

Національні стандарти лікування нозокоміальної пневмонії: фокус на проблемних збудниках

М.М. Пилипенко

доцент кафедри
анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО
ім. П.Л. Шупика



Анонс розділу ІТ з «робочого варіанту» Національних рекомендацій з лікування пневмоній

НЕГОСПІТАЛЬНА ТА НОЗОКОМІАЛЬНА (ГОСПІТАЛЬНА) ПНЕВМОНІЯ У ДОРΟΣЛИХ ОСІБ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАСИФІКАЦІЯ, ДІАГНОСТИКА, АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ

(клінічні настанови)

Міністерство охорони здоров'я України

Національна академія медичних наук України

Державна установа: «Національний інститут фізіатрії і пульмонології

імені Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України»

Національна медична академія післядипломної
освіти імені П. Л. Шупика

3.8 ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ ГП

Показання до госпіталізації у ВІТ або до переведення у ВІТ з іншого (терапевтичного) відділення можна умовно розділити на ті, які ґрунтуються на результатах оцінки стану хворого з використанням загальноприйнятих шкал, та ті, які виходять з клінічного досвіду лікаря, тобто визначаються на його розсуд. Оцінку тяжкості перебігу ГП за шкалами та визначення показань до госпіталізації хворого у ВІТ, які наведені в розділі 2.6, слід використовувати для хворих з ГП. Передусім може бути рекомендована прогностична шкала CRB-65, за якою оцінка стану як хворих з НП так з ГП в 3 – 4 бали є показанням до госпіталізації у ВІТ.

Укладачі:

Фещенко Юрій Іванович — академік НАМН України,

275-04-02

Дзюблик Олександр Ярославович — доктор медичних наук,

Дзюблик Ярослав Олександрович — кандидат медичних наук,

Перцева Тетяна Олексіївна — член-кореспондент НАМН України,

професор, (0562) 45-03-11

Мостовий Юрій Михайлович — доктор медичних наук,

Мухін Олександр Олександрович — кандидат медичних наук,

Пилипенко Максим Миколайович – кандидат медичних наук,

Сімонов Сергій Сергійович — кандидат медичних наук,

Сухін Ростислав Євгенович — кандидат медичних наук,

Шлапак Ігор Порфирійович – доктор медичних наук, професор,

Юдіна Людмила Володимирівна — кандидат медичних наук,

Позагоспітальна та нозокоміальна пневмонії

Позагоспітальною є пневмонія (ПГП), яка виникло в позалікарняних умовах або в перші 48 год після госпіталізації.

Нозокоміальна (внутрішньогоспітальна) пневмонія (НП) – початок > 48 год після госпіталізації

Вентилятор-асоційована пневмонія (ВАП) – початок > 48 год після інтубації та проведення механічної вентиляції

Ранньою є НП, яка розвивається упродовж 48-120 год (5 діб) з моменту госпіталізації;

Пізня НП – розвивається починаючи з 120 год (6-ї доби)

