



Республиканская школа-семинар  
по вопросам стандартизации  
лечебно-диагностической помощи больным  
с заболеваниями органов дыхания  
Приказ МЗ РТ № 392 от 29.03.2011

# Внебольничные пневмонии: новые стандарты ведения больных

профессор Хамитов Р.Ф.

Казанский государственный медицинский университет

Пульмонологический центр г.Казани

Казань - 2011

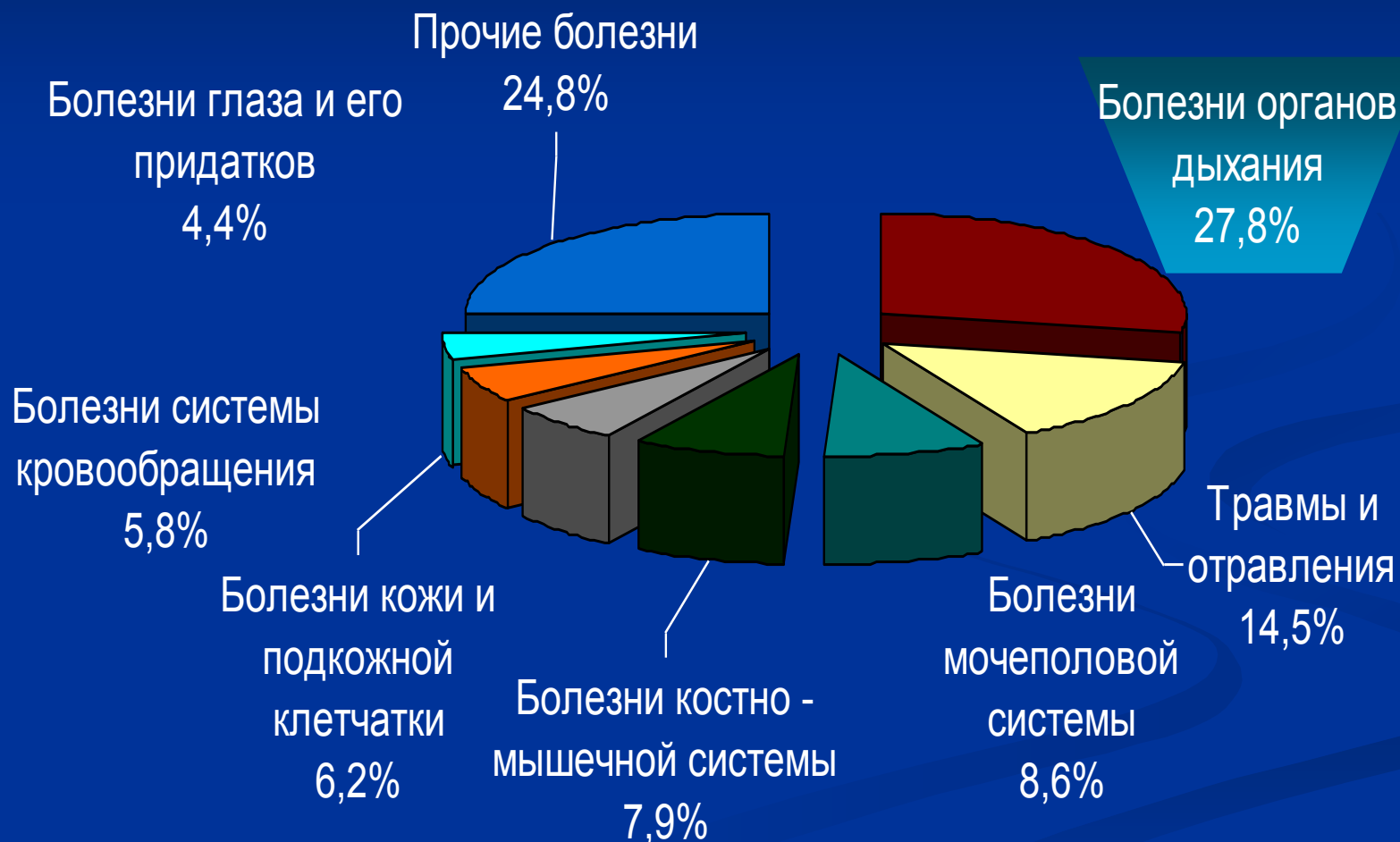
# Заболеваемость взрослого населения РФ

■ Зарегистрировано свыше **48 млн больных с впервые выявленным заболеванием органов дыхания (2009)**

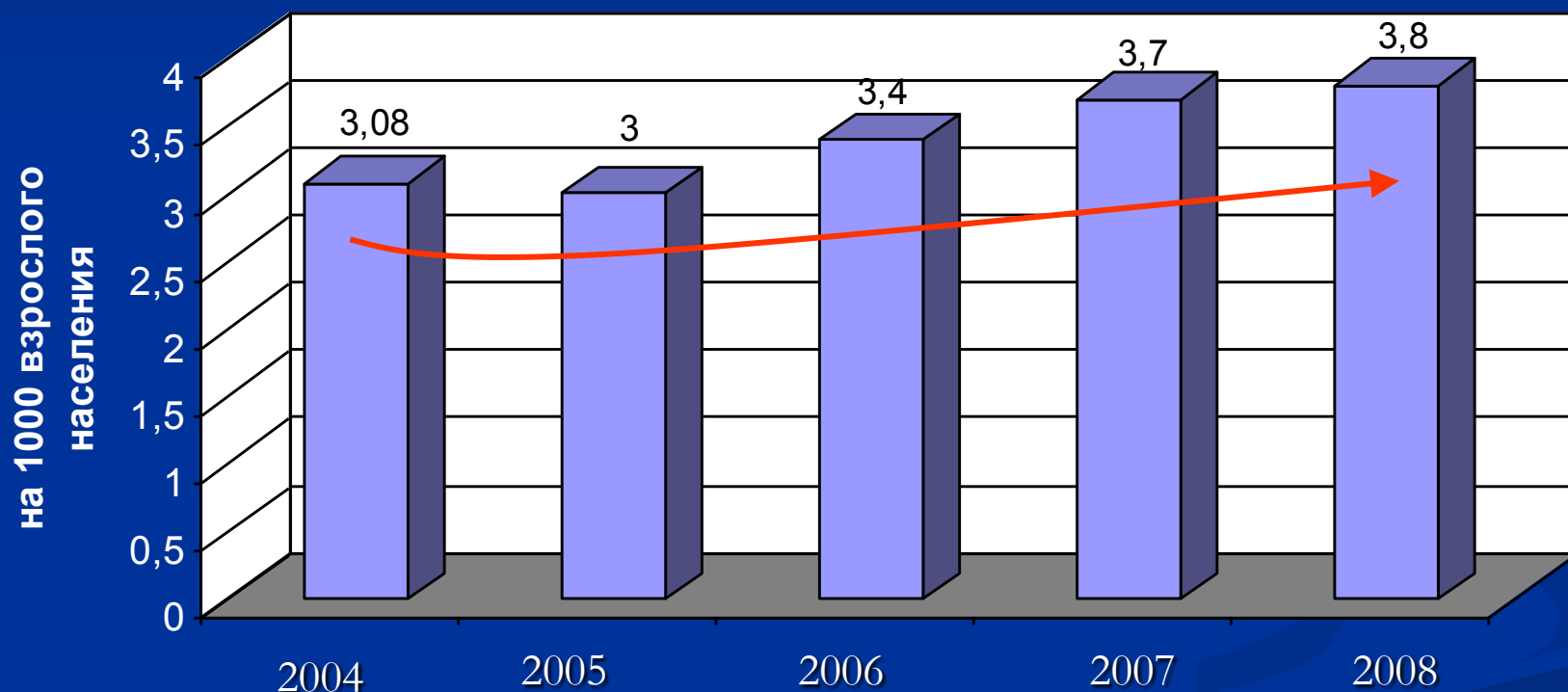
■ **395 тыс. больных с пневмониями (2006)**

**расчетные данные – 1,5 млн больных с пневмониями**

# Структура заболеваний, выявленных впервые в жизни, среди взрослого населения РТ (2008)

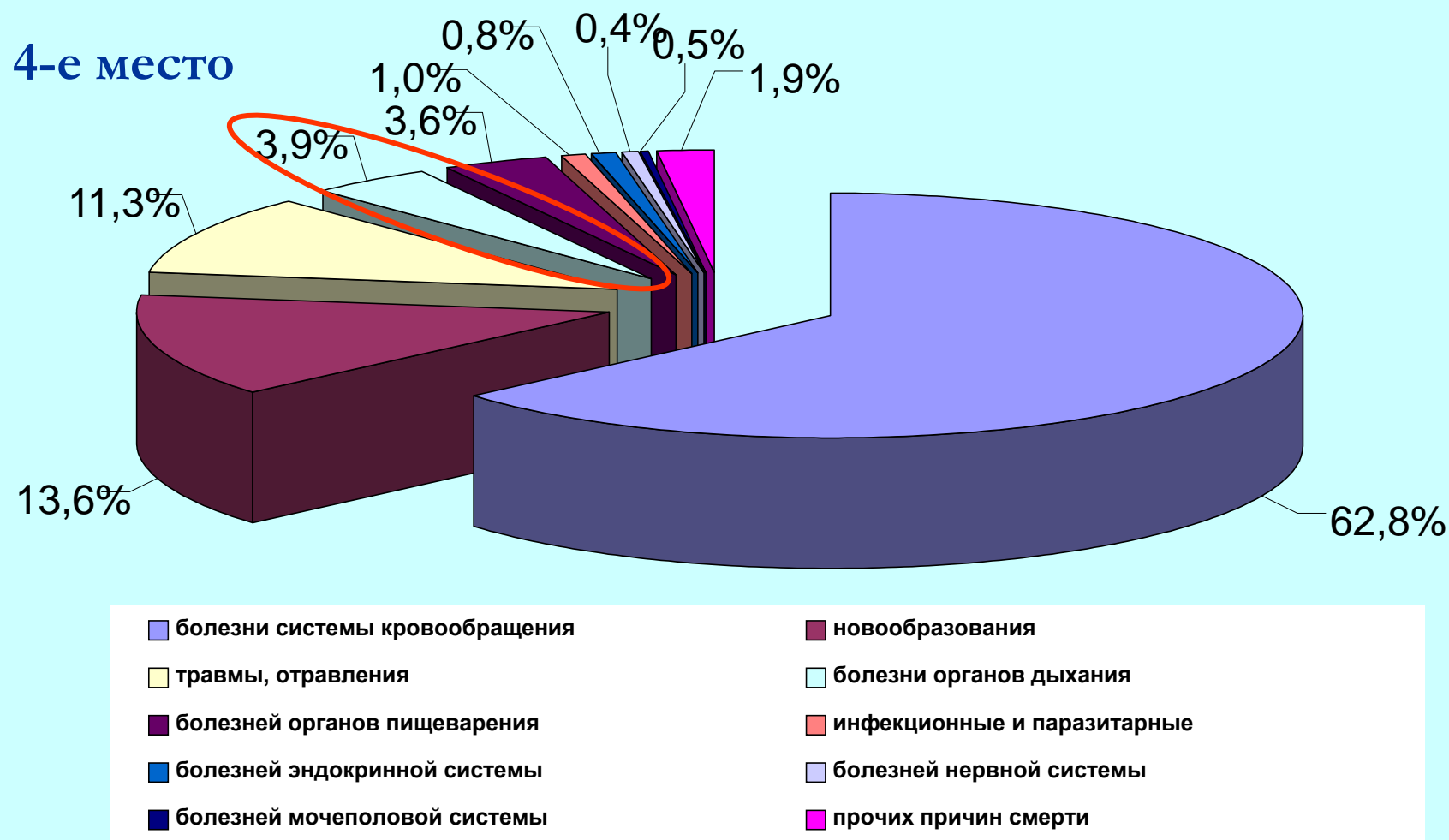


# Заболееваемость пневмонией в РТ



По данным отчета МЗ РТ «О состоянии здоровья населения и деятельности системы здравоохранения РТ в 2008 г. и о задачах на 2009 г.»

# Структура смертности населения РТ (2008)



# Внебольничная пневмония

- **Острое инфекционное** воспалительное заболевание преимущественно **бактериальной этиологии**, возникшее во **внебольничных условиях** (вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения свыше 14 суток), с **поражением респираторных отделов** легких (альвеол, бронхов мелкого калибра и бронхиол), частым **наличием характерных симптомов** (остро возникшая лихорадка, кашель с выделением мокроты, боль в грудной клетке, одышка) и ранее отсутствовавших **клинико-рентгенологических признаков ЛОКАЛЬНОГО поражения**, не связанных с другими известными причинами.
- Так как пневмония является острым инфекционным процессом, то определение «острая» при формулировании диагноза является излишним, тем более что термин «хроническая пневмония» является устаревшим и исключён из существующих классификаций.

# Факторы риска развития пневмоний

- Переохлаждение
- Острые респираторные вирусные инфекции и особенно грипп
- Хроническая сопутствующая соматическая патология
  - Алкоголизм, внутривенная наркомания
  - **ХОБЛ/курение**
  - Бронхоэктазии
  - Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)
  - Сахарный диабет
  - ХСН
  - Хроническая некомпенсированная патология печени и почек
  - Муковисцидоз
  - Иммунодефицитные состояния /заболевания
- **Хронический прием ГКС (в т.ч., ИГКС в больших дозах)**, химиотерапия рака
- Госпитализация (по любому поводу) в течение  $\geq 2$  суток в предшествующие 3 мес.
- Хронический диализ в течение  $\geq 30$  суток
- Массивная аспирация
- Трансплантация органов, в т.ч. костного мозга
- Обработка раневой поверхности в домашних условиях
- Пребывание в домах престарелых или других в закрытых организованных коллективах (школы, общежития, казармы)
- Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды



# ХОБЛ: ингаляционные ГКС

- Не изменяется долговременное падение  $ОФВ_1$ .
- Взаимосвязи «доза-эффект» и долговременная безопасность до конца не изучены: **ВОЗМОЖНОЕ увеличение вероятности пневмонии;**
- Длительная терапия ИГКС уменьшает частоту обострений, улучшает состояние здоровья.
- Добавление к бронхолитической терапии **планового лечения ИГКС** может применяться для пациентов со значимой клинической симптоматикой **при тяжелой и крайне-тяжелой стадиях** и при повторяющихся обострениях (чаще 1 раза за год) (**уровень доказательности А**).





# ХОБЛ: комбинация ИГКС+ДДБА

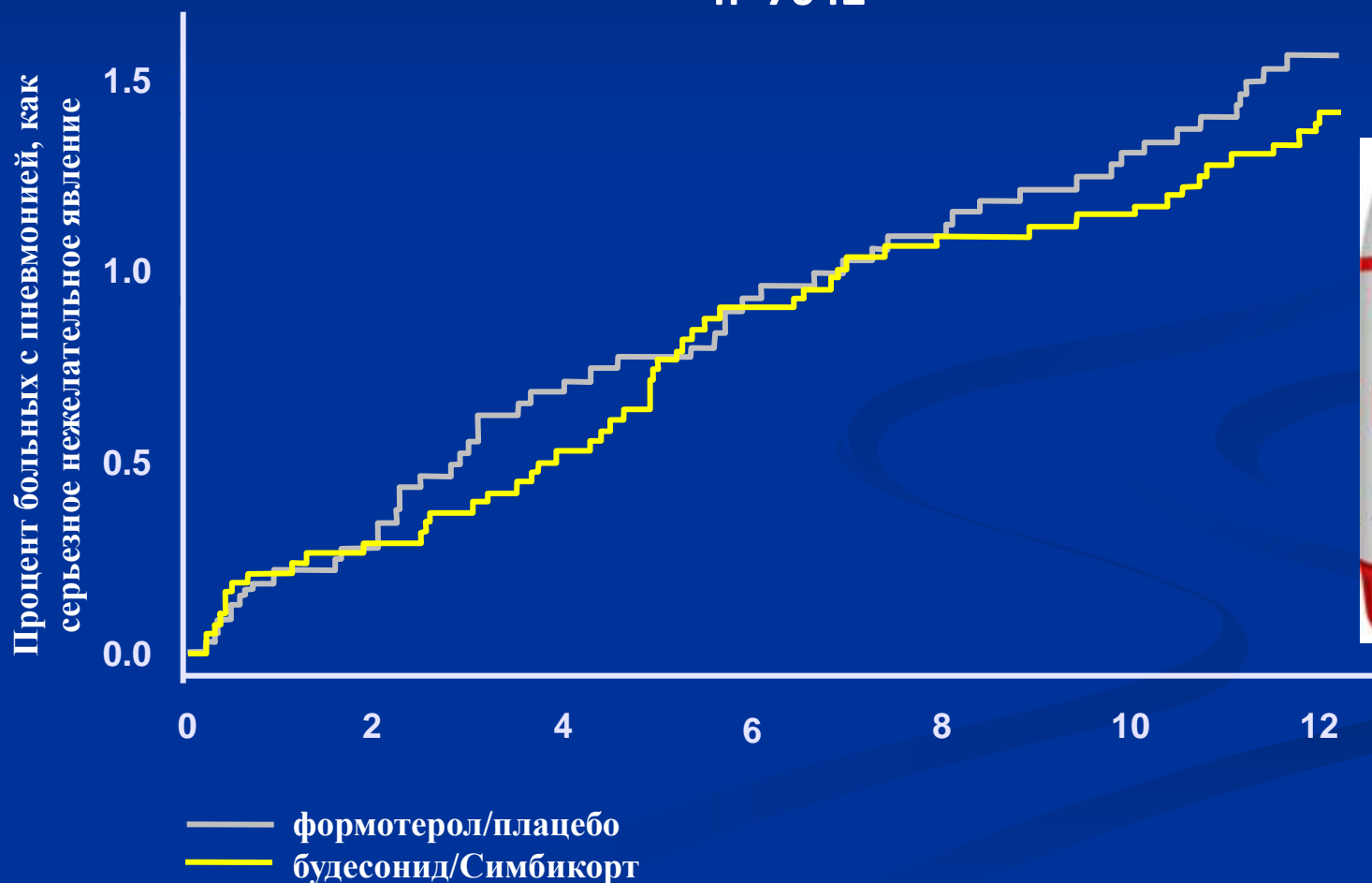
- Комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов и бета-2-агонистов длительного действия **более эффективна, чем каждый из компонентов в отдельности** (уровень доказательности A);

**НО**

- **Возможно увеличение частоты пневмонии.**
- Не удалось продемонстрировать статистически значимое влияние на смертность.

