

Главное медицинское управление
Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия"
Управления делами Президента Российской Федерации

Научно-практическая конференция

**Респираторные инфекции и
бронхолегочные осложнения.
Современная диагностика,
лечение и профилактика**

1 декабря 2017, Москва

Программа конференции

09.00 – 10.00	Регистрация
10.00 – 10.10	Открытие конференции Девяткин А.В.
10.10 – 10.40	Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции. Итоги прошедших эпидсезонов 2016-2017 гг.: стратегия лечения и профилактики Девяткин А.В.
10.40 – 11.00	Модуляция (системного и мукозального) иммунитета в лечении и профилактике респираторных инфекций Калюжин О.В.
11.00 – 11.20	Терапия легких и среднетяжелых форм гриппа в амбулаторных условиях. Львов Н.И. Содокладчики: Мальцев О.В., Касьяненко К.В.
11.20 – 11.40	Современная муколитическая терапия продуктивного кашля при острых и хронических заболеваниях бронхолегочной системы у взрослых Княжеская Н.П.
11.40 – 12.10	Противогриппозные препараты – симбиоз науки и практики, проверенной временем Ленева И.А.
12.10 – 12.20	Дискуссия. Ответы на вопросы
12.20 – 13.00	Кофе-брейк

- 13.00 – 13.20 Внебольничная пневмония: «правильный» антибиотик для «правильного» пациента (разбор клинического случая)
Синопальников А.И.
- 13.20 – 13.40 Острый бронхит: давайте расставим точки над і
Зайцев А.А.
- 13.40 – 14.10 Проблемы антибиотикорезистентности основных возбудителей внебольничных инфекций
Степанова И.И.
- 14.10 – 14.20 Ингаляторы с подогревом аэрозоля
Осипов Л.В.
- 14.20 – 14.40 Дикуссия. Закрытие конференции
- 14.40 Выдача сертификатов

Лекторы и докладчики

Председатель конференции

Девяткин Андрей Викторович

доктор медицинских наук, профессор, кафедра семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, профессор курса инфекционных болезней кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Лекторы и докладчики

Зайцев Андрей Алексеевич

доктор медицинских наук, главный пульмонолог ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»

Калюжин Олег Витальевич

доктор медицинских наук, профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Княжеская Надежда Павловна

кандидат медицинских наук, доцент, кафедра пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Ленева Ирина Анатольевна

доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией экспериментальной вирусологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Львов Николай Иванович

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

Осипов Лев Васильевич

доктор технических наук, профессор, вице-президент Международного объединения поставщиков и производителей медицинской техники, Член Совета Росздравнадзора по медицинской технике

Синопальников Александр Игоревич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии
Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, вице-президент
Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной
химиотерапии (МАКМАХ), заслуженный врач РФ

Степанова Ирина Ираклиевна

кандидат медицинских наук, доцент, кафедра семейной медицины с курсами клинической лабо-
раторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная
медицинская академия» УД Президента РФ

Материалы конференции

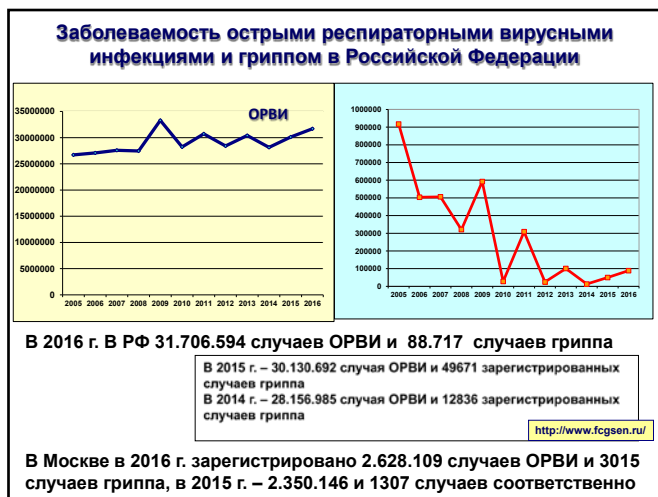
Содержание

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции Итоги прошедших эпидсезонов 2016-2017 гг.: стратегия лечения и профилактики	8
Девяткин А.В.	
Терапия легких и средне-тяжелых форм гриппа в амбулаторных условиях (по материалам проекта клинических рекомендаций «Грипп у взрослых», 2017)	17
Львов Н.И., Мальцев О.В., Касьяненко К.В.	
Муколитическая терапия комплексного воздействия на продуктивный кашель у детей и взрослых.....	24
Княжеская Н.П.	
Противовирусные препараты: симбиоз науки и практики, проверенной временем.....	41
Ленева И.А.	
Острый бронхит: давайте расставим точки над і.....	46
Зайцев А.А.	
Проблемы антибиотикорезистентности основных возбудителей внебольничных инфекций.....	54
Степанова И.И.	

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции Итоги прошедших эпидсезонов 2016-2017 гг.: стратегия лечения и профилактики

Девяткин А.В.

Кафедра семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ



Основные возбудители острых респираторных вирусных заболеваний человека

Вирусы и их семейства	Типы, подтипы, антигенные варианты	Заболевания и клинические синдромы
Семейство Ортомиксовирусы: • вирусы гриппа человека • вирусы гриппа птиц и животных	A (H1N1), A (H3N2), B, C B (H1N1), A (H5N1)	Грипп
Семейство Парамиксовирусы: • вирусы парагриппа • респираторно-синцитиальный вирус • метатангеовирус человека (MPV)	1 – 4 1 – 3	Ларингиты, трахеиты, бронхиты. Столбчатая корка у детей Бронхиолиты и другие поражения нижних дыхательных путей преимущественно у детей и новорожденных. Формирование бронхолегочной ателектазы Ларинготрахеит, бронхопневмония, пневмония, ацентикулярная пневмония у детей
Семейство Коронавирусы: • два наиболее распространены • коронавирус 229E • SARS	1 – 4	Поражение верхних дыхательных путей, пневмония Дыхательная пневмония
Семейство Пикорнавирусы: • риновирусы • вирус Коксаки	1 – 113 B1 – 6	Риниты, синуситы, бронхиты Поражение верхних дыхательных путей, энцефалитическая пневмония ОРЗ, пневмония
• вирусы ЕСНО Семейство Реновирусы: Семейство Аденовирусы: • аденовирусы человека	1 – 3 1 – 7, 14, 21	ОРЗ
Семейство Парвовирусов • бокавирус человека (BCoV)	-	Поражение верхних и нижних дыхательных путей у детей и младшего возраста


Ранние симптомы гриппа

- Острое (внезапное) начало, озноб, высокая температура тела с первых часов болезни
- Выраженные симптомы интоксикации: сильная головная боль, ломота в теле, миалгии, артралгия, резкая слабость, головокружение
- Умеренные катаральные симптомы: заложенность носа, першение в горле, сухой кашель
- Гиперемия и отечность лица, склерит, конъюнктивит, цианоз губ




Клиника острых респираторных вирусных инфекций

- Подострое начало болезни, слабость, озноб/лихорадка, субфебрильная температура
- Выраженные катаральные симптомы: насморк, першение в горле, кашель – с первых часов болезни
- Повышение температуры до фебрильных цифр в последующие дни (при бактериальных осложнениях)





Особое место в структуре ОРВИ занимает **Г Р И П П (INFLUENZA, GRIPPUS)** (от франц. глагола *gripper* - «схватить»)

- острая вирусная инфекционная болезнь человека с воздушно-капельным путем передачи
- клинически характеризуется кратковременной, но выраженной лихорадочной реакцией, симптомами общего токсикоза и поражением верхних дыхательных путей
- периодически принимает эпидемическое и пандемическое распространение

Вирус гриппа был открыт в 1931 г. английским ветеринарным врачом Shope у свиней

Вирус относят к семейству *Orthomyxoviridae*

Серотипы вирусов гриппа человека

Серотип А - идентифицирован в 1933 г.
(dr. Smith, Andrews, Laidlaw)

Серотип В - идентифицирован в 1940 г.
(dr. Fransis, Magill)

Серотип С - идентифицирован в 1947 г.
(dr. Taylor)

Клиника гриппа

Инкубационный период от 12 до 48 час.
(возможен до 3 суток)

- **Интоксикационный синдром** (доминирует в 1-е сутки заболевания, после 5-го дня болезни - нормализация температуры)
- **Катаральный синдром** (развивается через несколько часов - сутки после начала болезни, может быть слабо выражен)
- **Поражение кровеносных сосудов – повышенная ломкость, проницаемость, геморрагический синдром** (не более чем в 5 - 10 % случаев при современном течении)

ОСЛОЖНЕНИЯ ГРИППА

(встречаются у 10-15% всех заболевших)

- **Ранние, патогенетически обусловленные:**
 - острый респираторный дистресс-синдром вследствие вирусной пневмонии (геморрагический отек легких, «геморрагическая пневмония»)
 - инфекционно-токсический (циркуляторный шок)
 - отек мозга
- **Поздние и отдаленные:**
 - **Бактериальные очаговые инфекции** (пневмония, обструктивный бронхит, поражение ЛОР-органов, активация инфекций мочевых и желчевыводящих путей) - 80-90% составляют острые пневмонии
 - **Активация хронических вялотекущих инфекций и аутоиммунных заболеваний** (туберкулез, герпесвирусные инфекции, ревматические болезни, васкулит)
 - **Сердечно-сосудистые нарушения** (миокардит, очаговая дистрофия или инфаркт миокарда)
 - **Декомпенсация или дебют хронических заболеваний** (сахарный диабет и др.)

Пневмония – самое частое грозное осложнение гриппа, которое определяет тяжесть течения и исход болезни

- **Первичная вирусная пневмония** вызывается непосредственно вирусом гриппа (первые 3-5 дней болезни). Она всегда протекает тяжело с признаками острой дыхательной недостаточности
- **Вторичная пневмония** носит бактериальный характер и развивается у больных, которые перенесли грипп (после 5-7-го дня болезни)
- **Третий тип** относят к вирусно-бактериальным пневмониям

Временные методические рекомендации "СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ ТИПА А/Н1Н1». Информационное письмо Минздрава России №24-0/10/1-5039 от 25 августа 2009 г. (в редакции от 03 ноября 2009 г.)

Клинико-рентгенологические и патоморфологические данные, свидетельствовали о раннем развитии диффузного альвеолярного повреждения с последующим формированием фиброза как основного синдрома поражения легких при гриппе, вызванным вирусом А(Н1N1) pdm09, с формированием альвеолярно-капиллярного блока, который вызывал развитие тяжелой дыхательной недостаточности

Особенности эпидсезона гриппа конца 2016 – начала 2017 гг. в Москве

- Массовая заболеваемость лиц, непривитых от гриппа (зарегистрировано всего 3 случая гриппа у вакцинированных)
- Кратковременное доминирование (декабрь 2016 г.) вируса гриппа А/Н3N2, преимущественное выделение вируса у взрослых
- Практически не наблюдалось первичное вирусное поражение легких
- Вторичные пневмонии выявлялись у 10 % больных гриппом в стационаре.
- Не зарегистрировано летальных исходов от гриппа в стационарах

Ранняя клиническая диагностика, немедленное назначение этиотропной (противовирусной и антибактериальной) терапии, своевременная госпитализация больных гриппом тяжелого течения определяют благоприятный прогноз и выздоровление

Цель лечения респираторных вирусных инфекций и их бронхолегочных осложнений – быстрое и полное клиническое выздоровление больного
Основные задачи:

1. Подавление репликации вирусов на ранних сроках болезни
2. Купирование клинических проявлений респираторной вирусной инфекции и ларинготрахеобронхита
3. Профилактика и лечение осложнений (обоснованное, грамотное и своевременное применение антибиотиков и препаратов патогенетического действия)

Спектр действия

Озельтамивир (Тамифлю, Номидес)

- ✓ Вирусы гриппа А (H1N1-чувствительные штаммы, H3N2, H5N1) и В

Арбидол

- ✓ Все штаммы вирусов гриппа А и В
- ✓ Другие респираторные вирусы
- ✓ Ротавирусы
- ✓ Коронавирусы

Ингавирин

- ✓ Все штаммы вирусов гриппа А и В
- ✓ Аденовирусы
- ✓ Вирусы парагриппа
- ✓ РС-вирусы

*Озельтамивир (тамифлю, номидес) – противовирусный препарат для лечения гриппа
Арбидол и ингавирин - противовирусные препараты для лечения не только гриппа, но и других респираторных вирусных инфекций*

Тактика ведения больных с тяжелым осложненным течением гриппа

- Назначение специфической противовирусной терапии не только в первые 2 дня, но и после 3-го дня болезни
- При подозрении на развитие пневмонии немедленное назначение антибиотиков широкого спектра действия
- При тяжелом клиническом состоянии обязательная экстренная госпитализация в инфекционный стационар
- Тщательное клиническое наблюдение в инфекционном отделении, при признаках ухудшения состояния – перевод в интенсивный блок или отделение реанимации
- Динамическое рентгенологическое/КТ обследование по клиническим показаниям
- Экспресс-контроль газового состава крови в динамике
- Обеспечение постоянной респираторной поддержки кислородом, включая проведение искусственной вентиляции легких
- Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)
- Применение кортикостероидов и специфических иммуноглобулинов

ПРАВИЛА НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ГРИППА И ОРВИ

- Назначение антибиотиков строго по показаниям на основании клинических рекомендаций
- Выбор антибактериального препарата должен проводиться с учетом его спектра действия и возможной резистентности предполагаемого возбудителя
- При назначении перорального антибиотика необходимо учитывать его биодоступность, фармакодинамику, побочные эффекты и комплаентность со стороны больного



Обязательной ежегодной вакцинации против гриппа подлежат:

- дети, посещающие дошкольные учреждения,
- учащиеся 1-11 классов,
- студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений,
- взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.),
- взрослые старше 60 лет.

Штаммы вирусов гриппа,
рекомендованные экспертами
ВОЗ для включения в состав
вакцин в сезонах 2013 - 2018гг.



Эпидемические сезоны	Референс-штаммы (эталоны) по антигенным свойствам			
	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	линия В/Ямагата*	линия В/Виктория
2013-2014		A/Виктория/361/2011	В/Висконсин /1/2010	
2014-2015	A/Калифорния/07/2009	A/Техас/50/2012	В/Массачусетс /2/2012	В/Брисбен/60/2008
2015-2016		A/Швейцария/9715293/2013		
2016-2017			В/Пхукет/3073/2013	
2017-2018	A/Мичиган/45/2015	A/Гонконг/4801/2014		

* - входит в состав четырехвалентных вакцин

Терапия легких и средне-тяжелых форм гриппа в амбулаторных условиях (по материалам проекта клинических рекомендаций «Грипп у взрослых», 2017)

Львов Н.И., Мальцев О.В., Касьяненко К.В.

