



# **Возможности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии: от рекомендаций к реальной клинической практике**

**С.В.Яковлев**

Кафедра госпитальной терапии 1 МГМУ им. И.М.Сеченова  
(Сеченовский Университет)

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов  
ГКБ им. С.С. Юдина ДЗ Москвы

# Декларация заинтересованности

## Чтение лекций

ALPHARMA, Astellas, bioMerieux, MSD, Pfizer

## Экспертные консультации

ALPHARMA, Angelini, Astellas, MSD, Pfizer, Р-Фарм

## Исследовательские гранты

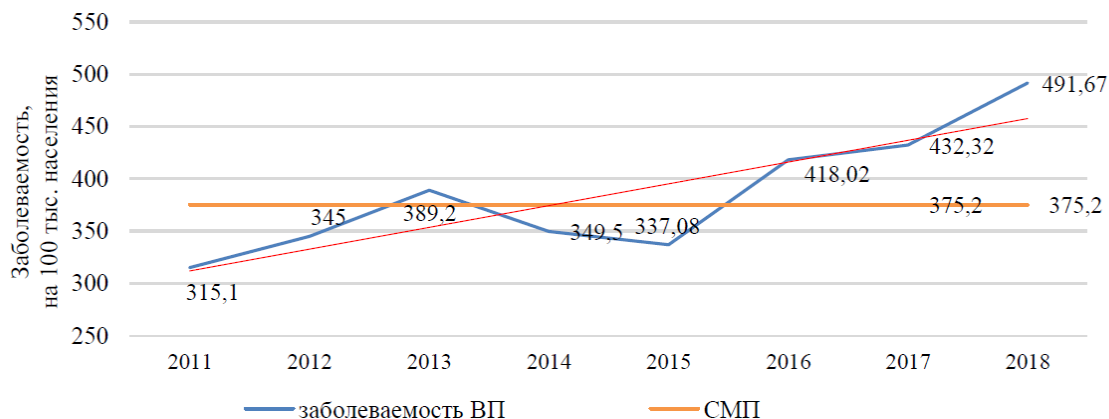
Pfizer

Данная презентация поддерживается компанией Pfizer

# Внебольничная пневмония: проблемы

- Высокая заболеваемость
- Стабильные цифры летальности
- Рост частоты осложненного течения
- Увеличение частоты пенициллинрезистентных пневмококков в популяции, в т.ч. высокого уровня (МПК  $\geq 1$  мкг/мл)
- Регистрация *S.pneu*, устойчивых к цефалоспорином III пок.
- Высокий уровень устойчивости *S.pneu* к макролидам
- Рекомендации по лечению не изменялись в последние 10 лет
  - Дефицит новых антибиотиков, преодолевающих устойчивость

## Заболеваемость внебольничной пневмонией\*



\* Государственный доклад 2018 г.

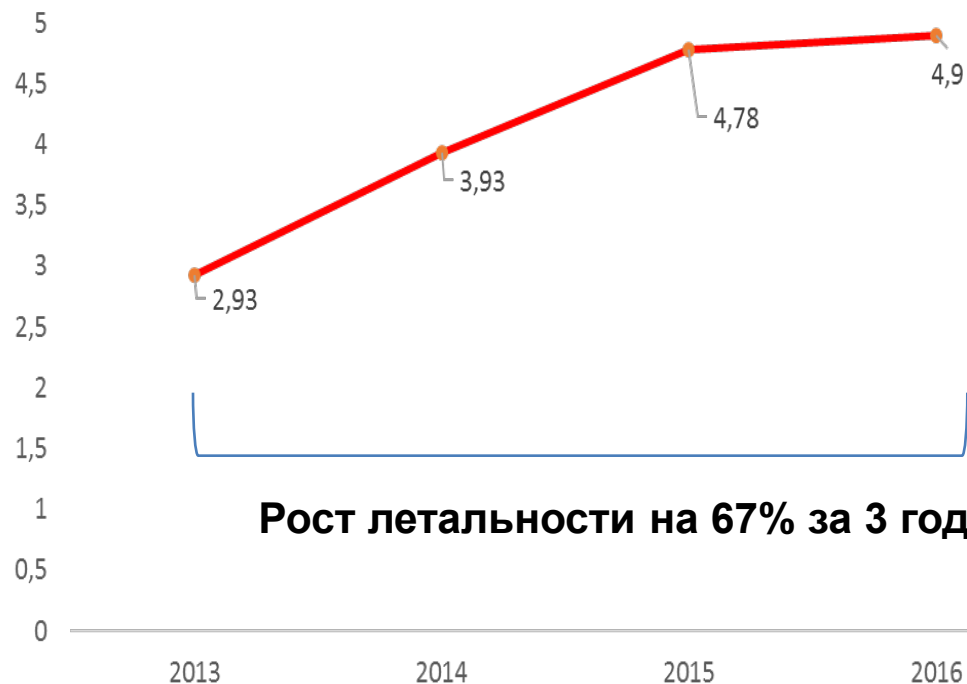
### Антибиотики не справляются с четвертью пневмоний

