



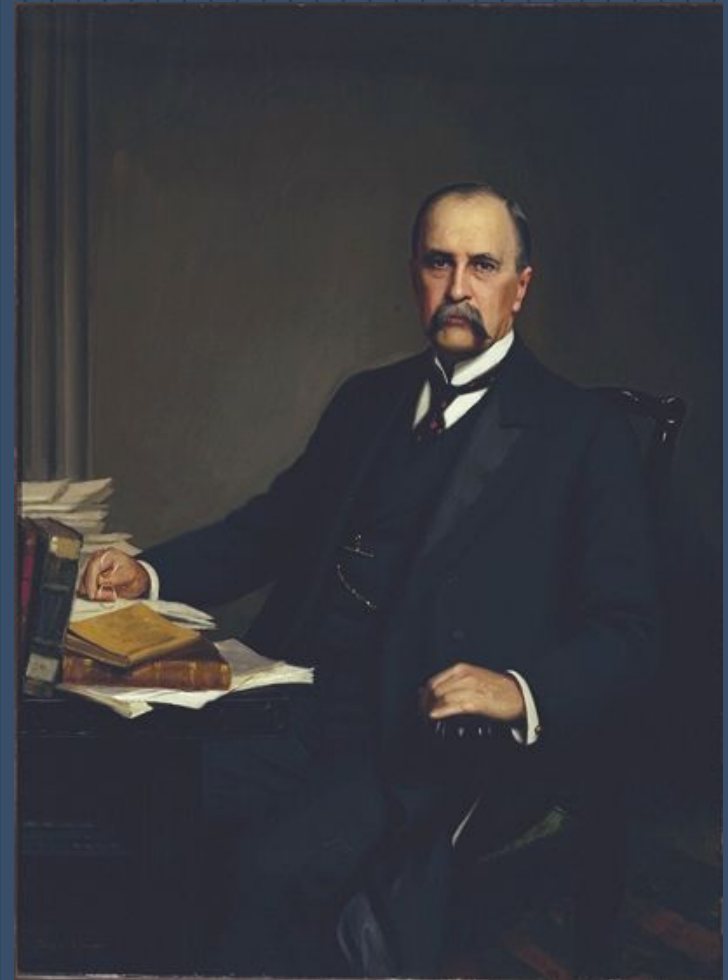
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

# ***ТЯЖЕЛАЯ ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ***

А.Синопальников

*Челябинск, 07 ноября 2015 г.*

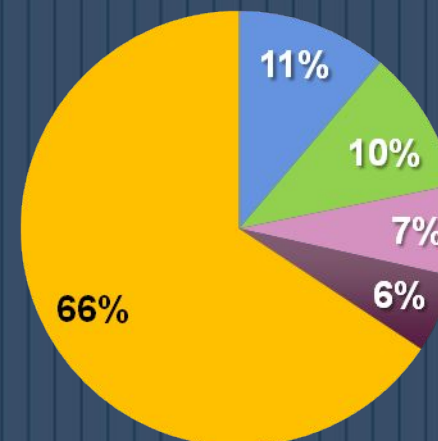
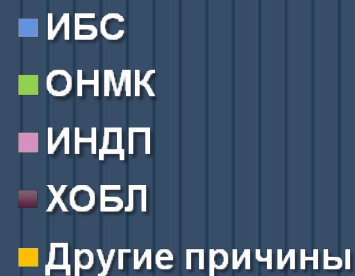
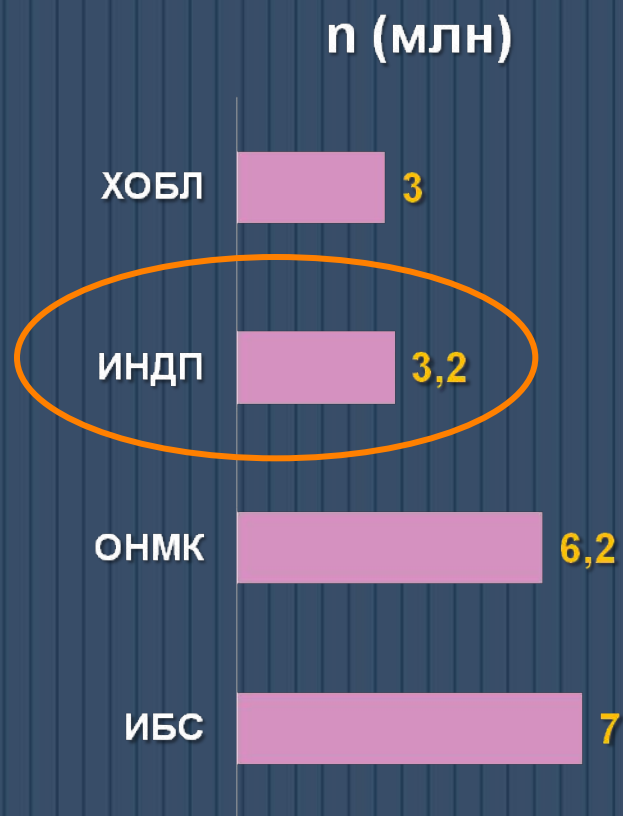
**«Pneumonia...captain  
of the men of death»**



**William Osler**

*W Osler. The Principles and Practice of Medicine.  
4<sup>th</sup> ed. New York: Appleton; 1901. p.108*

# Ведущие причины смерти современного человека (ВОЗ, 2011)



ОНМК - острые нарушения мозгового кровообращения

# ВП - «трудная» пневмония

- Частота терапевтической неудачи при лечении ВП составляет **6-24%** (*S Aliberti, et al. Chest 2008; 134: 955; S Aliberti & F Blasi. Semin Respir Crit Care Med 2012; 33: 284*)
- Частота терапевтической неудачи при тяжелой ВП - **31%** (*F Arancibia, et al. AJRCCM 2000; 162: 154*)
- Худший прогноз при ВП в случаях терапевтической неудачи: ↑ частота осложнений (**58% vs. 24%**), ↑ летальность (**27% vs. 4%**) - (*B Roson, et al. Arch Intern Med 2004; 164: 502*)

# Тяжелая внебольничная пневмония: эпидемиология

- В структуре госпитализированных больных ВП в стационары Европы и США «удельный вес» тяжелой ВП составлял **6,6 - 16,7%**<sup>1-5</sup>
- Летальность среди больных ВП, госпитализированных в ОИТ в 3,5 раза превышала таковую среди госпитализированных в палатные отделения (**18% vs. 5%**;  $P < .0001$ )<sup>6</sup>, достигая **20 - 50%** (!!!)<sup>7-9</sup>
- В период с 1996 по 2004 г. в Великобритании число больных, госпитализированных в ОИТ, возрастало ежегодно на **24%**, а число больных ВП - на **128%** (!!!)<sup>10</sup>

<sup>1</sup>TJ Marrie, MR Shariatzadeh. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 103-111; <sup>2</sup>TT Bauer, et al. *Chest* 128; 2238-2246; <sup>3</sup>PP Espana, et al. *AJRCCM* 2006; 74: 1249-1256; <sup>4</sup>S Ewig, et al. *Thorax* 2004; 59: 421-427; <sup>5</sup>PD Riley, et al. *Crit Care Med* 2004; 32: 2398-2402; <sup>6</sup>DC Angus, et al. *AJRCCM* 2002; 166: 717-723; <sup>7</sup>MA Woodhead, et al. *J Infect* 1985; 10: 204-210; <sup>8</sup>P Moine, et al. *Chest* 1994; 105: 1487-1495; <sup>9</sup>O Leroy, et al. *Chest* 2005; 128: 172-183; <sup>10</sup>MA Woodhead, et al. *Crit Care* 2006; 10 (Suppl 2): S1

# Разработка и внедрение в практику клинических рекомендаций

---

Playing by the Rules  
(«Игра по правилам»)

# Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults

Lionel A. Mandell,<sup>1\*</sup> Richard G. Wunderink,<sup>2\*</sup> Antonio Anzueto,<sup>3\*</sup> John G. Bartlett,<sup>7</sup> G. Douglas Campbell,<sup>8</sup> Nathan C. Dean,<sup>9\*\*</sup> Scott F. Dowell,<sup>11</sup> Thomas M. File, Jr.<sup>12,13</sup> Daniel M. Musher,<sup>5\*</sup> Michael S. Niederman,<sup>14,15</sup> Antonio Torres,<sup>1\*</sup> and Cynthia G. Whitney<sup>11</sup>

## Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections

M. Woodhead\*, F. Blasi<sup>#</sup>, S. Ewig<sup>¶</sup>, G. Huchon<sup>+</sup>, M. Ieven<sup>§</sup>, A. Ortqvist<sup>f</sup>, T. Schaberg<sup>\*\*</sup>, A. Torres<sup>##</sup>, G. van der Heijden<sup>¶¶</sup> and T.J.M. Verheij<sup>¶¶</sup>

## Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике

(Пособие для врачей)

А.Г. Чучалин<sup>1</sup>, А.И. Синопальников<sup>2</sup>, Р.С. Козлов<sup>3</sup>, И.Е. Тюрин<sup>4</sup>, С.А. Рачина<sup>5</sup>

<sup>1</sup> НИИ пульмонологии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России, Москва, Россия

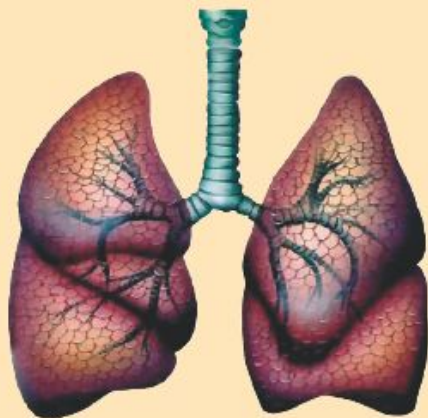
<sup>3</sup> НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, Смоленск, Россия

<sup>4</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия

<sup>5</sup> Смоленская государственная медицинская академия (СГМА), Смоленск, Россия



## Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых



Москва, 2014

### Коллектив авторов

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Чучалин<br>Александр Григорьевич    | Директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Председатель Правления РРО, Главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава РФ, академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук.  |
| Синопальников<br>Александр Игоревич | Заведующий кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ, Вице-президент МАКМАХ, профессор, доктор медицинских наук.  |
| Козлов<br>Роман Сергеевич           | Директор научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, Президент МАКМАХ, профессор, доктор медицинских наук.   |
| Авдеев<br>Сергей Николаевич         | Заместитель директора по научной работе, заведующий клиническим отделом ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, доктор медицинских наук.   |
| Тюрин<br>Игорь Евгеньевич           | Заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской физики ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава РФ, профессор, доктор медицинских наук. |
| Руднов Владимир<br>Александрович    | Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии, руководитель службы анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Вице-президент МАКМАХ, профессор, доктор медицинских наук.   |
| Рачина Светлана<br>Александровна    | Старший научный сотрудник научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии, доцент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, доктор медицинских наук.                      |
| Фесенко<br>Оксана Вадимовна         | Профессор кафедры пульмонологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ, доктор медицинских наук.  |



# ВП: от локального воспаления к генерализации процесса



# Тяжелая внебольничная пневмония - терминология

- Термин «тяжелая внебольничная пневмония» принят для обозначения группы пациентов с осложненным течением заболевания и плохим прогнозом, требующих более высоких уровней оказываемой медицинской помощи (как правило, в ОИТ)

# Тяжелая ВП → госпитализация в ОИТ?

- % госпитализированных больных ВП, поступающих в ОИТ (непосредственно или из палатного отделения) составляет **5 - 20%**



Особенности стационара (муниципальная больница / университетская клиника и др.)



