



# Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии

АССИСТЕНТ КУРСА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ФУВ  
КАФЕДРЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ,  
К.М.Н. БАРКАНОВА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА

# Классификация пневмоний

Внебольничная	Нозокомиальная	Связанная с оказанием медицинской помощи
<p>I. Типичная (у пациентов с отсутствием выраженных нарушений иммунитета):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>а) бактериальная;</li><li>б) вирусная;</li><li>в) грибковая;</li><li>г) микобактериальная;</li><li>д) паразитарная</li></ul> <p>II. У пациентов с выраженными нарушениями иммунитета:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>а) синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД);</li><li>б) прочие заболевания и патологические состояния</li></ul> <p>III. Аспирационная пневмония/абсцесс легкого</p>	<p>I. Собственно нозокомиальная</p> <p>II. Вентиляторассоциированная</p> <p>III. Нозокомиальная пневмония у пациентов с выраженными нарушениями иммунитета:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>а) у реципиентов донорских органов;</li><li>б) у пациентов, получающих цитостатическую терапию</li></ul>	<p>I. Пневмония у жителей домов престарелых</p> <p>II. Прочие категории пациентов:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>а) антибактериальная терапия в предшествовавшие 3 мес;</li><li>б) госпитализация (по любому поводу) в течение 2 сут и более в предшествовавшие 90 дней;</li><li>в) пребывание в других учреждениях длительного ухода;</li><li>г) хронический гемодиализ в течение 30 сут и более;</li><li>д) обработка раневой поверхности в домашних условиях;</li><li>е) иммунодефицитные состояния/заболевания</li></ul>

# Внебольничная пневмония

## Эпидемиология



- ▶ Шестая лидирующая причина смерти
  - ▶ №1 среди инфекционных заболеваний
- ▶ Согласно расчетным данным ежегодно в России пневмонию переносят более 1.5 млн взрослого населения (14-15‰)
- ▶ Летальность:
  - Амбулаторно - 1-3%
  - Стационар - 10-14%
  - ОРИТ - 30-40%