# Симбикорт® Турбухалер: частота пневмоний у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ не отличалась от плацебо

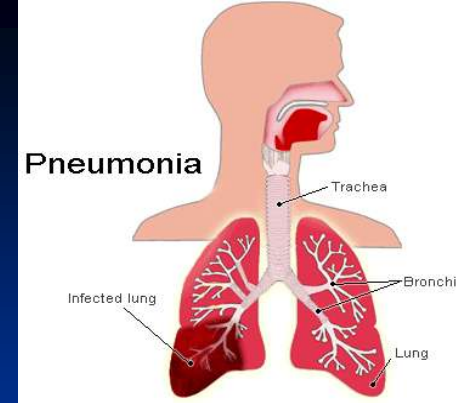
Мета-анализ 7-ми исследований  
n=7042



# Диагностика пневмонии (1)

## “ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ”

- острое начало
- лихорадка
- сухой (впоследствии малопродуктивный) кашель
- Ro выявляемая инфильтрация легочной ткани
- плевральные боли
- Одышка



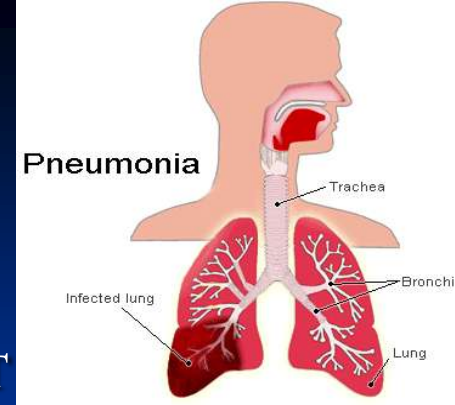
# Диагностика пневмонии (2)

пожилые, иммунокомпromетированные

- Лихорадка невыраженная или отсутствует
- Немотивированная слабость, потливость
- Нарушения сознания
- Боли в животе

«атипичные» возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*,  
*Chlamydophila pneumoniae*)

- более часто нетяжелое течение (особенно у молодых)
- возможность рецидивирующего течения
- упорный сухой кашель, дисфония
- миалгии, головные боли



# Обязательные лабораторно-инструментальные исследования

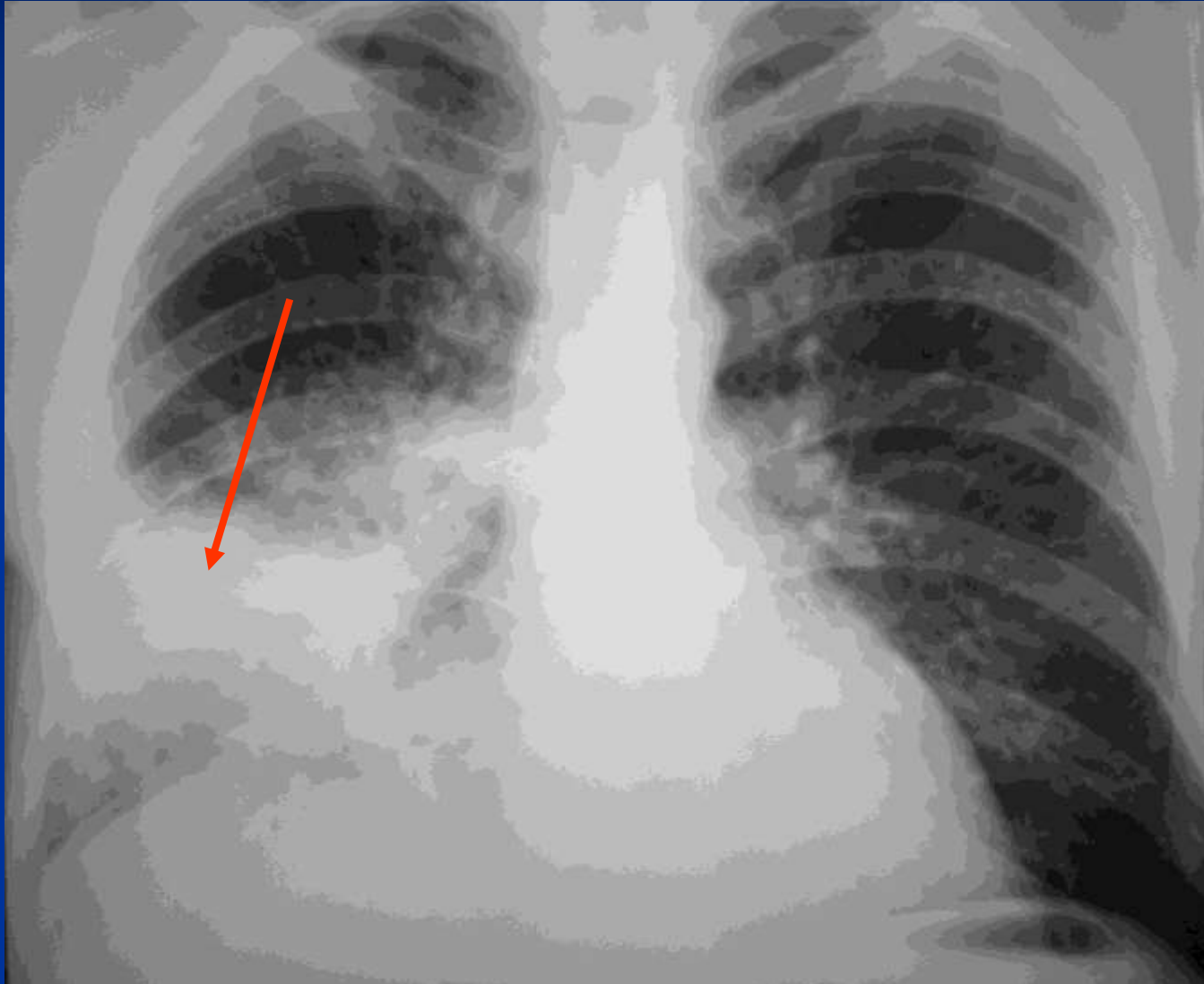
- **Общий анализ крови с лейкоформулой в динамике лечения**
  - **в поликлинике в 1-е и на 7-10 сутки, далее по показаниям**
  - **в стационаре в первые 2 часа госпитализации, (на 2-3 сутки при тяжелом течении) и после завершения АБТ**
- **Анализ мокроты на бактериоскопию и культуральное исследование (до начала АБТ) – в стационаре**
- **Рентгенография грудной клетки (в 2-х проекциях) в 1-е сутки и в динамике**

# Исследование мокроты

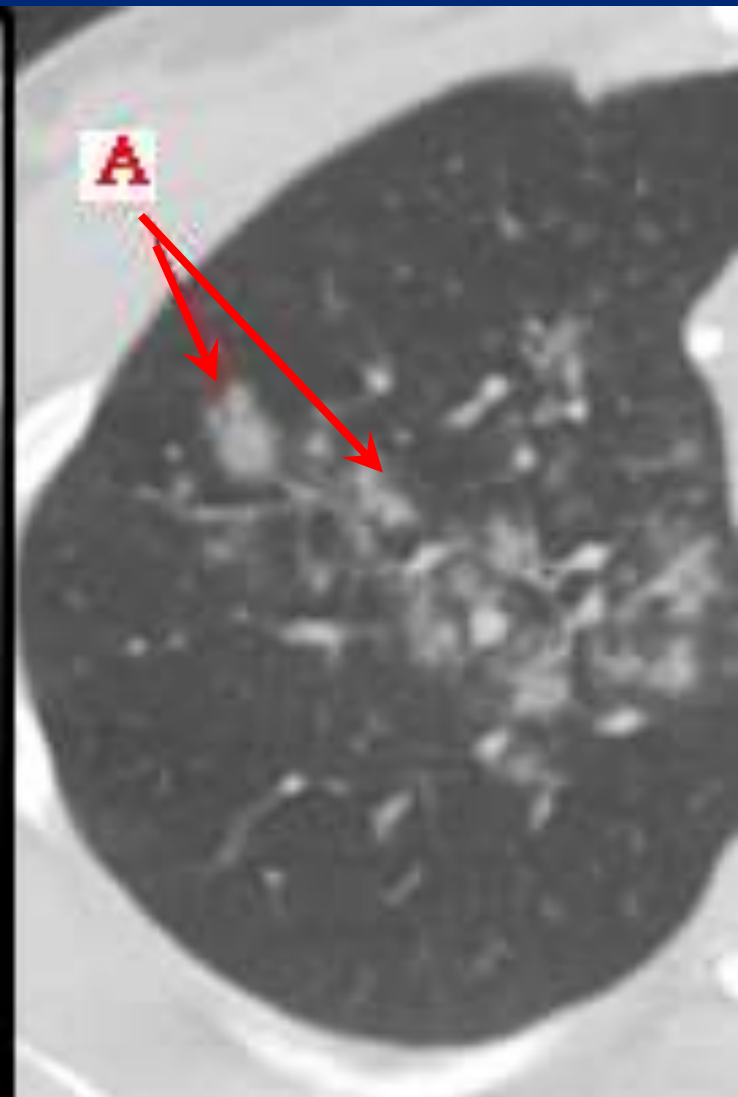
- микроскопия мазка мокроты, окрашенного по Граму:
  - более 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения при увеличении на 100;
  - грам(+) или грам(-) микроорганизмы с характерной морфологией (грамположительные диплококки – *S.pneumoniae*, слабо окрашенные грамотрицательные коккобациллы - *H.influenzae*) как ориентир для стартовой АБТ
- микроскопия мазка мокроты, окрашенного по Цилю-Нельсену на кислотоупорные бактерии
- посев мокроты и определение чувствительности выявленной флоры к антибиотикам (при тяжелой пневмонии):
  - перед началом АБТ;
  - обработка ротоглотки;
  - глубокое откашливание;
  - сбор в стерильные контейнеры и доставка в лабораторию в течение 2 ч



# Рентгенография грудной клетки в прямой проекции



**Внебольничная очаговая пневмония справа:  
нормальная рентгенограмма, на РКТ –  
множественные очаговые уплотнения**





# Показания к РКТ

- при явной клинической симптоматике пневмонии на рентгенограмме отсутствуют изменения в легких;
- диагностика осложнений пневмонии
- при рентгенологическом исследовании выявляются нетипичные для пневмонии изменения (обтурационный ателектаз, инфаркт легкого на почве тромбоэмболии легочной артерии, абсцесс легкого и др.);
- рецидивирующая пневмония, при которой инфильтративные изменения возникают в той же доле (сегменте), что и в предыдущем эпизоде заболевания, или затяжная пневмония, при которой длительность существования инфильтративных изменений в легочной ткани превышает 4 нед.

# Дополнительные лабораторно-инструментальные исследования (1)

- Биохимические анализы крови: мочевины, креатинин, ФПП, глюкоза, общий белок, калий, натрий, "острофазовые" тесты

(у пациентов, имеющих **хронические соматические заболевания**, влияющие на прогноз и ограничения лечения, при необходимости диф.диагностики с небактериальной этиологией).

# Дополнительные лабораторно-инструментальные исследования (2)

- ЭКГ (выявление сопутствующей кардиоваскулярной патологии, влияющей на прогноз, возможные ограничения лечения – интервал QT на фоне АБТ)
- Пульсоксиметрия ( $\text{SaO}_2 < 90\%$  - критерий тяжелого течения и показание к кислородотерапии)
- Исследование плевральной жидкости

# Сходную клинико-рентгенологическую картину могут иметь:

- туберкулез легких;
- инфильтративный рост новообразования;
- кардиогенный отек легочной ткани как следствие ХСН;
- тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии;
- ателектазы;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- легочные геморрагии, коагулопатии, митральный стеноз и т.д.;
- ушиб легкого;
- лучевые пневмониты;
- лекарственные пневмониты (например, химически индуцированная легочная эозинофилия, простая легочная эозинофилия, "амиодароновое" легкое, лекарственный фиброзирующий альвеолит и т.д.);
- васкулиты (синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит и т.д.).

# Примеры формулировки диагноза

- Внебольничная пневмония в нижней доле правого легкого ( $S_8$ ), легкое течение. (отсутствие в диагнозе указания на ДН подразумевает нулевую ст.)
- Внебольничная пневмония в верхней доле левого легкого ( $S_2$ ), тяжелое течение, осложненная абсцессом, кровохарканьем. ДН 2 ст.
- При формулировании диагноза не рекомендуется выделение в виде особой «атипичной» формы пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydophila pneumoniae*.



# Показатели тяжести течения пневмонии

Критерии	легкое	с/тяжелое	тяжелое
ЧДД	< 24	24-30	> 30
ЧСС, в мин	< 90	90-125	> 125
Температура	$\leq 38^{\circ}\text{C}$	$38-39^{\circ}\text{C}$	$> 39^{\circ}\text{C}$
<b>Недооценка тяжести состояния пациента в 50%</b>			
Плевральный выпот	Не характерен	Не требует эксфузии	Требующий эксфузии
Легочная деструкция	Не характерна	Возможна	
Площадь поражения	Односторонняя в пределах сегмента	Односторонняя в пределах одной доли	> 1 доли легкого/двухсторонняя

# Двусторонняя деструктивная пневмония



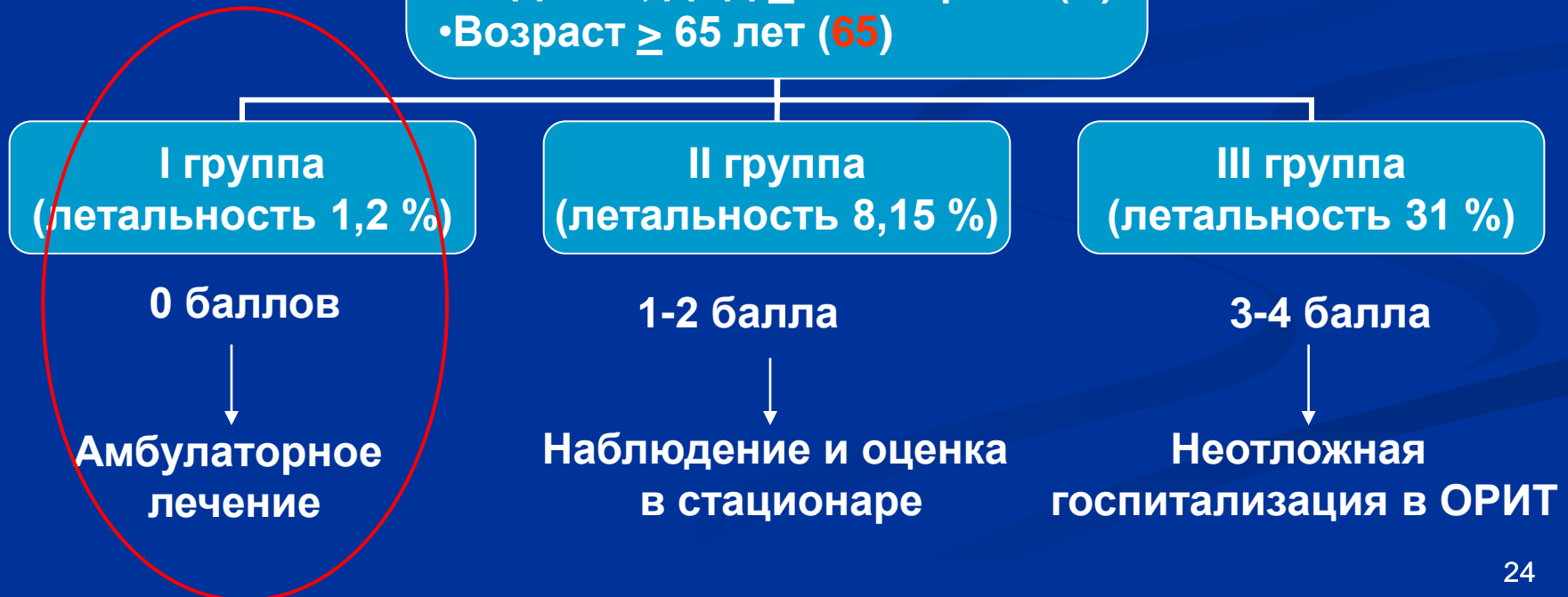
# CRB-65: выбор места лечения ВП

(модифицировано по Lim W.S. e.a. Thorax 2003)

## С R B-65 – шкала BTS

Симптомы и признаки:

- Нарушение сознания (**C**)
- ЧД  $\geq 30$  /мин (**R**)
- САД  $< 90$ , ДАД  $\leq 60$  мм рт ст (**B**)
- Возраст  $\geq 65$  лет (**65**)

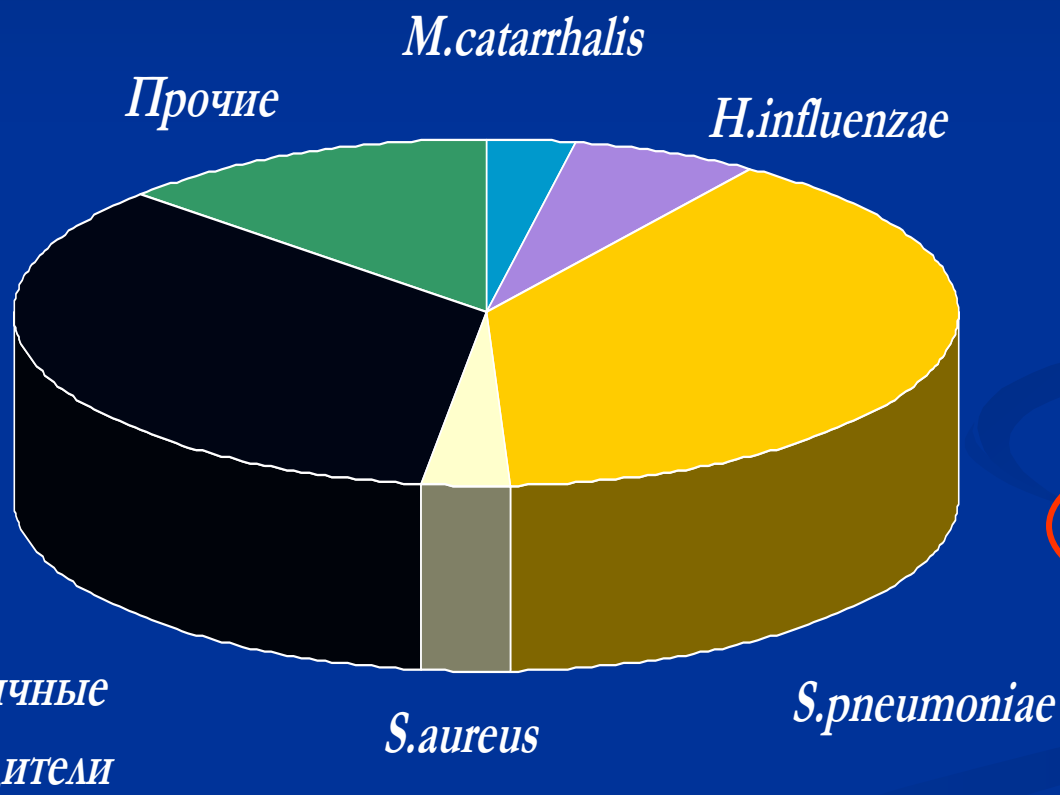




# Принципы выбора адекватной АБТ при ВП

- Антимикробная активность в отношении большинства вероятных возбудителей заболевания
- Структура антибиотикорезистентности
- Эпидемиологические характеристики (возраст, сопутствующие заболевания, путешествия и пр.)
- Профиль безопасности (НЯ, лекарственные взаимодействия)
- Параметры РК/РД (предпочтительность 1-2 кратного назначения в сутки)
- Стоимость