Кафедра инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ

Клинические рекомендации «Грипп у взрослых» (2017 год) (проект)	
3.1.2. Лечение легких и средне-тяжелых форм гриппа в амбулаторных условиях	
Рекомендуется использование противовирусных препаратов с прямым противовирусным действием	Рекомендуется использование противовирусных препаратов с непрямым противовирусным действием

Средства противовирусной терапии ОРВИ		
	Противовирусные препараты	
	Этиотропные	Патогенетические
Противо-вирусное действие	Прямое	Опосредованное (не прямое)
Мишень действия	Нуклеиновые кислоты Структурные белки	Иммунокомпетентные клетки Клетки мишени
Эффект	Вирусоспецифический	Универсальный (?)
Группы препаратов	Блокаторы М2-канала Ингибиторы Нейраминидазы Ингибиторы Гемагглютинаина Нуклеозидные аналоги	Индукторы интерферонов Интерфероны (ЧЛИ, РИФ)
	Иммуноглобулины: -специфические	-человеческий нормальный Синтетические (Пентаглобин, Габриглобин и д.р.)



Клинические рекомендации «Грипп у взрослых» (2017 год)
 3.1.2. Лечение легких и средне-тяжелых форм гриппа в амбулаторных условиях

- Рекомендуется использование противовирусных препаратов с **прямым** противовирусным действием

Противовирусный препарат (МНН)	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
Осельтамивир	A	1a
Занамивир	A	1a
Умифеновир	A	1b
Риамиловир (Метил-тионитро-оксо-дигидро-триазоло-триазинид натрия)	B	2b

Рекомендуется использование противовирусных препаратов с **непрямым** противовирусным действием

Противовирусный препарат (МНН)	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
Имидазолилэтанамид пентадиовой кислоты	B	2b
Интерферон альфа 2b или интерферон гамма	B	3
Тилорон	B	3
Меглюмина акридонацетат	B	3
Оксо-дигидро-акридинил ацетат	B	3

Рейтинговая система оценки клинических исследований (предложена в начале 1990-х гг)*

критерий	Класс доказательности результатов научных исследований (цифра)**	Уровень доказательности принятых рекомендаций. (буква)***
Большие <u>двойные слепые плацебоконтролируемые</u> исследования, а также данные, полученные при <u>мета-анализе</u> нескольких <u>рандомизированных контролируемых исследований</u>	I	A
Небольшие <u>рандомизированные контролируемые исследования</u> , в которых статистические расчёты проводятся на ограниченном числе пациентов.	II	B
Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.	III	C
Выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме	IV	D

* - с возрастанием порядкового номера доказательности качество клинических исследований снижается.
 ** - классы принято обозначать римскими цифрами (класс I, II, III, IV)
 *** - уровни - буквами латинского алфавита (уровень A, B, C, D).

Диссоциация критериев включения(исключения) в исследование и показаний для назначения в практике

Критерии включения в исследования:

- ✓ возраст 18-60(65 лет);
- ✓ сроки заболевания до 36-48-72 часов;

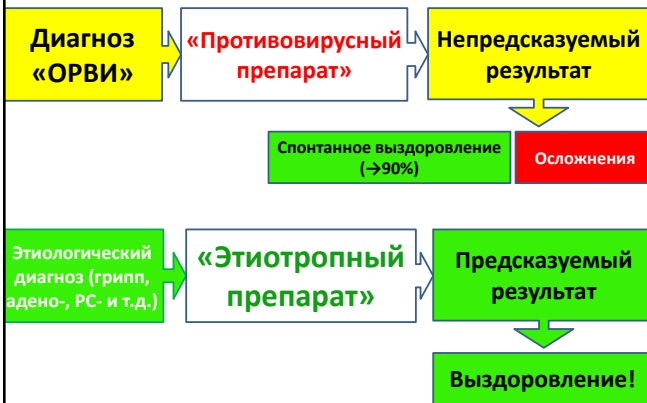
Критерии исключения

- ✓ наличие осложнений;
- ✓ тяжелая сопутствующая патология;
- ✓ Предшествующий прием этиотропных препаратов
- ✓ беременность;
- ✓ и т.д

Показания для назначения этиотропной терапии при ОРВИ:

- ✓ тяжелое течение;
- ✓ наличие вирусоспецифических осложнений;
- ✓ неблагоприятный преморбидный фон;
- ✓ и т.п.

Значение этиологической диагностики при ОРВИ



Задачи клинко-эпидемиологической диагностики ОРВИ

- Приблизить нозосиндромальный диагноз «ОРВИ» к этиологическому до (или без) лабораторной верификации;
- Сделать этиологический диагноз **вероятным**;
- Позволить врачу **при наличии показаний** назначить **«этиотропный»** препарат;

Составляющие клинико-эпидемиологической диагностики

- Эпидемиологическая диагностика:
 - ✓ эпидемический сезон;
 - ✓ возраст пациента.
- Клиническая диагностика
 - ✓ Характер начала;
 - ✓ Выраженность СОИИ;
 - ✓ Выраженность и тип лихорадки;
 - ✓ Ведущий респираторный синдром;
 - ✓ Нереспираторные синдромы.

Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2. 3117-13 Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций

2.3. Стандартное определение случая гриппа:

- грипп - острая вирусная инфекционная болезнь с воздушно-капельным путем передачи возбудителя, характеризующаяся **острым** началом, **лихорадкой** (с температурой 38 °C и выше), общей **интоксикацией** и поражением **дыхательных путей**.

4.3. В период эпидемических подъемов заболеваемости гриппом окончательный диагноз "грипп" может быть установлен как на основании лабораторного подтверждения, так и на основании **клинических и эпидемиологических данных**.

Клинико-эпидемиологическая и дифференциальная диагностика типичных форм актуальных ОРВИ

Критерий	Грипп	Парагрипп	РСВИ	АДВИ
Возраст	Любой	Детский (до 3 л)	Грудной (до 1 г)	Молодой (призывной)
Сезон	Зима-весна	Осень	Осень/Весна	Лето-осень (формирование коллектива)
Начало	Острое	Постепенное	Постепенное	Постепенное
СОИИ	++++	±	±	±
Лихорадка	Фебрильная постоянная	Субфебрильная постоянная	Субфебрильная постоянная	Фебрильная волнообразная
Ведущий респираторный синдром	Трахеит	Ларингит (ложный круп)	Бронхиолит (БОС)	Фарингит, (тонзилло-фарингит)
Не-респираторные синдромы	Геморрагический	-	Увеличение печени	Тонзиллит Лимфаденопатия Конъюнктивит
Течение	Острое циклическое	Затяжное	Затяжное	Затяжное рецидивирующее

Требования к этиотропным химиопрепаратам

1. Действовать на определенную вирусоспецифическую мишень в цикле репродукции вируса и оказывать непосредственное (прямое) воздействие на размножение вируса;
2. **Иметь высокую биодоступность;**
3. **Накапливается** в очаге воспаления;
4. Обладать низкой токсичностью и не кумулировать;
5. **Иметь удобную лекарственную форму и дозирование;**
6. Иметь доказанную клиническую эффективность.

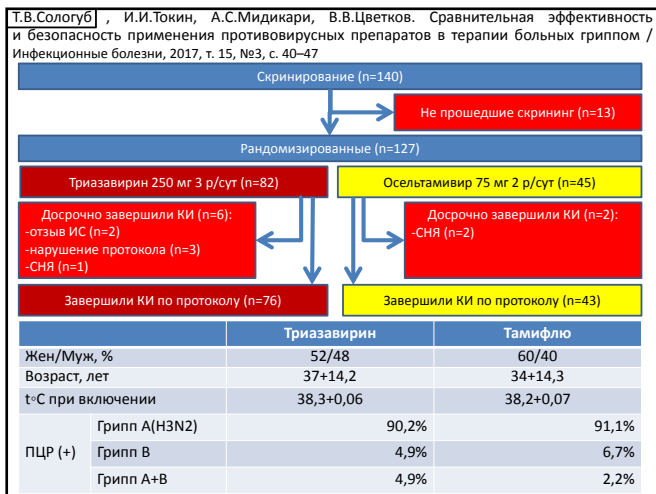
Фармакокинетика этиотропных препаратов

АТХ	Ремантадин J05AC02	Осельтамивир J05AH02	Занамивир J05AH01	умифеновир J05AX13	Триазавирин -	рибавирин J05AB04
Всасывание в ЖКТ	100%	75-80%	2%	40%	100%	45-65%
C _{max} (мкг/мл)	0,416	0,5	0,097	0,4	4,8	5 мкмоль/л
t до C _{max}	1-4 ч	1-3 ч	1 ч	1,5 ч	1-1,5 ч	1-1,5
Метаболизм	печень	печень	-	печень	печень	печень
T _{1/2}	13-38 ч	6-10 ч	2,5-5	17-21 ч	1-1,5 ч	120-170 ч
Выведение	Почки (90%)	Почки (99%)	Легкие Почки	Желчь (40%)	Почки (15-45%)	Почки (30%)
Режим дозирования (разовая доза, кратность, курс)	300 100 и 100 100 и 100 100 4 дня	75 мг 2 раза 5 дней	5 мг 2 раза 5 дней	200 мг 4 раза 5 дней	250 мг 3 (?) раза 5 дней	200 мг 3-4 раза 5 дней

Сравнительная оценка эффективности противовирусных препаратов при гриппе A(H1N1)pdm в лиц молодого возраста

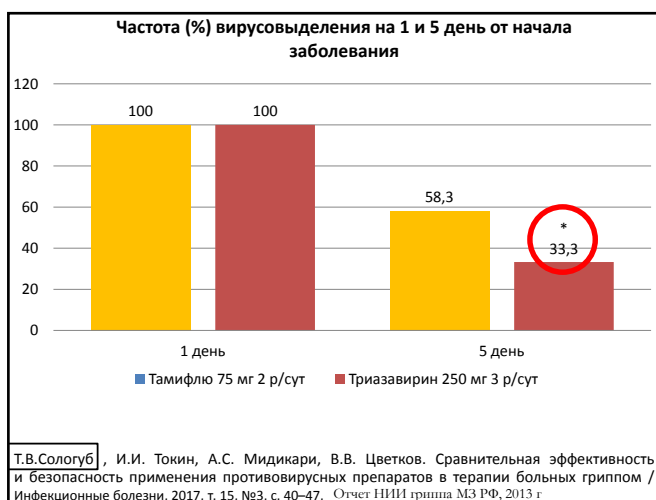
	Только базисная (n=128)	+ Ремантадин (n=110)	+ Осельтамивир (n=38)	+ Умифеновир (n=52)	+Имидазолил этанамид пентадидовой кислоты (n=48)
Различия длительности (в днях, M±SD) синдромов и симптомов гриппа A(H1N1)pdm					
СОИИ, дн	5,2±3,52	4,2±3,14*	3,2±2,28*	4,8±3,32	5,6±4,03
T>38, дн	3,3±1,95	2,7±1,51*	1,9±1,23*	2,6±1,76*	3,9±1,84
T>37, дн	4,9±2,35	4,1±2,00*	3,4±2,12*	4,2±2,29*	4,9±1,64
Ринит	7,1±4,62	4,2±2,07*	4,7±3,61*	5,0±2,75*	8,8±5,42
Фарингит	4,8±2,42	3,8±2,00*	3,9±2,72*	4,5±2,15	5,3±4,23
Трахеит	5,6±3,69	3,6±1,93*	2,4±1,68*	5,0±2,38	8,5±4,78
Бронхит	7,7±5,97	5,9±4,69	4,3±2,73	6,0±2,37	8,3±4,38
Кашель	7,5±4,95	5,3±4,21*	4,1±3,36*	6,2±3,16	8,3±4,38
Частота (%) развития после 2 дней лечения					
пневмония	2,3 %	0,9%*	0%*	0%*	4,3%

Примечание: * - p<0,05



Т.В.Сологуб, И.И. Токин, А.С. Мидикари, В.В. Цветков. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом / Инфекционные болезни, 2017, т. 15, №3, с. 40–47

Синдромы (симптомы)	Длительность синдромов (симптомов), в днях (M±mх)	
	Осельтамивир	Триазавирин
	75 мг 2 р/сут	250 мг 3 р/сут
Лихорадка, >37С	4,3±0,49	3,3±0,23*
Лихорадка, >38	2,1±0,20	1,8±0,12
Головная боль	4,3±0,42	3,5±0,22*
Миалгия	3,9±0,39	3,0±0,19*
Офтальмалгия	3,0±0,31	2,6±0,17
Фарингит (першение)	5,6±0,48	4,8±0,35*
Кашель	7,9±0,55	7,0±0,37*
Длительность лечения, дни	5,6±0,46	4,3±0,25*



Муколитическая терапия комплексного воздействия на продуктивный кашель у детей и взрослых

Княжеская Н.П.

Кафедра пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова


Минздрава России

Эпидемиология

Из года в год заболевания органов дыхания занимают лидирующие позиции в структуре общей заболеваемости.³

По данным Европейского респираторного общества (ERS), до 30 % обращений к врачу общей практики так или иначе связаны с развитием кашля.⁴

Заболевания органов дыхания являются серьезной проблемой здравоохранения из-за их широкой распространенности, не всегда адекватного лечения (а порою и самолечения) и достаточно высокой вероятности развития осложнений.¹



По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), патология дыхательных путей вошла в пятерку основных причин летальных исходов у населения Земли.²


1. Байкина С.В., Болжанка Т.Ю., Попов А.В. Современная патология в патологии заболеваний органов дыхания у детей / РЖМЖ. 2016. №16. С. 1112-1117
2. Фроленкова А.В., Мухоморова И.А., Смирнова Е.А., Смирнов Е.В. Инфекция верхних дыхательных путей у детей и взрослых: современные представления // РЖМЖ. 2016. №05. С. 1738-1742
3. Эпидемиологический обзор - Рязань доступен: http://www.riazan.ru/ru/meditsina/infektsionnyye_zabolevaniya/infektsionnyye_zabolevaniya_danya_16/07/2017/
4. Мухоморова И.А., Смирнов Е.В. Современная патология в патологии заболеваний органов дыхания у детей / РЖМЖ. 2016. №05. С. 1738-1742

Жидкость, выстилающая дыхательные пути

Дыхательные пути изнутри выстланы слоем жидкости, которая состоит из двух слоев:

- слизистого слоя (золя), который, как одеяло, окутывает реснички, и
- слоя геля (муцинового слоя), лежащего поверх золя, ближе к просвету дыхательных путей.

Движения ресничек
12-15 колебаний в секунду!

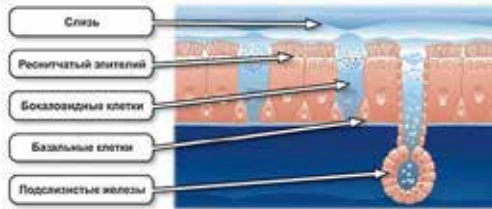


Микроорганизмы и инородные тела
Гель-слой
Золь-слой
Движение ресничек РЭ
РЭ

© Медицинский портал "Рос.инфо", Чудинова А.Г., Селезнюк А.С. - М. Издательский дом "Академик.ру", 2008, 128с.