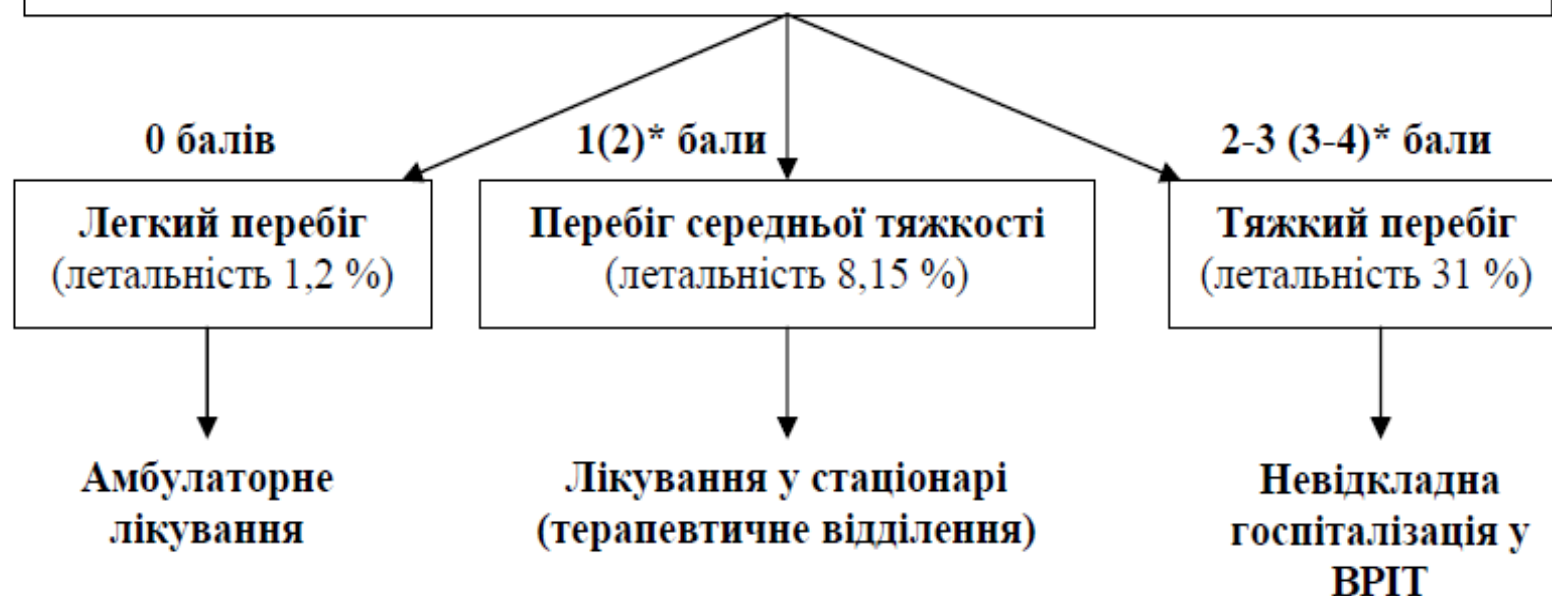
НП і ВАП - інфекції які “потенційно” можна попередити

Показання до госпіталізації чи переведення у ВІТ – шкала CRB 65

Симптоми і ознаки:

(1 бал за наявність кожного з перелічених симптомів та ознак)

- Порушення свідомості (Confusion)
- Частота дихання ≥ 30 /хв (Respiratory rate)
- Систолічний АТ < 90 або діастолічний АТ ≤ 60 мм рт. ст. (Blood pressure)
- Вік > 65 років (65)



Примітка: * – для осіб старше 65 років

Шкала CRB-65. Алгоритм оцінки тяжкості ПГП та ризику несприятливого наслідку, а також вибору місця лікування при ПГП (шкала CRB-65 зі змінами)

Показання до госпіталізації у ВІТ: оцінка стандартизованих великих та малих критеріїв тяжкості стану хворого (IDS/ATS)

Емпіричні

- виходять з клінічного досвіду лікаря
- дихальна недостатність, СС недостатність

Абсолютні показання до переведення хворого до ВІТ:

- потреба в проведенні інтубації та ШВЛ
- септичний шок і необхідність введення вазопресорних препаратів.

Відносні показання:

- частота дихання ≥ 30 /хв;
- $PaO_2/FiO_2 \leq 250$ (SpO_2 менше 90 % при інгаляції $O_2 > 25$ %) -
www.ventworld.com/resources/oxydisso;
- двобічне чи багаточасткове ураження легень;
- порушення свідомості;
- азот сечовини > 20 мг/дл (гостра ниркова недостатність);
- лейкопенія $< 4 \times 10^9$;
- тромбоцитопенія $< 100 \times 10^9$;
- гіпотермія $< 36^\circ C$;
- артеріальна гіпотензія, яка потребує «агресивної» рідинної ресусцитації.

3 відносних - госпіталізація до ВІТ обов'язкова.

Критерії діагностики НП (з Національних рекомендацій)

Новий прогресуючий інфільтрат на рентгенограмі

Як мінімум 2 із наступних критеріїв:

- температура аксіальна $t > 38,0^{\circ}\text{C}$ чи $< 35^{\circ}\text{C}$;
ректальна $t > 38,5^{\circ}\text{C}$ чи $< 35^{\circ}\text{C}$;
- бронхіальна гіперсекреція;
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$;
- кашель, тахіпное, локальна крепітація, вологі хрипи,
бронхіальне дихання;
- лейкоцитоз ($> 10 \cdot 10^9 /\text{л}$) чи лейкопенія ($< 4 \cdot 10^9 /\text{л}$)
чи $> 10\%$ паличкоядерний зсув;
- гнійна мокрота/бронхіальний секрет (> 25 поліморфноядерних
лейкоцитів в полі зору при мікроскопії збільшення. $\cdot 100$).;