Региональные особенности организации системы здравоохранения

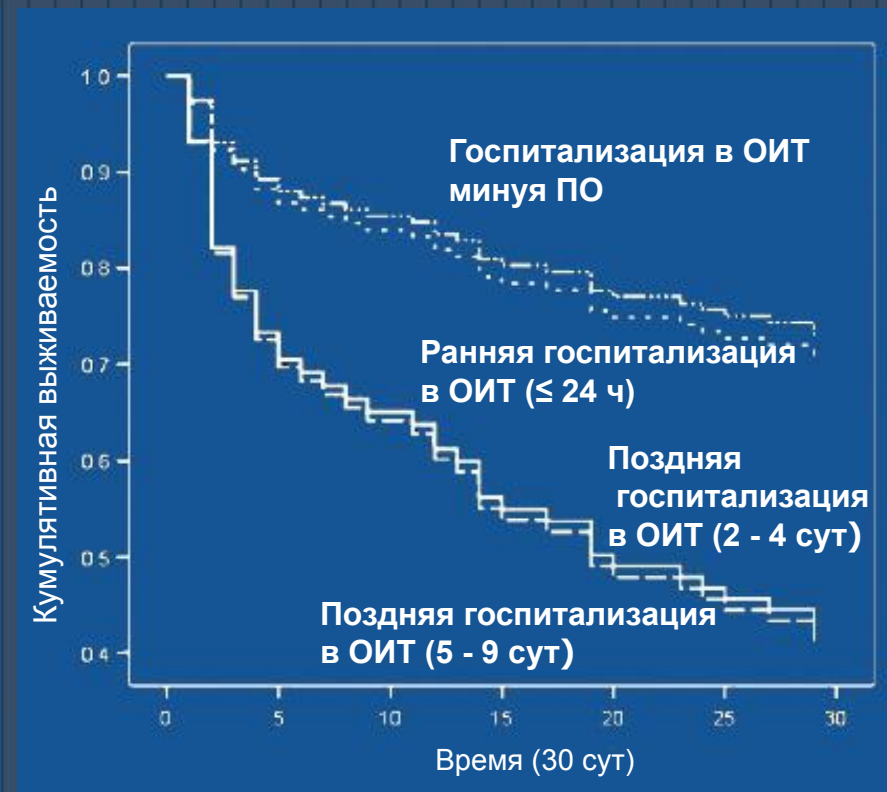
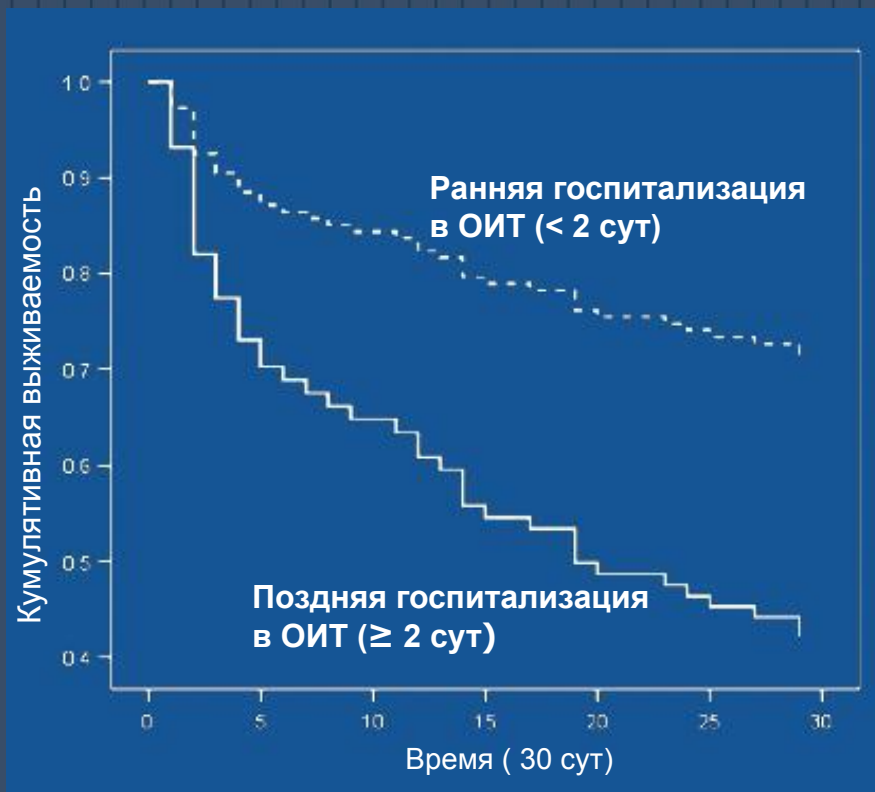
# Ведение больных внебольничной пневмонией: *ключевые вопросы*

Кто должен  
лечиться в  
ОИТ?

Как следует  
лечить в  
ОИТ?

# Ранняя vs. поздняя госпитализация больных ВП в ОИТ

кумулятивная 30-дневная выживаемость



ПО - приемное отделение

# Летальность при внебольничной пневмонии: основные причины

Причины смерти	Ранняя летальность*	Поздняя летальность**
Пациенты, n	57	131
ОДН, %	66.6%	48.8%
Септический шок/ ПОН, %	24.6	16.8
ЗСН или аритмии, %	7.0	12.2
Диабетический кетоацидоз, %	1.7	0
Нозокомиальные инфекции, %	0	6.1
Другие, %	0	16.0

\* - ≤ 48 ч; \*\* - > 48 ч

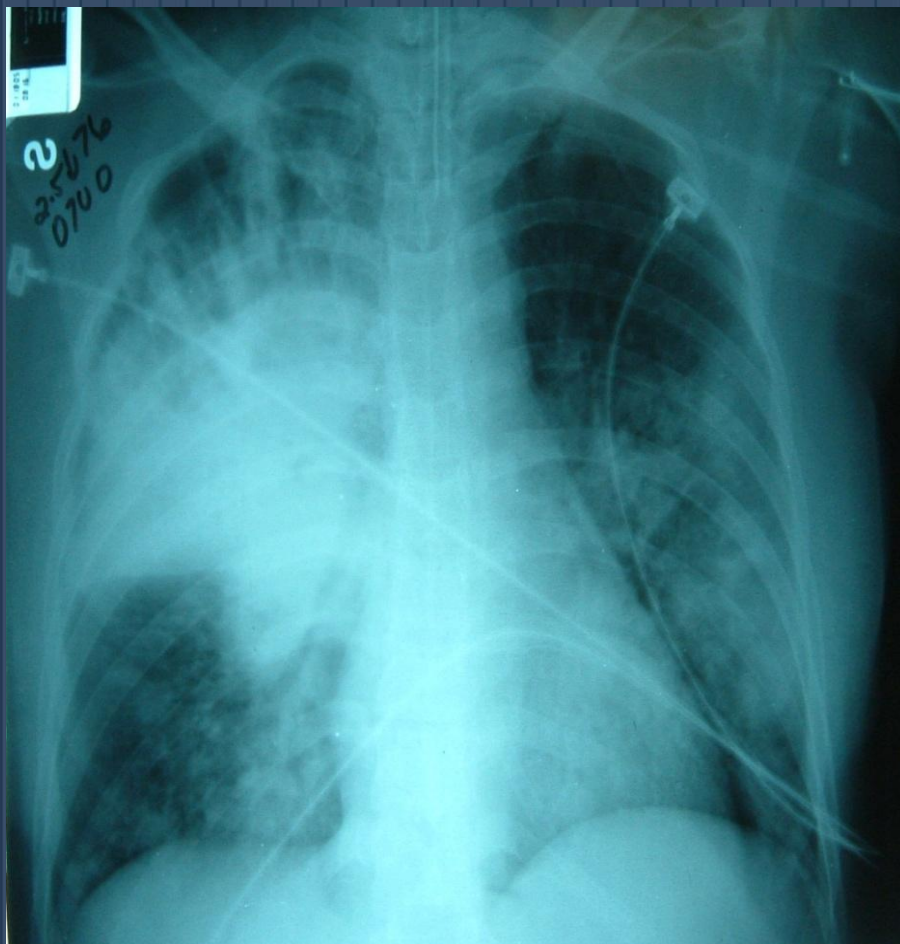
# Тяжелая ВП: что не вызывает вопросов?

- Неотложная госпитализация в ОИТ при развитии острой дыхательной недостаточности

Распространенное внутриальвеолярное бактериальное воспаление → тяжелые вентиляционно-перфузионные нарушения: вентиляция > **50%** «мертвого пространства» и шунтирование > **20%**



# Случай тяжелой ВП, осложненной ОДН



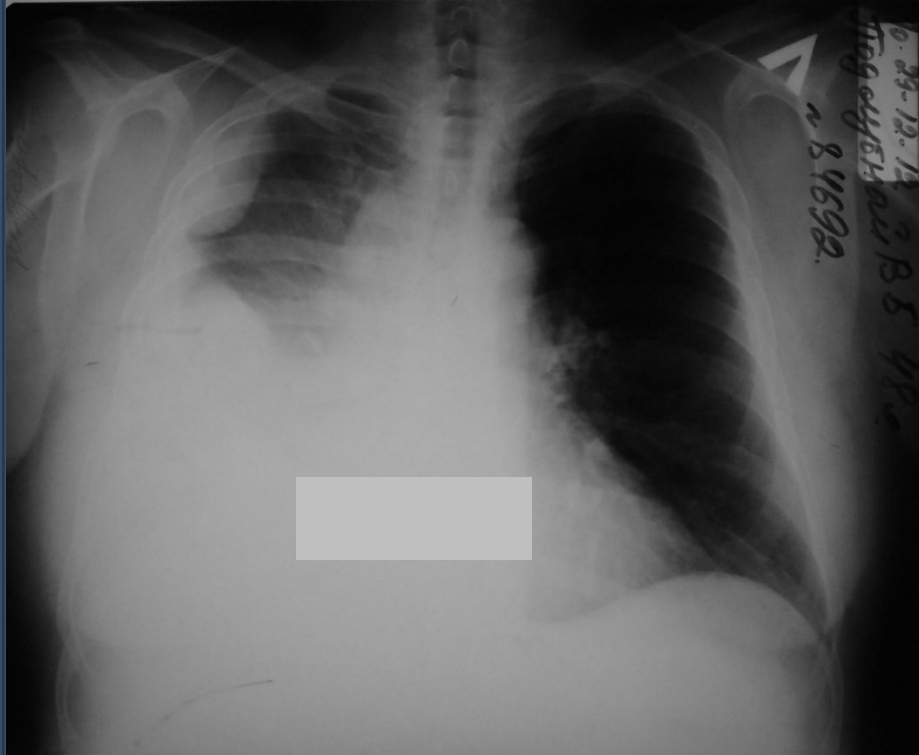
- Женщина 37 лет поступила в стационар по поводу остро возникшего заболевания – лихорадка, кашель, одышка, симптомы ИВДП
- При осмотре: тяжелая гипоксемия ( $\text{SaO}_2=77\%$ )
- Интубация, ИВЛ

# Тяжелая ВП: что не вызывает вопросов?

- Неотложная госпитализация в ОИТ при развитии тяжелого сепсиса и/или септического шока

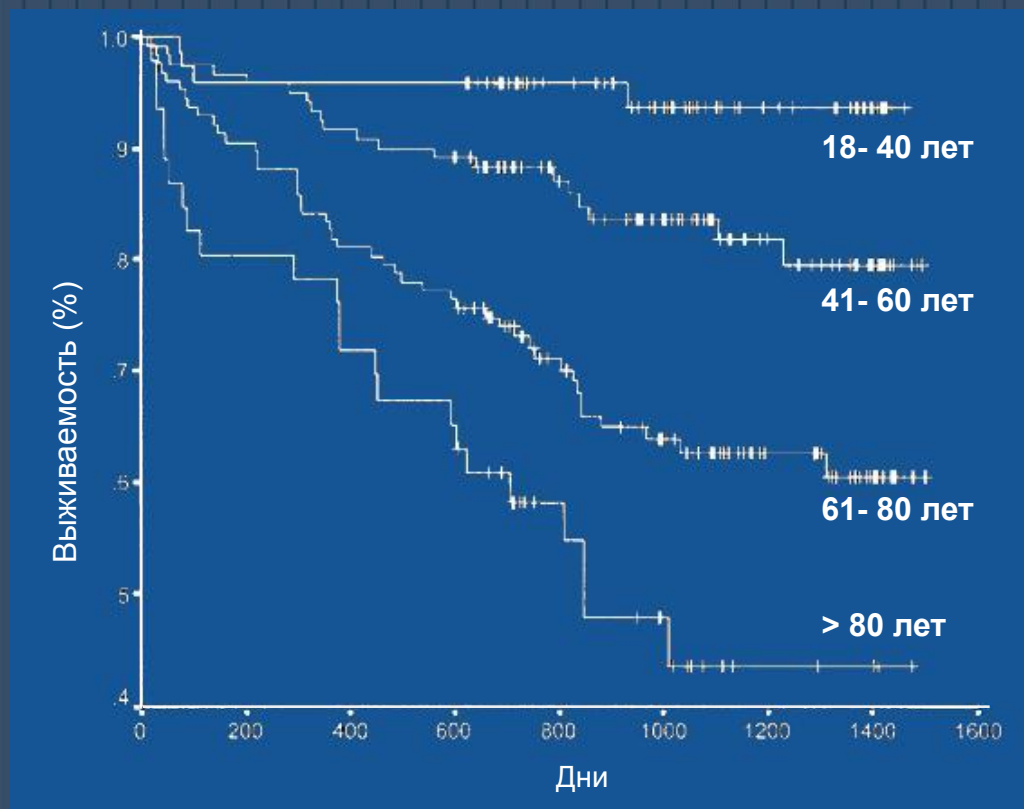
Легочная инфекция индуцирует системный воспалительный «ответ» с развитием тяжелой гипоперфузии и мультиорганной недостаточности

# Случай тяжелой ВП, осложненной септическим шоком

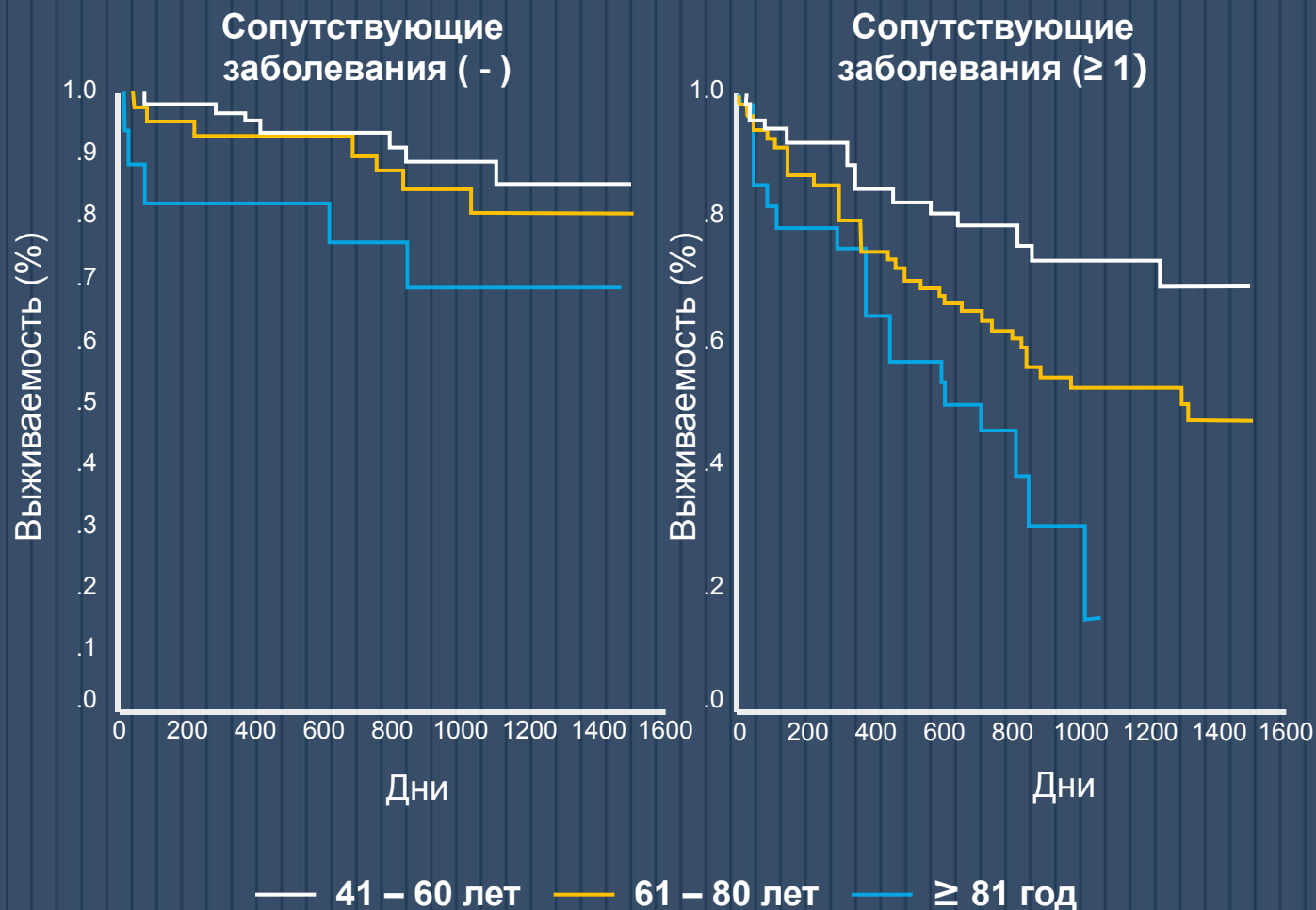


- Мужчина 48 лет поступил в стационар по поводу остро возникшего заболевания – лихорадка, одышка, нарушения сознания
- АД = 80/55 мм рт.ст. на фоне массивной регидротации

