

Современные подходы к лечению инфекций нижних дыхательных путей

*проф.И.В.Демко, зав. каф. внутренних болезней
№2 КрасГМУ им.проф. В.Ф. войно-Ясенецкого
10.03.2011 г.*

ИНФЕКЦИИ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

- **Инфекции дыхательных путей (ИДП) – наиболее частые инфекции в амбулаторной практике**
- **Глобальное увеличение заболеваемости и смертности от инфекций (40% DALY*)¹**
- **ИДП являются самой частой инфекционной причиной преждевременной летальности (18%)**
- **Летальность от ИДП увеличилась на 20%²**

* DALY – показатель Всемирного Банка, отражающий длительность периода нетрудоспособности и время, потерянное вследствие преждевременной летальности

¹ WHO report on tuberculosis 2010 (www.who.int)

² Pinner RW, *et al.* *JAMA* 2006; 275: 189–193

ПНЕВМОНИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- Пневмония – наднозологическое понятие, объединяющее различные заболевания по следующим признакам:
 - острый первично очаговый процесс
 - инфекционного происхождения
 - поражение респираторных отделов с внутриальвеолярной воспалительной экссудацией



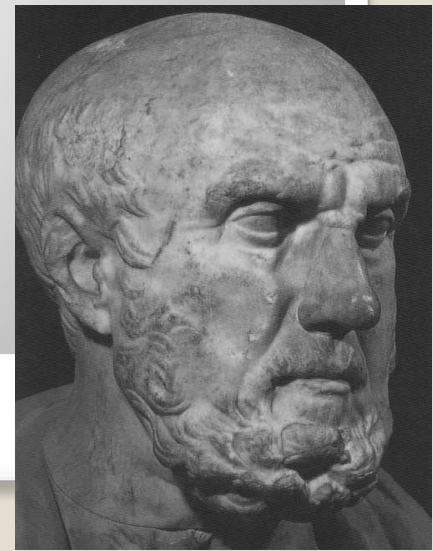
ПНЕВМОНИЯ: КЛАССИФИКАЦИЯ

- **Внебольничная** (*домашняя, амбулаторная*) пневмония
- ✓ **у пациентов без нарушений иммунитета:**
 - бактериальная, вирусная, грибковая, микобактериальная, паразитарная и пр.
- ✓ **у пациентов с нарушениями иммунитета:**
 - СПИД, прочие заболевания
- ✓ **аспирационная пневмония/абсцесс легкого**

ПНЕВМОНИЯ... С АНТИЧНЫХ ВРЕМЕН

- «...в начале и во всю болезнь – *острый и сухой кашель; нападает дрожь, лихорадка, боль в груди и спине, иногда в боку, и появляется сильная одышка*»
- «В этом состоянии больной остается в течение четырнадцати дней, часто даже больше; потом *гной прорывается и отхаркивание становится обильным*»
- «Иногда (больной) отхаркивает как бы паутину; иногда также *отхаркивание бывает с кровью*»

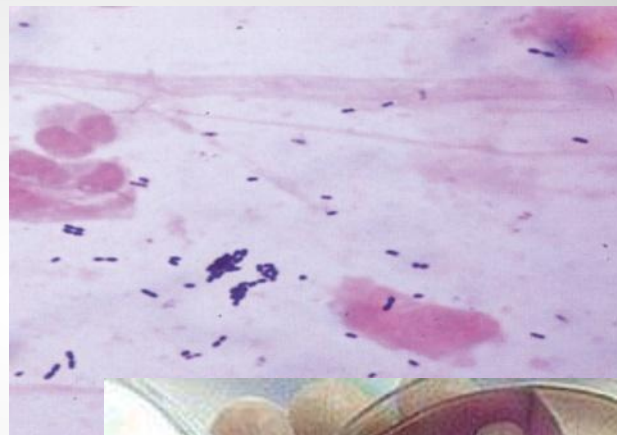
Гиппократ («О внутренних страданиях»,
III век до н.э.)



ДИАГНОСТИКА ВП

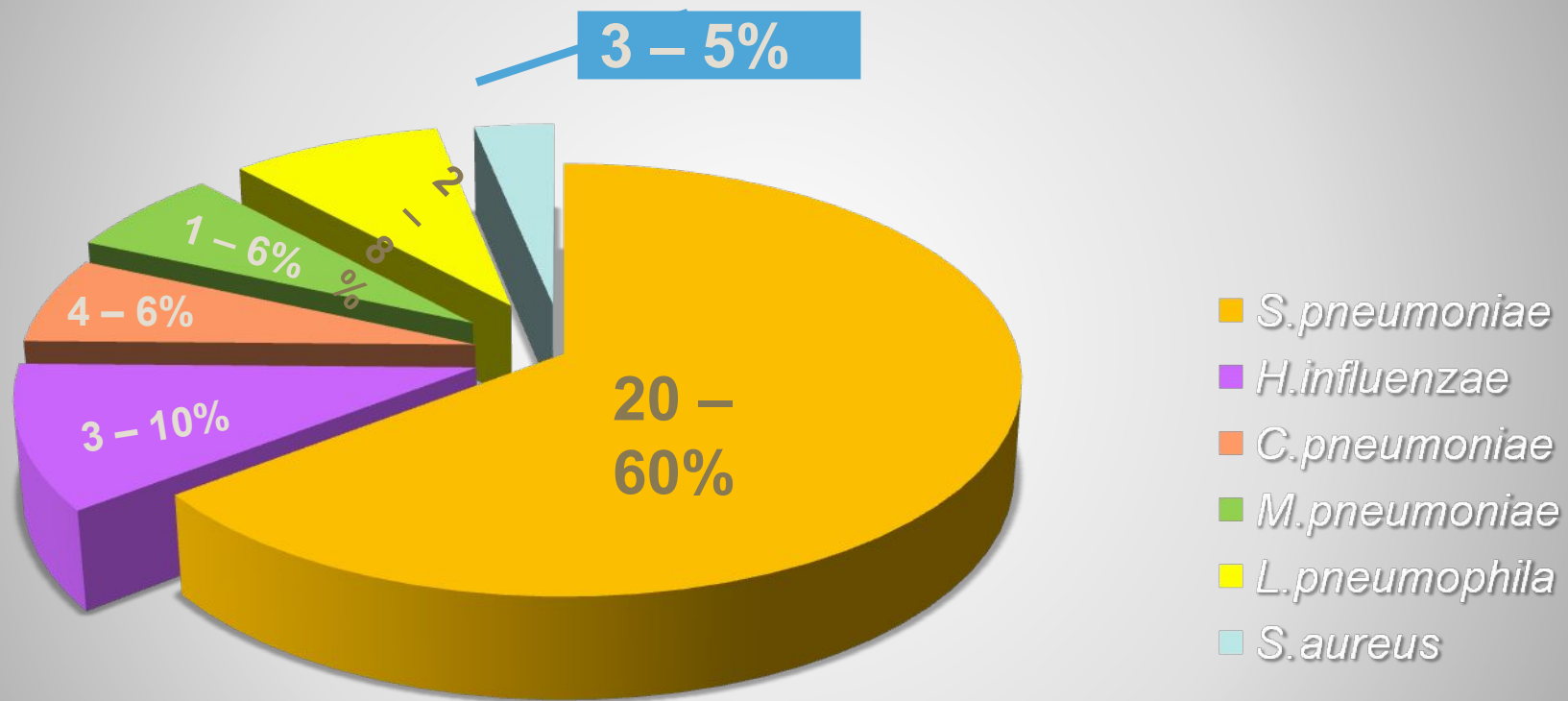
В условиях стационара

- «...диагностический минимум должен включать....»:
- ✓ микроскопия мазка, окрашенного по Граму
- ✓ посев мокроты для выделения возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам
- ✓ исследование гемокультуры (обязательно при тяжелом течение ВП)