# Возбудители внебольничных пневмоний



*S. pneumoniae* 20-60%

*H. influenzae* 3 - 10%

*M. catarrhalis* 1 - 4%

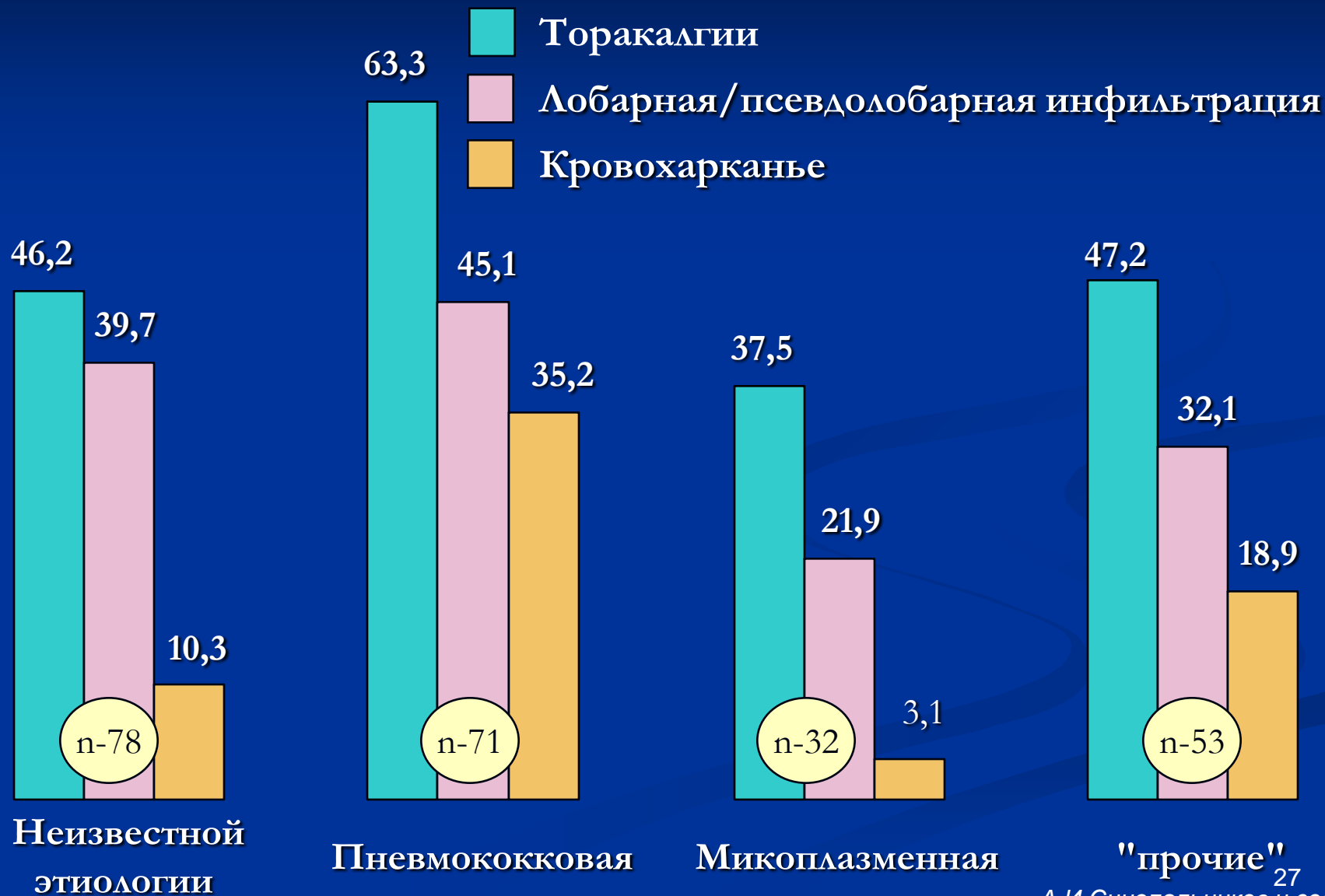
*S. aureus* 3%

*M. pneumoniae* 15-30%

*C. pneumoniae* 2 -40%

Прочие 10-15%

# Частота некоторых симптомов при ВП различной этиологии



# Классификация бактерий



# Окраска по Граму

Предложена в 1884 г. Христианом Грамом

- При последовательной обработке кристалл виолетом и йодом клетки бактерий приобретают синее окрашивание
  - При последующем обесцвечивании спиртом некоторые виды микроорганизмы теряют синее окрашивание
    - При докраске фуксином приобретают красное окрашивание
- **Эмпирически обнаруженные различия в окраске отражают принципиальные различия в структуре клеточной стенки бактерий**

# Иммунохроматографическое выявление антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* в моче





**Микробиологические и прочие  
лабораторно-инструментальные  
исследования**

**не должны служить причиной  
задержки антибактериальной терапии!**

# Начальная АБТ амбулаторной пневмонии

пациенты до 60 лет **без** клинических и/или  
микробиологических факторов риска,

**неполучавшие АБТ в течение последних 3-х мес**

**Препараты выбора:**

**Амоксициллин или «современные» макролиды**

**per os**



# Амоксициллин – препарат выбора у пациентов без факторов риска с нетяжелой инфекционной патологией НДП



- Активен в отношении ключевых возбудителей (пневмококк, гемофильная палочка)
- Низкий уровень вторичной резистентности пневмококка в РФ
- В адекватной дозе действует даже на штаммы пневмококка, резистентные к нему *in vitro*
- Относительно узкий спектр активности → низкий риск подавления собственной микрофлоры и селекции резистентных возбудителей
- Хороший профиль безопасности, удобство приема
- Доказанная эффективность в контролируемых клинических исследованиях
- Оптимальное соотношение показателя стоимость/эффективность

# Амоксициллин (новая лекарственная форма Флемоксин Солютаб®)

*Прием препарата стал удобнее для пациентов*

- **Размер** таблетки уменьшен на 30%  
благодаря сокращению наполнителя
- **Дополнительная дозировка**  
1000 мг для удобного приема 2 р/день



# Начальная АБТ амбулаторной пневмонии

Пожилые пациенты (> 60 лет) И/ИЛИ с клиническими микробиологическими факторами риска (сопутствующие заболевания, в т.ч. ХОБЛ, ХСН, СД, ЦП, алкоголизм и наркомания), АБТ в течение последних 3-х мес.

Препараты выбора:

Защищенные аминопенициллины ± макролиды

per os

# Отмена АБП из-за НЛР при респираторных инфекциях: результаты мета-анализа

Антибиотик	Частота отмены
Азитромицин	0,8%
Амоксициллин/клавуланат	2,3%*
Кларитромицин	1,0%
Эритромицин	1,9%
Цефаклор	1,3%

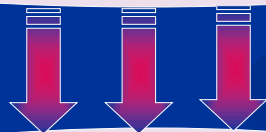
---

\* Достоверно чаще по сравнению с макролидами встречались НЛР, требовавшие преждевременного прекращения терапии

# Проблемы применения традиционных форм амоксициллина/клавуланата

## Основная проблема переносимости

нежелательное действие клавулановой кислоты на слизистую оболочку органов пищеварения



**диарейный синдром  
(наблюдается у 24% больных)**

# Лекарственные формы амоксицилина / клавуланата

Амоксицилин / клавуланат, мг (соотношение)	Режим дозирования, раз / сутки
250 / 125 (2:1)	3
500 / 125 (4:1)	3
875 / 125 (7:1)	2
СР 2000 / 125 (16:1)	2

**АУГМЕНТИН СР**  
Сопротивляясь Резистентности

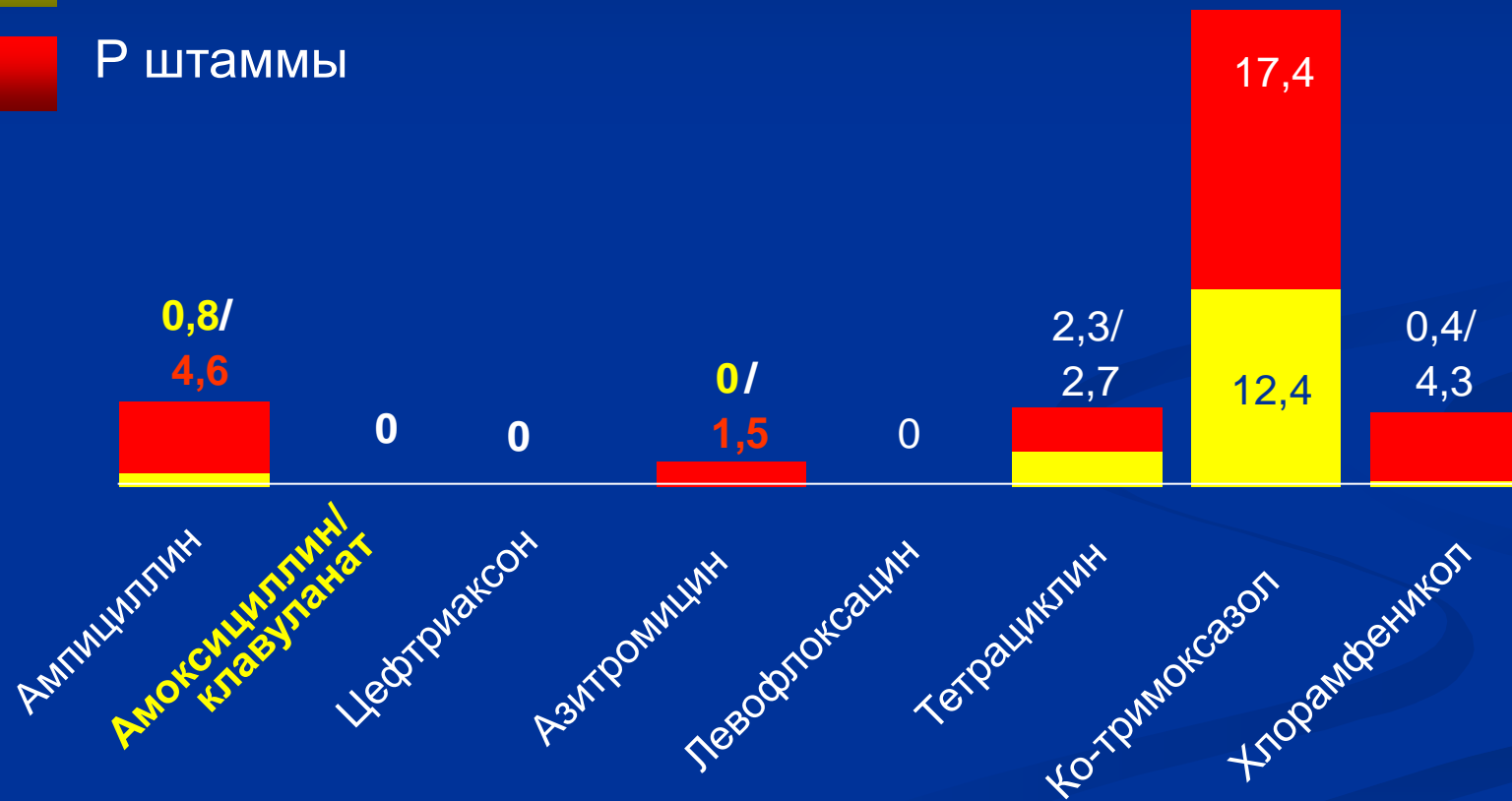
# Обоснование необходимости появления Аугментина СР

- Увеличение распространённости пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* (PRSP) в России, Европе, США и др. странах
- Большинство PRSP штаммов перекрёстно резистентны к макролидам, что ограничивает эмпирический выбор антибиотикотерапии
- Увеличение частоты продукции бета-лактамаз штаммами *H. influenzae* и *M. catarrhalis*

# Частота умеренно резистентных и резистентных *H. influenzae* (%)

Число штаммов - 258

У/Р штаммы  
Р штаммы



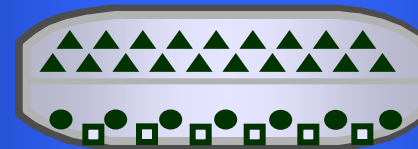


# Аугментин СР: разработан для повышения эффективности в отношении резистентных возбудителей

## Двухкомпонентная таблетка

### Слой замедленного высвобождения

- ▲ 437.5 мг амоксициллина в каждой таблетке

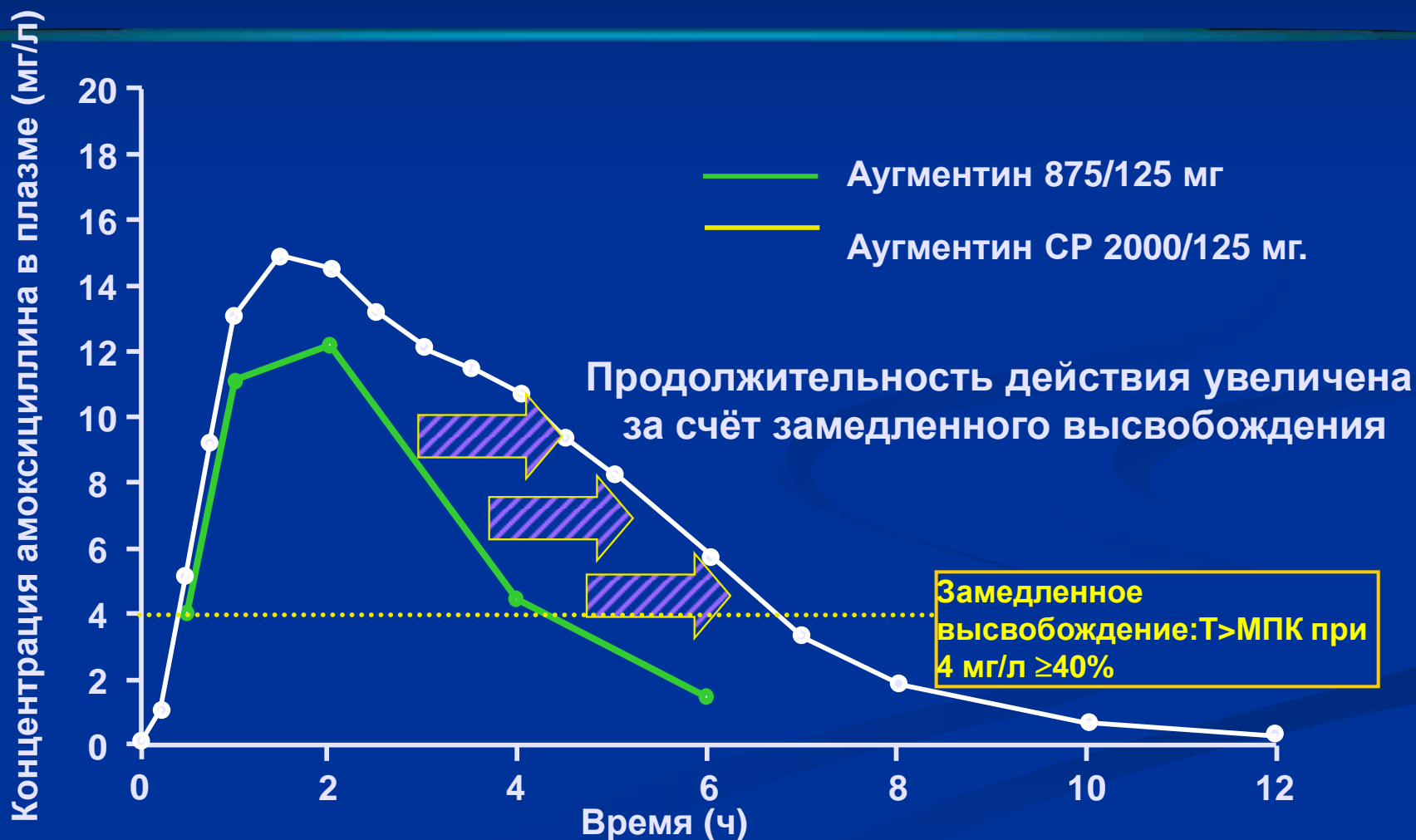


### Слой немедленного высвобождения

- 562.5 мг амоксициллина и
- 62.5 мг клавулановой кислоты в каждой таблетке

Суточная доза – 2 таблетки (2000/125 мг) x 2 раза в день

# Улучшенный фармакокинетический и фармакодинамический профиль



<sup>1</sup>Woodnutt G, Berry V. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 29–34.

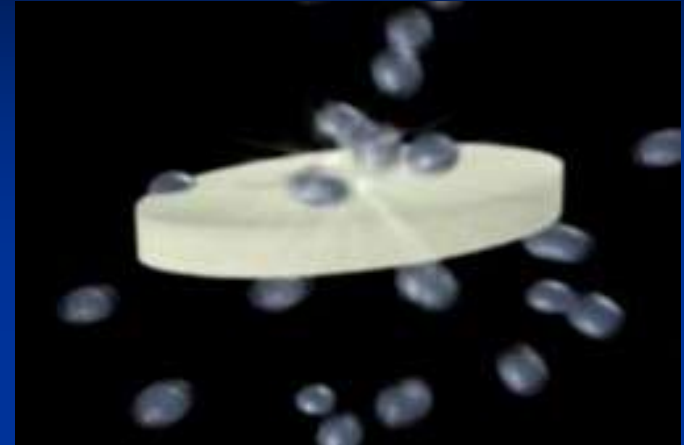
<sup>2</sup>Kaye CM, Allen A, Perry S, et al. *Clin Ther* 2001; 23: 578–584.