При этом речь идет только о внебольничной пневмонии.

Результаты исследования, представленные на международной конференции Американского торакального общества, свидетельствуют о том, что примерно каждый четвертый пациент (22,1%) с пневмонией не отвечает на амбулаторное лечение антибиотиками.

[Abstract 8450; ATS International Conference, 2017]

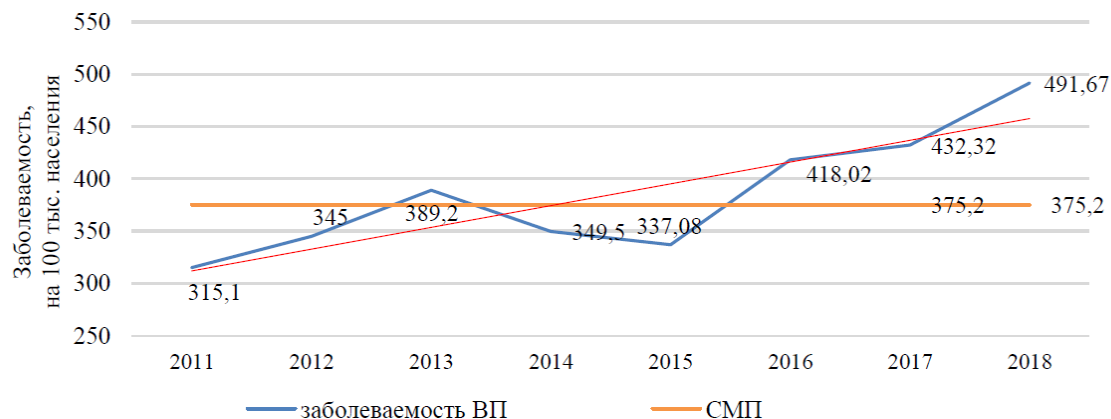
## Смертность при внебольничной пневмонии в РФ на 100000 населения\*\*



**Рост летальности на 67% за 3 года !**

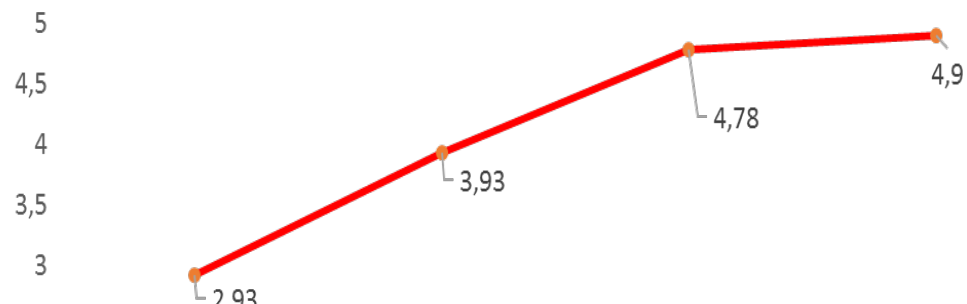
\*\* Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ в 2016 году»

## Заболееваемость внебольничной пневмонией\*



## Смертность при внебольничной пневмонии в РФ на 100000 населения\*\*

\* Государственный доклад 2018 г.



