



Инфекции нижних дыхательных путей: парадигма рациональной терапии



В.А.Казанцев

1-я кафедра и клиника(терапии усовершенствования врачей) им. Н.С.Молчанова
Военно-медицинская академия, Санкт- Петербург

2013 г.

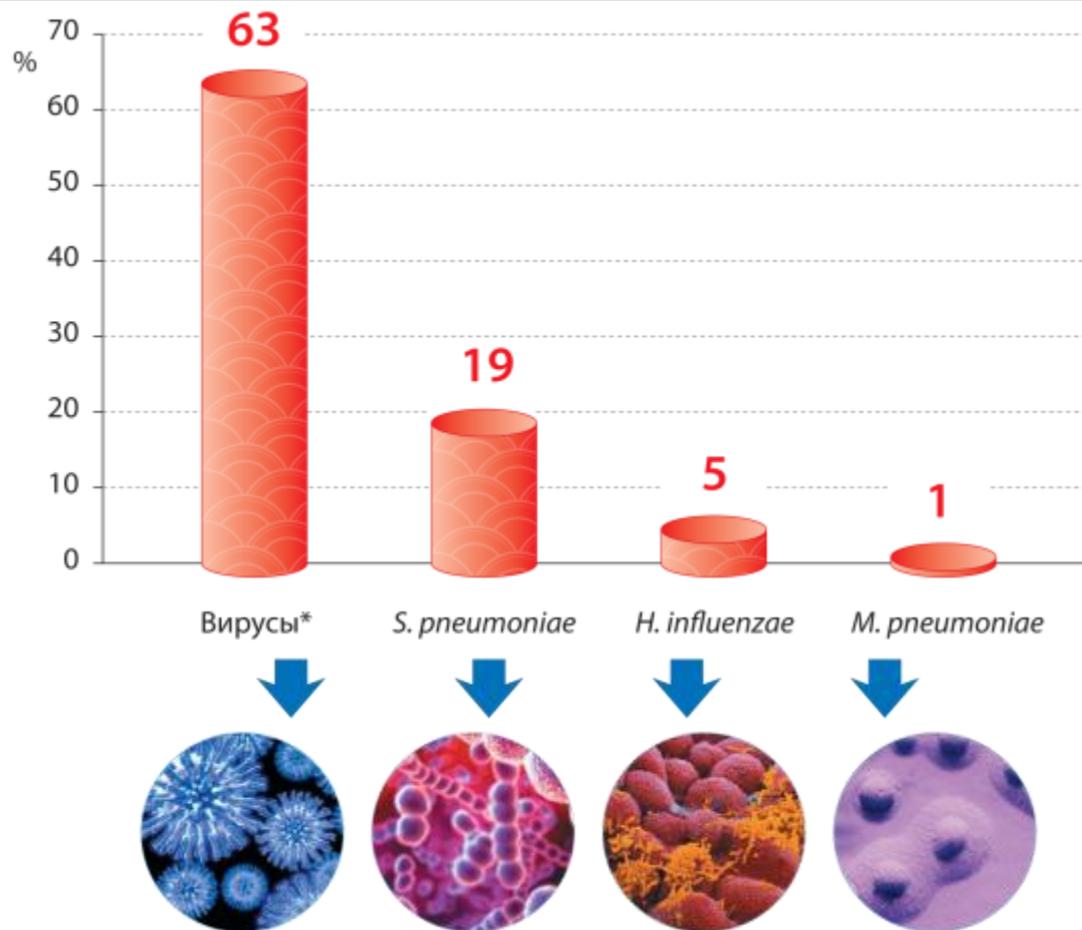
Острый бронхит



- ✓ В 50% случаев острый бронхит имеет бактериальную этиологию²
- ✓ Основные бактериальные возбудители острого бронхита: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*²

Острый бронхит

Микроорганизмы, выявляемые при остром бронхите
(амбулаторные пациенты)¹



1. Creer D. D., et al. *Thorax* 2006; 61: 75–79.

* Вирус гриппа, риновирус, коронавирус, РС-вирус.

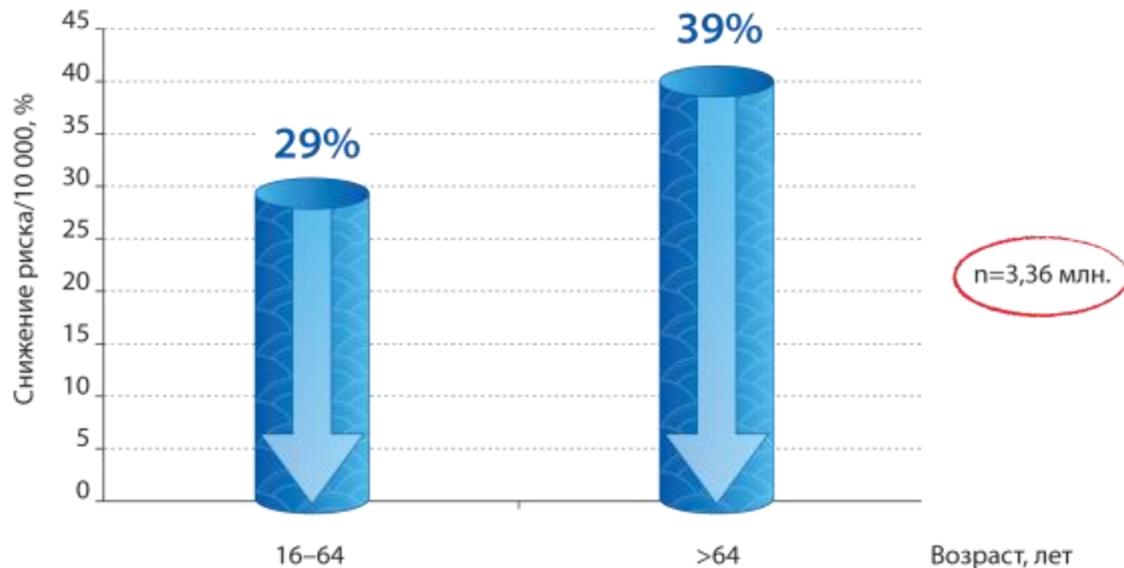
Принятие решения о назначении антибиотика больным острым бронхитом

- ✓ Длительность лихорадки (более 5 дней)
- ✓ Тахикардия (более 100/мин)
- ✓ Одышка (более 24/мин)
- ✓ Гнойная мокрота
- ✓ Локальные влажные хрипы
- ✓ Пожилой и старческий возраст



Острый бронхит

Снижение риска возникновения пневмонии после острой респираторной инфекции при применении антибиотиков.
Ретроспективное когортное исследование¹



Применение антибиотиков при острой респираторной инфекции снижает риск развития пневмонии у пациентов 16–64 лет на 29%, у пациентов старше 64 лет – на 39%¹

