

Рациональная фармакотерапия инфекций дыхательных путей

САЛАХОВА ОК





ОСТРЫЙ БРОНХИТ

Острый бронхит

- неосложненный острый бронхит
- персистирующий (хронический) кашель
 - бронхиальная астма
 - гастроэзофагеальный рефлюкс
 - постназальный дренаж
 - прием ингибиторов АПФ

Острый бронхит – этиология

- вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторный синтициальный вирус, человеческий метапневмовирус
- коронавирусы, аденовирусы, риновирусы
- *B.pertussis*, *B.parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* –
5 – 10%

Острый бронхит – диагностика

- Гнойная мокрота
 - острый бронхит – 48%
 - пневмония – 65%
- Рентгенография органов грудной клетки
- Лейкоцитоз
- СРБ

Острый бронхит – лечение

- антибактериальная терапия?
- противовирусная терапия

Острый бронхит – лечение

- амантадин и римантадин
 - в первые два дня заболевания
 - 3 – 5 дней
 - головокружение, рассеянность, бессонница, тошнота, снижение аппетита
 - резистентность через 5 – 7 дней приема

Острый бронхит – лечение

- озелтамивир и занамивир
 - в первые два дня заболевания
 - уменьшают продолжительность заболевания на 1 – 2 дня
 - головная боль, тошнота, диарея



ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ СРЕДСТВА

Блокаторы M2-каналов

- Римантадин и амантадин
- **Показания**
 - лечение гриппа, вызванного вирусом А
 - профилактика гриппа (если эпидемия вызвана вирусом А). Эффективность - 70–90%

Римантадин и амантадин

- **Нежелательные реакции**

- *ЖКТ:* боль в животе, нарушение аппетита, тошнота.
- *ЦНС:* при применении амантадина - у 14% пациентов, римантадина - у 3–6%: сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, раздражительность, парестезии, тремор, судороги

- **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к амантадину или римантадину.
- Кормление грудью.

Амантадин

- Табл. 0,1

- *Внутри*

Взрослые: 0,1 г каждые 12 ч, у пациентов старше 65 лет - не более 0,1 г /сут Дети старше 1 года: 5 мг/кг/сут (но не более 0,15 г) в 2 приема

- С лечебной целью следует применять не позднее чем через 18–24 ч после появления первых симптомов, длительность - 5 дней.
Для профилактики применяется в течение 2–4 нед.

Римантадин

- Табл. 0,05 г
- *Внутрь*
Взрослые: 0,1 г каждые 12 ч
Дети старше 1 года: 5 мг/кг/сут (но не более 0,15 г) в 2 приема
- Сроки назначения такие же, как у амантадина.
- *Отличия от амантадина:*
 - метаболизируется в печени;
 - реже вызывает НР со стороны ЦНС и ЖКТ;
 - менее вероятны лекарственные взаимодействия;
 - не применяется при болезни Паркинсона

Ингибиторы нейроаминидазы

- Озельтамивир (Тамифлю)
- Занамивир (Реленза)
- **Спектр активности**
 - Вирусы гриппа А и В. Частота резистентности клинических штаммов составляет 2%

Нежелательные реакции

■ *Занамивир*

- Бронхоспазм (у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивным бронхитом)
- ЦНС: головная боль, головокружение
- Другие: синусит

■ *Озельтамивир*

- ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея
- ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость
- Другие: заложенность носа, боль в горле, кашель

Озельтамивир и занамивир

- **Показания**


- Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В.
- Профилактика гриппа

- **Противопоказания**


- Гиперчувствительность к занамивиру или озельтамивиру.
- Тяжелая почечная недостаточность (озельтамивир).