**Антибиотики не справляются с четвертью пневмоний**

**Неэффективность антибиотиков при пневмонии  
связана с ростом устойчивости пневмококка !**

# Стратегия борьбы с полирезистентными пневмококками

- Пневмококковые вакцины
  - Превенар 13 (конъюгированная)
  - Пневмо 23
- Цефтаролин (Зинфоро)
  - Эффективность: > цефтриаксона при ВП
- Новые антипневмококковые фторхинолоны
  - Устойчивость минимальная
    - НО! - Увеличение потребления сопровождается ростом устойчивости *S.pneumoniae*, *E.coli*, *M.tuberculosis*
    - NB!!! – органотоксичность (гепато-, кардио-, ЦНС, хондро-, артро-, тендо-, фото)

# Кардиотоксичность моксифлоксацина

- Пациент О, 32 лет, госпитализирован 14.10.17 с диагнозом: внебольничная пневмония тяжелого течения. Сепсис с явлениями ПОН. Анамнестических указаний на хроническую патологию не было. Назначен моксифлоксацин 400 мг/с.
- На 3-е сутки лечения отмечена положительная динамика, уменьшение ССВР, нормализация гемодинамики и сатурации  $O_2$ .
- На 5-е сутки внезапно развилась желудочковая полиморфная тахикардия, фибрилляция желудочков, остановка сердца. Реанимационные мероприятия. Восстановление синусового ритма.
- На фоне лечения моксифлоксацином интервал QT увеличился с 320 до 620 мс
- После отмены моксифлоксацина интервал QT снизился до 380 мс



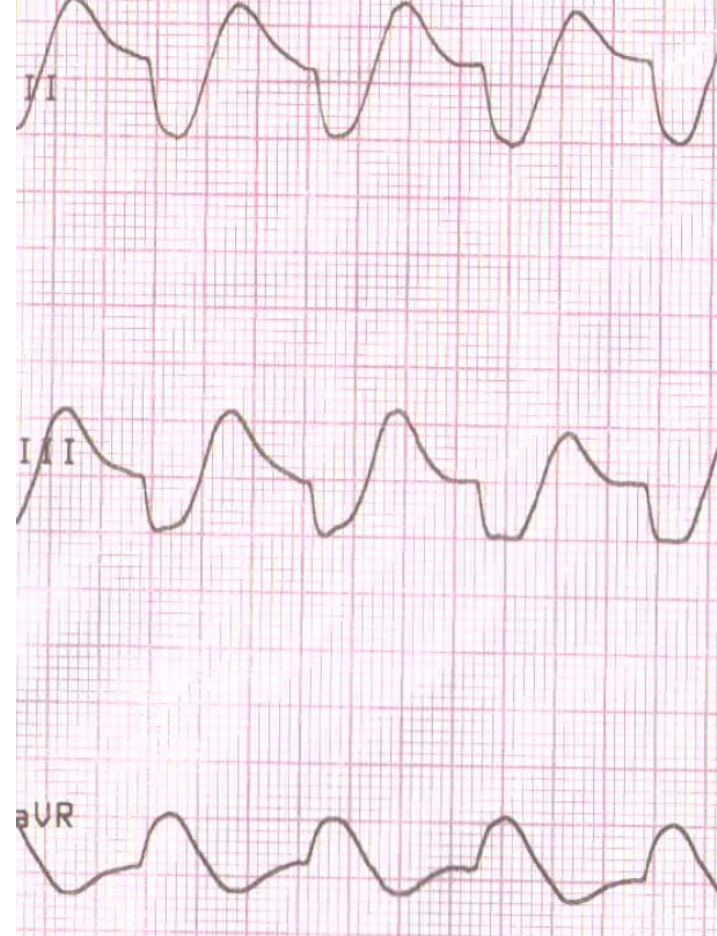
14.10.17 – синусовая  
тахикардия. ЧСС=122  
QT = 320 мс