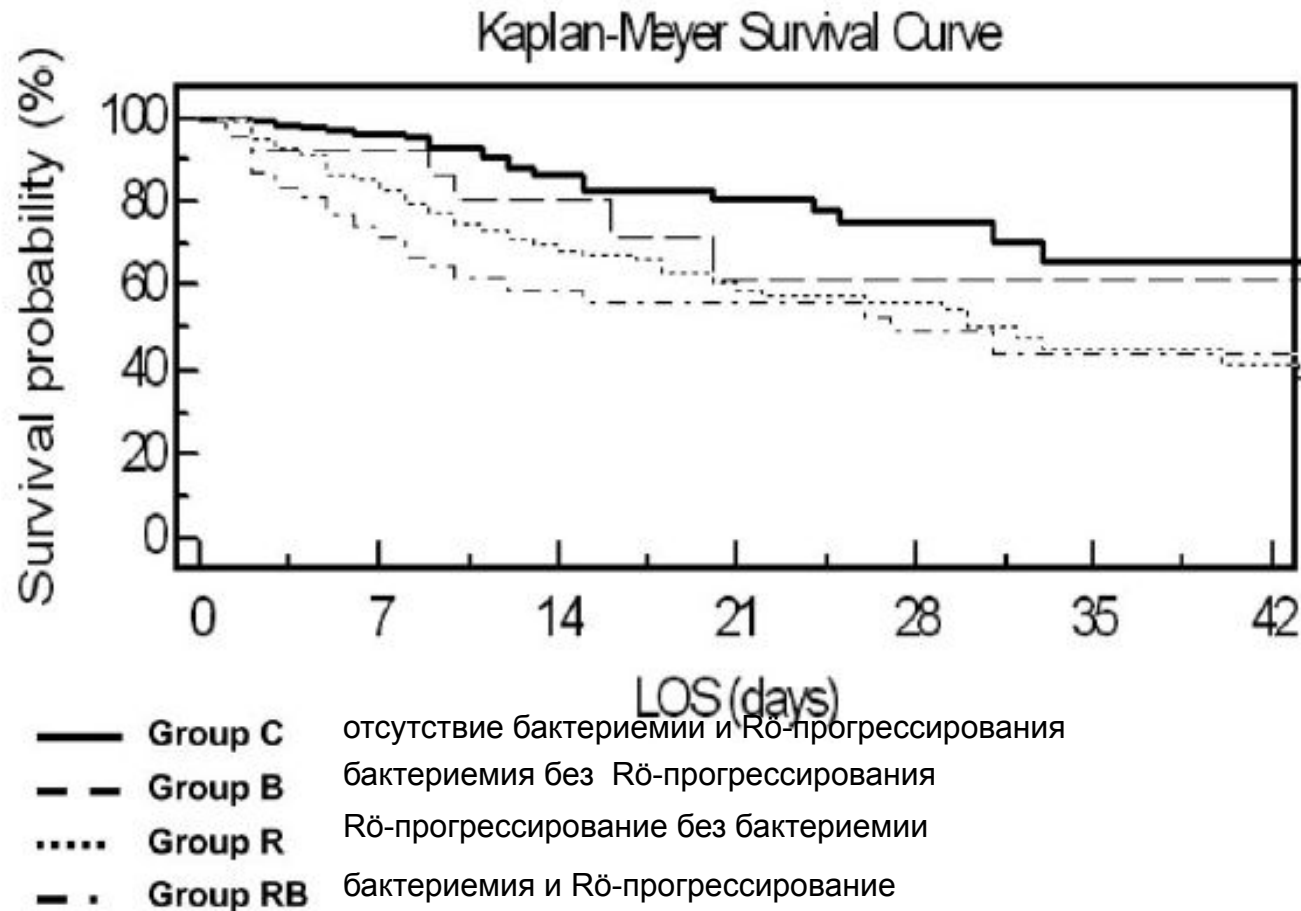
# Прогноз у больных внебольничной пневмонией



# Прогноз у больных внебольничной пневмонией



# Прогноз у больных внебольничной пневмонией



# Pneumonia severe index



Классы риска (баллы)	Летальность, %	Место лечения
I (< 50)	0,1	На дому
II (51 – 70)	0,6	На дому
III (71 – 90)	2,8	На дому или в стационаре
IV (91 – 130)	8,2	В стационаре (ОИТ - ?)
V (> 130)	29,2	В стационаре - ОИТ (!!!)



# CURB-65

- Нарушения сознания: 1 балл
- Азот мочевины (> 7 ммоль/л): 1 балл
- Частота дыхания (> 20 / мин): 1 балл
- Артериальная гипотензия (САД < 90 или ДАД ≤ 60 мм рт.ст.): 1 балл
- Возраст (≥ 65 лет): 1 балл



Классы риска (баллы)	Летальность, %	Место лечения
0	0,7	На дому
1	2,1	На дому
2	9,2	В стационаре (не в ОИТ)
3	14,5	В стационаре (в ОИТ)
4	40	В стационаре (в ОИТ)
5	57	В стационаре (в ОИТ)

# Шкалы оценки прогноза и госпитализация больных ВП в ОИТ

Авторы	Шкалы	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	ППЦ, % (95% ДИ)	ОПЦ, % (95% ДИ)
Angus et al.	PSI IV+V	73	53	19	93
Buising, et al.	PSI IV+V	84	45	10	98
	CURB-65 $\geq$ 3	58	65	10	96
España, et al.	PSI IV+V	91	51	20	98
	CURB-65 $\geq$ 3	60	78	27	94
Yandiola, et al.	PSI IV+V	70	57	-	-
	CURB-65 $\geq$ 2	75	46	-	-
Charles, et al.	PSI IV+V	74	49	14	94
	CURB-65 $\geq$ 3	39	74	15	91
Phua, et al.	PSI IV+V	72	65	27	93
	CURB-65 $\geq$ 3	26	88	29	87

ППЦ – положительная предсказательная ценность

ОПЦ – отрицательная предсказательная ценность

# Шкалы оценки прогноза и госпитализация больных ВП в ОИТ

Авторы	Шкалы	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	ППЦ, % (95% ДИ)	ОПЦ, % (95% ДИ)
Angus et al.	PSI IV+V	73	53	19	93
Buising, et al.	PSI IV+V	84	45	10	98
	CURB-65 $\geq$ 3	58	65	10	96
España, et al.	PSI IV+V	91	51	20	98
	CURB-65 $\geq$ 3	60	78	27	94
Yandiola, et al.	PSI IV+V	70	57	-	-
	CURB-65 $\geq$ 2	75	46	-	-
Charles, et al.	PSI IV+V	74	49	14	94
	CURB-65 $\geq$ 3	39	74	15	91
Phua, et al.	PSI IV+V	72	65	27	93
	CURB-65 $\geq$ 3	26	88	29	87

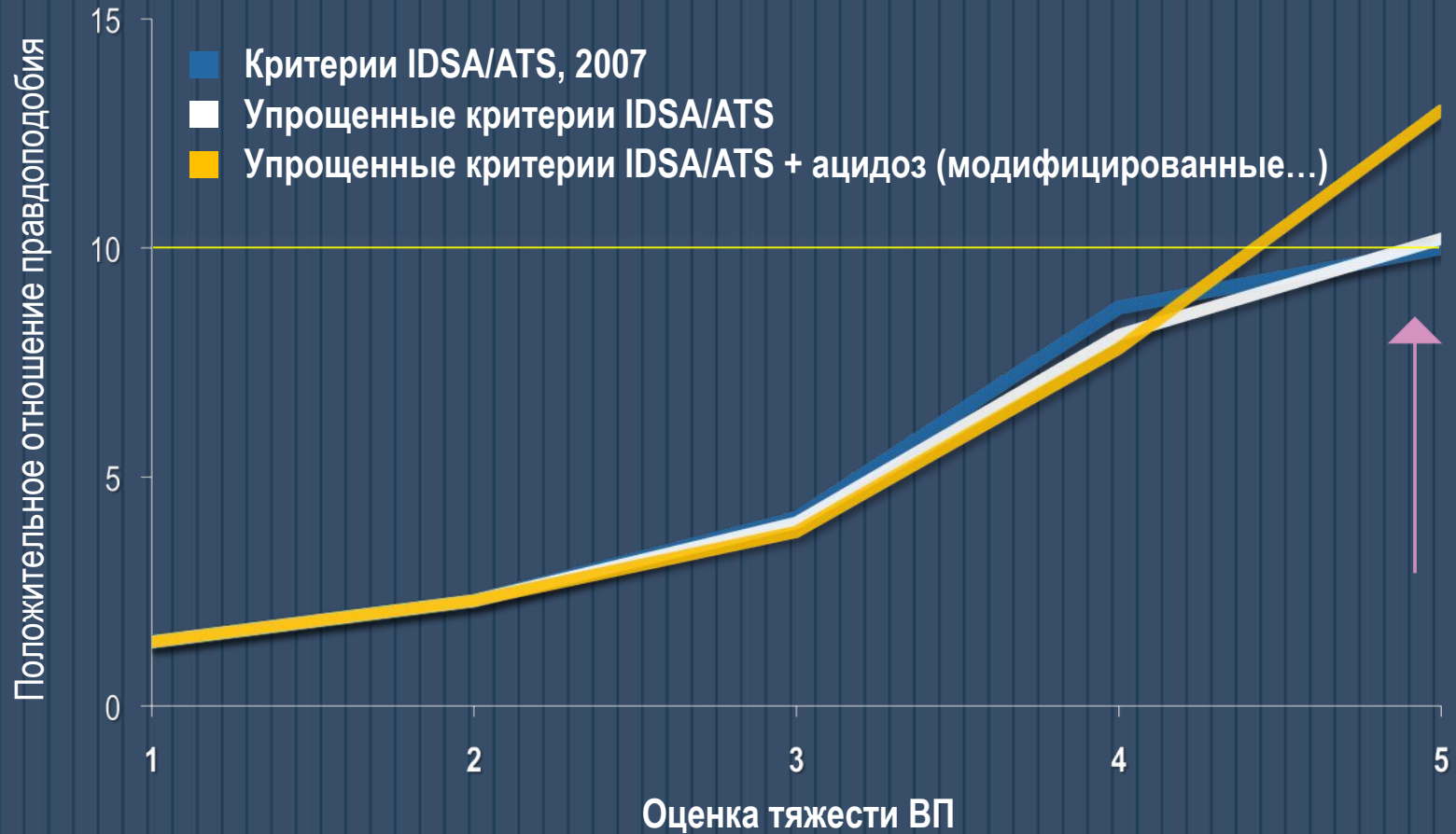
ППЦ – положительная предсказательная ценность  
 ОПЦ – отрицательная предсказательная ценность

