

Внебольничные и нозокомиальные инфекции легких в отделении реанимации

Б.З. Белоцерковский

**Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
г. Москва**

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО

Больница Святителя Алексия, г. Москва

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

Внебольничная

**Связанная с оказанием
медицинской помощи**

**У лиц с
иммунодефицитом**

Аспирационная

Эпидемиология ВП

- В 2012 г. в РФ зарегистрировано 657 643 случая ВП
- Заболеваемость взрослых – 3,74‰
 - По оценочным данным число случаев ВП около 1,5 млн, заболеваемость – 14-15‰
- Около 20% больных с ВП нуждается в стационарном лечении, из них 10-36% - в ОРИТ
- Летальность больных с тяжелой ВП – 21-58%

Этиопатогенез ВП

Пути инфицирования легких

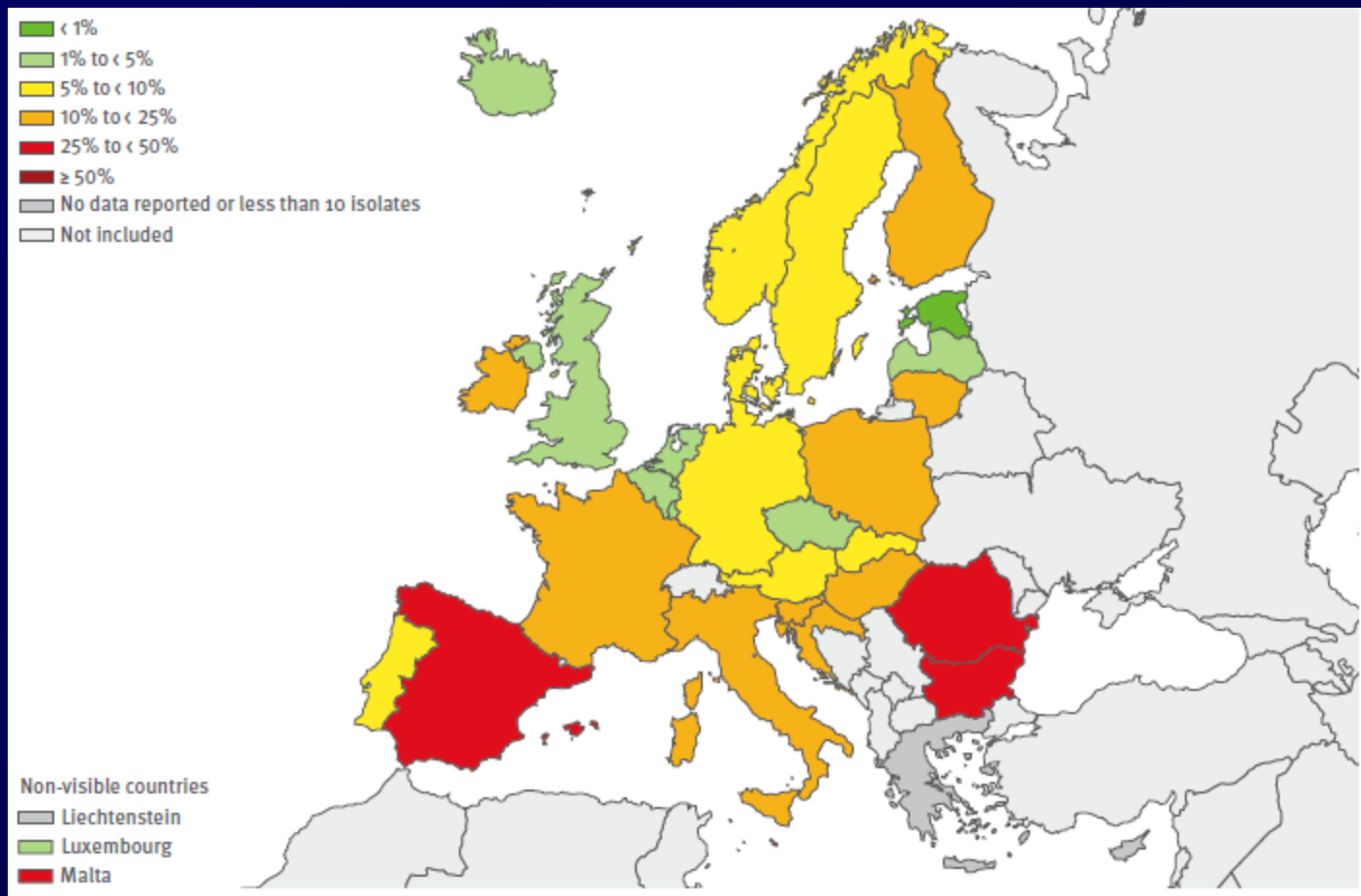
- Микроаспирация содержимого ротоглотки
- Ингаляция микробного аэрозоля
- Гематогенное распространение из внелегочных очагов
- Прямое распространение из очага инфекции

Возбудители

- *Streptococcus pneumoniae* – 30-50%
 - *Chlamydophila pneumoniae*
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Legionella pneumoniae*
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Pseudomonas aeruginosa* – очень редко
 - Часто: пневмококк + хламидии/микоплазмы
- 8-30%
- 3-5%

Возбудители ВП тяжелого течения (ОРИТ): *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *S. aureus*, Гр (-) энтеробактерии

Распространенность пенициллиннечувствительных пневмококков в Европе



Европейский центр по контролю за заболеваниями.

Доступен на сайте:

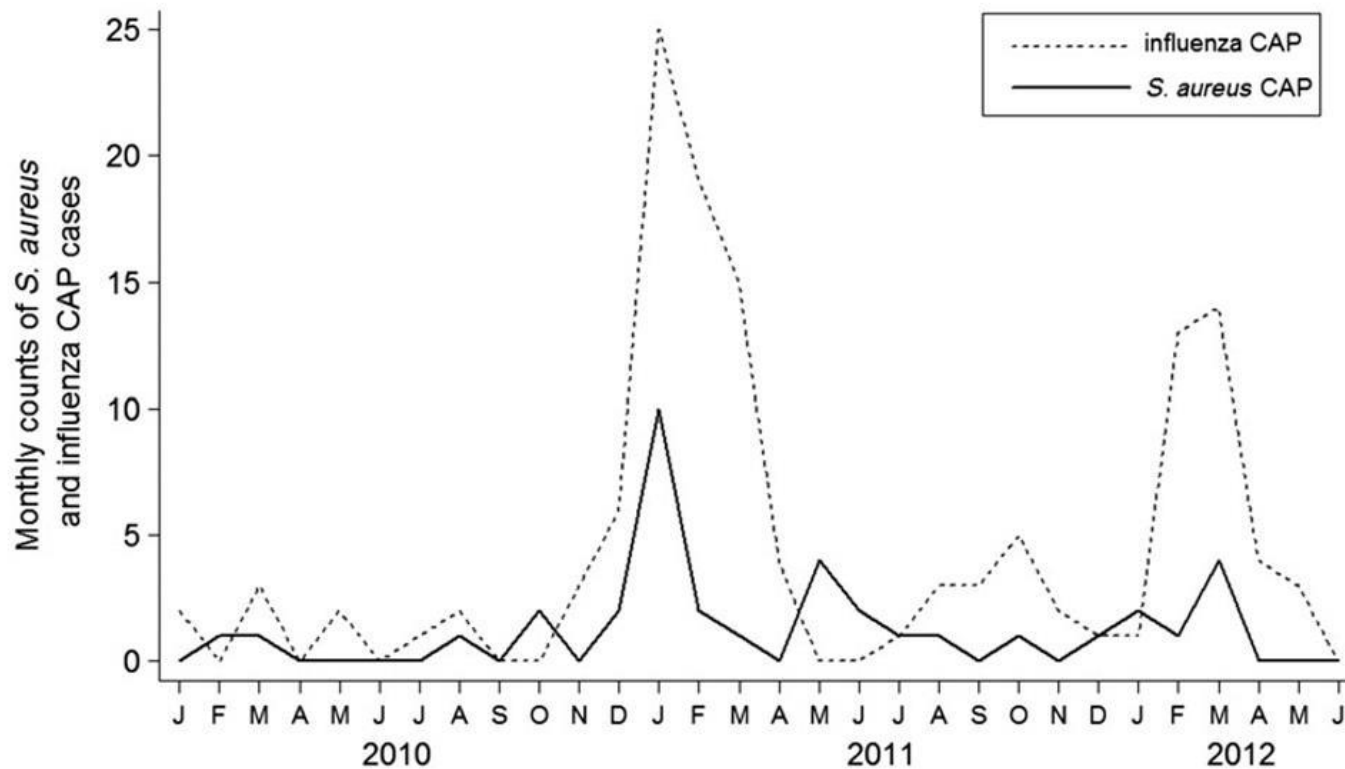
http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet/database/Pages/maps_report.aspx (10/2014)

Стафилококковая пневмония

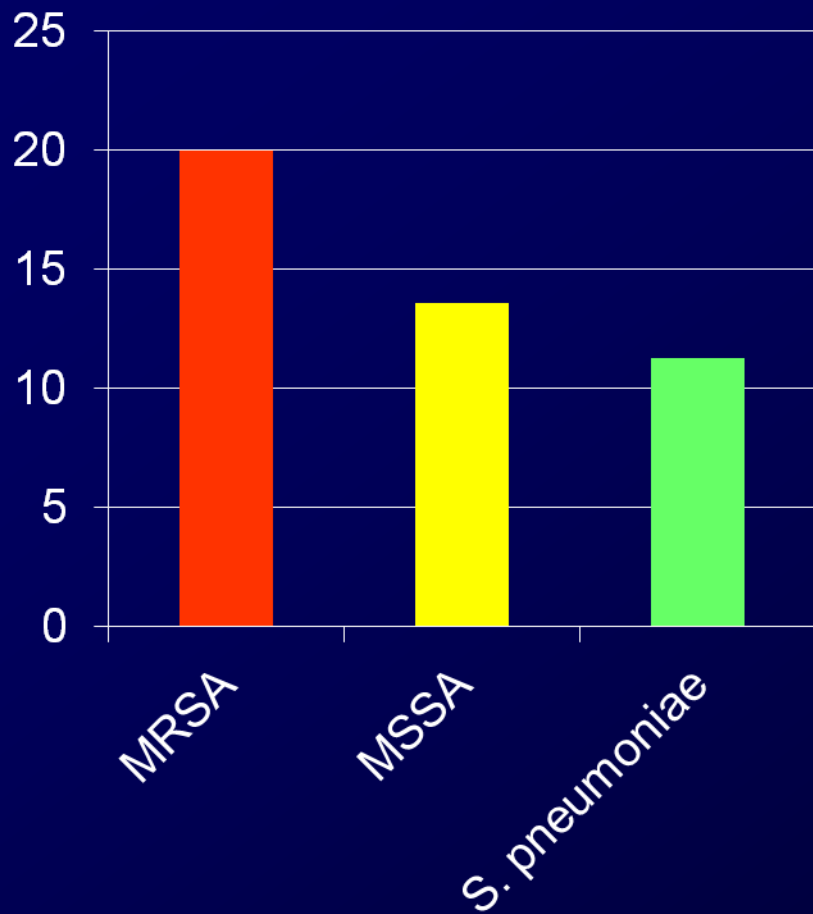
- Факторы риска:
 - сахарный диабет
 - прием H2-блокаторов
 - хронический гемодиализ
 - ИКМТ
 - фонový грипп
 - АМТ в амбулаторных условиях

В литературе последних лет отмечено, что клинические и рентгенологические признаки пневмонии стафилококковой и другой этиологии мало различаются

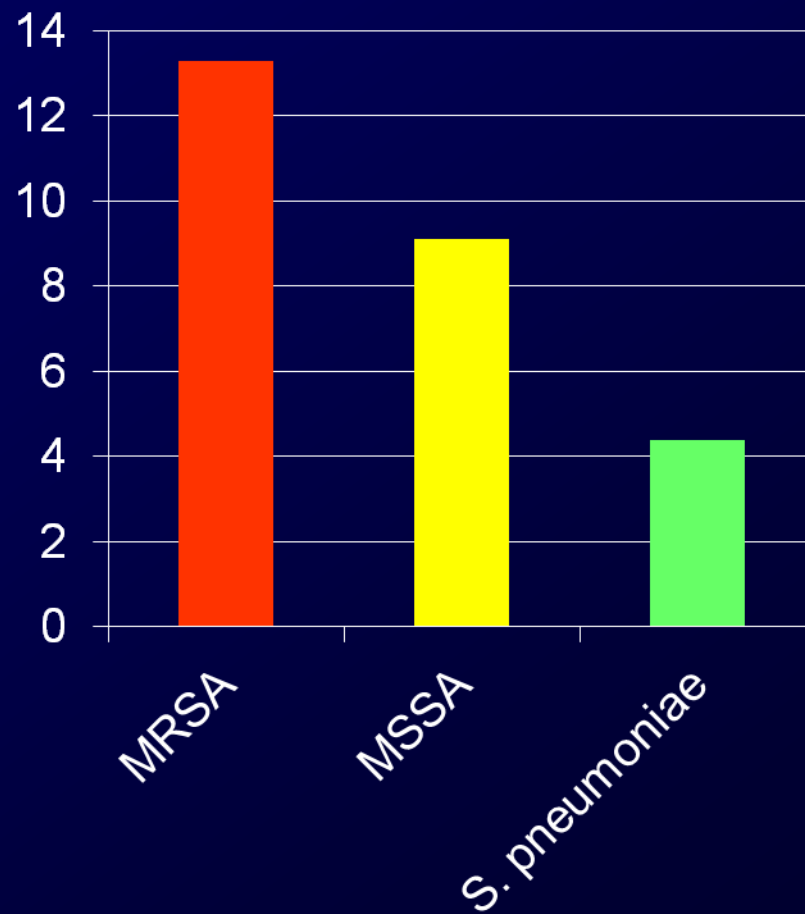
Динамика числа случаев вирусной и стафилококковой ВП



Тяжесть течения и прогноз ВП в зависимости от этиологии



Септический шок



Госпитальная летальность

Диагностика внебольничной пневмонии

2 признака из:

- Лихорадка в начале заболевания $> 38^{\circ}\text{C}$
- Кашель с мокротой
- Физикальные признаки (крепитация и/или мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука)
- Лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$ или п/я сдвиг $> 10\%$

+ рентгенологическое подтверждение

- Синдром уплотнения легочной ткани
- Рё-графия в двух проекциях показана в начале заболевания и через 14 дней после начала АБТ
- Раньше – при возникновении осложнений или существенном изменении клинической картины

Методы этиологической диагностики у больных с тяжелой ВП

- микроскопия респираторного образца (мокроты или трахеального аспирата), окрашенного по Граму
- бактериологическое исследование респираторного образца
- бактериологическое исследование крови
- исследование материала из нижних дыхательных путей для обнаружения атипичных возбудителей методом ПЦР
- серология в динамике для обнаружения атипичных возбудителей
- экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии
- исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки) на грипп методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во время эпидемии в регионе, наличии клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих о вероятном инфицировании вирусом гриппа

Рентгенологическая диагностика пневмонии

Рентгенограмма в передне-задней и боковой проекциях

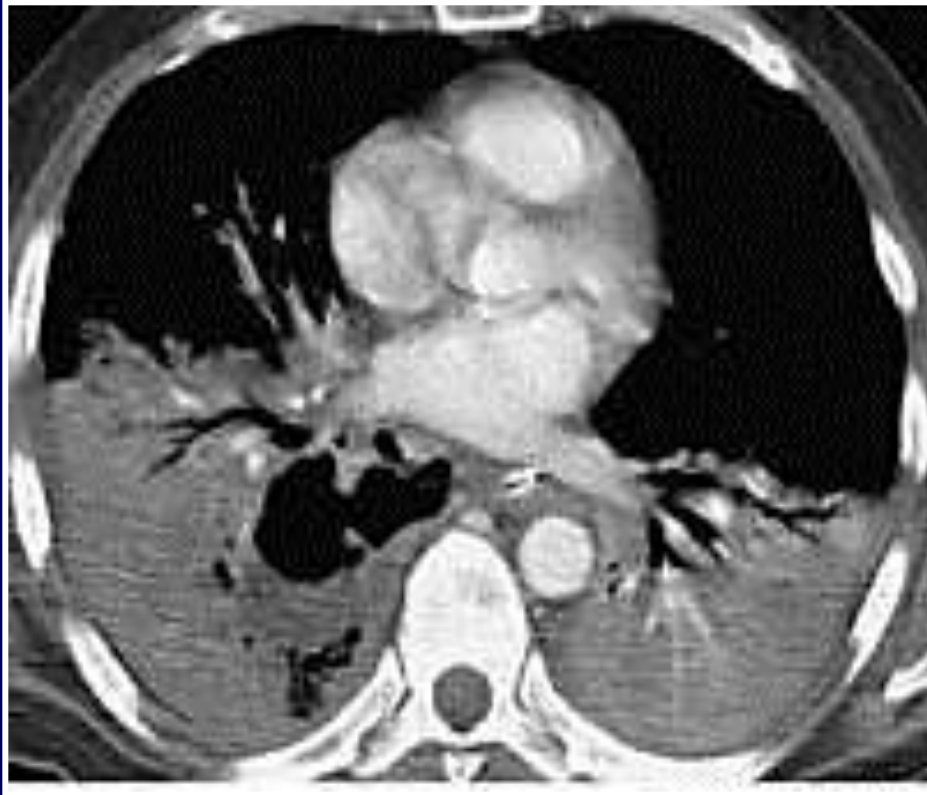
- Синдром долевого уплотнения легких
- Осложнения пневмонии (распад, абсцессы, выпот)
- Чувствительность – 78%
- Специфичность – 80%
- Причины ложноотрицательных результатов:
 - обезвоживание
 - нейтропения
 - пневмоцистная пневмония
 - ранние стадии заболевания

