Рациональная антибактериальная и муколитическая терапия при хронических заболеваниях органов дыхания.

Сафонова Т.И.
Пульмонологическое отделение ОДКБ

Основные микробные патогены

- Staphylococcus aureus
- MRSA
- Str. pneumoniae

- Haemophilus influenzae
- Pseudomonas aeruginosa sm.
- Pseudomonas aeruginosa muc.
- Stenotrophomonas maltophilia
- Acinetobacter
- Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans
- Ralstonia picketi

- Burkholderia cepacia

Антистафилококковые препараты

- Пероральные:
- Амоксциллин, амоксиллав – 50-100 мг/кг сут
- Цефаклор 50-100 мг/кг сут
- Азитромицин 10 мг/кг сут
- Кларитромицин 15 мг/кг сут
- Ко-тримоксазол 10-12 мг/кг по триметоприму
- Пефлоксацин (абактал) 10 мг/кг сут

- Внутривенные:
- Цефтриаксон (роцефин) 100 мг/кг сут
- Ванкомицин 40 мг/кг сут (MRSA)
- Инванз 30мг/кг/сут.
- Линезолид 20 мг/кг/сут.

Эффективные комбинации антисинегнойных антибиотиков

- Цефалоспорины + аминогликозиды
- Антисинегнойные пенициллины + аминогликозиды
- Карбапенемы + аминогликозиды
- Фторхинолоны + аминогликозиды

- Цефалоспорины + фторхинолоны
- Антисинегнойные пенициллины + фторхинолоны
- Карбапенемы + фторхинолоны

- Цефалоспорины + карбапенемы

Антисинегнойная а/б терапия

антибиотик	Суточная доза	Путь введения	Число приемов
амикацин	20-30 мг/кг	в/в	1
тобрамицин	10-12 мг/кг	в/в	1
ципрофлоксацин	30-40 мг/кг	Per os	2
цефтазидим	150-300 мг/кг	в/в	2-3
цефепим	150-200 мг/кг	в/в	2-3
меропенем	100-120 мг/кг	в/в	3
имипенем	75 мг/кг	в/в	3-4
Пиперациллин/ тазобактам	90-100 мг/кг	в/в	4
Тикарциллин/ клавуланат	200-400 мг/кг	в/в	4
карбенициллин	500 мг/кг	в/в	4
колимицин	50 тыс Ед/кг	в/в	3

Цефалоспорины IV поколения (цефепим)

- **Для больных МВ особенно важной является повышенная устойчивость цефепима к действию хромосомной β-лактамазы AmpC, вырабатываемой P.aeruginosa.**
- **Благодаря малому связыванию с белками плазмы (<15%) цефепим имеет большой объем распределения, хорошо проникая во многие ткани и жидкости организма, в т.ч. бронхиальный секрет.**
- **Сохраняется в тканях в бактерицидных концентрациях в течение 12 часов, что создает удобство дозирования (2 раза в сутки)**

Карбапенемы (меропенем)

- Относятся к классу β-лактамных антибиотиков.
- Основа их химической структуры - β-лактамное кольцо, присоединенное к пятичленному кольцу.
- Это обеспечивает высокое сродство карбапенемов и ПСБ 2-го и 3-го типов клеточной стенки бактерий, что определяет высокую бактерицидную активность, а карбапенемное ядро – ультраширокий спектр антибактериальной активности и высокую устойчивость к большинству β-лактамаз, в т.ч. расширенного спектра, способных разрушать цефалоспорины III и IV поколения

- В отличие от других β-лактамных антибиотиков карбапенемы вызывают постантибиотический эффект (ПАО) в отношении грам(-) бактерий (у меропенема ПАО более длительный, чем у имипенема/циластатина)

Карбапенемы (меропенем)

- **P.aeruginosa способна синтезировать фермент карбапенемазу JMP-1 (класс металло-β-лактамаз) и снижает число специфических поринов типа Op2D, что обусловливает развитие резистентности к имипенему**

- **У меропенема для P.aeruginosa МПК90 составляет 2-4 мг/л; для B.cepacia – 8 мг/л.**
- **У имипенема – соответственно 8 и 32 мг/л.**

- **Природной устойчивостью к карбапенемам обладают MRSA, E.faecium и S.maltophilia**

