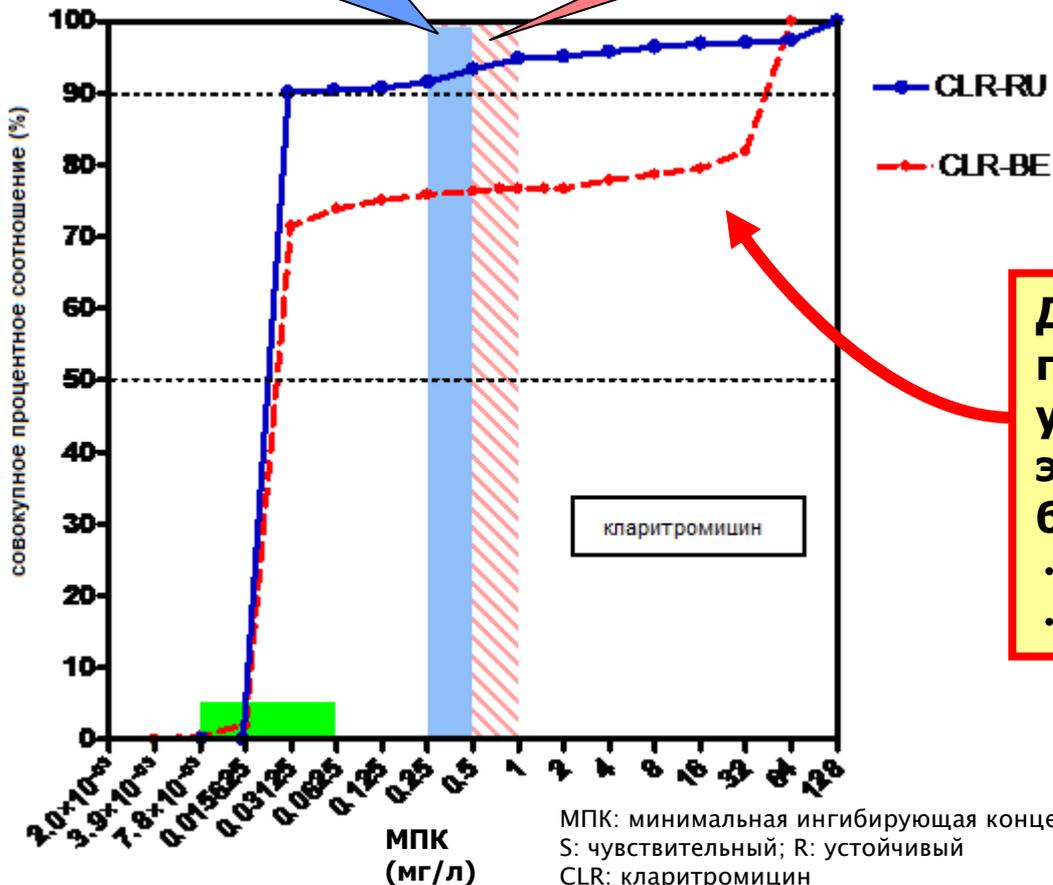
- По новым критериям CLSI (МПК ≥ 8 мг/л) очень мало изолятов будут определяться как резистентные... 
- Большинство экспертов считает, что внебольничная пневмония, вызываемая организмами с МПК пенициллина 4 мг/л или выше (до сих пор редко встречается), может привести к повышенному риску летальных исходов. 
- По этой причине Европа поддерживает контрольную точку R (резистентные штаммы) на уровне > 2 мг/л.² 
- **Для изолятов с МПК $> 0,125$ мг/л необходима 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 

А 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. Chemohher. 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