Рекомендации РРО и МАКМАХ, 2010

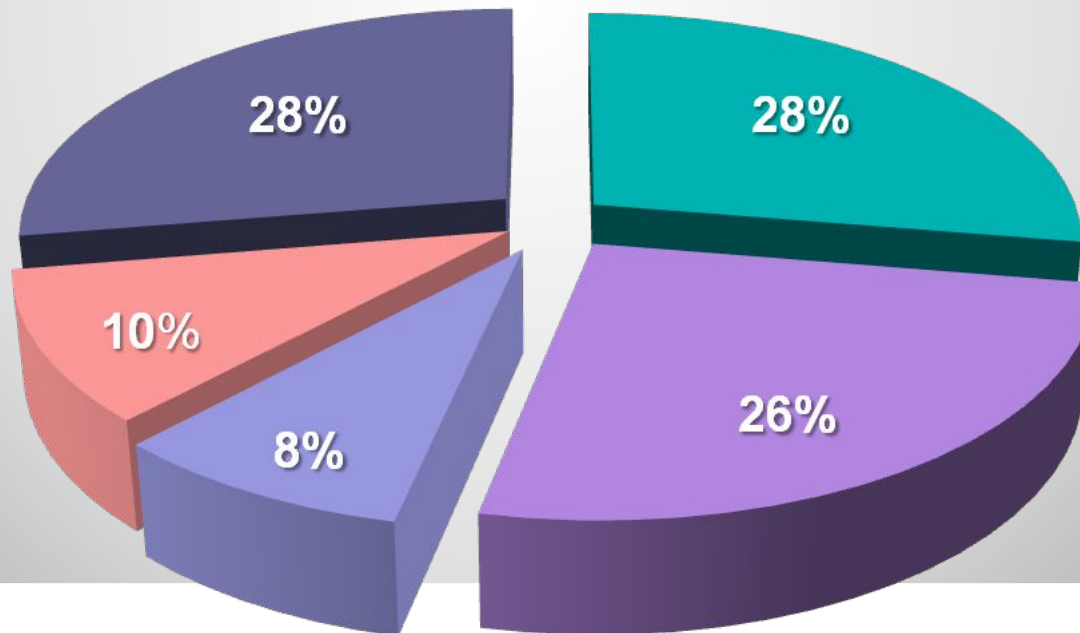
ЭТИОЛОГИЯ ВП У ВЗРОСЛЫХ



*File et al.,
2007*

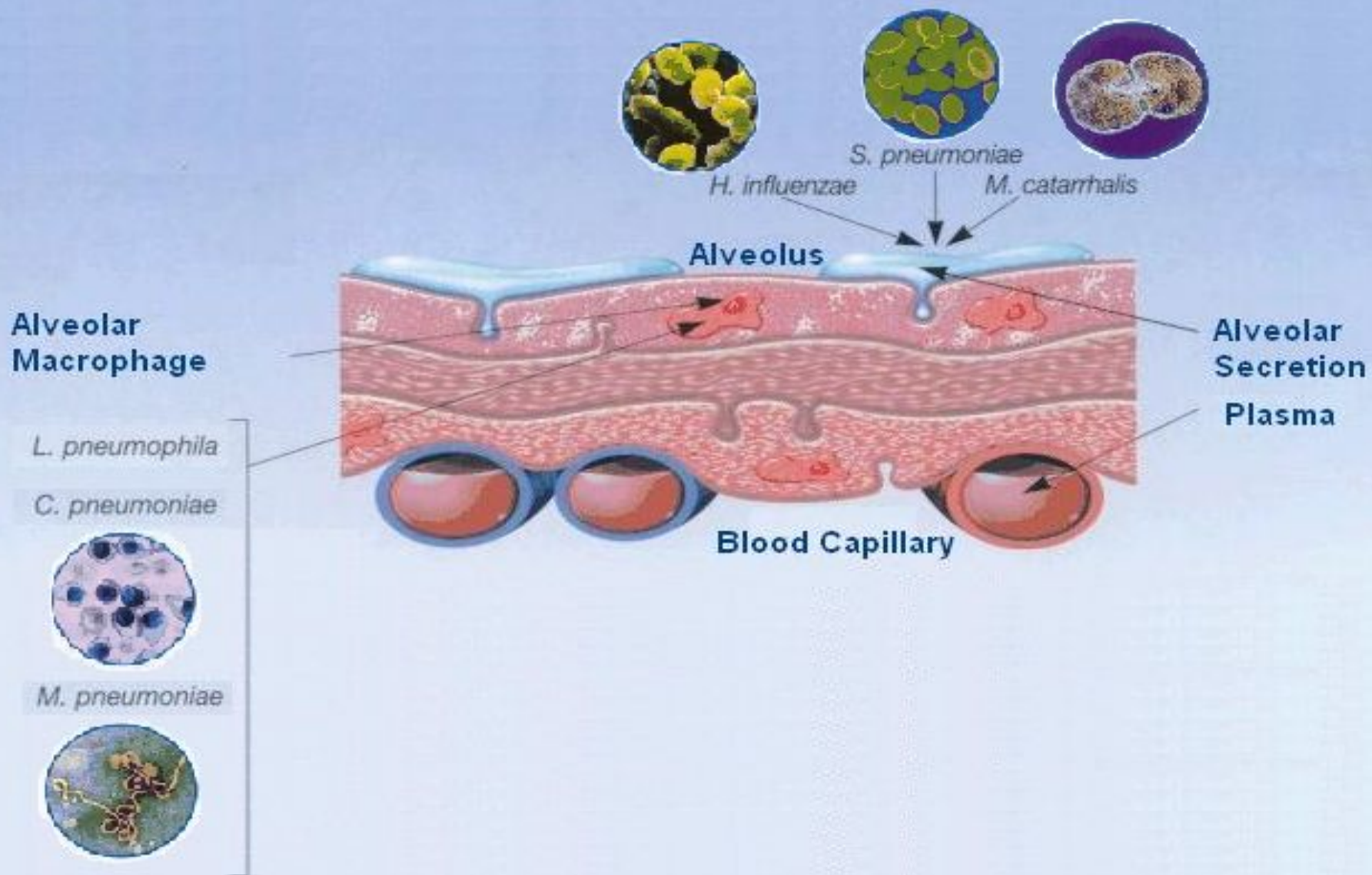
ЭТИОЛОГИЯ ВП У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

- *S.pneumoniae*
- *C.pneumoniae*
- *M.pneumoniae*
- *C.pneumoniae* + *M.pneumoniae*
- *S.pneumoniae* + *C.pneumoniae* + *M.pneumoniae*