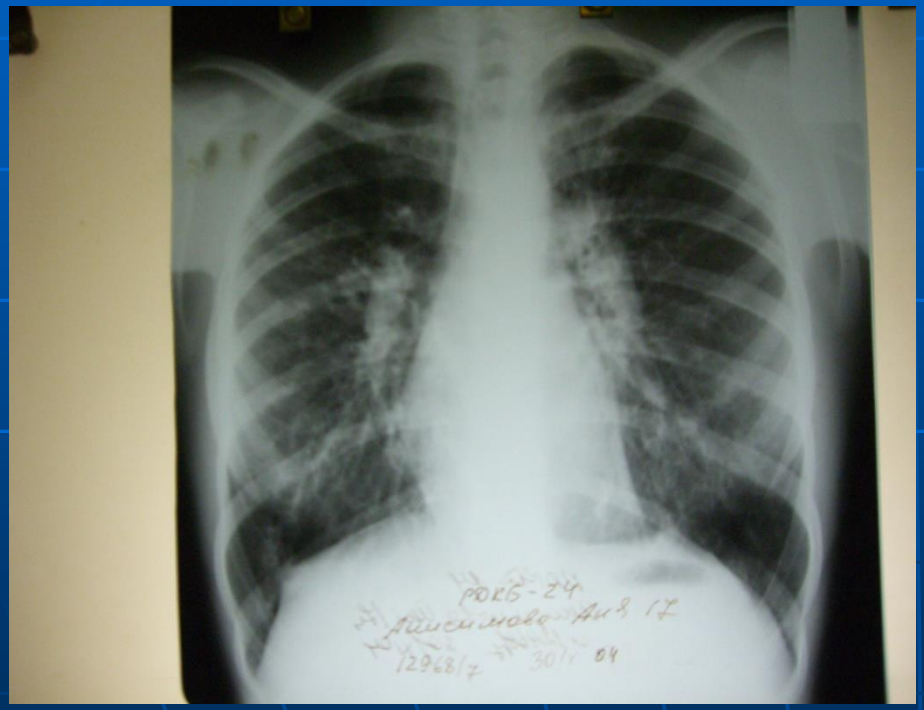
Антисинегнойные препараты для ингаляций

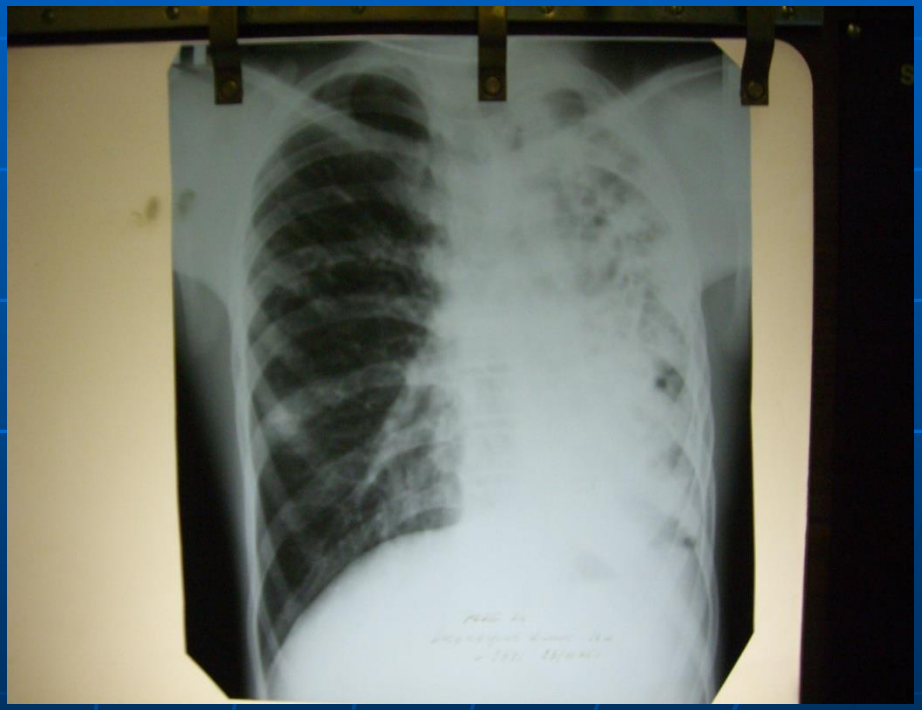
- Тобрамицин:

- Брамитоб 300 мг/4,0 мл ампулы
- ГОББИ 300 мг/5,0 мл ампулы

- Колистиметат натрия:
- Колистин 1 млн ЕД/ флакон

Синдром мукостаза





Причины появления вязкой мокроты

- Воспаление (инфекционного, аллергического генеза)
- Гипервентиляция
- Синтез секрета повышенной вязкости бронхиальными железами
- Дисфункция мукоцилиарного транспорта
- Аспирационный синдром
- Ингаляция токсических веществ

Муколитическая терапия

- ***Показания***
- Обструкция верхних и нижних дыхательных путей вязким секретом

- Острые, рецидивирующие и хронические респираторные заболевания

Муколитическая терапия

- **Амброксол гидрохлорид**
- **N-ацетилцистеин**
- **Физиологический и гипертонический растворы**
- **Рекомбинантная человеческая ДНКаза - Дорназа альфа (Пульмозим)**

- Применение муколитиков должно обязательно сопровождаться:

- - достаточной гидратацией
- - эффективной физиотерапией,
- - при необходимости – бронхоскопией.



Фото: **Виктор Погонцев**

Амброксол гидрохлорид – стимулятор выработки сурфактанта

- деполимеризация молекул муцина
- стимуляция синтеза сурфактанта
- усиление активности мерцательного эпителия
- противовоспалительное действие
- иммуномодулирующее действие

1-2 мг/кг/сут – внутрь
3-5 мг/кг/сут - внутривенно

N-ацетилцистеин – группа тиолов

- **разрыв дисульфидных связей гликопротеинов мокроты**
- **антиоксидантный эффект**

20-30 мг/кг/сут –
внутрь, внутривенно, ингаляционно

Физиологический раствор – 0,9% раствор NaCl

3-4 мл – 1-2 раза в день, ингаляционно

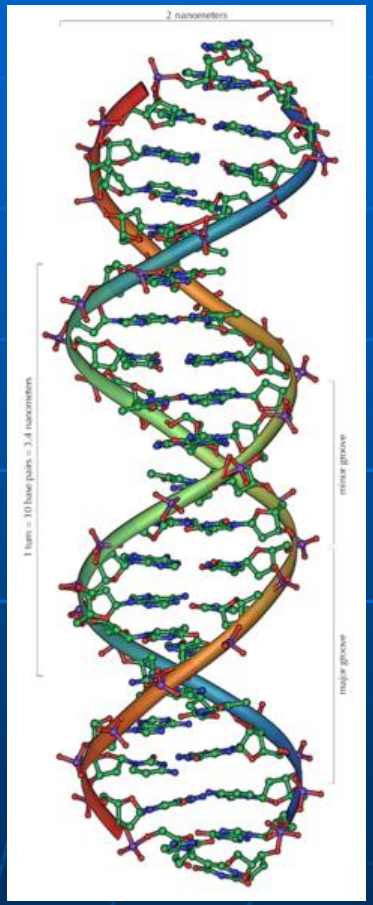
Гипертонический раствор – 7% NaCl

3-4 мл – 2-4 раза в день, ингаляционно

Daviskas E., Anderson S.D. J Aerosol Med. 2006 Spring;19(1):100-9.
Elkins M.R. et al. N Engl J Med. 2006 Jan 19;354(3):229-40.

- **Дорназа альфа** (**Pulmozyme®** Genentech) очищенный раствор рекомбинантной диоксирибонуклеазы 1 (rhDNase), фермент, который селективно расщепляет ДНК.

- Дорназа альфа гидролизует ДНК, содержащуюся в гнойном секрете, снижает его вязкость и улучшает клиренс бронхиального секрета



Дорназа альфа

показания



Дорназа альфа показания

- Муковисцидоз
- Бронхиальная астма у детей и взрослых
- Ателектазы
- Первичная цилиарная дискинезия
- Бронхоэктатическая болезнь
- Бронхиолит
- Пороки развития легких
- Иммунодефицитные состояния протекающие с поражением легких
- Синусит
- Плеврит

Назначение дорназы альфа (Пульмозим)

- 2,5 мг (соответствуют 2,500 ЕД) дорназы альфа один раз в сутки с помощью ингаляции.
- Ингаляцию содержимого одной ампулы (2,5 мл неразведенного раствора) проводят с помощью небулайзера.
- Большинство пациентов получают оптимальный эффект при регулярном ежедневном использовании Пульмозима. В исследованиях, по назначению Пульмозима в прерывистом режиме, улучшение функции легких прекращалось после прекращения терапии. Пациентам должно быть рекомендовано использовать препарат каждый день без перерывов.