# Критерии госпитализации больных ВП в ОИТ\*

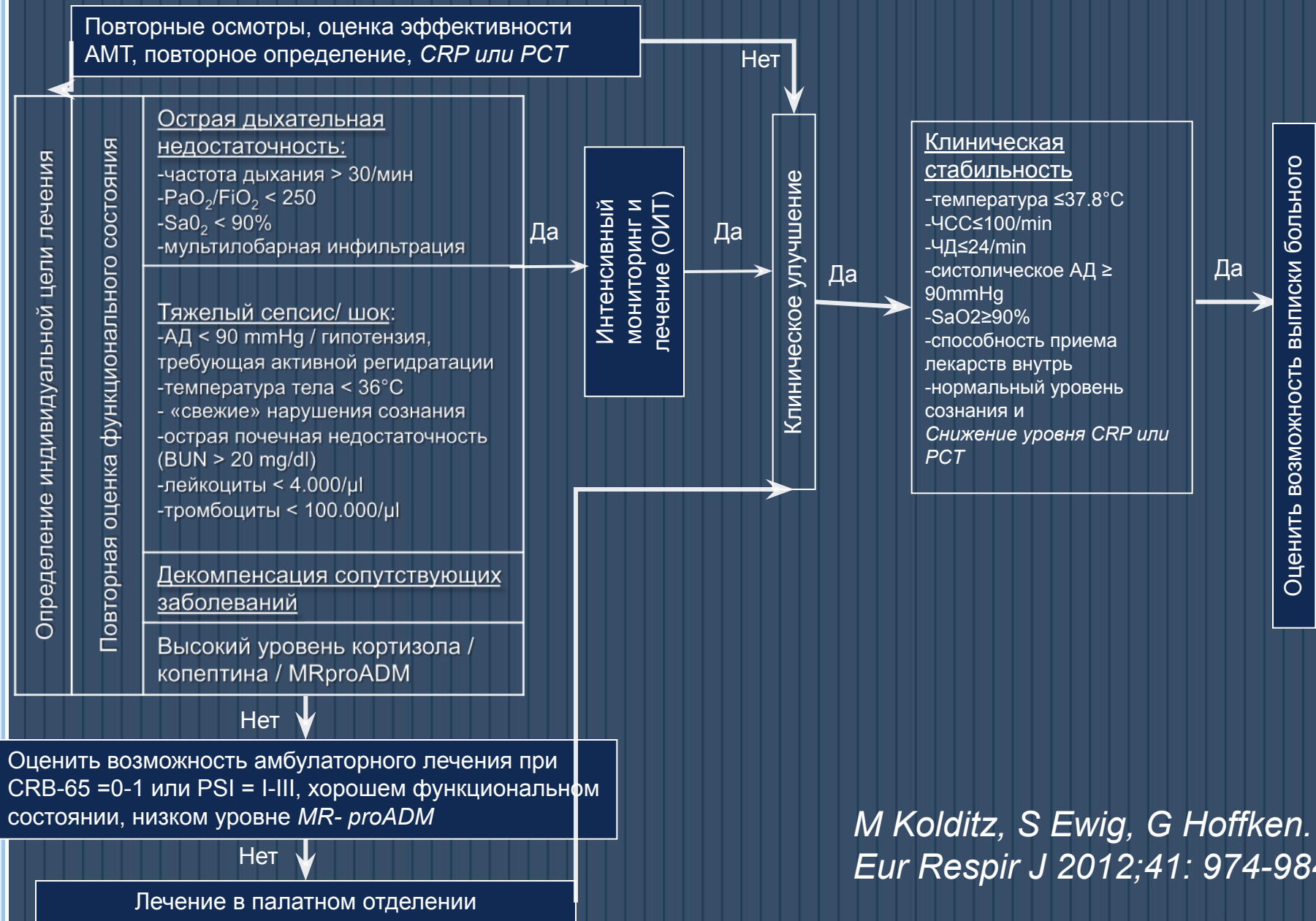
Малые критерии IDSA/ATS, 2007	Упрощенные критерии IDSA/ATS	Модифицированные критерии IDSA/ATS
ЧД $\geq 30$ /мин	ЧД $\geq 30$ /мин	ЧД $\geq 30$ /мин
$PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт.ст.	$PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт.ст.	$PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт.ст.
Мультилобарная инфильтрация	Мультилобарная инфильтрация	Мультилобарная инфильтрация
Нарушения сознания/ дезориентация	Нарушения сознания/ дезориентация	Нарушения сознания/ дезориентация
Азотемия (BUN $\geq 20$ мг/дл)	Азотемия (BUN $\geq 20$ мг/дл)	Азотемия (BUN $\geq 20$ мг/дл)
Лейкопения ( $< 4\ 000$ мм <sup>3</sup> )	АД систол. $< 90$ мм рт.ст.	АД систол. $< 90$ мм рт.ст.
Тромбоцитопения ( $< 100\ 000$ мм <sup>3</sup> )		Ацидоз
Гипотензия (АД сист. $< 90$ мм рт.ст. + потребность во введении р-ров)		
Гипотермия ( $< 36,0$ °С)		

\* помимо ОДН и тяжелого сепсиса/септического шока

# Шкалы прогноза и госпитализация больных ВП в ОИТ



# Комплексная оценка прогноза ВП



M Kolditz, S Ewig, G Hoffken.  
Eur Respir J 2012;41: 974-984

**«Объективные оценки  
прогноза представляют  
существенные упрощения  
очень сложных систем»**

*WA Knaus, et al. Crit Care Med 1985; 13: 818-829*



# Где лечить больного ВП?

- «...определение места лечения пациента с ВП остается «искусством медицины», которое не способен подменить ни один из имеющихся алгоритмов оценки прогноза заболевания...»

# ВП: факторы риска летального исхода

Факторы риска летального исхода	ОШ*
Возраст < / > 65 лет	5,05 (< .001)
Застойная сердечная недостаточность	4,91 (< .001)
Цереброваскулярные заболевания	5,91 (< .001)
Заболевания печени / почек	2,98 – 4,22 ( $\leq$ .001)
Сахарный диабет	2,55 (< .001)
Обитатели домов престарелых	8,0 (< .001)
Тяжесть течения заболевания (CURB)	2,60 (< .001)
Неэффективная АБТ**	2,24 (= .001)

\* - отношение шансов

\*\* - отсутствие клинического эффекта в ближайшие 48-72 ч

# Причины неэффективности АМТ ВП

Факторы риска	Неэффективность лечения в целом		Ранняя неэффективность	
	снижение риска	повышение риска	снижение риска	повышение риска
Заболевания печени		2,0		
Вакцинация	0,30			
Плевральный выпот		2,7		
Мультилобарная инфильтрация		2,1		1,81
Абсцедирование		4,1		
Лейкопения		3,7		
PSI IV-V		1,3		2,75
АМТ, не соответствующая рекомендациям				2,51
АМТ, соответствующая рекомендациям			0,61	

# Этиологическая структура ВП, %

Возбудители	Амбул. больные	Госпитал. больные (не в ОИТ)	Госпитал. больные (в ОИТ)
<i>S.pneumoniae</i>	38	27	28
<i>M.pneumoniae</i>	8	5	2
<i>H.influenzae</i>	13	6	7
<i>C.pneumoniae</i>	21	11	4
<i>S.aureus</i>	1,5	3	9
Enterobacteriaceae	0	4	9
<i>P.aeruginosa</i>	1	3	4
<i>Legionella</i> spp.	0	5	12
<i>C.burnetii</i>	1	4	7
<i>RS-virus</i>	17	12	3
???	50	41	45

# АМТ тяжелой ВП: клинические рекомендации

IDSA/ATS, 2007*	PPO/МАКМАХ, 2010	ESCMID/ERS, 2011*
β-Лактам (цефтриаксон, цефотаксим, ампициллин/сульбактам) + азитромицин	β-Лактам (цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, эртапенем) + макролид	Цефалоспорин III (цефотаксим, цефтриаксон) + макролид (азитромицин, кларитромицин)
β-Лактам (цефтриаксон, цефотаксим, ампициллин/сульбактам) + «респираторный» фторхинолон	«Респираторный» фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) + цефалоспорин III (цефотаксим, цефтриаксон)	«Респираторный» фторхинолон (моксифлоксацин, левофлоксацин) ± цефалоспорин III (цефотаксим, цефтриаксон)

\*Отсутствие факторов риска *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции: длительный прием системных глюкокортикоидов; повторные курсы антибиотикотерапии; бронхоэктазы; крайне тяжелая ХОБЛ; ранее имевшее место выделение культуры *P. aeruginosa* из мокроты/бронхиального секрета (M Decramer, W Janssens, M Miravittles. *Lancet* 2012; 379: 1341-51)

# Эмпирическая АМТ при тяжелой ВП

Пациенты без факторов риска инфицирования *P.aeruginosa*\*  
и аспирации

Цефотаксим, цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат,  
ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в +  
макролид в/в

*или*

Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в +  
цефотаксим, цефтриаксон в/в

\*Отсутствие факторов риска *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции: длительный прием системных глюкокортикоидов; повторные курсы антибиотикотерапии; бронхоэктазы; крайне тяжелая ХОБЛ; ранее имевшее место выделение культуры *P.aeruginosa* из мокроты/бронхиального секрета  
(M Decramer, W Janssens, M Miravittles. *Lancet* 2012; 379: 1341-51)

Рекомендации РРО/МАКМАХ, 2014  
(А.Чучалин, А.Синопальников, Р.Козлов и соавт. *Пульмонология* 2014; 4: 13-48)

# Цефтаролин - первый в списке 10 новых антибиотиков

- Цефтаролин характеризуется высокой степенью сродства к ПСБ 2а, ответственных за развитие устойчивости *Staphylococcus aureus* к метициллину (MRSA), равно как и к ПСБ 1а, 2b, 2х и 3, определяющих чувствительность к антибиотикам метициллиночувствительного *S. aureus* (MSSA) и *S. pneumoniae*. При этом аффинность нового цефалоспорины к указанным ПСБ превосходит таковую оксациллина и цефтриаксона, являющихся общепринятыми стандартами терапии MSSA- и

*S. pneumoniae*-инфекций соответственно  
Kozowska-Szyska, et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 170-177



## Integrated Analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: Randomized, Doubled-Blinded, Multicenter Phase 3 Trials of the Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil versus Ceftriaxone in Patients with Community-Acquired Pneumonia

Thomas M. File, Jr.<sup>1,2</sup> Donald E. Low,<sup>3,4</sup> Paul B. Eckburg,<sup>1</sup> George H. Talbot,<sup>4</sup> H. David Friedland,<sup>1</sup> Jon Lee,<sup>5</sup> Lily Llorens,<sup>7</sup> Ian Critchley,<sup>7</sup> and Dirk Thye<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Northeastern Ohio Universities Colleges of Medicine and Pharmacy, Rootstown, and <sup>2</sup>Summa Health System, Akron, Ohio; <sup>3</sup>Cereza, Oakland, California; <sup>4</sup>Talbot Advisors, Wayne, Pennsylvania; and <sup>5</sup>Mount Sinai Hospital and <sup>6</sup>University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

**Background.** Cefaroline, the active form of cefaroline fosamil, is a broad-spectrum cephalosporin with bactericidal activity against pathogens causing community-acquired pneumonia (CAP), including *Streptococcus pneumoniae*. Cefaroline was evaluated for the treatment of CAP in 2 randomized, double-blind, multicenter trials: Cefaroline Community Acquired Pneumonia Trial versus Ceftriaxone in Hospitalized Patients (FOCUS 1) and FOCUS 2.

**Methods.** Patients hospitalized (but not admitted to an intensive care unit) with Pneumonia Outcomes Research Team risk class III or IV CAP requiring intravenous therapy were randomized to cefaroline 600 mg every 12 h or ceftriaxone 1 g every 24 h for 5–7 days. Patients in FOCUS 1 received 2 doses of oral clarithromycin 500 mg every 12 h on day 1.

**Results.** In the individual trials, clinical cure rates in the clinically evaluable (CE) population for cefaroline versus ceftriaxone were as follows: FOCUS 1, 86.6% vs 78.2% (difference, 8.4%; 95% confidence interval [CI], 1.4%–15.4%); FOCUS 2, 82.1% vs 77.2% (difference, 4.9%; 95% CI, –2.5% to 12.5%). In the integrated analysis, 614 patients received cefaroline and 614 received ceftriaxone. Of the CE patients treated with cefaroline, 84.8% achieved clinical cure, compared with 77.7% of ceftriaxone-treated patients (difference, 6.7%; 95% CI, 1.6%–11.8%). Clinical cure rates in the modified intent-to-treat efficacy population were 82.6% versus 76.6% for cefaroline and ceftriaxone (difference, 6.0%; 95% CI, 1.4%–10.7%). Cefaroline and ceftriaxone were well tolerated; rates of adverse events, serious adverse events, deaths, and premature discontinuations caused by an adverse event were similar in both treatment arms.

**Conclusions.** Cefaroline was noninferior to ceftriaxone in the individual trials. In this integrated analysis, clinical cure rates for the cefaroline group were numerically higher than those for the ceftriaxone group. Cefaroline was well tolerated, with a safety profile similar to that of ceftriaxone.

Community-acquired pneumonia (CAP) is a major cause of morbidity and mortality and is ranked as the leading cause of infectious disease–related death in the United States [1]. The economic burden associated with

CAP is considerable; in 2006, there were 1.2 million hospitalizations for pneumonia in the United States alone [2, 3]. Inappropriate therapy contributes to increasing costs by resulting in increased mortality, increased length of hospital stay, and the need for additional treatment [3–6]. Therefore, treatment of patients hospitalized with CAP remains a clinical challenge requiring continued efforts to improve practice and provide effective and well-tolerated treatment options.

Received 30 April 2010; accepted 30 August 2010; electronically published 9 November 2010.