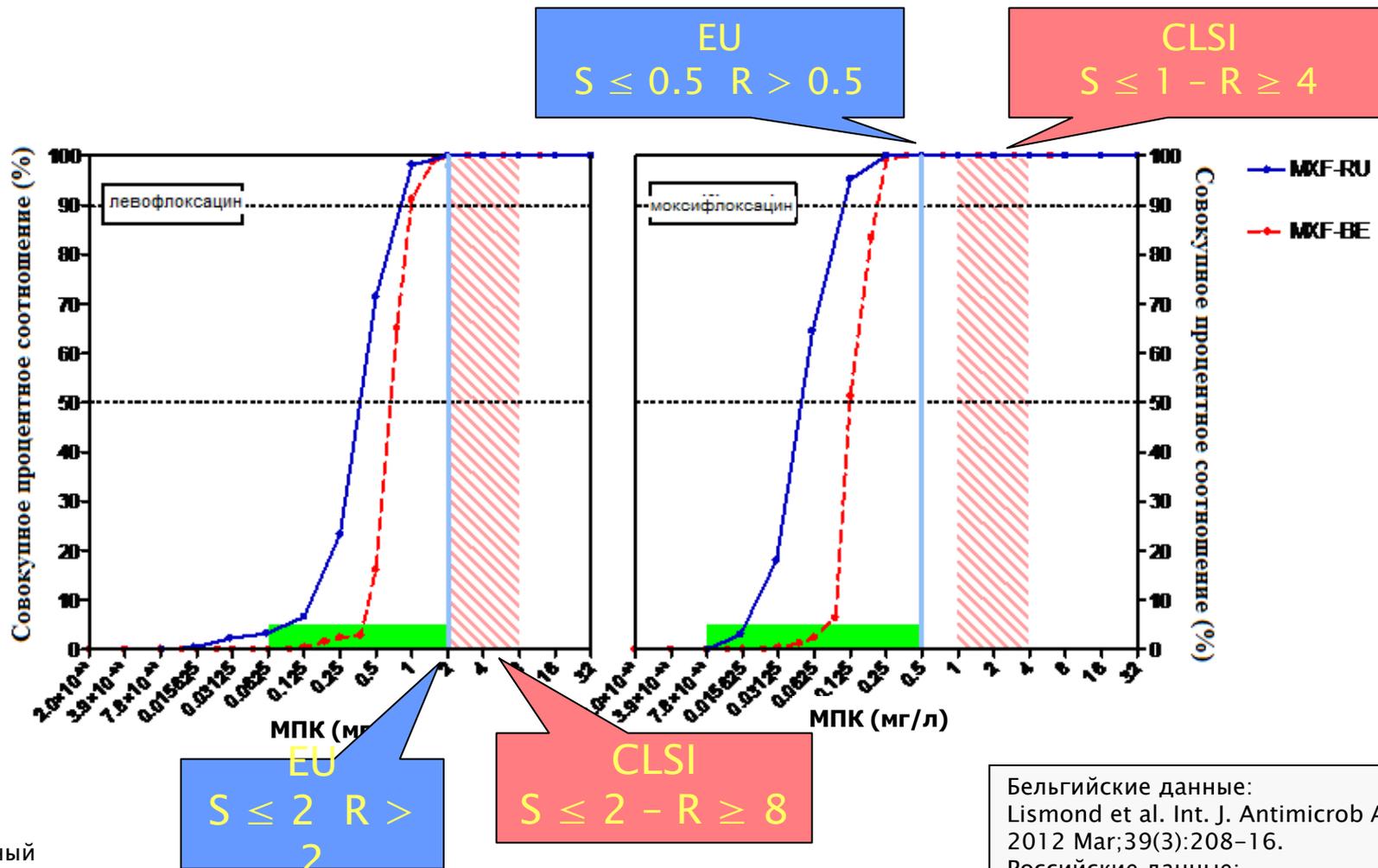
В общей сложности 35,82% (48 из 134 штаммов) *S. pneumoniae* были устойчивы к эритромицину в МПК $\geq 1,0$ мкг/мл. —

Из них, у 31,25% (15 из 48) отмечался фенотип MLS_B при 50% МИК (МИК₅₀) эритромицина и клиндацимина и МИК₉₀ > 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 насчёт 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. Chemother. 2010; 12:329–341.