Дорназа альфа эффективна у детей грудного возраста,находящихся на искуственной вентиляции легких

- Исследовано 100 детей в возрасте 0 – 2 лет, получавших ИВЛ после операций на сердце
- ***Показания:***
- - высокая вязкость бронхиального секрета
- - высокая частота ателектазов и реинтубации
- ***Заключение:***
- Применение дорназы альфа снижает длительность ИВЛ, снижает частоту осложнений и частоту реинтубации, снижает стоимость лечения (с 6,320 до 4,830 евро).
- Препарат эффективен и безопасен
- Riethmueller J.2006 Department of Pediatrics, University Children's Hospital, Tubingen,Germany.

Лечение ателектазов

- Применение дорназы альфа в виде ингаляций и\ или эндобронхиальных инстилляций эффективно у детей как младшего, так и старшего возраста при лечении ателектазов. Результаты подтверждаются клиническими и рентгенологическими данными.
- El Hassan, NO, Chess, PR, Huysman, MW, et al Rescue use of DNase in critical lung atelectasis and mucus retention in premature neonates. *Pediatrics* 2001;108,468-470
- Hendriks, T, de Hoog, M, Lequin, MH, et al DNase and atelectasis in non-cystic fibrosis pediatric patients. *Crit Care* 2005;9,R351-R356
- Margrid B Schindler

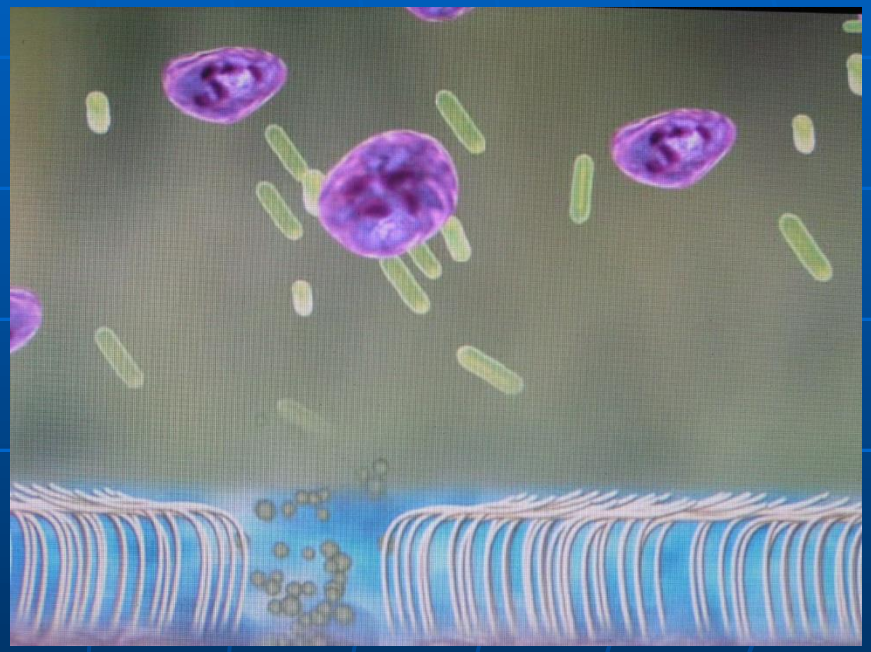
Бронхолегочная дисплазия

- Эндобронхиальное введение дорназы альфа используется для профилактики и лечения ателектазов у детей грудного возраста с БЛД

- Reiter, PD, Townsend, SF, Velasquez, R Dornase alfa in premature infants with severe respiratory distress and early bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* **2000;20**,530-534

Первичная цилиарная дискинезия

- Показана эффективность дорназы альфа у больных с синдромом первичной цилиарной дискинезии. Эффект получен как при коротких курсах терапии, так и при длительном лечении в течение нескольких лет.
- Показано улучшение функции внешнего дыхания и снижение частоты обострений.



- Nisreen M. El-Abiada, Shelley

Лечение RSV бронхиолита

- Применение дорназы альфа эффективно при лечении ателектазов, у детей с бронхиолитом.