Антибактериальные препараты для лечения больных острым бронхитом



- Амоксициллин



- Амоксициллин/клавулановая кислота

Обострение ХОБЛ

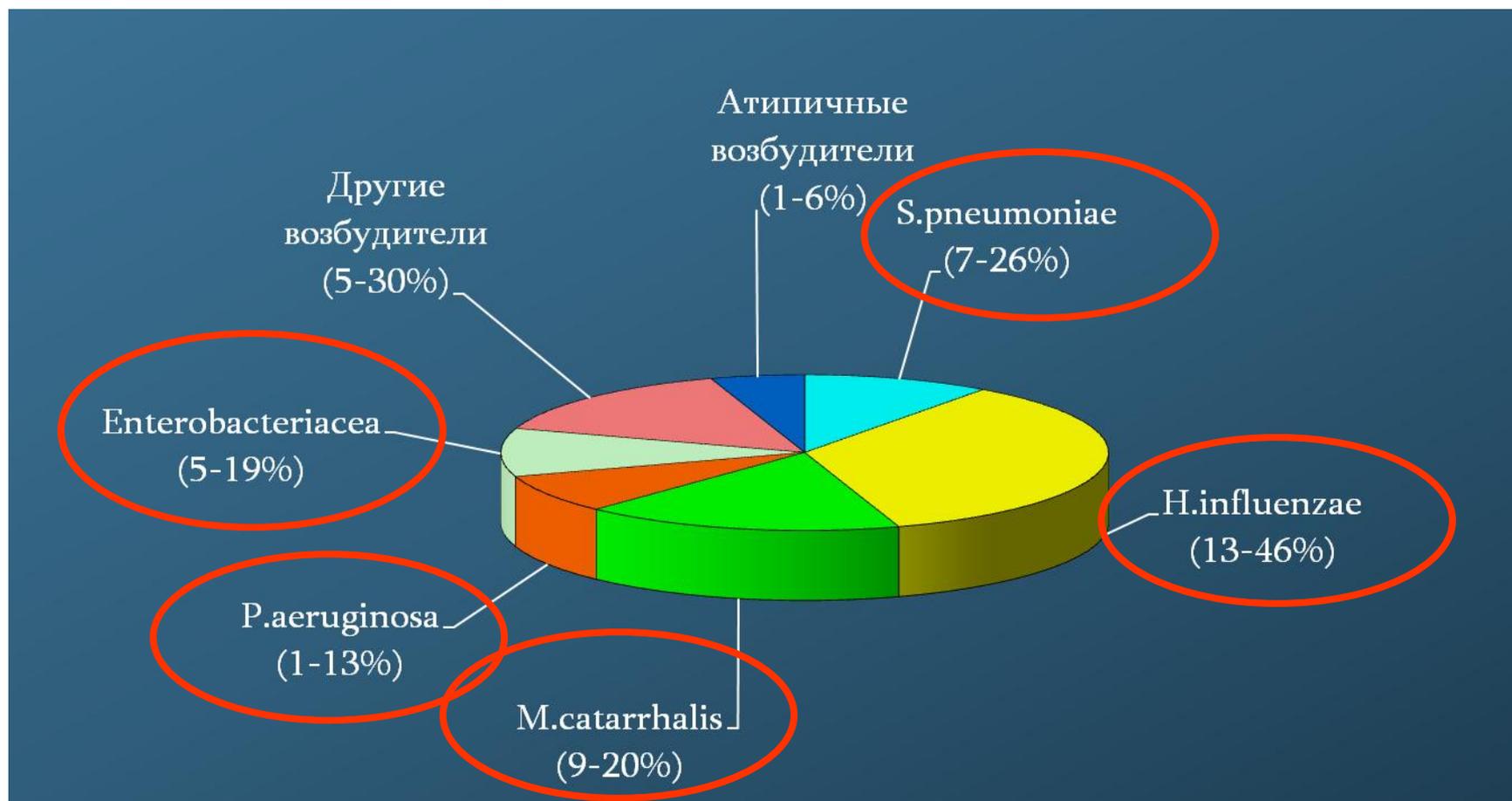
- Это резкое усиление одышки , кашля и / или количества отделяемой мокроты по сравнению с обычным уровнем за рамки ежедневных колебаний, что требует изменения лечения
- Причинами обострений могут быть как инфекционные, так и неинфекционные факторы
- В лечении обострений ведущую роль играют бронхолитики, кортикостероиды, антибиотики и оксигенотерапия

ЭТИОЛОГИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

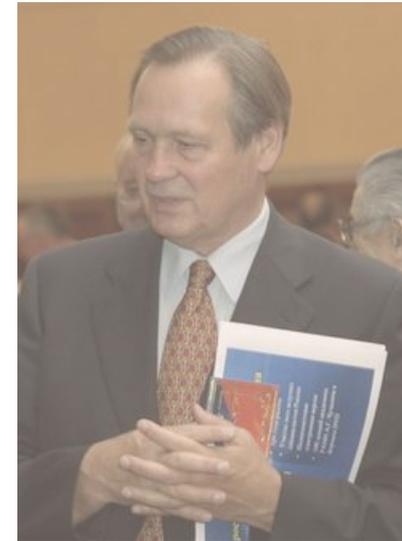
**Неинфекционные причины
(факторы окружающей среды, низкий комплаенс)**



Основные бактериальные агенты при обострении ХОБЛ



Пневмония



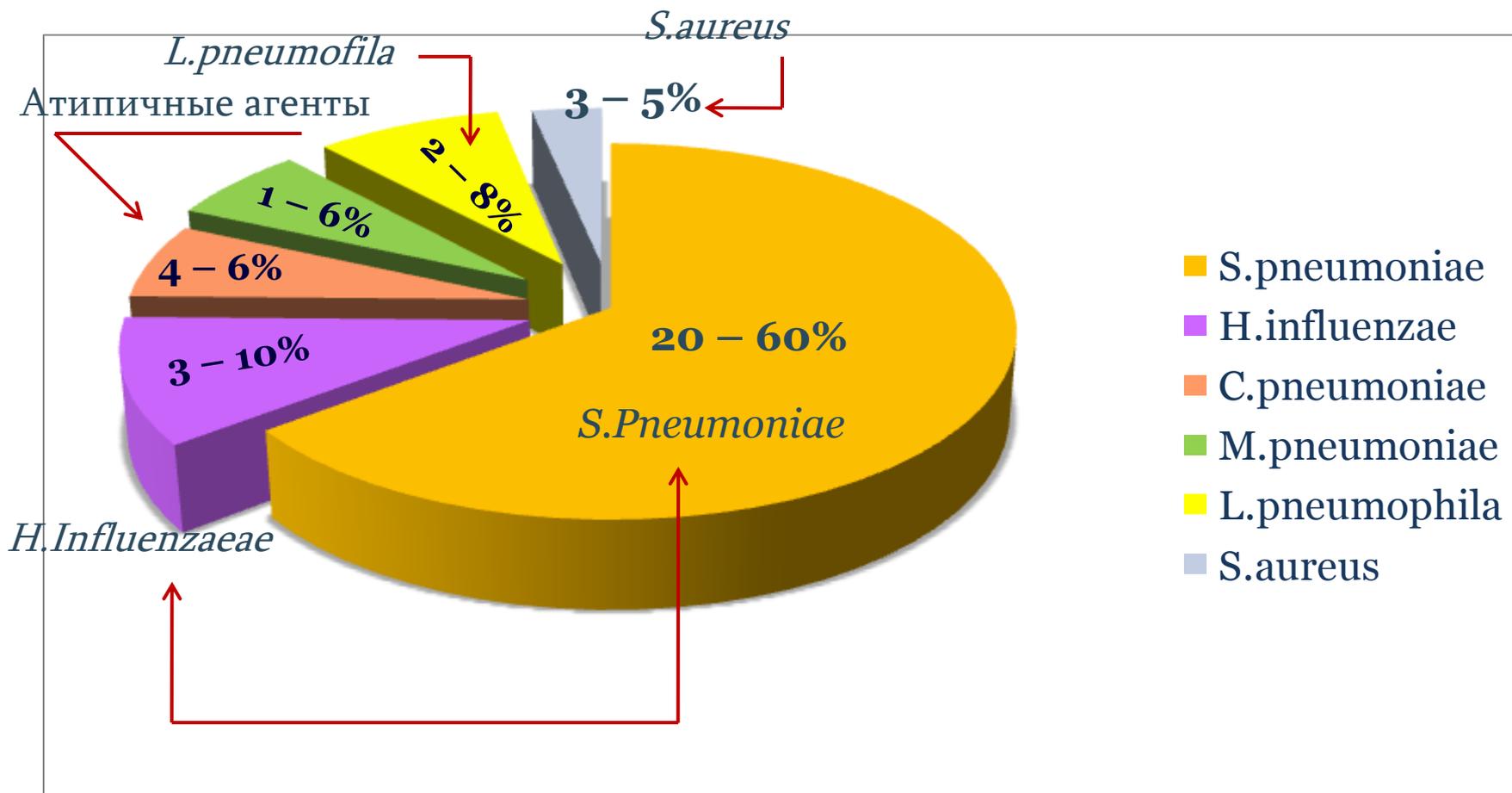
«Процент врачебных ошибок при пневмонии в России очень высок и составляет более 30%»