# АУГМЕНТИН СР®

## данные клинических исследований

- Высокая клиническая и бактериологическая эффективность в лечении инфекций дыхательных путей
- Хорошая переносимость, **профиль безопасности сопоставим с другими лекарственными формами Аугментина**
- Эффективность для эрадикации PRSP

# ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ АМОКСИЦИЛИНА/КЛАВУЛАНАТА: ТЕХНОЛОГИЯ СОЛЮТАБ



Молекулы действующего вещества объединены в микросферы

Из микросфер формируется таблетка




Под действием жидкости (воды, желудочного сока или ферментов) таблетка начинает распадаться на микросферы

Наполнитель микросферы становится проницаемым только при воздействии бикарбонатов в кишечнике. Т.о., действующее вещество высвобождается именно в зоне максимального всасывания

# Флемоклав Солютаб® - отличительные особенности диспергируемых таблеток Солютаб

Уникальная лекарственная форма обеспечивает:

- Разнообразиие способов приема препарата (целиком или в растворенном виде)
- Стабильно высокую биодоступность компонентов независимо от способа приема
- Более высокое и предсказуемое всасывание клавулановой кислоты в кишечнике

- 
- Разрешение клинических симптомов
  - ↑ Приверженности больных к лечению
  - ↓ Риск нежелательных лекарственных реакций со стороны ЖКТ (диарея и т.д.)

# Флемоклав Солютаб®

Опережая на шаг:  
сила новой лекарственной формы

- 875 мг 2 раза в день
- Хорошая защита амоксициллина

Новое решение для амоксициллин/клавуланата

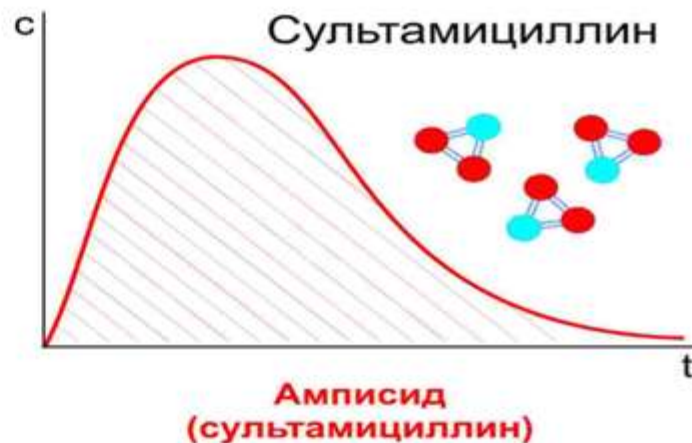
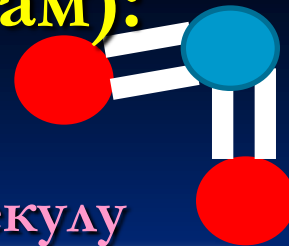




# Сультамициллин (ампициллин+сульбактам):

## АМПИСИД®

Препарат нового поколения: все компоненты  
комбинированного препарата объединены **В ОДНУ МОЛЕКУЛУ**



**АМПИСИД 750 мг 2 раза в сутки**

**синхронное всасывание  
из ЖКТ**

**максимальная  
эффективность**



# Сультамицилин (Амписид®): безопасность



- Отсутствие токсического влияния на молодые клетки, в т.ч. кроветворные
- Возможность назначения беременным (группа В по FDA)
- Отсутствие гепато- и нефротоксичности
- Не проникает через гематоэнцефалический барьер

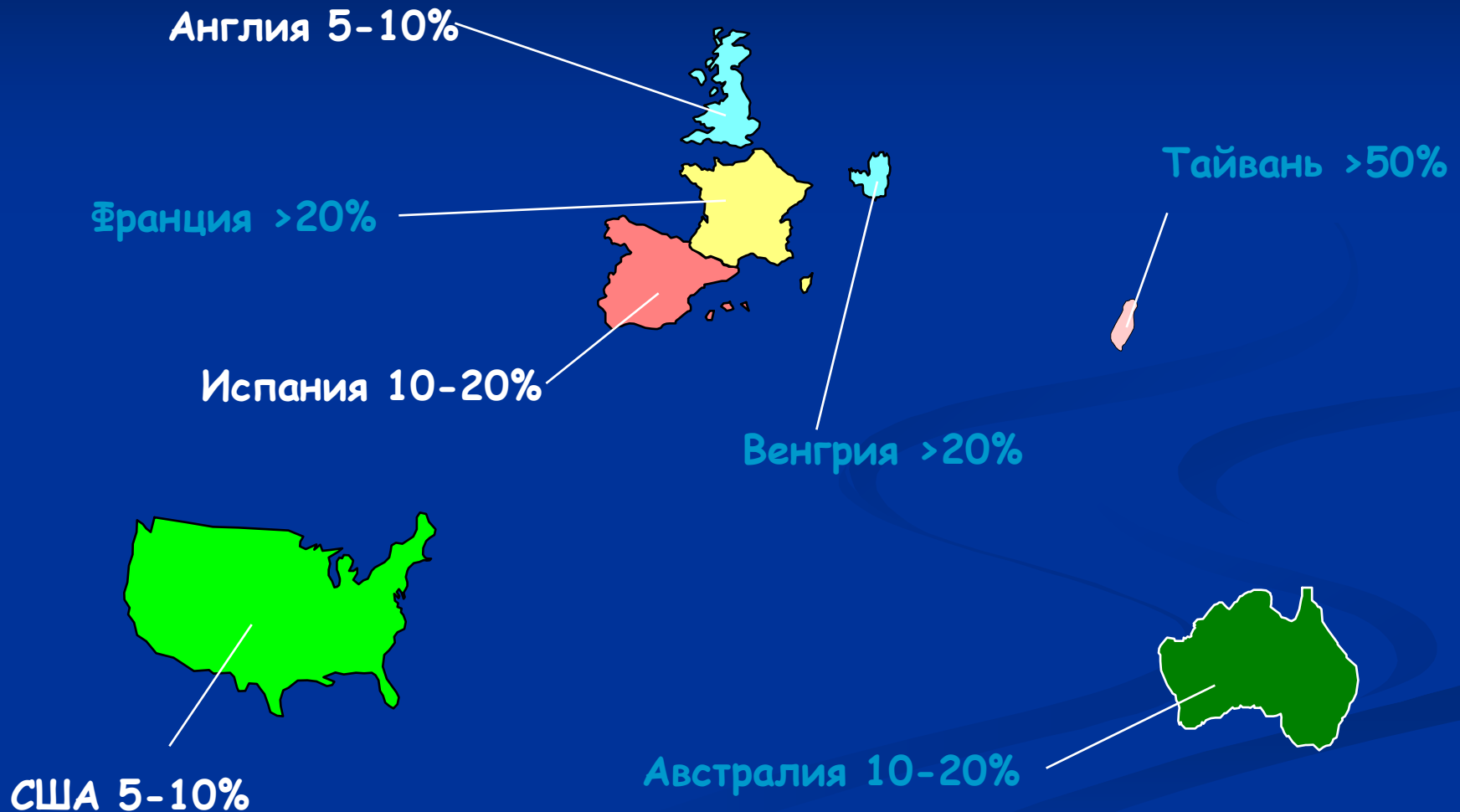
Возможность назначения **новорожденным и детям** (суспензия)



# Макролиды

- активны против основных возбудителей внебольничных пневмоний, в т.ч. против «атипичных»
- устойчивы к бета-лактамазам
- данные о недостаточной чувствительности бактерий (МПК) не всегда коррелируют с клинической эффективностью (*H.influenzae*):
- преодоление умеренной резистентности некоторых штаммов *S.pneumoniae* за счет высокого проникновения в ткани и респираторные секреты
- неантибактериальная активность
- удобный режим дозирования
- безопасность и хорошая переносимость

# Распространенность эритромицин-резистентных штаммов *S. pneumoniae*



# Классификация макролидов



# 16-членные макролиды – безопасность для матери и плода

40-летний успешный опыт применения Спирамицина у беременных уже нескольких поколений доказывает его высокую безопасность и эффективность.



1954

1968

1970

1989

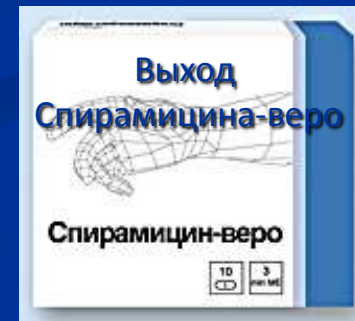
2008

Получение молекулы  
**Спирамицина**

Начало клинического применения  
**Джозамицина**

1ое опубликованное исследование на беременных. Показана безопасность применения **Спирамицина** на протяжении всей беременности.\*

1ое опубликованное исследование на беременных. Рекомендовано назначать **Джозамицин** короткими курсами (7 дней) в дозировке 500мг x 3 раза в сутки.\*\*

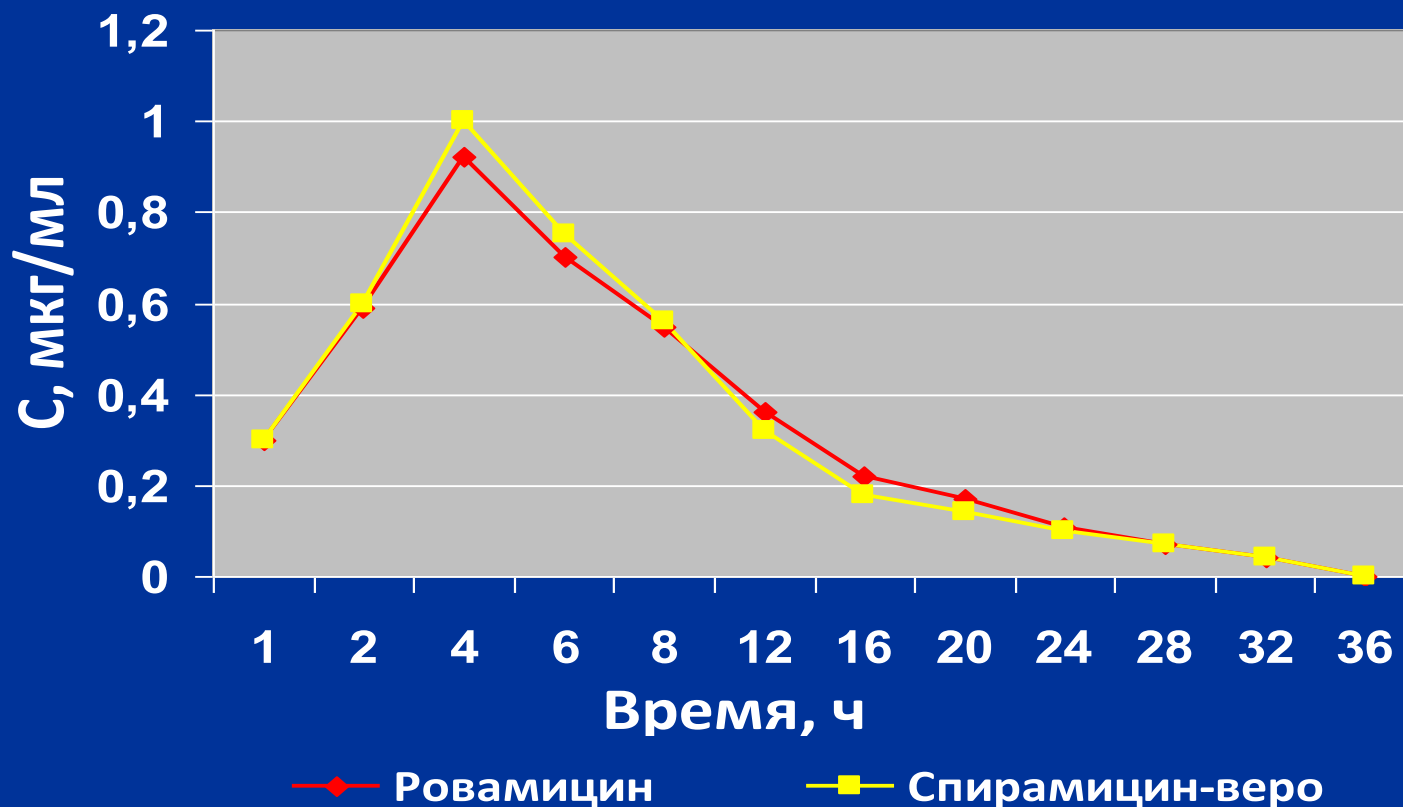


\* Garin JP, Pellerat J, Maillard, Woehrlé R, Hezez Presse Med. 1968 Dec. French. \*\* Solts-Szots J, Schneider S, Niebauer B, Knobler RM, Lindmaier A. Article in German. \*\*\*Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000 Mar;79(3):234-7.

# Спирамицин-Веро: исследования на биоэквивалентность



Спирамицин-Веро полностью биоэквивалентен оригинальному препарату



1. Центра фармакокинетических исследований и биоэквивалентности лекарственных средств ФГУН Института токсикологии ФМБА России. Руководитель центра – Колбасов С.Е.
2. НИИ Пульмонологии СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова. Илькович М.М., СПб, 2005

# Джозамицин 1000 мг (Вильпрафен Солютаб®) природный 16-членный макролид

Эффективный макролидный антибиотик для лечения инфекций респираторного тракта

- Не теряет активности против штаммов возбудителей, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам
- Применяется независимо от приема пищи по 1000 мг 2 раза в день
- Отсутствие стимулирующего влияния на моторику кишечника
- Разрешено применение во время беременности и лактации





# Начальная АБТ амбулаторной пневмонии

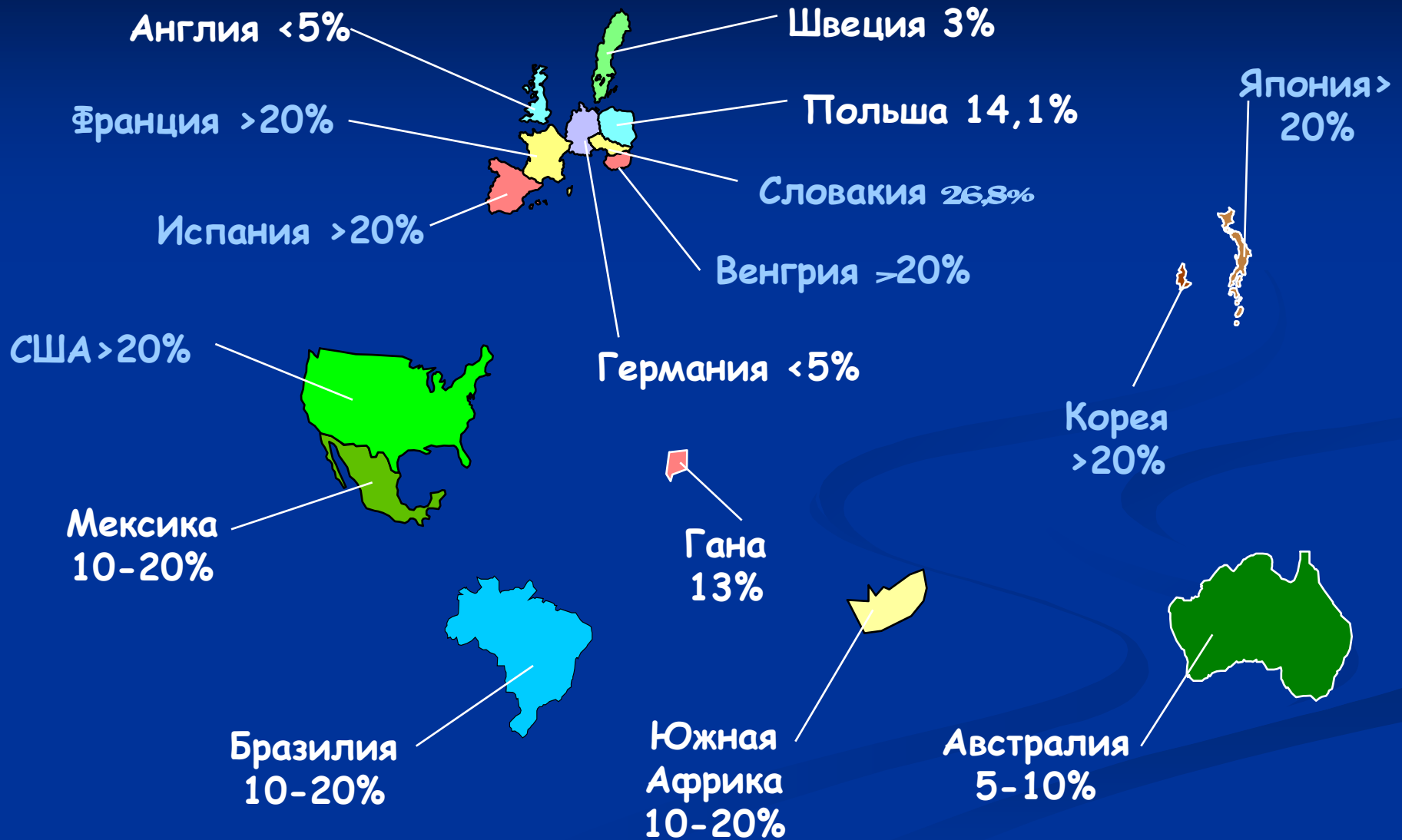
Пациенты с клиническими микробиологическими факторами риска (**сопутствующие заболевания**, в т.ч. ХОБЛ, ХСН, СД, ЦП, алкоголизм и наркомания),  
**АБТ в течение последних 3-х мес.**

Препараты выбора:  
амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам  
**± макролиды внутрь**