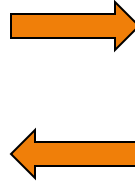
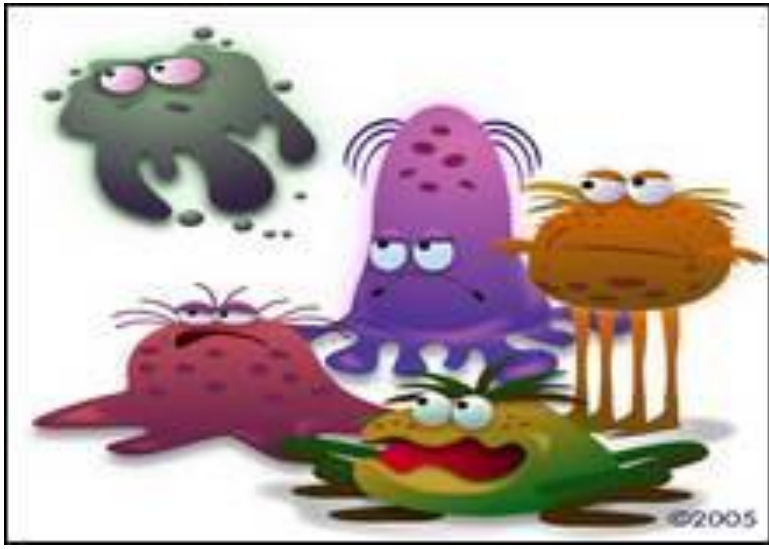


И.Гучев, А.Раков, А.Синопальников и

ВЫСОКИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В МЕСТАХ ЛОКАЛИЗАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ



Факторы, оказывающие влияние на тяжесть течения пневмонии



Возбудители ВП тяжелого течения

Исходно здоровые молодой и средний возраст

- *S. pneumoniae*
- *L. pneumophila*
- *H. influenzae*?



Возбудители ВП тяжелого течения

Лица старше 60 лет или тяжелые сопутствующие заболевания

- *S. pneumoniae*
- Enterobacteriaceae
- *H. influenzae*



Возбудители ВП тяжелого течения

Бездомные, алкоголики (аспирация)

- Анаэробы
- Enterobacteriaceae (Klebsiella pn.)
- S. pneumoniae



Возбудители ВП тяжелого течения

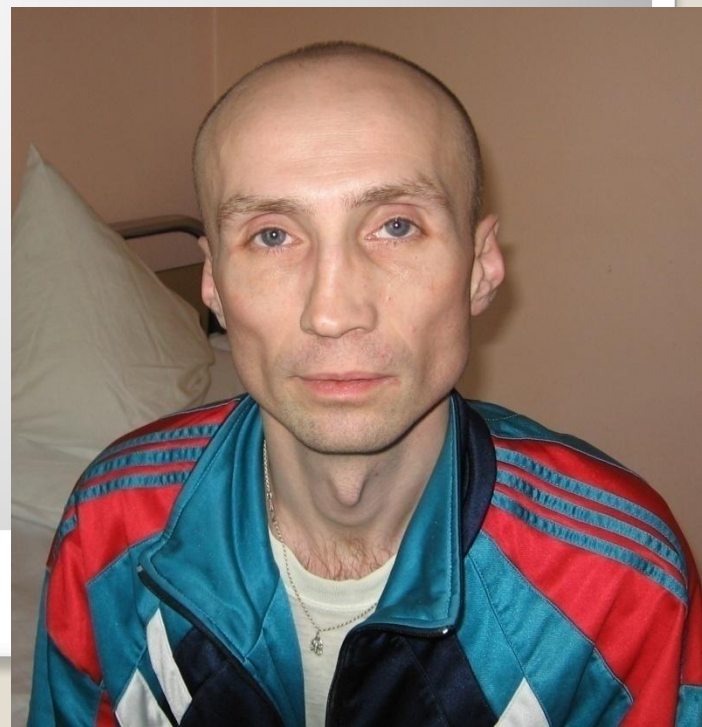
Наркоман

- Staph. aureus
- Анаэробы
- S. pneumoniae



Возбудители тяжелых пневмоний у больных с иммунодефицитом (CD4+ < 200 кл. в 1 мкл)

- Pneumocystis carinii (25-51%)
- Aspergillus sp. (14-37%)
- Cytomegalovirus (11-35%)
- Гр- (17-45%)
- S. pneumoniae (20-60%)



Задачи антибактериальной терапии инфекций в амбулаторной практике

Тактическая задача

- Выбор антибиотика с наибольшим терапевтическим и наименьшим токсическим потенциалом

Стратегическая задача

- Уменьшение риска селекции и распространения резистентных штаммов бактерий в популяции

Слагаемые успеха антибактериальной терапии

- **Раннее назначение адекватной терапии с учетом:**
 - Природной активности антибиотика против наиболее вероятных возбудителей
 - Состояния антибиотикорезистентности
 - Фармакодинамического обоснования режима терапии и дозирования
 - Наличия фоновой патологии и риска резистентной флоры
- Адекватные сроки и параметры оценки эффективности терапии
- Оптимальная продолжительность терапии

Факторы, лимитирующие эффективность антибиотиков

- Сроки назначения
 - пневмония
- Низкая природная активность против возбудителя
 - Ципрофлоксацин – *Streptococcus pneumoniae*
 - Макролид – *Haemophilus influenzae*
- Приобретенная резистентность
 - *S.pneumoniae* – ко-тримоксазол, макролиды
 - *E.coli* – ампициллин, ко-тримоксазол
- Неадекватный режим дозирования
 - Амоксициллин < 1,5 г в сутки
 - Азитромицин < 0,5 г в сутки
- Тканевая/клеточная пенетрация
 - Бета-лактамы