При можливості:

- БАЛ $\geq 10^4$ КФО/л чи трахеальний аспірат $\geq 10^5$ КФО/л;
- CPIS > 6 балів (7 і більше)

Клінічна Шкала Легеневої Інфекції CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score)

Clinical Pulmonary Infection Score

CPIS Points	0	1	2
Tracheal secretions*	Few	Moderate	Large
Chest X-ray infiltrates†	None	Patchy or diffuse	Localized
Core/rectal temperature (°C)	≥36.1 and ≤38.4	≥38.5 and ≤38.9	≥39.0 or ≤36.0
Leukocytes (per mm ³)†	≥4,000 and ≤11,000	<4,000 or >11,000	
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)‡	>240 or no evidence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)		≤240 and/or evidence of ARDS

* If purulent: +1

† For post baseline CPI scores where the radiograph or leukocytosis has improved: -1

Загальна оцінка > 6 балів вказує на високу імовірність ВАП

Pieracci, Barie 2007

Загальна оцінка < 6 балів вказує на можливість скорочення курсу а/б

Модифіцирована Шкала Легечної Інфекції (Modified CPIS)

Таблиця 16. Модифікована шкала клінічної оцінки інфекції легень (CPIS)

Показник	Кількість балів		
	0	1	2
Температура тіла (ректальна)	36,5 – 38,4 °C	38,5 – 38,9 °C	≤ 36 °C чи ≥ 39 °C
Кількість лейкоцитів у крові, 10 ⁹ /л	4 – 11	< 4 або > 11	< 4 або > 11, а також 1 бал за наявності юних форм ≥ 50 %
Секрет трахеобронхіального дерева	Немає	Негнійний	Гнійний
Оксигенація (PaO ₂ /FIO ₂ мм рт. ст. *)	> 240 або ГРДС	—	< 240, а також немає ГРДС
Рентгенографія органів грудної клітки	Без інфільтратів	Дифузні інфільтрати	Локалізовані інфільтрати або рентгенологічне прогресування (після виключення ГРДС і застійної серцевої недостатності)
Мікробіологія секрету трахеобронхіального дерева	Діагностично незначуща концентрація мікроорганізмів в секреті	—	Діагностично значуща концентрація мікроорганізмів в секреті, а також наявність подібного мікроорганізму в мазку секрету пофарбованого за Грамом

*При диханні хворим 100 % O₂.

Основні принципи лікування НП у ВІТ

- 1. Проведення *ранньої і адекватної (при можливості, деескалаційної)* а/б терапії**
- 2. Корекція газового складу крові за рахунок розправлення ателектазованих ділянок:**
 - респіраторна підтримка з ПТКВ, (НІВЛ, ВЧВЛ за показами)
 - бронхоскопія
 - вентиляція в положенні на животі
 - масаж, фізіотерапія, регулярні повороти хворих.
- 3. Рання інтенсивна інфузійна терапія септичного шоку і пізні обмеження в/в інфузій**
- 4. Раннє збалансоване ентеральне харчування**
- 5. Інші методи ІТ з доказаною ефективністю**
- 6. Ефективний моніторинг**

Фокус на основних збудниках ранньої і пізньої НП – шлях до покращення емпіричної а/б терапії

Рання НП – 2-5 діб.

Мікроорганізми, які зустрічаються позагоспітально:

- ✓ **Str. Pneumonie,**
- ✓ **Haem. Influenzae,**
- ✓ **MSSA**

Пізня НП – з 6 діб.

Часто трапляються антибіотико-резистентні мікроорганізми, які присутні в цьому ВІТ:

- ✓ **Pseudomonas aer.,**
- ✓ **Acinetobacter Sp.,**
- ✓ **Enterobacter Sp.,**
- ✓ **MRSA**

Лікування пізніх НП потребує використання більш потужних а/б

Загальні принципи а/б терапії НП

Рекомендації з емпіричної терапії НП можуть мати лише загальний характер.

В кожному відділенні, а/б терапія повинна базуватися на локальних даних про етіологічну структуру захворювання і частоті розповсюдження а/б-резистентності серед основних збудників.