Мукоцилиарный клиренс

Мукоцилиарный клиренс (МЦК) - осуществляется мукоцилиарным аппаратом, состоящим из двух составных частей: реснитчатого аппарата мерцательного эпителия дыхательных путей и секреторной системы дыхательных путей.¹



¹ Мукоцилиарный клиренс / Под ред. Чучунова А.Г., Беленкова А.С. - М. : Идентификация для Альтерра, 2008. 120с.

Анатомо-физиологические особенности строения органов дыхания у детей

Особенности	Значение
Несколько меньшая по сравнению со взрослыми вязкость слизи бронхов. Слизистая оболочка бронхов и бронхиол нежная, богата кровеносными сосудами, покрыта тонким слоем слизи, выстлана цилиндрическим мерцательным многоядным эпителием. ^{1,2}	Более легкая эвакуация мокроты из воздухоносных путей. ¹
Трахея относительно короткая, воронкообразной формы, имеет много слизистых желез, 1/3 представлена мембранозой частью (1/5 у взрослых), что приводит к уменьшению её просвета во время дыхания и при кашле. ¹	Вовлечение трахеи в воспалительный процесс при бронхитах, ларингитах. ¹
Бронхи узкие, бронхиолы имеют 0,1мм в диаметре (0,5мм – у взрослых), отек стенки бронхов увеличивает сопротивление в воздухоносных путях новорожденного, недоразвитие и мягкость хрящей, и др. ¹	Склонность к острой и рецидивирующей обструкции бронхов, ателектазам и др. ¹
Небольшое количество сурфактанта или малое содержание в нём лецитина - характерно для незрелых лёгких. ¹	Недостаток сурфактанта - одна из причин нерасправления лёгких у недоношенных детей. ¹

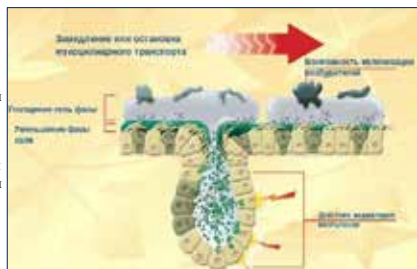
¹ Давыдов А.В. Детские болезни. Учебник для врачей педиатров. 2017. 880 с. (Секретарский ресурс). - Ресурс доступен по адресу: <https://books.google.ru/books> (дата обращения: 15.09.2023)
² Детские болезни. Учебник. Под ред. А.А. Баранова. 2008. 1084 с.

Нарушение МЦК

Важным защитным механизмом верхних и нижних дыхательных путей от агрессивного влияния окружающей среды является МЦК.


Воспаление дыхательных путей, приводящее к повреждению мерцательного эпителия и изменением реологических свойств мокроты, сопровождается снижением МЦК.

При значительном повышении вязкости мокроты выключаются и клиренс, и кашель, т.е. механизмы собственной защиты.^{1,2}



¹ Давыдов А.А., Козлова С.А., Кривошапко С.А. Механизмы травмы при инфекционных респираторных инфекциях у детей. «Эпидемиология и инфекционные болезни» 2013; 141(10): 151-158, ноябрь 2013 г.
² Струтин А.В., Сарин В. В. Физиологические механизмы М. - Петербург, 2010. 266 стр. 280 с.

Кашель



В норме кашель выполняет защитную функцию.²

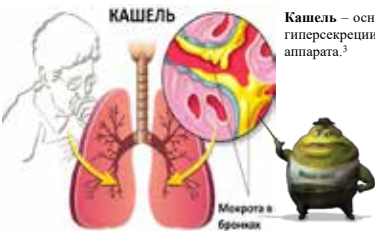
С физиологической точки зрения кашель является универсальным механизмом очищения дыхательных путей, обеспечивающий удаление чужеродных частиц, микроорганизмов или бронхиальной слизи (мокроты).¹

Помимо кашлевого рефлекса, защитные механизмы респираторного тракта включают выработку бронхиального секрета и его удаление с помощью реснитчатого эпителия.¹

При кашле, в особенности хроническом, существенно снижается качество жизни пациентов, нарушается сон, физическая и интеллектуальная активность.²

1. Николаев А.Г., Завгородняя М.Д., Белкина С.В. Диагностика и лечение кашля у детей // Бронхиальная астма и ОР. Медицинский совет. 2013. С. 140-145.
2. Николаев А.Г. Кашель: физиология, патология, диагностика и лечение // Педиатрия. 2014. № 1. С. 128-135.

Кашель



Однако кашель может быть и проявлением патологического процесса, что требует уточнения его причины и подбора терапии.²

Кашель – основной механизм очищения бронхов при гиперсекреции слизи и поражении мукоцилиарного аппарата.³

Мокрота представляет патологический секрет дыхательных путей, выделяемый при кашле или отхаркивании. В этих условиях кашель – единственный эффективный механизм санации трахеобронхиального дерева.¹

1. Николаев А.Г. и соавт. Диагностика и лечение кашля у детей. Бронхиальная астма и ОР. Медицинский совет. 2013 г.
2. Николаев А.Г. и соавт. Клиника и лечение кашля у детей. Педиатрия. 2014. № 1. С. 128-135.
3. Баранов В.А. Кашель. Современная диагностика и лечение. СПб.: Издательство «Лань». 2011. 208 с.

Причинные факторы, вызывающие кашель

1. Вдыхание различных раздражающих веществ (дым, пыль, газы);
2. Аспирация инородного тела, отделяемого верхних дыхательных путей или содержимого желудка;
3. Воспаление и инфильтрация слизистой оболочки воздухоносных путей, бронхоспазм (ОРВИ/ОРИ, бронхит, бронхиальная астма, муковисцидоз, туберкулез, саркоидоз, рак легкого и др.);
4. Паренхиматозные заболевания легких (гистциозит Х, пневмония, абсцесс легкого);
5. Длительный сухой кашель и даже проявления бронхоспазма, могут вызывать некоторые медикаменты (ИАПФ; НПВП; β-адреномиметики).



Григорьев В.В. Профилактика простуды и управление кашлем у детей. Современная педиатрия 2014 №1(52).

Характер кашля при различных заболеваниях

Заболевание	Характер кашля	Дополнительные признаки
Ринит, синусит, аденоидит, фарингит	Малопродуктивный, приступообразный	Затруднение носового дыхания, стекание слизисто-гнойного отделяемого по задней стенке глотки
Стенозирующий ларинготрахеит	Грубый «лающий» кашель, афония, осиплость голоса	Инспираторная одышка с втяжением углубленных мест грудной клетки
Бронхит	Глубокий, вначале сухой, затем влажный	Сухие или разнокалиберные влажные хрипы в легких
Аспирация инородного тела	Внезапно развивающийся приступ кашля	Инспираторная одышка, асимметрия аускультативной картины
Коклюш	Приступообразный, изнуряющий кашель с репризами	Нередко рвоты после приступа кашля
Бронхиальная астма	Приступообразный, сухой	Экспираторная одышка, удушье при контакте с аллергеном или триггером, на физическую нагрузку
Пневмония	Отрывистый, болезненный	Крепитирующие хрипы в легких, притупление
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Кашель в ночные часы	Жалобы на изжогу, отрыжку, признаки поражения верхних отделов ЖКТ

Классификация кашля

1

По характеру

Непродуктивный (сухой) - возникает в начале воспаления слизистых, когда еще нет мокроты.¹

Продуктивный (влажный) кашель – вызывается скоплением мокроты, прекращается с её удалением и возобновляется при её накоплении.¹

Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительными (инфекционными) поражениями дыхательных путей, сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи.²

Продуктивный кашель может оказаться неэффективным, т.е. по ряду причин не выполняющим свою дренажную функцию. В их числе недостаточно выраженный кашлевой рефлекс, большая вязкость мокроты, выраженная бронхиальная обструкция и т.д.²



В большинстве случаев сухой кашель через 3-4 дня от начала респираторного заболевания переходит в продуктивный. Это связано с увеличением бокаловидных клеток, продуцирующих слизистый секрет.¹

1. Баранова А.В. и др. «Общая дерматология» информационный справочник для врачей. Учеб. пособие Ростов-на-Дону: Феникс, 2012. 289с.

2. Бабина А.А. «Клиника внутренних заболеваний». М.: ООО «Медицинское информационное агентство» «Биоинформ», 2015. 663 с. 1200.

РЕГИСТРАЦИЯ

Классификация кашля

1

По характеру

Непродуктивный кашель - сухой, не сопровождающийся выделением мокроты. Возникает, как правило, в начале воспаления слизистых, когда еще нет мокроты.²

Основные виды сухого кашля:¹

Виды сухого кашля	Основные причины
Лающий	Ларингит, папилломатоз гортани
Затяжной	Трахеобронхит, частые боли за грудиной, коклюш
Болезненный	Сухой плеврит, начало пневмонии
«Стакатто», отрывистый, звонкий	Хламидийная пневмония у детей 1-6 мес.
Дневной с «металлическим оттенком»	Психогенный кашель, часто возникает после ОРВИ, прекращается ночью, во время еды

1. Баранова А.В. и др. «Общая дерматология» информационный справочник для врачей. Учеб. пособие Ростов-на-Дону: Феникс, 2012. 289с.

2. Бабина А.А. «Клиника внутренних заболеваний». Учебник для врачей (курс 1). 3-е изд. Санкт-Петербург: Питер, 2017. 893 с. (Экспертный рейтинг). Рецензия: доктор психологических наук Г.И.Савина, 15.09.2017г.

РЕГИСТРАЦИЯ

Классификация кашля

1

По характеру

Продуктивный (влажный) – данный вид кашля вызывается скоплением мокроты, прекращается с её удалением и возобновляется при её накоплении.² При влажном кашле важно определять характер мокроты (слизистая, гнойная), ее вязкость и количество (скудная, обильная).^{2,3}

Основные виды влажного кашля:¹

Виды влажного кашля	Основные причины
Затяжной, обычно сильнее утром	Назофарингит – затекание слизи в гортань, сухость – дыхные ртом
Стихающий после откашливания	Бронхит – неглубокий, пневмония – более глубокий, нечастый
Мучительный с вязкой мокротой	Муковисцидоз: приступы длительные, но без реприз
«Глубокий» с мокротой	Бронхоэктазы, абсцесс легкого
Ночной	Гастроэзофагеальный рефлюкс

1. Шабалов Н.П. Детские болезни: Учебник для вузов. Т. 10. В 4-х кн. Санкт-Петербург – Питер, 2017. 888 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://books.google.ru/books> [Дата обращения: 01.09.2019].

2. Барышев В.А. и соавт. Острые респираторные инфекции у детей: клиника и лечение. Учеб. пособие. Ростов-на-Дону: Феникс, 2012. 218 с.

3. Ковалева А. Клиника и лечение заболеваний. Санкт-Петербург, 2011. 180 с.

Классификация кашля

3

По особенностям

- «Лающий» - сухой, с металлическим тоном возникает при ларингите и связан с изменением голосовых связок;¹
- Спастический – признак обструкции бронхов, возникает на фоне некоторых заболеваний: обструктивный бронхит, бронхиальная астма (БА) и др.;^{1,2}
- Резкий, болезненный, грубый («в бочку») кашель — при остром трахеите/трахеобронхите;³
- По особенностям тембра - поверхностный, битональный (низкий, затем высокий тона), сильный, беззвучный;³
- Кашель, возникающий при физической нагрузке — признак гиперреактивности бронхов, наблюдается у значительной части больных с бронхиальной астмой и др.³

1. Барышев В.А. и соавт. Острые респираторные инфекции у детей: клиника и лечение. Учеб. пособие. Ростов-на-Дону: Феникс, 2012. 218 с.

2. Ковалева А. Клиника и лечение заболеваний. Санкт-Петербург, 2011. 180 с.

3. Ковалева А. Клиника и лечение заболеваний. Санкт-Петербург, 2011. 180 с.

Противокашлевые препараты (супрессанты)

Противокашлевые препараты используются для подавления сухого надсадного кашля, нарушающего состояние больного, подразделяются на средства центрального и периферического действия¹:

Центрального действия

Наркотические и ненаркотические препараты, которые воздействуя на ЦНС, подавляют кашель за счёт угнетения центральных механизмов кашлевого рефлекса.

- Наркотические – опиум, морфин, кодеин.
- Ненаркотические – глауцин, преноксидиазин, окселадин, бутамират и др.

Периферического действия

Обладают свойствами мягких анальгетиков или анестетиков, блокируя кашлевые рецепторы при контакте со слизистой оболочкой дыхательных путей и уменьшая рефлекторную стимуляцию кашля.

- Местноанестезирующие – бензокаин, тетракаин, лидокаин и др.
- Смягчающие – растительные экстракты эвкалипта, лакрицы и др.
- Увлажняющие – хлорид или бензоат натрия, растительные экстракты и др.

Большинству больных ОРВИ использование противокашлевых ЛС не рекомендуется. Показанием для их назначения короткий курсом (3-4 дня) может быть сухой, непродуктивный, навязчивый и мучительный кашель, нарушающий самочувствие.²

1. Мухоморова Е.В. Фармакология. Учебник. М.: Медицина, 2006. 120 с.

2. Острые респираторные инфекции у детей: клиника и лечение. Учеб. пособие / В.А. Барышев [и др.]. Ростов-на-Дону: Феникс, 2012. 218 с.

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или дискредитирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских/фармацевтических работников.

Отхаркивающие лекарственные средства

Отхаркивающие (секретомоторные) препараты – уменьшают вязкость мокроты и облегчают ее отхождение, за счёт муколитического и мукокинетического действия.¹

Муколитики – бронхосекретолитические препараты, химически разрушающие молекулы гликопротеидов мокроты, вызывая их деполаризацию. Реологические свойства мокроты (вязкость, эластичность, адгезивность) определяют возможность её свободного отделения (экспекторации). За счёт разрушения дисульфидных связей между гликопротеидами мокроты происходит разжижение мокроты и снижение её вязкости.¹

Мукокинетики – стимулируют двигательную активность ресничек бронхального эпителия (цилиарная активность). Усиливают ток и транспорт слизи (мукоцилиарный клиренс), активизируя и восстанавливая активность ресничек мерцательного эпителия бронхов.¹

Мукорегуляторы - представляют собой генерацию препаратов, производных вазицина. Эти препараты оказывают муколитическое и отхаркивающее действие, что обусловлено деполаризацией и разрушением мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты. Кроме того, они стимулируют регенерацию реснитчатых клеток мерцательного эпителия и повышают его активность. Мукорегуляторы стимулируют также синтез сурфактанта альвеолоцитов и блокируют его распад.²

1. Мухоморова Татьяна Павловна, Чучалин Александр Александрович, Беленкова Анна Владимировна // «Индустриальный дизайн». 2006. 126.
2. Дудкин Александр Александрович, Шабалин Николай Николаевич // Фармакология и токсикология. 2008. №4. С. 218.