K<sup>+</sup> 4,2



18.10.17 – ритм  
синусовый. ЧСС=72  
QT = 540 мс

K<sup>+</sup> 4,0



19.10.17 –  
желудочковая  
полиморфная  
тахикардия. ЧСС 90  
QT = 620 мс

K<sup>+</sup> 3,2





**Азитромицин, Кларитромицин, Моксифлоксацин, Левофлоксацин**


**Реальный риск фатальных аритмий !**

**Не назначать пациентам в группе риска**

# 4 документированных случая в ОРИТ антибиотикоассоциированного удлинения QT с октября 2017 по декабрь 2018 г.

Пациент , возраст	Антибиотик	QTc исх	QTc -2 (день лечения)	$\Delta$ QTc	Клинические проявления	Исход	ФР
ОИГ, 32	Моксифлоксацин	360	670 (4)	310	TdP, асистолия (4)	Восстанов- ление QT	Нет
КАА, 57	Левифлоксацин	409	495 (5)	86	Нет	Восстанов- ление QT	ХАИ
ЕЕБ, 80	Левифлоксацин	360	454 (2)	94	ЖЭ	Восстанов- ление QT	Возраст; ИБС, ОПН, Пароксиз- мы МА
ДАП, 80	Левифлоксацин	448	493 (3)	45	Миграция водителя ритма, асистолия	Смерть	Возраст; ИБС, ХСН, пароксиз- мы МА

# Слагаемые благоприятного прогноза при внебольничной пневмонии

- Ранний диагноз  неотложная АБТ
- Оценка тяжести пневмонии и риска неблагоприятного исхода: CRB-65 (баллы)

## CRB-65

<u>Показатель</u>	<u>Балл</u>
<b>C</b> onfusion – нарушение сознания	1
<b>R</b> espiratory rate – ЧД > 30 (или SpO <sub>2</sub> < 90%)	1
<b>B</b> lood Pressure – АД < 90/60 мм рт.ст.	1
<b>65</b> – возраст > 65 лет	1

**CRB-65 ≥ 3 балла – госпитализация в ОРИТ !**

# Этиология внебольничной пневмонии

ЭТИОЛОГИЯ	Амбулаторные больные (%)	Госпитализированные больные – не в ОРИТ (%)	Госпитализированные больные в ОРИТ (%)
<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
RS-Vir	17	12	3
Неизвестная	50	41	45