У кожного пацієнта необхідно визначити фактори ризику а/б-резистентних збудників:

- рання чи пізня НП
- ризик поєднання а/б-резистентних Гр «-» и Гр «+» збудників (передусім MRSA)

Глобальна ціль:

- скорочення нераціонального і надмірного використання а/б

Емпірична антибактеріальна монотерапія хворих на «ранню» ГП без наявності факторів ризику інфікування полірезистентними збудниками

Ймовірний збудник	Препарат вибору
<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i> • <i>H. influenzae</i> • <i>S. aureus</i>¹ • Ентеробактерії: <ul style="list-style-type: none"> — <i>E. coli</i> — <i>K. pneumoniae</i> — <i>Enterobacter</i> spp. — <i>Proteus</i> spp. — <i>S. marcescens</i> 	<p>Цефалоспорин III покоління без антисиньогнійної активності (цефтриаксон, цефотаксим)</p> <p>АБО</p> <p>респіраторний фторхінолон (левофлоксацин, моксифлоксацин)</p> <p>АБО</p> <p>карбапенем без антисиньогнійної активності (ертапенем)</p> <p>АБО</p> <p>захищений амінопеніцилін (амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам)</p>

¹При високій частоті виділення MRSA у відділенні — вирішити питання про додаткове призначення ванкоміцину або лінезоліду

У закордонних рекомендаціях присутні менш потужні а/б.

У хворих, які не отримували а/б:

- амоксицил/клав., ампіц./сульбакт., цефуроксим;

У хворих, які попередньо отримували а/б:

- цефотаксим, цефтриаксон, фторхінолон (ципро), піперацеллін-тазобактам.

Рання НП + фактори ризику = більш потужні а/б = а/б як при пізній НП

Емпірична антибактеріальна терапія хворих на «ранню» ГП з наявністю факторів ризику інфікування полірезистентними збудниками або «пізню» ГП

Ймовірний збудник	Препарат вибору
Грамнегативні бактерії: <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> (продуценти ESBL) ¹ <i>Acinetobacter spp.</i> ² <i>L. pneumophila</i>	Карбапенем з антисиньогнійною активністю (меропенем, іміпенем, доріпенем) АБО цефалоспорин III – IV покоління з антисиньогнійною активністю (цефтазидим, цефепім) ³ АБО інгібіторозахищений β -лактам з антисиньогнійною активністю (цефоперазон/сульбактам, піперацилін/тазобактам)
Грамтозитивні коки Резистентний до метициліну <i>S. aureus</i> (MRSA)	ПЛЮС фторхінолон з антисиньогнійною активністю (ципрофлоксацин, левофлоксацин) АБО амікацин ПЛЮС (за наявності факторів ризику MRSA) ванкоміцин АБО лінезолід

Фактори ризику а/б резистентності при ранній НП неоднозначні:

- септичний шок;
- критичний стан, ПОН;
- попередня а/б терапія;
- порушення асептики (?), брак одноразових витратних матеріалів (?);
- дефекти догляду за хворими (?).

Деякі приклади а/б терапії по результатам посівів

Таблиця 21. Антимікробні препарати для лікування хворого на ГП встановленої етіології

Збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
1	2	3
<i>E. coli</i> (ESBL –)	Цефалоспорин III – IV покоління або інгібіторзахищений пеніцилін, або фторхінолон	Карбапенем
<i>E. coli</i> (ESBL +)	Карбапенем	Фторхінолон або цефоперазон/сульбактам ± аміноглікозид
<i>P. aeruginosa</i>	Цефепім або цефтазидим або цефоперазон + амікацин або ципрофлоксацин, або левофлоксацин, або карбапенем	Ципрофлоксацин або левофлоксацин, або карбапенем ± амікацин або колістин
Метицилінчутливий <i>S. aureus</i> (MSSA)	Оксацилін, цефазолін, амоксицилін/клавуланова кислота	Фторхінолон або кліндаміцин
Метицилінрезистентний <i>S. aureus</i> (MRSA)	Ванкоміцин або лінезолід	Ко-тримоксазол + рифампіцин

Найбільш важлива причина а/б-резистентності β –лактамази

Стратегии а/б-терапії:

- а/б стійкі до β –лактамаз (карбапенем)
- використання інгібіторів β –лактамаз (передусім цефалоспоринів III-го покоління, захачених сульбактамом)