СЕРВИС КОМПЬЮТЕР

Мукоактивные препараты

Фармакодинамические эффекты мукоактивных препаратов реализуются через увеличение толщины золь-слоя бронхального секрета, изменение вязкости и уменьшение адгезивности гель-слоя за счёт повышения активности ресничек и ликвидации бронхоспазма.¹

Выделяют следующие группы препаратов:

1. Стимуляторы мукоцилиарной функции (β-адреномиметики, теофиллины, амброксол, бромгексин);^{1,2}
2. Препараты, увеличивающие толщину золь-слоя:
 - Местные регидранты и секретолитики: растворы хлорида натрия, гидрокарбоната натрия, и др.;
 - Стимуляторы бронхальных желез: йодид калия/натрия, эметины, сапонины, эфирные масла (трава чабреца, анис, эвкалипт и др.);¹
3. Препараты, влияющие на гель-слой:
 - Действующие в просвете бронхов: ацетилцистеин, химотрипсин, рибонуклеаза и др.
 - Нормализующие внутриклеточное образование бронхального секрета: бромгексин, амброксол.¹

1. Мухоморова Татьяна Павловна, Чучалин Александр Александрович, Беленкова Анна Владимировна // «Индустриальный дизайн». 2006. 126.
2. Дудкин Александр Александрович, Шабалин Николай Николаевич // Фармакология и токсикология. 2008. №4. С. 218.

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских/фармацевтических работников.

СЕРВИС КОМПЬЮТЕР

Мукоактивные препараты

Секретомоторные средства

- **Рефлекторного действия** - растительного происхождения (трава термопсиса, корень алтея и др.) и синтетические (терпингидрат, натрия бензоат и др.)
- **Резорбтивного действия** – вызывают разжижение мокроты (гидратацию): йодид натрия, калия и др.^{1,2}

Мукорегуляторы

Воздействуют на бокаловидные клетки, серозные и слизистые клетки бронхальных желез, клетки Клара:

- М-холинблокаторы, амброксол^{1,2}

По механизму действия:

Муколитики

- Воздействуют на гель и золь слои
- **Протеолитические ферменты** - трипсин, рибонуклеаза и др.
- **Неферментные** - ацетилцистеин, карбоцистеин, бромгексин, амброксол (разжижает мокроту за счёт стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов)^{1,3}

Препараты смешанного действия

- Карбоцистеин
- Производное алкалоида вазицина (бромгексин) и его активный метаболит – амброксол
- Агонисты P2Y₂-рецепторов¹


1. Мухоморова Татьяна Павловна, Чучалин Александр Александрович, Беленкова Анна Владимировна // «Индустриальный дизайн». 2006. 126.
2. Дудкин Александр Александрович, Шабалин Николай Николаевич // Фармакология и токсикология. 2008. №4. С. 218.
3. Чучалин Александр Александрович, Кривошапкин Николай Николаевич // Вестник оториноларингологии Казахстана (Алматы) в отечественной и зарубежной литературе // РЖОТ. 2005. №26. С. 179.

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских/фармацевтических работников.


СЕРВИС КОМПЬЮТЕР

Механизм действия


Амброксол оказывает комплексное действие^{1,2,3}:

- 

1 Разжижает

Муколитик — разжижает мокроту и уменьшает её вязкость.
Мукорегулятор — увеличивает секрецию в дыхательных путях.
- 

2 Очищает

Мукокинетик — усиливает ток и транспорт слизи (мукоцилиарный клиренс), активизируя и восстанавливая активность ресничек мерцательного эпителия бронхов.
- 

3 Защищает

 - Усиливает продукцию легочного сурфактанта,
 - усиливает МЦК,

что способствует защите органов дыхания.

1. Инструкция по применению Амброксол® раствор для приема внутрь и ингаляций 7,5 мг/мл и 15 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл, 60 мг/мл, 80 мг/мл, 100 мг/мл, 120 мг/мл, 150 мг/мл, 200 мг/мл, 250 мг/мл, 300 мг/мл, 400 мг/мл, 500 мг/мл, 600 мг/мл, 800 мг/мл, 1000 мг/мл, 1200 мг/мл, 1500 мг/мл, 2000 мг/мл, 3000 мг/мл, 4000 мг/мл, 5000 мг/мл, 6000 мг/мл, 8000 мг/мл, 10000 мг/мл. 2019 г. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Detault.asp> (дата обращения: 24.07.2017).

2. Шенфельд А. Ф. Фармакология: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 320 с.

3. Шенфельд А. Ф. Фармакология: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 320 с.

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских/фармацевтических работников.

Клеточно-специфическая модуляция белка сурфактанта с помощью амброксола

Описание

Поскольку гомеостаз сурфактанта регулируется сурфактант-специфическими белками (SB), были проанализированы количества белка и экспрессия мРНК в легочной ткани в целом, в изолированных пневмоцитах II типа и в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) крыс Sprague-Dawley, обработанных амброксолом (75 мг/кг массы тела, дважды в день [каждые 12 ч]).

Результаты

В изолированных пневмоцитах II типа получавших амброксол животных было увеличено содержание белка SB-C и мРНК. В легочной ткани лечение амброксолом привело к значительному увеличению SP-B и снижению SP-D. В БАЛ SP-A и SP-D были значительно снижены.

Вывод

Амброксол может оказывать положительные эффекты при лечении заболеваний, связанных с дефицитом сурфактанта, так как он модулирует экспрессию белков сурфактанта клеточно-специфическим путем.

1. Seibert C et al, Cell-specific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment, Toxicol Appl Pharmacol 203 (1), 27-35 (2005)

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских/фармацевтических работников.

МКБ -10

- «Международная классификация болезней» включает две формы бронхита: острый и хронический.
- Острый и хронический бронхит значительно отличаются друг от друга по этиологии, патологии и терапии.

Международная классификация болезней 10. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://mkb-10.com/> (дата обращения 07.10.17)

МКБ-10 определение острого бронхита

Острый бронхит — острое диффузное воспаление слизистой оболочки бронхов (реже - одновременно других оболочек стенки бронхов) без вовлечения паренхимы лёгких, проявляющееся кашлем (сухим или с выделением мокроты), которое продолжается до 3 недель

Такая форма бронхита характерна для большинства [острых респираторных заболеваний](#), которые протекают с поражением бронхиального дерева. Острый бронхит, как правило, заканчивается полным выздоровлением и восстановлением функции и структуры [бронхов](#).

Международная классификация болезней 10... [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://mkb-10.com/> [дата обращения 07.10.17]
Выпущено в 2016 году. Учебник / Под ред. И.А. Мухоморова, В.С. Москаленко, А.Н. Марченко. - 2016. - 126 с.

SARIMAGLUTIMIR

МКБ-10 этиология острого бронхита

В большинстве случаев причиной острого бронхита являются [вирусы](#) ([гриппа](#), [парагриппа](#), [адено-](#), [риновирусы](#) и др.) и [бактерии](#) ([пневмококки](#), [гемофильная палочка](#), [стрептококки](#), и др). Реже в качестве причины бронхитов выступают [грибы](#), контакт с [аллергенами](#) или вдыхание токсических веществ. Наиболее распространенный путь заражения — воздушно-капельный, то есть вдыхание инфицированных капелек слюны при контакте с болеющим человеком (во время разговора, кашля, чихания).

Международная классификация болезней 10... [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://mkb-10.com/> [дата обращения 07.10.17]
Выпущено в 2016 году. Учебник / Под ред. И.А. Мухоморова, В.С. Москаленко, А.Н. Марченко. - 2016. - 126 с.

SARIMAGLUTIMIR

Острый бронхит

Клиническая картина при ОБ:

- Инкубационный период продолжается 3-5 дней. В это время преобладают симптомы острого респираторного заболевания (общее недомогание, насморк, головная боль, лихорадка, умеренная гиперемия зева) либо симптомы раздражения дыхательных путей (в первую очередь сухой кашель);
- Заболевание начинается с появления мучительного сухого кашля;
- Через 2-3 дня кашель становится влажным с отделением слизистой мокроты. При присоединении бактериальной инфекции мокрота становится слизисто-гнойной, реже гнойной.
- Диагноз "острый бронхит" выставляют при наличии остро возникшего кашля, продолжающегося не более 3 недель.



SARIMAGLUTIMIR

Выпущено в 2016 году. Учебник / Под ред. И.А. Мухоморова, В.С. Москаленко, А.Н. Марченко. - 2016. - 126 с.

Лечение острого бронхита

Терапия

- Муколитические и отхаркивающие препараты;
- Противокашлевые, а также бронходилататоры назначаются только при изнуряющем кашле;
- Также рекомендовано принимать иммуностимулирующие препараты в составе комплексной терапии;
- Поддержание адекватной гидратации^{2,3,4}

✓ Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхитом и с бронхоэктазами включают Амброксол в качестве муколитической терапии (2015).¹

1. Сайт Минздрава России. Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.garant.ru/infocenter/infocenter.aspx?date_obnovleniya=04.04.2015
 2. Игнатова Г.Д., Шенкова Е.В., Ахметов Б.М., Гурбанов И.В., Родина О.В. Оценка безопасности использования // РМЖ. 2016. №3. С. 132-133
 3. Яценко А.В., Сидорова Е.А. Иммуностимуляторы в лечении острых бронхитов // РМЖ. 2016. №3.
 4. Зайцев А.А., Валиев С.М., Сулейманов Ю.А. Функциональные аспекты иммунной реакции в остром бронхите // Юрский научно-практический вестник "Здоровье и его обрешетка" №2. Юрский государственный университет. 2015. С. 82-83

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских/фармацевтических работников.

DEJULI.DOCUMENTS

Амброксол ингибирует риновирусную инфекцию в эпителиальных клетках трахеи человека

Дизайн исследования

- Изучение влияния амброксола на 14-й тип риновирусной инфекции RV14 (основной в группе риновирусов) в первичной культуре эпителиальных клеток трахеи человека.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Амброксол уменьшал титры RV14 и концентрации цитокинов (интерлейкинов IL-1B, IL-6 и IL-8) в супернатантах и кол-во РНК RV14 в клетках после RV14 инфекции, в дополнение к снижению восприимчивости к инфекции RV14.
- Амброксол снижал экспрессию ICAM-1 и количество кислых эндосом, из которых РНК RV14 входит в цитоплазму.
- Амброксол уменьшал активацию фактора транскрипции ядерного фактора каппа В (NF-κB) в ядре.

ВЫВОД

- Амброксол ингибирует RV14 инфекцию частично, за счет снижения экспрессии ICAM-1 и количества кислых эндосом через ингибирование активации NF-κB. Амброксол может модулировать восстановление дыхательных путей за счет уменьшения продукции провоспалительных цитокинов при риновирусной инфекции.

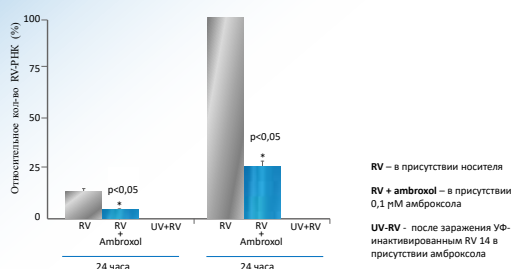
1. Yatsuya M et al. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. Archives of Pharmacal Research 37 (4), 520-529 (2014).

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских/фармацевтических работников.

DEJULI.DOCUMENTS

Обработка клеток амброксолом достоверно коррелирует со снижением содержания вируса

Репликация вирусной РНК в эпителиальных клетках трахеи человека через 24 ч и 72 ч после инфицирования RV14



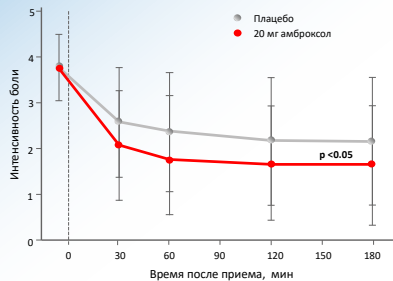
1. Yatsuya M et al. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. Archives of Pharmacal Research 37 (4), 520-529 (2014).

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских/фармацевтических работников.

DEJULI.DOCUMENTS

Амброксол достоверно уменьшает интенсивность боли в горле по сравнению с плацебо

Изменение интенсивности боли после приема таблетки амброксола (20 мг) или плацебо



1. May C et al, Efficacy and safety of ambroxol lozenges in the treatment of acute uncomplicated sore throat, *Arzneimittelforschung* 58 (11), 557-568 (2008).

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских/фармацевтических работников.

Эффективность и переносимость пастилок амброксол в лечении острой неосложненной боли в горле

Описание

5 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых клинических испытаний с участием 1772 больных.

1713 были оценены в отношении эффективности.

Результаты исследований

- Амброксол обладает местным анестетическим эффектом, обратимо блокирует Na^+ каналы, что прерывает передачу болевых импульсов в спинной мозг.
- Амброксол достоверно ($p=0,0033$) уменьшает боль в горле по сравнению с плацебо (эффект развивается через 5-10 минут и длится около 3-х часов), что сопровождается уменьшением покраснения и воспаления в горле, также статистически достоверно.
- Лечение с амброксол пастилки хорошо переносится больными.

1. May C et al, Efficacy and safety of ambroxol lozenges in the treatment of acute uncomplicated sore throat, *Arzneimittelforschung* 58 (11), 557-568 (2008).

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских/фармацевтических работников.

МКБ-10: определение хронического бронхита

- Бронхит считается хроническим, если кашель с выделением мокроты продолжается не менее трёх месяцев в году в течение двух лет и более. Хронический бронхит (ХБ) является самым распространённым хроническим неспецифическим заболеванием **дыхательной системы**.
- Хронический бронхит — диффузное воспаление бронхов с избыточной секрецией слизи.
- Хронический бронхит обычно прогрессирует, его течение протекает с обострениями и ремиссиями.

1. Внутренние болезни : учебник. - Санкт-Петербург, 2008. - 496 с.
2. Международная классификация болезней 10. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://mkb-10.com/> (дата обращения 07.10.17)

МКБ-10

этиология хронического бронхита

❑ Основные причины ХБ:

- ✓ длительное раздражение бронхов вредными факторами (пыль, дым, окись углерода, различные химические вещества),
- ✓ рецидивирующая респираторная инфекция (вирусы, палочка инфлюэнцы, пневмококки),
- ✓ длительное воздействие сырого и холодного воздуха.
- ✓ Реже ХБ вызывается некоторыми генетическими отклонениями.

❑ ХБ может быть вторичным на фоне воспалительных заболеваний лёгких и верхних дыхательных путей.