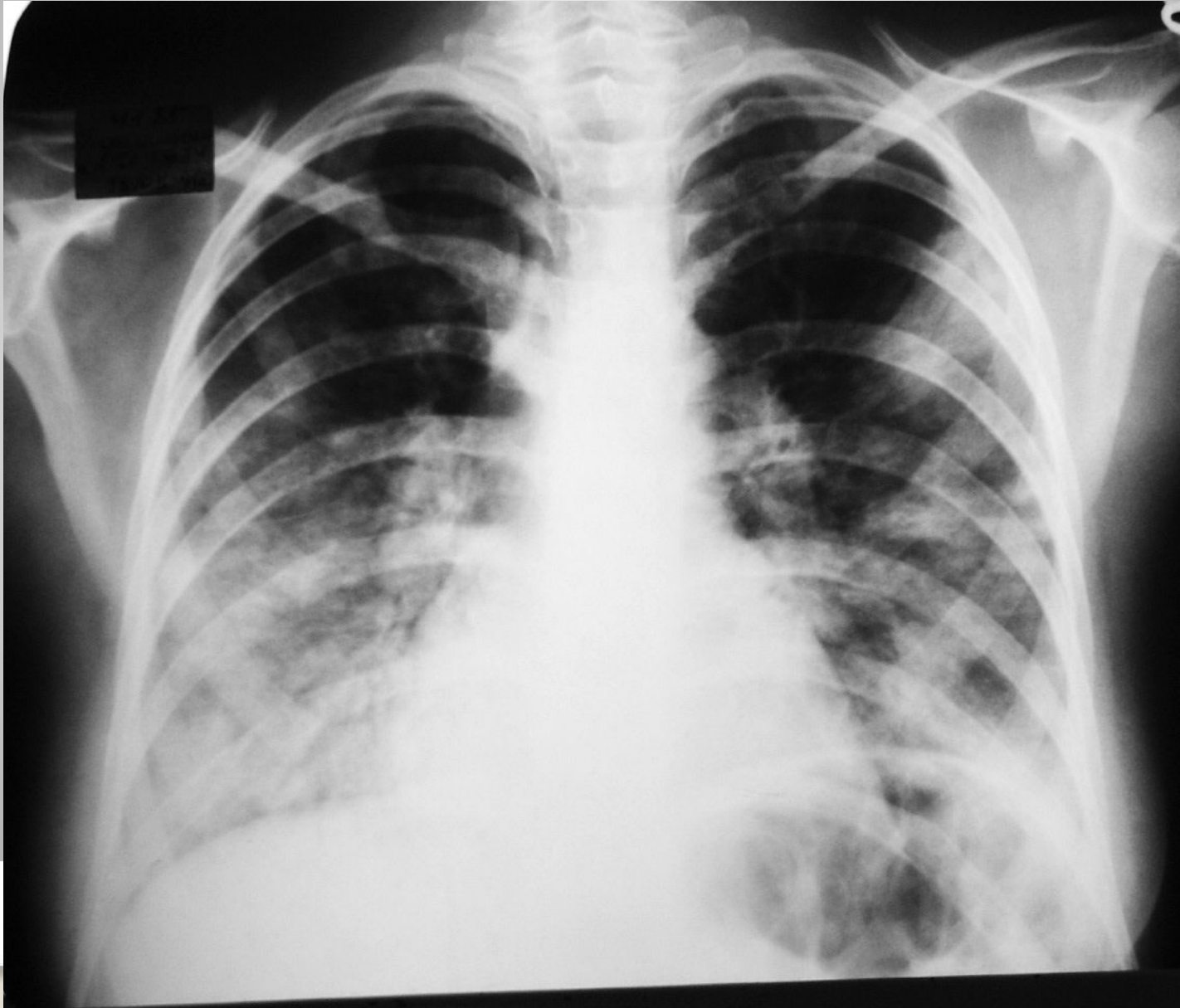
Стратегические ошибки антибиотикотерапии в амбулаторной практике

- Чрезмерное назначение антибиотиков
 - Антибиотики не эффективны при вирусных инфекциях дыхательных путей
 - Антибиотики не предотвращают бактериальные суперинфекции при ОРВИ и гриппе
[Ball P. JAC 2002;49:31. Snow V. Ann Int Med 2009;134:487]
 - Антибиотикотерапия способствует колонизации резистентными штаммами
- Использование антибиотиков, способствующих селекции резистентности
 - Низкий потенциал эрадикации

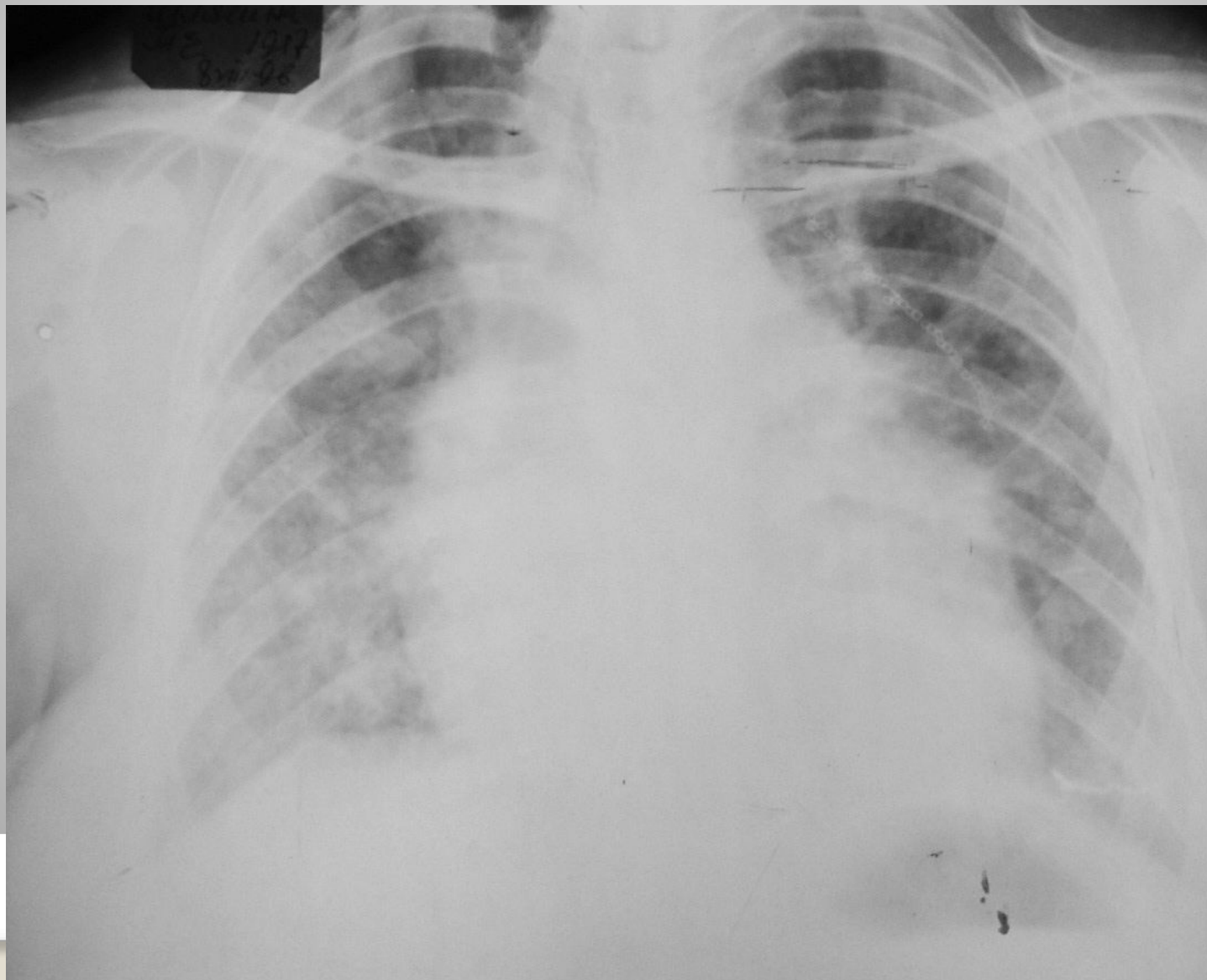
Рекомендации по лечению госпитализированных пациентов с гриппом А Н1N1 [CDC, 2009]

- Группы риска тяжелого и осложненного течения
 - Беременные (3 тр)
 - ХОБЛ и астма
 - Дети до 2 лет
 - +/- ожирение
- Особенности течения
 - Тяжелая ДН, потребность в ИВЛ
 - Быстропрогрессирующая ПОН
 - Многодолевое поражение
- Этиология бактериальной суперинфекции
 - *S.aureus*, *S.pneumoniae*
- Лечение
 - Озельтамивир (Тамифлю), **Занамивир (РЕЛЕНЗА)**
 - Ранее назначение антибиотиков в группе риска
 - Левофлоксацин, моксифлоксацин, Карбапенем, +/- анти-MRSA