**Один снимок
без инфильтрации
не исключает пневмонию!**



Время “запаздывания” 32-48 часов

Компьютерная томография



Показания к КТ:

1. Отсутствие или косвенный характер изменений на Rö-грамме
2. Нетипичные изменения на Rö-грамме
3. Рецидив пневмонии в той же доле/ сегменте, затяжная пневмония (>1 мес)

- наиболее чувствительный метод оценки состояния легочной паренхимы
- дает возможность количественно оценить объем плеврального выпота
- позволяет дифференцировать восстановление воздушности легочной ткани и появление полостей распада

Выбор места лечения больного с ВП (Шкала CURB-65)

Симптомы и признаки:
С Нарушение сознания
U Азот мочевины > 7
R ЧД ≥ 30 в мин
В АДс <90 или АДд ≤ 60
65 Возраст ≥ 65 лет

0-1 балл

2 балла

≥ 3 балла

I группа – 80%
Летальность 1,5%

II группа – 18%
Летальность 9,2%

III группа – 2%
Летальность 22%

**Амбулаторное
лечение**

**Кратковременная
госпитализация
или амбулаторное лечение
под наблюдением**

**Неотложная
госпитализация**

Показания для перевода в ОРИТ

- Тахипноэ > 30 в мин
- Систолическое АД < 90 мм рт. ст.
- Двусторонняя или многодолевая инфильтрация
- Быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких
- Септический шок
- Острая почечная недостаточность

Антимикробная терапия тяжелой внебольничной пневмонии (I)

- Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в
 - Цефотаксим в/в + макролид в/в
 - Цефтриаксон в/в + макролид в/в
 - Эртапенем в/в + макролид в/в
 - Цеftarолин в/в + макролид в/в
- или*
- Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефотаксим, цефтриаксон в/в

Возможна ступенчатая терапия

Режим введения цефтаролина

- Рекомендуемая доза для лечения внебольничной пневмонии для пациентов в возрасте ≥ 18 лет составляет 600 мг каждые 12 часов (в/в инфузия в течение 60 минут)
 - при почечной недостаточности в некоторых случаях рекомендуется снижение дозы до 400 мг
 - при печеночной недостаточности дозу не изменяют
- Рекомендуемая длительность лечения при внебольничной пневмонии – 5-7 дней

Антимикробная терапия тяжелой внебольничной пневмонии (II)

- При наличии факторов риска *P. aeruginosa* (бронхоэктазы, ГКС, АБТ более 7 дней в течение последнего месяца, истощение) – цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем), цiproфлоксацин ± АГ
- При подозрении на аспирацию – амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем).

Наиболее распространенные ошибки АМТ тяжелой ВП

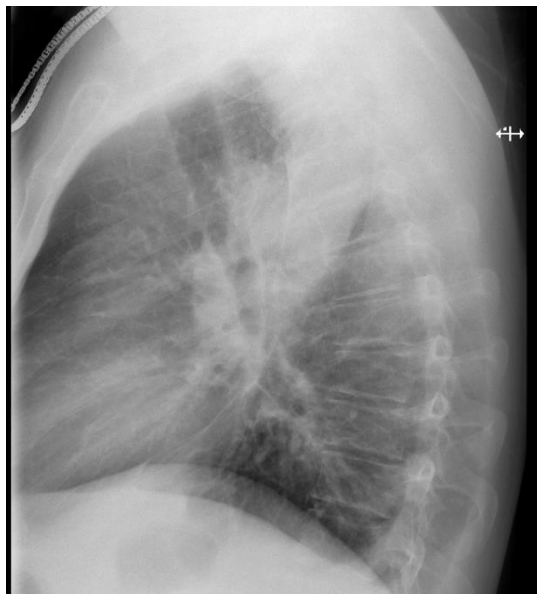
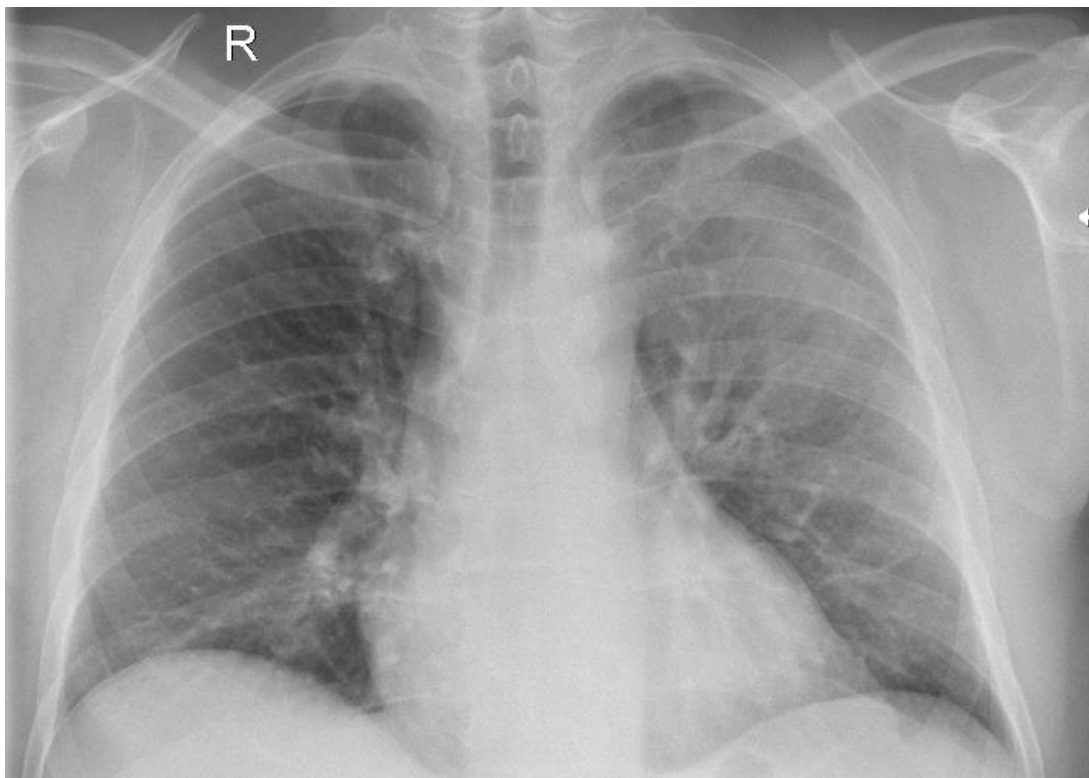
- Бета-лактамы в качестве монотерапии
- Имипенем и меропенем на старте
- Цефтазидим и цефоперазон на старте
- Терапия ампициллином, ампиоксом
- Отказ от ступенчатой терапии
- Внутримышечное введение АМП
- Позднее (> чем через 4 часа от момента поступления) начало АМТ

Больной Ф.А.В., 58 лет

- Поступил 13.11.10 с жалобами на слабость, повышение t до 40°C , ознобы, боли во всем теле, гиперемию кожи вокруг операционной раны в правой подвздошной области, жидкий стул (кал зеленоватый)
- Сопутствующая патология: ИБС, ГБ, хронический бронхит
- Anamnesis morbi: в июне посещал Болгарию, где имели место эпизоды переохлаждения. Тогда же появилась слабость, головная боль, боли во всем теле, гипертермия, сухой кашель. В ближайшем окружении были случаи подобного заболевания. Лечение: цефазолин, реопирин, кеторол, баралгин с умеренным эффектом.
- 08.11.10 перенес аппендэктомию по поводу флегмонозного аппендицита
- Отмечена аллергическая реакция в виде уртикарной сыпи, по поводу чего получал гемодез, супрастин, дексаметазон, АКК, CaCl_2 , тиосульфат, активированный уголь

Status praesens

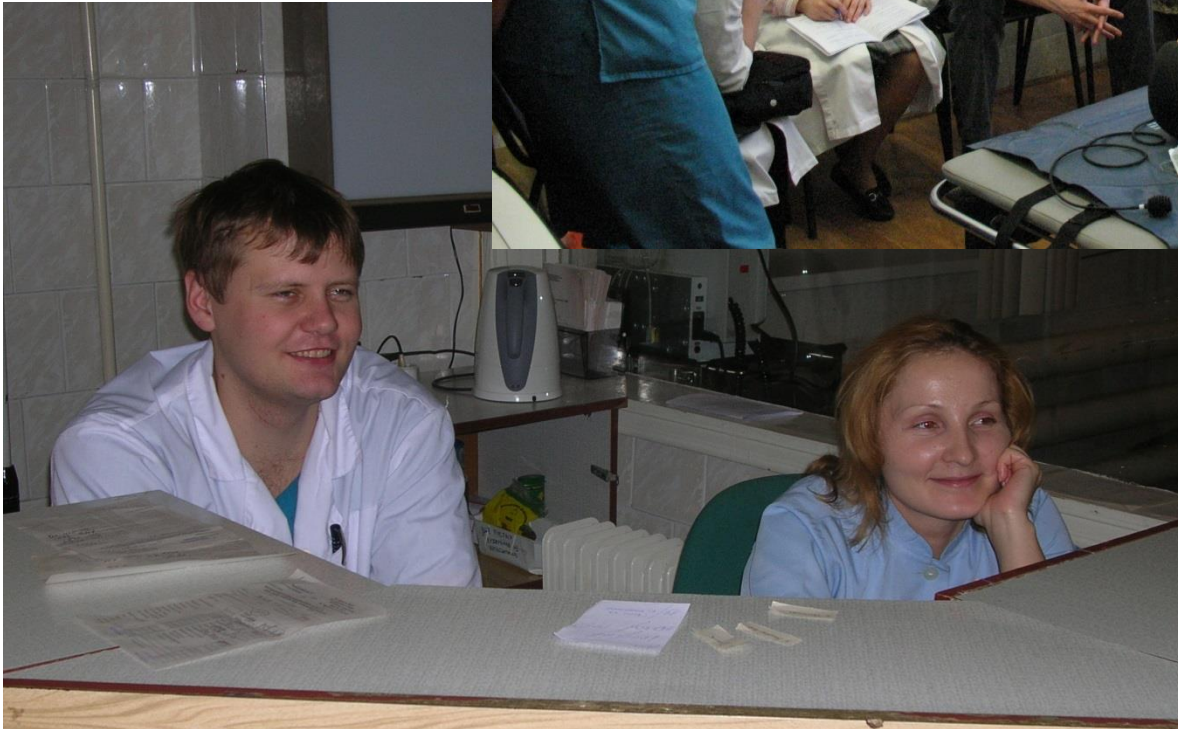
- T 39,5° C
- Кожа сухая, горячая
- ЧД 28-30 в мин
- Sat 91% (FiO2 0,21)
- Кашель со скудной желтоватой мокротой
- Дыхание жесткое, влажные хрипы над левым легким, шум трения плевры
- АД 140/80, ЧСС 110
- Кишечные шумы бурные. Печень +4 см
- Нв 131, Лейк 0,7, белок 52, б-н 64/34, ЛДГ 575, ГГТ 78
- Токсин A *Cl. difficile* в кале
- Из ТБА выделен *A. baumannii* в высоком титре (пан-S)



«Рабочие» диагнозы:

- Внебольничная вирусно-бактериальная или легионеллезная пневмония
- Лекарственный агранулоцитоз
- Клостридиальная диарея
- АМТ:
 - Дорипенем + линезолид + левофлоксацин в/в
 - Метронидазол per os
- НИВЛ, затем интубация
- 14.11.10 переведен в ГНЦ МЗ РФ

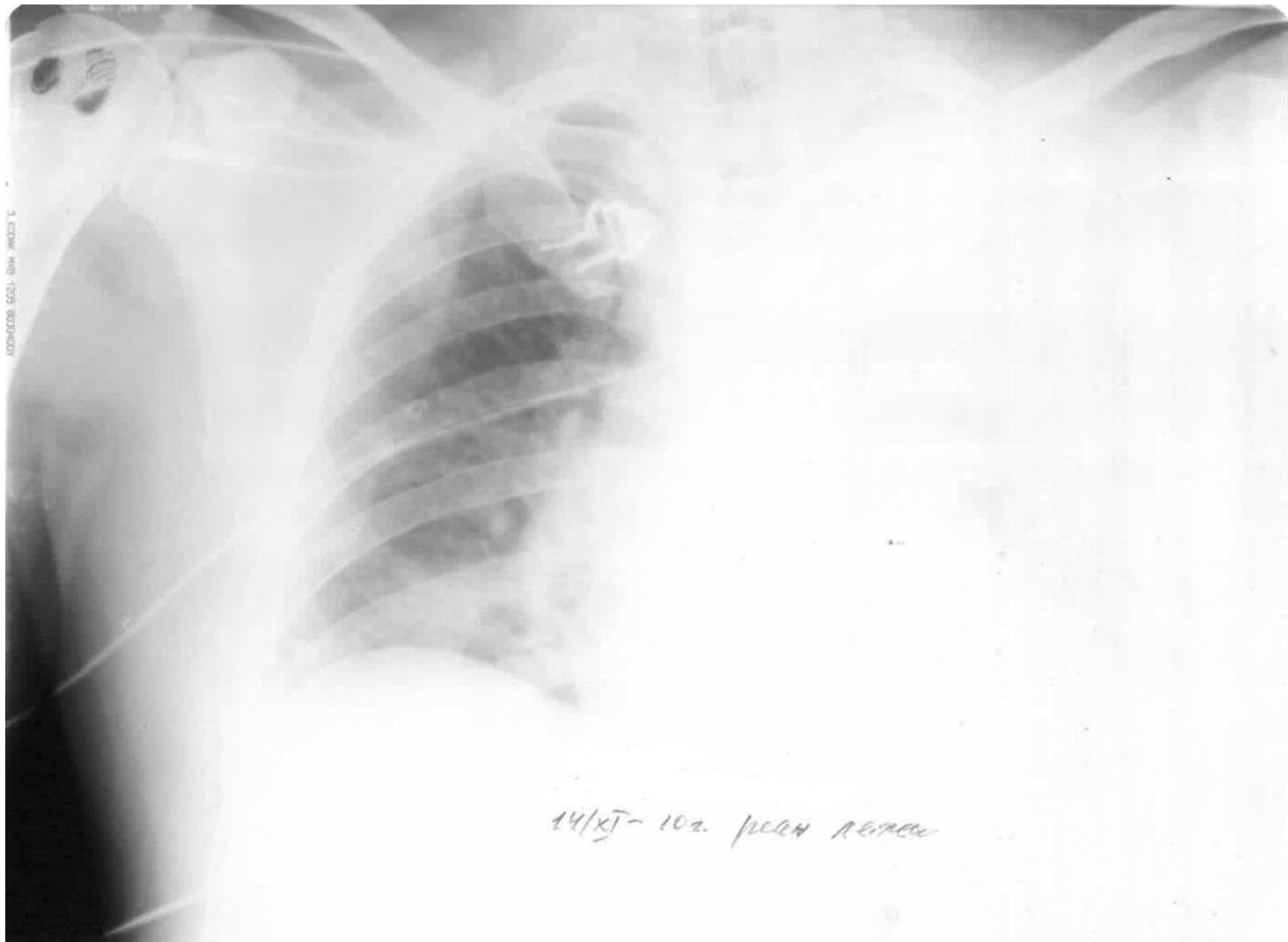
Маршрутизация



**и
транспортировка ...**

При поступлении в ГНЦ МЗ РФ

- Прокальцитонин >10 нг/мл
- ИВЛ с фракцией кислорода до 85%
- P_{aO_2}/F_{iO_2} 139
- Легочный комплайнс - 49 мл/см водн. ст.
- Внесосудистая вода легких - 14 мл/кг (норма – 7 мл/кг)
- Альвеолоартериальная разница по кислороду - 519 мм рт.ст. (норма до 15 мм рт. ст.)
- ЛДГ 2006 ед/л,
- Сывороточная концентрация С-реактивного белка 374 мг/л (норма < 6 мг/л)
- Гипербилирубинемия 72 мкмоль/л
- Скорость клубочковой фильтрации 50 мл/мин