А.Г.Чучалин

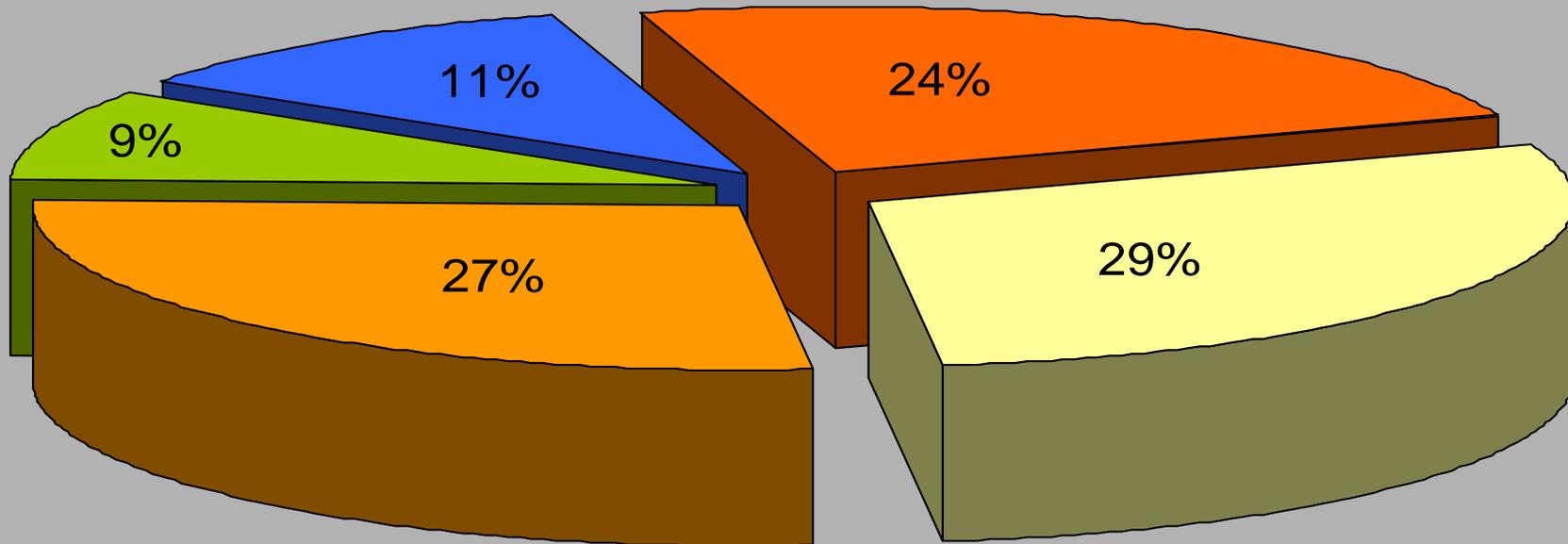
Основные виды ошибок

- Диагностика и верификация пневмонии (гиподиагностика, поздняя диагностика)
- Оценка тяжести течения заболевания
- Выбор антибактериального препарата
- Оценка эффективности назначенного антибактериального препарата
- Коррекция антибактериальной терапии
- Длительность АБТ
- Недооценка возможностей патогенетической терапии
- Полипрагмазия при лечении больных пневмоний
- Реабилитация и физиотерапия