- Merkus, PJ, de Hoog, M, van Gent, R, et al DNase treatment for atelectasis in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J* **2001;18**,734-737

- Nasr, SZ, Strouse, PJ, Soskolne, E, et al Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* **2001;120**,203-208

Лечение тяжелой бронхиальной астмы

- Эндобронхиальные инстилляции дорназы альфа эффективны при ателектазах, возникающих при тяжелой бронхиальной астме и при купировании статус астматикус

- Patel, A, Harrison, E, Durward, A, et al Intratracheal recombinant human deoxyribonuclease in acute life-threatening asthma refractory to conventional treatment. *Br J Anaesth* **2000;84**,505-507
- Durward, A, Forte, V, Shemie, SD Resolution of mucus plugging and atelectasis after intratracheal rhDNase therapy in a mechanically ventilated child with refractory status asthmaticus. *Crit Care Med* **2000;28**,560-562
- Greally, P Human recombinant DNase for mucus plugging in status asthmaticus. *Lancet*

1995;346,1423-1424

Лечение синуситов

Показана эффективность лечения синуситов у детей, больных муковисцидозом дорназой альфа. Препарат вводился в виде ингаляций

Cimmino M e.a.2005



Заключение

- Дорназа альфа может использоваться как муколитическое средство при различных заболеваниях респираторной системы, течение которых сопровождается выделением вязкого гнойного секрета.
- Обычная схема использования препарата 2,5 мг 1 раз в день через небулайзер
- Дорназа альфа может использоваться длительно (непрерывно в течение месяцев и нескольких лет)
- Возможно эндобронхиальное и эндоплевральное введение препарата в виде болюсных инстилляций.
- Возможно введение препарата в придаточные пазухи пазухи носа в виде аэрозоля или инстилляций для лечения гнойного синусита
- Частота побочных эффектов не превышает 1: 1000.

ВЫВОДЫ: ПУЛЬМОЗИМ

- Улучшает функцию легких
- Снижает частоту респираторных инфекций
- Улучшает нутритивный статус
- Положительно влияет на маркеры воспаления
- Снижает частоту высева бактериальных культур
- Профилактирует хронизацию синегнойной инфекции путем подавления формирования биофильма
- Снижает длительность и частоту госпитализаций
- Улучшает качество жизни
- Может применяться в любом возрасте

Схема ингаляционной терапии в комплексе с кинезитерапией

- За 5 минут до ингаляции - препарат, профилактирующий бронхоспазм (сальбутамол и др.)
- Очистить верхние дыхательные пути
- Принять правильное положение: сесть прямо, расправить грудную клетку, плечи и лопатки опустить
- Ингаляция муколитика (N-ацетилцистеин, физиологический раствор и др)
- Кинезитерапия: дыхательная гимнастика, дренаж, ЛФК
- Ингаляция антибиотика и через спейсер топического кортикостероида
- Дорназа-альфа ингалируется отдельно

Респираторная техника ингаляции:

- **на счет "1 - 3" - спокойный глубокий вдох через рот**
- **закрыть рот и задержать дыхание на 2 - 4 секунды**
- **на счет "4 - 9" - спокойный выдох через нос** (у маленьких детей - можно через рот)

Длительность ингаляции не должна превышать 8-10 мин.

PARI приборы для лечения центральных и периферических отделов респираторного тракта








Небулайзер	Pari Lc Sprint	Pari Lc Sprint Junior	Pari Lc Sprint Star	PARI LL	e-Flow rapid
Компрессор	PARI BOY N/ PARI BOY SX	PARI JuniorBOY S	PARI BOY SX	PARI Master/ PARI Boy N	Электронный, частота 117 кГЦ
Общий выход аэрозоля	500/590 мг/мин	320 мг/мин	450 мг/мин	480/470 мг/мин	500 мг/мин
Средний аэродинамический размер частиц	3.5/2/9 мкм	2,9 мкм	2.2 мкм	3,6/3,5 мкм	3,95 мкм
Частиц менее 5 мкм	68/75%	76%	89%	65/68%	71-73%

Небулайзер ПАРИ ЛЛ









- При использовании прерывателя ингаляция и продукция аэрозоля осуществляется только на вдохе

- В зависимости от желания пациента, возможно включение режима непрерывной ингаляции

- Может комплектоваться нагревающей вставкой ПАРИ ТЕРМ для подогрева аэрозоля до комфортной температуры 37°С

- Системой ПАРИ фильтр-клапан для предотвращения загрязнения окружающей среды

- Насадкой ПАРИ ПЭД, позволяющей сочетать ингаляционную и физио- (кинези-) терапию


Благодарю за внимание !