Niederman et al. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1730-1754

Bartlett et al. Clin Infect Dis. 2000;31:347-382

Белая книга пульмонологии России 2004

# Внебольничная пневмония: национальные и международные клинические рекомендации



BTS 2001, 2004, 2009



ERS 2005, 2007, 2010



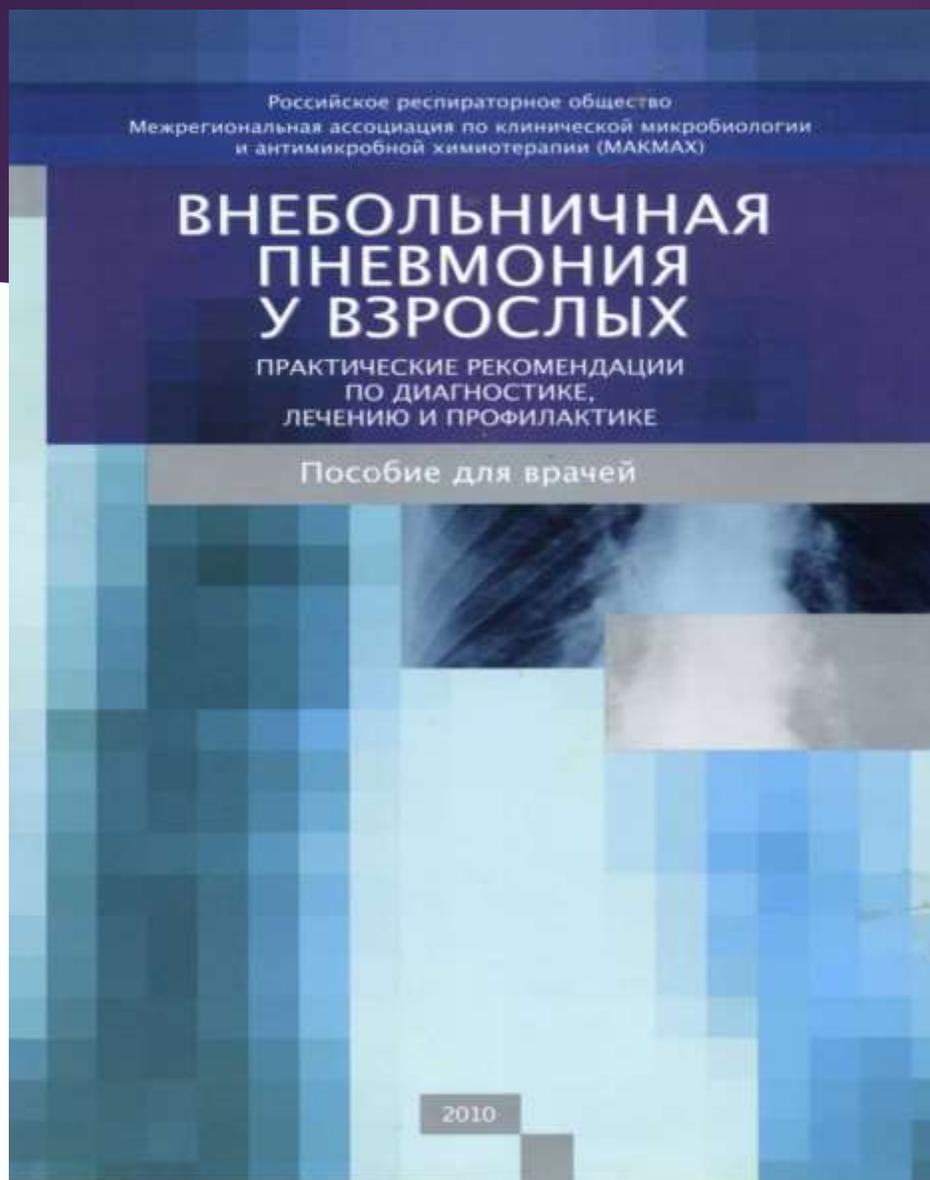
SPILF/SPLF 2006, 2008



PPO/MAKMAX 2003, 2006, 2010



ATS/IDSA 2007



<http://www.antibiotic.ru>

# Клинические «последствия» следования рекомендациям

- ▶ Уменьшение риска летального исхода в первые 30 дней
- ▶ Увеличение вероятности выживаемости
- ▶ Уменьшение частоты госпитализаций (с 49% до 31%)
- ▶ Сокращение длительности госпитализации (с 9,7 до 6,4 дней)
- ▶ Возрастание популярного раннего введения первой дозы антибиотика ( $\leq$  4 часов)

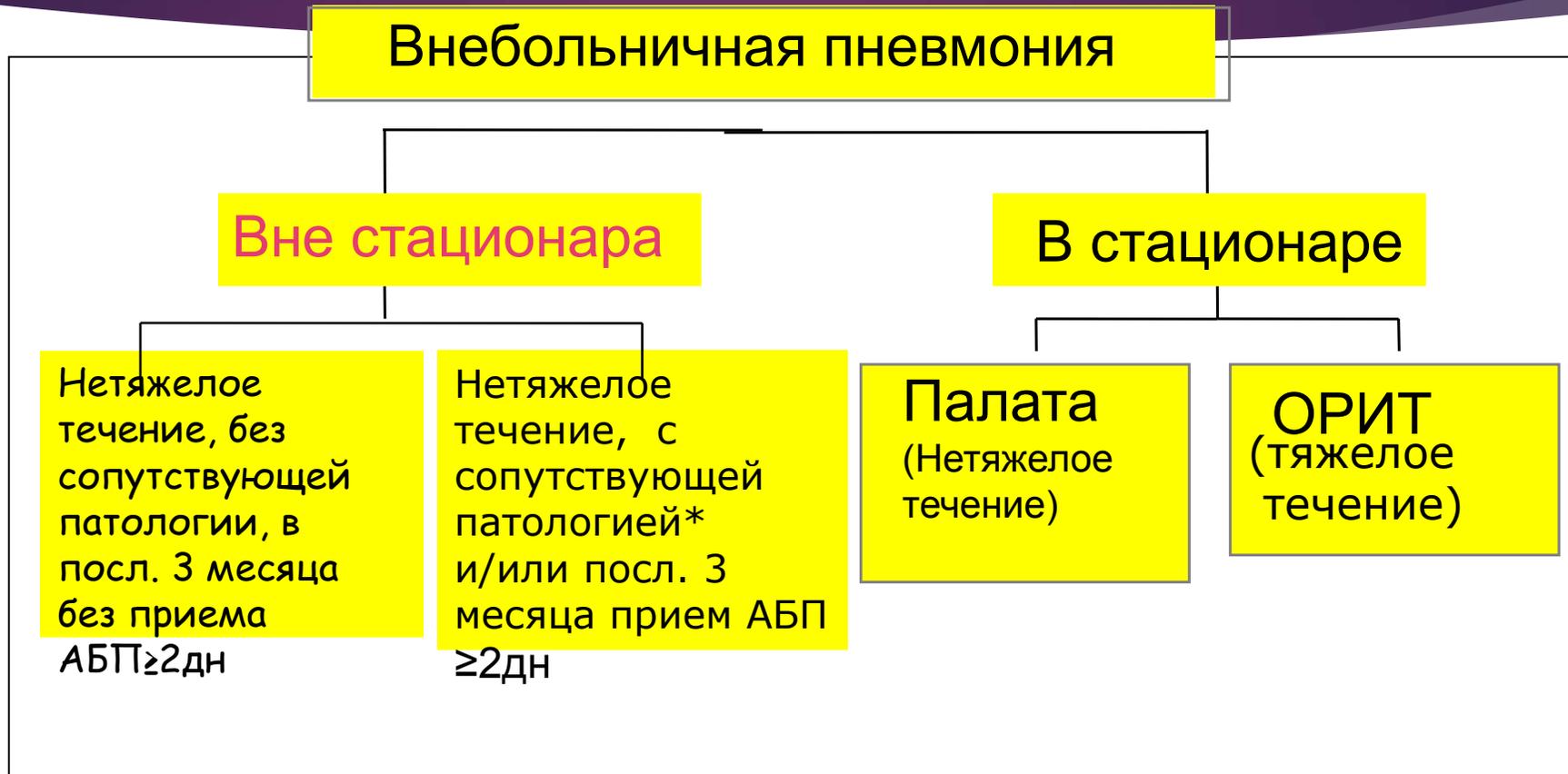


# Ключевые вопросы применения антибиотиков при ВП

- ▶ Выбор адекватного антибактериального препарата (АБП)
- ▶ Сроки назначения АБП
- ▶ Первоначальная оценка эффекта антибактериальной терапии (АБТ)
- ▶ Принятие решения о смене или продолжении АБТ
- ▶ Оценка переносимости АБП
- ▶ Длительность АБТ