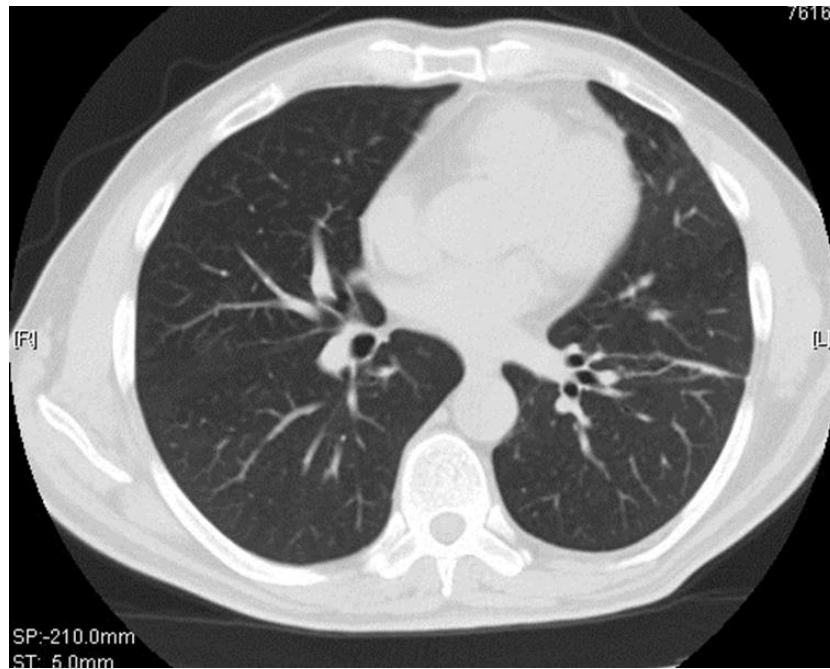
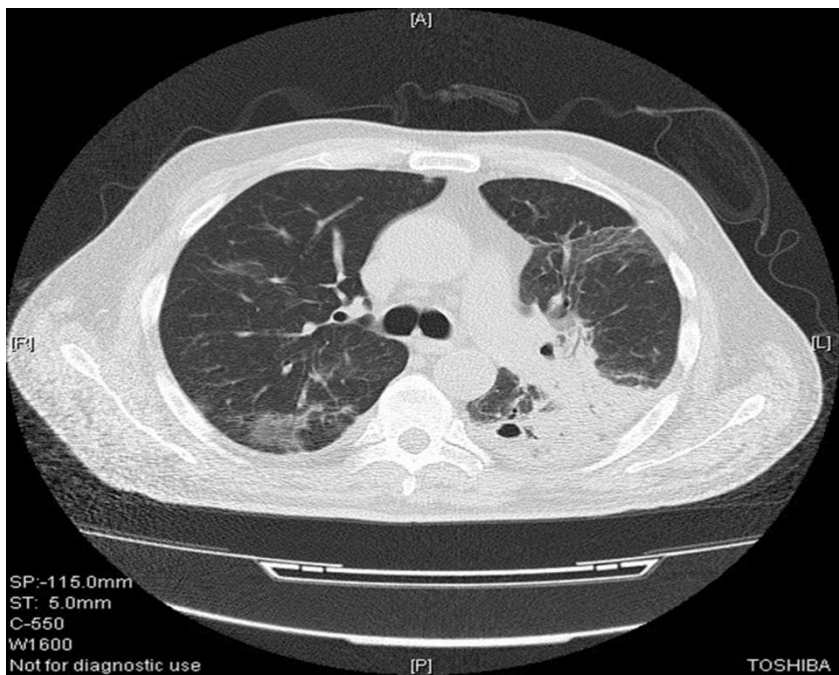
Информация любезно предоставлена проф. Г.М. Галстяном

Больной Ф.А.В., 58 л.

Г.М. Галстян, М.Ю. Дроков, С.А. Катрыш и соавт. Случай легионеллезной пневмонии, подтвержденной выделением культуры *Legionella pneumophila* серогруппы 1 из бронхоальвеолярного лаважа, леченной левофлоксацином и тигециклином.

- Первый в России случай выделения культуры *L. pneumophila* из БАЛЖ
- Через неделю наряду с *L. pneumophila* из БАЛЖ выделен *A. baumannii* КП-Р
- В легком обнаружены две воздушные полости.
- На фоне лечения размеры полостей уменьшились, инфильтрация и ДН регрессировали

Терапевтический архив 2011; 7: 61-65



Информация любезно предоставлена проф. Г.М. Галстяном



16 апреля 2017 г.

www.svt-tikhon.ru



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Chemotherapy

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jic>



Guideline

JAID/JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy – The JAID/JSC Guide to Clinical Management of Infectious Disease/Guideline-preparing Committee Respiratory Infectious Disease WG



Keiichi Mikasa ^{a, *}, Nobuki Aoki ^b, Yosuke Aoki ^c, Shuichi Abe ^d, Satoshi Iwata ^e, Kazunobu Ouchi ^f, Kei Kasahara ^a, Junichi Kadota ^g, Naoki Kishida ^h, Osamu Kobayashi ⁱ, Hiroshi Sakata ^j, Masahumi Seki ^k, Hiroki Tsukada ^l, Yutaka Tokue ^m, Fukumi Nakamura-Uchiyama ⁿ, Futoshi Higa ^o, Koichi Maeda ^a, Katsunori Yanagihara ^p, Koichiro Yoshida ^q

- In severer cases requiring treatment in the ICU, *S. pneumoniae* should be initially considered, and a macrolide or new quinolone should be used aggressively in combination with a broad spectrum beta-lactam such as high-dose penicillin from the beginning of treatment primarily to cover latent atypical bacteria (in particular, when *L. pneumophila* is not covered, the condition may become fatal) (AII).



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Chemotherapy

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jic>



Guideline

JAID/JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy – The JAID/JSC Guide to Clinical Management of Infectious Disease/Guideline-preparing Committee Respiratory Infectious Disease WG



Keiichi Mikasa ^{a, *}, Nobuki Aoki ^b, Yosuke Aoki ^c, Shuichi Abe ^d, Satoshi Iwata ^e, Kazunobu Ouchi ^f, Kei Kasahara ^a, Junichi Kadota ^g, Naoki Kishida ^h, Osamu Kobayashi ⁱ, Hiroshi Sakata ^j, Masahumi Seki ^k, Hiroki Tsukada ⁱ, Yutaka Tokue ^m, Fukumi Nakamura-Uchiyama ⁿ, Futoshi Higa ^o, Koichi Maeda ^a, Katsunori Yanagihara ^p, Koichiro Yoshida ^q

У тяжелых больных, требующих лечения в ОРИТ, в первую очередь следует иметь в виду *S. pneumoniae* и с самого начала лечения применять макролиды или новые фторхинолоны в комбинации с бета-лактамами широкого спектра в основном для «перекрытия» атипичных бактерий (в особенности, если *L. pneumophila* не «перекрыта», ситуация может стать фатальной).

Неантимикробная терапия тяжелой ВП

Рекомендованы:

- оксигенотерапия
- респираторная поддержка (НВЛ!)
- инфузионная терапия
- вазопрессоры
- гидрокортизон при рефрактерном септическом шоке
- профилактика ТЭО
- муколитики

Нет доказательств эффективности:

- биогенных стимуляторов
- антигистаминных препаратов
- витаминов
- иммуномодуляторов
- НПВС длительным курсом

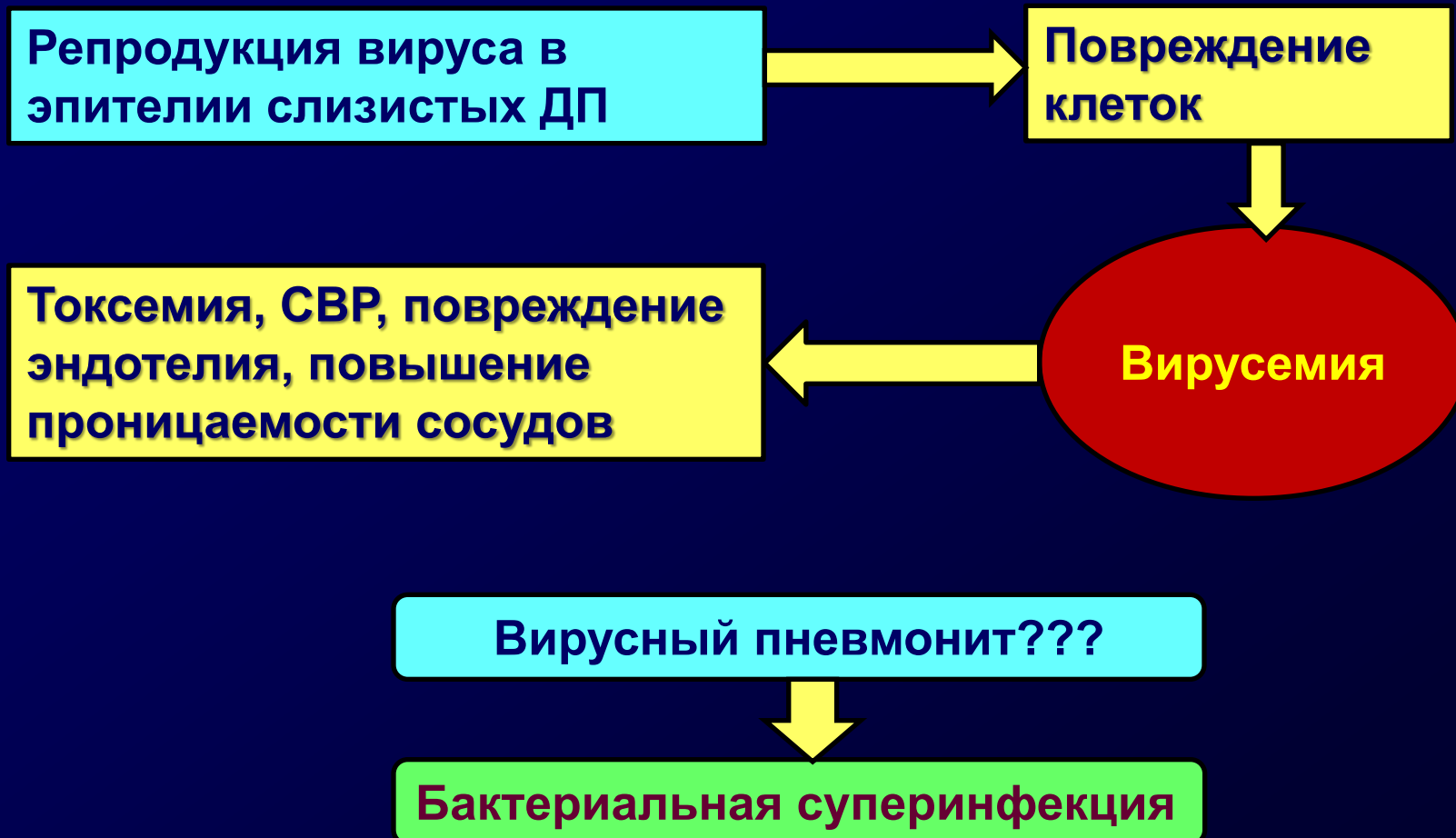
Вирусные пневмонии (J12)

- Этиология:
 - Вирус гриппа А и В. А/Н1N1
 - Вирус парагриппа 1,2,3 и 4 серотипов
 - Аденовирусы
 - Респираторно-синцитиальный вирус
 - ЦМВ
- Сезонность: преимущественно в осенне-зимний период

Факторы риска тяжелого течения гриппа А

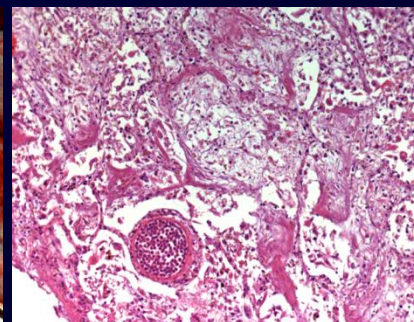
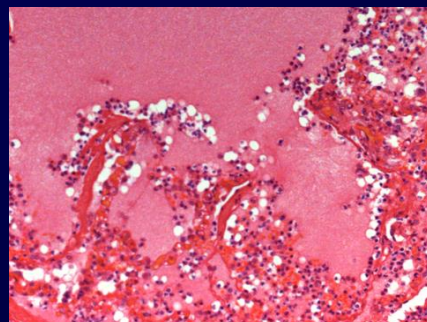
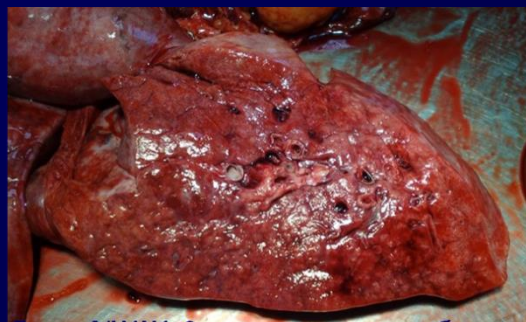
Фактор	OR	95%CI	p
ХОБЛ	4,275	2,537-7,989	0,001
Алкоголизм	3,256	0,984-11,466	0,041
Беременность	6,3	2,4-17,4	0,0001

Патогенез поражения легких при гриппе



Динамика поражения легких при гриппе

Стадия	I Первичная вирусная пневмония	II Вирусно- бактериальная пневмония	III Нозокомиальная пневмония
Срок	С 1-х дней заболевания	Конец 1-й – начало 2-й недели	Чаще к концу 2-й недели
Возбудители	Только H1N1 Нет признаков бактериальной инфекции	H1N1 + внебольничные и внутрибольничные возбудители	«Проблемные» возбудители MRSA!
ПЦР	+	+	+/-
ОдН	+	+	+



Особенности клинического течения гриппа А/Н1/Н1

- Высокий риск формирования ОРДС с дыхательной недостаточностью, рефрактерной к традиционным методам респираторной терапии
- Сочетание ОПЛ с шоком, ОПН и тромбоцитопенией
- Лейкопения с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево

Рентгенологические признаки пневмонии при гриппе

Распространенная
билатеральная
инфильтрация



Усиление легочного
рисунка с сохраненной
визуализацией сосудов
и бронхов



Противовирусная терапия при тяжелом гриппе

- Осельтамивир (Тамифлю) 300 мг
сут
- Занамивир (Реленза) ингаляционно 20
мг/сут

Антимикробная терапия при гриппе

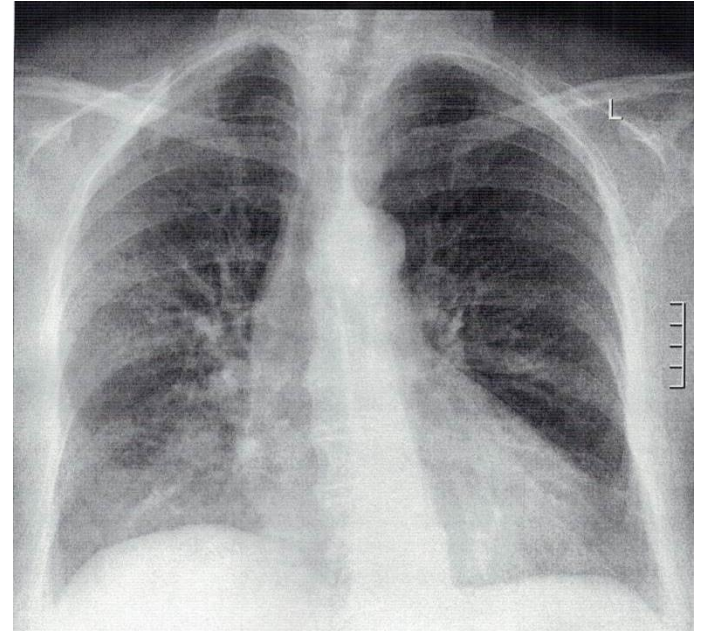
Неосложненный грипп у исходно здоровых лиц	АМТ не показана
Грипп у пациентов с заболеваниями легких, беременных	Амокси/клав Макролиды
Грипп, осложненный пневмонией, при пребывании в т.о. < 5 дней	Амокс/клав или Цефалоспорин + макролид
Грипп, осложненный пневмонией, при пребывании в т.о. ≥ 5 дней	Респираторный ФХ При резистентности к терапии, деструкции – линезолид или ванкомицин
Грипп, осложненный пневмонией, при пребывании в ОРИТ < 5 дней	Респираторный ФХ При резистентности к терапии, деструкции – линезолид или ванкомицин
Грипп, осложненный пневмонией, при пребывании в ОРИТ ≥ 5 дней	КП с антисинегнойной активностью + линезолид или ванкомицин

Больная Н.В.П., 75 лет

- Поступила 18.12.16 с жалобами на одышку в покое, влажный кашель, слабость
- Заболела 4 дня назад, когда появился кашель, t повышалась до 39°C . Постепенно нарастала одышка.
- Сопутствующая патология: ИБС. В 2015 г. выполнено стентирование КА. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. ОНМК в 1996 г. Сахарный диабет 2 типа. Цирроз печени.

Состояние при поступлении

- Беспокойна.
- Т 36,8° С
- Л 6,1 (п 17%, мет 2%, лимф 0,7),
Тромбоциты 36
- ЧД 32 в покое. Sat 74% (FiO₂ 0,21), 84-88% (FiO₂ 0,5)
- Дыхание жесткое, справа ослаблено ниже середины лопатки. Здесь же выслушиваются влажные хрипы.
- АД 140/70-170/100 мм рт. ст.
- ЧСС 120 в мин.
- Глюкоза 16 ммоль/л
- АЛТ 82, АСТ 175, КФК 1802, МВ 128
- МНО 1,21, АЧТВ 72



- Госпитализирована в ОРИТ.
- ИВЛ. Hamilton C2 (ASV: PEEP 8, FiO₂ 0,5, Pp 23, MV 10, fr 18, Sat 93%)
- Большое количество гнойной мокроты
- После перевода на ИВЛ– гипотензия, в связи с чем НА 0,3 мкг/кг/мин

В ТБА: Эп 0-1, ПМЯ 40. MSSA 10*7; *K. pneumoniae* 10*2 СРМ>16, МРМ>8, АМК 32

Дата	19.12	21.12	23.12	25.12	27.12	29.12	31.12	02.01	04.01	06.01
АМТ	Цтр/ левофл	Цефтаролин + левофлокс + оселтам		Карбапенем + амикацин + оселтамивир		+ колис тин	Карбапенемы + колистин			
Т	36,8	38,6	38,0	38,6	37,6	38,2	36,3	36,8	36,9	36,5
Л	3,9 (22)	3,2 (5)	6,1 (9)	7,7 (7)	11,9	9,7	7,4 (6)	9,2 (6)	9,3 (8)	5,6 (6)
Лимф	0,5	0,9	0,7	0,7	1,4					
Тр	38	51	55	109	110	127	106	122	121	83
СБС	Гн- фибр панб ронх ит	Гнойно- геморрагиче ский бронхит		Гнойный панбронхит, регрессия			Катаральный бронхит			
Созн	SAS 5	SAS 2/5				Кома 1		Сопо р	В сознании, энцефалопат ия	
				т/ст		LP				

F&P

Грипп А
H3N2



21.12.16 Двусторонняя
полисегментарная пневмония

Грипп А H3N2
PCT ≥ 2



23.12.16 Справа несколько
уменьшилась инфильтрация. Слева
в верхней доле инфильтрация
сохраняется, в нижней –
уменьшилась.