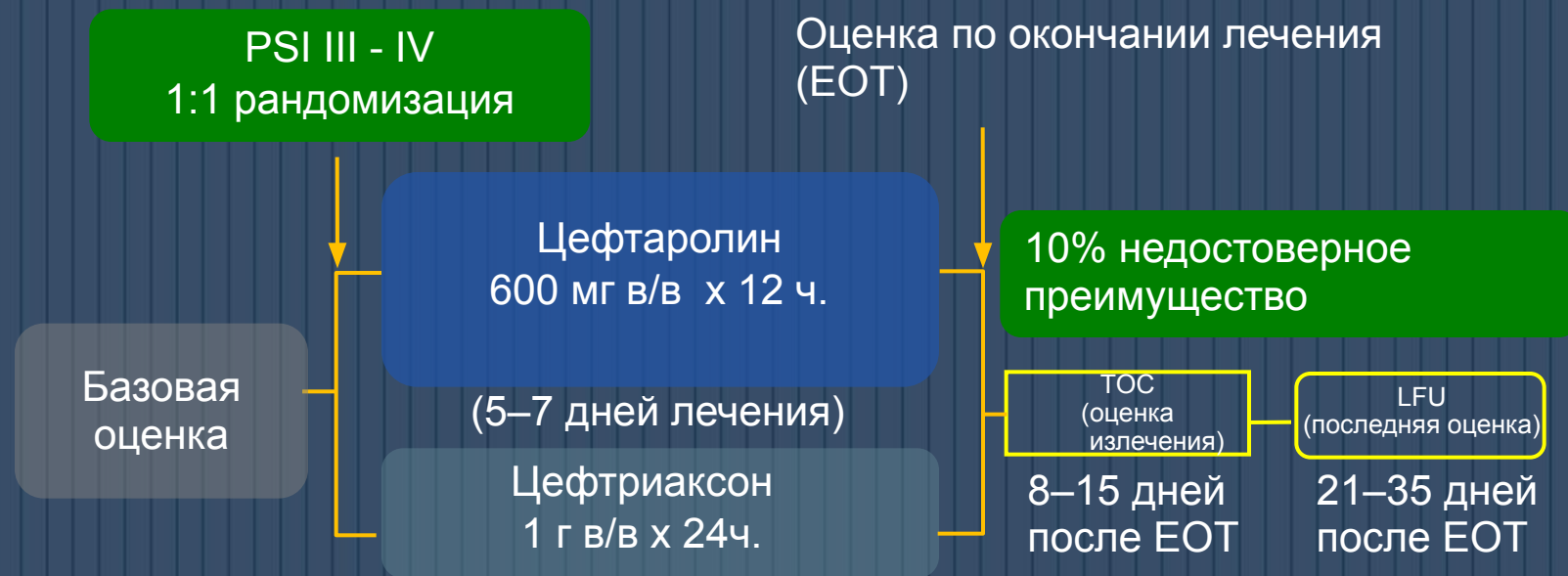
Reprints or correspondence: Dr Thomas M. File, Jr, Summa Health System, 75 Arch St, Ste 506, Akron, OH 44304 (filet@summahealth.org).

**Clinical Infectious Diseases** 2010;51(12):1395–1405

© 2010 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.  
1058-4630/2010/5112-1395\$15.00  
DOI: 10.1093/cid/cir313

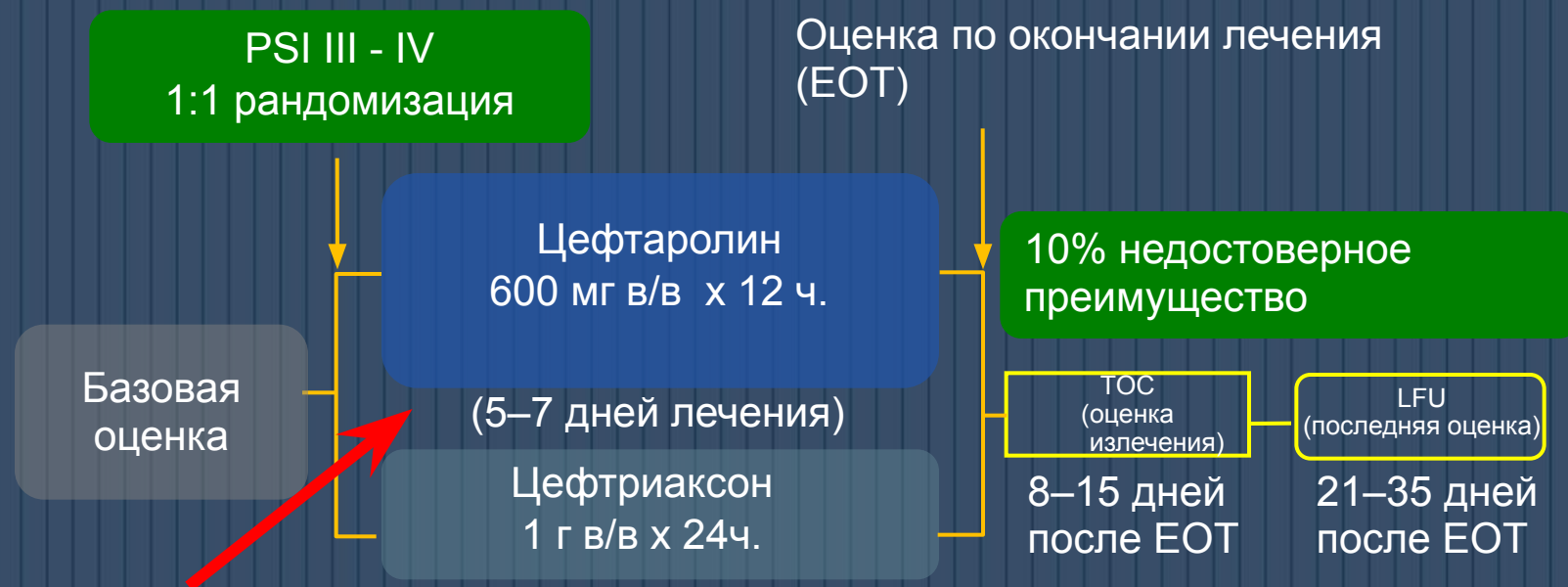
Presented in part: The 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, 12–15 September 2009 (abstract U-345a).

# FOCUS 1 & 2: дизайн исследования



- Все пациенты в исследовании FOCUS 1 дополнительно получали 2 дозы кларитромицина (500 мг x 12 час.) в первый день

# FOCUS 1 & 2: дизайн исследования



- Все пациенты в исследовании FOCUS 1 дополнительно получали 2 дозы кларитромицина (500 мг x 12 час.) в первый день

# FOCUS 1 & 2: группы пациентов

Характеристики пациентов	Количество пациентов, n (%)	
	Ceftaroline n=580	Ceftriaxone n=573
PSI		
III	360 (62.1)	353 (61.6)
IV	220 (37.9)	220 (38.4)
CURB-65		
0	70 (12.1)	59 (10.3)
1	217 (37.4)	236 (41.2)
2	234 (40.3)	207 (36.1)
≥ 3	59 (10.2)	71 (12.4)
Почечный клиренс		
> 50 мл/мин	479 (82.6)	478 (83.4)
> 30, но ≤ 50 мл/мин	88 (15.2)	85 (14.8)
≤ 30 мл/мин	13 (2.2)	10 (1.7)

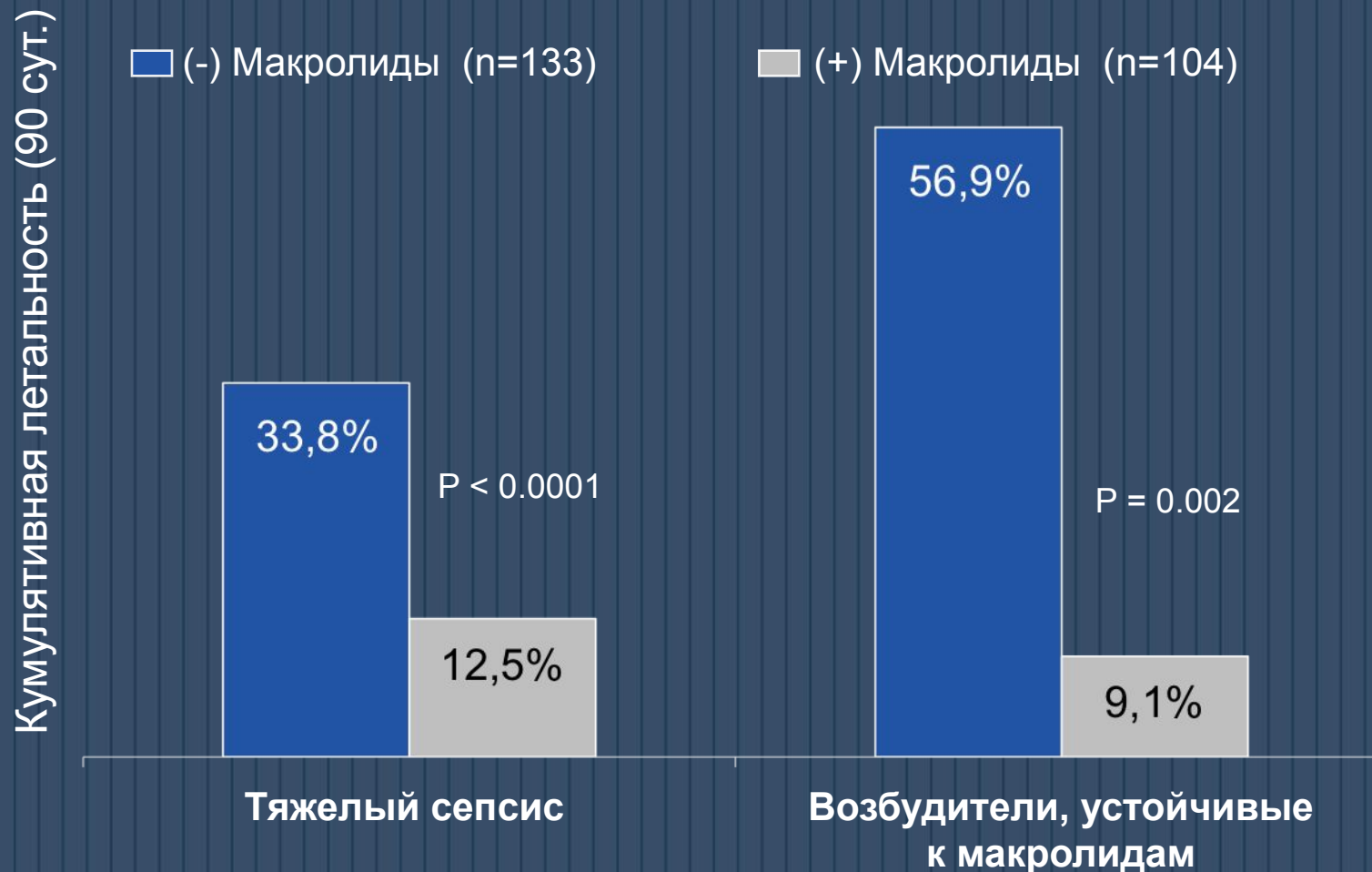
# FOCUS 1 & 2: микробиология

- **Возбудитель идентифицирован у ~ 41% пациентов**
  - *S. pneumoniae* (42%)
    - ✓ 58% (выделение культуры)
    - ✓ 42% (обнаружения антигена в моче)
  - *S. aureus* (17%)
  - *H. influenzae* (13%)
  - *H. parainfluenzae* (11%)
  - *K. pneumoniae* (8%)

# FOCUS 1 & 2: ранний клинический ответ на 4-й день терапии (72-96 ч)

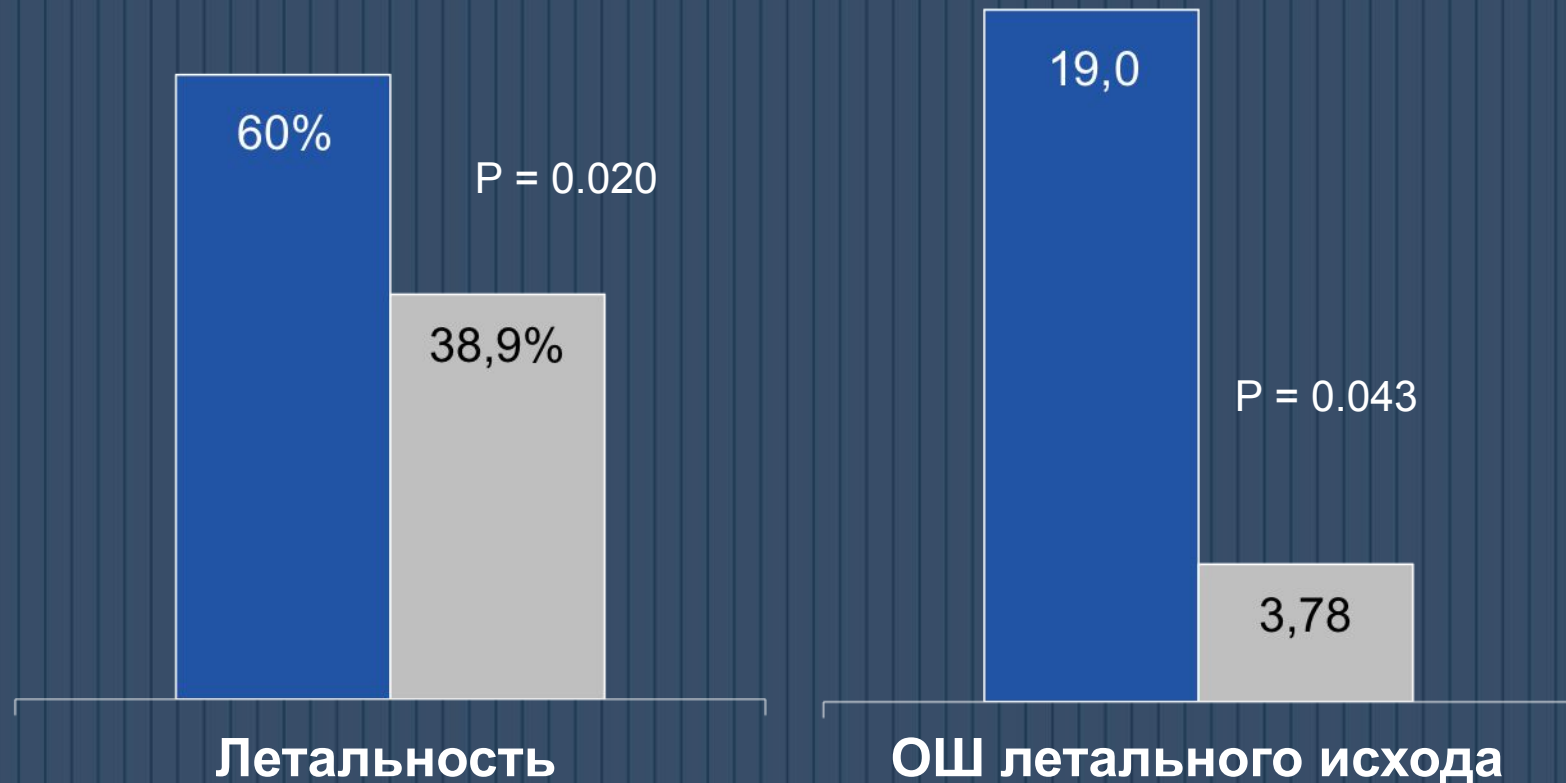
- В интегрированном анализе исследований FOCUS 1-2 клинический ответ на 4-й день терапии в группе цефтаролина по сравнению с группой цефтриаксона составил **69.5%** vs **59.4%** (10,1%) соответственно
- У больных пневмококковой ВП на 4-й день лечения в группе цефтаролин был отмечен лучший клинический ответ по сравнению с группой цефтриаксона - **73.0%** vs **56.0%** соответственно (16.9%; P = 0.03).