Пневмония стафилококковая



Пневмония при гриппе



Axial
Ex: 1573
Se: 2
I: 254.7
Im: 41

A 187

Krasnoyarsk Regional Hospital
KUPRIYANOVSKI V.N.
M 55 25855
Nov 19 2007

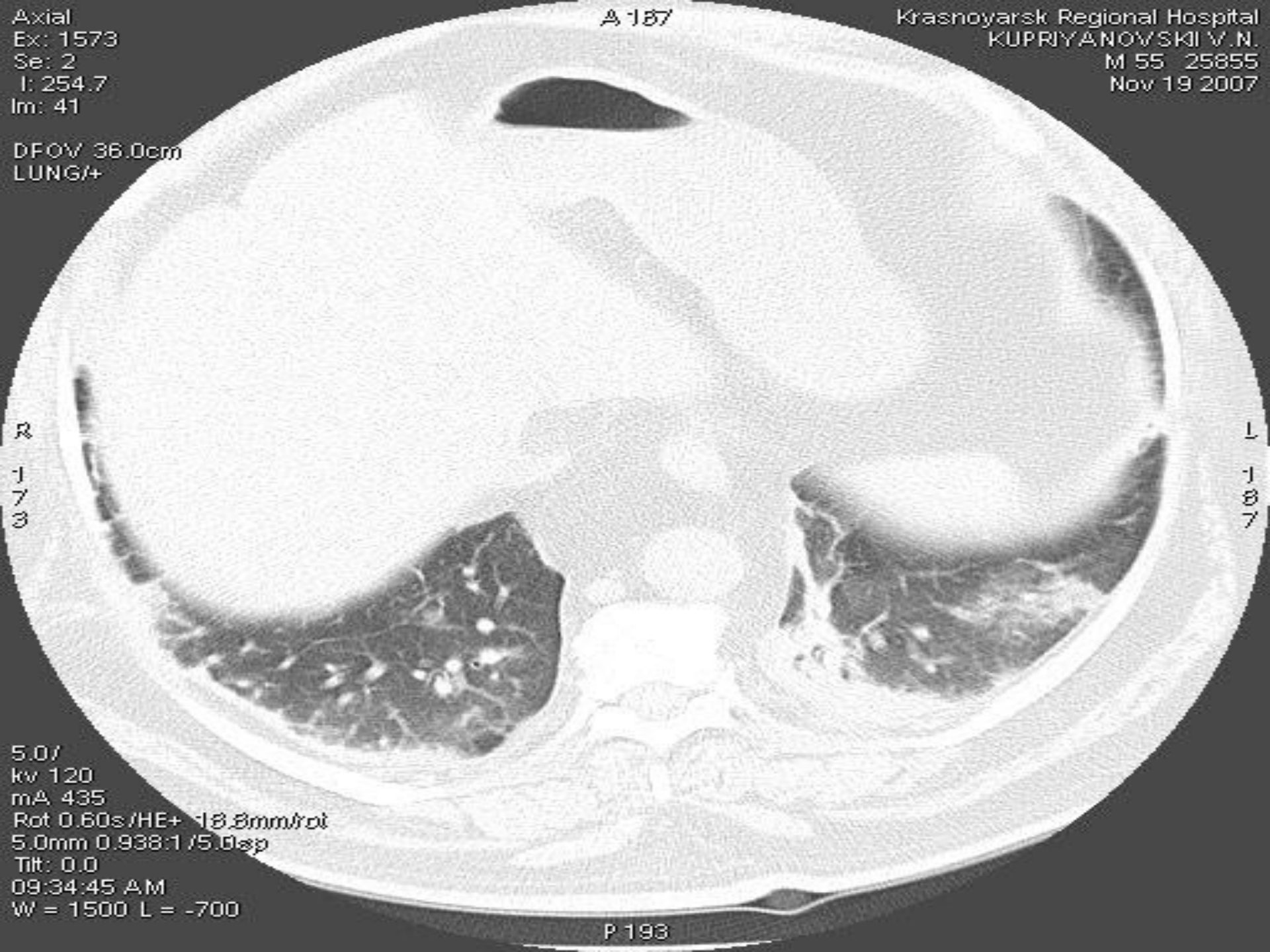
DFOV 36.0cm
LUNG/+

R
1
7
3

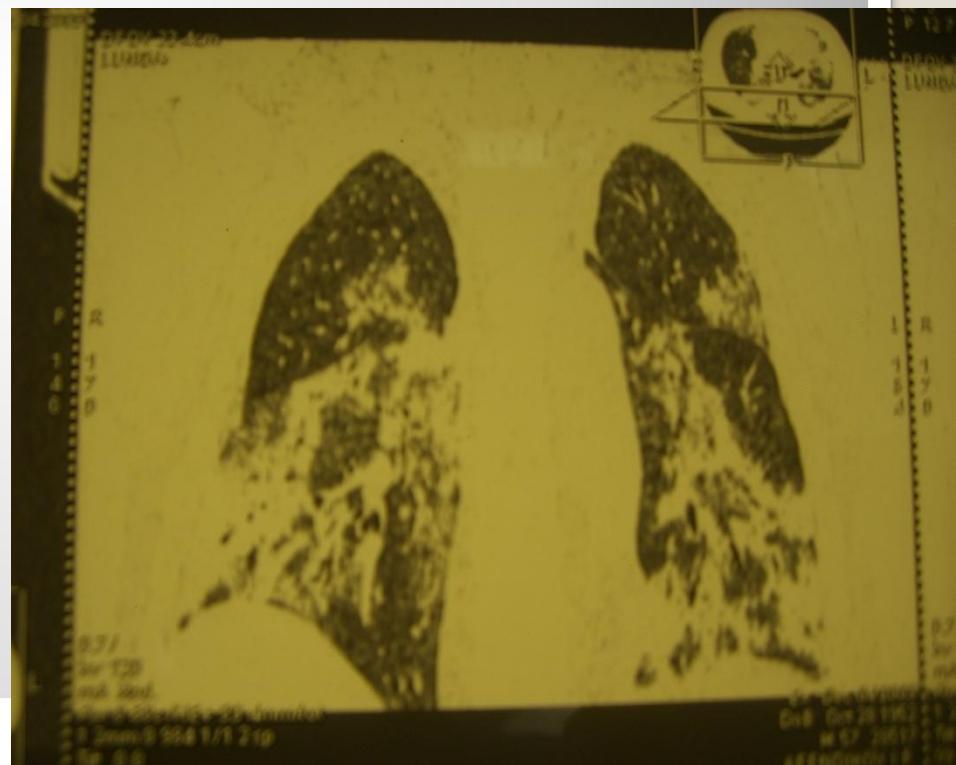
L
1
8
7

5.0/
kv 120
mA 435
Rot 0.60s/HE+ 18.8mm/rot
5.0mm 0.938:1/5.0sp
Tilt: 0.0
09:34:45 AM
W = 1500 L = -700

P 193



Поражение легких при ГП



Тяжелая внебольничная пневмония: делай сразу правильно !