Озельтамивир

- Капс. 0,075 г
- *Внутри*
 - Взрослые и дети старше 12 лет:
для лечения - 0,075–0,15 г каждые 12 ч в течение 5 дней;
 - для профилактики - 0,075 г/сут в течение 4 нед



Профилактика с помощью Тамифлю и Релензы

- Пациентам из группы риска в случае болезни родственника
 - Курс профилактики – 10 дней
- 

Тамифлю и Реленза

- Препараты наиболее эффективны в течение первых 48 часов
- даже после 48 часов прием препаратов снижает длительность госпитализации, тяжесть заболевания и смертность

Арбидол

- Рандомизированных исследований препарата не проводилось, есть только опыт клинического применения, который свидетельствует о его эффективности и хорошей переносимости
- Механизм противовирусного действия точно не установлен. Полагают, что препарат препятствует слиянию липидной оболочки вируса с клеточными мембранами. Обладает также интерферониндуцирующими и иммуномодулирующими свойствами, усиливает фагоцитарную функцию макрофагов.

Арбидол в MEDLINE

- Виферон чуть эффективнее арбидола 101 человек, ослепления не было
- 125 пациентов, без ослепления эффективность вакцинации против гриппа и (или) прием арбидола. у принимавших арбидол титры антител растут быстрее, но не описали клинически значимых эффектов
- в Китае, двойное слепое (MZWang et al. 2004).
232 человека
включенным в исследование людям с простудными симптомами арбидол не помогал

Таблица 2. TOP25 торговых марок в коммерческом секторе фармрынка России по стоимостным объемам продаж в 2006 г.

Рейтинг		Бренд	Доля в общем объеме продаж, %		Прирост продаж 2006 г./2005 г., %
2006 г.	2005 г.		2006 г.	2005 г.	
1	7	АРБИДОЛ	1,04	0,71	79
2	1	ВИАГРА	0,95	0,89	30
3	2	АКТОВЕГИН	0,88	0,88	22
4	9	ЭССЕНЦИАЛЕ	0,76	0,65	44
5	3	ВИТРУМ	0,76	0,76	22
6	11	ТЕРАФЛЮ	0,67	0,58	42
7	5	БОЯРЬШНИК	0,66	0,72	13
8	10	НО-ШПА	0,65	0,62	28
9	15	КСЕНИКАЛ	0,65	0,47	68
10	8	МЕЗИМ ФОРТЕ	0,64	0,67	17
11	4	ЭНАП	0,61	0,73	3
12	6	ПЕНТАЛГИН	0,57	0,72	-2
13	16	КАВИНТОН	0,52	0,47	35
14	19	ПРЕДУКТАЛ	0,51	0,45	40
15	13	ЛИНЕКС	0,50	0,51	20
16	18	КОЛДРЕКС	0,47	0,46	26
17	12	ТЕРПИНКОД	0,47	0,54	5
18	68	МЕКСИДОЛ	0,45	0,25	119
19	65	АНАФЕРОН	0,45	0,26	109
20	29	СУМАМЕД	0,45	0,35	55
21	17	МУЛЬТИ-ТАБС	0,44	0,47	15
22	14	ДЕТРАЛЕКС	0,43	0,48	12
23	23	ВОБЭНЗИМ	0,43	0,41	29
24	20	ВИФЕРОН	0,42	0,44	18
25	25	ЦЕРЕБРОЛИЗИН	0,42	0,39	31

Источник: ЦМИ "Фармэксперт" по материалам "Мониторинга розничных продаж ЛС в России"

Арбидол

- **Спектр активности**
 - Вирусы гриппа А и В
- **Нежелательные реакции**
 - *Аллергические реакции: сыпь, крапивница и др.*
- **Показания**
 - Лечение и профилактика гриппа, вызванного вирусами А и В.
- **Противопоказания**
 - Аллергическая реакция на арбидол.
 - Возраст до 2 лет.

Арбидол

- Табл. 0,1 г
- Капс. 0,05 г и 0,1 г
- *Внутрь*
Взрослые и дети старше 12 лет:
для лечения - 0,2 г каждые 6 ч в течение 3–5 дней;
для профилактики - 0,2 г/сут в течение 2 нед
- Дети 6–12 лет:
для лечения - 0,1 г каждые 6 ч в течение 3–5 дней;
для профилактики - 0,1 г/сут в течение 2 нед.
- Дети 2–6 лет:
для лечения - 0,05 г каждые 6 ч в течение 3–5 дней

Индукторы интерферона

- Виферон, Амиксин, Интерферон, Циклоферон, Реаферон
- индукторы интерферона не могут заменить противовирусную терапию

ВОЗ:

- In patients with confirmed or strongly suspected influenza virus infection, immunoglobulins or interferons or other unapproved therapies should not be administered unless in the context of prospective clinical and virological data collection
- Вольный перевод: пациентам с подтвержденным или высоко вероятным гриппом не должно назначаться лечение иммуноглобулинами, интерферонами и другими недоказанными (не одобренными) препаратами, за исключением ситуаций, когда это лечение назначается в целях клинических испытаний.



ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ



Пневмонии –

группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации

Пневмонии – классификация

- МКБ-10 – по этиологическому принципу
 - отсутствие у 20-30% пациентов продуктивного кашля
 - невозможность выделения внутриклеточных возбудителей при использовании стандартных диагностических подходов
 - идентификация возбудителя лишь спустя 48-72 ч с момента получения материала
 - трудности в разграничении «микроба-свидетеля» и «микроба-возбудителя»
 - прием антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью

Пневмонии – классификация

1. **Внебольничная** (приобретенная вне лечебного учреждения) пневмония (синонимы: домашняя, амбулаторная).
2. **Нозокомиальная** (приобретенная в лечебном учреждении) пневмония (синонимы: госпитальная, внутрибольничная)
3. **Аспирационная пневмония**
4. **Пневмония у лиц с тяжелыми нарушениями иммунитета** (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия)

Внебольничная пневмония

- острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, то есть вне стационара, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения ≥ 14 суток, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы

Противоинфекционная защита нижних отделов дыхательных путей

- механические факторы
 - аэродинамическая фильтрация
 - разветвление бронхов
 - надгортанник
 - кашель и чихание
 - колебательные движения ресничек мерцательного эпителия
- механизмы неспецифического и специфического иммунитета

Патогенез


- аспирация секрета ротоглотки
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы
- гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции
- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки

Этиология ВП

- *S. pneumoniae* (30-50% случаев заболевания)
- атипичные микроорганизмы (8 до 30%)
 - *Chlamydomphila pneumoniae*
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Legionella pneumophila*
- редкие (3-5%) возбудители ВП:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - еще реже – другие энтеробактерии
- *Pseudomonas aeruginosa* – в очень редких случаях