# Макролиды и тяжелая ВП + сепсис



# Макролиды и ВАП + сепсис / тяжелый сепсис / септический шок

■ Плацебо (n – 100)    ■ Кларитромицин\* (n – 100)

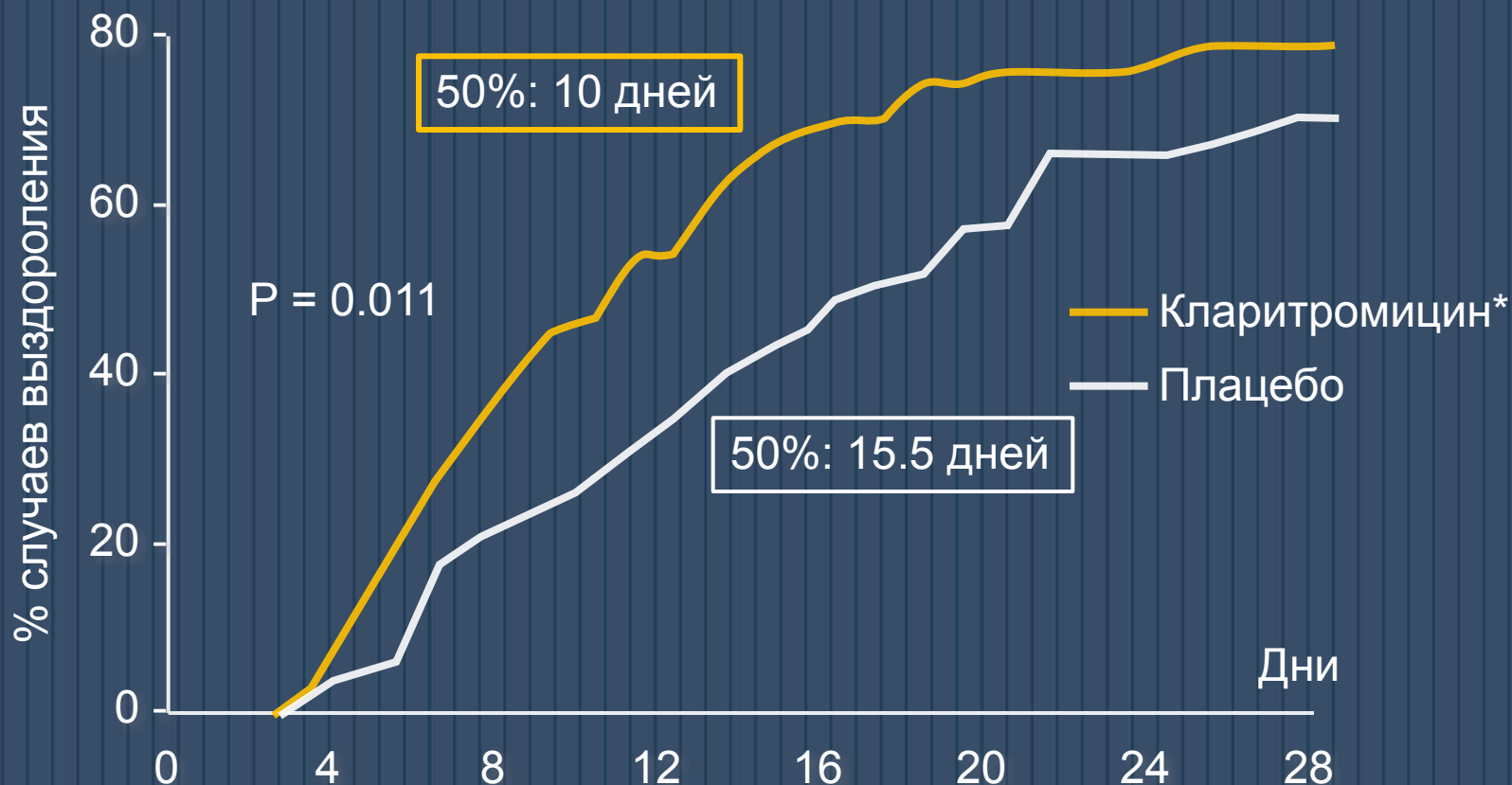


\*Клацид<sup>®</sup>, 1,0 в/в 1 р/сут в течение 3-х последовательных дней

*EJ Giamarrellos-Bourboulis, et al. Clin Infect Dis 2008; 46: 1157-1164*



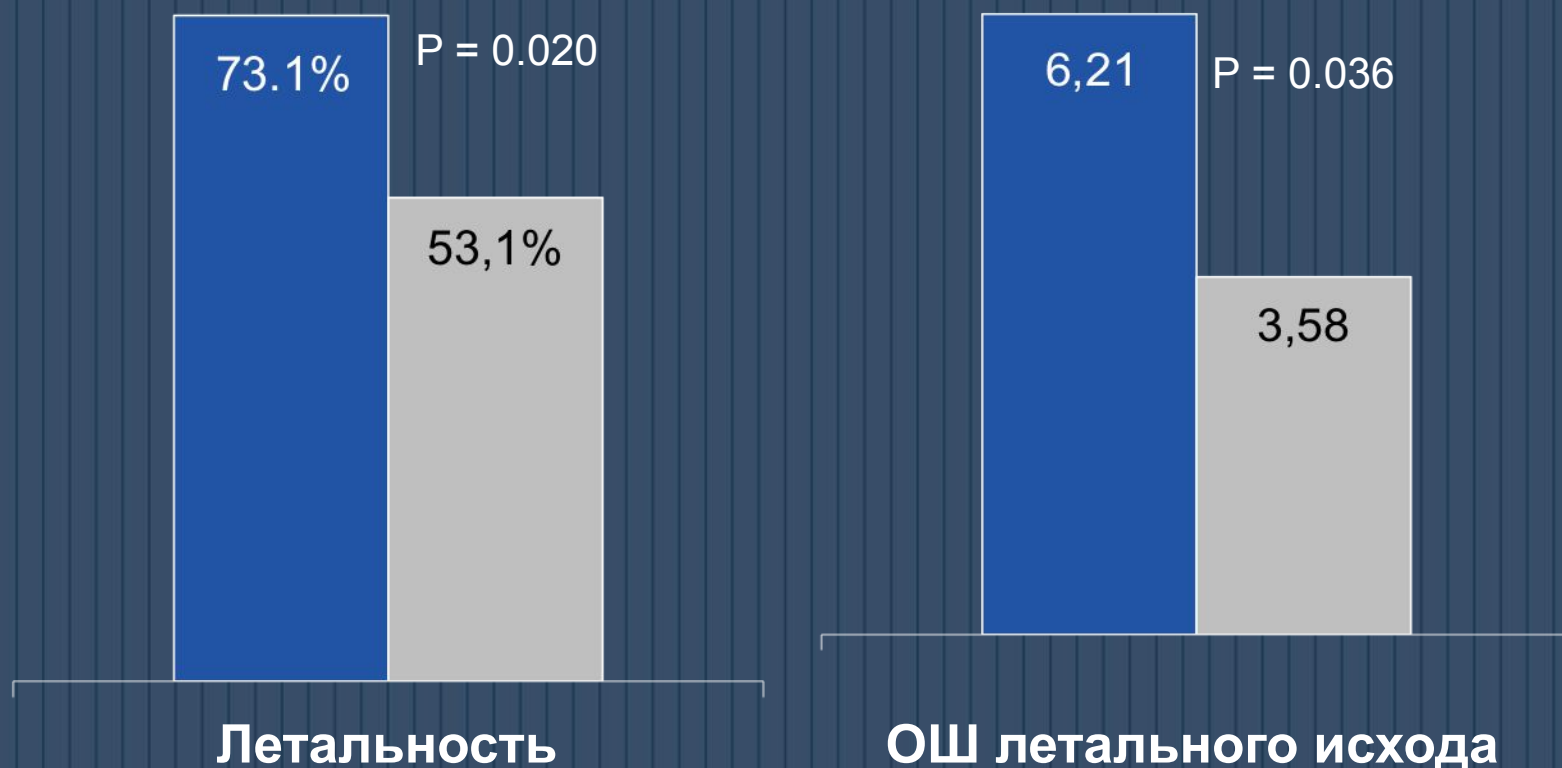
# Макролиды и ВАП + сепсис / тяжелый сепсис / септический шок



\*Клацид<sup>®</sup>, 1,0 в/в 1 р/сут в течение 3-х последовательных дней

# Макролиды и ВП/НП + септический шок + мультиорганная недостаточность

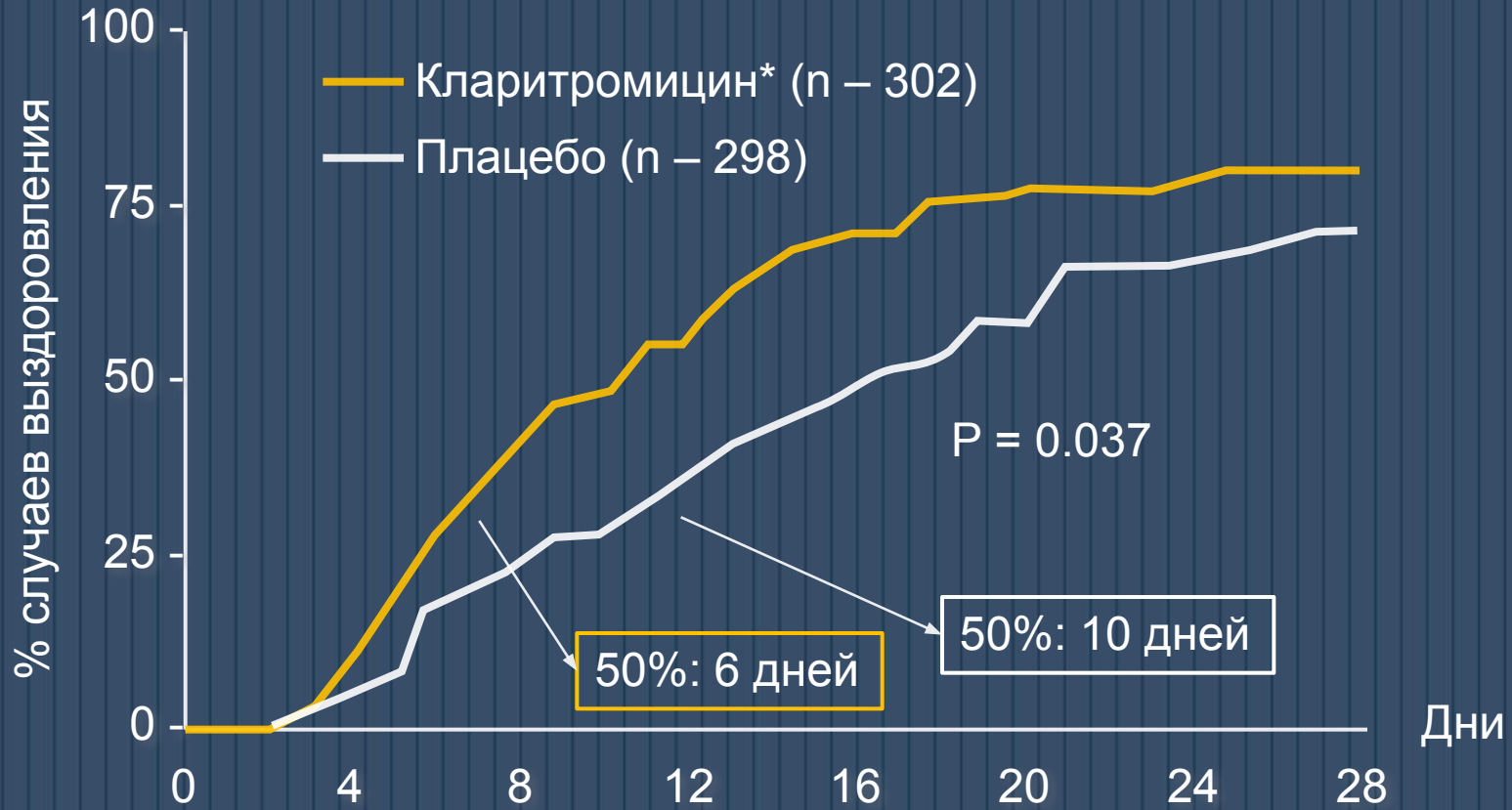
□ Плацебо (n – 298)    ■ Кларитромицин\*(n – 302)