# Алгоритм терапии ВП



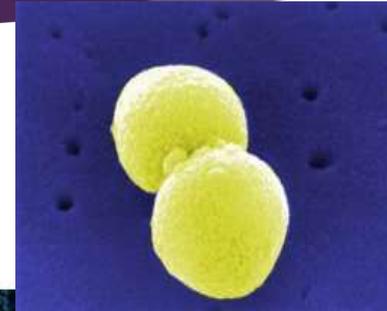
\*ХОБЛ, сахарный диабет, ХСН, хронические заболевания печени и почек, алкоголизм, дефицит массы тела

# Группы пациентов с ВП и вероятные возбудители

Группы	Характеристика пациентов	Вероятные возбудители
1.	<u>Амбулаторные пациенты</u> ВП нетяжелого течения без сопутствующей патологии, не принимавших в последние 3 месяца АМП	S. pneumoniae M. pneumoniae C. pneumoniae
2.	<u>Амбулаторные пациенты</u> ВП нетяжелого течения с сопутствующей патологией и/или принимавшими в последние 3 месяца АМП	S. pneumoniae H. influenzae C. pneumoniae S. aureus Enterobacteriaceae
3.	<u>Госпитализированные пациенты</u> (отделение общего профиля) ВП нетяжелого течения	S. Pneumoniae H. influenzae C. Pneumoniae M. pneumoniae S. aureus Enterobacteriaceae
4.	<u>Госпитализированные пациенты</u> (ОРИТ) ВП тяжелого течения	S. pneumoniae Legionella spp. S. aureus Enterobacteriaceae