ЭТИОЛОГИЯ ВП У ВЗРОСЛЫХ

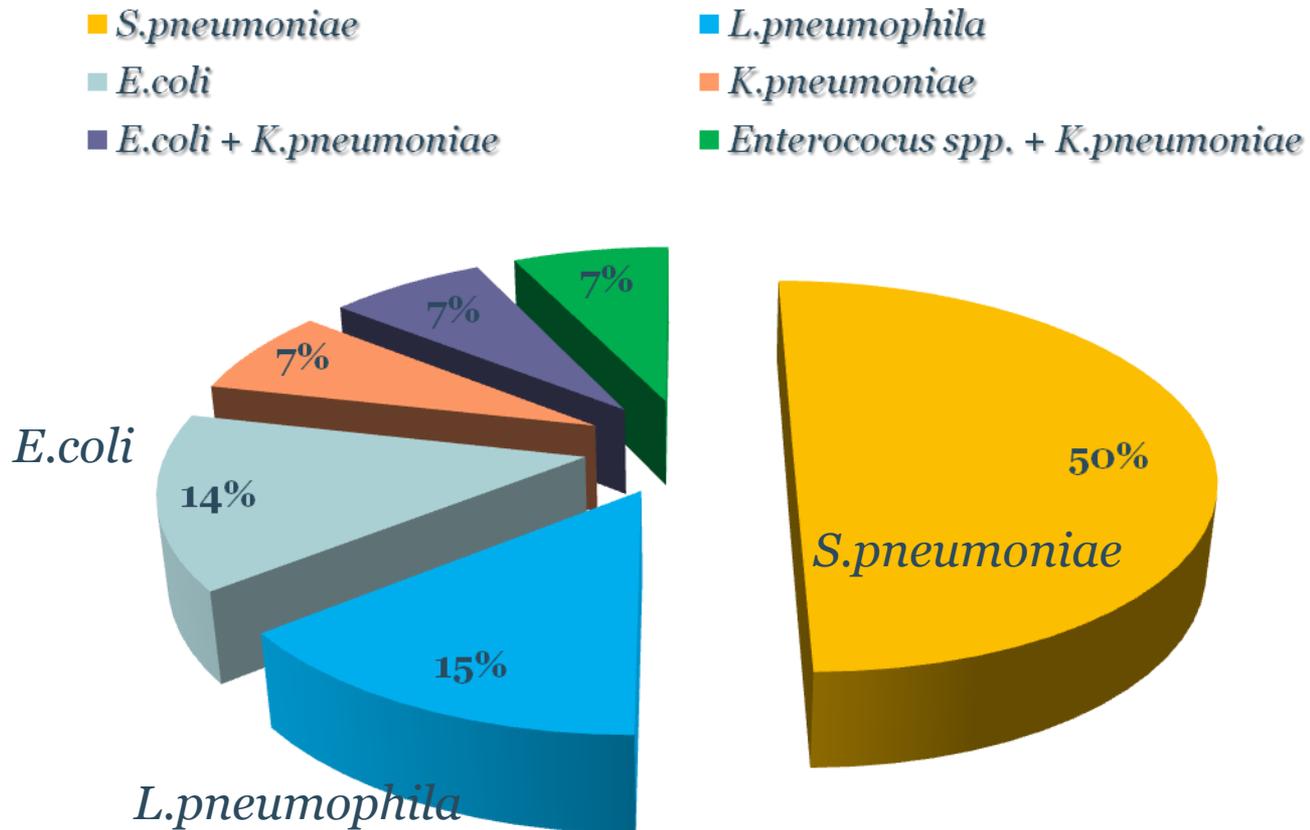


Этиология нетяжелой ВП

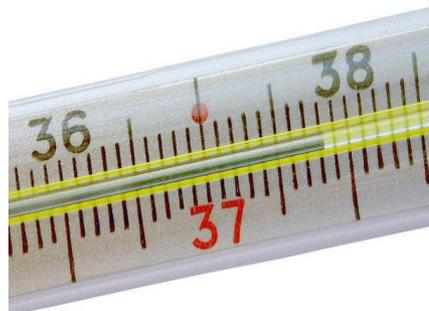
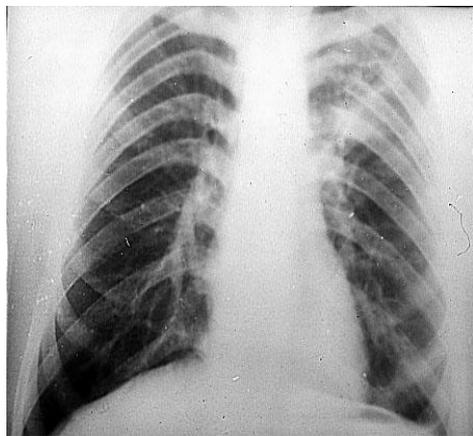


S.pneumoniae *C.pneumoniae* *M.pneumoniae*
C.pn.+M.pn. *S.pn+C.pn+M.pn*

Этиология тяжелой ВП



Внебольничная пневмония - критерии диагноза



- Инфильтрация легочной ткани по данным Ro+2 из нижеследующих:
- Т выше 38.0°C
- Кашель с мокротой
- Физикальные данные
- Лейкоцитоз, п/я сдвиг

Синдромальная диагностика ВП

Синдром интоксикации и общевоспалительных изменений

Синдром поражения дыхательных путей
(диффузный или локальный бронхит)

Синдром уплотнения легочной ткани

Синдром раздражения плевры (болевого синдром)

Синдром плеврального выпота

Синдром ателектаза

Дополнительные диагностические ВОЗМОЖНОСТИ

- Применение современных лабораторных методов (МИФ, ПЦР)
- Фибробронхоскопия
- КТ высокого разрешения

Дифференциальная диагностика

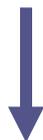
Период разгара



- Острый бронхит
- Острый бронхиолит
- Обострение ХОБЛ
- ТЭЛА
- Высокочугагиозные инфекции с поражением органов дыхания

Дифференциальная диагностика

- При отягощенном анамнезе
- При неэффективной терапии
- При затяжном течении



- Рак легкого
- Метастазы в легкие
- Туберкулез легких
- Альвеолиты
- ТЭЛА (инфаркт легкого)

Антибактериальные препараты для лечения респираторных инфекций

- **Бета-лактамы**
 - Природные пенициллины
 - Аминопенициллины, в том числе защищенные
 - Цефалоспорины
 - Карбапенемы
- **Макролиды**
- **Фторхинолоны**
 - Антипневмококковые

Национальные рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии у взрослых, 2010 год¹



1. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Тюрин И. Е. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике. Пособие для врачей - М., 2010;

Антибактериальная терапия ВП у амбулаторных пациентов

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора
1. Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 месяца АМП ≥ 2 дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Амоксициллин внутрь или макролиды внутрь ¹
2. Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 месяца АМП ≥ 2 дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам внутрь \pm макролид внутрь или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь

Примечание:

1. Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на «атипичную» этиологию ВП (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*). Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с благоприятным профилем безопасности и минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин, спирамицин) или улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин).

Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии
Пневмония нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Бензилпенициллин в/в, в/м ± макролид внутрь Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь Амоксициллин/клавуланат в/в ± макролид внутрь Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м ± макролид Цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь Эртапенем в/в, в/м ± макролид внутрь Или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
Пневмония тяжелого течения ¹	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в Цефотаксим в/в+ макролид в/в Цефтриаксон в/в+ макролид в/в Эртапенем в/в + макролид в/в Или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефотаксим, цефтриаксон в/в

Примечание:

¹ При наличии факторов риска *P. aeruginosa* – инфекции препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), ципрофлоксацин. Все вышеуказанные препараты можно применять в монотерапии или комбинации с аминогликозидами II-III поколения. При подозрении на аспирацию целесообразно использовать амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем).

Стандарт первичной медико-санитарной помощи при пневмонии¹

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия		0,2
		Амоксициллин	
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз		0,6
		Амоксициллин+ [Клавулановая кислота]	
		Амоксициллин+ [Сульбактам]	
J01DC	Цефалоспорины 2-го поколения		0,1
		Цефуроксим	
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения		0,15
		Цефиксим	
		Цефтазидим	
		Цефтриаксон	
J01FA	Макролиды		0,2
		Азитромицин	
		Львозамидин	
		Кларитромицин	
J01MA	Фторхинолоны		0,3
		Гемифлоксацин	
		Левифлоксацин	
		Моксифлоксацин	

Наиболее распространенные ошибки антибактериальной терапии - по выбору препарата

Назначение	Комментарий
Гентамицин	Отсутствие активности в отношении пневмококка и «атипичных» возбудителей
Ампициллин внутрь	Низкая биодоступность препарата (40%) по сравнению с амоксициллином (75-93%)
Ко-тримоксазол	Высокая резистентность в России <i>S. pneumoniae</i> и <i>H. influenzae</i>
Доксициклин	Высокая резистентность <i>S. pneumoniae</i> в России
Ципрофлоксацин	Низкая активность в отношении <i>S. pneumoniae</i> и <i>M. pneumoniae</i>
Цефазолин	Низкая антипневмококковая активность, отсутствие клинически значимой активности в отношении <i>H. influenzae</i>
Антибиотики + нистатин	Нет доказательств эффективности нистатина у пациентов без иммунодефицита, необоснованные затраты

Клинические признаки и состояния, не являющиеся показанием для продолжения антибактериальной терапии или замены АМП

Клинические признаки	Пояснения
Стойкий субфебрилитет (температура тела в пределах 37,0-37,5°C)	При отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении (вегетативной дисфункции), медикаментозной лихорадки
Сохранение остаточных изменений на R - грамме (инфильтрация, усиление легочного рисунка)	Могут наблюдаться в течение 1-2 месяцев после перенесенной ВП
Сухой кашель	Может наблюдаться в течение 1-2 месяцев после перенесенной ВП, особенно у курящих, пациентов с ХОБЛ
Сохранение хрипов при аускультации	Сухие хрипы могут наблюдаться в течение 3-4 недель и более после перенесенной ВП и отражают естественное течение заболевания (локальный пневмосклероз на месте воспаления)
Увеличение СОЭ	Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции
Слабость, потливость	Проявления постинфекционной астении