1. Внутренние болезни : учебник. - Строн Р.И., Маса И.В. 2008. - 496 с.
2. Международная классификация болезней 10. - [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://mkb-10.com/> [дата обращения 07.10.17]

РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ И БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Лечение хронического бронхита

Лечение ХБ:

Должно быть дифференцированным и зависеть от формы болезни. В период обострения выделяют 2 основных направления лечения:

- **Этиотропное:** Ликвидация воспалительного процесса в бронхах и включает терапию антибиотиками, антисептиками, фитонцидами и пр.
- **Патогенетическое:** Улучшение лёгочной вентиляции, восстановление бронхиальной проходимости. **Важным в терапии ХБ – является применение муколитических и отхаркивающих препаратов.**
- С целью ликвидации бронхоспазма применяют бронхорасширяющие препараты. Используют антихолинергические препараты.^{1,2}

✓ В соответствии с приказом Минздрав РФ от 24 декабря 2012 г. № 1455н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при хроническом бронхите" Амброксол включен в стандарт первичной медико-санитарной помощи.³

1. Шенников А.В. Хронический бронхит // Трудный пациент, том 7, №3, №4. Александров, 2009. С. 33-38.
2. Официальная информация: данные о лечении в лечении: Ф.В. Заварова (Ф.В.). Телитонин-депо. Рязань, 2012. 218 с.
3. Стандарт первичной медико-санитарной помощи. Класс X. Болезни органов дыхания (J40-J49). [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://www.gostlib.ru/nl/ntelitu/suda/obrachenie_10.04.2017


РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ И БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

МКБ-10: классификация хронического бронхита

- (J40) Бронхит, не уточненный как острый или хронический
- (J41) Простой и слизисто-гнойный хронический бронхит
- (J41.0) Простой хронический бронхит
- (J41.1) Слизисто-гнойный хронический бронхит
- (J41.8) Смешанный, простой и слизисто-гнойный хронический бронхит
- (J42) Неспецифический хронический бронхит
- Хронический трахеит
- Хронический трахеобронхит
- (J43) Эмфизема
- (J43.0) Синдром Мак-Леода
- (J43.1) Панибулярная эмфизема
- (J43.2) Центрибулярная эмфизема
- (J43.8) Другая эмфизема
- (J43.9) Эмфизема (легкого) (легочная)
- (J44) Другая хроническая обструктивная легочная болезнь
- (J44.0) Хроническая обструктивная легочная болезнь с острой респираторной инфекцией нижних дыхательных путей
- (J44.1) Хроническая обструктивная легочная болезнь с обострением неуточненной
- (J44.8) Другая уточненная хроническая обструктивная легочная болезнь
- (J44.9) Хроническая обструктивная легочная болезнь неуточненная

Международная классификация болезней 10. - [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://mkb-10.com/> [дата обращения 07.10.17]

РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ И БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ



Определение ХОБЛ

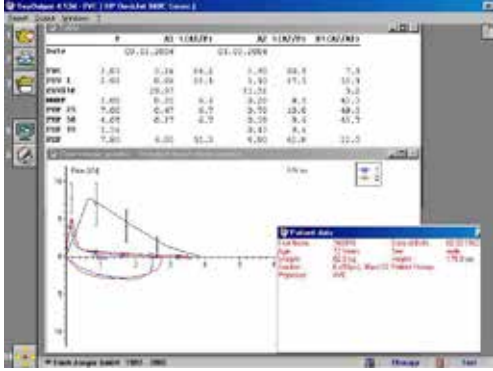
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью
- Ограничение скорости воздушного потока обычно прогрессирует и связано с воспалительным ответом легких на патогенные частицы или газы, причем основной причиной является курение табака
- ХОБЛ приводит к ряду значимых системных эффектов, которые могут усугублять течение болезни
- ХОБЛ можно предупредить и лечить

Vogelmeier CF et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:10



Н.П. Колесник. Из личного архива

Диагностика (ФВД)



Дата	01-01-2024	01-01-2024	01-01-2024	01-01-2024	01-01-2024
FVC	2.83	0.18	84.8	1.40	88.8
FEV1	1.90	0.09	66.5	1.10	77.5
FEV1/FVC	0.67	0.05	78.4	0.79	87.3
PEF 75	7.00	0.67	8.7	3.70	48.0
PEF 50	4.67	0.17	6.2	2.08	36.4
PEF 25	1.74	0.00	3.3	0.43	8.8
MMF	7.80	0.00	93.3	4.90	62.8

Лечение ХОБЛ

Препараты, используемые для лечения ХОБЛ:

- Антихолинергические препараты (короткого и длительного действия);
- Бронхолитические средства для уменьшения выраженности симптоматики;
- **Муколитические и отхаркивающие средства;**
- Глюкокортикостероиды при стабильном течении ХОБЛ;
- Вакцинация против гриппа и пневмоний;
- Кислородотерапия;
- А также антибактериальные ЛС и др.^{1,2}



В соответствии с приказом Минздрав РФ от 24 декабря 2012 г. №1214н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при обострении хронической обструктивной болезни легких". Амброксол включен в стандарт первичной медико-санитарной помощи.²

1. Ивашкина С.В., Воронин О.П., Кругликов Л.В. Клиника легочных заболеваний, учебное пособие. Белгородск.: Белгородский государственный педагогический университет, 2010. 344 с.
2. Стандарт первичной медико-санитарной помощи. ХОБЛ с. Восточный округ (200-499). (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://www.mosreg.ru/infocenter>, дата обращения: 05.04.2017.

BUKRUJLUDXKRUJWBS

Обострение ХОБЛ. Определение

Остро возникающее, продолжительное ухудшение состояния пациента, выходящее за рамки обычных колебаний самочувствия и требующее изменения обычной терапии ХОБЛ.

Rodriguez-Roisin R. *Chest* 2000;117:398-401

BUKRUJLUDXKRUJWBS

Обострение ХОБЛ (критерии)

Критерии Anthonisen, 1987 *

Критерии Рабочей Группы ERS/ATS, 2000 **

Критерии GOLD, 2011

- Усиление одышки
- Усиление кашля
- Увеличение количества мокроты
- Повышение гнойности мокроты

* Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.

** Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest* 2000; 117: 398S-401S.

BUKRUJLUDXKRUJWBS

Пневмония

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



Классификация:

- Внебольничная пневмония
- Нозокомиальная пневмония
- Пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи

Иллюстрации: Волкович А.В. и др. Атлас анатомии человека. М.: Медицина, 1996. - 320 с. - 154 с.

САНТАМОНИТАР

Классификация пневмонии

Внебольничная пневмония	Нозокомиальная пневмония	Пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи
I. Типичная (у пациентов с отсутствием выраженных нарушений иммунитета) <ul style="list-style-type: none"> (a) бактериальная (b) вирусная (в) грибковая (г) микобактериальная (д) паразитарная II. У пациентов с выраженными нарушениями иммунитета: <ul style="list-style-type: none"> (a) синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) (b) прочие заболевания/патологические состояния III. Аспирационная пневмония/абсцесс легкого	I. Собственно нозокомиальная пневмония <ul style="list-style-type: none"> II. Вентиляторно-ассоциированная пневмония III. Нозокомиальная пневмония у пациентов с выраженной иммуносупрессией (a) у рецидивированных долевых очагах (b) у пациентов, получавших цитостатическую терапию 	I. Пневмония у обитателей домов престарелых <ul style="list-style-type: none"> II. Прочие категории пациентов: <ul style="list-style-type: none"> (a) антибактериальная терапия в предшествующие 3 мес. (b) госпитализация (по любому поводу) в течение 2-3 сут в предшествующие 90 дней (в) пребывание в других учреждениях, длительно уходя (г) хронический диализ в течение 2-30 сут (д) обработка раневой поверхности в экстренных условиях (e) инвазивные процедуры/состояния/заболевания

A. Г. Чучалин и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006 №1(18)

САНТАМОНИТАР

Лечение пневмонии

- Амбулаторное лечение пневмонии проводится строго под контролем врача.
- Симптоматическое лечение проводится исходя из конкретного случая заболевания, так как в разработке схемы лечения необходимо учитывать результаты диагностики и полную клиническую картину заболевания. ^{1,2}

✓ В соответствии со стандартом первичной медико-санитарной помощи утверждены следующие фармакотерапевтические группы препаратов для лечения пневмонии:

- Антибиотики;
- Муколитические препараты (Амброксол; карбоцистеин и др.);
- Анальгетики, антипиретики, НПВП и др. ³

1. Михайлова С.В., Карпенко С.П., Мухоморова Л.В. Клиническая пульмонология, учебник для студентов. Екатеринбург: Екатеринбургский государственный педагогический университет, 2010. - 144 с.
 2. Основы клинической пульмонологии. Учебник для студентов высших учебных заведений. СПб.: Бардис, 2002. - 274 с.
 3. Стандарт первичной помощи (санитарной помощи). Клинический протокол диагностики (DIP-DPP). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.garant.ru/infocenter> дата обращения: 15.04.2017

Упоминание лекарственных препаратов/фирменных наименований/торговых наименований препаратов приводятся на данном сайте исключительно в научно-образовательных целях и не направлены на продвижение, привлечение внимания или дискредитацию какого-либо препарата или производителя.

САНТАМОНИТАР

Эффекты амброксола на биодоступность антибиотиков у пациентов с респираторными заболеваниями

Дизайн исследования

60 пациентов с ХОБЛ с гнойной мокротой (28 мужчин, 32 женщины, средний возраст 52±8 лет) были разделены на 3 группы и принимали амоксициллин, эритромицин, или цефуроксим (всего 500 мг на приём), связанные двойным слепым методом с плацебо или амброксолом (30 мг на приём), в течение 7 дней.

Уровни антибиотиков были измерены в сыворотке и в бронхиальном секрете, на 1-й и 7-й день, и после 1 и 8 часов после приёма, и 4 и 8 часов, соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сочетание антибиотиков с амброксолом достоверно (p<0,05) повышало их уровень в бронхиальном секрете, но не в сыворотке по сравнению с плацебо .

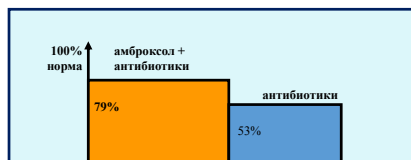
Эти данные свидетельствуют о синергизме между амброксолом и тестируемыми антибиотиками в лечении ХОБЛ.

1. Fracchihi F et al. Effects of a Mucolytic Agent on the Bioavailability of Antibiotics in Patients with Chronic Respiratory Diseases, Curr Ther Res 43 (4), 734-742 (1988).
 Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в учебных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя.

ESE.BU.LICENSING@BMS

Амброксол– ускоряет проникновение антибиотиков в очаги инфекции в дыхательных путях

Применение Амброксола совместно с антибиотиками из Группы β-лактамов или макролидов у детей с острой пневмонией приводило к более ранней нормализации рентгенологической картины (79% по сравнению с 53%, p<0,01) и уменьшению кашля и хрипов в грудной клетке по сравнению с монотерапией антибиотиками



И.Л.Клемина. Лазолван® в лечении больных с продуктивным кашлем. Сравнение полимиксинного врана. 2011; 2: 43-46.
 Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в учебных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя.

ESE.BU.LICENSING@BMS

Биопленки-зависимые инфекции дыхательных путей: роль амброксола

Влияние амброксола на биопленки может быть опосредовано несколькими механизмами:

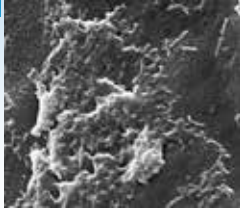
- 1) непосредственное влияние амброксола на биопленки:
 - амброксол нарушает структурную целостность бактериальных биопленок;
 - амброксол влияет на различные этапы развития биопленки: обратимая адгезия, необратимая адгезия, созревание.
- 2) повышение концентрации антибактериальных препаратов в среде;
- 3) улучшение мукоклиарного клиренса;
- 4) антиоксидантный и противовоспалительный эффект.

1. Côté M et al. Biofilm-dependent airway infections: a role for ambroxol? Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 28 (2), 98-108 (2014).
 Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в учебных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя.

ESE.BU.LICENSING@BMS

Амброксол вызывает разрушение бактериальных биопленок

Биопленка, образованная *Pseudomonas aeruginosa* после 7 дней *in vitro*



Биопленка, обработанная амброксолом (3,75 мг/мл в течение 8 ч)



PHOTO COURTESY

1. Cataldi M et al. Biofilm-dependent airway infections: a role for ambroxol? Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 28 (2), 98-108 (2014)

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на поощрение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя.

Раствор для ингаляций

Широкое распространение ингаляционной терапии при лечении бронхолегочных заболеваний обусловлено многими преимуществами:

- ✓ Доставка препарата непосредственно в респираторный тракт. Муколитик попадает сразу в проблемный участок – на слизистую бронхального дерева
- ✓ Создание высоких концентраций и быстрое начало действия лекарственного средства
- ✓ Снижение риска системных побочных эффектов
- ✓ Естественный, физиологический метод, не нарушает целостность тканей
- ✓ Его применение целесообразно для увлажнения слизистой дыхательных путей, воздействия на мокроту с целью ее разжижения.^{1,2}



PHOTO COURTESY

1. Сиваченко С.И., Гринцова Ю.В. Ингаляционная терапия раствором амброксола (Позоглан®) преимуществ, особенности применения, эффективность. РМЖ 2014, №01, С. 1530

2. Волкова И.П. Эффективность муколитической терапии у детей. РМЖ, 2015, № 18, С. 1088-1090

3

Амброксол - препарат с высоким индексом безопасности

побочные эффекты



Частота побочных эффектов (диарея, тошнота) при применении у детей с острыми и хроническими заболеваниями дыхательных путей в форме сиропа в дозах от 18,5 - 44 мг составила лишь 0,46%.

PHOTO COURTESY

Westerman H.-M. Ambroxol in paediatrics. Тестарчевское 1981, 31, 7940-7947

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на поощрение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя.

Антиоксидантная активность мукорегуляторов: амброксол, бромгексин и ацетилцистеин

Описание

Амброксол и бромгексин доказали свою способность обезвреживать супероксидные и гидроксильные свободные радикалы. Ацетилцистеин реагировал только на гидроксильные радикалы. Эти эффекты могут быть клинически значимыми при лечении оксидант-ассоциированного повреждения легких.

Вывод

Амброксол улучшает антиоксидантные защитные силы, особенно в легочной ткани, подверженной воздействию реактивных промежуточных продуктов распада кислорода, которые генерируются во время ишемии, реперфузии или при воспалении.

BELLUCI/ALFA ROMEO

Klein Gela. THE ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF THE MUCOREGULATORY AGENTS AMBROXOL, BROMHEXINE, AND N-ACETYLCYSTEINE. PULSE-BADOLYSIS STUDY. Life Sciences, 61, 59, No. 14, pp. 1441-1447, 1996.

