

Модуль: Фармакология-2

Модуль: Дыхательная система

Принципы антимикробной терапии и выбор препарата при пневмонии. Особенности действия и использования у детей.

Составитель лекции: д.м.н. А.Е. Изатова

Определение

- **ПНЕВМОНИЯ** – острое инфекционное заболевание преимущественно бактериальной этиологии, характеризующееся поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией, инфильтрацией клетками воспаления и пропитыванием паренхимы экссудатом, наличием ранее отсутствовавших клинико-рентгенологических признаков локального воспаления, не связанных с другими причинами.

Этиология

- Причина возникновения пневмонии – поражение патогенным возбудителем респираторных отделов легких. Спектр возбудителей зависит от типа пневмонии.

Классификация

- Внебольничная пневмония (первичная, приобретенная вне лечебного учреждения)
- Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония, приобретенная в лечебном учреждении
- Пневмония у лиц тяжелыми дефектами иммунитета (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия)
- Аспирационная пневмония

- Очаговая пневмония
(бронхопневмония)
- Крупозная пневмония (долевая,
чаще пневмококковая)
- Атипичная интерстициальная
пневмония

- При внебольничных пневмониях - наиболее частым возбудителем выступают: Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, вирус гриппа.
- При внутрибольничных пневмониях – среди грамположительной микрофлоры являются: Staphylococcus aureus и Streptococcus pneumoniae, среди грамотрицательной микрофлоры - Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumoniae, Candida, а также анаэробы, вирусы.

- Пневмония у лиц с иммунодефицитом - может быть вызвана: цитомегаловирусом, патогенными грибами, атипичными микобактериями.
- Аспирационная пневмония – вызвана облигатными анаэробами или их ассоциациями с аэробной грамотрицательной микрофлорой, обитающей в ротовой полости и глотке

Принципы рациональной антибактериальной терапии пневмоний

- Лечение следует начинать не дожидаясь результатов микробиологического исследования, т.е. эмпирически
- При выборе АБ препаратов следует учитывать: тип возбудителя, степень тяжести заболевания, потенциальную токсичность препаратов и возможные противопоказания, аллергический статус

- Необходимо учитывать резистентность микробной флоры к АБТ
- Использование ступенчатой терапии: от в/в к пероральному
- При неосложненных пневмониях предпочтительно лечение АБ не менее 5 дней (при условии быстрой нормализации t тела и положительной динамики основных клинических показателей)

Препараты выбора для лечения внебольничной пневмонии легкого течения

- Бензилпенициллин (не менее 1 млн. ЕД в/м 6 раз в день)
- Аминопенициллины (Амоксициллин по 500 мг перорально 3 раза в день)
- Макролиды (азитромицин по 500 мг перорально 1 раз в день)
- При сопутствующей ХОБЛ – левофлоксацин (по 500 мг 1 раз в сутки 7 дней)
- Цефалоспорины 2 и 3 поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон)

Внебольничные пневмонии тяжелого течения

- Препараты выбора - Аминопенициллины в сочетании с ингибиторами β - лактамаз (амоксициллин **плюс** клавулановая кислота из расчета не менее 1500 мг/сут)
- Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин)
- Цефалоспорины **2 и 3** поколения (цефуроксим по 500 мг 2 раза в день перорально)
- Фторхинолоны (левофлоксацин 500 мг 1раз в день)

Госпитальные пневмонии

При нозокомиальных пневмониях без факторов риска, в/в в макс. дозах:

- Цефотаксим, цефтриаксон, цефепим
- Альтернативные препараты – респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
- Цефалоспорины 3 поколения (цетазидим, цефоперазон, цефоперазон **плюс** сульбактам)
- Аминогликозиды 2 и 3 поколения в сочетании (гентамицин, нетилмецин, амикацин)

При нозокомиальных пневмониях с факторами риска, в/в в макс. дозах:

- Аминогликозид 2 и 3 поколения в сочетании с одним из препаратов:
- Карбопенемы, цефтазидим, цефоперазон **плюс** сульбактам, пиперациллин **плюс** тазобактам
- Альтернативные препараты: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), ванкомицин

Аспирационные пневмонии

- Аминогликозиды
- Фторхинолоны
- Цефалоспорины
- Карбопенемы
- И комбинации: цефтриаксон и метронидазол или линкозамиды (линкомицин, клиндамицин)
- Альтернативные препараты: карбопенемы (имипенем, меропенем), комбинации фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) с линкозамидами 2 и 3 поколения (линкомицин, клиндамицин)

Пневмонии у лиц с иммунодефицитом

- Имипенем, меропенем
- Комбинации цефтазидима с аминогликозидами 2 и 3 поколения (нетилмицин, амикацин)
- Пиперациллина плюс тазобактам с аминогликозидами 2 и 3 поколения
- Альтернативная терапия: фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлоксацин, в том числе и респираторные (левофлоксацин, моксифлоксацин) ванкомицин и противогрибковые препараты (амфотерацин В, флуконазол)

Основной механизм и характер противомикробного действия антибиотиков

- Бензилпенициллина натриевая соль –
- Антибиотик, имеющий в своей структуре β -лактамный и тиазолидиновый циклы, по природе циклический дипептид (L-цистеин и D-валин)
- влияет на грамположительные бактерии (пневмококки, стафилококки, стрептококки, энтерококки, возбудителя дифтерии, палочки сибирской язвы и др.)
- Угнетает синтез клеточной стенки
- Действие - бактерицидное

Бензилпенициллина натриевая соль

- **Введение** – в виде растворов в/м, подкожно, в/в, в полости (плевральную, брюшную)
- **Побочное действие** – повышение температуры тела, крапивница, сыпь на коже, боли в суставах, эозинофилия, анафилактический шок, суперинфекция
- **Противопоказания** – повышенная чувствительность к пенициллину, бронхиальная астма, крапивница, сенная лихорадка
- **Форма выпуска** – порошок для инъекционных растворов во флаконах по 250000, 500000, 1000000, 5000000 и 10000000 ЕД

Цефалоспорины

- Выделены из гриба-*Cephalosporinum acremonium*
- Препараты: 2-го поколения – цефуроксим,
- 3-го поколения: цефтриаксон, цефотаксим
- Антибиотик, имеющий в своей структуре β -лактамное и дигидротиазиновое кольцо
- Широкого спектра действия - бактерицидное, связано с их угнетающим влиянием на активность фермента транспептидазы участвующей в биосинтезе клеточной стенки бактерий
- Через ГЭБ не проникают

Цефалоспорины 2 поколения

- Цефуроксим: обладает широким спектром действия – влияет на аэробные грамположительные (стафилококки, стрептококки) и грамотрицательные (кишечная палочка, сальмонеллы, клебсиеллы, гонококки, шигеллы)
- Устойчив к действию β -лактамаз
- Применение: при инфекциях органов дыхания, ЛОР-органов (синусит, острый средний отит)
- Введение: в/м, в/в взрослым по 0,5-1,5 г 3 раза в/сут, детям из расчета 30-100 мг/кг в сутки

Побочные эффекты

- Диспептические расстройства, нарушение функций печени, почек, угнетение кроветворения, нарушение свертываемости крови, сонливость, дисбактериоз, кандидоз, при в/в введении флебиты

Противопоказания

- При кровотечениях
- Заболевания ЖКТ
- Беременность
- Лактация
- Форма выпуска:
 - Порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,25; 0,75 и 1,5 г.