А/б терапія пізньої НП повинна перекривати ESKAPE Pathogens

ESKAPE Pathogens

E	Enterococcus faecium
S	Staphylococcus aureus
K	Kebsiella pneumonie
A	Acinetobacter baumannii
P	Pseudomonas aeruginosa
E	Enterobacteriaceae

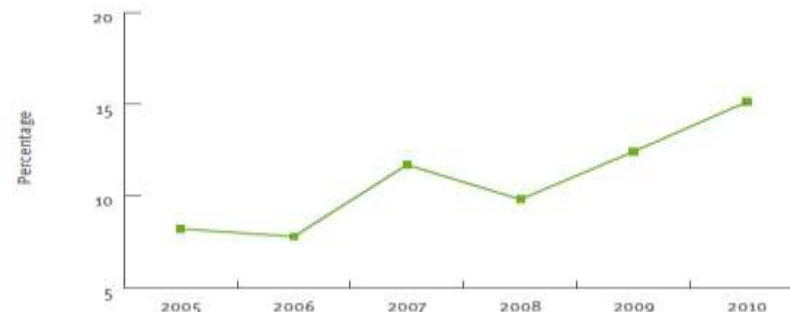
Enterobacteriaceae:

- K. Pneumoniae;
- Enterobacter spp.;
- Escherichia coli;
- Proteus spp.

Резистентність К. Рнеумоніае до карбапенемів на сьогодні 10-15%
Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010

≈ в 40 % випадків ВАП
має полімікробну
етіологію

Figure 2.2: *Klebsiella pneumoniae*: Percentage of carbapenem-resistant invasive isolates reported to EARSS/EARS-Net by year, 2005–2010 (18 countries; 140 laboratories)



НП і ВАП, які спричинені *Ps. Aeruginosa* – найвища частота клінічних невдач

1 лінія лікування *Ps. Aeruginosa* (і пізньої ВАП) – карбапенеми

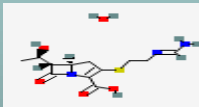
Резистентність *Ps. Aeruginosa* до карбапенемів в Європі іноді досягає 20-25% Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010

Чутливість м/о ВІТ до карбапенемів в Україні 88-89%

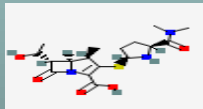
Харченко Л.А., Глумчер Ф.С., та ін. Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. 2009 № 2 с. 5- 21.

Імепенем і меропенем подібні за характеристиками і чутливістю до них, як правило, співпадає

Імепенем



активніше щодо Гр «+» м/о



Меропенем активніше щодо *Ps. Aeruginosa*

Доріпенем. Розчин стабільний протягом тривалого часу – передумови для проведення 4 ч. інфузії.

На сьогодні доведених переваг того чи іншого режиму а/б терапії *Ps. Aeruginosa* не існує

R. G. Masterton Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 62, 5–34

Гр “+ ” збудники НП: фокус на MRSA

S. aureus займає друге місце серед збудників НП після Гр “– ” мікрофлори. Kollef M, et al. Chest. 2005

MRSA на сьогодні найбільш часто ідентифікують як а/б резистентний патоген в стаціонарах в багатьох ділянках світу Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010

Фактори ризику колонізації верхніх дихальних шляхів **S.Aureus**:

- похилий вік;
- наркоманія;
- хронічний гемодіаліз;
- грип (в т.ч. H1N1).

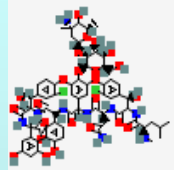
При виявленні MRSA зусилля повинні бути сфокусовані:

- на посиленні а/б терапії
- на посиленні методів асептики/антисепт. і сан-гіг. режиму

А/б терапія MRSA: глікопептиди

Ванкоміцин:

- у більшості випадків зберігає ефективність щодо MRSA (однак, існує тенденція до збільшення МІК);
- проникнення в бронхіальний секрет обмежене;
- профіль безпеки обмежує широке використання препарату;



Протипоказання:

- ✓ ниркова недостатність;
- ✓ ризик розвитку ниркової недостатності;
 - похилий вік

При ГНН необхідно коригувати дозу

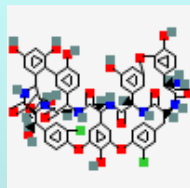
(?) Чи можна вважати значимим фактором ризику ниркової недостатності застосування:

- 2-го покоління ГЕК? 3-го покоління?
- НПЗП?
- шок, в т.ч. септичний?