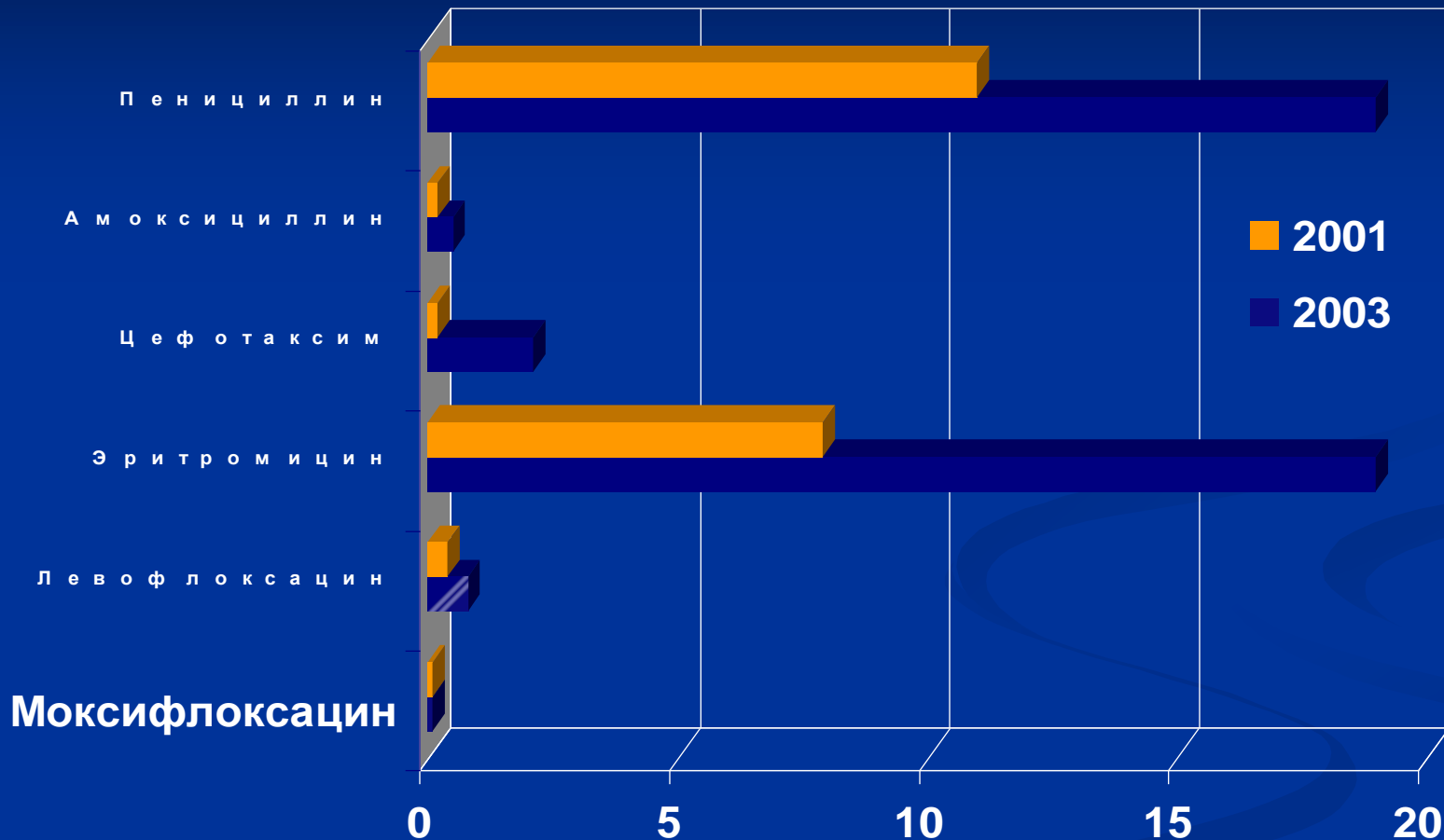
**ИЛИ**

**«Респираторные» фторхинолоны внутрь**

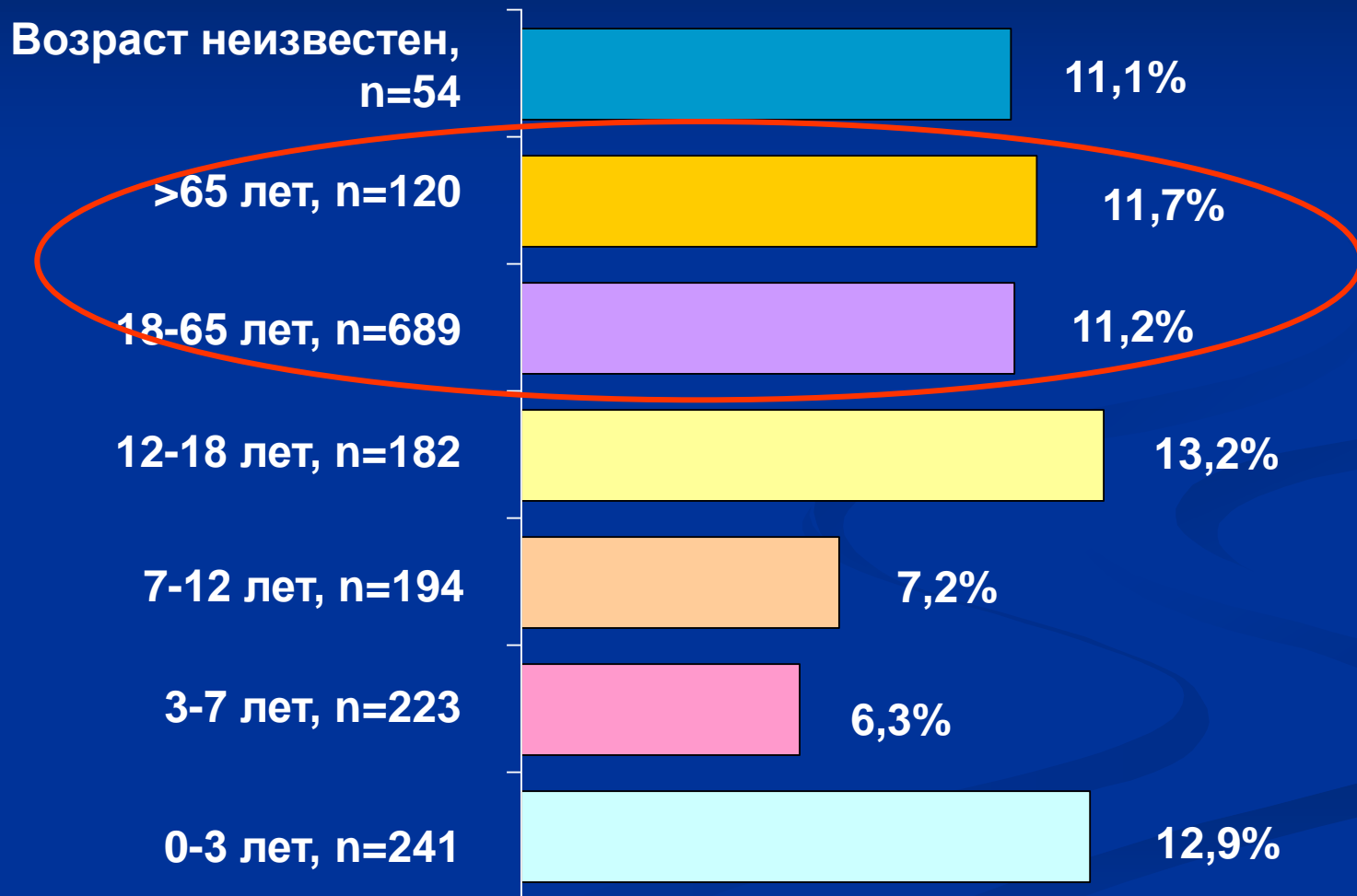
# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В МИРЕ ПЕНИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ *S. pneumoniae*



# Динамика устойчивости *S.pneumoniae* в г. Москве



# Распространенность полирезистентных пневмококков\*



# Распространенность резистентных штаммов *S.pneumoniae* в РФ (%)

Данные многоцентрового исследования ПеГАС - III, 2008

- Резистентные штаммы
- Умеренно резистентные штаммы



# Гемифлоксацин (Фактив®)

Респираторный фторхинолон, активный против *Streptococcus pneumoniae* в 100% случаев.

По 320 мг **1 раз в день**

Длительность терапии при обострении ХОБЛ 5 дней,  
при ВП – 7 дней

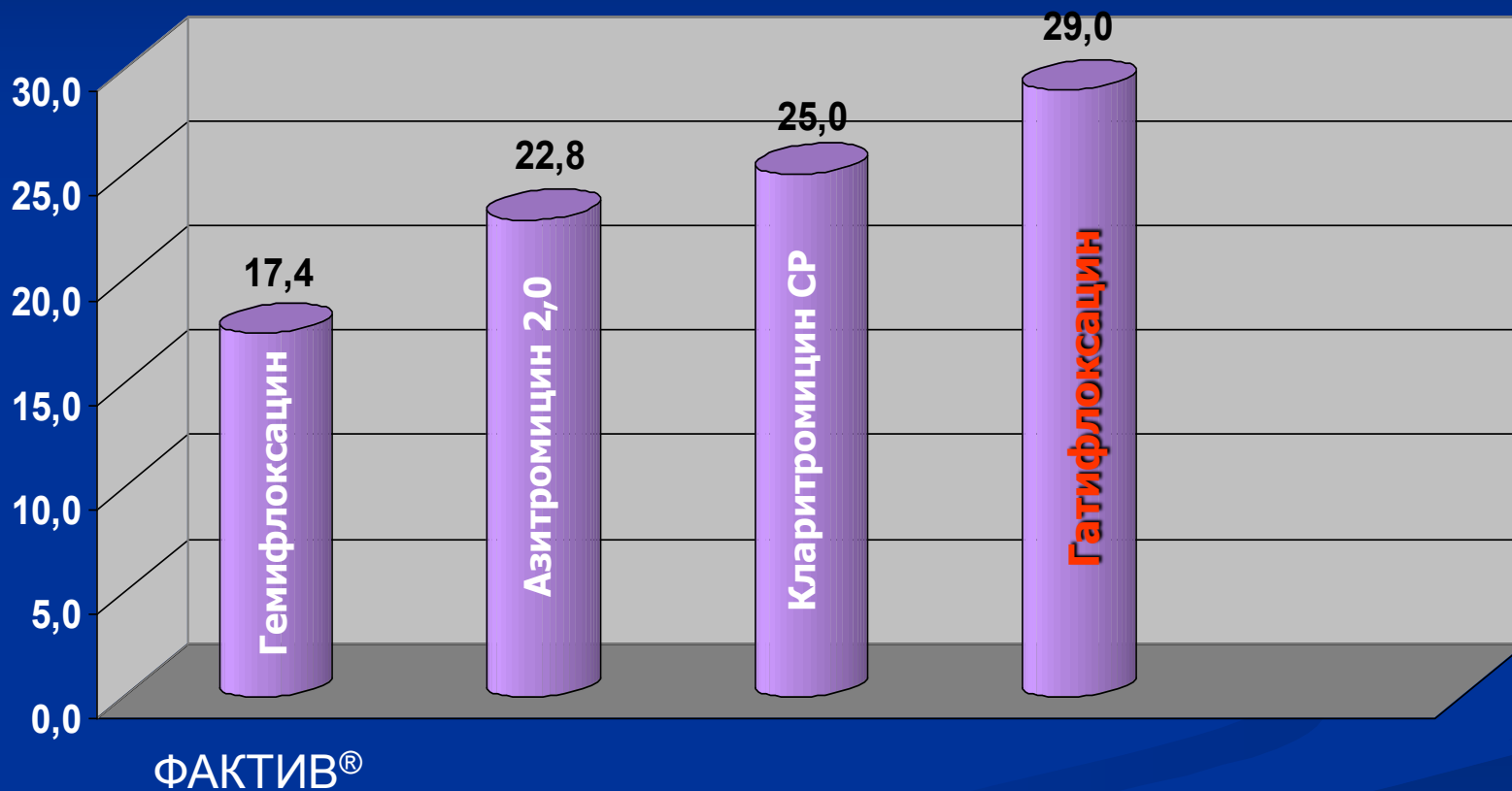
Принимается **независимо от приема пищи**

Пациентам пожилого возраста и с нарушениями функции печени не требуется коррекция дозы



# Частота нежелательных лекарственных реакций

## Низкая токсичность





# Соблюдение схемы терапии в зависимости от кратности приема пероральной формы препарата

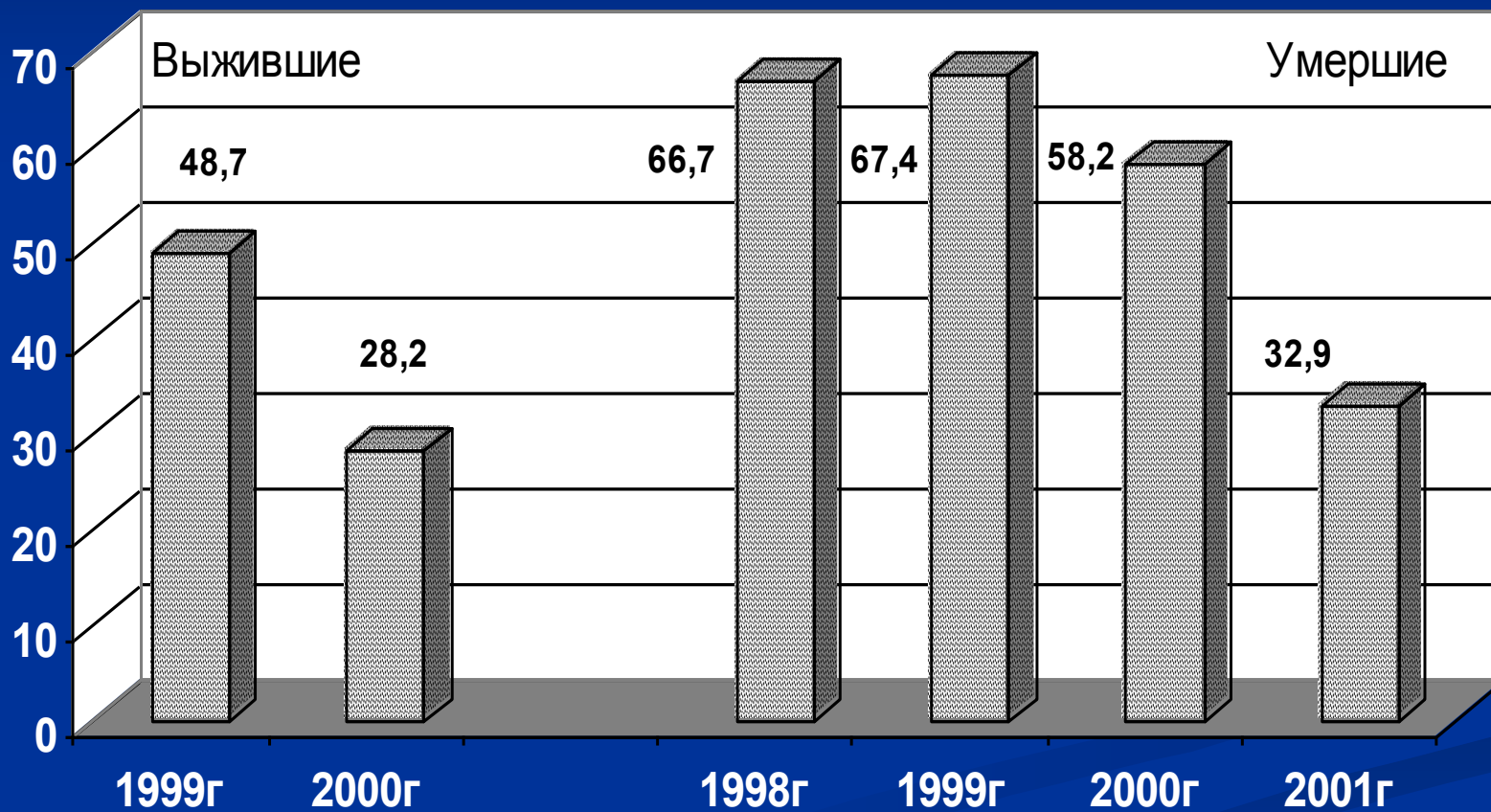
## Удобный режим дозирования (1 раз/с)



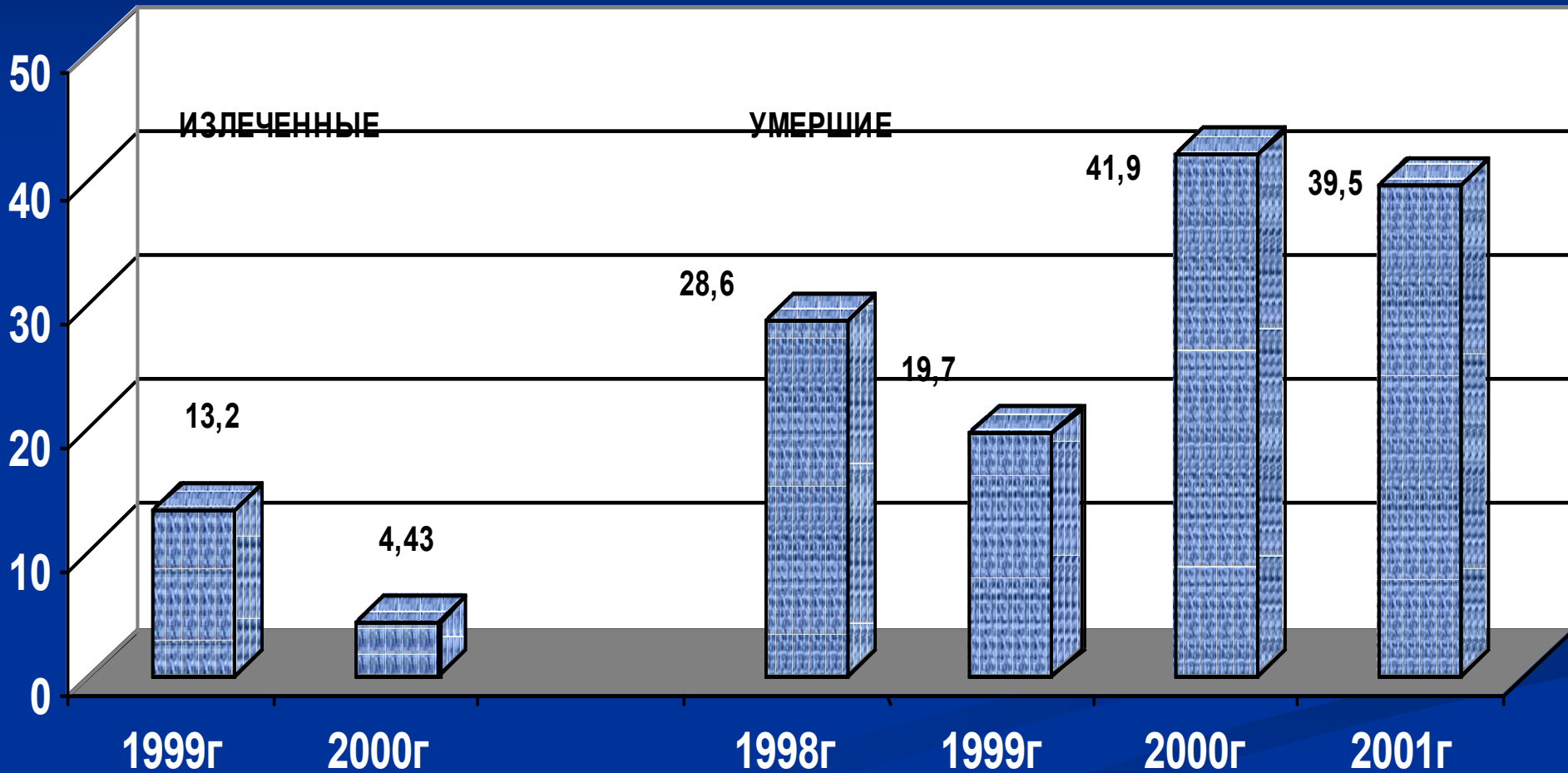
# Распространенные ошибки терапии ВП: выбор препарата (1)