Главное требование к антибиотику для  
лечения внебольничной пневмонии

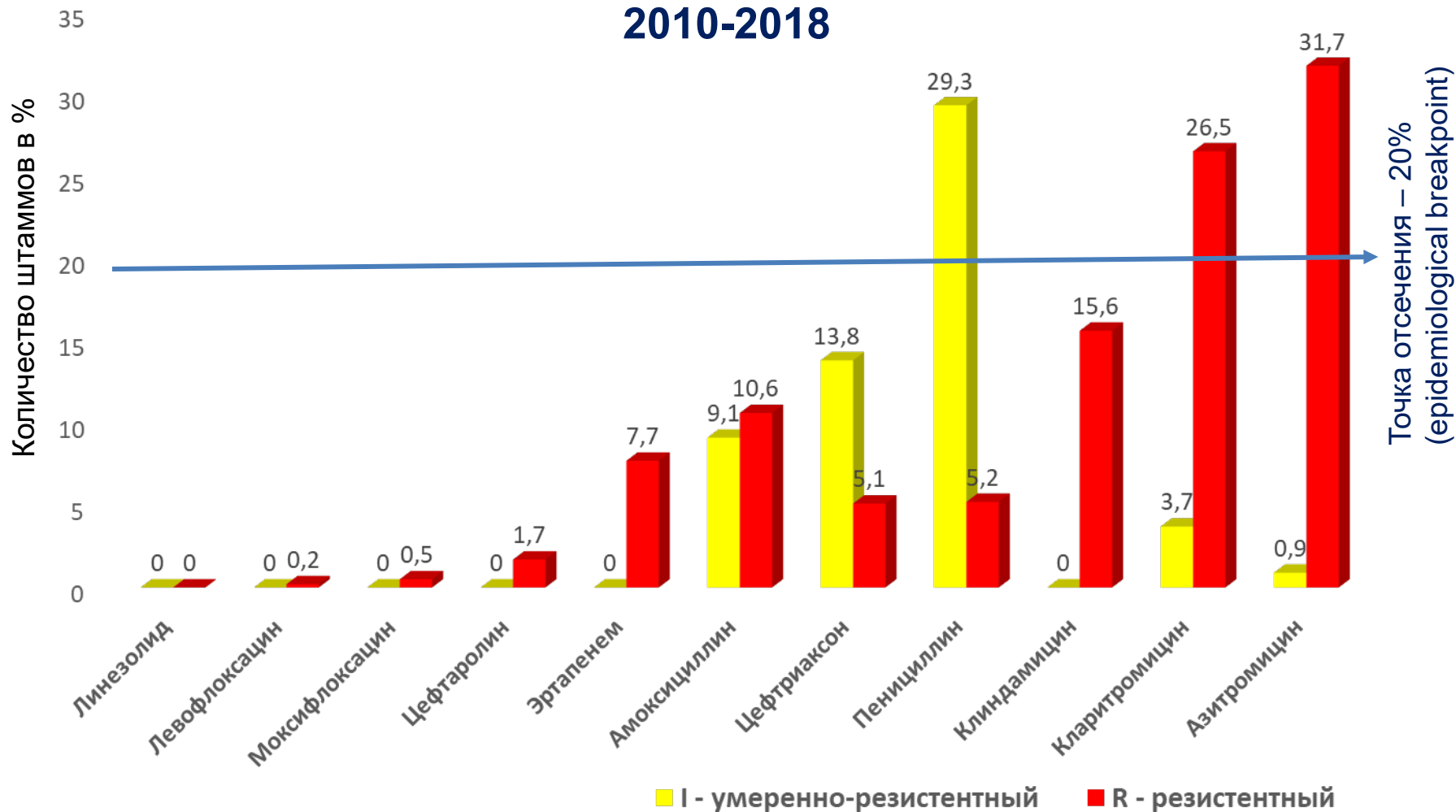
**Высокая активность против**

**Пневмококка**

**При тяжелой пневмонии**

**Пневмококк, Стафилококк, Клебсиелла**

# Устойчивость *S. pneumoniae* к антибиотикам в России, 2010-2018



\*\* Клиндамицин является маркером резистентности к 16-членным макролидам (джозамицину)

# Нетяжелая пневмония

$$\text{CURB65} = 0 - 2$$

# Оптимальный антибиотик при нетяжелой ВП с позиций разумной достаточности

- **Аминопенициллины**
  - Перорально – амоксициллин
  - Парентерально – ампициллин, 2-я линия – цеф. III пок.
- **Макролиды** – 2-я линия терапии и при аллергии к бета-лактамам 1-го типа (анафилаксия)
- **Респираторные фторхинолоны** – резервные средства (левофлоксацин, моксифлоксацин)
  - По антипневмококковой активности уступают амоксициллину
  - Слишком (неоправданно) широкий спектр
  - Органотоксичность (гемато-, кардио-, нейро-, хондро-)
  - В современных рекомендациях рассматриваются только как антибиотики резерва
- **Преимущество комбинированной АБТ не документировано**



# Тяжелая пневмония

CRB65 3–4 балла

SMRT-CO  $\geq 3$  балла

Традиционно рекомендуемые схемы лечения:

1. Антистрептококковый цефалоспорин III + макролид
2. Антипневмококковый фторхинолон
3. ЦС III + антипневмококковый фторхинолон
4. В новых рекомендациях: цефтаролин