\*Клацид<sup>®</sup>, 1,0 в/в 1 р/сут в течение 4-х последовательных дней

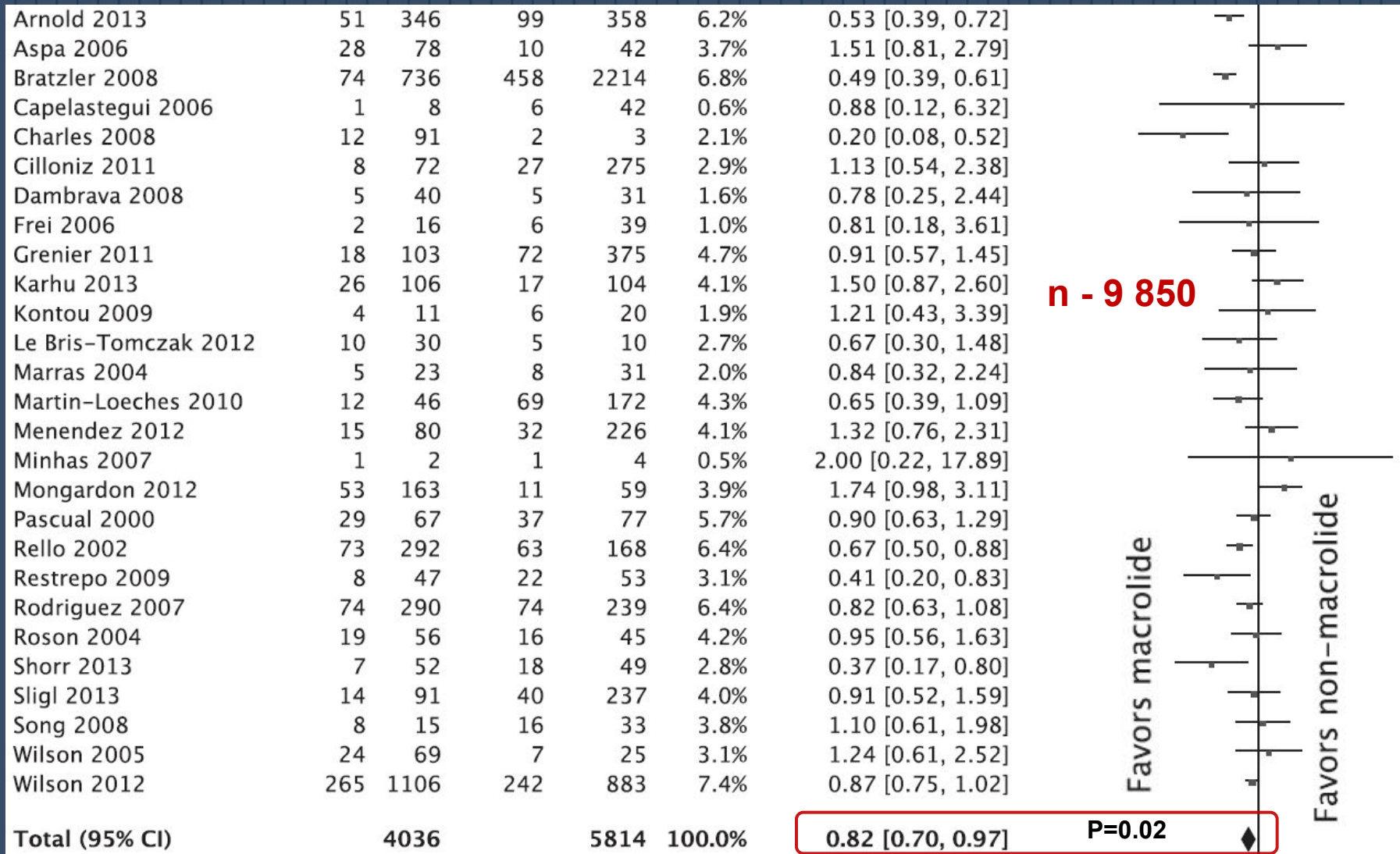
*EJ Giamarrellos-Bourboulis, et al. JAC 2014; 69: 1111-1118*

# Макролиды и ВП/НП + септический шок + мультиорганная недостаточность



\*Клацид®, 1,0 в/в 1 р/сут в течение 4-х последовательных дней

# АМТ больных ВП в ОИТ: макролиды (+) vs. макролиды (-)



# Иммуномодулирующие эффекты макролидов

- разрушение биопленок
- ингибирование quorum sensing
- блокада продукции бактериальных токсинов
- уменьшении адгезии и мобильности бактерий

- уменьшение хемотаксиса, адгезии и аккумуляции нейтрофилов
- усиление фагоцитарной активности макрофагов

## МАКРОЛИДЫ

- Уменьшение продукции провоспалительных цитокинов:
  - ингибирование экспрессии NF $\kappa$ B & AP-1
  - IL-8 & GM-CSF
  - TNF $\alpha$

- улучшение мукоцилиарного клиренса (ингибирование экспрессии гена MUC5A)

- ослабление воспалительного «ответа» (ингибирование экспрессии гена iNOS и высвобождения NO)

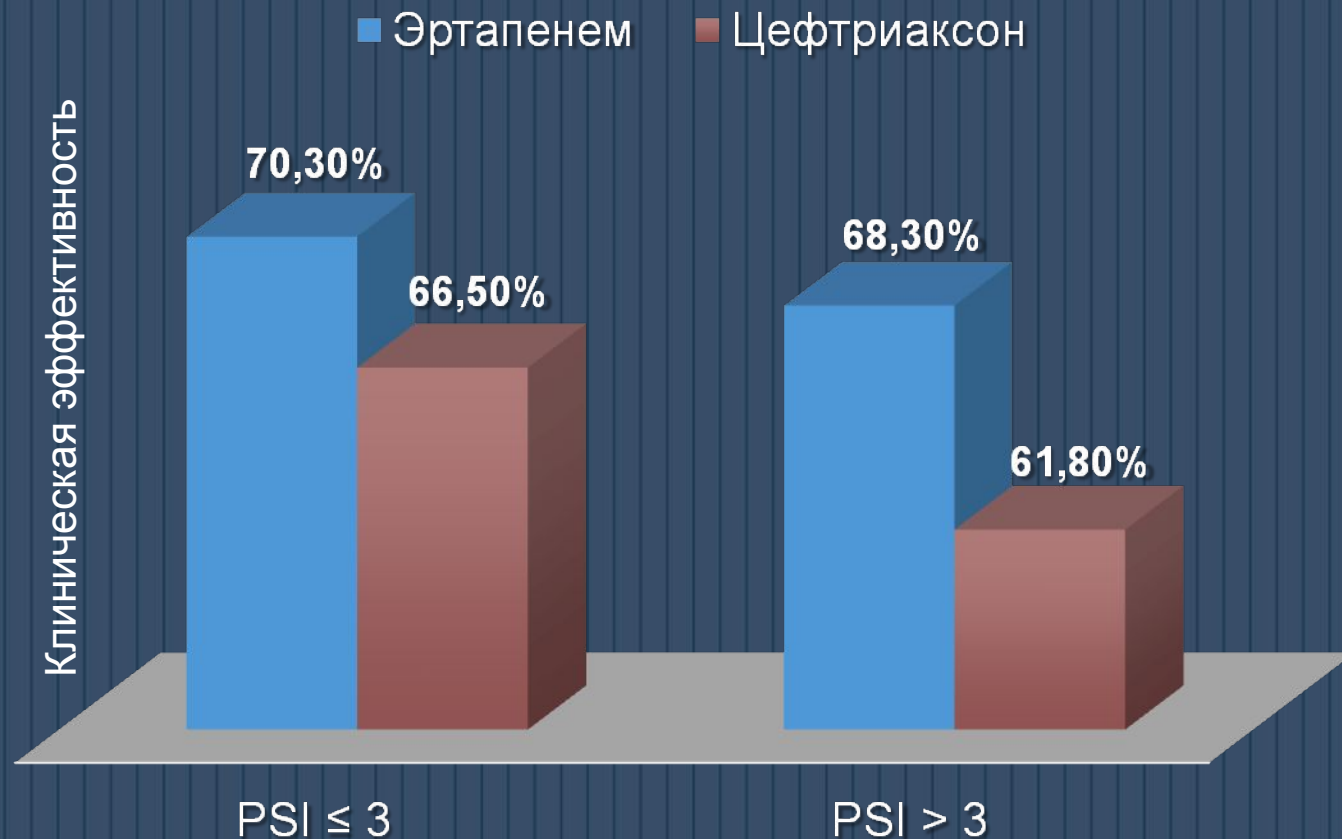
# Эртапенем vs. АМП сравнения\* в лечении ВП ( $\geq 65$ лет)

	Эртапенем n-71	АМП сравнения n-131
Длительность парентеральной терапии, сут.	9,9 $\pm$ 4,3	10,1 $\pm$ 4,4
Длительность госпитализации, сут.	7 (4 – 10)	10 (6 – 13)
Клиническая эффективность, %	88,7	77,1**
Летальность, %	8,5	7,6

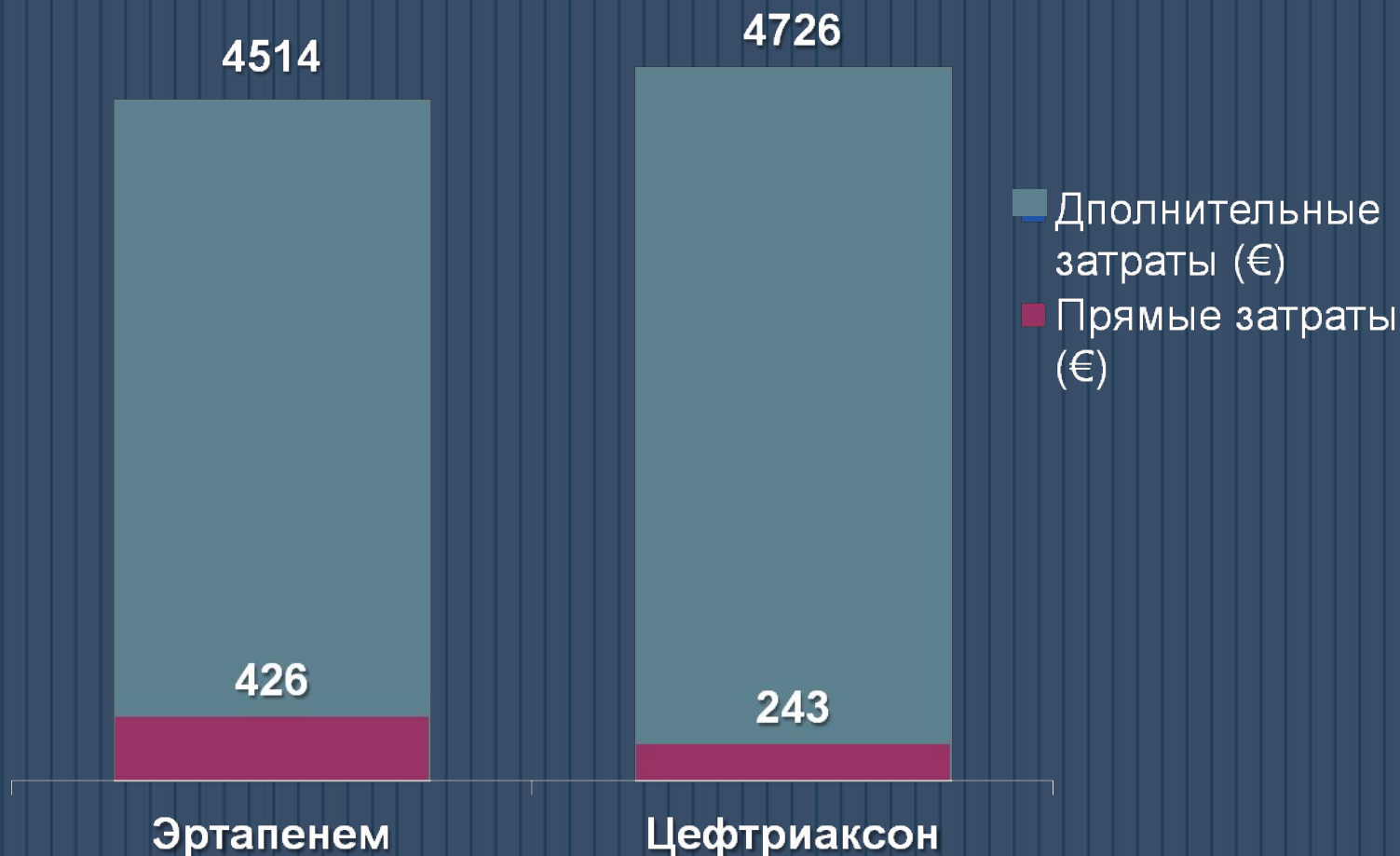
\* - фторхинолоны, цефалоспорины III, амоксициллин/клавуланат,  
пиперациллин/тазобактам,  $\beta$ -лактам + макролид,  $\beta$ -лактам+фторхинолон

\*\* - P=0,046 (в группе больных - обитателей домов престарелых - 95,8% vs. 63,8%; P=0,0034)

# Эртапенем vs. цефтриаксон при нетяжелой и тяжелой ВП



# Эртапенем vs. цефтриаксон при ВП (прямые / дополнительные затраты)





# Эмпирическая АМТ при тяжелой ВП

Пациенты с подтвержденной / предполагаемой аспирацией

Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам,  
пиперациллин/тазобактам, карбапенемы в/в