Цефалоспорины 3 поколения

- Более широкий спектр действия в отношении грамотрицательных бактерий
- Проникает через ГЭБ
- Частично связываются с белками плазмы
- Выделяются почками, с желчью в кишечник
- Иногда комбинируют с ингибитором β -лактамаз - сульбактамом

Цефотаксим

- Обладает широким спектром действия
- Оказывает бактерицидное влияние на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, резистентные к другим цефалоспорином, пенициллинам, аминогликозидам

Применение

- При инфекциях дыхательных путей, мочевыводящих путей, органов брюшной полости и малого таза, ЛОР-органов, сепсисе, менингите
- Введение: внутримышечно, внутривенно (при приеме внутрь не всасывается – разрушается желудочным соком)
- Побочные эффекты: аллергические реакции, расстройство пищеварения, кандидоз, дисбактериоз, аритмии (при быстром введении)

- **Противопоказания:** наличие в анамнезе кровотечений, энтероколита, беременность, возраст до 2,5 лет
- **Форма выпуска:** порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,25; 0,5; 1 и 2 г.

Аминопенициллины

- Полусинтетический антибиотик группы пенициллина широкого спектра действия
- Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов
- Разрушается β -лактамазами
- Устойчив в кислой среде
- Эффективен при приеме внутрь

Применение

- При инфекциях дыхательных путей
- Желче и мочевыводящих путей
- ЛОР – органов
- Тонзиллите
- Сепсис
- Противопоказания:
- Аллергический диатез
- Бронхиальная астма
- Сенная лихорадка
- Лимфолейкоз

□ **Формы выпуска:**

- Таблетка по 0,125; 0,25; 0,5; 0,75 и 1 г.
- Капсулы по 0,25 и 0,5 г; 0,75 и 1 г
- 2,5% и 5% суспензия во флаконах по 60 мл
- Порошок и гранулы для 2,5%; 5% и 8% суспензия (сиропа)

Препараты резерва

- Респираторные фторхинолоны:
левофлоксацин или
моксифлоксацин (в/в)
- Азитромицин (в/в)

Фторхинолоны

- Обладают широким спектром антибактериального действия
- Влияют на грамотрицательные, а также на некоторые грамположительные (стафилококки, стрептококки, пневмококки) бактерии
- Оказывают бактерицидное действие
- Проникают через ГЭБ, плацентарный барьер
- 75-90% выводятся с мочой

□ Применение

□ При тяжелых инфекциях дыхательных путей

□ Назначают внутрь (за 30-60 мин до еды), в/в (капельно) по 0,25-0,5 г 1-2- раза в день в течении 7-10 дней

□ **Побочный эффект:** кожный зуд, сыпь, анорексия, чувство беспокойства, диплопия, расстройство цветового восприятия, нарушение функций печени и почек, лейкопения, тромбоцитопения

Противопоказания

- Повышенная чувствительность
- Эпилепсия
- Беременность
- Детям и подросткам до 15 лет (период формирования скелета)
- При нарушении функции почек

- **Формы выпуска:** таблетки по 0,25 и 0,5 г; 0,5% раствор для инъекций во флаконах по 100 мл

Проблемы антибиотикотерапии

- Основным критерием отмены антибиотиков служит регресс клинических симптомов
- Клиническая неэффективность, например сохранение лихорадки
- Развитие серьезных побочных эффектов
- Высокая потенциальная токсичность антибиотиков (аминогликозиды), ограничивающая длительность их применения

«Особенности фармакотерапии патологии дыхательной системы у беременных, детей и стариков»



1. Наиболее частые возбудители внебольничной пневмонии

У пожилых:



1. *Streptococcus pneumoniae*

У беременных:



2. *Haemophilus influenzae*

3. Атипичные микроорганизмы
(микоплазмы и хламидии)



У детей:

вирусы (респираторный вирус)

вирусы гриппа А или В,

вирус парагриппа,



Особенности:



- Пневмония у лиц старше 60 лет обычно развивается в условиях анатомически измененной легочной паренхимы, нарушений вентиляции и перфузии.
- Беременные и дети до двух лет входят в группу риска.