# Какой режим АБТ тяжелой внебольничной пневмонии надежнее?

## Цефтриаксон + азитромицин/klarитромицин

- Устойчивые пневмококки
  - Цеф III 5-15%
  - Макролид >30%
- Низкая активность против *S.aureus*
- Низкие концентрации в крови азитромицина
- Кардиотоксичность макролидов

## Респираторный ФХ - левофлоксацин, моксифлоксацин

- Токсичность
  - Гепато-, ЦНС, кардио-
- В некоторых рандомизированных КИ документирована более низкая летальность на фоне ФХ по сравнению с Цеф + Макролид

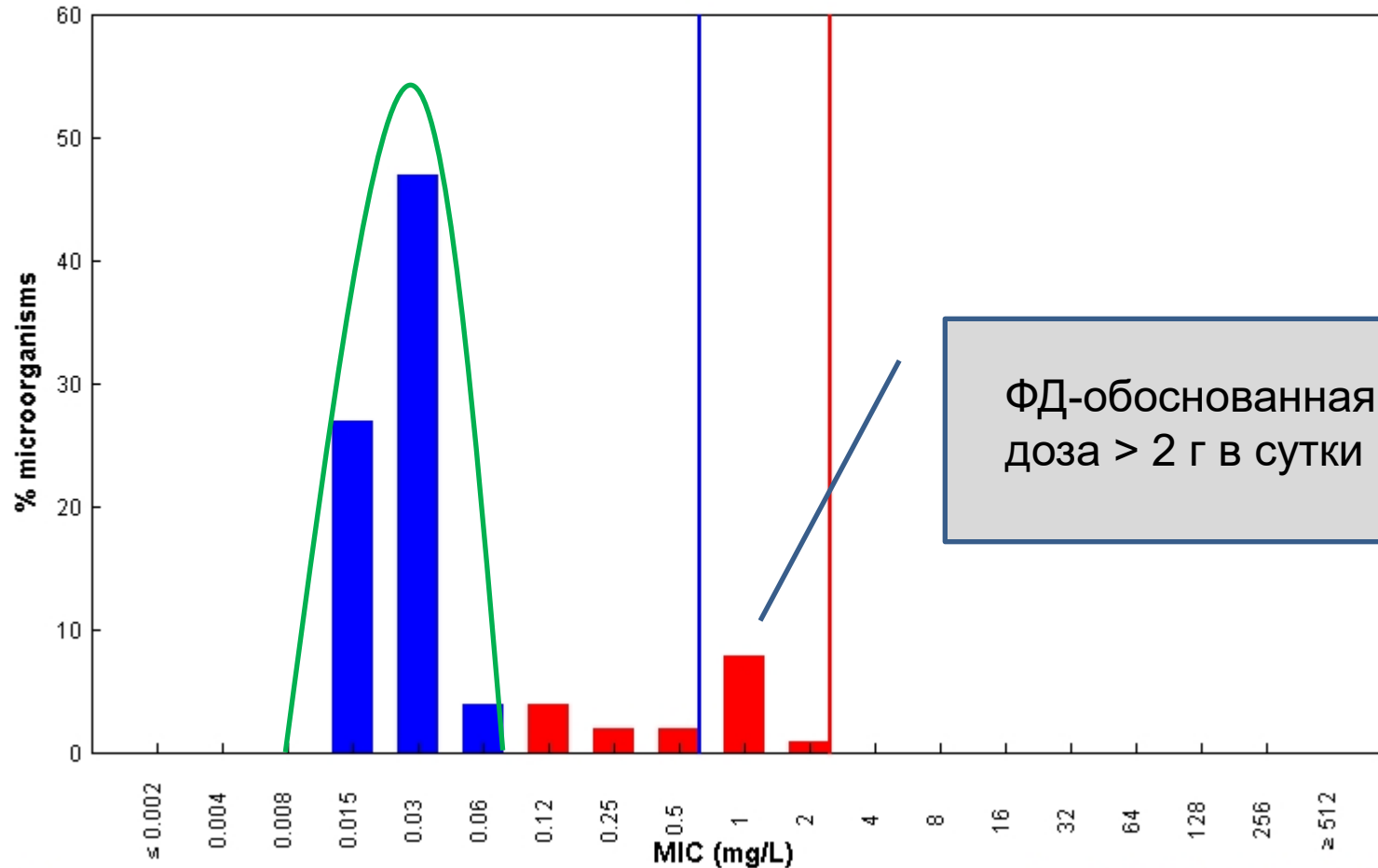
# Антимикробная активность цефтаролина и цефтриаксона