Пролежень. CRP 188

В ТБА: Эп 0-1, ПМЯ 35-40. MSSA 10^*2 ; *K. pneumoniae* 10^*7 СРМ >16 , МРМ >8 , АМК
 ≤ 16

Кровь – роста нет

Дата	19.12	21.12	23.12	25.12	27.12	29.12	31.12	02.01	04.01	06.01
АМТ	Цтр/ левофл	Цефтаролин + левофлокс + оселтам		Карбапенем + амикацин + оселтамивир		+ колис тин	Карбапенемы + колистин			
Т	36,8	38,6	38,0	38,6	37,6	38,2	36,3	36,8	36,9	36,5
Л	3,9 (22)	3,2 (5)	6,1 (9)	7,7 (7)	11,9	9,7	7,4 (6)	9,2 (6)	9,3 (8)	5,6 (6)
Лимф	0,5	0,9	0,7	0,7	1,4					
Тр	38	51	55	109	110	127	106	122	121	83
СБС	Гн- фibr панб ронх ит	Гнойно- геморрагиче ский бронхит		Гнойный панбронхит, регрессия			Катаральный бронхит			
Созн	SAS 5	SAS 2/5				Кома 1		Сопо р	В сознании, энцефалопат ия	
				т/ст		LP				

F&P

**Грипп А
H3N2**

27.12.16

- ТБА: Эп 0-3, ПМЯ 70
- *A. baumannii* 10*8 TIG 2, ТОВ ≤ 1, TRIM/SULF ≤ 20, КП-R
- *K. pneumoniae* 10*7 АМК 16, МРМ 2
- Кровь, моча – роста нет



27.12.16

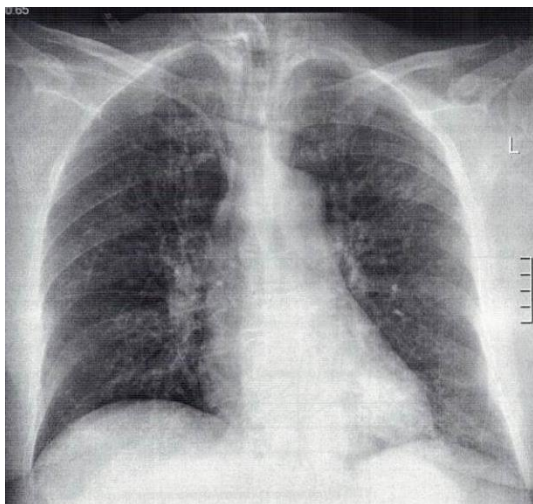
Дата	19.12	21.12	23.12	25.12	27.12	29.12	31.12	02.01	04.01	06.01
АМТ	Цтр/ левофл	Цефтаролин + левофлокс + оселтам		Карбапенем + амикацин + оселтамивир		+ колис тин	Карбапенемы + колистин			
Т	36,8	38,6	38,0	38,6	37,6	38,2	36,3	36,8	36,9	36,5
Л	3,9 (22)	3,2 (5)	6,1 (9)	7,7 (7)	11,9	9,7	7,4 (6)	9,2 (6)	9,3 (8)	5,6 (6)
Лимф	0,5	0,9	0,7	0,7	1,4					
Тр	38	51	55	109	110	127	106	122	121	83
СБС	Гн- фибр панб ронх ит	Гнойно- геморрагиче ский бронхит		Гнойный панбронхит, регрессия			Катаральный бронхит			
Созн	SAS 5	SAS 2/5				Кома 1		Сопо р	В сознании, энцефалопат ия	
				т/ст		LP				

F&P

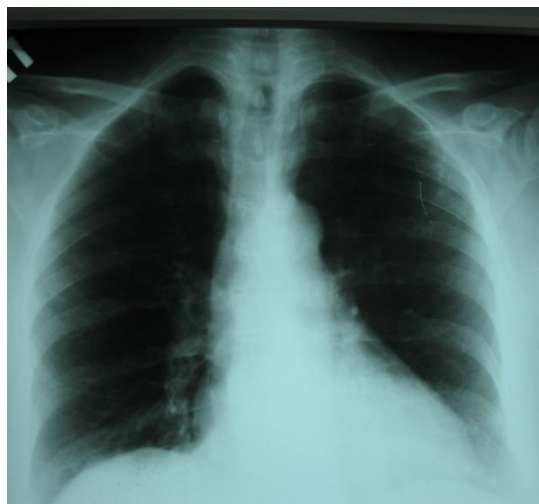
Грипп А
H3N2



07 января 2017 г.



30.12.16 Положительная динамика, но сохраняется инфильтрация в верхних долях.



12 и 26.01.17
Без инфильтративных изменений

02.01.17 ТБА *K. pneumoniae* 10*2 КП-С

09 .01.17 ТБА *A. baumannii* 10*2 КП-С

С 04.01 – поэтапный перевод на спонтанное дыхание

09.01 – деканюляция. 11.01 прекращена АМТ

16.01 – в т.о. 24.01-01.02 – рецидив СВР в связи с инфильтратом ягодичной области.

Консервативная терапия. Выписана 09.02.17 в удовлетворительном состоянии.

07-13.04.17 была госпитализирована в связи с обострением хр. пиелонефрита.

Меропенем с хорошим эффектом.

Клиническая задача

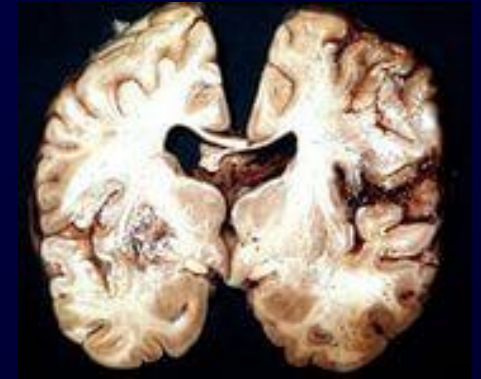
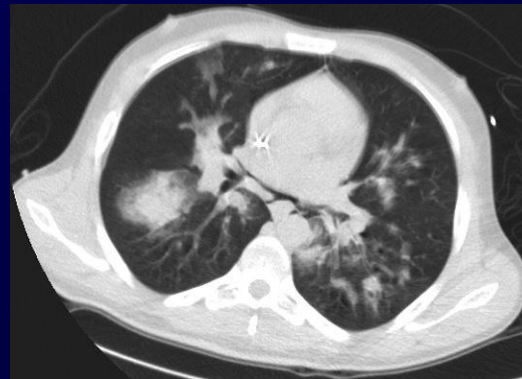
- Больная 74 лет поступила из интерната для ветеранов труда с тяжелой пневмонией
- Страдает сахарным диабетом и бронхиальной астмой, принимает преднизолон по 10 мг в день
- Госпитализирована в ОРИТ
- Цефотаксим + кларитромицин – без эффекта
- ???
- Карбапенем + линезолид – без эффекта
- ???
- В интернате – затяжной капремонт



Пневмония при аспергиллезе

летальность > 80%

- Путь инфицирования – ингаляционный
- Очаги: легкие (80-98%), ППН (2-10%)
- Гематогенная диссеминация (головной мозг, кожа и подкожная клетчатка, кости, щитовидная железа, печень, почки)
- Лечение: вориконазол, эхинокандины, ЛипАмфВ
- В ряде случаев показана лобэктомия или резекция легкого



Вакцинопрофилактика ВП

- Пневмококковая вакцина (полисахаридная, конъюгированная)
 - группам лиц с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций: возраст ≥ 65 лет; лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, сахарным диабетом (СД), хроническими заболеваниями печени, хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, алкоголизмом, кохлеарными имплантами, ликвореей, функциональной или органической аспленией; пациенты с иммунодефицитом, обитатели домов престарелых и других учреждений закрытого типа, курильщики
- Гриппозная вакцина
 - при наличии высокого риска осложненного течения гриппа: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие хронические заболевания бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, СД, заболевания почек, гемоглобинопатии, обитатели домов престарелых и других учреждений закрытого типа, 2-3 триместр беременности (в период сезонного подъема заболеваемости); медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа

В обновленной версии Российских национальных рекомендаций «Нозокомиальная пневмония у взрослых» представлены доказательные данные об эпидемиологии, диагностике, лечении и способах профилактики этого жизнеугрожающего осложнения.

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Российские национальные рекомендации

2016 г.

Под редакцией
академика РАН Б.Р. ГЕЛЬФАНДА



РАСХИ
РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ
ИНФЕКЦИЯМ



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

Что произошло за 7 последних лет?

- Появились новые эпидемиологические данные: РИОРИТА
- Уточнен патогенез НП: роль макроорганизма
- **Изменилась чувствительность возбудителей НП к АМП**
- **Появились новые антибиотики; уточнены режимы и способы введения некоторых препаратов**
- Активно внедряются новые методы диагностики патологии легких и плевры: УЗ; разработаны новые критерии интерпретации результатов микробиологических исследований
- Совершенствуются методы респираторной терапии
- Продолжается поиск высокоэффективных способов профилактики нозокомиальных инфекций
- Изучена морфологическая картина пневмоний, вызванных различными возбудителями

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Andre C. Kalil,^{1,a} Mark L. Metersky,^{2,a} Michael Klompas,^{3,4} John Muscedere,⁵ Daniel A. Sweeney,⁶ Lucy B. Palmer,⁷ Lena M. Napolitano,⁸ Naomi P. O'Grady,⁹ John G. Bartlett,¹⁰ Jordi Carratalá,¹¹ Ali A. El Solh,¹² Santiago Ewig,¹³ Paul D. Fey,¹⁴ Thomas M. File Jr,¹⁵ Marcos I. Restrepo,¹⁶ Jason A. Roberts,^{17,18} Grant W. Waterer,¹⁹ Peggy Cruse,²⁰ Shandra L. Knight,²⁰ and Jan L. Brozek²¹

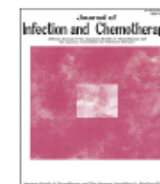
J Infect Chemother 22 (2016) S1–S65



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Chemotherapy

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jic>



Guideline

JAID/JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy – The JAID/JSC Guide to Clinical Management of Infectious Disease/Guideline-preparing Committee Respiratory Infectious Disease WG



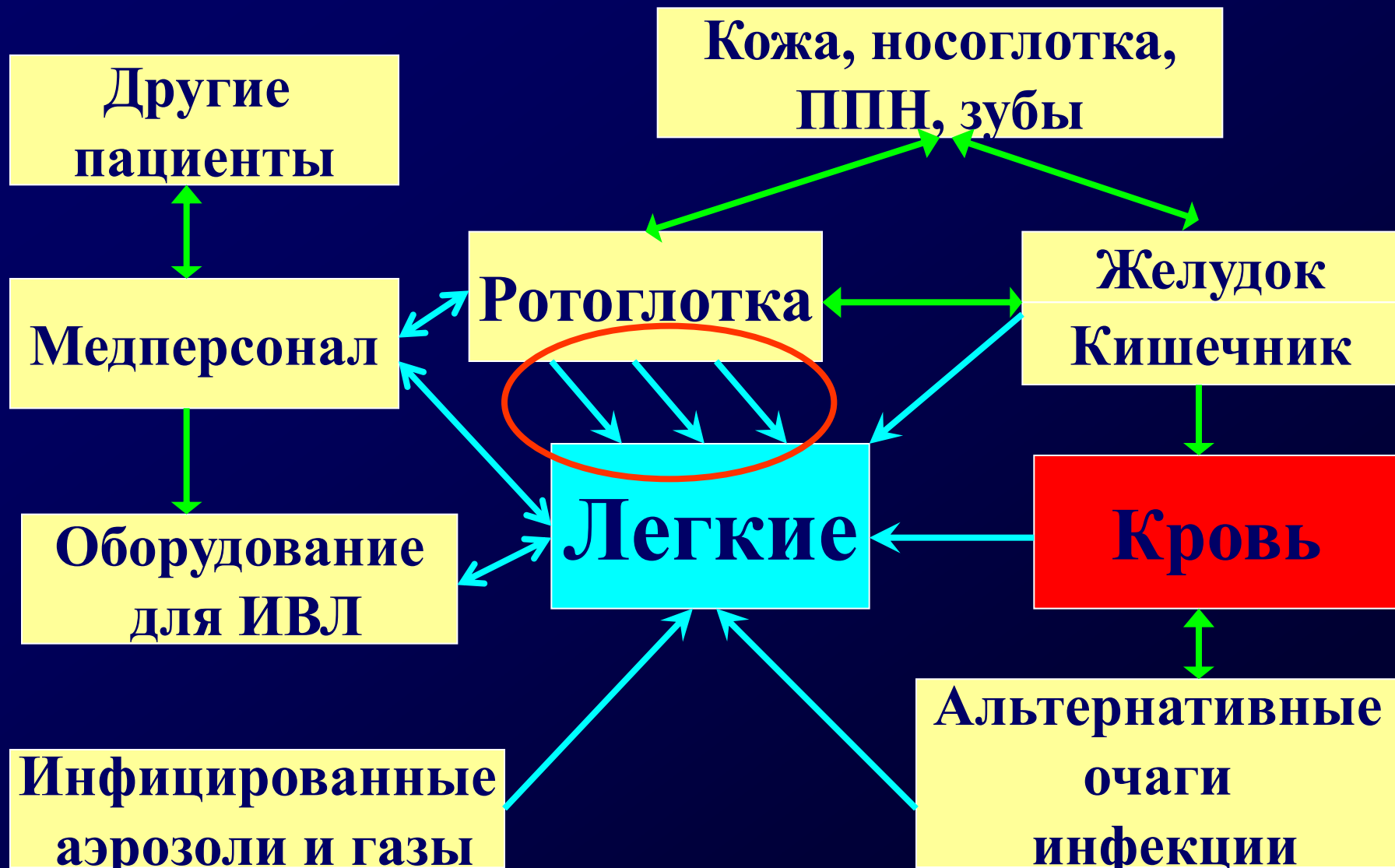
Keiichi Mikasa^{a,*}, Nobuki Aoki^b, Yosuke Aoki^c, Shuichi Abe^d, Satoshi Iwata^e, Kazunobu Ouchi^f, Kei Kasahara^a, Junichi Kadota^g, Naoki Kishida^h, Osamu Kobayashiⁱ, Hiroshi Sakata^j, Masahumi Seki^k, Hiroki Tsukada^l, Yutaka Tokue^m, Fukumi Nakamura-Uchiyamaⁿ, Futoshi Higa^o, Koichi Maeda^a, Katsunori Yanagihara^p, Koichiro Yoshida^q

Определение (I)

- Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония – пневмония, развивающаяся через 48 и более часов после госпитализации
- Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ (НПивл) – пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 часов от момента интубации и начала ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации

Экзогенный источник

Эндогенный источник



Диагностические критерии НП

(Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 36:309–332)

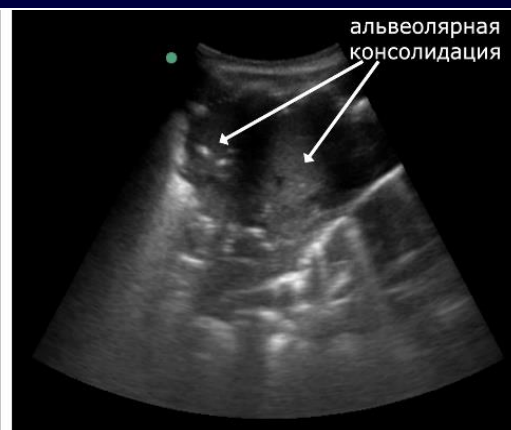
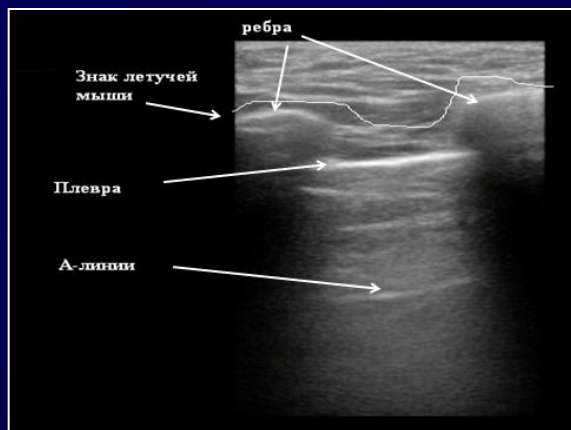
- **1 или более признаков из:**
 - Лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$
 - Лейкопения <4 или лейкоцитоз ≥ 12 тыс.
 - Для пожилых больных (≥ 70 лет): нарушение сознания без другой причины
- **По крайней мере 2 признака из:**
 - Появление гнойной мокроты, или изменение характера мокроты, или увеличение количества секрета ТБД, или увеличение потребности в аспирационной санации
 - Появление или усугубление кашля, диспноэ или тахипноэ
 - Хрипы или бронхиальное дыхание
 - Ухудшение газообмена (д.к. ≤ 240 , увеличение потребности в O_2 , увеличение зависимости от респиратора)