Ступенчатая антибактериальная терапия у пожилых людей:

- 1. Лечение начинается с парентерального (обычно внутривенного) применения антибиотика в течение 2–3 дней.
- 2. Терапия продолжается с использованием перорального антибиотика.
- При неосложненной пневмонии длительность антибактериальной терапии составляет 7–10 дней, а общая продолжительность лечения – 2–3 недели.



Препараты

- цефтриаксон
- Амоксициллин/клавулановая кислота и фторхинолоны
- цефуроксим или амоксициллин/клавуланат внутривенно
- цефалоспорины III поколения внутривенно + макролид внутривенно
- фторхинолоны внутривенно

Принципы рациональной антибиотикотерапии пневмонии во время беременности (Медведь В. И., 2010)

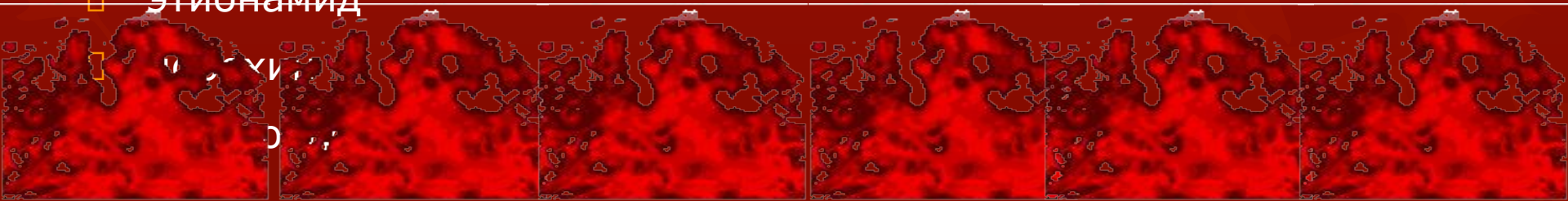


1. Антибиотик назначается эмпирически до идентификации возбудителя.
2. Характер и объем терапии определяется условиями инфицирования, наличием сопутствующей экстрагенитальной патологии и тяжестью клинической картины.
3. Антибиотики выбирают с учетом их возможного влияния на эмбрион, плод и новорожденного.
4. Высокая биодоступность.
5. Применяют высокие дозы антибиотиков.
6. При тяжелом течении с самого начала назначают комбинацию антибиотиков.
7. Через 48 часов от начала лечения оценивают его эффективность



Категорически запрещено применение

- Фторхинолоны
- ацетилсалициловой кислоты
- анальгина
- индометацина
- ибупрофена
- напроксена
- Все тетрациклины
- котримоксазол
- линкомицин
- леворин
- рифампицин
- мефенамовой кислоты
- этионамид



Наиболее целесообразным является применение у беременных:



- защищенных аминопенициллинов,
- макролидов (азитромицин),
- цефалоспоринов II–III поколения,
- комбинации цефалоспоринов с ингибиторами бета-лактамаз.

Особенности применения у детей

- У новорожденных преобладают внутриутробные и нозокомиальные (в т.ч. связь с ИВЛ) инфицирования
- Внебольничные пневмонии наблюдаются у доношенных детей в основном на 3-6 неделе жизни, у недоношенных – на 1.5-3 неделе жизни
- Лечение пневмоний у новорожденных детей проводится всегда в стационаре, АБТ только внутривенно
- Ведущее место среди причин П. у детей в 1-е 6 месяцев жизни занимает внутрибольничная суперинфекция (38%)

- 2-я причина – синдром привычной аспирации пищи (25%)
- Этиологической особенностью П. высокая частота заболеваний, вызванных хламидиями (16%), влעדствии инфицирования в перинатальном периоде

Пневмонии у детей в возрасте от 1 до 6 месяцев жизни

- Типичная (очаговая) пневмония:
- Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам,. Альтернативной АБ терапией: цефалоспорины 2-го и 3го поколения
- Атипичная пневмония: препараты выбора современные макролиды (кларитромицин, азитромицин)

- Тяжелые формы пневмонии у детей всех возрастов является показанием к госпитализации

Благодарю за внимание