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, популяризацию или дискредитацию какого-либо препарата или производителя.

Стандарты терапии/Клинические рекомендации

Амброксол включен в стандарты первичной медико-санитарной помощи [1]:	Амброксол включен в клинические рекомендации:
<ul style="list-style-type: none"> Приказ Минздрав РФ от 20 декабря 2012 г. № 1213н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии". Применимо к взрослой и детской возрастной категории. Приказ Минздрав РФ от 20 декабря 2012 г. № 1214н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при обострении хронической обструктивной болезни легких". Применимо к взрослой категории. Приказ Минздрав РФ от 24 декабря 2012 г. № 1455н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при хроническом бронхите". Применимо к взрослой возрастной категории. Приказ Минздрав РФ от 28 декабря 2012 г. № 1596н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при бронхоэктатической болезни" 	<ul style="list-style-type: none"> Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхитом и с бронхоэктазами включают Амброксол в качестве муколитической терапии (2015). [2] Клинические рекомендации препаратов для применения в РФ для оказания медицинской помощи детям больным парагриппом включают Амброксол в качестве единственного муколитического препарата (2013). [3]

BELLUCI/ALFA ROMEO

1. Стандарты первичной медико-санитарной помощи. Класс I. Болезни органов дыхания [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.minszdrav.ru/standart> (дата обращения: 10.04.2017).

2. Стандарты помощи детям. Клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.minszdrav.ru/standart> (дата обращения: 10.04.2017).

3. Клинические рекомендации оказания специализированной помощи детям больным парагриппом. Рабочий документ ВОЗ/ЮНИСЕФ, одобрен Российским информационным центром ВОЗ ЮНИСЕФ России. Утвержден на заседании Профильного комитета 9 ноября 2013 года.

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, популяризацию или дискредитацию какого-либо препарата или производителя.

Противовирусные препараты: симбиоз науки и практики, проверенной временем

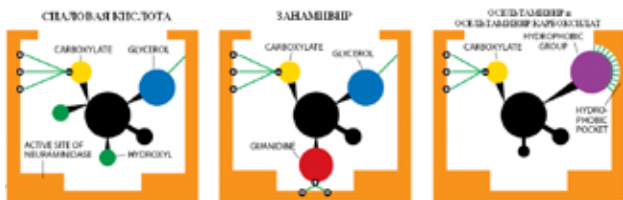
Ленева И.А.

Лаборатория экспериментальной вирусологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»





Ингибиторы вирусного фермента нейраминидазы - эффективны в отношении вирусов гриппа А и В



созданы в результате подхода drug design после кристаллизации и определения пространственной структуры белка NA (Laver WG et al, 1988)
Занамивир-низкая биодоступность, используется в виде ингалятора, **озельтамивир**-prodrug, активен в виде метаболита озельтамивиркарбоксилата, препарат для перорального использования

Озельтамивир (Тамифлю)

капсулы 75 мг, порошок для приготовления суспензии 12 мг/мл (прекращение производства), с 1 года

Последние данные КИ

Мета-анализ 9 РКИ на 4332 пациентов* (снижение времени проявления симптомов 97,5 vs 122,7 ч., осложнения+антибиотики 4,2% vs 8,7%, госпитализация 0,6% vs 1,7%, ретроспективное среди 29463** госпитализированных пациентов- снижение смертности

Озельтамивир- рекомендован ВОЗ для сезонного и пандемического и зоонозного гриппа, доступен в более 80 странах

*Dobson et al., Lancet 385:1729, 2015; **Muthuri et al., Lancet Resp Med 2(5):395, 2014

Новые формы ингибиторов нейраминидазы

занамивир внутривенная форма зарегистрирована для лечения тяжелых форм гриппа

Новые ингибиторы нейраминидазы однократного применения, по эффективности сравнимых с 5-дневным курсом приема озельтамивира

перамивир внутривенно **Rapivacta**® зарегистрирован в Японии, Южной Корее, единственный -для детей до 1 года, III стадия клинических исследований в США

ланинаминивир интраназально (**Inavir**®) зарегистрирован в Японии, III стадия клинических исследований в США неудачная

Умифеновир (Арбидол)

Капсулы 100 мг для взрослых и детей с 6 лет ,
таблетки 50 мг для детей с 3 лет, суспензия для
детей с 2 лет, капсулы 200 мг (Арбидол Максимум)

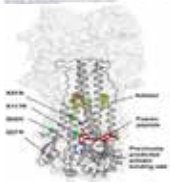
- Активен в отношении вирусов гриппа А и В и других возбудителей ОРВИ
- Хорошая переносимость и отсутствие противопоказаний
- Лечебный эффект, обусловленный вирусспецифическим, интерферониндуцирующим, иммуномодулирующим, антиоксидантным действием

НА- мишень действия АРБИДОЛА

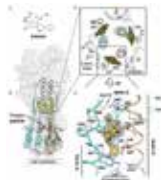
<https://www.sciencedaily.com/releases/2016/11/161222094823.htm>



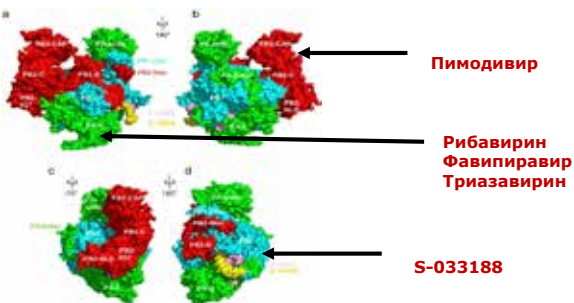
Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol
 Molecular Biology and Biophysics
 Published online: 16 November 2016
 © Springer Science+Business Media Dordrecht 2016
 The influenza A virus (IAV) fusion process is essential for viral replication and pathogenesis. The viral fusion protein (FP) mediates the fusion of the viral envelope with the host cell membrane, allowing the viral genome to enter the cytoplasm. The FP is a trimeric protein that binds to the sialic acid receptor on the host cell membrane. The FP is activated by the low pH environment of the endosome, leading to the formation of a fusion pore. The FP then undergoes a series of conformational changes, leading to the fusion of the viral envelope with the host cell membrane. The antiviral drug Arbidol (amantadine) is known to inhibit the fusion process. The structural basis of this inhibition is not fully understood. In this study, we have determined the structure of the FP in the presence of Arbidol. We found that Arbidol binds to the FP in a site that is distinct from the sialic acid binding site. This binding site is located in the stem region of the FP. Arbidol binds to the stem region of the FP, stabilizing it in a conformation that is incompatible with the fusion process. This results in the inhibition of the fusion process and the prevention of viral replication.



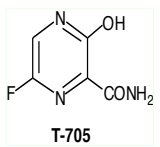
Арбидол связывается с расщелиной в кармане в стебле НА (3 сайта связывания) на стебель тримера, стабилизируя его в конформации, препятствующей слиянию мембран эндосом и оболочки вируса, а следовательно, проникновению вируса в клетку



Ингибиторы полимеразного комплекса вируса гриппа



Кристаллическая структура полимеразного комплекса вируса гриппа (PA, PB1, PB2) при различных проекциях



T-705
6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide

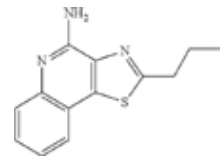
Тоуама Fujifilm

Фавипиравир (Т-705)

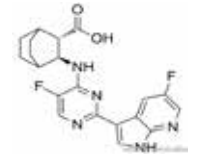
- перорального применения
- широкого спектра действия, активен в отношении вирусов гриппа А и В, аренавирусов, буньявирусов, флавивирусов, парамиксовирусов
- эффективен при задержке лечения
- 3 фаза клинических испытаний в США
- зарегистрирован в Японии в 2014 в качестве стока (инфекции , вызванные высокопатогенными и озельтамивир-резистентными штаммами)

Лицензирование в США и Западной Европе
тератогенный эффект на животных, нет убедительных данных в РКИ в отношении гриппозной осложненной инфекции и у пациентов в группах риска
фармакокинетические данные (неудача в КИ при лихорадке Эбола)

ПИМОДИВИР



S-033188



эффективность при challenge
эффективность (2А и 2В КИ) одного и в комбинации с озельтамивиром vs плацебо
комбинация с озельтамивиром vs озельтамивиром у ГП
3 стадия РКИ среди ГП
нет активности в отношении вируса гриппа В

- эффективность против гриппа А и В
- длительный период полувыведения (однократное применение)
- в РКИ показано статистически значимое уменьшение симптомов гриппозной инфекции при неосложненном гриппе
- 3 стадия РКИ в группах пациентов относящихся к группам риска

ТРИАЗАВИРИН®

оригинальный отечественный препарат семейства азолазинов

Аналог пуринового нуклеозида (гуанозина)

Обладает широким спектром противовирусной активности (грипп А и В, РСВ, парагрипп, аденовирус)

Эффективен для лечения и профилактики вирусных заболеваний, в т.ч. гриппа любой этиологии



* 2H₂O

Триазавирин

Вероятно ингибирует синтез вирусных РНК и репликацию геномных фрагментов.

Уральский политехнический институт (ныне – УрФУ) и Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Научно-исследовательский институт гриппа Минздрава РФ

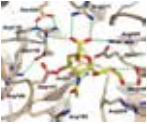
Масса капсулы с содержанием 328 мг.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ –УСТОИЧИВОСТЬ К ЭТИОТРОПНЫМ ПРОТИВОГРИППОЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ



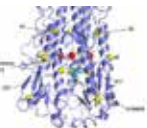
Ремантадин

Быстрое формирование, на 2-3 день приема препарата. Все вирусы 9 последних эпидемических сезонов в частности пандемический 2009, резистентны к ремантадину (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep. (CDC) 2016; 58: 433-435*). Пандемический вирус гриппа H1N1 2009 вирус гриппа резистентен к ремантадину /амантадину. С 2005 не рекомендовано ВОЗ для лечения и профилактики гриппа



Осельтамивир

к осельтамивиру 0,5% -1,5% резистентных штаммов у взрослых, до 6-23% у детей (Kiso et al., 2002), чаще выделяются от детей и пациентов, страдающих нарушениями иммунной системы (дольше выделяют вирус до 18 мес., несформировавшийся иммунитет у детей, нарушения иммунитета у взрослых



Умифеновир

Мутанты, резистентные к арбидолу, получены только в опытах *in vitro*, резистентность обусловлена мутациями в белке мишени NA2, не выявлено резистентных среди более 1000 изолятов вирусов гриппа, изолированных в 2005-2016 г., в клинических исследованиях не выявлено формирования резистентности на фоне 5 дневного курса лечения препаратом.

Чувствительность вирусов гриппа H1N1(pdm09), H3N2, В к осельтамивиру и умифеновиру



Strain	Oseltamivir sensitivity (%)	Umifenovir sensitivity (%)
A/Chikara/001/2009	100	100
A/Chikara/002/2009	100	100
A/Chikara/003/2009	100	100
A/Chikara/004/2009	100	100
A/Chikara/005/2009	100	100
A/Chikara/006/2009	100	100
A/Chikara/007/2009	100	100
A/Chikara/008/2009	100	100
A/Chikara/009/2009	100	100
A/Chikara/010/2009	100	100
A/Chikara/011/2009	100	100
A/Chikara/012/2009	100	100
A/Chikara/013/2009	100	100
A/Chikara/014/2009	100	100
A/Chikara/015/2009	100	100
A/Chikara/016/2009	100	100
A/Chikara/017/2009	100	100
A/Chikara/018/2009	100	100
A/Chikara/019/2009	100	100
A/Chikara/020/2009	100	100
A/Chikara/021/2009	100	100
A/Chikara/022/2009	100	100
A/Chikara/023/2009	100	100
A/Chikara/024/2009	100	100
A/Chikara/025/2009	100	100
A/Chikara/026/2009	100	100
A/Chikara/027/2009	100	100
A/Chikara/028/2009	100	100
A/Chikara/029/2009	100	100
A/Chikara/030/2009	100	100
A/Chikara/031/2009	100	100
A/Chikara/032/2009	100	100
A/Chikara/033/2009	100	100
A/Chikara/034/2009	100	100
A/Chikara/035/2009	100	100
A/Chikara/036/2009	100	100

Все 36 штаммов вирусов гриппа H1N1(pdm2009) (24), H3N2, В выделенные от пациентов на территории России, были чувствительны к осельтамивиру и умифеновиру

Нет вакцин для профилактики ОРВИ за исключением гриппа. Широта спектра действия позволяет рассматривать как препараты лечения которыми заболеваний, имеющих симптомы ОРВИ, можно начинать без проведения предварительной лабораторной диагностики



Future Virology. 2013;8(10):953-968.
Addressing the Public Health Burden of Respiratory Viruses The Battle Against Respiratory Viruses (BRaVe) Initiative
Broader spectrum RNA virus antivirals (e.g., fapiviravir, nitazoxanide and arbidol) raise the possibility of treating a range of RVIs without identifying the causative virus.

Острый бронхит: давайте расставим точки над і

Зайцев А.А.

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»

Острый бронхит. Определение

Острый бронхит - остро или подостро возникшее воспаление бронхиального дерева преимущественно вирусной этиологии, ведущим клиническим симптомом которого является кашель (чаще продуктивный) и ассоциированное с характерными признаками инфекции нижних отделов дыхательных путей (одышка, хрипы, дискомфорт в грудной клетке) без возможности их альтернативного объяснения (хронический бронхит, астма)

Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Summary

M. Woodhead¹, J. Burt², S. East³, J. Garau⁴, G. Hraiech⁵, M. Jones⁶, A. Shiga⁷, T. Sotgiu⁸, A. Tsim⁹, G. van der Wal¹⁰, A. Wood¹¹ and T. J. W. Hoogkamp¹² (see Author list for affiliations)

Woodhead M., et al. CMI 2011; 17(Suppl 6): E1-59

Этиология ОБ



Вирусы	Вирусы гриппа, аденовирус, коронавирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, энтеровирусы, вирус Коксаки и др.
Бактерии	<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>Branhamella catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , редко (у пожилых, пациентов с трахеостомой, при иммунодефиците) <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Грибковая инфекция	<i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> .
Неинфекционные причины	Респираторные аллергены, аэрополлютанты, вулканическое загрязнение воздуха, аммиак, табак, металлические микроэлементы и др.

Barlett J. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: Muñoz F, Ott S., et al. Pneumologie 2010; 64(1):18-27; Wadowsky R., et al. Journal of Clin Microbiol 2002;40: 637

**Острый бронхит, вызванный
Mycoplasma pneumoniae /
Chlamydoiphila pneumoniae (~ 5%)**

- Затяжное течение заболевания (4-6 недель)
- Длительно сохраняющийся кашель со слизистой мокротой, симптомы фарингита, конъюнктивита, боли в мышцах
- Повышение температуры тела до субфебрильных значений.