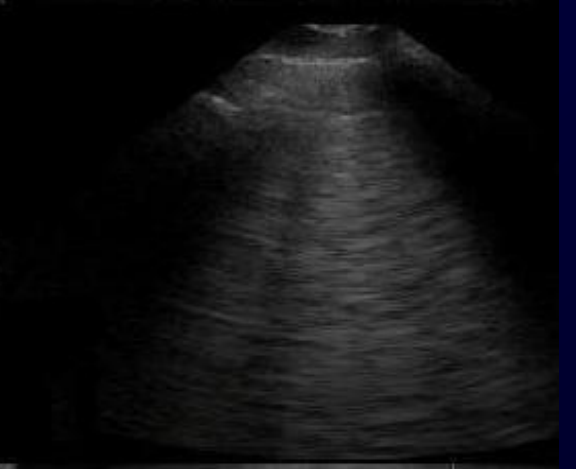
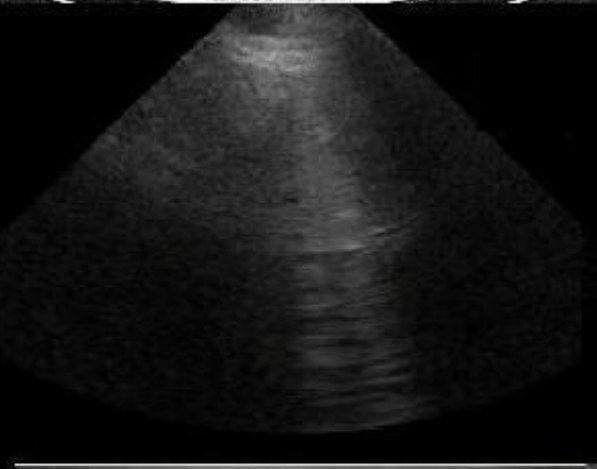
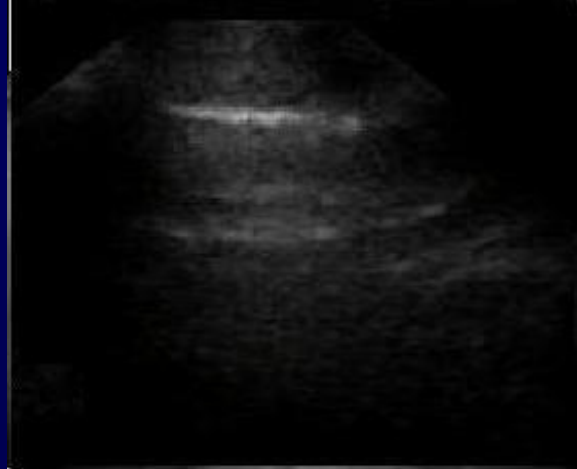
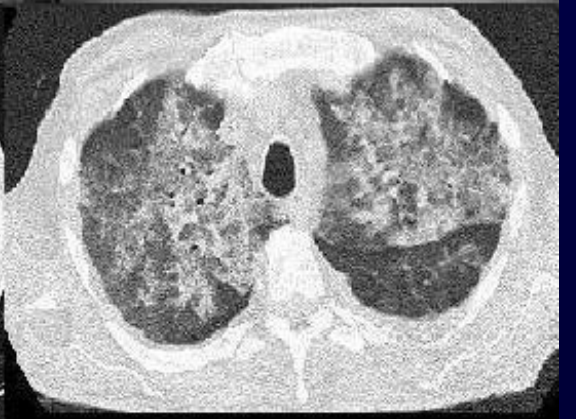
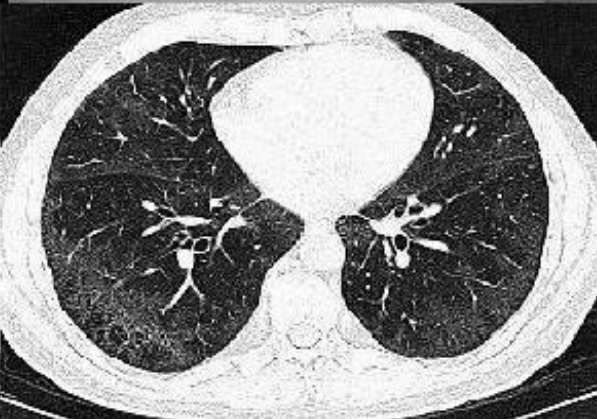
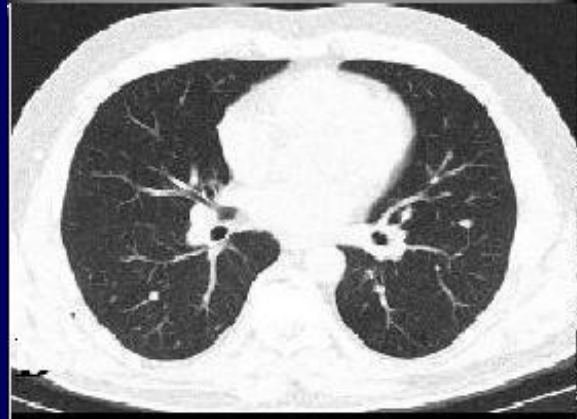
Рентгенологические критерии (минимум 1 признак):

- Новые или прогрессирующие, персистирующие инфильтраты
- Консолидация легочной ткани
- Кавитация

Ультразвуковая диагностика поражений легких и плевры

- Ранее УЗ не применяли для диагностики легочной патологии, поскольку считали, что из-за содержания воздуха легкие не имеют акустического сопротивления.
- При отеке легких, пневмонии, фиброзе легких уменьшается содержания воздуха в легких и утолщаются интралобулярные септы, что создает акустическое сопротивление тканей. От них отражаются ультразвуковые лучи, и на экране монитора формируется изображение.





Определение (II)

- **Нозокомиальный трахеобронхит, связанный с проведением ИВЛ (НТивл)– трахеобронхит, развившийся не ранее чем через 48 часов от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.**

Дифференциальнодиагностические критерии НП и НТ

Признак	НП	НТ
Характер мокроты	Гнойная	Гнойная
Микроскопия	> 25 ПМЯ < 10 эпителиоцитов	> 25 ПМЯ < 10 эпителиоцитов
ЭТА (количеств)	≥ 10 в 5 значимых м/о	≥ 10 в 5 значимых м/о
СВР	+	+/-
R/КТ	+	-
Необходимость АМТ	Да	При наличии СВР

Dallas J. et al. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population // Chest 2011; 139(3): 513-8

Niederman M. HAP, HCAP, VAP, and VAT: definitions and challenges in trial design // CID 2010; 51(S1): 12-17

Rodrigues A., Povoia P., Nsier S. et al. Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis in ICU59 an international online survey // Crit Care 2014; 18(1): R32

Антибиотики при VAT (IDSA)

- VIII. Мы предлагаем не проводить АМТ больным с VAT (*weak recommendation, low-quality evidence*)
- РКИ, 58 больных

	АБ	Без АБ
Летальность в ОРИТ	18%	47%
	OR 0,24; 95%CI 0,07-0,88	
Частота развития VAP	13%	47%
	OR 0,17; 95%CI 0,04-0,7	

Не отмечено различий в длительности пребывания в ОРИТ

Nseir S. et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. Crit Care 2008; 12:R62.

Антибиотики при VAT (IDSA)

Обсервационные исследования

- В группе АБ меньше продолжительность ИВЛ (-3,5 д; 95%CI -6,88 - -0,019 д); не отмечено различий в летальности и продолжительности пребывания в ОРИТ

Dallas J, Skrupky L, Abebe N, Boyle WA 3rd, Kollef MH. VAT in a mixed surgical and medical ICU population. Chest 2011;139:513–8.

- Адекватная АМТ – единственный независимый фактор, снижающий риск перехода VAT в VAP (OR 0,12; 95%CI 0,02-0,59, p=0,009)

Nsier S. et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from VAT to VAP. Crit Care 2014; 18: R1 29

- У больных, получавших адекватную АМТ по поводу VAT VAP развивалась значительно реже, чем у получавших неадекватное лечение (8% vs 29%; p<0,0001, OR 0,21, 95%CI 0,11-0,41)

Martin-Loeches I. et al. Incidence and prognosis of VAT (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. Lancet Respir Med 2015

Антибиотики при VAT (IDSA)

- Диагноз пневмонии не всегда очевиден. Чувствительность и специфичность R-граммы, выполненной портативным аппаратом, ниже, чем КТ.
- У некоторых больных VAT может вызывать закупорку бронхов слизисто-гнойными пробками и тем самым затруднять перевод на спонтанное дыхание. В таких случаях, вероятно, следует применять АМП.
- Увеличение количества гнойного секрета, положительный результат при окраске проб по Граму в сочетании с признаками СВР и ухудшением оксигенации могут быть показанием к АМТ и при отсутствии инфильтратов на R-грамме, выполненной портативным аппаратом.

Материал для микробиологического исследования у больных с подозрением на нозокомиальную пневмонию

- Кровь
- Секрет нижних дыхательных путей
 - Свободно откашливаемая мокрота
 - Эндотрахеальный аспират
 - Бронхоальвеолярный лаваж
 - «Защищенные» щетки
- Плевральный выпот

Пробы «пустить в работу» в течение 2-х часов при комнатной t или max через сутки при хранении в холодильнике (IDSA-2016).

Строгое следование Методическим указаниям «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» (4.2.2039-05) – залог достоверности результатов исследования!

Микробиологическая диагностика

Микроскопия нативного препарата!

Метод	Диагностический титр
Эндотрахеальная аспирация, глубокое откашливание	$\geq 10^5$ кое/мл
Бронхоальвеолярный лаваж	$> 10^4$ кое/мл
«Защищенные» щетки	$> 10^3$ кое/мл

IDSA: При подозрении на VAP мы предлагаем эндотрахеальную аспирацию с полуколичественной оценкой культур

При подозрении на HAP – спонтанный или индуцированный кашель, назотрахеальная аспирация; при невозможности получения пробы неинвазивными методами рассмотреть инвазивные способы взятия материала

IDSA-2016 (IX)


1. Мы рекомендуем всем лечебным учреждениям создавать и распространять собственные антибиотикограммы, по возможности отражающие ситуацию в ОРИТ.

2. Мы рекомендуем назначать эмпирическую АМТ VAP/НАР с учетом данных локального микробиологического мониторинга.

RE: Почта Mail.Ru x AMRmap x

map.antibiotic.ru

AMRmap *beta* Главная Основная информация Перекрестная устойчивость Обсуждение Справка О проекте




AMRmap *beta*

Мобильная версия
 Вкл. Выкл.

AMRmap - система мониторинга антибиотикорезистентности России, которая содержит набор инструментов для анализа и визуализации данных о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Система основана на данных, полученных НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) совместно с Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). На данном этапе в систему включена информация о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам из 52 городов Российской Федерации с 1997 по 2015 гг.

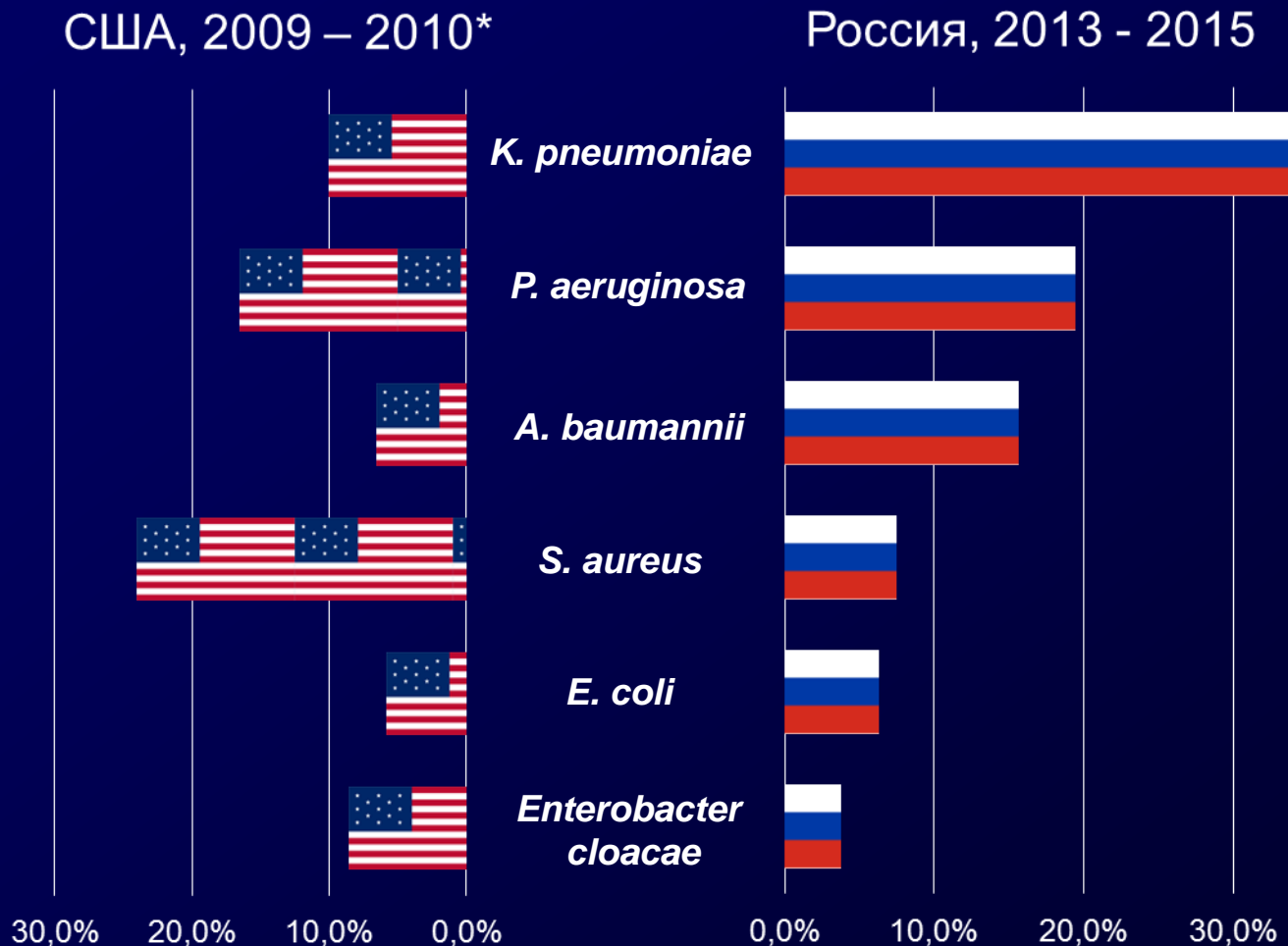
[Начать работу](#) [Экспертный доступ](#)



Отзывы и предложения: Email
НИИАХ | МАКМАХ

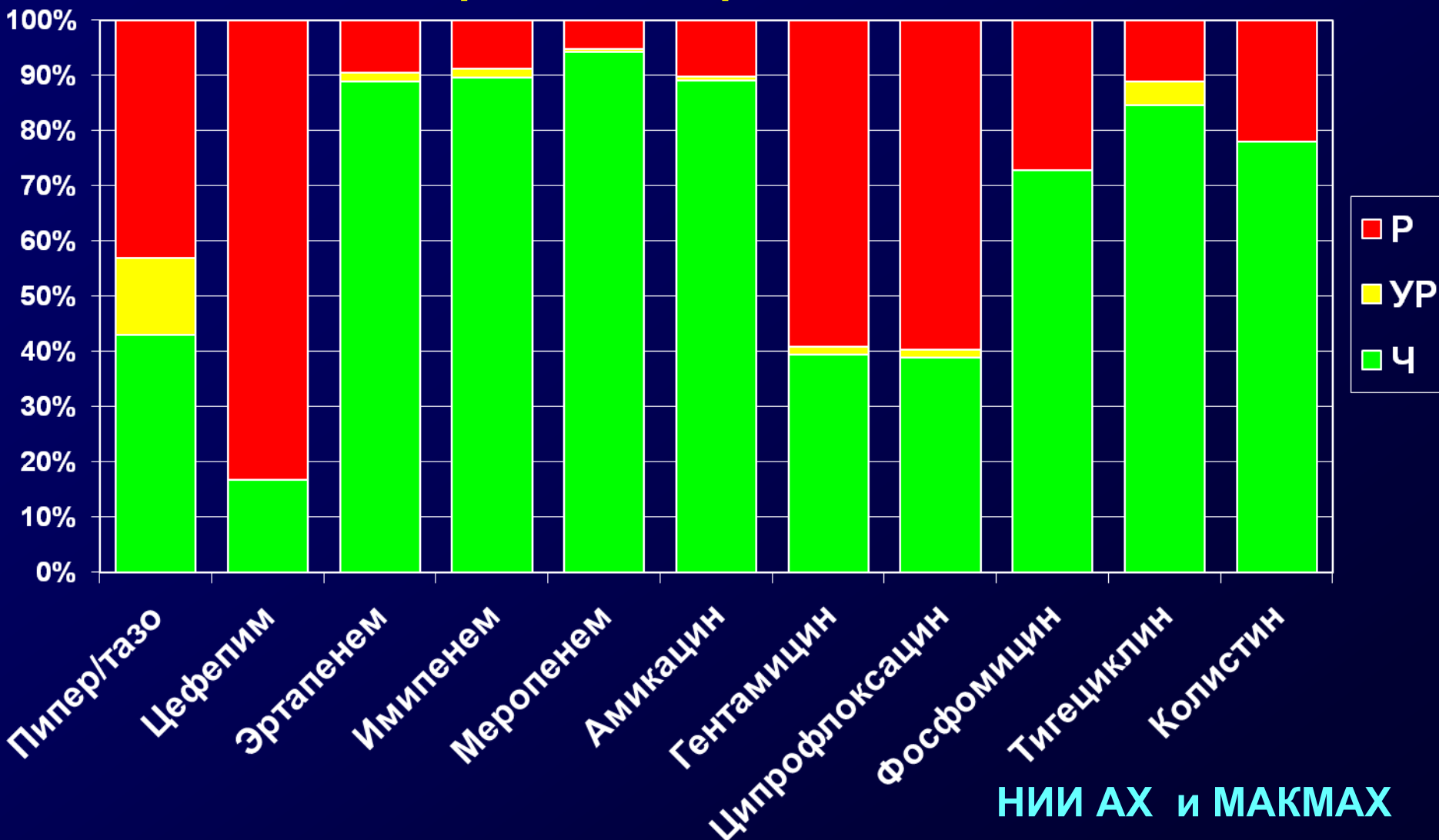
EN 17:41 06.03.2017

Этиологическая структура НП в России и США



* Sievert DM, Ricks P, Edwards JR et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010.