Назначение	Комментарии
Гентамицин	Аминогликозиды <b>не активны</b> в отношении <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> и <i>Chlamydophila pneumoniae</i> . Гентамицин создает низкую концентрацию в бронхолегочной ткани.
Ампициллин внутрь	Низкая биодоступность препарата (40%) по сравнению с амоксициллином (75-93%)
Комбинированный препарат ампициллин/оксациллин	Нерациональная комбинированная форма антибиотика: доза ампициллина существенно ниже терапевтической. Парентеральное введение эффективной дозы оксациллина ( $\geq 8$ г/сут) возможно только при одновременном введении 16 г ампициллина, что значительно превышает его максимальную суточную дозу (12 г). Оксациллин уступает аминопенициллинам в активности против <i>S. pneumoniae</i> , практически не действует на <i>H. influenzae</i>
Цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалексин)	Неактивны в отношении <i>H. influenzae</i> , <b>уступают пенициллинам по антипневмококковой активности</b>
Фторхинолоны II поколения	<b>Низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i></b> определяет высокий риск клинического неуспеха при эмпирическом лечении внебольничной пневмонии

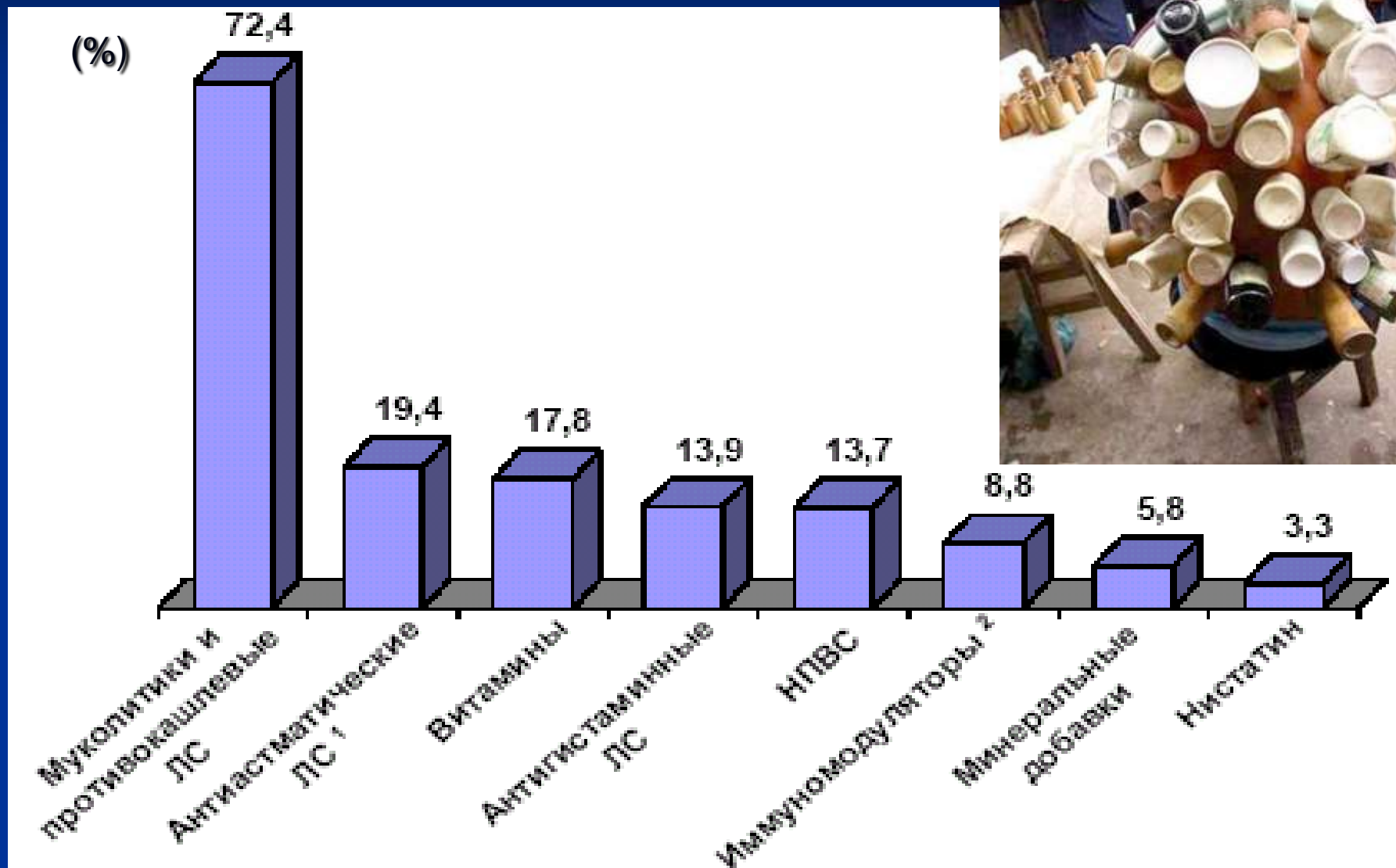
# Частота назначения гентамицина (%%) в различные годы среди выздоровевших и умерших от пневмонии (РТ)



Частота назначения цефалоспоринов 1-й генерации (‰) в различные годы среди выздоровевших от пневмонии и умерших от этого заболевания



# Частота применения неантибактериальных ЛС при амбулаторных ВП



# Распространенные ошибки терапии ВП: выбор препарата (2)

Назначение	Комментарии
Ко-тримоксазол	Высокая резистентность в России <i>Streptococcus pneumoniae</i> и <i>Haemophilus influenzae</i>
Монотерапия доксициклином	Низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> в РФ
Антибиотики + нистатин	Нет доказательств эффективности нистатина у пациентов без признаков иммунодефицита. При местном применении с целью профилактики кандидоза нистатин не всасывается и не предотвращает развитие кандидоза слизистой ротовой полости.
НПВП и антигистаминные препараты	Назначение НПВП при пневмонии может быть разовым или коротким курсом при значимом болевом синдроме или плохо переносимой высокой гипертермии. Антигистаминные препараты показаны только при развитии аллергической реакции
Эуфиллин и другие бронхолитики	Бронхолитики (в/в введение эуфиллина, небулизация бронхолитиков и т.п.) показаны только при значимой бронхообструкции

# Распространенные ошибки терапии ВП:

## длительность терапии

Назначение	Комментарии
Частая смена антибиотиков в процессе лечения, «мотивируемая» опасностью развития резистентности	<p>Показания для замены антибиотика:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ клиническая неэффективность, о которой чаще всего можно судить через 48-72 ч терапии;</li><li>▪ развитие серьезных нежелательных лекарственных реакций, требующих отмены антибиотика;</li><li>▪ высокая потенциальная токсичность антибиотика, ограничивающая длительность его применения</li></ul>
Продолжение АБТ до полной нормализации всех клинико-лабораторных показателей	<p>Сохранение отдельных лабораторных и/или рентгенологических изменений при наличии четкой тенденции к позитивной динамике не является <i>абсолютным критерием</i> необходимости продолжения антибиотикотерапии (категория доказательств D).*</p>



# Критерии стартовой эффективности АБТ (2-3-й день)\*

- Температура тела  $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ .
- Уменьшение интоксикации.
- Уменьшение проявлений дыхательной недостаточности (ЧД менее 20 в минуту).

\* Должно быть соответствие хотя бы одному критерию

# Критерии отмены (эффективности/достаточности) АБТ при нетяжелой ВП

- Температура  $< 37,5^{\circ}\text{C}$  на протяжении 48-72 ч;
- Частота сердечных сокращений  $\leq 100/\text{мин}$ ;
- Частота дыхания  $\leq 24$  в мин;
- Систолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст;
- Сатурация  $\text{O}_2 \geq 90\%$  или  $\text{PaO}_2 \geq 60$  мм рт. ст при дыхании комнатным воздухом.
- Отсутствие гнойной мокроты;
- Положительная динамика других симптомов и отсутствие признаков клинической нестабильности;
- Количество лейкоцитов в крови  $< 10 \times 10^9 / \text{л}$ , с/я нейтрофилов  $< 80\%$ , юных форм  $< 6\%$ .
- Отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме

# Показания для госпитализации

## ■ Абсолютные показания

- наличие признаков среднетяжелого и тяжелого течения заболевания,
- неэффективность стартовой АБТ при условии ее соответствия принципам рациональной антимикробной терапии,
- невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в амбулаторно-поликлинических условиях.

## ■ Относительные показания

- возраст старше 60 лет,
- тяжелые сопутствующие заболевания (ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная и печеночная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания),
- желание пациента и/или членов его семьи.
- **беременность,**

# АБТ у госпитализированных пациентов с нетяжелыми ВП

Препараты выбора:

- природные или полусинтетические пенициллины  
(в т.ч. **ингибиторозащищенные**) в/в, в/м  
± макролид внутрь;
- цефалоспорины III в/в, в/м ± макролид внутрь;

# Амоксициллин + Сульбактам: Трифамокс ИБЛ®



- Зарегистрирован в РФ в 2005 году
- На сегодняшний день успешно применяется более чем в 30 странах
- Клиническая эффективность и безопасность доказаны в 40 клинических исследованиях, с участием 2500 пациентов (взрослых, включая беременных женщин, и детей) без ограничения возраста
- За время использования Трифамокса ИБЛ к нему **не отмечено роста резистентности!** \*

*\* Амоксициллин – сульбактам: клиническая фармакология и эффективность (обзор литературы). В.Е.Митрохин, Т.Н.Курбатовьева, Е.В.Брякотнина, ОКБ, Новосибирск, Consilium Medicum, №10,*

# Амоксициллин + Сульбактам (Трифамокс ИБЛ®): бактерицидная активность

Вид микроорганизма	Штаммы (n)	Интервал		Интервал	
		МПК <sub>50</sub> мкг/мл	МПК <sub>50</sub> мкг/мл	МПК <sub>90</sub> мкг/мл	МПК <sub>90</sub> мкг/мл
<i>S. pneumoniae</i>	26	0,06	0,03	0,5	0,25
<i>S. pyogenes</i>	17	0,06	0,03	0,5	0,25
<i>H. influenzae</i>	80	0,12	0,06	0,25	0,12
<i>M. catarrhalis</i>	53	0,25	0,12	2,0	1,0
<i>E. coli</i>	50	8,0	4,0	64	32
<i>K. pneumoniae</i>	20	64	32	64	32
<i>P. vulgaris</i>	5	2,0	1,0	16,0	8,0
<i>C. diversus</i>	6	0,12	0,06	8,0	4,0
<i>S. typhi</i>	12	0,25	0,12	1	0,5
<i>Serratia spp.</i>	3	64	32	64	32
<i>A. calcoaceticus</i>	14	0,25	0,12	0,5	0,25



# Амоксициллин + Сульбактам (Трифамокс ИБЛ<sup>®</sup>): безопасность\*

Клинические исследования и повседневная практика свидетельствуют о **высоком профиле безопасности**

**Трифамокса ИБЛ<sup>®</sup> :**

- Результаты исследований свидетельствуют о тождественности главных ФК параметров Трифамокса ИБЛ<sup>®</sup> у беременных и небеременных женщин, что не требует изменения режима дозирования при беременности\*.
- Эмбриотоксического и фетотоксического действия при назначении Трифамокса ИБЛ<sup>®</sup> не выявлено\*.
- Учитывая минимальную токсичность, Трифамокс ИБЛ<sup>®</sup> используют у **детей всех возрастов, больных пожилого и старческого возраста\***.



*\*Pensotti C., Arduino R., Giannone C., Stambouljian D. Meta-analisis sobre la actividad in vitro e in vivo, eficacia y tolerancia de la combinacion amoxicilina + sulbactam en humanos // Pren.Med.Argent. – 1998; (85):515-522*



# Амоксициллин + Сульбактам (Трифамокс ИБЛ<sup>®</sup>): безопасность\*

- Мета-анализ 30 клинических исследований
- 1294 пациента
- Нежелательные явления – 127 (9,8%):
  - со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, абдоминальный дискомфорт, диарея
  - кожная сыпь
- Отмена терапии из-за нежелательных явлений - 1%



# Амоксициллин + Сульбактам: Трифамокс ИБЛ®

Наименование	Содержание	Форма выпуска	Кол-во в упаковке
ТРИФАМОКС ИБЛ 500 мг	Амоксициллин 250 Сульбактам 250	таблетки	16
ТРИФАМОКС ИБЛ 1000 мг	Амоксициллин 500 Сульбактам 500	таблетки	8 или 16
ТРИФАМОКС ИБЛ 750 мг	Амоксициллин 500 Сульбактам 250	инъекции	1
ТРИФАМОКС ИБЛ 1500 мг	Амоксициллин 1000 Сульбактам 500	инъекции	1

Многообразие форм выпуска и устойчивость сульбактама к колебаниям рН предоставляют **ВОЗМОЖНОСТЬ**

**ступенчатой терапии, уменьшающей стоимость лечения**



# Ампицилин/сульбактам (Амписид®)

## СВОЙСТВА

Имеет различные формы выпуска

Наличие пероральных и парентеральных форм

Пролонгированный эффект

Инъекции с лидокаином

## ПРЕИМУЩЕСТВА

Преимущества применения у различных возрастных групп

Соответствующая форма выпуска для различных типов инфекционных процессов

Удобная дозировка: каждые 12 часов

«Безболезненное» лечение

Возможность ступенчатой терапии

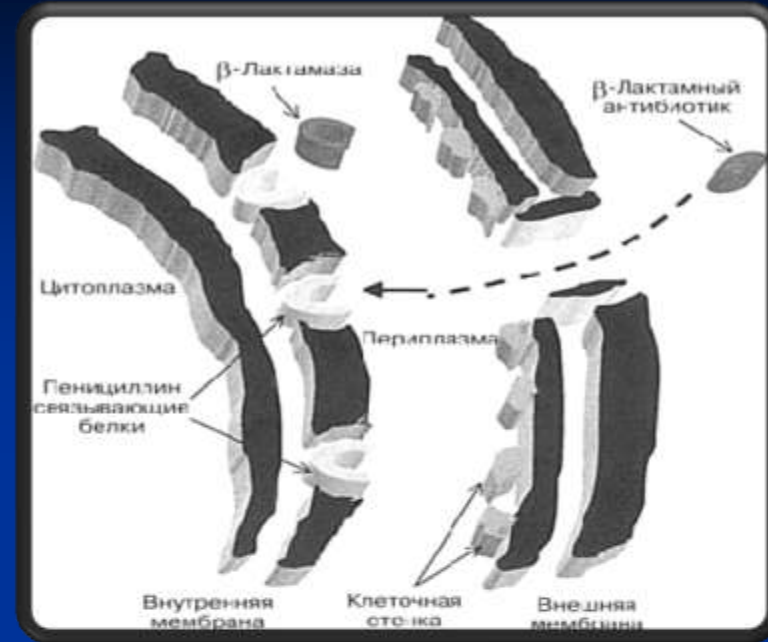


# Ингибиторы бета-лактамаз: Сульбактам

- Высокое сродство к наиболее часто встречающимся в клинике типам бета-лактамаз
- **Собственная бактерицидная активность**
- Активность в низких концентрациях в органических средах
- Синхронная фармакокинетика с фармакокинетикой амоксициллина
- **Высокоактивен при энтеральном и парентеральном введении (возможность ступенчатой терапии)**
- **Необратимое ингибирование бета-лактамаз**
- **Нетоксичный**

# Ампициллин/сульбактам (Амписид®)

бактерицидная активность  
бета-лактамов достигается  
их действием на  
**ПСБ-1 и ПСБ-3**  
и подавлением их функции

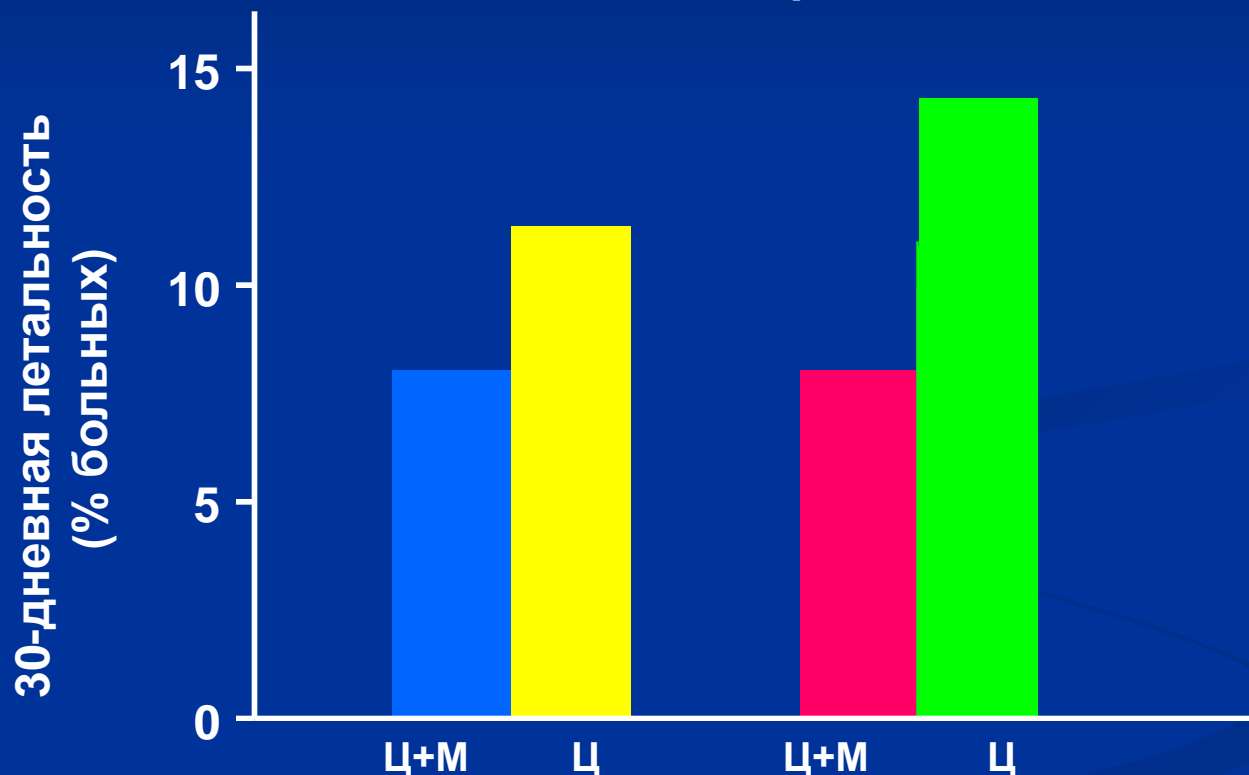


Наряду с ингибированием бета-лактамаз

**сульбактам потенцирует** бактерицидную активность в  
отношении **грам (-)**, действуя на **ПСБ-2** этих бактерий.

# Влияние включения макролидов в схему терапии ВП на летальность больных

- Ретроспективное мультицентровое исследование 1994- 1995 гг, США
- 12.945 больных с ВБ пневмонией старше 65 лет



# АБТ у госпитализированных пациентов с нетяжелыми ВП

Препараты выбора:

- природные или полусинтетические пенициллины

(в т.ч. ингибиторозащищенные) в/в, в/м

**± макролид внутрь;**

- цефалоспорины III в/в, в/м **± макролид внутрь;**

- эртапенем в/в, в/м **± макролид внутрь**



**ВП в стационаре: сравнительный анализ  
комбинированной и моноантимикробной терапии (n=77)**

## **Цель исследования**

Изучение возможностей оптимизации лечения госпитализированных в общетерапевтическое отделение пациентов с ВП с уточнением дифференцированных показаний к назначению комбинации цефалоспоринов III поколения совместно с пероральным азитромицином (**Зитролид<sup>®</sup>**) и в режиме монотерапии



## Задачи

- сравнить эффективность и безопасность лечения внебольничной пневмонии при монотерапии ЦС III и в комбинации с пероральным азитромицином (**Зитролид<sup>®</sup>**)
- уточнить показания для комбинированного лечения и монотерапии ВП



## АБТ: комбинированная и монотерапия

- 49 больных (64%) получали комбинированную терапию (КТ) цефтриаксоном в/в кап в средней суточной дозе  $1,7 \pm 0,1$  г вместе с пероральным азитромицином (**Зитролид**<sup>®</sup>) 500 мг/сут,
- 28 пациентов (36%) - монотерапию (МТ) цефтриаксоном в такой же дозе.
- Продолжительность парентерального введения цефтриаксона в обеих группах составила в среднем 11 дней, азитромицина в составе комбинации - 7 дней.