Критерии достаточности антибактериальной терапии ВП:

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

Лечение обострения ХОБЛ

- Оксигенотерапия с контролем газового состава крови
- Бронхолитическая терапия:
 - повышение дозировки и кратности приема
 - комбинация бета-2-агонистов холинолитиков
 - использование спейсеров или небулайзеров
 - метилксантины внутривенно (при необходимости)
- Глюкокортикостероиды (внутривенно или перорально)

Лечение обострения ХОБЛ

- Антибактериальная терапия
- Вспомогательная неинвазивная вентиляция легких
- Постоянно: мониторинг водно-солевого баланса и общего белка, подкожное введение гепарина, лечение сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность, нарушения ритма)

Антибактериальная терапия при обострении ХОБЛ

I тип (простое)

- Возраст ≤ 65 лет
- ОФВ₁ $>50\%$
- < 4 обострений/год
- Нет сопутствующих заболеваний

H. Influenzae
M. Catarrhalis
S. Pneumoniae
M. Pneumoniae
C. Pneumoniae
Вирусы

Амоксициллин
Макролиды
Цефалоспорины II-III

II тип - обострение с факторами риска (осложненное)

- Возраст > 65 лет
- ОФВ₁ $<50\%$
- >4 обострений/год
- Сопутств. заболевания
- А/б в последние 3 мес

Группа I плюс
Klebsiella spp плюс
др. грам(-) бактерии
↑ резистентности к
β-лактамам

Амоксициллин/
клавуланат
Респираторные
фторхинолоны

III тип обострения - риск *P.aeruginosa*

- ОФВ₁ $<35\%$
- Частые курсы а/б
- Частые курсы систем ГКС
- Бронхоэктазы

Группа II плюс
P. Aeruginosa &
мультирезистентные
Enterobacteriaceae

Фторхинолоны с
антисинегнойной
активностью

Стандарт первичной медико-санитарной помощи при обострении ХОБЛ

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия		0,3
		Амоксициллин	
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз		0,2
		Амоксициллин+	
		[Клавулановая кислота]	
		Амоксициллин+ [Сульбактам]	
J01DC	Цефалоспорины 2-го поколения		0,1
		Цефуроксим	
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения		0,15
		Цефиксим	
		Цефтазидим	
	1. https://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/standards	Цефтриаксон	

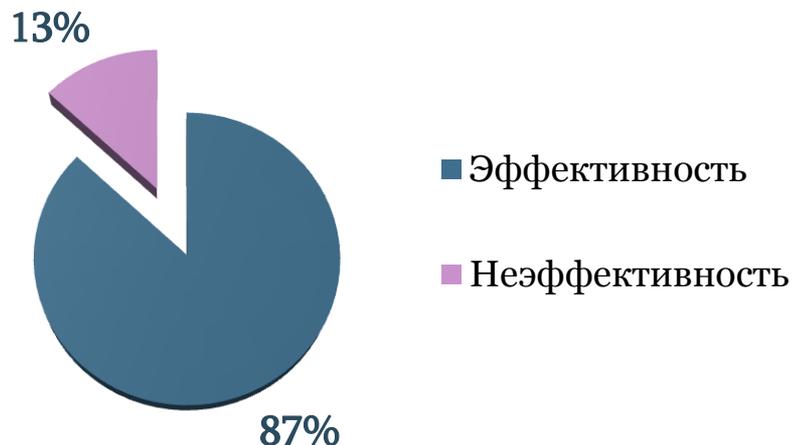
Концентрация цеффиксима в бронхах и мокроте (% от концентрации в сыворотке)



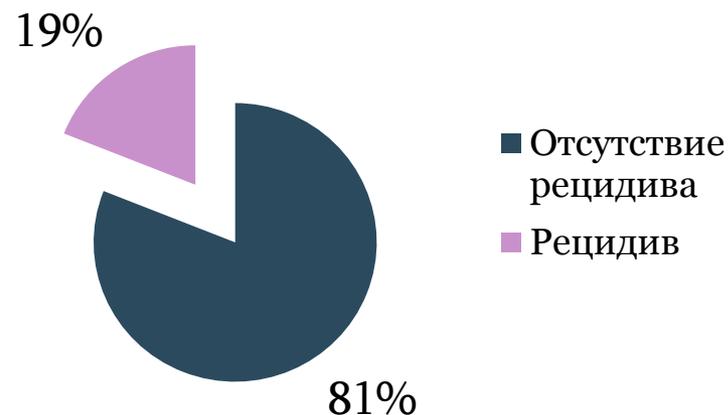
Через 8,4 часа после приема препарата накопление препарата в легочной ткани составляет 43%