- Летальность при тяжелой внебольничной пневмонии, потребовавшей госпитализации в ОРИТ, в среднем составляет 37%
- Летальность при тяжелой ВП в зависимости от адекватности стартовой антибиотикотерапии:
 - Адекватная терапия 7%
 - Неадекватная терапия 60%

Fine MJ et al. JAMA 1996;275:134-41

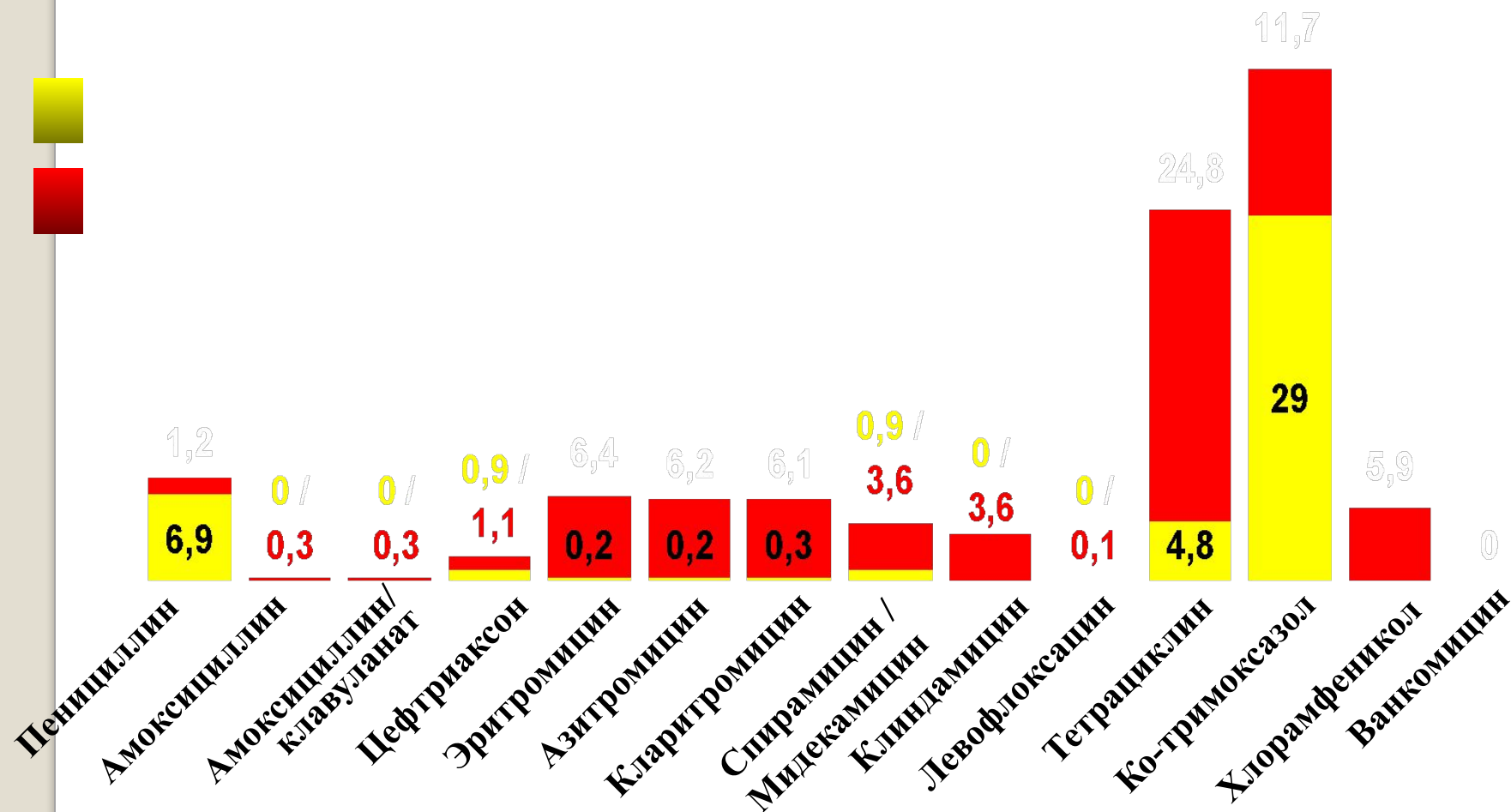
Torres A et al. Am Rev Respir Dis 1991;144:312-8

ВП: ОСНОВЫ ВЫБОРА АБТ

- Наиболее вероятные возбудители
 - ✓ резистентность?
- Исходы
 - ✓ бактериологический
 - ✓ клинический
 - ✓ селекция устойчивых штаммов
 - ✓ фармакоэкономический
- Другие «ориентиры»
 - ✓ переносимость
 - ✓ простота введения/дозирования
 - ✓ тяжесть заболевания
 - ✓ возраст, сопутствующие заболевания

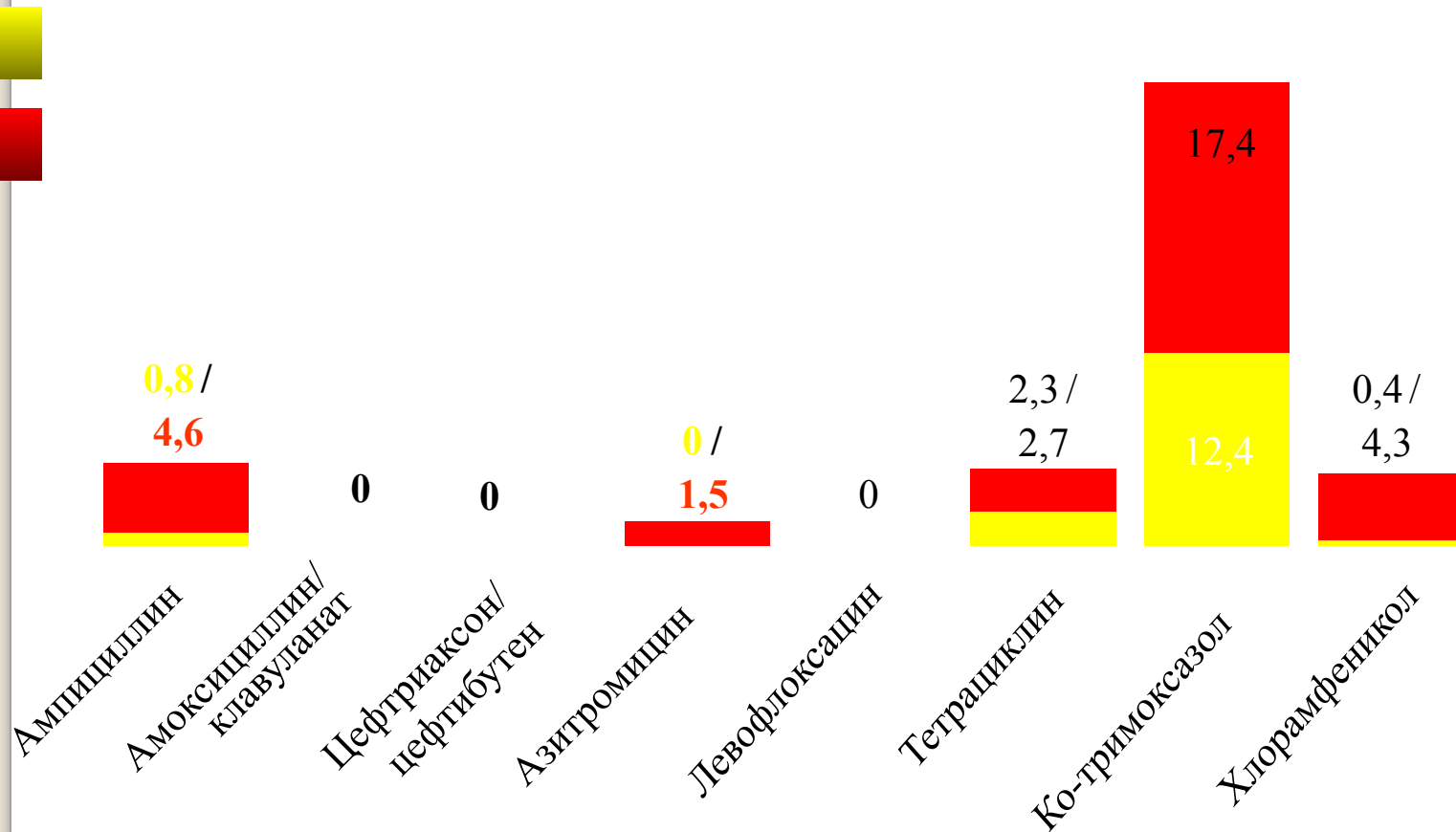
ЧАСТОТА (%) УМЕРЕННОРЕЗИСТЕНТНЫХ И РЕЗИСТЕНТНЫХ *S. pneumoniae* (2003-2009 гг.)