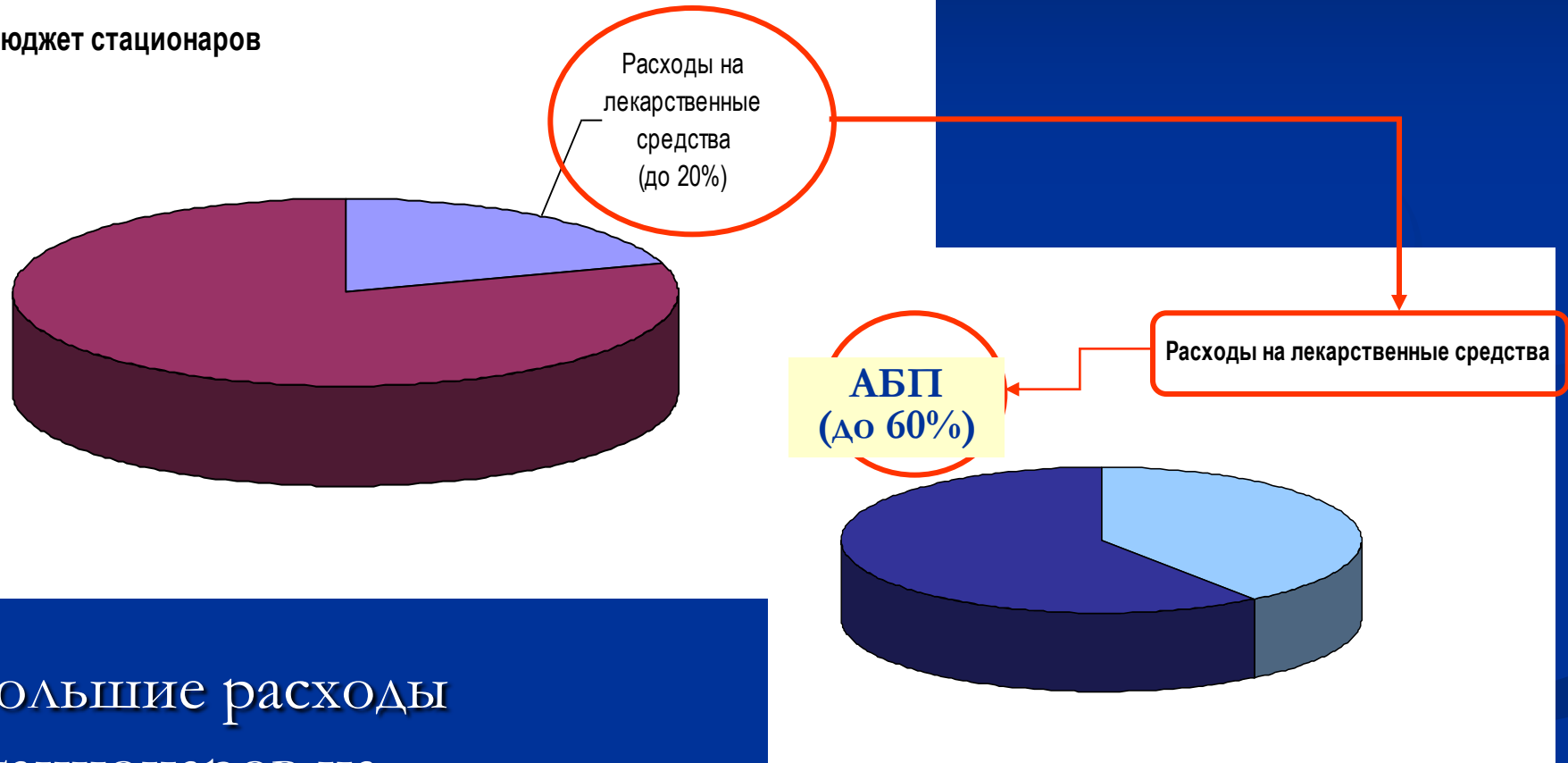


## ВЫВОДЫ

- Назначение комбинированной (цефалоспорины III + азитромицин [Зитролид<sup>®</sup>]) терапии достоверно обосновано у женщин с продуктивным кашлем с гнойной и слизисто-гнойной мокротой при среднетяжелом течении ВП.
- Назначение комбинированной (цефалоспорины III + азитромицин [Зитролид<sup>®</sup>]) терапии достоверно обосновано пациентам с тяжелой ВП с клинически значимой одышкой.
- Исследованные варианты комбинированной и моноантимикробной терапии не различались по профилю безопасности и переносимости.

# Структура бюджета стационаров (в среднем)

Бюджет стационаров



Большие расходы стационаров на антимикробную терапию

# Ступенчатая антибиотикотерапия

Сокращение длительности  
парентеральной терапии



уменьшение стоимости лечения,  
сокращение срока пребывания в  
стационаре



сохранение высокой клинической  
эффективности терапии





Через 3-4 дня лечения при среднетяжелом и неосложненном тяжелом течении ВП возможен переход с парентерального на пероральное назначение АБП (препараты, имеющие как парентеральные, так и пероральные формы, или препараты одной группы, близкие по спектру антимикробного действия и уровню резистентности) до завершения полного курса терапии (категория доказательств В).

- отсутствие нарушений сознания,
  - уменьшение кашля и одышки,
  - сохранение температуры тела  $< 37,5^{\circ}\text{C}$  не менее 8 часов подряд,
- ## Ступенчатая терапия
- тенденция к нормализации лейкоцитоза и левого палочко-ядерного сдвига,
  - нормальная функция ЖКТ, обеспечивающая хорошее всасывание препарата,
  - стабильность сопутствующей соматической патологии,
  - согласие пациента на пероральное лечение



# Антибактериальная терапия у госпитализированных пациентов с тяжелыми ВП

## ■ Препараты выбора

- защищенные аминопенициллины, цефалоспорины III (цефотаксим, цефтриаксон) или эртапенем парентерально (в/в, в/м)

**в обязательной комбинации с парентеральными макролидами (азитромицин)**

# Азитромицин (Сумамед®):

## ВОЗМОЖНОСТЬ ступенчатой терапии

Разнообразии лекарственных форм для взрослых и детей

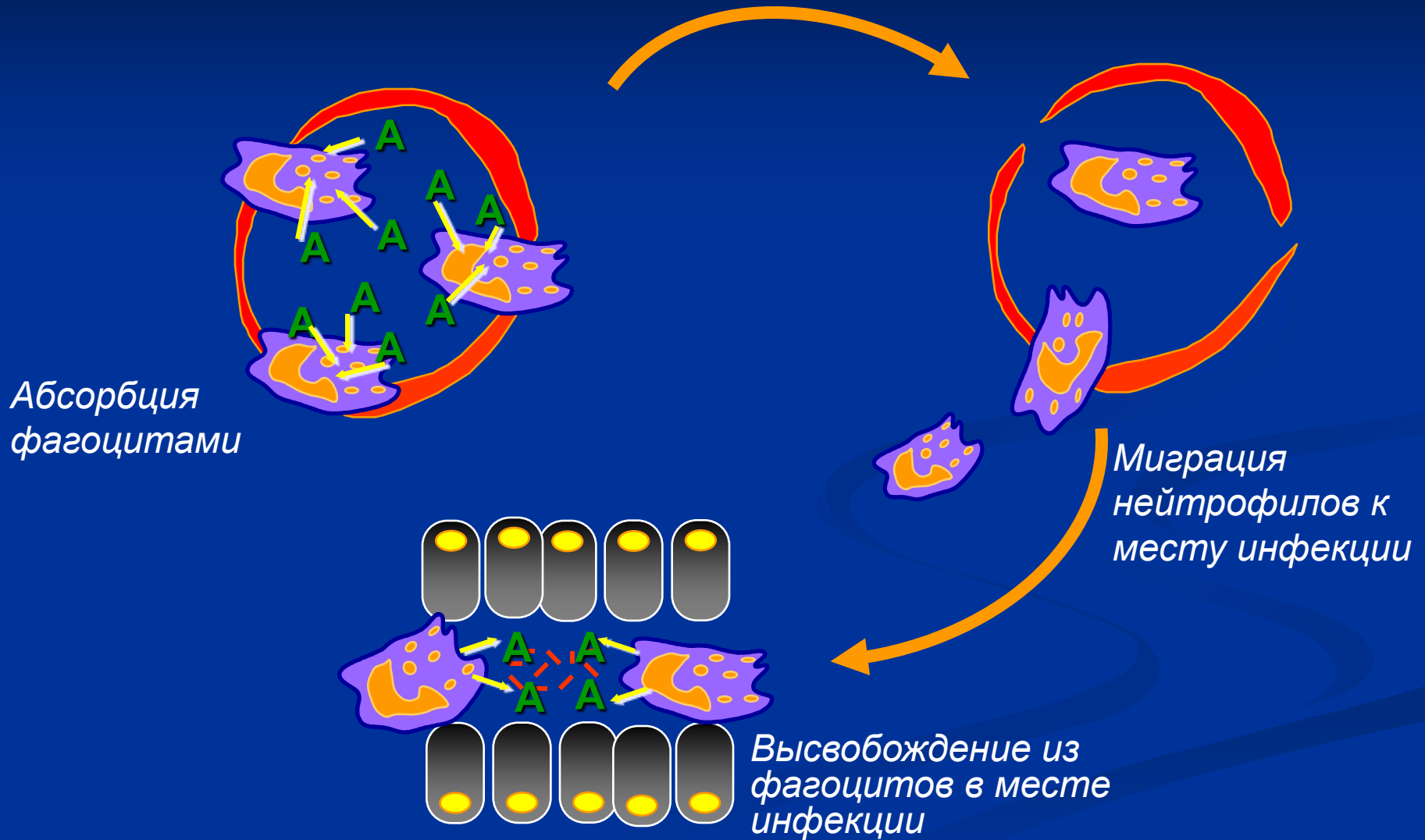


Лиофилизат для приготовления раствора для в/в инфузий 500 мг взрослым и детям старше 16 лет

Детям 10 мг/кг веса в сутки,  
Взрослым 500 мг в сутки

- Суспензия 100мг/5мл  
детям до 3 лет  
удобный шприц-дозатор
- Суспензия Форте 200 мг./5 мл  
детям от 3 до 12 лет
- Таблетки 125 мг  
детям от 12 до 16 лет
- Капсулы 250 мг, таблетки 500 мг  
взрослым

# Азитромицин (Сумамед®): доставка к месту воспаления



# Азитромицин (Сумамед®): благоприятный профиль безопасности

## минимальная частота:

аллергизации  
дисбактериозов  
кандидозов (1,2)



разрешен к применению у беременных: FDA– категория В (3)

1). Cuach C et al. Br J Clin Pharmacol. 2004 Apr;57(4):500-5../

2). Сводные данные по O'Doherty B. et al., 1998; Arguedas AG., 1998; Gore R.M. et al., 1999; Ball P., 1986; Treadway G., 1998; Alvarez M.P. et al., 2000

3). CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR, May 10, 2002/Vol.51/ No RR-6 93

# АБТ у госпитализированных пациентов с нетяжелыми ВП

Препараты выбора:

- природные или полусинтетические пенициллины (в т.ч. ингибиторозащищенные) в/в, в/м ± макролид внутрь;
- цефалоспорины III в/в, в/м ± макролид внутрь;
- эртапенем в/в, в/м ± макролид внутрь

ИЛИ

«респираторные» фторхинолоны\* в/в

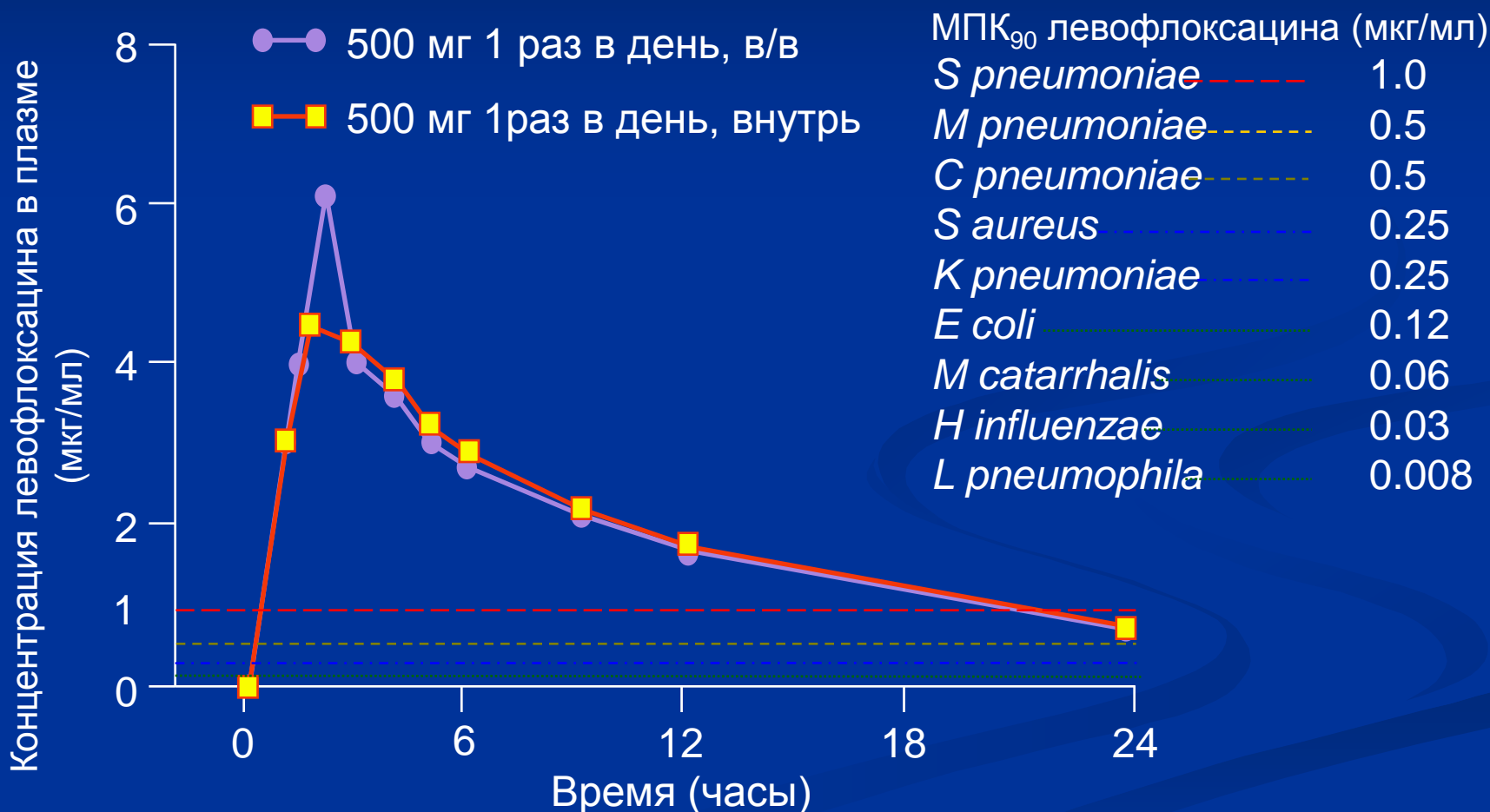
\* Предпочтительна ступенчатая терапия, при стабильном состоянии допускается назначение АБП сразу внутрь

# Классификация хинолонов / фторхинолонов

Поколение	Препарат	Спектр активности
I - нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота	В основном грам(-) микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i> )
II - "грамотрицательные" фторхинолоны	Норфлоксацин <b>Ципрофлоксацин</b> Пефлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин	Грам(-) микрофлора, <i>S. aureus</i> , низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
III - "респираторные" фторхинолоны	<b>Левифлоксацин</b> Спарфлоксацин Темафлоксацин *	Активность против <u><i>Streptococcus pneumoniae</i></u> , <u><i>Mycoplasma pneumoniae</i></u> , <u><i>Chlamydia pneumoniae</i></u> ★
IV - "респираторные" + "антианаэробные" фторхинолоны	Тривафлоксацин * Клинафлоксацин * <b>Моксифлоксацин</b> Гемифлоксацин ** BMS-284756**	Активность против <u><i>Streptococcus pneumoniae</i></u> , <u><i>Mycoplasma pneumoniae</i></u> , <u><i>Chlamydia pneumoniae</i></u> , <u>анаэробов</u> ★★

\* Отозван с рынка.