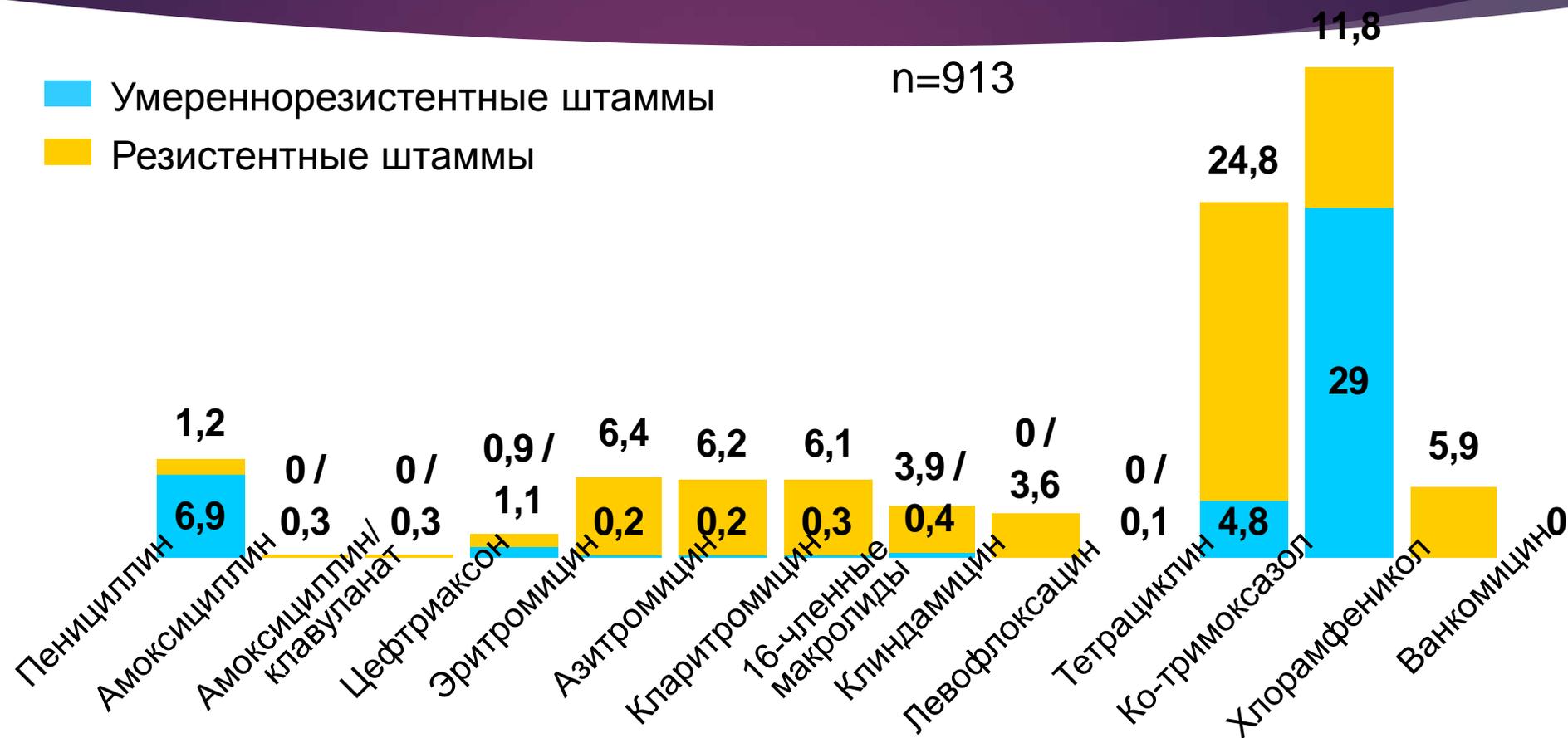
# Пневмонии: ЭТИОЛОГИЯ

- ▶ **Типичные возбудители**
  - ▶ *Streptococcus pneumoniae* ( 30-50%)
  - ▶ *Haemophilus influenzae* (до 5%)
- ▶ **Атипичные возбудители (8 - 30%)**
  - ▶ *Chlamydophila pneumoniae*
  - ▶ *Mycoplasma pneumoniae*
  - ▶ *Legionella pneumophila*
- ▶ **Редкие возбудители (до 5%)**
  - ▶ *Staphylococcus aureus*
  - ▶ *Klebsiella pneumoniae*
  - ▶ Энтеробактерии
  - ▶ Другие



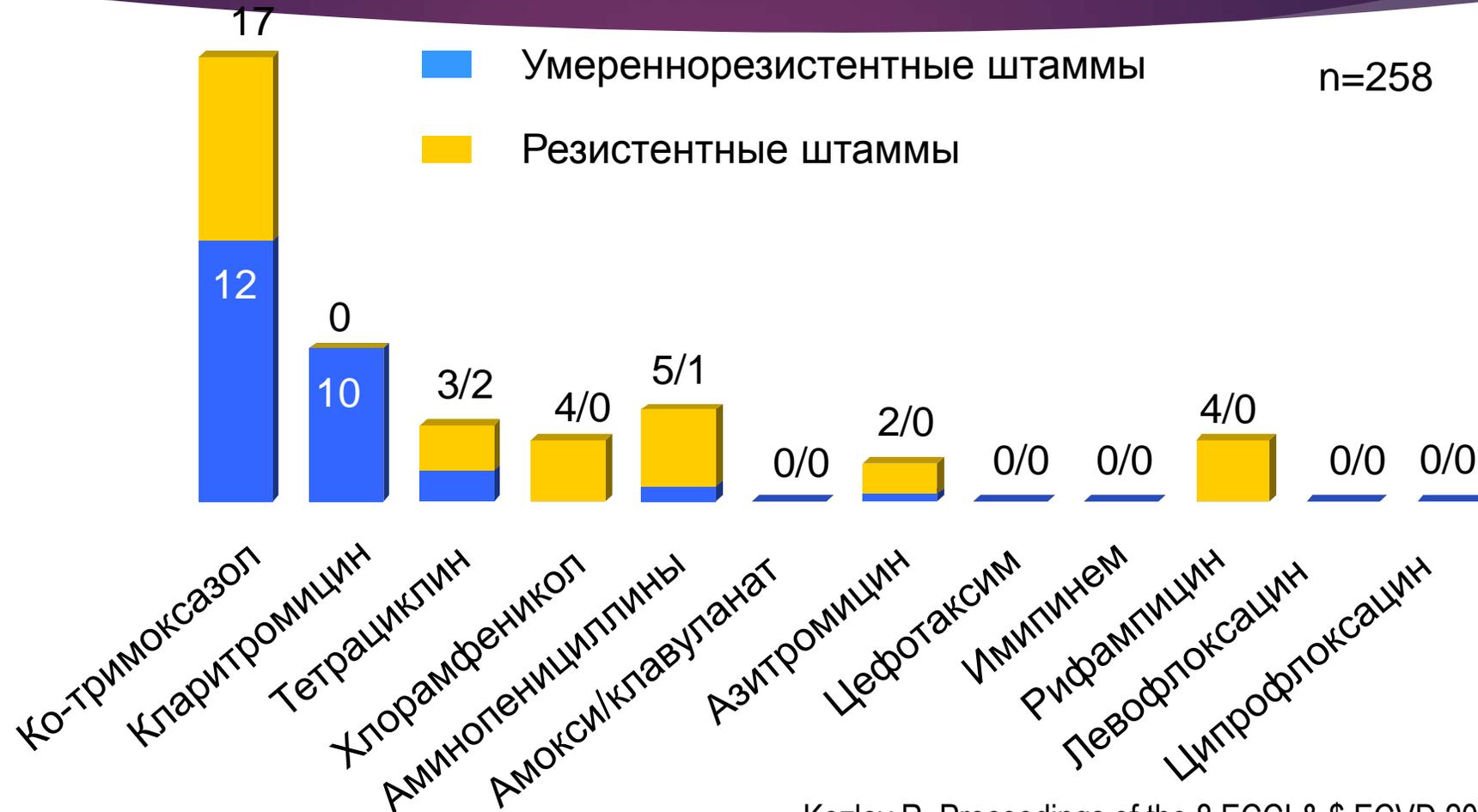
# Резистентность (%) *S.pneumoniae* к различным а/б препаратам в РФ (2003-2005 гг.)