S: чувствительный
R: устойчивый
MXF: моксифлоксацин
МПК: минимальная подавляющая концентрация

Сравнение руководств

GUIDE BELGE DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX EN PRATIQUE AMBULATOIRE

édition 2008

ВАРСОС

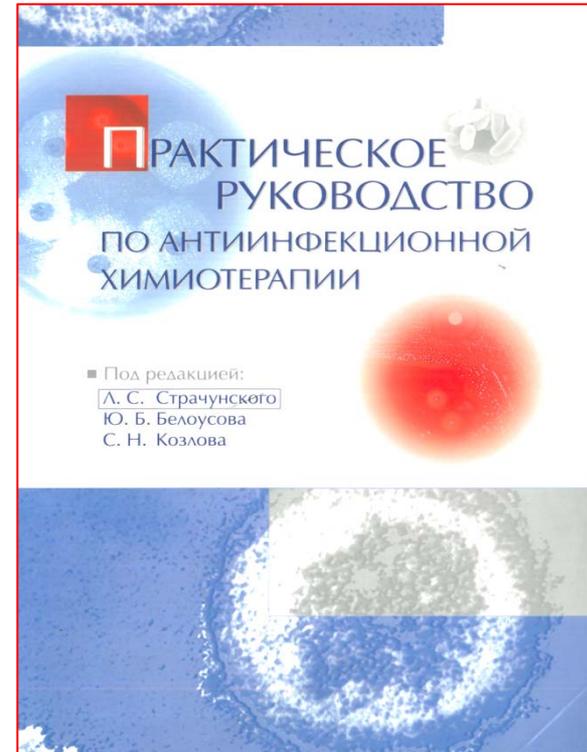
Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee



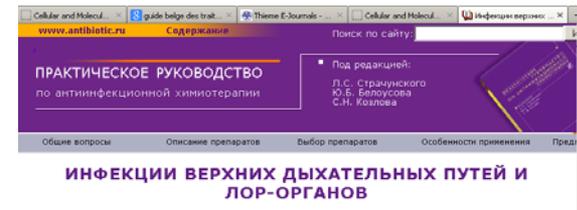
service public fédéral

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> Accessed on 30/9/13



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/Antiotics/15616531_FR?ie2Term=Guide%20belge%20des%20traitements%20anti-infectieux%20en%20pratique%20ambulatoire&ie2section=83

Accessed on 30/9/13

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*
 - *Chlamidophila pneumoniae*
 - *H. influenzae*
- сопутствующее заболевание или применение антибактериальных препаратов в течение предшествующих 3 месяцев
 - *S. pneumoniae*
 - *H. influenzae*
 - *S. aureus*
 - *Enterobacteriaceae*

Бельгийское руководство по лечению инфекций и амбулаторной практике (<http://www.health.belgium.be>)

Chuchalin AG et al. *Clin Microbiol Antimicrob Chemother.* 2010;12(3):186–225.

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 (кларитромицин, азитромицин)

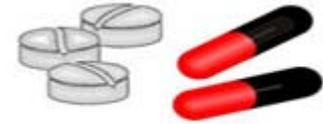
Россия

- 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)

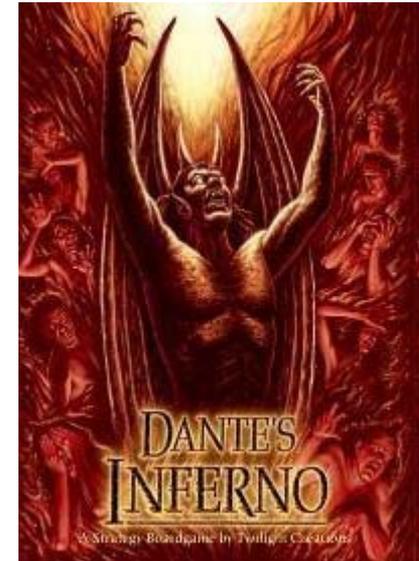
Но как насчет побочных эффектов...



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 (усиливаемая 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 • Колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i> • Взаимодействия с другими лекарственными препаратами (CYP450) • 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 • Колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i> • Взаимодействия с другими лекарственными препаратами (CYP450), 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 • Колит, вызванный <i>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 (CYP450) • Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, нарушения вкуса • Нарушения со стороны ЦНС: головная боль



* 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 • Колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i> • Угнетение гемопоэза • 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 • Колит, вызванный <i>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



Итак, заключения:

- Все противомикробные средства, используемые в лечении ИДП, 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



Основные 3 пункта в руководствах, на которые необходимо обратить внимание



Они регулярно обновляются и модернизируются?