Число штаммов – 913 (ПеГАС-II)

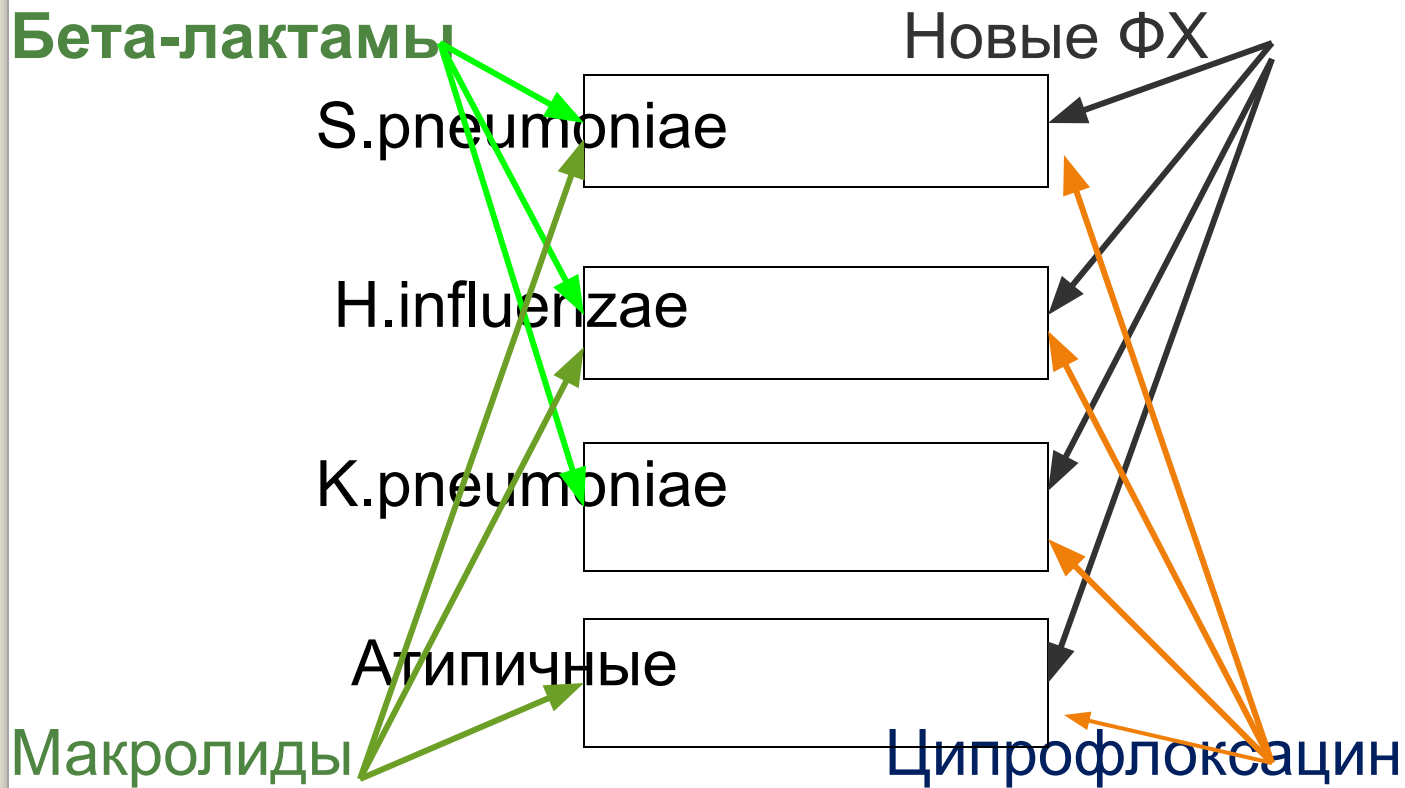


ЧАСТОТА (%) УМЕРЕННОРЕЗИСТЕНТНЫХ И РЕЗИСТЕНТНЫХ *H. influenzae*

Число штаммов - 258



Возможности антибактериальной терапии внебольничных респираторных инфекций

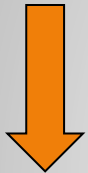


Ошибки назначения антибиотиков при респираторных инфекциях

<u>Назначаемые</u>	<u>Адекватная замена</u>
● Гентамицин <ul style="list-style-type: none">○ Не активен против пневмококков	Цифтриаксон Респираторные ФХ
● Ампициллин внутрь <ul style="list-style-type: none">○ Низкая биодоступность	Амоксициллин
● Ампиокс <ul style="list-style-type: none">○ Низкая доза амоксициллина	Амоксициллин
● Ципрофлоксацин <ul style="list-style-type: none">○ Низкая активность против пневмококков	Респираторные фторхинолоны
● Ко-тримоксазол <ul style="list-style-type: none">○ Высокая устойчивость <i>S.pneumoniae</i>	Макролиды

Цель антибиотикотерапии

Эрадикация возбудителя



- Более быстрое исчезновение симптомов заболевания
- Предотвращение осложнений
- Уменьшение риска селекции резистентных микроорганизмов
- Более длительный безрецидивный период при хронических заболеваниях

Слагаемые успеха антибактериальной терапии

- **Раннее назначение адекватной терапии с учетом:**
 - Природной активности антибиотика против наиболее вероятных возбудителей
 - **Состояния антибиотикорезистентности**
 - Фармакодинамического обоснования режима терапии и дозирования
 - Наличия фоновой патологии и риска резистентной флоры
- Адекватные сроки и параметры оценки эффективности терапии
- Оптимальная продолжительность терапии

Резистентность *S. pneumoniae**: возможности преодоления

- Использование пенициллинов в увеличенной дозе
 - Амоксициллин 1,5-3 г/сут
 - Амоксициллин/клавуланат
 - АМО/КК 375 мг (250+125) = амоксициллин 0,75 г/сут
 - АМО/КК 625 мг (500+125) = амоксициллин 1,5 г/сут
 - АМО/КК 1000 мг (875+125) = амоксициллин 1,75 г/сут
 - Цефтриаксон 2 г/сут
- Новые «респираторные» фторхинолоны (реком. FDA)
 - Левофлоксацин 500 мг
 - Моксифлоксацин 400 мг

* Факторы риска: предшествующие (3-6 мес) антибиотики; пожилые

Когда нужно назначать Аугментин СР?