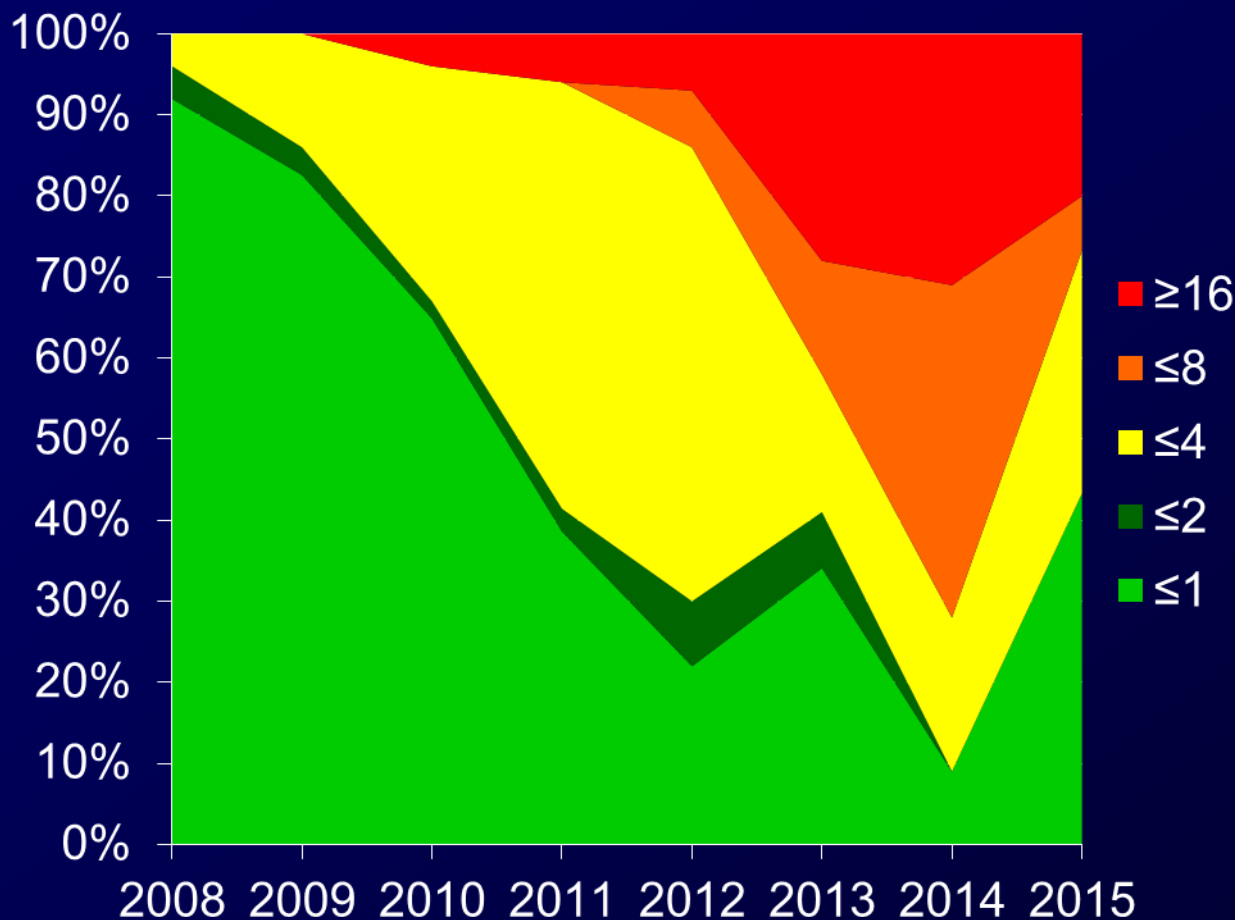
Чувствительность изолятов энтеробактерий, выделенных в различных регионах РФ в 2013-2014 гг.



НИИ АХ и МАКМАХ

В США доля продуцентов БЛРС среди энтеробактерий – лишь 24%(!);
Доля КП-резистентных энтеробактерий – 7%

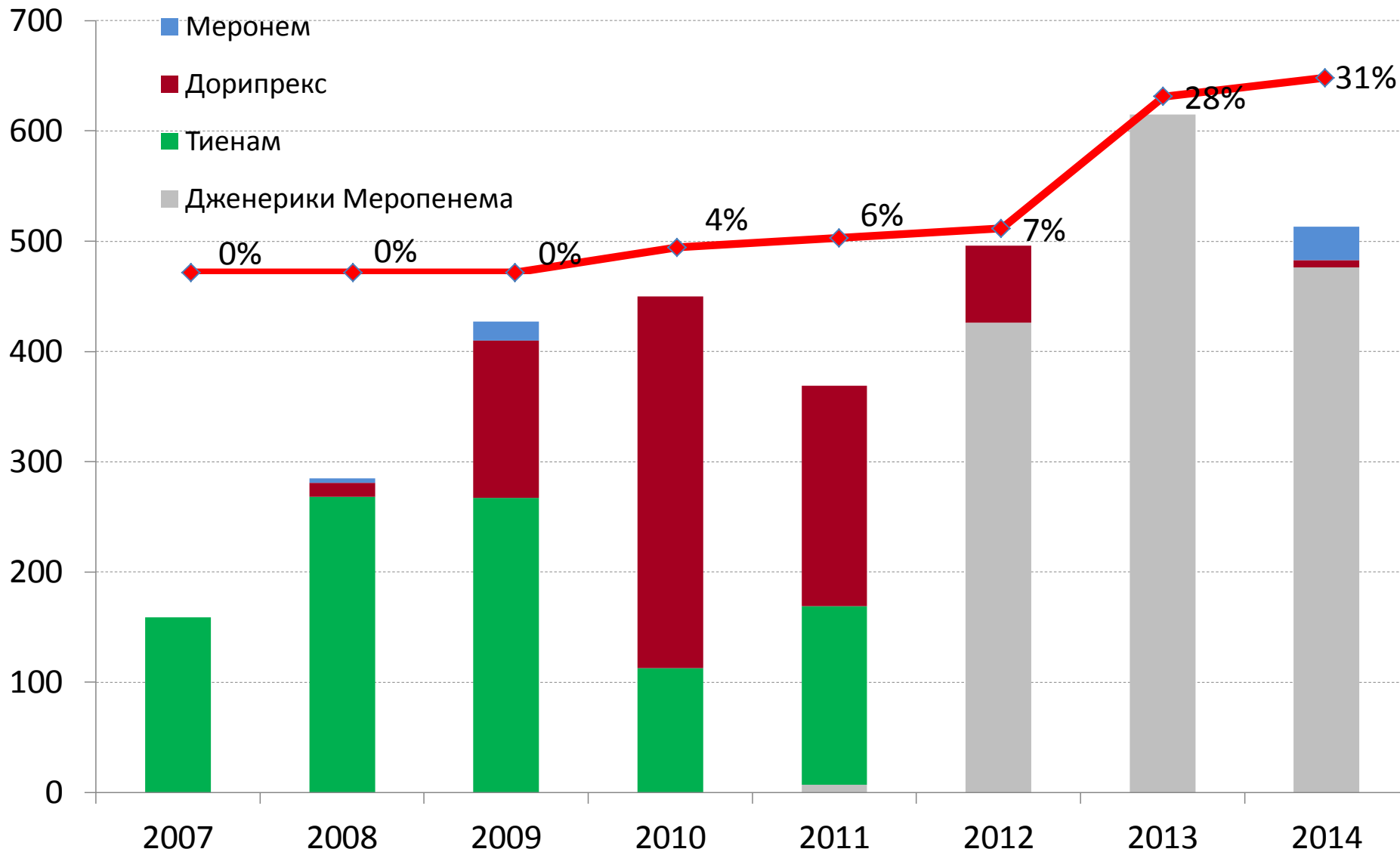
Распределение нозокомиальных штаммов *K.pneumoniae* по МПК имипенема



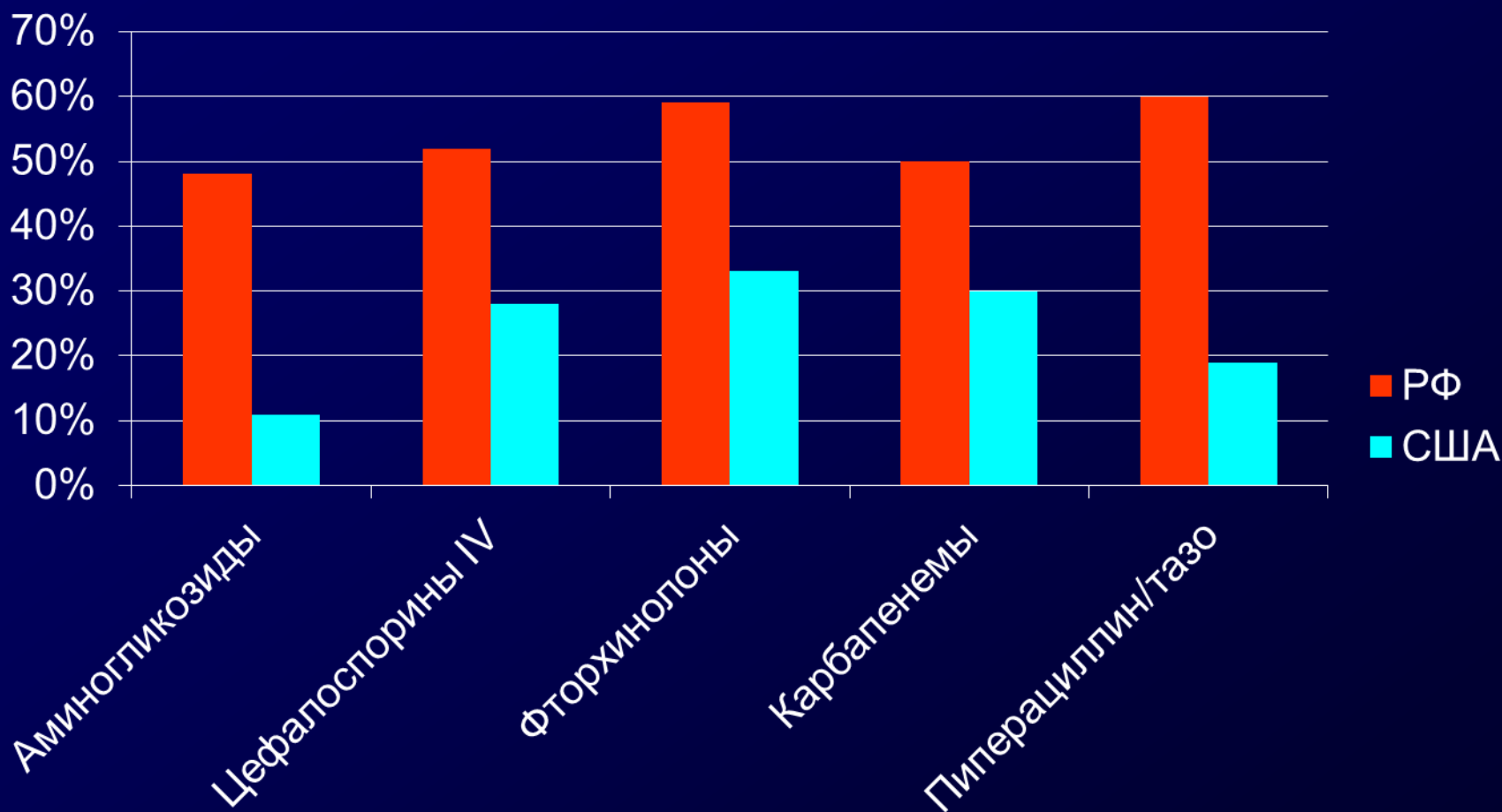
	C L S I 09	E U C A S T 15
S	48	27
I	25	46
R	27	27

Больница Свт. Алексия, 2013-2015 гг.

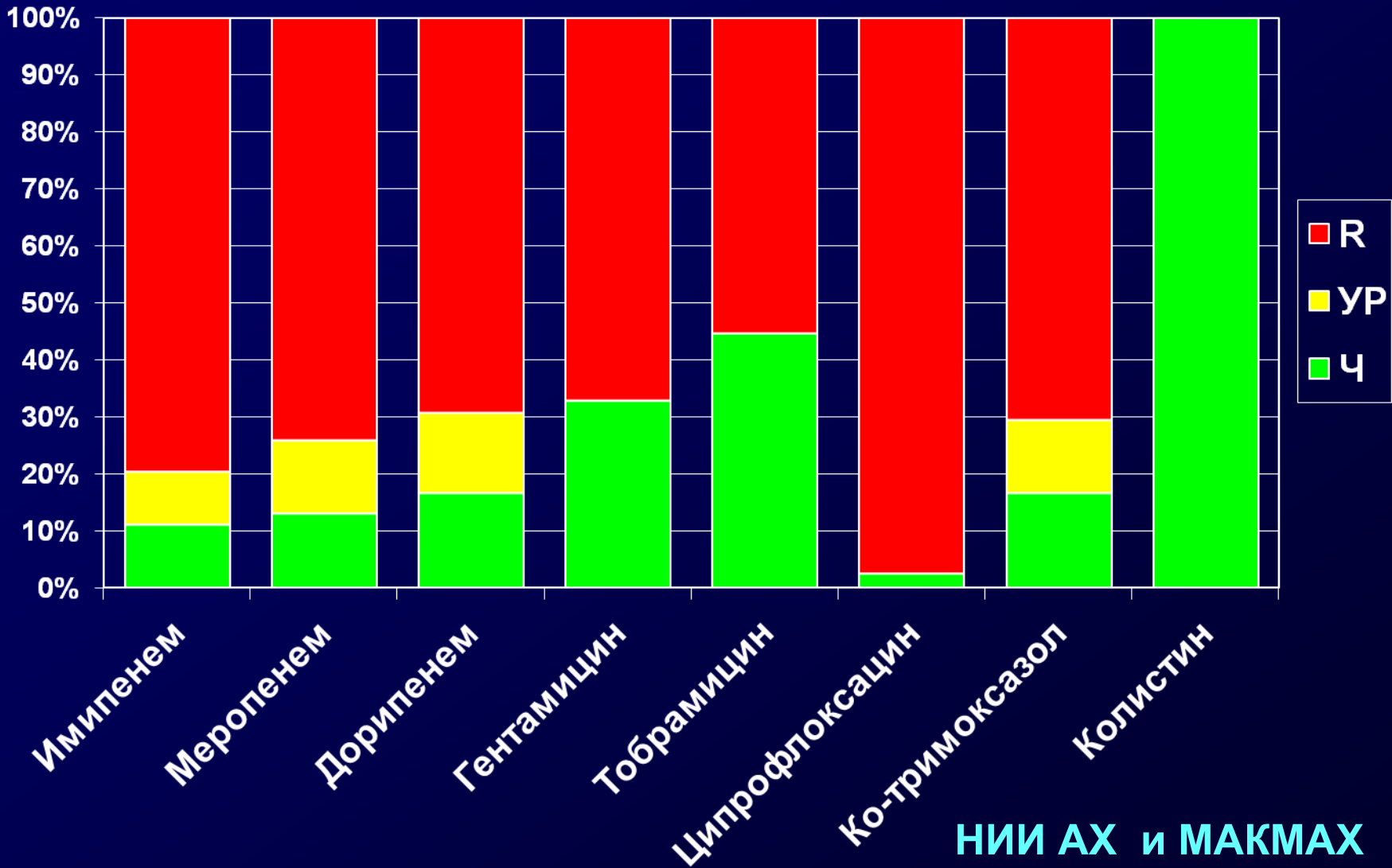
Динамика резистентности (МПК ≥ 16) *K. pneumoniae* к карбапенемам в зависимости от структуры их потребления (в DDD)