Данные многоцентрового исследования ПеГАС-II



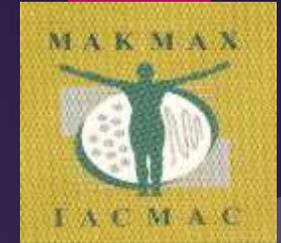
# Резистентность (%) *H.influenzae* к различным а/б препаратам в РФ (2001-2003 гг.)

Данные многоцентрового исследования ПеГАС-II



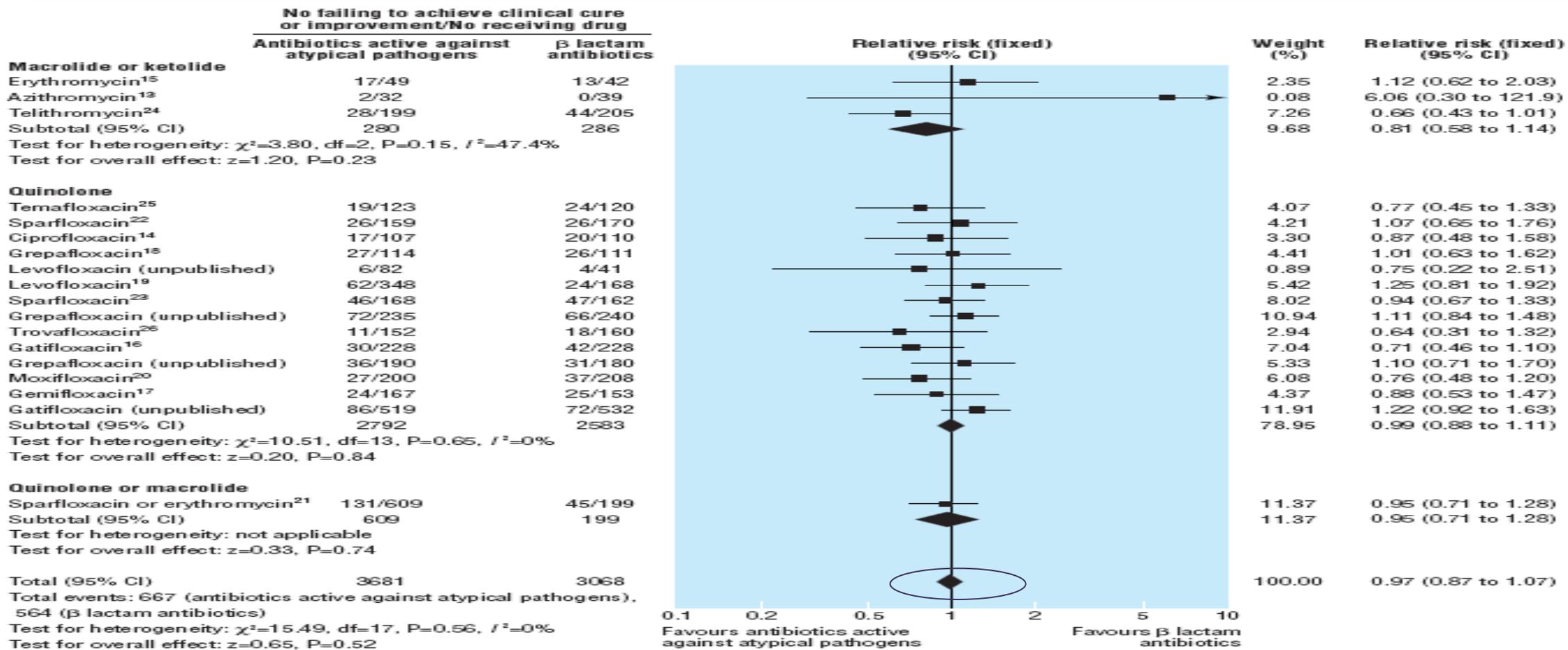


# Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии: практические рекомендации



Особенности	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора
Амб. пациенты ВП нетяжелого течения без сопутствующей патологии не принимавших последние 3 месяца АБП $\geq 2$ дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Амоксициллин внутрь или Макролиды внутрь
Амб. Пациенты ВП нетяжелого течения с сопутствующей патологией и / или принимавшие последние 3 месяца АБП $\geq 2$ дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae	Амоксициллин/клавуланат или Амоксициллин /сульбактам внутрь $\pm$ макролид внутрь или Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин внутрь)