*или*

Цефотаксим, цефтриаксон в/в +  
клиндамицин или метронидазол в/в

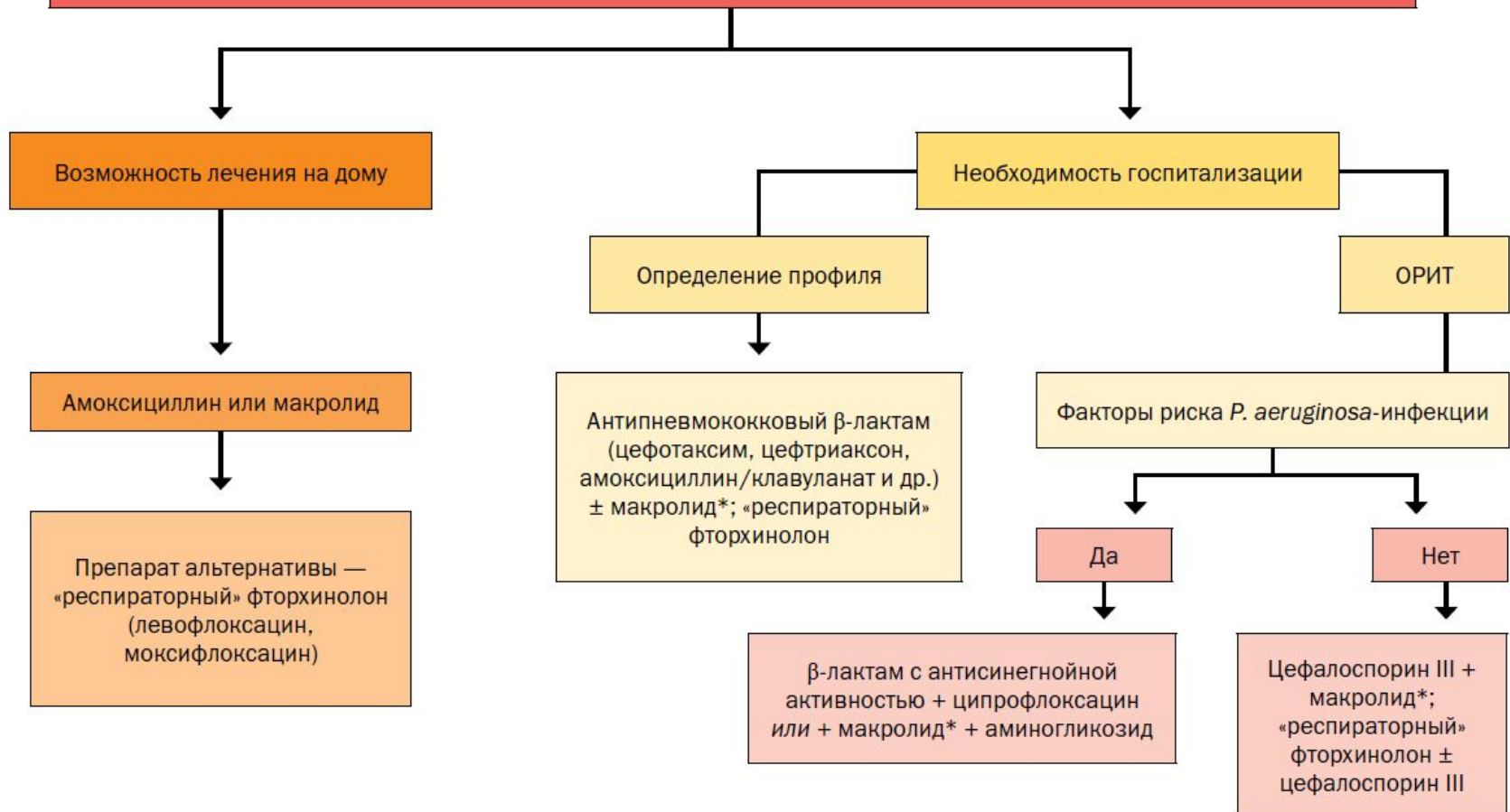
# Эртапенем: место в лечении внебольничной пневмонии

- Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), особенно при наличии сопутствующих заболеваний и/или обитателях домов престарелых при отсутствии факторов риска *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции
- Аспирационная пневмония / предполагаемая анаэробная инфекция / абсцесс легкого у пациентов с неврологическими нарушениями или расстройствами глотания

*Management of community-acquired pneumonia in adults.  
Working Group of the South African Thoracic Society  
(C Feldman, et al. S Afr Med J 2007; 97: 1295-1306)*

## Внебольничная пневмония у взрослых

Оценка степени тяжести, риска неблагоприятного исхода (CRB-65 и др.), возможности лечения/ухода на дому и пр.



\* Следует отдавать предпочтение «новым» макролидным антибиотикам.

# «Инструменты» оптимизации исходов ВП

- Время до определения  $\text{SaO}_2$  (пульсоксиметрия) < 3 ч
- Время до взятия образца артериальной крови ( $\text{PaO}_2$ ) < 3 ч
- Взятие образцов крови для бактериологического исследования (до введения первой дозы антибиотика)
- Время до введения первой дозы антибиотика (ов) – 4-8 ч
- Антимикробная терапия в соответствии с существующими рекомендациями
- Использование доступных шкал оценки прогноза для всех госпитализированных больных ВП
- Оценка распространенности вакцинопрофилактики среди пациентов групп риска

# Правила ведения больных ВП в стационаре (REPRIC)

- (R) Оценка прогноза заболевания
- (E) Ранняя и адекватная регидратация
- (P) Оценка оксигенации и неотложная коррекция ее нарушений
- (I) Неотложное начало комбинированной антибактериальной терапии
- (C) Оценка показаний для направления пациента в ОИТ

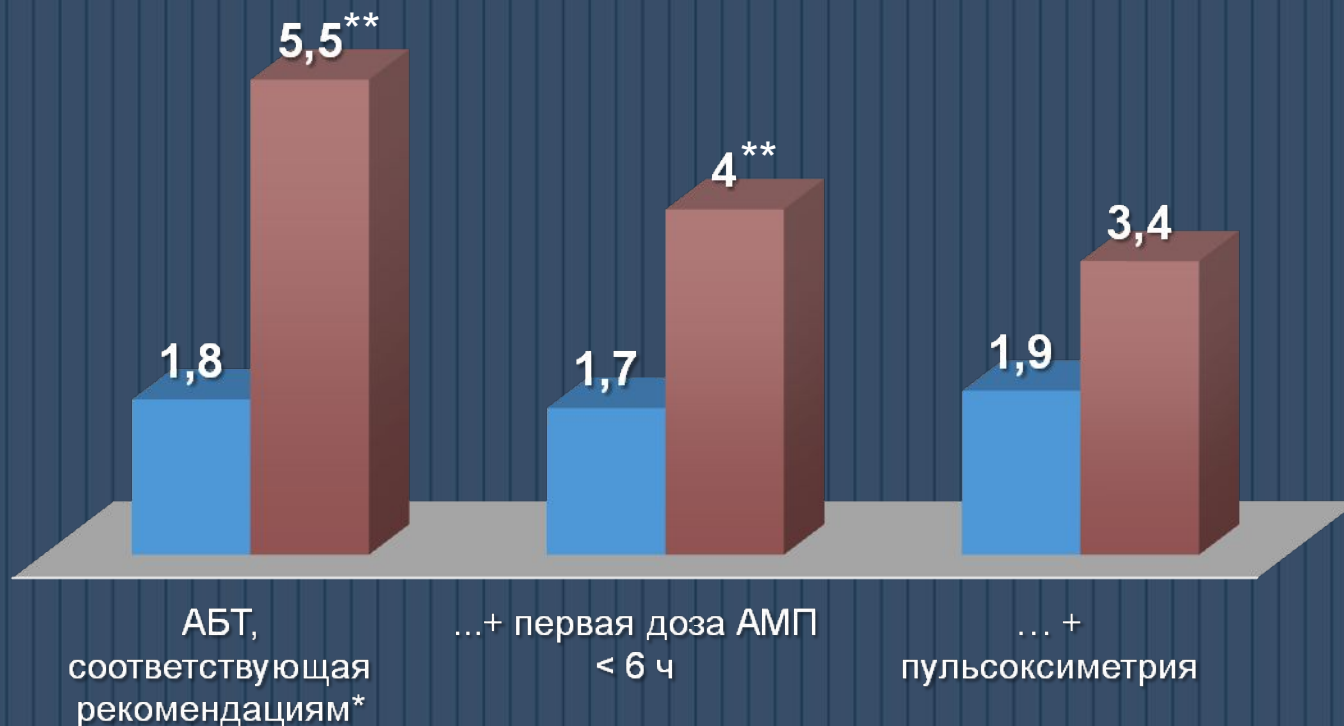
---

**R** - Risk assessment; **E** - Early fluid resuscitation; **P** - Prompt oxygenation;  
**I** - Immediate combination antibiotic therapy; **C** - Consider ICU admission  
(selected patients)

# Госпитальная летальность у больных ВП и нетяжелым сепсисом

n - 1394

■ Да ■ Нет



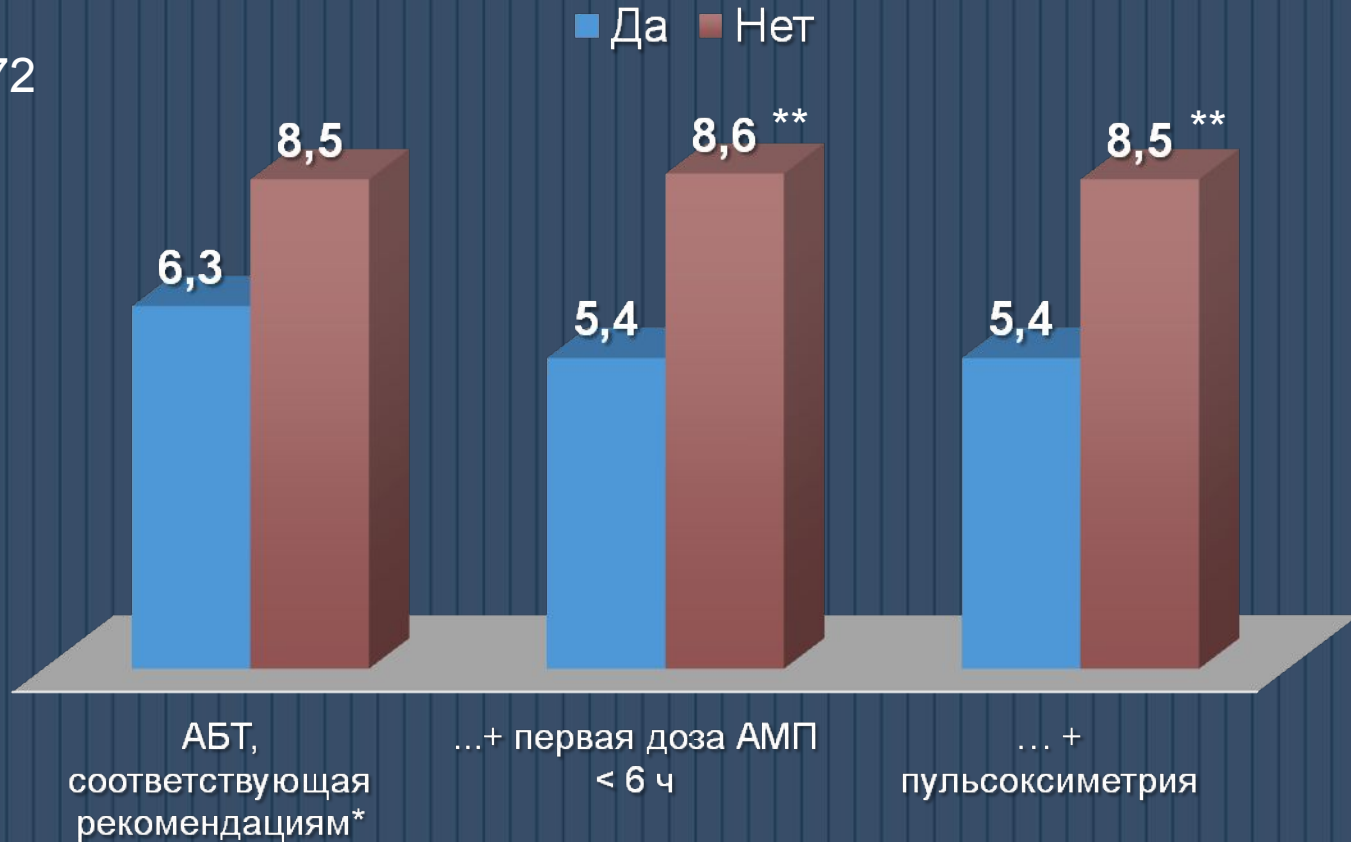
\*Guidelines...SEPAR (*Arch Bronconeumol* 2005; 41: 272-289)

\*\*P < 0,05

R Menéndez, et al. *Eur Respir J* 2012; 39: 156-162

# Госпитальная летальность у больных ВП и тяжелым сепсисом

n - 1572



\*Guidelines...SEPAR (*Arch Bronconeumol* 2005; 41: 272-289)

\*\*P < 0,05

*R Menéndez, et al. Eur Respir J* 2012; 39: 156-162

# Пути оптимизации исходов тяжелой ВП

Использование малых критериев IDSA/ATA, 2007



Выполнить в течение первых 6 ч:

- определение уровня лактата крови
- взятия крови для бак.исследования до введения антибиотика (ов)
- АМТ в соответствии с рекомендациями ( $\beta$ -лактам + макролид или  $\beta$ -лактам+ «респираторный» фторхинолон)
- кристаллоиды/коллоидные р-ры , болюс (30 мин) при гипотензии или уровне лактата  $\geq 4,0$  ммоль/л до нормализации АД и клиренса лактата
- При необходимости введение вазопрессоров уровень АД сред.  $\geq 65$  мм рт.ст.



Оценка информации врачом ОИТ



Госпитализация в ОИТ



Госпитализация в палатное отделение



# Пути оптимизации исходов тяжелой ВП

	Контрольная группа (n-172)	«Интервенционная» группа (n-176)	P
Госпитальная летальность, %	<b>23,8</b>	<b>5,7</b>	<.001
Потребность в MV,%	<b>43,6</b>	<b>26,7</b>	=.001
Потребность в вазопрессорах, %	<b>39,0</b>	<b>14,2</b>	<.001
Длительность госпитализации, дни	<b>7 (4-12)</b>	<b>6 (3-9)</b>	=.013
Непосредственная госпитализация в ОИТ, %	<b>20,9</b>	<b>23,9</b>	0,523
Задержка с госпитализацией в ОИТ, %	<b>32,0</b>	<b>14,8</b>	<.001
Госпитализация в палатное отделение,%	<b>47,1</b>	<b>61,4</b>	=.001
Длительность пребывания в ОИТ, дни	<b>4 (2-8)</b>	<b>4(2-8)</b>	.659

**Федеральные  
клинические рекомендации  
РРО / МАКМАХ, 2014**

***[www.pulmonology.ru](http://www.pulmonology.ru)***