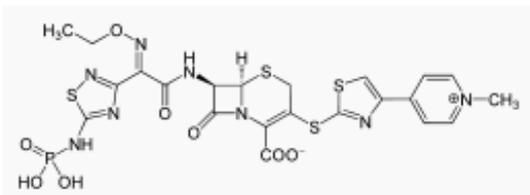
Не слишком ли они догматичны?

Они направлены на РЕАЛЬНОГО пациента?



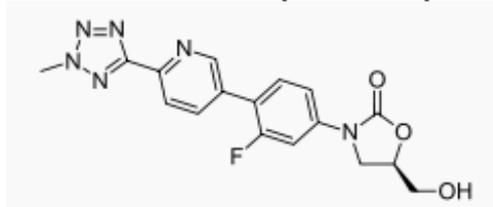
Модернизация: что Вы знаете об этом (и что Вы будете с этим делать) ?

Ceftaroline fosamil



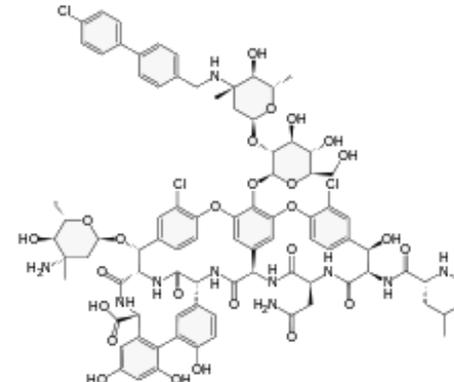
Уже доступен в России...

Tedizolid (toezolid)



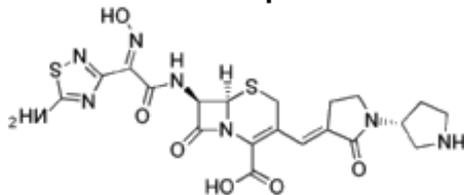
Оксазолидинон «нового поколения»

Oritavancin



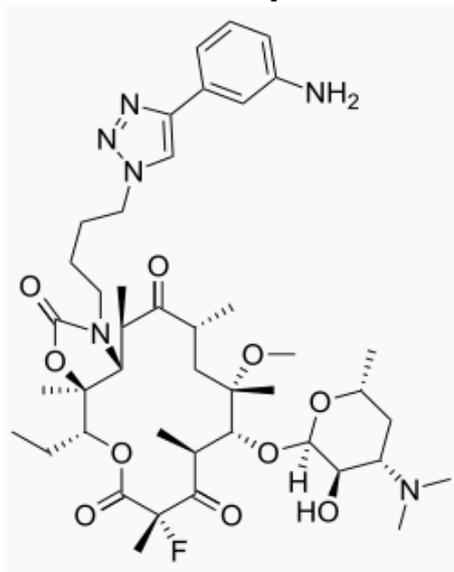
*Бактерицидный липогликопептид по
схеме «одной инъекции»*

Ceftobiprole



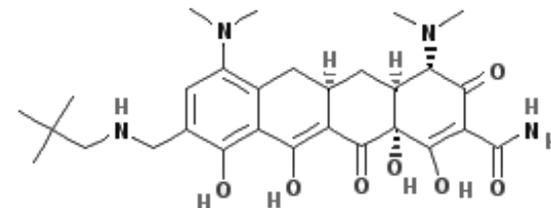
Первый анти-MRSA цефалоспорин ...

Solithromycin



Кетолид «нового поколения»

omadacycline



*«Тигецилино-подобный»
препарат для внебольничных
инфекций*

Выводы (и пицца для размышлений)

- Руководства представляют **интерес** и, вероятнее всего, **пользу**
- Их создание – **тяжелый труд**, а их исполнение – долгий путь (неудивительно)... который **не имеет конца** (тоже неудивительно)...
- Они ДОЛЖНЫ оставаться открытыми для адаптации к местным и особым ситуациям, с акцентом в первую очередь **на эпидемиологии**, а во вторую – на **реальных пациентах**...
- В конечном итоге это будет выбор врача, но этот выбор ДОЛЖЕН быть рациональным и основанным на **лучшей доказательной базе, применимой к пациенту**
- Нельзя игнорировать ответственность перед обществом (в данном случае, **нарастающий риск резистентности**)*
- Также важна экономическая ответственность, несмотря на то, что стоимость антибиотиков ГОРАЗДО ниже таковой многих других лекарственных препаратов*

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