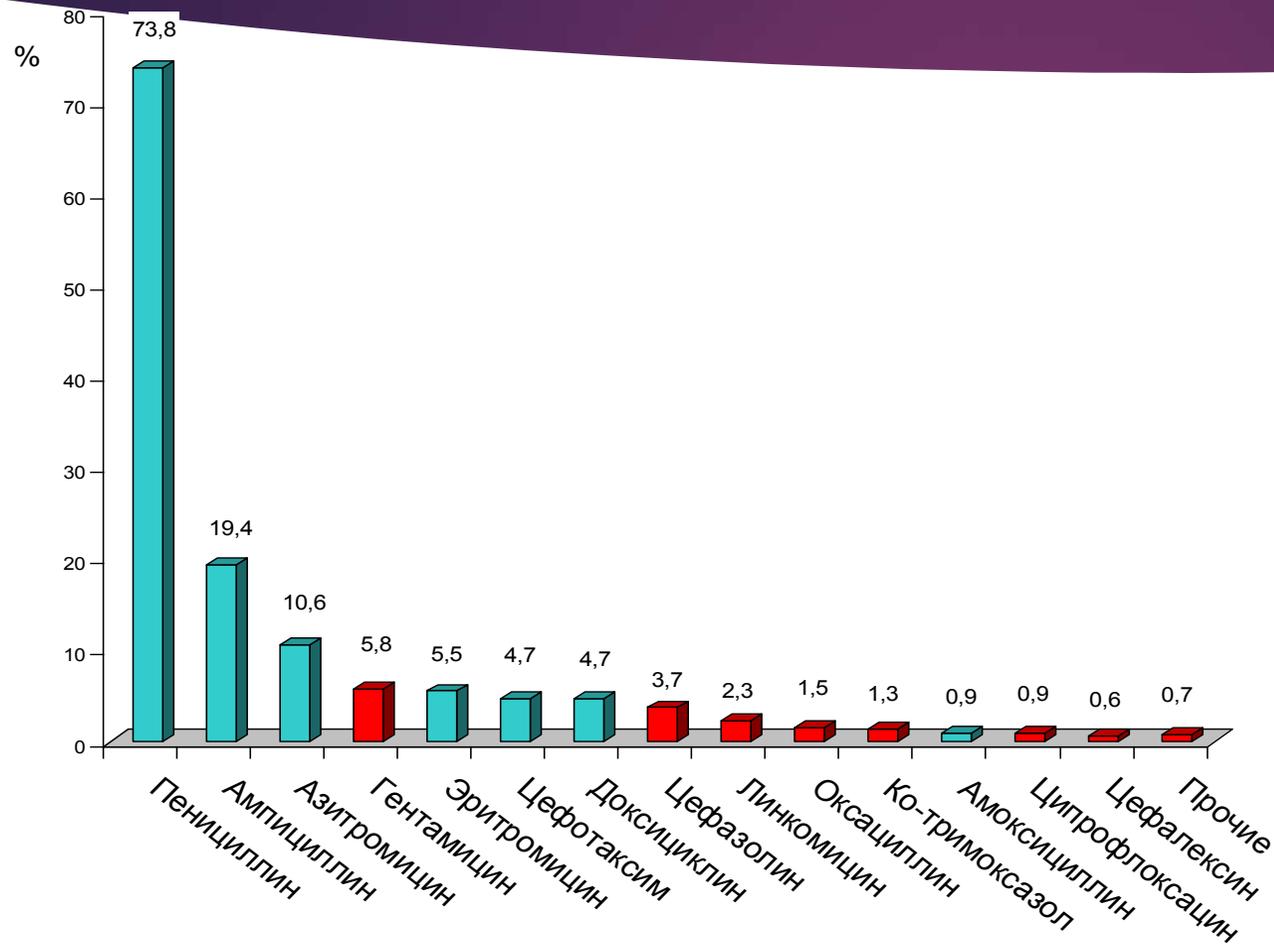
# Мета - анализ: β-лактамы и макролиды / хинолоны при нетяжелой пневмонии: Сопоставимая клиническая эффективность



# Парентеральное введение антибиотиков

- ▶ Парентеральные антибиотики при лечении ВП в амбулаторных условиях **не имеют доказанных преимуществ перед пероральными.**
- ▶ Они могут применяться лишь в единичных случаях (например, предполагаемой низкой комплаентности при приеме пероральных препаратов, отказе или невозможности своевременной госпитализации)
- ▶ в подобных клинических ситуациях предпочтение отдают цефтриаксону, вводимому внутримышечно.

# Антибиотики, наиболее часто применявшиеся для лечения ВП, n=1772



■ Несоответствие Рекомендациям  
Российского Респираторного  
общества

# Существующие проблемы

- ✓ необоснованный выбор антибактериальных препаратов в стартовой эмпирической терапии
- ✓ нерациональные комбинации антибактериальных препаратов
- ✓ неадекватность дозового режима
- ✓ нет бактериологического контроля

# Критерии эффективности антибактериальной терапии

- ▶ Первоначальная оценка эффективности терапии должна проводиться через **48-72 ч.** после начала лечения.
- ▶ Целесообразен телефонный контакт с пациентом на следующий день после начала терапии.
- ▶ **Основные критерии эффективности:** снижение температуры, уменьшение симптомов интоксикации, одышки и др. проявлений ДН.
- ▶ Если у пациента сохраняется высокая лихорадка и интоксикация, или симптоматика прогрессирует, то лечение следует признать неэффективным. Необходимо пересмотреть тактику антибактериальной терапии и повторно оценить целесообразность госпитализации пациента.