- Гучев И.А. с соавт. *Лечащий врач* 2011; N1:86-90

Клиническая эффективность цефиксима при обострении нетяжелой ХОБЛ



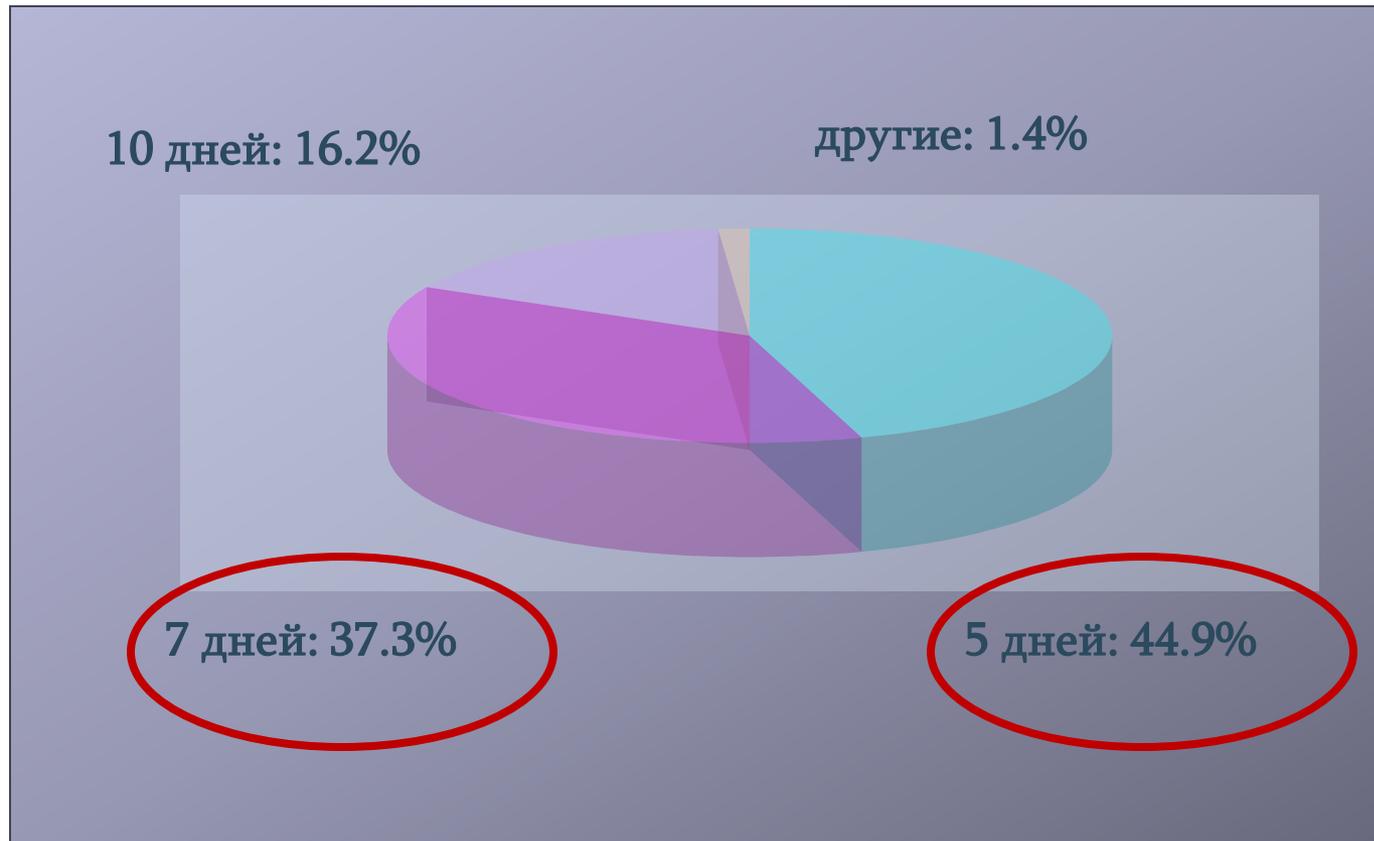
Эффективность на 30-е сутки



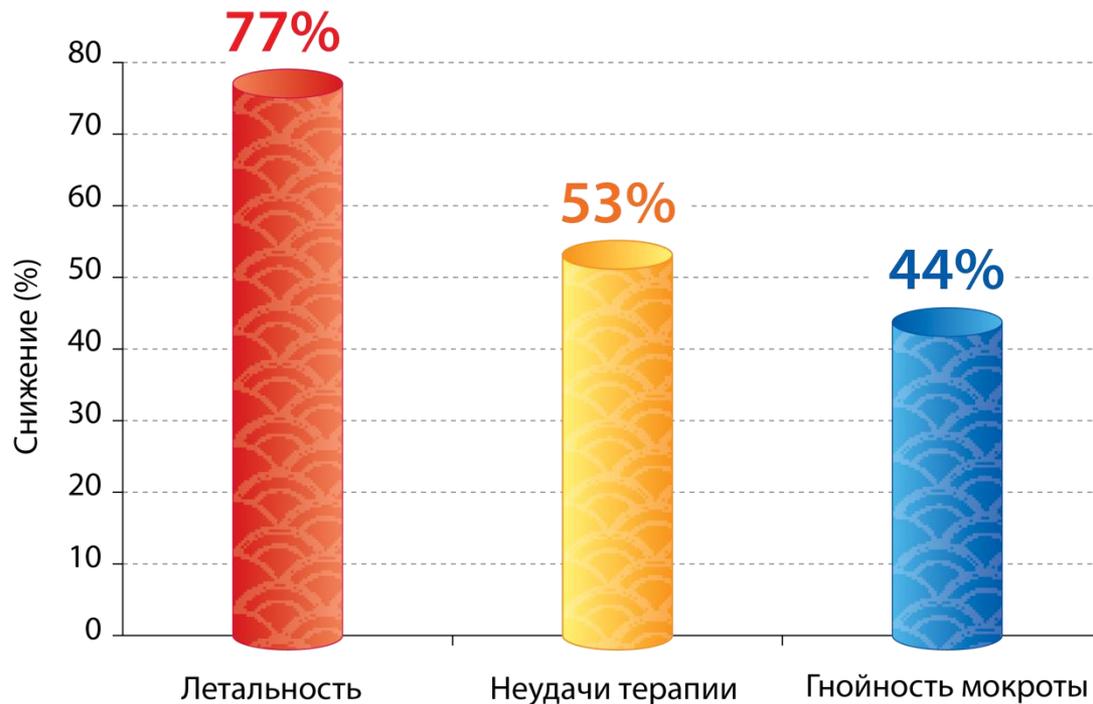
Отсутствие рецидива с 30-х по 180-е сутки

Спустя 6 месяцев после курса терапии
4/5 пациентов с ХОБЛ были вне обострения

Продолжительность антимикробной терапии при обострении ХОБЛ



Обострение ХОБЛ и назначение антибиотиков



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Кокрановская база данных
систематических обзоров
в медицине

**Назначение антибиотиков при обострении ХОБЛ приводит
к снижению летальности**

Алгоритм выбора препарата при ВП

Клинические и рентгенологические признаки **пневмококковой** пневмонии

Клинические и рентгенологические признаки **хламидийной** или **микоплазменной** пневмонии

Пневмония тяжелого атипичного течения (подозрение на **легионеллез**)

Бета-лактамы

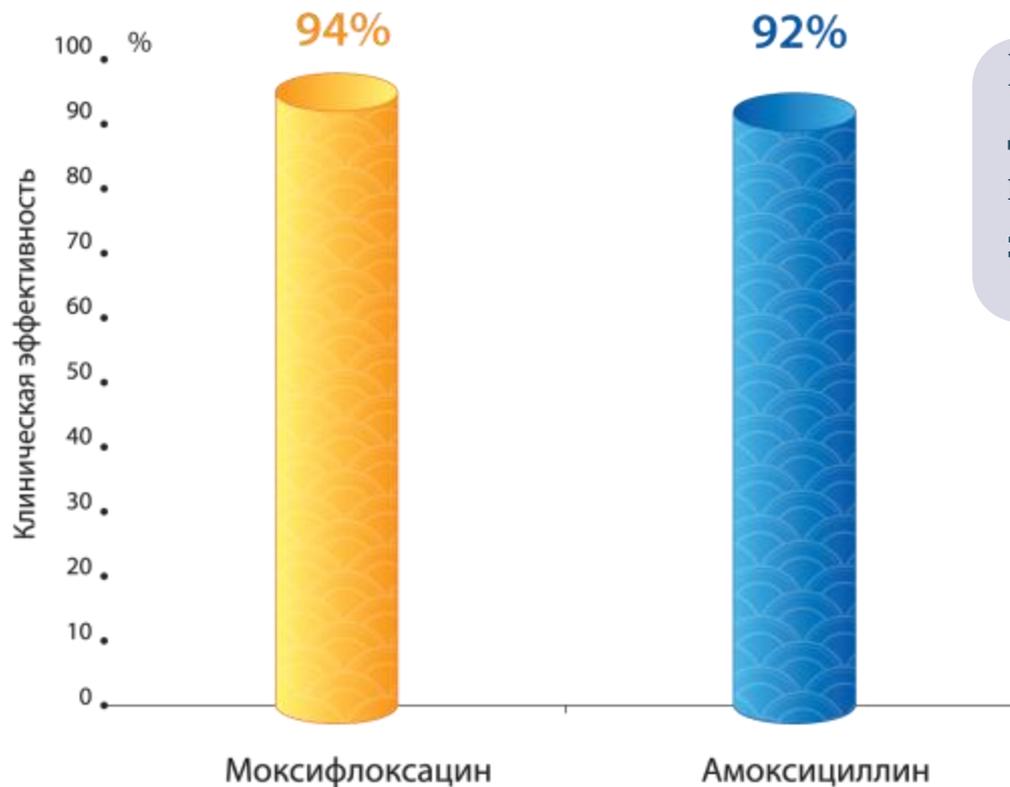
±

Макролиды

Нет эффекта

Респираторные фторхинолоны

Амоксициллин vs Моксифлоксацин при пневмонии предположительно пневмококковой этиологии¹