Внебольничная пневмония

The Sanford Guide to antimicrobial chemotherapy 2010

Внебольничная пневмония у взрослых
Рекомендации РРО-МАКМАХ 2010

Joint IDSA/American Thoracic Society
Guidelines 2007

Аугментин СР 1000/62.5 2 табл 2 р/д +/- макролиды

А. Если в предыдущие 3 месяца пациент получал антибиотики

Б. При известной резистентности *S. pneumoniae* >25% используется в качестве стартовой эмпирической терапии

В. Если доступны результаты культурального анализа – в качестве специфической терапии

Выбор терапии зависит от тяжести течения. Для определения тяжести течения пневмонии используется шкала CURB-65

При результатах CURB-65 = 0-1 – пероральные антибиотики

Аугментин СР 1000/62.5 2 табл 2 р/д +/- макролиды

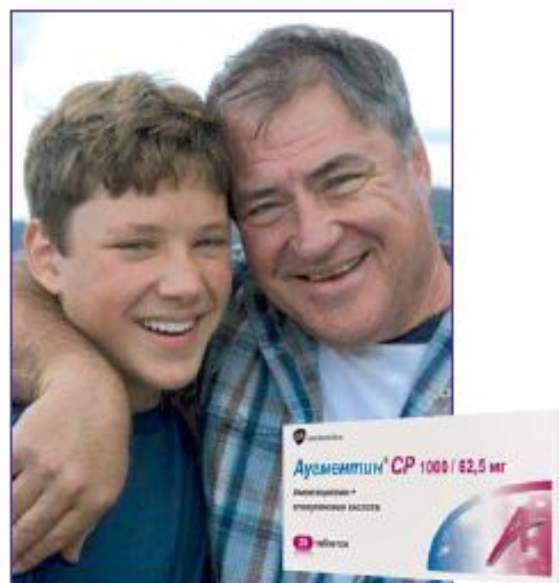
Схема дозирования

Взрослые и дети
старше 12 лет (более 40 кг)



Таб. 1 г (875/125 мг)
2 раза в день

Взрослые и дети
старше 16 лет



2 таб. (1000/62,5 мг)
Аугментина CR 2 раза в день

Ошибки антибиотикотерапии инфекций ДП

Антибиотик

Причина

Цефалексин, Цефаклор Не активны против *H.influenzae*

Гентамицин Не активен против *S.pneumoniae*

Ципрофлоксацин Слабо активен против *S.pneumoniae*

Ко-тримоксазол Высокая устойчивость *S.pneu* и *H.flu*

Макролиды при бронхите Нечувствительность *H.influenzae*
(EUCAST)

Слагаемые успеха антибактериальной терапии

- **Раннее назначение адекватной терапии с учетом:**
 - Природной активности антибиотика против наиболее вероятных возбудителей
 - Состояния антибиотикорезистентности
 - **Фармакодинамического обоснования режима терапии и дозирования**
 - Наличия фоновой патологии и риска резистентной флоры
- Адекватные сроки и параметры оценки эффективности терапии
- Оптимальная продолжительность терапии

Антибиотики, обычно рекомендуемые при респираторных инфекциях

- Бета-лактамы
 - Аминопенициллины
 - Ингибитор-защищенные аминопенициллины
 - Цефалоспорины II-III поколения
- Макролиды
- Антипневмококковые фторхинолоны
 - Левофлоксацин
 - Моксифлоксацин

Новые vs ранние фторхинолоны

Ранние: ципрофлоксацин, офлоксацин

Новые (респираторные): левофлоксацин, моксифлоксацин



Более высокая анти-Грам(+) активность:

- *S.pneumoniae* x 2-8
- *S.aureus* x 4-8
- R к Ципро штаммы чувствительны к Лево и Мокси

Но:

Одинаковая анти-Грам(-) активность

Одинаковые класс-специфические побочные эффекты

Наиболее надежные средства для лечения внебольничных инфекций НДП

Неосложненный фон

Внебольничная пневмония

Обострение ХОБЛ, Синусит

(S.pneumoniae +/-
Mycoplasma
Chlamydia)

H.influenzae +/-
S.pneumoniae

Амоксициллин
Макролид

Амоксициллин/клавуланат
Цефиксим

Респираторный фторхинолон:
Левифлоксацин, моксифлоксацин



Осложненный фон

Сроки оценки адекватности антибактериальной терапии

- Первоначальная
 - 48-72 часа
 - Снижение интоксикации и лихорадки
- Окончательная
 - Критерии достаточности терапии
 - Положительная динамика симптомов инфекции и лабораторных показателей
 - Отсутствие системной воспалительной реакции
 - Эрадикация или снижение кол-ва микробов

Слагаемые успеха антибактериальной терапии

- Ранее назначение адекватной терапии с учетом:
 - Природной активности антибиотика против наиболее вероятных возбудителей
 - Состояния антибиотикорезистентности
 - Фармакодинамического обоснования режима терапии и дозирования
 - Наличия фоновой патологии и риска резистентной флоры
- Адекватные сроки и параметры оценки эффективности терапии
- **Оптимальная продолжительность терапии**

Результаты РКИ обосновывают короткие курсы АБТ

- **Внебольничная пневмония**
 - Левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин
 - 5-7 дней = 7-10 дней
 - Амоксициллин
 - 7 дней = 10 дней
 - Азитромицин
 - 3 дня = 7 дней

- **Обострение хронического бронхита**
 - Левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин
 - 5 дней = 10 дней
 - Амоксициллин/клавуланат
 - 5 дней = 10 дней

Критерии достаточности АнБ

- Температура тела $< 37,5$ °С
- Отсутствие интоксикации
- Отсутствие дыхательной недостаточности (ЧД < 20 /мин)
- Отсутствие гнойной мокроты
- Количество лейкоцитов в крови $< 10 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $< 80\%$, юных форм $< 6\%$
- Отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме

Принципы антибактериальной терапии хронического бронхита

- Использование **ВЫСОКИХ** доз для достижения оптимальной концентрации в трахеобронхиальном секрете
- Назначение препаратов **1-2** раза в день
- Учет локальной эпидемической обстановки и устойчивости микроорганизмов к антибиотикам

Рекомендации по антибактериальной терапии хронического бронхита

- β - лактамы или β - лактамы /ингибиторы β - лактамаз
 - Макролиды (кларитромицин или азитромицин)
 - Фторхинолоны
 - Доксициклин
- Продолжительность не менее 5-7 дней

ХОБЛ

Практическое руководство для врачей (НИИ Пульмонологии, 2010г.)

- антибактериальная терапия обострений ХОБЛ

Определение	Основные возбудители	Антибактериальная терапия	
		Препараты выбора	Альтернативные препараты
Простое (неосложненное) обострение ХОБЛ			
Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты	<i>H. influenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i> <i>S. Pneumoniae</i> <i>M. Catarrhalis</i> Возможна резистентность к бета- лактамам	Амоксициллин	Амоксициллин /клавуланат, Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) или «новые» макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил



А – адекватная терапия

Б – бактериальная эрадикация

В – выздоровление пациента