**Острый бронхит, вызванный
Bordetella pertussis (~ 10-12% ???)**

- Затяжное течение заболевания (4-6 недель)
- Длительный надсадный, «лающий» непродуктивный кашель
- Семейный анамнез

Wadowsky R., et al. Journal of Clin Microbiol 2002;40: 637; M., et al. JAMA 1996; 275:1672

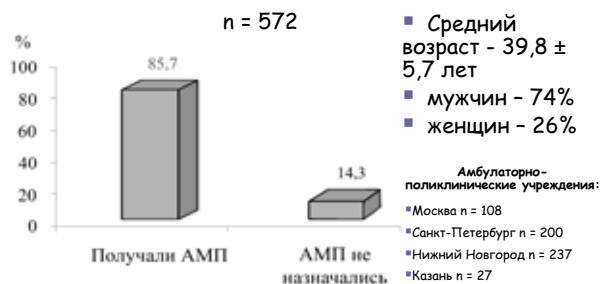
**Антибиотики в лечении
ОБ**

- 11 исследований (3841 пациента с ОБ)
- Нет никакой разницы в динамике клинических симптомов при лечении антибиотиками vs. плацебо (относительный риск 1,07; 95% ДИ 0,99)



Smith S., et al. Cochrane Database Syst Rev 2014; 3: CD000245

**Анализ реальной практики назначения
антибактериальной терапии при ОБ**



Zaytsev A., Kulagina I., ISPOR 15th Annual International Meeting. - Berlin, Germany, 2012

Противовирусная терапия ОБ

- **Ингибиторы нейроминидазы (осельтамивир, занамивир)** –эффективны при назначении в первые 48 часов от появления симптомов заболевания
- Использование целесообразно:
- у госпитализированных пациентов
 - у пациентов с тяжелым течением гриппа
 - у пациентов с риском осложнений гриппа
- **Препараты интерферона** эффективны при назначении в первые 48 часов от появления симптомов заболевания (недостатки - путь введения, отсутствие иммуномодулирующего эффекта)
 - **Индукторы ИФН** (кагоцел)

Грипп: факторы риска тяжелого течения

70,000 госпитализированных пациентов, 9,700 пациентов ОРИТ, 2,500 смертельных исходов 19 стран и административных регионов (Северная и Южная Америки, Азия, Европа, Африка)

	RR, госпитализация	RR, смерть
Респираторное заболевание	3.3 (2.0-5.8)	7.8 (4.9-26.6)
Астма	1.8 (1.2-2.6)	1.7 (1.5-2.1)
Диабет	0.9 (0.5-1.7)	4.0 (3.1-6.9)
Сердечно-сосуд. заболевание	2.0 (1.5-2.2)	9.2 (5.4-10.7)
Болезнь почек	4.4 (4.2-4.5)	22.7 (21.0-25.4)
Болезнь печени	5.7 (3.2-15.7)	1.7 (11.6-28.0)
Неврологическое расстройство	1.1 (0.9-1.3)	13.1 (8.4-32.4)
Иммунодефицит	24.3 (16.1-32.6)	27.7 (14.0-66.5)
Беременность	6.8 (4.5-12.3)	1.9 (0.0-2.6)
Ожирение (ИМТ>40)	15.0 (9.5-20.4)	36.3 (22.4-50.1)

Risk factors for severe outcomes following 2009 Influenza A (H1N1) infection: A Global Pooled Analysis. WHO Working Group for Risk Factors for Severe H1N1pdm Infection.Global Influenza Programme, World Health Organization

Лабораторная экспресс-диагностика гриппа



Иммунохроматографический анализ* для качественного определения нуклеопротеиновых антигенов гриппа А и гриппа В

Материал: носоглоточный мазок, назальный смыв/аспират

≈ 6000 р. / упаковка (22 теста)

Этиотропная терапия при ОБ вирусной этиологии (перспективы применения ИФН и их индукторов)

- Отсутствие специфических этиотропных средств для лечения ОРВИ негриппозной этиологии
- Высокая частота вирусных микст-инфекций
- Противовирусный эффект ИФН и индукторов ИФН вне зависимости от возбудителя
- Физиологичная коррекция иммунного ответа

Препараты интерферона или индукторы интерферона?

- Образование эндогенного ИФН является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз ИФН.
- Индукторы ИФН, в отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных ИФН не приводят к образованию в организме пациента антител к ИФН.
- Индукторы ИФН вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтических и профилактических эффектов.
- Индукторы ИФН обладают не только антивирусным, но и иммунокорректирующим эффектом
- Лекарственные формы рекомбинантного ИФН неудобны для больного
- Применение препаратов интерферона целесообразно в первые 48 часов от появления симптомов заболевания

Что учитывать при выборе индукторов интерферона

- Клиническую ситуацию (заболевание, степень тяжести, риск осложнений)
- Продукцию каких ИФН вызывает
- Фармакодинамику и фармакокинетику
- Способ введения
- Наличие клинических (плацебо-контролируемых) исследований

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. №724н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гриппе средней степени тяжести»

J05AH	Пациболтерол гидрохлорид	0,7			
			шт	70	100
		Экодилонинер		шт	150
			шт	150	750
J05AX	Прочие противовирусные препараты	1			
		Нифидозил (ингидол) полтавской кислоты		шт	30
		Кагоцел		шт	72
		Метилглютаминметилглютаминметил-сидроксибромидной карбонной кислоты этаноловый эфир		шт	900
J06AA	Пневмококковые полисахаридные вакцины	0,05			
				шт	1500
				шт	15000

<https://static-3.rosminzdrav.ru>

Клинические исследования Кагоцела при ОРВИ

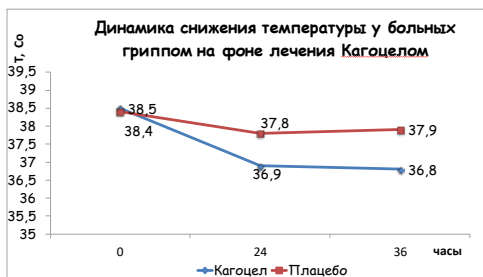
Кагоцел vs. Плацебо n = 1100 пациентов

Рандомизированные слепые плацебо-контролируемые многоцентровые исследования терапевтической эффективности препарата Кагоцел за период 2000 – 2003 гг.

- НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург),
- НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН (Москва)
- Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова (Санкт-Петербург)

Малышев Н.А., с соавт. Consilium Medicum, 2005, №10: 831-835

Эффективность применения Кагоцела при гриппе и ОРВИ

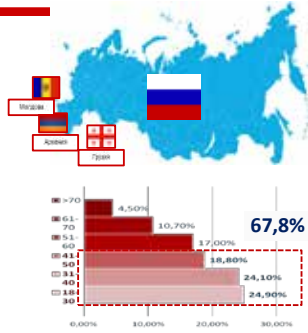


нормализация температуры тела в первые 24-36 часов после начала лечения у 70% пациентов, в группе плацебо – у 25%

Малышев Н.А., с соавт. Consilium Medicum, 2005, №10: 831-835

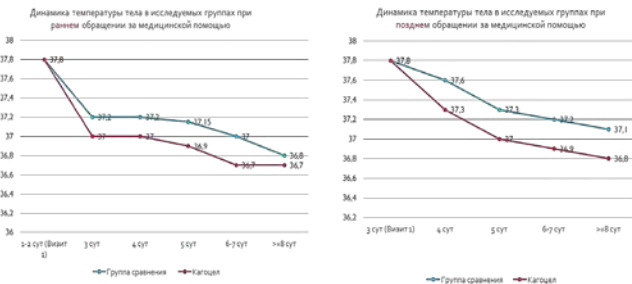
«Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике - FLU-EE» (InFLUenza - Eastern Europe): неинтервенционное, открытое, проспективное исследование

- 262 медицинских центра**
- Россия, Ярославль
 - Россия, Казань
 - Россия, Томск
 - Ереван, Республика Армения
 - Кишинев, Республика Молдова
 - Тбилиси, Грузия
- 18 946 пациента с ОРВИ**



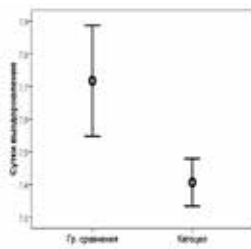
Фазылов В., Ситников И.Г., с соавт. Терапевтический архив, 2016

Эффективность применения Кагоцела при гриппе и ОРВИ: динамика температуры тела пациентов на фоне терапии



Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике

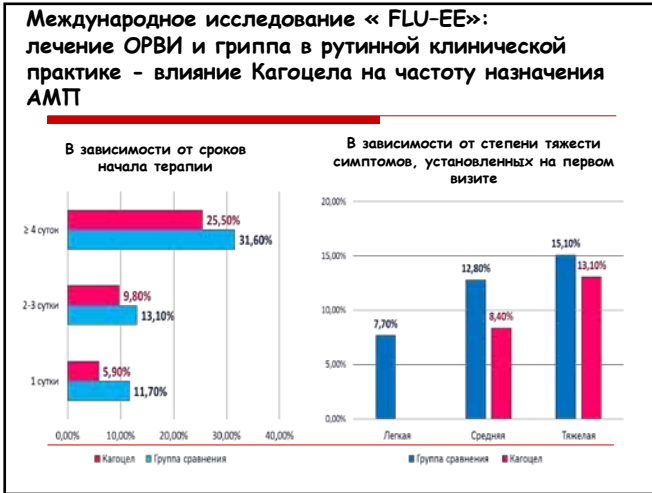
Сроки выздоровления пациентов с тяжелой степенью заболевания



Анализ сроков выздоровления в зависимости от исходной тяжести заболевания выявил преимущества Кагоцела у больных с тяжелым течением гриппа и ОРВИ, у которых при дополнительном назначении Кагоцела удалось сократить сроки лечения в среднем на 1 день с 8 до 7 дней ($p < 0,01$).

При этом за счет купирования катаральных симптомов и интоксикации у пациентов значительно улучшается качество жизни, что ввиду высокой и повсеместной распространенности ОРВИ может приводить к улучшению показателей социальной сферы и сокращению экономических потерь

Фазылов В., Ситников И.Г., с соавт. Терапевтический архив, 2016



Бронхолитики в лечении
ОБ у взрослых

- Пять исследований (418 пациентов с ОБ).
 - Бета₂-агонисты vs. плацебо
- применение бронхолитиков оправдано у пациентов с длительным кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности

данных средств побочных эффектов, наблюдаемых в процессе лечения

Houston W. Journal of Fam Pract 1994; 39: 437-440

Супрессанты кашля

Препараты центрального действия		Препараты периферического действия
Опиоидные	Неопиоидные	
Метилморфин (Кодеин) Димеморфан (Дастозин) Декстрометорфан (Туссал)	Бутамират (Синекод) Глауцин (Глаувент) Окселадин (Тусупрек)	Преноксдиазин (Либексин) Леводропропизин (Левопронт)
Комбинированные средства		Типепидин (Битионил)
Кодеин + терпингидрат (Терпинкод Н) Кодеин + терпингидрат + натрия гидрокарбонат (Терпинкод) Кодеин + трава термопсиса + корень солодки + натрия гидрокарбонат (Коделак) Декстрометорфан + терпингидрат + левоментол (Гликодин) Декстрометорфан + гвайфенезин (Туссин плюс)	Бутамират + гвайфенезин (Стоптуссин) Глауцин + эфедрин + масло камфорного базилика (Бронхолитин)	Препараты иных групп Ренгалин

Противокашлевые препараты

- не рекомендуется назначать пациентам с острым кашлем, а также для подавления продуктивного кашля, так как в указанной ситуации их назначение может сопровождаться застоем мокроты в дыхательных путях и способствовать развитию инфекционных осложнений.
- В клинических ситуациях, когда кашель значительно ухудшает качество жизни больного (болевой синдром, нарушение сна) применение противокашлевых средств может быть востребованным

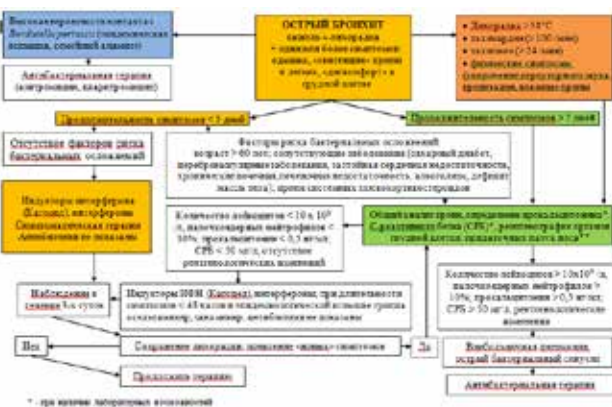
Зайцев А.А., с соавт. Кашель. Методическое пособие. 2014.

Муколитики и мукорегуляторы

Нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета	Действующие в просвете бронхов:	
	на дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов	на пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты
Вазипиноиды (Бромгексин, Амброксол) Гвайфенезин Карбоцистеин ¹	Ацетилцистеин Эрдостеин	Протеолитические ферменты (Трипсин, Химотрипсин, Рибонуклеаза, Дорназа альфа)
Комбинированные препараты		
Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол Амброксол + натрия глицирризинат + тимьяна трава		

¹ -обладает свойствами мукорегулятора и муколитика

Алгоритм ведения больного с ОБ



Зайцев А., 2012

Проблемы антибиотикорезистентности основных возбудителей внебольничных инфекций

Степанова И.И.