Резистентность *P. aeruginosa*-возбудителя НП в РФ и США



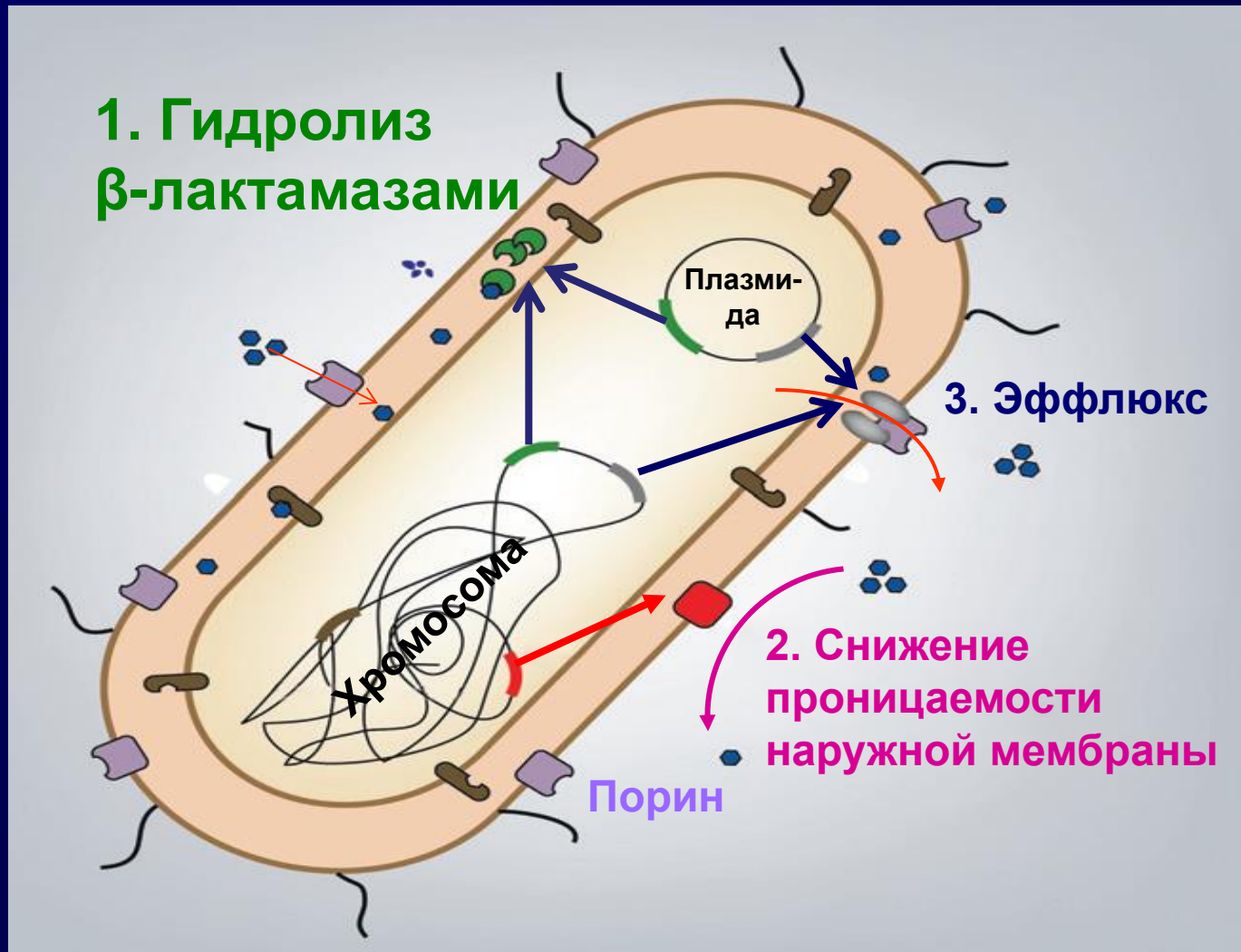
Чувствительность изолятов *Acinetobacter* spp., выделенных в различных регионах РФ в 2013-2014 гг.



НИИ АХ и МАКМАХ

Доля КП-Р *Acinetobacter baumannii* в США – 61%

Механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий к бета-лактамам



Механизмы резистентности к КП наших Гр (-) возбудителей

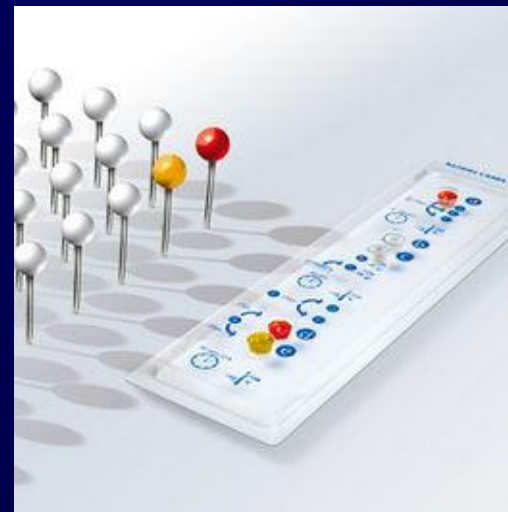
Вид	Число штаммов, n		Тип карбапенемаз
	Отправлены в НИИ АХ	Продуцируют КП-азы	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	54	43 1	D (OXA-48) B (NDM)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	12	B (VIM)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	43	24 13 6	D (OXA-23) D (OXA-40) D (OXA-24/40)

Больница Святителя Алексия в сотрудничестве с НИИ АХ СГМУ,
2014-2017 гг.

Методы детекции КП-резистентных микроорганизмов и типирования карбапенемаз



Обнаружение генов карбапенемаз непосредственно в биологических образцах, либо в культурах микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции



Фенотипическая детекция карбапенемазной активности у бактериальных культур, основанная на изменении реакции среды при ферментативном гидролизе меропенема карбапенемазами исследуемой культуры * нет в РФ

Молекулярные методы исследования нативного клинического материала для этиологической диагностики НП в настоящее время большой роли не играют, однако имеют определенные перспективы в будущем при усовершенствовании существующих технологий.

Факторы риска инфицирования полирезистентными возбудителями

Фактор	OR	95% CI
В/в АМТ в течение предшествующих 90 дней (для НПивл)	12,3	6,48-23,35
В/в АМТ в течение предшествующих 90 дней (для НП вне ИВЛ)	5,17	2,11-12,67
≥ 5 дней госпитализации до развития НПивл		
НПивл, сопровождающаяся септическим шоком	2,01	1,12-3,61
Развитие НПивл на фоне ОРДС	3,1	1,88-5,1
Развитие НПивл на фоне ЗПТ	2,5	1,14-5,49

Эмпирическая антибактериальная терапия ранней (≤ 4 -х дней) НП любой степени тяжести у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<ul style="list-style-type: none">• <i>Streptococcus pneumoniae</i>• <i>Haemophilus influenzae</i>• <i>Staphylococcus aureus</i>¹• Энтеробактерии:<ul style="list-style-type: none">- <i>Escherichia coli</i>- <i>Klebsiella pneumoniae</i>- <i>Enterobacter</i> spp.- <i>Proteus</i> spp.- <i>Serratia marcescens</i>	<p>Ингибиторозащищенные аминопенициллины</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>Карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем)</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>Цефалоспорин III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим)</p> <p><i>ИЛИ</i></p> <p>Фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин)</p>

¹ при риске MRSA – рассмотреть вопрос о дополнительном назначении линезолида, ванкомицина или телаванцина

Эмпирическая АМТ «поздней» нозокомиальной пневмонии у пациентов с факторами риска инфицирования ПРВ

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<p>Энтеробактерии (БЛРС+) <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>MRSA</p>	<p>Карбапенем с антипсевдомонадной активностью (меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем)</p> <p>или</p> <p>Ингибиторзащищенный бета-лактам с антипсевдомонадной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам)</p> <p>ПЛЮС</p> <p>Линезолид, ванкомицин или телаванцин при наличии факторов риска инфицирования MRSA</p>

Эмпирическая АМТ НП

РоссНацРек		Япония		IDSA	
Без ФР	С ФР	Без ФР	С ФР	VAP	НАР (низкий риск)
ИЗАП	КПь (3)	Амп/сульб	Пип/тазо	Пип/тазо	Пип/тазо
КПа	Пип/тазо	ЦIIIa	КПь (4)	ЦIII-IV	ЦIV
ЦIIIa	Цефопер/сульб	левофл	ЦIV	КПь (2)	левофл
рФХ			ципро	Азтреонам	КПь (2)
± Ванко, линезолид, телаванцин			± АГ		
		+ клинда (аспирация)		± ФХ, АГ, полимикс	
		± Ванко, тейко, линезолид		± Ванко, линезолид	

Эмпирическая АМТ НП

РоссНацРек		Япония		IDSA		
Без ФР	С ФР	Без ФР	С ФР	VAP	НАР (низкий риск)	
ИЗАП	Число карбапенемов второй группы					30
КПа	Гипп/тазо	ЦIIIa	КПb (4)	ЦIII-IV	ЦIV	
ЦIIIa	Цефопер/ сульб	левофл	ЦIV	КПb (2)	левофл	
рФХ			ципро	Азтреонам	КПb (2)	
± Ванко, линезолид, телаванцин			± АГ			
		+ клинда (аспирация)		± ФХ, АГ, полимикс		
		± Ванко, тейко, линезолид		± Ванко, линезолид		

Эмпирическая АМТ НП

РоссНацРек		Япония		IDSA	
Без ФР	С ФР	Без ФР	С ФР	VAP	НАР (низкий риск)
ИЗАП	Число карбапенемов второй группы				
КПа	тип/тазо	ЦIIIa	КПb (4)	ЦIII-IV	ЦIV
ЦIIIa	Цефопер/сульб	левофл	ЦIV	КПb (2)	левофл
рФХ	Антисинегнойные цефалоспорины III-IV поколений для эмпирической терапии				
± Ванко линезолид телаванцин		+ клинда (аспирация)		± ФХ, АГ, полимикс	
		± Ванко, тейко, линезолид		± Ванко, линезолид	

Эмпирическая АМТ НП

РоссНацРек		Япония		IDSA	
Без ФР	С ФР	Без ФР	С ФР	VAP	НАР (низкий риск)
ИЗАП	Число карбапенемов второй группы				
КПа	тип/тазо	ЦIIIa	КПb (4)	ЦIII-IV	ЦIV
ЦIIIa	Цефопер/сульб	левофл	ЦIV	КПb (2)	левофл
рФХ	Антисинегнойные цефалоспорины III-IV поколений для эмпирической терапии				
± Ванко линезолид телаванцин		+ клинда (аспирация)		± ФХ АГ	
Анти-MRSA препараты					
± Ванко, тейко, линезолид			± Ванко, линезолид		

RESEARCH


Open Access

A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia

Marin H Kollef^{1*}, Jean Chastre², Marc Clavel³, Marcos I Restrepo⁴, Bart Michiels⁵, Koné Kaniga⁶, Iolanda Cirillo⁶, Holly Kimko⁶ and Rebecca Redman⁶

- 28-дневная летальность в группе дорипенема была выше, ... в том числе у больных с VAP, вызванной *P. aeruginosa* (35,3% vs 0,0%)

Инфекции	Доза	Частота инфузий	Время инфузии (часы)	Длительность терапии
Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)	500 мг или 1000 мг	каждые 8 ч	1 или 4 ч*	7-14 дней
Осложненные интраабдоминальные инфекции	500 мг	каждые 8 ч	1	5-14 дней
Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит	500 мг	каждые 8 ч	1	10 дней


 МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
 ИНСТРУКЦИЯ
 по применению лекарственного препарата для медицинского применения
Дорипрекс® (Doriprex®)
 Регистрационный номер: ЛСР-004580/08
 Торговое название: Дорипрекс®
 Международное непатентованное название: дорипенем
 Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий

***Для лечения пациентов с повышенным КК или (и) с инфекциями, вызванными НФГОБ, рекомендуется инфузия 1000 мг Дорипрекса в течение 4 часов трижды в сутки**

Инфекции	Доза	Частота инфузий	Время инфузии	Длительность терапии
Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)	500 мг или 1000 мг	3-4 раза в сутки	30-60 минут	7-14 дней
Осложненные интраабдоминальные инфекции	500 мг	3-4 раза в сутки	30-60 минут	5-14 дней
Осложненные инфекции мочевыводительной системы, включая пиелонефрит	500 мг	3-4 раза в сутки	30-60 минут	10 дней

Оригинален

**Лечение
элементов с
повышенным КК или
(и) с инфекциями,
вызванными НФГОБ,
рекомендуется
инфузия
1000 мг Дорипрекса в
течение 4 часов
трижды в сутки**

устойчив

оригинален

Инфекция	Доза	Частота инфузий	Время инфузии	Длительность терапии
Внутрибольничная пневмония, вентиляторная пневмония	500 мг или 1000 мг	каждые 8 часов	4 часа	7-14 дней
Острые инфекции мочевыводящих путей	500 мг	каждые 8 часов	4 часа	5-14 дней
Хронические инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит	500 мг	каждые 8 часов	4 часа	10 дней

ПРИМЕНЕНИЕ
ЭЛЕМЕНТОВ С
повышенным КК или
(и) с инфекциями,
вызванными НФГОБ,
рекомендуется
инфузия
1000 мг Дорипрекса в
течение 4 часов
трижды в сутки

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Инструкция по применению
Регистрационный номер:
Торговое название: Дорипрекс
Международное непатентованное название: дорипенем
Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий

устойчив

оригинален

**рекомендован для
длительной инфузии**

Инфекция	Доза	Частота инфузий	Время инфузии	Длительность терапии
Внутрибольничная пневмония, вентиляторная пневмония	500 мг или 1000 мг	8		дней
Острый пиелонефрит	500 мг			5-14 дней
Хронический пиелонефрит				10 дней

ЭНЦИЯ
МЕНТОВ С
ПОВЫШЕННЫМ
(и) с инд
ВЫ
ре

МИНИСТЕРСТВО
по применению

Регистрационный номер
Торговое название препарата
Международное непатентованное название: дорипенем
Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий

...ипрекса в
...е 4 часов
...ды в сутки

Чувствительность энтеробактерий-возбудителей нозокомиальных инфекций дыхательных путей к цефепиму в РФ (2010-2015 гг.)

Ч: 19.72%

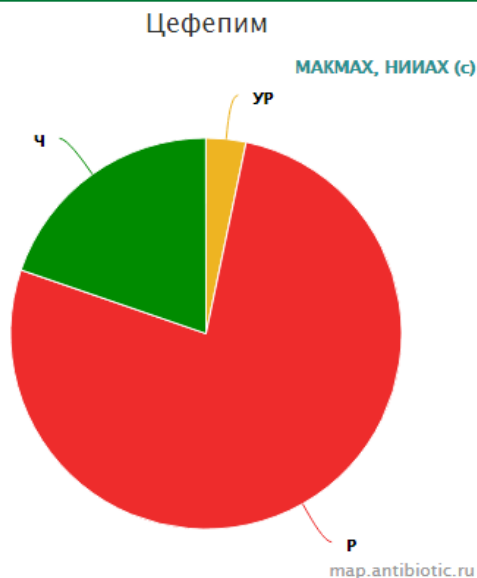
N: 198; 95% ДИ: 17.38-22.3

УР: 3.29%

N: 33; 95% ДИ: 2.35-4.58

Р: 76.99%

N: 773; 95% ДИ: 74.29-79.49



Всего городов-участников: 21

Протестировано изолятов (РФ): 1004

В США доля продуцентов БЛРС среди энтеробактерий-возбудителей НП составляет 24%

Ограничения «старых» анти-MRSA препаратов

- Ванкомицин:
 - медленная бактерицидная активность
 - низкая степень проникновения в легочную ткань
 - недостаточная пенетрация в биопленки
 - нефротоксичность
 - субоптимальное действие при МПК > 1
- Линезолид:
 - бактериостатическое действие
 - миелотоксичность
 - гепатотоксичность
 - несовместимость с ингибиторами обратного захвата серотнина

Ограничения «старых» анти-MRSA препаратов

Телаванцин

10 мг/кг

1 раз в сутки

Продолжительность инфузии не менее 60 мин

**Показания: осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
нозокомиальная пневмония (включая ИВЛ-ассоциированную).**

Телаванцин (липогликопептид)

зарегистрирован в РФ в 2015 г.

- Двойной механизм действия (угнетение поздних стадий синтеза пептидогликана + деполяризация мембраны с потерей внутриклеточных ионов)
- МПК 50/90 для *S. aureus* и CoNS 0,03 и 0,06
- Самое быстрое начало антимикробного действия
- Выраженный бактерицидный эффект
- Бактерицидная активность в отношении *S. aureus* в стационарной фазе и VISA сохраняется
- Обладает постантибиотическим эффектом (24 ч)
- Хорошо проникает в легкие биопленки
- Действует на внутриклеточно расположенные микроорганизмы

Телаванцин и биопленки

- Активен в отношении бактерий в составе биопленок в клинически достижимых концентрациях (min biofilm eradication concentration [МВЕС] 0,125-2)
 - Угнетает образование биопленок в концентрациях ниже MIC
- Телаванцин может играть уникальную роль при инфекциях, связанных с образованием биопленок

Как выбрать достойный дженерик?

Преимущество следует отдать ЛС:

- зарегистрированным в странах с развитой контрольно–разрешительной системой члены – «Конвенции и схемы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям» (старые члены Евросоюза, США, Япония, Канада, Австралия, Австрия, Швейцария, Норвегия, Венгрия, Чехия, Словакия, Сингапур);
- с доказанной в пострегистрационных рандомизированных контролируемых исследованиях IV фазы терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату;
- выпускаемым с соблюдением правил GMP (**Good Manufacturing Practice** — надлежащая производственная практика).