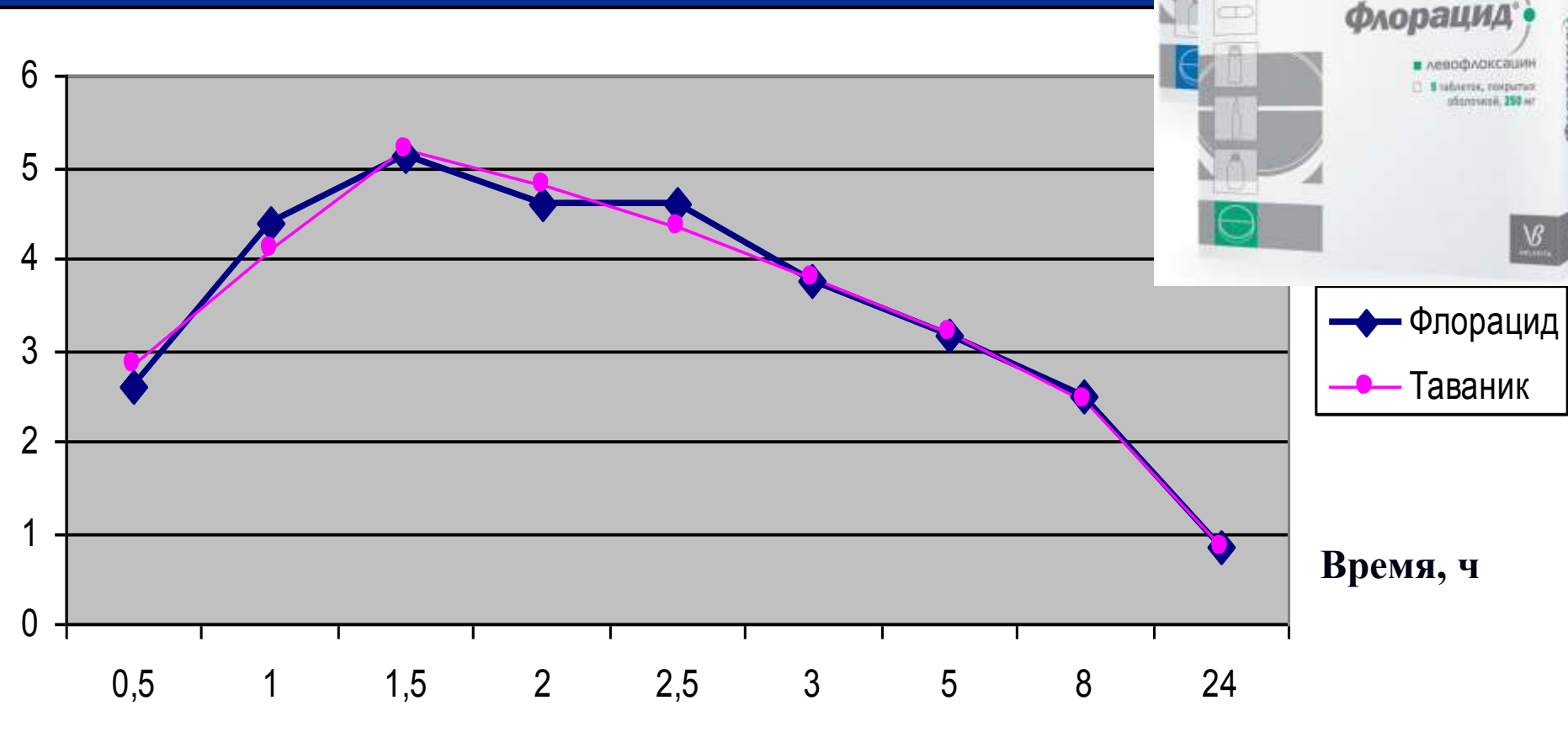
# Сравнение концентрации левофлоксацина в плазме с МПК<sub>90</sub> основных респираторных патогенов





# Динамика концентраций левофлоксацина в плазме крови после приема препаратов Флорацид® и Таваник (средние фармакокинетические кривые)

Концентрация, мкг/мл



# Антибактериальная терапия у госпитализированных пациентов с тяжелыми ВП

## Препараты выбора

защищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат),  
цефалоспорины III (цефотаксим, цефтриаксон),  
эртапенем в/в **в обязательной комбинации с парентеральными макролидами**

ИЛИ

**в/в «респираторные» фторхинолоны  
(левофлоксацин, моксифлоксацин)  
в комбинации с цефалоспорины III**

# Наиболее надежные антибиотики при резистентных пневмококках

Респираторные фторхинолоны – рекомендованы FDA (США)

- Левофлоксацин **750 мг**
  - Документирован неуспех при МПК 8-16 мкг/мл  
*[Davidson R, e.a. 40th ICAAC, 2000]*
- Моксифлоксацин **400 мг в/в (Авелокс®)**
  - 100% клиническая эффективность
  - На основании фармакодинамического анализа вероятность достижения эффекта 98%

# Тяжелая внебольничная пневмония

- В случае резистентных пневмококков наиболее надежный эффект прогнозируется на фоне моксифлоксацина (Авелокс®)
- У пациентов, которым требуется ИВЛ, наименьшая летальность наблюдается при применении моксифлоксацина (Авелокс®) или левофлоксацина



# Клиническая эффективность Авелокса в сравнении с кларитромицином при ВП в зависимости от возбудителя

## Клиническая эффективность, %

Микроорганизм	Авелокс	кларитромицин
<i>H influenzae</i>	93 (37/40)	80 (28/35)
<i>S pneumoniae</i>	98 (40/41)	90 (36/40)
<i>S aureus</i>	100 (10/10)	89 (8/9)
<i>H influenzae</i> + <i>S pneumoniae</i> + <i>S aureus</i>	95 (77/81)	85 (69/81)

Данные 3-х двойных слепых мультицентровых исследований

# Моксифлоксацин (Авелокс®): при тяжелой ВП в сравнении с комбинированной терапией (цефтриаксон + эритромицин)



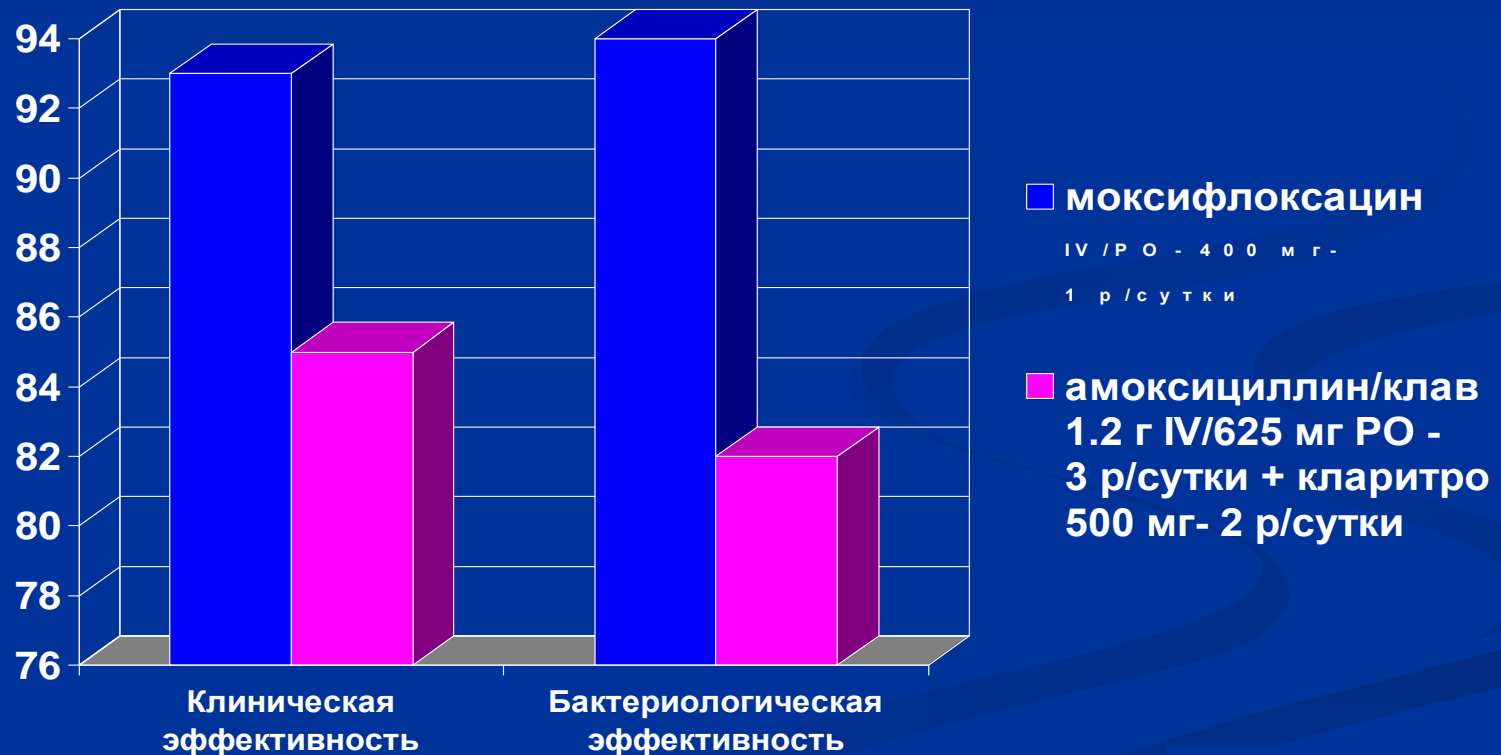
■ Моксифлоксацин (n=82)

■ Цефтриаксон + эритромицин (n=74)



# Моксифлоксацин (Авелокс®): исследование TARGET

Сравнительная эффективность моксифлоксацина (Авелокса) и амоксициллин/клавуланат + кларитромицин при ВП





# Моксифлоксацин (Авелокс®) при ВП у пожилых: исследование *CAPRIE*

- спектр активности охватывает практически всех потенциальных возбудителей внебольничной терапии
- высокий уровень эрадикации пневмококков и гемофильной палочки
- высокая клиническая и бактериологическая эффективность
- хорошая переносимость
- позволяет снизить длительность пребывания пациента в стационаре и общую стоимость терапии



Возможность ступенчатой терапии



# Моксифлоксацин (Авелокс®)



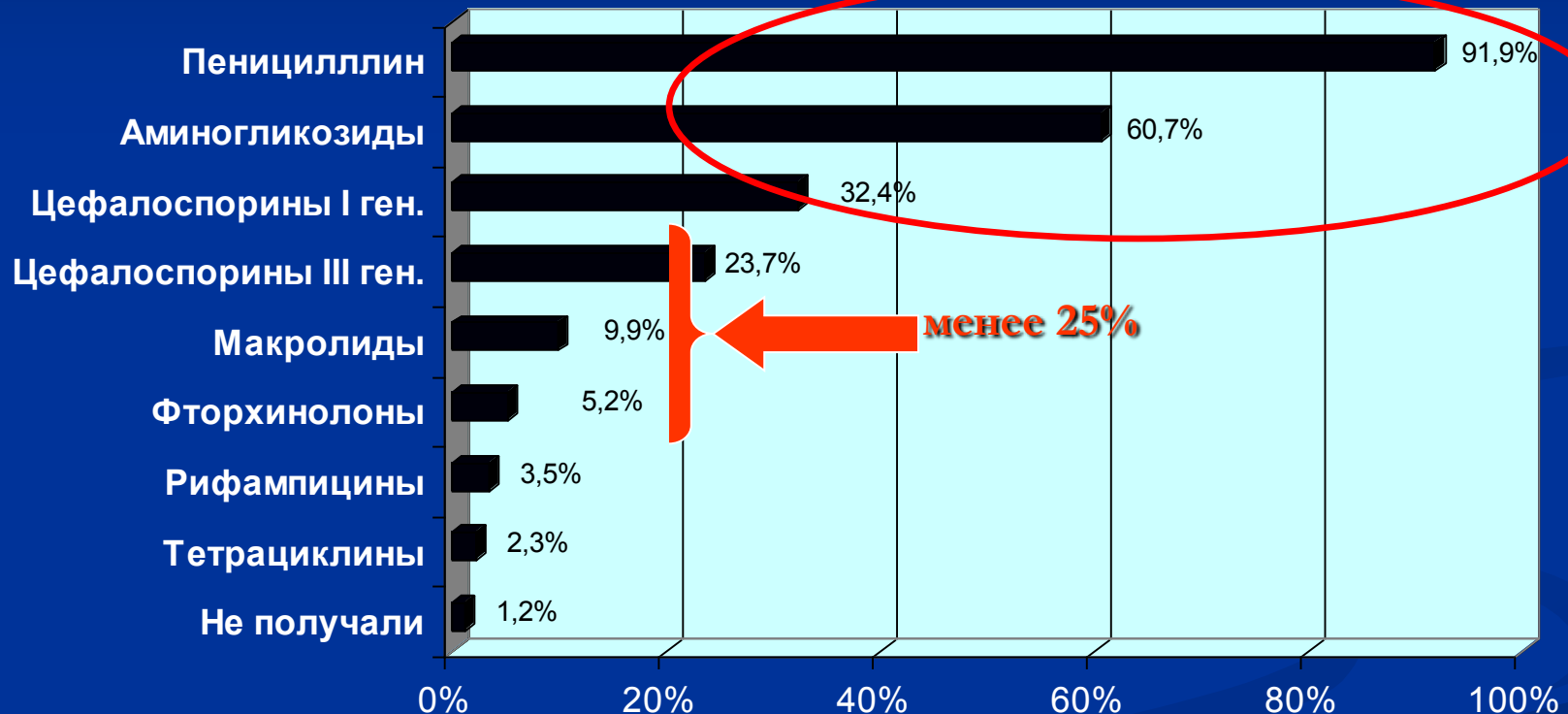
включен в Приказ МЗ СР РФ от 8 июня 2007 №411  
«Об утверждении СТАНДАРТА медицинской помощи  
больным с пневмонией, ...»

Лечение из расчета 10 дней.




# Частота назначения АБП в стационарах РТ при тяжёлой ВП с летальными исходами (n = 173)


2000 г.



# Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с ВП в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования (2009)

- Ретроспективная оценка первичной медицинской документации **3798 пациентов с ВП** (средний возраст  $49,5 \pm 19,9$  лет, 58% мужчин, 29,5% - с тяжёлым течением заболевания), госпитализированных в 29 ЛПУ **13 городов РФ** в 2005-2006 гг.
- **Частота предшествовавшей АБТ составила в среднем 21,1%**, системные АМП в стационаре получали 99,8% пациентов.
- Наиболее часто в качестве стартовой монотерапии нетяжёлой ВП применялись цефотаксим (28,3%), ампициллин (21,2%) и цефтриаксон (17,3%), при тяжёлой ВП - ампициллин (26%), цефотаксим (18,3%) и цефтриаксон (14,8%); комбинации АМП назначались в 15,7 и 33,7% случаев при нетяжёлой и тяжёлой ВП соответственно.

 **Выбор стартового режима АБТ соответствовал национальным рекомендациям при нетяжёлой ВП в 72,3% случаев, при тяжёлой - в 14,7%.** Ступенчатая АБТ применялась в среднем у 18% пациентов, средняя длительность АБТ составила  $13,2 \pm 5,6$  дней.

 Исследование продемонстрировало высокую вариабельность качества АБТ госпитализированных пациентов с ВП. Наибольшие проблемы представляют **неадекватная стратегия стартовой АБТ при тяжёлой ВП, применение нерациональных комбинаций АМП, низкая частота использования ступенчатой АБТ.**

# Ошибки стартовой терапии тяжелой (крайне-тяжелой) ВП

- **монотерапия цефотаксимом и цефтриаксоном** (не перекрывают спектр потенциальных возбудителей, в частности *L. pneumophila*);
- **монотерапия ампициллином** (не перекрывают спектр потенциальных возбудителей тяжелой ВП, в частности, *S. aureus* и большинства энтеробактерий);
- **антисинегнойные цефалоспорины III поколения** (уступают по активности в отношении *S. pneumoniae* цефотаксиму и цефтриаксону; использование оправдано только при подозрении на инфекцию, вызванную *P. aeruginosa*).
- **внутримышечное и тем более пероральное введение антибиотиков** ввиду возможного снижения скорости и степени абсорбции препарата в системный кровоток.



# Индикаторы качества ведения пациентов с ВП

- Рентгенография органов грудной клетки всем пациентам с клиническими признаками ВП в течение первых суток госпитализации;
- Бактериологическое исследование мокроты (у всех госпитализированных пациентов), (при тяжелом течении ВП – также и крови) до назначения антибиотиков;
- Начало антибактериальной терапии у всех госпитализированных пациентов с ВП в первые 4 ч с момента поступления;
- **Соответствие стартового режима антибактериальной терапии национальным рекомендациям или составленным на их основе локальным рекомендациям/стандартам терапии;**
- Использование ступенчатой терапии у госпитализированных пациентов, нуждающихся в парентеральном введении АМП;
- Рекомендации по вакцинации пневмококковой вакциной и вакцинации против гриппа пациентов из группы риска.

*Чучалин А.Г. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. 2010 г.*

Клинические симптомы пневмонии

Учет факторы риска развития и  
условий возникновения ВП

# Алгоритм диагностики и ведения больного с ВП

Рентгенологическая верификация пневмонии



Оценка факторов риска неблагоприятного исхода

Оценка тяжести течения



Определение места лечения: амбулаторное или  
стационарное (отделение терапии, пульмонологии, ОРИТ)



Вероятностная этиологическая диагностика  
(в стационаре дополняется лабораторной  
верификацией возбудителя)



Эмпирическая или целевая этиотропная терапия



Оценка критериев эффективности инициальной АБТ

Продолжение лечения или пересмотр АБТ



Оценка критериев эффективности/достаточности АБТ



Лабораторно-инструментальный (рентгенологический)


контроль эффективности лечения



Оценка исхода пневмонии

Рекомендации по реабилитации и диспансерному наблюдению



A scenic view of a mountain range under a clear blue sky. In the foreground, a large, dark green evergreen tree stands prominently. The background shows rolling hills and valleys, with some buildings visible in the distance. The overall atmosphere is bright and clear.

Благодарю за внимание!