Этиология ВП

- смешанная инфекция
 - респираторные вирусы
 - редкие возбудители
- 

Этиология ВП

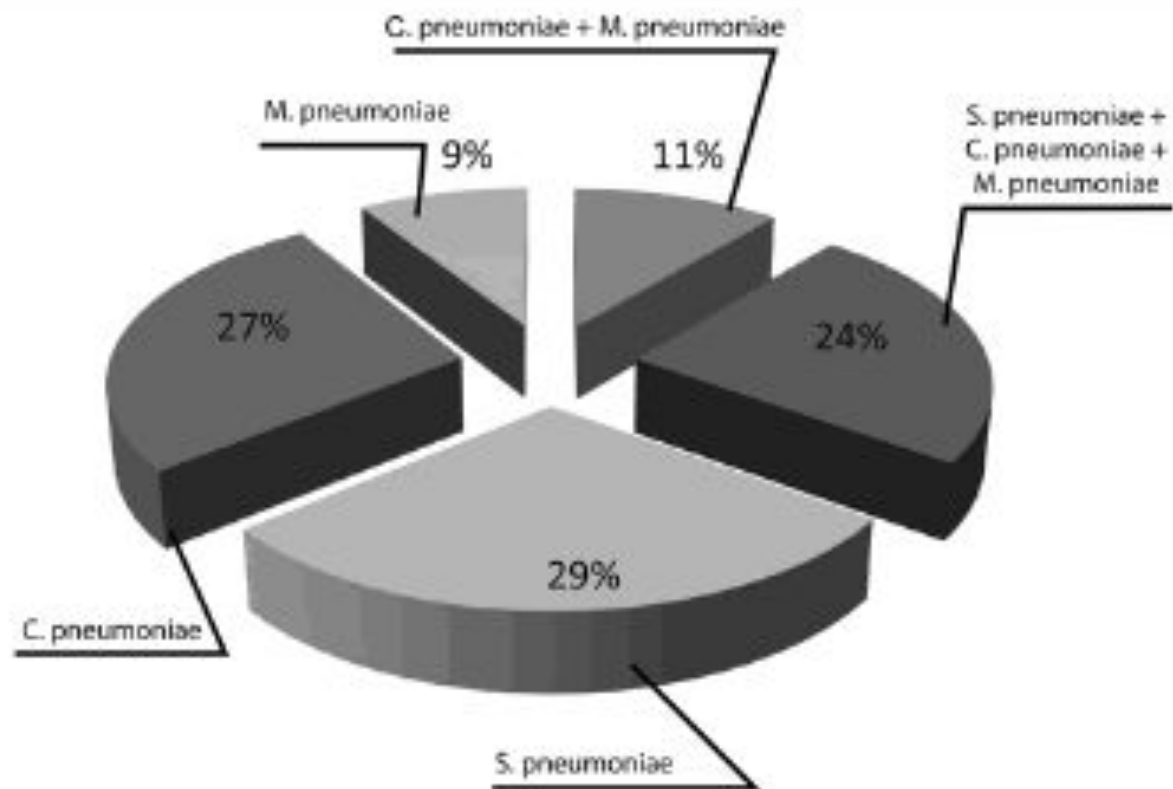


Рис. 1. Этиологическая структура ВП у пациентов молодого возраста

Особенности ВП

- клиника и рентгенологические данные – этиология?
- начало с острой лихорадки, боль в грудной клетке и т.д., могут отсутствовать
- поздняя диагностика и задержка с началом антибактериальной терапии (более 4 ч)

Микробиологическая диагностика

- Мокроту необходимо собирать утром, до приема пищи
- Перед сбором мокроты необходимо почистить зубы, внутреннюю поверхность щек, тщательно прополоскать рот водой
- Пациентов необходимо проинструктировать о необходимости глубокого откашливания для получения содержимого нижних отделов дыхательных путей, а не рото- или носоглотки
- Сбор мокроты необходимо производить в стерильные контейнеры, которые должны быть доставлены в микробиологическую лабораторию не позднее, чем через 2 ч после забора

Микробиологическая диагностика

- При тяжелой ВП
 - посевы венозной крови – производится взятие 2 образцов крови из 2 разных вен

Критерии диагноза

- рентгенологически подтвержденная очаговая инфильтрация легочной ткани + 2 клинических признака из числа следующих
 - острая лихорадка в начале заболевания (температура тела $>38,0^{\circ}\text{C}$)
 - кашель с мокротой
 - физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука)
 - лейкоцитоз $>10 \times 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерный сдвиг ($>10\%$)

β-лактамы антибиотики

- + мощное бактерицидное действие в отношении ключевых возбудителей ВП (в первую очередь *S. pneumoniae*)
- + низкая токсичность
- + многолетний опыт эффективного и безопасного применения
- отсутствие активности в отношении «атипичных» микроорганизмов (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*)

Амоксициллин

- высокая активностью в отношении *S. pneumoniae*
- действует на штаммы *H. influenzae*, не продуцирующие β -лактамазы
- высокая биодоступность при приеме внутрь, не зависящая от приема пищи
- редко вызывает нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта

Амоксициллин / клавуланат


- АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ
 - β -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*
 - ряда энтеробактерий (*K. pneumoniae* и др.)
 - метициллиночувствительных штаммов *S. aureus*

Цефалоспорины II - IV

- ключевые препараты для лечения госпитализированных пациентов
- цефтриаксон – 1 раз в сутки



Бензилпенициллин

- подтвержденная пневмококковая этиология ВП
- 

Карбапенемы – эртапенем

- сходен с имипенемом и меропенемом
- не обладает клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp*
- возможность однократного применения в сутки

Макролиды

- действие на *S. pneumoniae*
- высокая активность в отношении «атипичных» микроорганизмов
- азитромицин и кларитромицин – клинически значимая активность в отношении *H. influenzae*

Макролиды

- хорошо проникают в бронхиальный секрет и легочную ткань
- характеризуются благоприятным профилем безопасности
- отсутствует перекрестная аллергия с β -лактамами антибиотиками
- доступны как в парентеральной, так и пероральной лекарственных формах