Orange Book, FDA

При жизнеугрожающих инфекциях разумнее назначать оригинальные препараты

Препараты для лечения синегнойной пневмонии (при условии чувствительности к ним выделенного возбудителя)

Класс	Представители
Карбапенемы*	Меропенем Дорипенем Имипенем/циластатин
Цефалоспорины III-IV поколений*	Цефтазидим Цефепим
Защищенные бета-лактамы*	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам Цефтазидим/авибактам Цефтолозан/тазобактам
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин Левифлоксацин
Аминогликозиды	Амикацин Тобрамицин
Полимиксины	Полимиксин В Полимиксин Е (колистеметат натрия)**
Другие препараты	Фосфомицин Азтреонам

Когда необходимы два антисинегнозных препарата?

- Недавнее применение антибиотиков (КП, ЦС широкого спектра, ФХ)
- ХОБЛ в анамнезе
- ИВЛ
- Септический шок

IDSA-2016

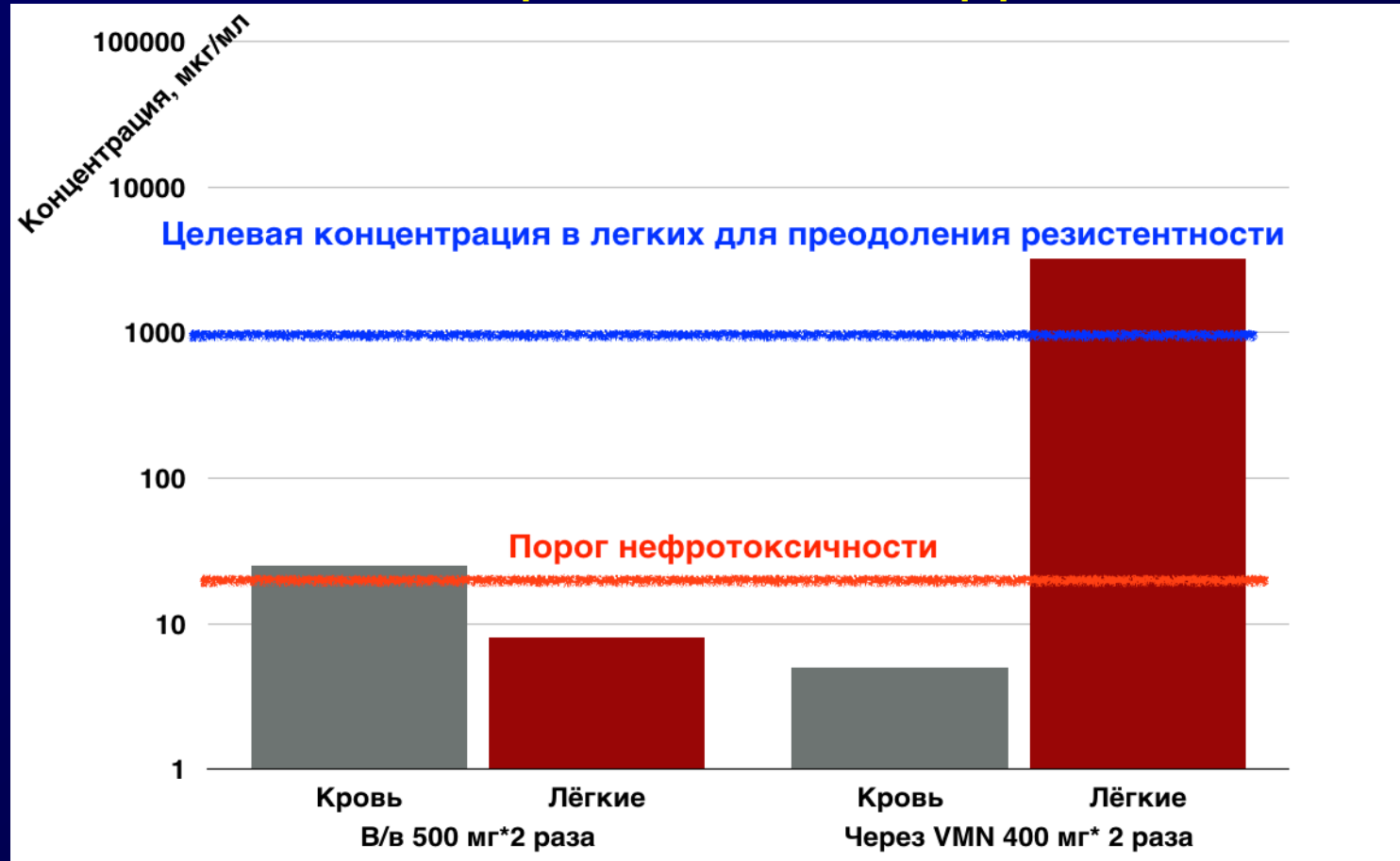
Ингаляционное введение антимикробных препаратов при НП

- аминогликозиды (тобрамицин, амикацин)
- антисинегнойные цефалоспорины (цефтазидим)
- полимиксины (колистиметат натрия)

На сегодняшний день можно рекомендовать использование антимикробных препаратов через небулайзер у пациентов с НПивл, вызванной полирезистентной флорой, как дополнение к системной антимикробной терапии на основании решения врачебного консилиума федеральной специализированной медицинской организации

Приказ МЗ и СР РФ от 09.08.2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям»⁹⁶

Концентрации амикацина в плазме крови и легочной ткани при внутривенном и ингаляционном введении



Luyt CE et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. Crit Care. 2009;13(6):R200

IDSA-2016

сочетание системных и ингаляционных ПОЛИМИКСИНОВ

- При VAP/HAP, вызванной карбапенемрезистентными возбудителями, чувствительными к полимиксинам, мы рекомендуем в/в полимиксин и предлагаем добавлять ингаляционный колистин

**Доза полимиксина В (в/в) 1-1,25 мг/кг 2 раза в сутки или
10000-12500 МЕ/кг 2 раза в сутки,
продолжительность инфузии каждой дозы 60-90 мин**

РоссНац Рек 2016

Нагрузочная доза колистина: 5 мг/кг

Поддерживающая: 2,5х(1,5ClCr+30) 2-3 раза в день

1000000 ед = 80 мг

JAID/JSC 2016

Ограничения полимиксинов

- В/в колистин – off-label в РФ, полимиксин В малодоступен
- Недостаточная пенетрация в ткани
- Нефро- и нейротоксичность
- Риск суперинфицирования устойчивыми возбудителями (*S. marcescens*, *Proteus* spp. *Providencia*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Morganella*, Гр(+) и большинство анаэробов ...)
- Развитие резистентности в процессе лечения

Karaiskos I. et al. Colistin: Still a lifesaver for the 21st century? Exp Op on Drug Met & Tox 2016

- У различных м/о, преимущественно у *E. coli*, обнаружен плазмидный ген резистентности к колистину *mcr-1*.
- Ген присутствовал у бактерий, выделенных от с/х животных, инфицированных пациентов и бессимптомных носителей, включая путешественников; из речной воды, мяса, овощей.
- **Запретить использование колистина в животноводстве!**
- **Прекратить СДК с колистином!**
- **Изолировать носителей продуцентов карбапенемаз+ гена *mcr-1*!**



КОЛИСТИН 2 млн.



Антибактериальный лекарственный препарат в форме раствора для орального применения.

Лекарственный препарат для профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний бактериальной этиологии у свиней и сельскохозяйственной птицы.

В качестве действующего вещества содержит колистина сульфат 2 000 000 МЕ.

Показания к применению:

Колистин 2 млн. применяют свиньям, цыплятам-бройлерам и ремонтному молодняку кур с лечебной и лечебно-профилактической целью при желудочно-кишечных заболеваниях бактериальной этиологии, в том числе сальмонеллезе, колибактериозе и других инфекциях, возбудители которых чувствительны к колистину.

Колистин 2 млн. применяют перорально с водой для поения индивидуальным или групповым способом 3–5 дней.

- Поросятам 50 000 МЕ на 1 кг массы животного 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом или 1 раз в суточной дозе 100 000 МЕ колистина на 1 кг массы животного.
- Сельскохозяйственной птице – 75 000 колистина на 1 кг массы животного или 0,25 мл на 1 л воды для поения.

При групповом способе применения животные должны получать только воду, содержащую лекарственный препарат.

✓ Особенности и преимущества:

НОВИНКА!

- Направленный спектр действия – активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella spp.*
- Практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта.
- Не подвергается воздействию пищеварительных ферментов.



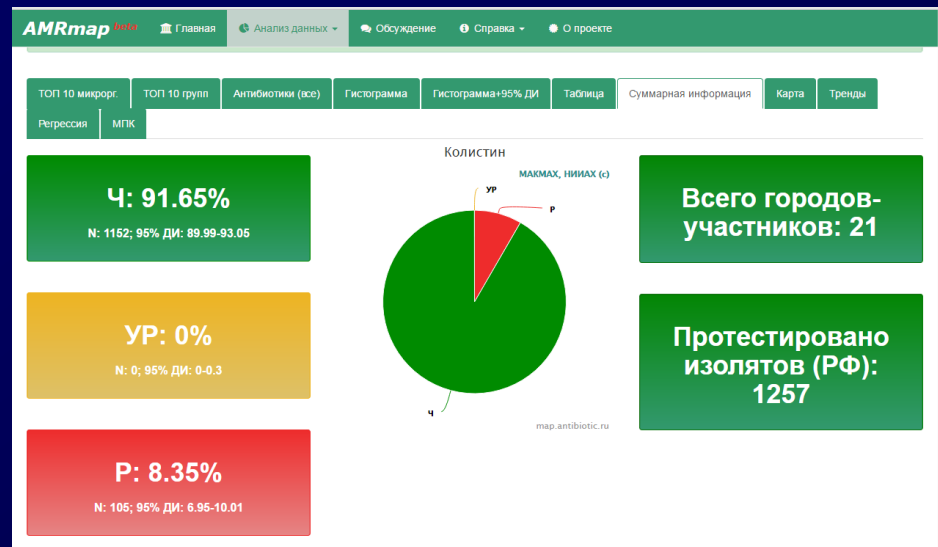
Убой поросат и птиц на мясо разрешается не ранее, чем **через 48 часов** после последнего применения Колистина 2 млн. Мясо животных, вынужденно убитых до истечения указанного срока, может быть использовано в корм пушным зверям.

Яйца от кур-несушек в период применения препарата разрешается использовать в пищевых целях без ограничений.

ООО «АВЗ С-П» Россия, 129329, Москва, ул. Кольская, д. 1, help@vetmag.ru
Телефон круглосуточной «Горячей линии»: 8-800-700-19-93

www.vetmag.ru

Чувствительность нозокомиальных *K. pneumoniae*- возбудителей респираторных инфекций к колистину в РФ



IDSA-2016 о полимиксинах

- В некоторых ОРПТ возбудители, чувствительные только к полимиксинам, вызывают более 20% Гр-пневмоний. При таких условиях включение колистина в схемы эмпирической терапии может повысить ее адекватность.
- Неизвестно, как это может повлиять на частоту развития ОПН, устойчивость возбудителей к колистину и отдаленные результаты лечения.
- Чрезмерно широкое применение полимиксинов чревато утратой ими нынешней позиции препаратов последнего выбора при Гр-инфекциях.

Антибактериальная терапия НП, вызванной продуцентами карбапенемаз

Микроорганизм	Схемы терапии
<p><i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>Acinetobacter</i> spp.</p>	<p>При МПК меропенема или дорипенема ≤ 8.0 мкг/мл Максимальные дозы меропенема или дорипенема (продленная инфузия) + полимиксины или тигециклин в зависимости от чувствительности возбудителя; Цефтазидим/авибактам*</p>
	<p>При МПК меропенема > 8.0 мкг/мл Полимиксины + тигециклин +/- аминогликозиды +/- фосфомицин; Эртапенем + меропенем; Цефтазидим/авибактам*</p>
	<p>При отсутствии данных о значениях МПК меропенема Различные комбинации 3-х или 4-х антибиотиков: Карбапенем; тигециклин; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид</p>

Nordmann P, et al. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med 2012;18:263-72.

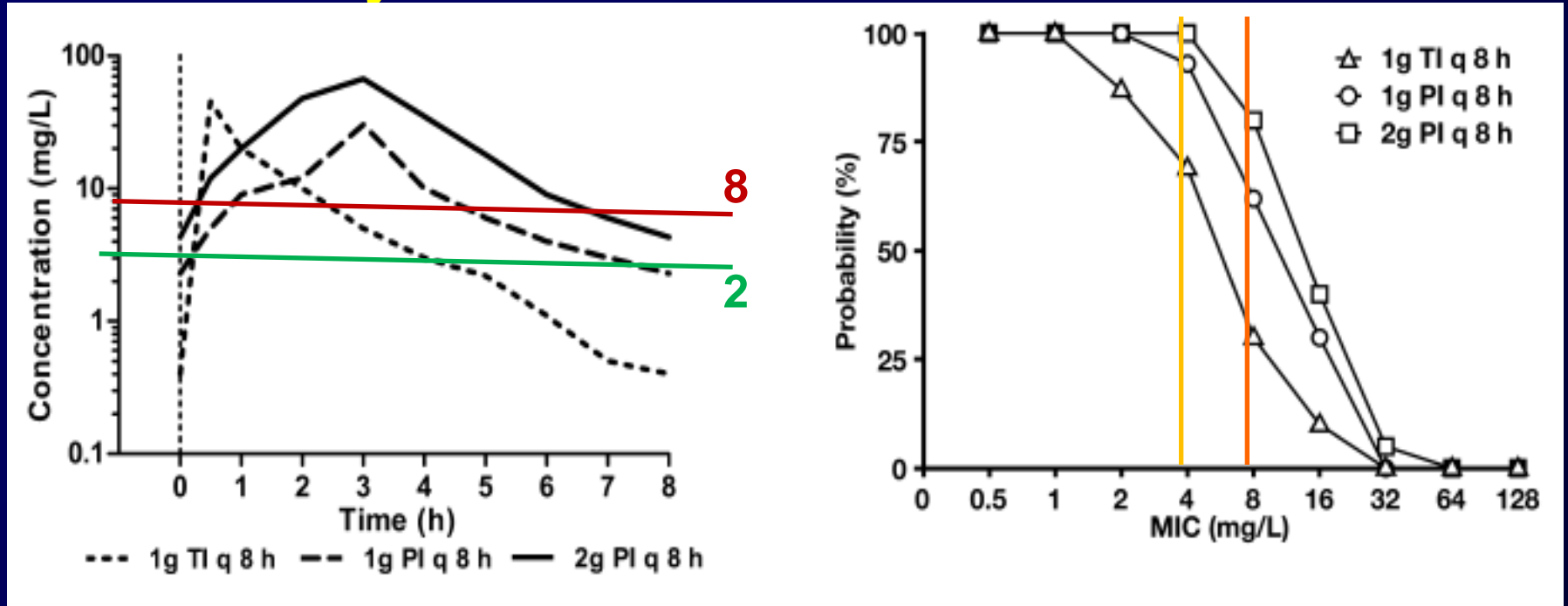
Morrill HJ et al. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Open Forum Infect Dis 2014

Rodríguez-Bano J. et al. Diagnosis and antimicrobial treatment on invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae.

Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Enferm Infecc Microbiol Clin 2015;33(5):337.e1-337.e21.

Bassetti M. et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. Intensive Care Med 2015; 41: 776-795

Условия эффективности лечения карбапенемами инфекций, вызванных нечувствительными штаммами



- Лишь продленная инфузия высоких доз КП позволяет стабильно поддерживать концентрацию выше МПК
- Создание бактерицидной концентрации на протяжении более 50% времени высоковероятно при пролонгированной инфузии 1 г меропенема 3 р.д. (для штаммов с МПК 4) и 2 г 3 р.д. для штаммов с МПК 8

Условия эффективности лечения карбапенемами инфекций, вызванных нечувствительными штаммами

- МПК ≤ 8 (4 16)
- Максимальная доза
- Продленная инфузия
- Комбинированная терапия

Режимы, включающие карбапенемы, значительно эффективнее схем без карбапенемов

Akova M., Daikos G.L., Tzouveleki L., Carmeli Y. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 439-448

Dubrovskaya Y, Chen TY, Scipione MR, et al. Risk factors for treatment failure of polymyxin B monotherapy for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:5394–5397

Комбинация двух карбапенемов против КП-нечувствительных возбудителей

- Экспериментальные данные: КРС имеют наибольшее сродство к эртапенему.
- Суицидное ингибирование карбапенемаз: при одновременном назначении КРС преимущественно ингибируют эртапенем, а активность второго КП сохраняется. Эртапенем вводят за 1 ч до второго препарата.
- Комбинацию эртапенема с меропенемом и дорипенемом с успехом применяли для лечения НПивл, ИМП и бактериемии, вызванных колистинрезистентными КРС-*K. pneumoniae*.
- Комбинация двух КП может быть эффективной опцией в отношении продуцентов сериновых беталактамаз (КРС, ОХА-48).

Giamarellou H., 2013; Ceccarelli G., 2013; Bulik CC, 2011; Wiskirchen D.E., 2013; Morrill H.S., 2015; Poirel L., 2015 ¹⁰⁶



Нет НП!