## Выбор антибактериального препарата при неэффективности стартового режима терапии ВП в амбулаторных условиях.

Препараты на I этапе лечения	Препараты на II этапе лечения	Комментарии
Амоксициллин	Макролиды,	Возможны атипичные микроорганизмы (M. pneumoniae, C. pneumoniae)
АМО/КК, АМО/СБ	Макролиды, Респираторные ФХ	Возможны атипичные микроорганизмы (M. pneumoniae, C. pneumoniae)
Макролиды	Амоксициллин, АМО/КК, АМО/СБ Респираторные ФХ	Возможная причина неэффективности макролидов – резистентные пневмококки или грам (-) бактерии

Макролиды или доксициклин могут назначаться как вместо, так и в дополнение к  $\beta$ -лактамам.

# Антибактериальная терапия у госпитализированных пациентов.

- ▶ Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначать препараты внутрь.

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии
Пневмония нетяжелого течения	S. Pneumoniae H. influenzae C. pneumoniae S. aureus Enterobacteriaceae	<u>Препараты выбора:</u> Бензилпенициллин в/в, в/м ± макролид внутрь (кларитромицин, азитромицин, джозамицин, спирамицин); Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь; АМО/КК в/в ± макролид внутрь; АМО/СБв/в, в/м ± макролид внутрь; Цефотаксим в/м, в/в ± макролид внутрь; Цефтриаксон в/м, в/в ± макролид внутрь; Эртапенем в/м, в/в ± макролид внутрь; или Респираторные ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в

# Критерии перехода к пероральному приему в рамках ступенчатой антибактериальной пневмонии

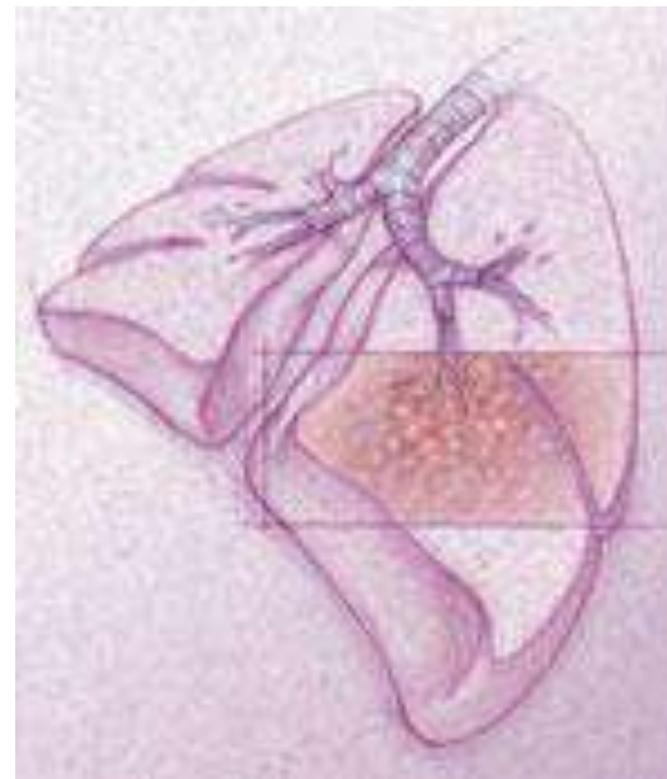
- ▶ Нормальная (или близкая к нормальной) температура тела (менее 37,5 С) при двух измерениях с интервалом 8 ч
- ▶ Уменьшение одышки
- ▶ Отсутствие нарушения сознания
- ▶ Положительная динамика других симптомов заболевания
- ▶ Отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ
- ▶ Согласие (настроенность) пациентов на пероральное лечение

# NB!

- ▶ По данным ряда исследований, наличие в составе стартовой терапии препарата, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания пациентов в стационаре, что делает оправданным применение комбинированной терапии (**β-лактам + макролид**).
- ▶ Альтернативой этой комбинации может служить монотерапия респираторными фторхинолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

# АБП, которые не следует назначать при ВП

- ▶ Аминогликозиды (гентамицин)
- ▶ Цефалоспорины I поколения
- ▶ Ампициллин внутрь
- ▶ Ампиокс
- ▶ Ципрофлоксацин
- ▶ Тетрациклин
- ▶ Ко-тримоксазол
- ▶ Линкомицин



# Применение аминогликозидов при ВП

## Природная активность

Высокая: Грам(-) бактерии

Умеренная: стафилококки

Слабая: энтерококки



## Природно устойчивы:

Стрептококки, пневмококки, анаэробы

## Типичные ошибки

- ▶ Нельзя использовать для терапии внебольничной пневмонии
- ▶ АГ не рекомендуется использовать для монотерапии стафилококковых инфекций
- ▶ АГ не следует применять для терапии неосложненных инфекций МВП

# Применение АГ при лечении ВП

Российское респираторное общество  
Федерация педиатров стран СНГ  
Московское общество детских врачей

**ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ  
У ДЕТЕЙ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ,  
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ  
И ПРОФИЛАКТИКА**

Научно-практическая программа

Москва  
2011

Аминогликозиды (гентамицин и др.) не имеют клинически значимой активности в отношении *S. pneumoniae* и не должны использоваться в стартовой терапии ВП у больных старше 6 месяцев.