Ванкоміцин вийшов з ряду “золотий стандарт” лікування MRSA
Ванкоміцин залишається препаратом “першої лінії” в лікуванні MRSA у пацієнтів без факторів ризику ниркової недостатності

А/б терапія MRSA: глікопептиди

Тейкопланін:

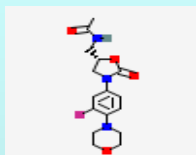


- до середини 2000-х вважався основною альтернативою ванкоміцину
- ні за профілем безпеки, ні за профілем ефективності не доказав переваг перед ванкоміцином
- за ерадикацією збудника поступається лінезоліду.

Kalil AC, et al. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2010 Sep;38(9):1802-8.

А/б терапія MRSA: оксазолідони

Лінезолід:



- активний щодо полірезистентних Гр «+» м/о, включаючи MRSA і ванкоміцинрезистентні *Enterococcus* spp. (VRE)
- біодоступність пероральної форми біля 100 % – (ефективність ступеневої терапії)

Лінезолід продемонстрував помірні переваги як за профілем ефективності, так і за профілем безпеки перед :

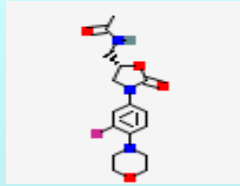
- ванкоміцином Rubinstein E, 2001; Wunderink RG, 2003; Wunderink R, 2008;
- тейкопланіном Cepeda JA, 2004

Частота виявлення лінезолід-резистентних штамів *S. Aureus* – 0,1%
Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010

Лінезолід – препарат вибору при НП, викликаній MRSA, у пацієнтів похилого віку та з патологією нирок

А/б терапія MRSA: оксазолідони

Лінезолід



Переваги за профілем ефективності:

- ↑ частота ерадикації збудника

Kunkel M, 2010; Bassetti M, 2011

Переваги за профілем безпеки:

- тенденція до збільшення частоти побічних ефектів і ускладнень з боку нирок у порівнянні з ванкоміцином;
- відсутність необхідності корекції дози при ГНН.

В дослідженнях нових препаратів проти MRSA в якості препарата порівняння все частіше застосовують лінезолід а не ванкоміцин національних керівництв

Лінезолід поряд з ванкоміцином уже входить до багатьох національних керівництв як препарат 1-ї лінії при НП, викликаний MRSA

Перспективи а/б-терапії: постійна інфузія

За рахунок подовженої інфузії може бути покращена ефективність:

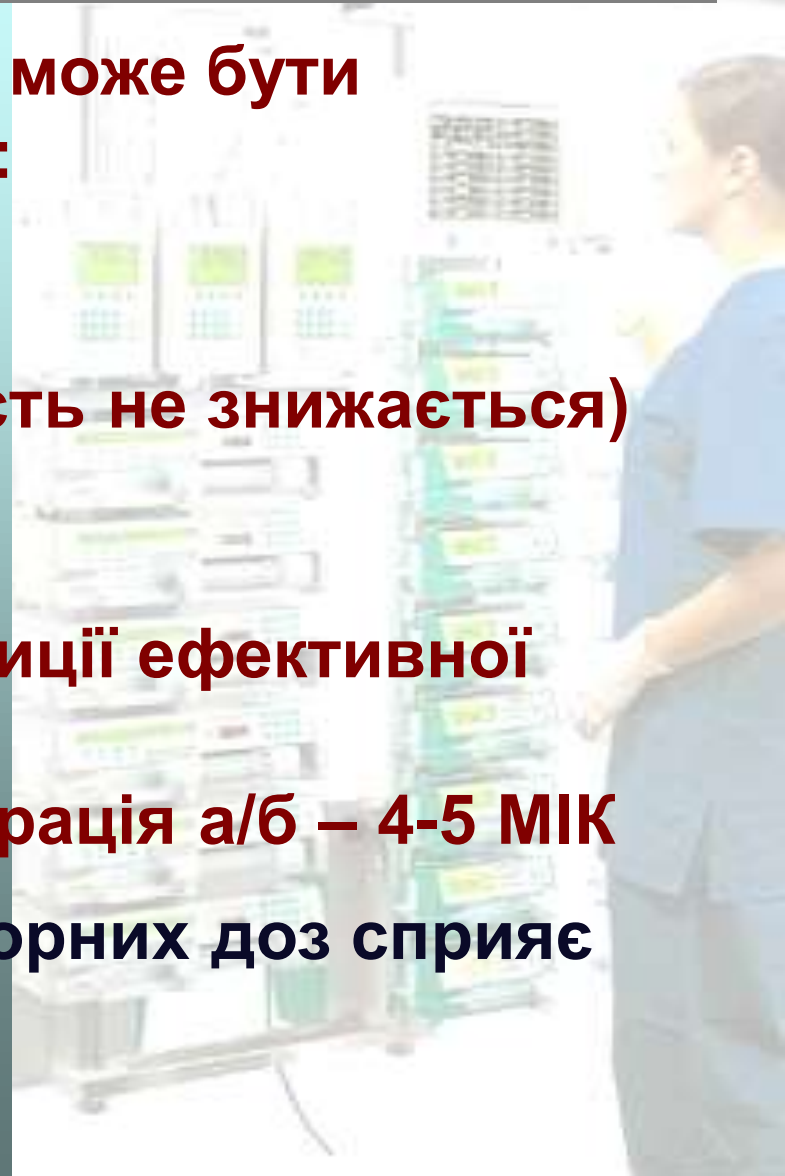
- цефалоспоринів
- карбапенемів
- ванкоміцину (нефротоксичність не знижується)