Режимы терапии
достоверно
не различались по
эффективности

Амоксициллин 1,5 г или Моксифлоксацин 400 мг в сутки внутрь 10 дней

Флемоксин Солютаб (амокксициллин)

Флемоксин по-прежнему должен использоваться при неосложненных инфекциях, причем по эффективности при правильном выборе не уступает ИЗП

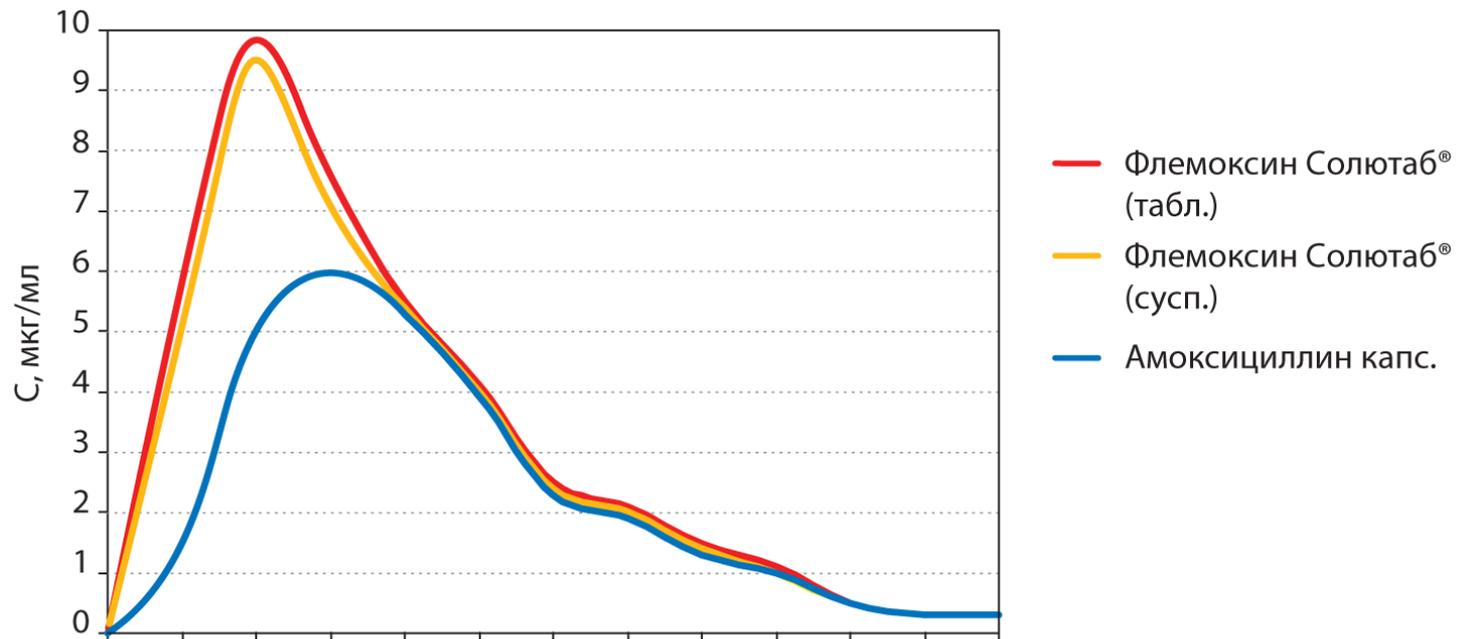
Флемоксин - лучший амоксициллин на сегодняшний день с точки зрения фармакокинетики и удобства приема

Отличие антибиотиков Солютаб от традиционных лекарственных препаратов основано на 7 инновационных технологиях



Флемоксин Солютаб® быстро всасывается и создаёт в крови концентрации амоксициллина, сопоставимые с концентрациями при парентеральном введении

Фармакокинетическая кривая при приеме различных форм амоксициллина¹



Биодоступность

 Высокая биодоступность амоксициллина в составе Флемоклава Солютаб (94%)

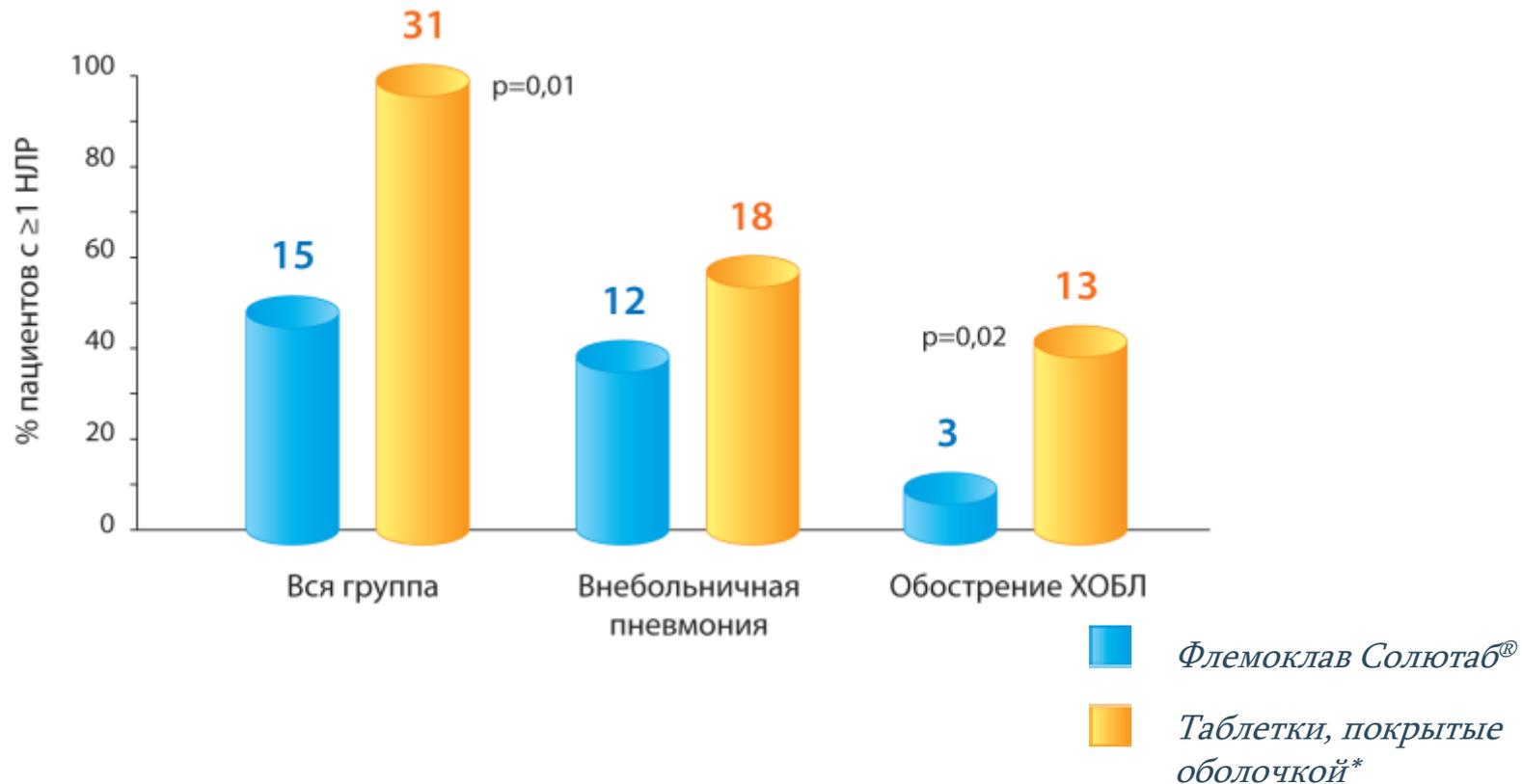
Низкая остаточная концентрация Флемоклава Солютаб в кишечнике



Снижение риска развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, в том числе антибиотик-ассоциированной диареи¹

Одинакова ли эффективность и переносимость различных форм амоксициллина/клавуланата у взрослых?

Открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование¹



Бета-лактамы в форме Солютаб

- Флемоксин Солютаб®
(амоксициллин)
- Флемоклав Солютаб®
(амоксициллин/
клавулановая кислота)
- Супракс Солютаб®
(цефиксим)



ПеГАС-III. Результаты определения чувствительности *S.pneumoniae*, Россия¹

Антибиотик	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК50, мг/л	МПК90, мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Джозамицин	96,0	1,5	2,5	0,125	0,5	0,03–128
Эритромицин	95,4	1,0	3,6	0,03	0,03	0,03–128
Мидекамицина ацетат	94,0	1,5	4,5	0,125	0,25	0,06–256
Спирамицин	93,7	1,0	5,3	0,125	0,25	0,06–256
Кларитромицин	92,7	1,6	5,7	0,03	0,03	0,03–128
Азитромицин	92,7	0,9	6,4	0,03	0,06	0,03–128

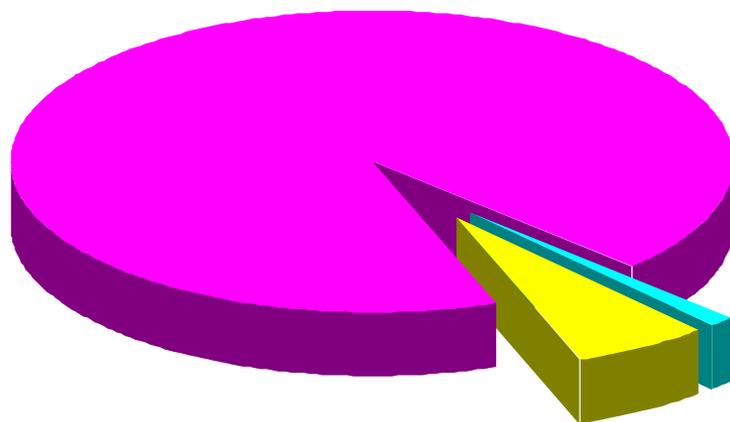
Вильпрафен® Солютаб обладает максимальной активностью среди всех макролидов в России в отношении *S.pneumoniae*

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЖОЗАМИЦИНА У ВЗРОСЛЫХ С НЕТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

- Проспективное многоцентровое клиническое исследование
- Амбулаторные и госпитализированные пациенты 18 – 70 лет с нетяжелой ВП
- Джозамицин в дозе 500 мг 3 р/день 7-10 дней

N=88

Выздоровление - 92,8%

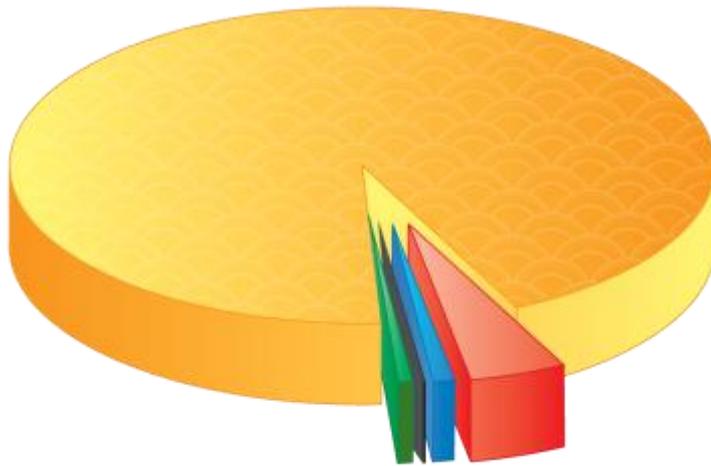


Рецидив - 1,2%

Отсутствие эффекта - 6%

Частота и профиль нежелательных реакций при приеме джозамицина

Результаты клинического исследования¹



■ Отсутствие нежелательных реакций	95,1%
■ ЖКТ: снижение аппетита, тошнота, диарея и др.	4,3%
■ Кожная сыпь, зуд	0,36%
■ ЦНС: головная боль, головокружение	0,04%
■ Другие	0,2%

Вильпрафен® Солютаб хорошо переносится, так как не оказывает стимулирующего влияния на моторику кишечника, не активен в отношении энтеробактерий и анаэробов кишечника^{1, 2}

Отсутствие нежелательных реакций у 95,1% пациентов

Показания для назначения респираторных фторхинолонов

- Выделение пневмококков, высокорезистентных к пенициллину (МПК \geq 4 мг/л)
- Неэффективность препаратов первого ряда
- Непереносимость антибиотиков из других групп

Нормализация дренажа бронхиального дерева коррекция нарушений микроциркуляции, восстановление биоценоза кишечника

- Бронхолитики (фенотерол, ипратропий)
- Муколитики (амброксол, N-ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин)
- Пробиотики
- Массаж грудной клетки
- Дыхательная гимнастика
- Аэрозольтерапия
- Бронхологическая санация
- Аппаратная физиотерапия (высокочастотная осцилляция, внутрилегочная перкуссия и др.)

Физиотерапия

Без устройств

Техника дыхания

Массаж с
поколачиванием

Вибромассаж

Постуральный
дренаж

Аутогенный
дренаж



С устройствами

PEP-маски

РС-рожок

Вибрация

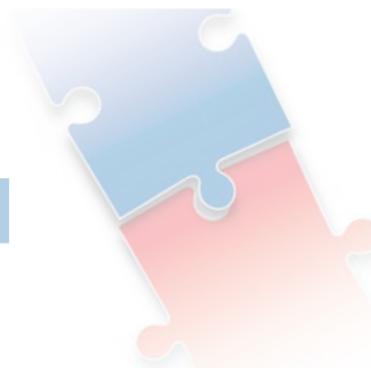
Высокочастотная
осцилляция

Внутрилегочная
перкуссия



ВАКСИГРИП

На переднем крае защиты
от гриппа



ПНЕВМО 23

Полноценная защита
от пневмококковой инфекции

Могут применяться в один и тот же день

Вводятся в различные участки тела^{11, 12}

Безопасны при одновременном введении

Количество побочных реакций не увеличивается^{11, 13}

Не индуцирует иммунологического взаимного влияния

Иммунный ответ на обе вакцины не снижается^{11, 14}



¹¹ MMWR Recomm Rep 1997; 46(RR-8):1-31

¹² MMWR Recomm Rep 2008; 57(RR-7):1-64

¹³ Honkanen P et al. Arch Intern Med 1996; 156:205-208

¹⁴ Grilli G et al. Eur J Epidemiol 1997; 13:287-291