Кафедра семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ



МЕХАНИЗМЫ ПРИОБРЕТЕННОЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Ферментативная инактивация антибиотика (выработка β-лактамаз - наиболее распространенный механизм резистентности к бета-лактамам)
- Нарушение проницаемости внешних структур бактерии
- Модификация мишени действия антибиотика
- Активное выведение антибиотика из бактериальной клетки- эффлюкс
- Защита мишени действия

**ПРИЧИНЫ РОСТА
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РОССИИ**

1. **Нерациональная тактика антибактериальной терапии**
 - **неправильный выбор антибиотика**
 - **применение недостаточным курсом в неадекватной дозе**
2. **Широкое применение нерациональных комбинаций, неоправданно частое использование парентерального пути введения, ошибки в режимах дозирования антибиотиков**
3. **Частое необоснованное назначение антибиотиков**
4. **Безрецептурная продажа антибиотиков**

Адаптировано из:
www.antibiotic.ru

**Причины развития
антибиотикорезистентности**

- ❑ **Нерациональное использование антибиотиков в животноводстве** ³
- ❑ **Нерациональное использование антибиотиков для охраны окружающей среды** ⁶
- ❑ **Невысокое качество воспроизведенных антимикробных препаратов** ⁷

3 - Rhouma M, Beaudry F, Letellier A. Int J Antimicrob Agents. 2016; 48(2):119-26. 5 - Sharma VK et al. Chemosphere. 2016 May;150:702-14. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.12.084. 6 - Holmes AH et al. Lancet. 2016; 9:387(10014):176-87. 7 - С.К. Зырянов, Р.С. Козлов, Б.Б. Макушкин. Новый взгляд на известные антибиотики: как правильно использовать фармакодинамические параметры. Клинический микробиологический журнал 2016, Том 18, № 2

SARULEV.16.09.1367

**Сравнение доли генерического сектора фарм рынков
разных стран**

По объёму генерического сектора Россия занимает **3-е место** после Китая и Индии

Доля генерического сектора:

- РОССИЯ-80%
- Канада -64%
- Италия - 60%
- Англия – 55%
- Франция 50%
- Германия -35%
- Япония -30%
- США – 12%

Основные бактериальные возбудители внебольничных ИДП

Тонзилло-фарингит	Отит / синусит	Обострение ХОБЛ	ВП
<i>S.pyogenes</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>
	<i>H.influenzae</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>H.influenzae</i>
	<i>M.catarrhalis</i>	<i>M.catarrhalis</i>	<i>M.pneumoniae</i>
		<i>S.aureus</i>	<i>C.pneumoniae</i>
		Грам (-)	<i>L.pneumophila</i>
		<i>P.aeruginosa</i>	<i>S.aureus</i>

Pelucchi C. et al. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (Suppl. 1): 1-28;
Shulman ST, et al. Clin Infect Dis. 2012; 55 (10): 1279-82;
Lieberthal AS, et al. Pediatrics. 2013; 131 (3): e964-99;
Chow AW, et al. Clin Infect Dis. 2012; 54 (8): e72-e112;
Fokkens WJ, et al. Rhinology. 2012; 50 (1): 1-12;
Woodhead M., et al. Clin Microbiol Infect. 2011; 17 (S6): E1-E59

Резистентность (%) *S.pneumoniae* в России (2008-12 гг.)

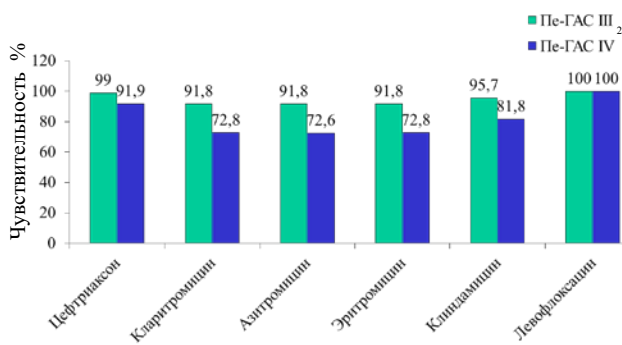
	№ изолятов	Пенициллин	Цефтриаксон	Эритромицин	Клиндамицин
Москва	229	3,9	5,7	19,6	14,4
Санкт-Петербург	250	12,8	10,0	34,8	14,8
Смоленск	40	0	0	2,5	5,0
Томск	104	0	0	0	0
Хабаровск	73	6,8	6,8	16,4	17,8



Критерии CLSI M100-S23, 2013

Научный отчет НИИАХ СГМУ, 2013 г.

Чувствительность *S.pneumoniae* in vitro



1 - С.К. Зырянов, Р.С. Коллов, Е.Б. Макушкин. Новый взгляд на известные антибиотики: как правильно использовать фармакодинамические параметры. Клинико-микробиологический журнал 2016, Том 18, № 2
 2 - Коллов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иван-чук Н.В., Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. Клинико-микробиологический журнал 2010, 12(4):329-41 SARU.LEV.16.09.1367

Левифлоксацин –Ключевые фармакологические свойства

- Абсолютная биодоступность – 99%
- Левифлоксацин ингибирует 2 фермента бактериальной клетки
- Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетические и фармакодинамические свойства
- Хорошо всасывается, достигая максимальных концентраций в плазме крови и тканях (легких, слизистой оболочке бронхов и мокроте, органах мочеполовой системы, в т.ч. предстательной железе, костной ткани, спинно-мозговой жидкости)
- Связь с белками плазмы составляет 30–40%
- T1/2 - 6,8 – 8,9 ч
- Выводится с мочой в неизменённом виде

Факторы риска неудачи антибактериальной терапии ВП
(повышение роли антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов)

- Наличие сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, хронический алкоголизм, наркомания, истощение)
- Предшествующая антибактериальная терапия
- Тяжелое/осложненное течение ВП

Чудалин А.Г., Симпоялинов А.И., Козлов Р.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Москва 2010: 82 с.

Оптимизация исходов при ВП

(проспективное многоцентровое исследование - 1424 пациента с факторами риска

«Монотерапия ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин и др.) по сравнению с β-лактамами характеризовалась меньшей частотой терапевтических неудач.

Летальность при терапевтической неудаче – 25% (vs. 2%)»

Menendez R., Torres A., Rodriguez de Castro F., et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. Clin Infect Dis 2004; 39:1783-90.

АБТ ВП нетяжелого течения (стартовая эмпирическая терапия)	
Группа	Препараты выбора
Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в течение последних 3-х мес. антибиотики	Амоксициллин или макролид (внутрь) (при аллергии на бета-лактамы или подозрении на атипичную флору)
Больные с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшие в течение последних 3 мес. антибиотики	Амокси/клавуланат, амокси/сульбактам, цефалоспорины ± макролид или Новый* (респираторный) фторхинолон внутрь
* - левофлоксацин (Таваник®), моксифлоксацин	
<small>Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике; Москва 2010: 82 с.</small>	

АБТ ВП средне-тяжелого течения в терапевтическом отделении (стартовая эмпирическая терапия)	
Отделение общего профиля	Препараты выбора
	Амоксициллин/клавуланат Бензилпенициллин Ампициллин Цефотаксим Цефтриаксон
Или	
ФХ левофлоксацин (Таваник®), моксифлоксацин в режиме ступенчатой терапии	
<small>Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике; Москва 2010: 82 с.</small>	

Ведение больных ВП в ОРИТ	
Отделение интенсивной терапии	Препараты выбора
	Амокси-/клавуланат Цефотаксим Цефтриаксон Цефтаролин Эртапенем
или	
Новый* ФХ + цефалоспорин III поколения	
* - левофлоксацин (Таваник®), моксифлоксацин	
<small>Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике; Москва 2010: 82 с.</small>	

Обострение ХБ / ХОБЛ. Антибактериальная терапия		
	Вероятные возбудители	Антибактериальная терапия
ХОБЛ лёгкого и среднетяжёлого течения, без факторов риска ОФВ1 > 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>	Амоксициллин, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефалоспорины III поколения (цефиксим и др.)
Клинические рекомендации РРО Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016, с.40		

Обострение ХБ / ХОБЛ. Антибактериальная терапия		
	Вероятные возбудители	Антибактериальная терапия
ХОБЛ лёгкого и среднетяжёлого течения, с факторами риска* ОФВ1 > 50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> PRSP	Амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
ХОБЛ тяжёлого течения ОФВ1 30–50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella</i> PRSP Энтеробактерии, грамотрицательные	
* наличие ≥ 1 признака: возраст ≥ 65 лет; ОФВ1 < 50%; ≥ 2 обострений в год; сопутствующие заболевания; оксигенотерапия на дому; прием стероидов внутрь; недавняя госпитализация по поводу обострения.		
<small>При наличии факторов риска <i>P. aeruginosa</i> - фторхинолоны с антисинегнойной активностью – левофлоксацин 750 мг/сутки</small>		

Обострение ХБ / ХОБЛ. Антибактериальная терапия		
	Вероятные возбудители	Антибактериальная терапия
ХОБЛ крайне тяжёлого течения ОФВ1 < 30%	<i>Haemophilus influenzae</i> PRSP Энтеробактерии, грамотрицательные <i>P.aeruginosa</i> **	Ципрофлоксацин и др. препараты с антисинегнойной активностью
** **Предикторы инфекции <i>P.aeruginosa</i> : <ul style="list-style-type: none"> Частые курсы антибиотиков (>4 за год) ОФВ1 < 30% Выделение <i>P.aeruginosa</i> в предыдущие обострения, колонизация <i>P.aeruginosa</i> Частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели) Бронхоэктазы 		
<small>При наличии факторов риска <i>P. aeruginosa</i> - фторхинолоны с антисинегнойной активностью – левофлоксацин 750 мг/сутки</small>		
Клинические рекомендации РРО Хроническая обструктивная болезнь легких, 2016, с.40		

Дозозависимый эффект Таваника

- Существуют 2 типа антимикробной активности:

Времязависимые	Дозозависимые
Пенициллины Цефалоспорины Карбапенемы гликопептиды	Фторхинолоны Аминогликозиды метронидазол

Характеристика действия

Минимальная зависимость от концентрации (эффект при концентрации незначительно выше МПК)	Скорость гибели микроорганизмов возрастает прямо пропорционально концентрации антибиотика
--	--

Цель

Обеспечение максимальной длительности концентрации препаратов в крови выше МПК	Обеспечение максимального превышения концентрации над МПК
---	--

- Так как Таваник обладает дозозависимым эффектом, очень важна пиковая концентрация действующего вещества для достижения бактерицидного эффекта

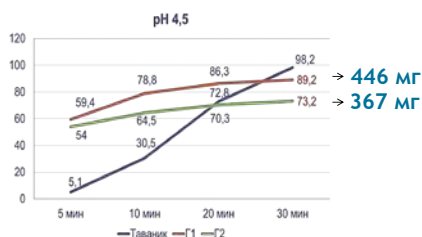
Решадыло Г.К. Определение чувствительности к антибиотикам: методы, результаты, оценка. Лекция. Черный В.И. и др. Фармакоэкономические аспекты антимикробной терапии. «Новости медицины и фармации». 2009. Антимикробная терапия №271 (тематический номер)

PK/PD предикторы для фторхинолонов

- Изучена клиническая и микробиологическая эффективность левофлоксацина у пациентов с ИМВП, ИДП и ИКиМТ
- Пиковая концентрация левофлоксацина после 1-часовой инфузии 8.67 мг/мл
- **Выявлен следующий предиктор эффективности для левофлоксацина - отношение пиковой концентрации к МПК должно быть не менее 12.2**

S.L. Preston et al. JAMA, 1998; 279: 125-129

Оценка биодоступности *in vitro* оригинального и генерических левофлоксацинов



1. Зернов С.К., Белоусов Ю.Б., Камзев А.В. и др. КМАХ. 2012. №1. С. 34-37

Что это значит?

- Если $C_{max}/MПК > 12.2$ – вероятность развития клинического эффекта 100%
- Если $C_{max}/MПК < 12.2$ – вероятность развития клинического эффекта 83.3%

S.L. Preston et al. JAMA, 1998; 279: 125-129

Оценка качества препаратов левофлоксацина in vitro: Япония

- Проанализировано 23 генерика левофлоксацина и использованием теста растворения
- 2 генерика – более низкая скорость растворения по сравнению с оригинатором
- 13 генериков – более высокая скорость растворения по сравнению с оригинатором
- **Выявленные отличия свидетельствуют о разном фармакокинетическом профиле сравниваемых препаратов**

Маэзакэ С, Тамаки С, Терашима Т, Ямаэ Т, Ито К. J Infect Chemother. 2013 Oct;19(5):996-8

Состав оригинального левофлоксацина (Таваник®) и дженериков значительно отличаются по составу вспомогательных веществ

Препарат и производитель	Левофлоксацина гидрохлорид	Активное вещество	Вспомогательные вещества																										
			Гипрометиллоза	Кроскармеллоза	Целлюлоза микрокристаллическая	Карбонат кальция	Карбонат магния	Целлюлоза (КМ)	Микрокристаллическая целлюлоза	Микрокристаллическая целлюлоза (тип II)	Кремния диоксид коллоидный	Целлюлоза микрокристаллическая (тип II)	Полукоксид	Кальций лактат	Лактоза моногидрат	Борат магния	Кроскармеллоза натрия	Глицерин	Кополимер (1:1)	Полимерный	Лактоза (1:1)	Высшие спирты (1:1)	Кальций стеарат	Магния стеарат	Метилпарагидроксибензоат	Лактоза (1:1)	Пропилпарагидроксибензоат		
Таваник	Санофи	286.23	512.66																										
Т-Лекво	Генерик Фармацевтикал Инд.																												
Леволекс Р	Дорвакс Лабораториес Инд.	286.23	512.66																										
Ремседиа	Синтекс Фарма Инд Инд	286	512																										
Флоксисид	Вивекс Фармацевтикалс																												
Флоксисид	Лек. инд.																												
Левостар	Актинис Групп	286.73	512.66																										
Эксифлокс	Вайфарм Лабораториес Инд																												
Хайлофлокс	Хайлокс Лабораториес Инд Инд																												
Эксолоксид	АМБА РУС																												
Левобокст	Синтекс																												

**Состав оригинального левофлоксацина (Таваник®) и дженериков
значимо отличаются по составу пленочной оболочки**

Препарат и производитель		Активное вещество		Состав пленочной оболочки																				
		250 мг	500 мг	Гидроксиметилцеллюлоза	Макрогол-4000	Триглицерид лаурата (ТГЛ)	Тальк	Желтый оксид железа (Е110)	Желтый оксид железа (Е172)	Желтый оксид железа (Е175)	Дибутилсеалат (DB)	Опалдрин Белый	Пропиленгликоль (P)	Оксид титана диоксида (20)	Лактоза моногидрат (L)	Опалдрин Белый	Лактоза моногидрат (7)	Тристеариат	Макрогол-4000	Макрогол-4000 (23)	Макрогол-4000 (24)	Макрогол-4000 (25)	Макрогол-4000	
Таваник	Sandoz	250,23	500,46																					
Глэво	Генерикс Фармацевтикал Лтд.																							
Леволет Р	Др. Ривалс Лаборапори Лтд.	250,20	500,40																					
Ремедиан	Синтез Фарма Инд. Лтд.	250	500																					
Фларинад	Вивекс Фармацевтикал																							
Флексинд	Лек. Лтд.																							
Левостар	Аксель групп	250,33	500,66																					
Эдифлекс	Райбанд Лаборапори Лимитед																							
Хайлофлекс	Хайланс Лаборапори Инд. Лтд.																							
Эволюкс	АМБС РУС																							
Левобайт	Синтез																							

**Как дженерики низкого качества влияют на
здоровье популяции?**

- Хронизация заболеваний
- Резистентность бактерий и грибов к антимикробным препаратам
- Рост расходов на лечение, выплаты пособий
 - удлинение курса лечения
 - повышение частоты рецидивов
 - повышение частоты осложнений
- Рост инвалидизации и смертности

Е.А.Суцук, Симпозиум «Исследования по биоэквивалентности препаратов как основа для рационального использования дженериков», Конгресс «Человек и лекарство», 3 апреля 2006 г.

СКОРО !

Новая карта антибиотикорезистентности России

www.antibiotic.ru