Spapen et al. Annals of Intensive Care 2011

Мета:

- підвищити тривалість експозиції ефективної концентрації
- найбільш ефективна концентрація а/б – 4-5 МК

Тривала експозиція суб-інгібіторних доз сприяє селекції а/б-резистентних м/о



Тривалість а/б-терапії: дослідження, яке змусило переглянути класичні принципи

401 пацієнт рандомізований на а/б терапію 8 чи 15 днів

- 28-денна летальність 18.8 проти 17.2% (p= NS)
- Аналогічні клінічні показники (оксигенація, гіпертермія, лейкоцитоз)
- Аналогічні терміни перебування у ВІТ

При 8-денноум лікуванні:

- менше а/б резистентних патогенів: 42 проти 62% (p= 0.04)

JAMA[®]

Online article and related content
current as of December 9, 2009.

Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Randomized Trial

Jean Chastre; Michel Wolff; Jean-Yves Fagon; et al.

JAMA. 2003;290(19):2588-2598 (doi:10.1001/jama.290.19.2588)

Тривалість а/б терапії

Показання до припинення а/б:

- неінфекційна етіологія (прокальцитонін, БАЛ з кількісним аналізом)
- клінічне покращення, оцінка за CPIS < 6 балів (> 48 год)

У пацієнтів, що “відповідають” на лікування рутинна тривалість емпіричної а/б терапії не повинна перевищувати 8 днів (Рекомендація класу С)

Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy

R. G. Masterton^{1*}, A. Galloway², G. French³, M. Street⁴, J. Armstrong⁵, E. Brown⁶, J. Cleverley⁷, P. Dilworth⁸, C. Fry⁹, A. D. Gascoigne¹⁰, Alan Knox¹¹, Dilip Nathwani¹², Robert Spencer¹³ and Mark Wilcox¹⁴

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) **62**, 5–34

Національні клінічні рекомендації:

У випадку ефективності емпіричної а/б терапії її тривалість може бути скорочена до 7 – 8 днів, за виключенням випадків ВАП, викликаних неферментуючими м/о (*P. aeruginosa* і *Acinetobacter* spp.) чи виявлення гнійних ускладнень (емпієма плеври, абсцедування) — у цих випадках варто передбачити більш тривалий курс а/б терапії.

Висновки з а/б терапії НП і ВАП

Рано

Потужно (*стріляти так стріляти!*)

Вибір засобу:

- Міжнародні/державні стандарти
- М/б паспорт відділення (поширеність, резистентність)
- Специфіка пацієнта

Доза та способи введення (болюс/інфузія)

**При отриманні даних м/б – деескалація,
Клін. покращення + м/б результати – припинення**

**проф. А.І. Тріщинський: “У разі відсутності ефекту –
переглянути діагноз (клінічний, мікробіологічний,
імунологічний)”**