Азитромицин в/в

- 0,5 г x 1
- последующий переход на прием внутрь

Фторхинолоны

- III-IV поколения (левофлоксацин, моксифлоксацин и др.)
- действуют на всех наиболее вероятных возбудителей ВП
- благоприятные фармакокинетические параметры
- наличие пероральной и парентеральной ЛФ

Тетрациклины

- ДОКСИЦИКЛИН
 - переносимость
 - удобство применения
 - низкая стоимость и доступность

 - высокая частота выделения тетрациклинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* в России

Показания к госпитализации

1. Данные физикального обследования

- частота дыхания ≤ 30 /мин
- диастолическое артериальное давление ≤ 60 мм рт. ст
- систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст
- частота сердечных сокращений ≥ 125 /мин
- температура тела $< 35,0^{\circ}\text{C}$ или $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$
- нарушение сознания


Показания к госпитализации

2. Лабораторные и рентгенологические данные:

- количество лейкоцитов периферической крови $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ или $>25,0 \times 10^9/\text{л}$;
- $\text{SaO}_2 <92\%$
- креатинин сыворотки крови $>176,7$ мкмоль/л или азот мочевины $>7,0$ ммоль/л
- пневмоническая инфильтрация, локализующаяся более чем в одной доле
- наличие полости (полостей) распада
- плевральный
- гематокрит $<30\%$ или гемоглобин <100 г/л
- внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.)
- сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом ($\text{pH} <7,35$), коагулопатией

Показания к госпитализации

3. Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях
 - Возраст старше 60 лет
 - Наличие сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания)
 - Неэффективность стартовой антибактериальной терапии
 - Желание пациента и/или членов его семьи



Пациенты до 60 лет

- пероральные препараты
- aminopenicillins
- macrolides

Лица пожилого возраста

- возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов
- амоксициллин/клавуланат
- респираторные фторхинолоны

Парентеральное введение амбулаторно

- предполагаемый низкий комплаенс при приеме пероральных препаратов
- отказ
- невозможность своевременной госпитализации
- нет доказанных преимуществ перед пероральными
- цефтриаксон в/м

Критерии эффективности АБТ

- первоначальная оценка – через 48-72 ч
- основные критерии
 - снижение температуры
 - уменьшение симптомов интоксикации, одышки и других проявлений дыхательной недостаточности

Продолжительность АБТ

- АБТ может быть завершена при стойкой нормализации температуры тела на протяжении 3-4 дней
- микоплазменная или хламидийная ВП – 14 дней

Критерии адекватности АБТ

- температура $<37,5^{\circ}\text{C}$
- отсутствие интоксикации
- отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту)
- отсутствие гнойной мокроты
- количество лейкоцитов в крови $<10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<80\%$, юных форм $<6\%$
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме

Госпитализированные пациенты – диагностический минимум

- рентгенография грудной клетки в двух проекциях
- микробиологическая диагностика
 - исследование гемокультуры (оптимально проводить забор двух проб венозной крови из разных вен)
- исследование газов артериальной крови

Ступенчатая терапия

- Через 3-4 дня лечения при нормализации температуры, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания
 - уменьшение длительности парентеральной антибактериальной терапии
 - значительное уменьшение стоимости лечения
 - сокращение срока пребывания пациента в стационаре

Нетяжелая ВП в стационаре

- парентеральное применение бензилпенициллина, ампициллина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат) или цефалоспоринов II-III поколения
- β -лактам + макролид
- респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)

Тяжелая ВП в стационаре

- внутривенные цефалоспорины III поколения или ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат)

+

- макролиды для внутривенного введения (эритромицин, кларитромицин, спирамицин, азитромицин).

Тяжелая ВП в стационаре

- респираторные фторхинолоны
(левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в

+

- цефалоспорины III поколения (цефотаксим,
цефтриаксон)



Вопросы для самостоятельного повторения

- Отхаркивающая терапия
 - Муколитическая терапия
 - Противокашлевая терапия
 - Жаропонижающая терапия
 - Дезинтоксикационная терапия
- 