# Тяжелая внебольничная пневмония

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

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

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

**NB! Адекватная антибактериальная терапия должна быть назначена в течение 1 часа после госпитализации**

## Критерии тяжелого течения ВП (Рекомендации Российского респираторного общества)

Клинические <sup>1</sup>	Лабораторные <sup>1</sup>
Острая дыхательная недостаточность: ЧД > 30 в минуту SaO <sub>2</sub> < 90%	Лейкопения (< 4 × 10 <sup>9</sup> /л)
Гипотензия: САД < 90 мм рт.ст. ДАД < 60 мм рт.ст.	Гипоксемия: SaO <sub>2</sub> < 90% PaO <sub>2</sub> < 60 мм рт. ст.
Двух- или многодолевое поражение	Гемоглобин < 100 г/л
Нарушение сознания	Гематокрит < 30%
Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.) Анурия	Острая почечная недостаточность (анурия, креатинин крови > 176,7 мкмоль/л, азот мочевины > 7,0 ммоль/л)

<sup>1</sup> Три наличия хотя бы одного критерия ВП расценивается как тяжелая.



# Антибактериальная терапия тяжелой ВП



<p><b>Отсутствие факторов риска <i>P. aeruginosa</i></b></p>	<p>Амоксициллин/клавуланат или цефотаксим или цефтриаксон в/в или эртапенем в/в + новые макролиды в/в Или Респираторные ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) + ЦС (цефотаксим, цефтриаксон) в/в</p>
<p><b>Подозрение на <i>P. aeruginosa</i></b> <i>(бронхоэктазы, СГК, АБШС &gt; 7дн за посл. месяц, истощение)</i></p>	<p>Антисинегнойные β-лактамы (цефепим, цефтазидим, ЦТТ/СБ, ПИП/ТБ, карбапенемы) или ципрофлоксацин ± аминогликозиды в/в</p>
<p><b>Подозрение на аспирацию</b></p>	<p>Амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы</p>

# Продолжительность антибактериальной пневмонии

- ▶ При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена при стойкой нормализации температуры тела на протяжении 3-4 дней. При таком подходе длительность лечения составляет **7 дней**.
- ▶ При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендован **10-дневный курс** антибактериальной терапии.
- ▶ Более длительная терапия показана при ВП стафилококковой этиологии, или ВП, вызванной энтеробактериями и синегнойной палочкой (**14 дней**).

## Применение АБП при ХПН. Расчет клиренса креатинина:

### ► Для мужчин:

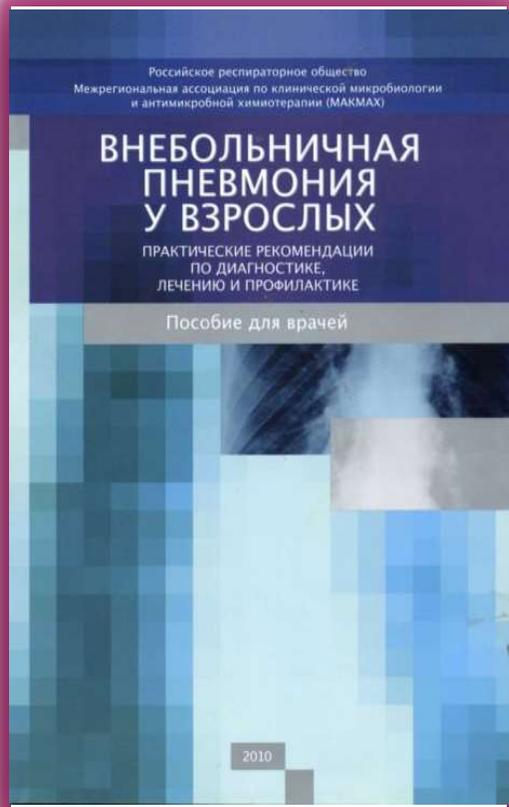
$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{идеальная масса тела (кг)}}{0,8 \times \text{креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)}}$$

### ► Для женщин:

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \text{клиренс креатинина для мужчин} \times 0,85$$

# Дозирование антиинфекционных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	Больше 50 мл/мин	10-50 мл/мин	Меньше 10 мл/мин	
Гемифлоксацин	100% каждые 24ч	50% каждые 24ч	50% каждые 24ч	-
Левифлоксацин	100% каждые 12-24ч	Нагрузочная доза, затем 50% каждые 24ч	Нагрузочная доза, затем 25% каждые 24ч	-
Ломефлоксацин	100% каждые 24 ч	Нагрузочная доза 100%, затем 50% нагрузочной дозы каждые 24ч	Нагрузочная доза 100%, затем 50% нагрузочной дозы каждые 24ч	-
Моксифлоксацин	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	+
Норфлоксацин	100% каждые 12ч	100% каждые 12-24ч	100% каждые 24ч	-
Офлоксацин	100% каждые 12 ч	100% каждые 24ч	50% каждые 24ч	-
Пефлоксацин	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	100% каждые 12-24 ч	-



«В настоящее время отсутствуют доказательства целесообразности назначения биогенных стимуляторов, антигистаминных препаратов, витаминов, иммуномодуляторов (исключая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и IgG для в/в введения), а также длительное применение НПВС и ненаркотических анальгетиков при ВП. **Эффективность и безопасность названных ЛС не подтверждены результатами рандомизируемых контролируемых КИ, что не дает оснований рекомендовать их для лечения ВП.»**

«Если неправильно застегнуть первую пуговицу, то и остальные будут застегнуты неправильно»

Японская пословица