Микроорганизмы	МПК <sub>90</sub> , мкг/мл	
	<u>Цефтаролин</u>	<u>Цефтриаксон</u>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,015	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,03	≤0,015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,5	0,06
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,12

File TM, e.a. CID 2010;51(12):1395-405

**Ceftriaxone / Streptococcus pneumoniae**  
**EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-06-26**

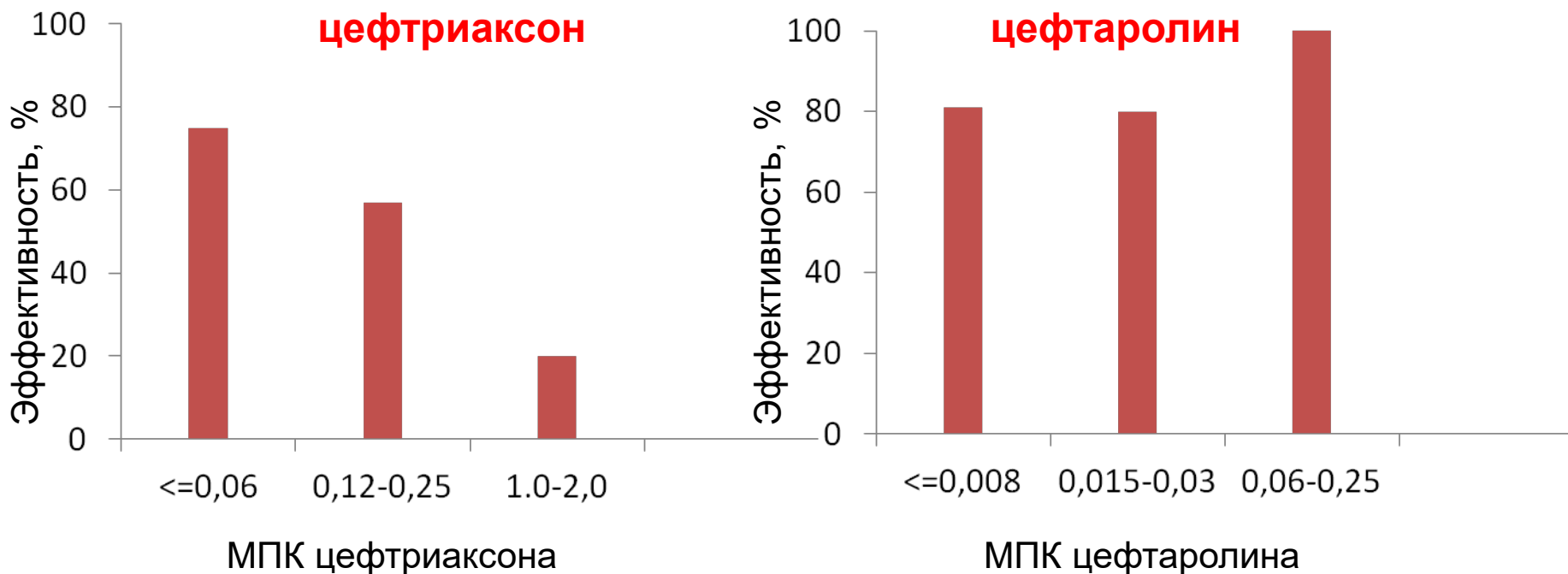
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC  
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

3138 observations (3 data sources)  
Clinical breakpoints: S ≤ 0.5 mg/L, R > 2 mg/L

# Клиническая эффективность цефтриаксона и цефтаролина при пневмококковой пневмонии в зависимости от МПК

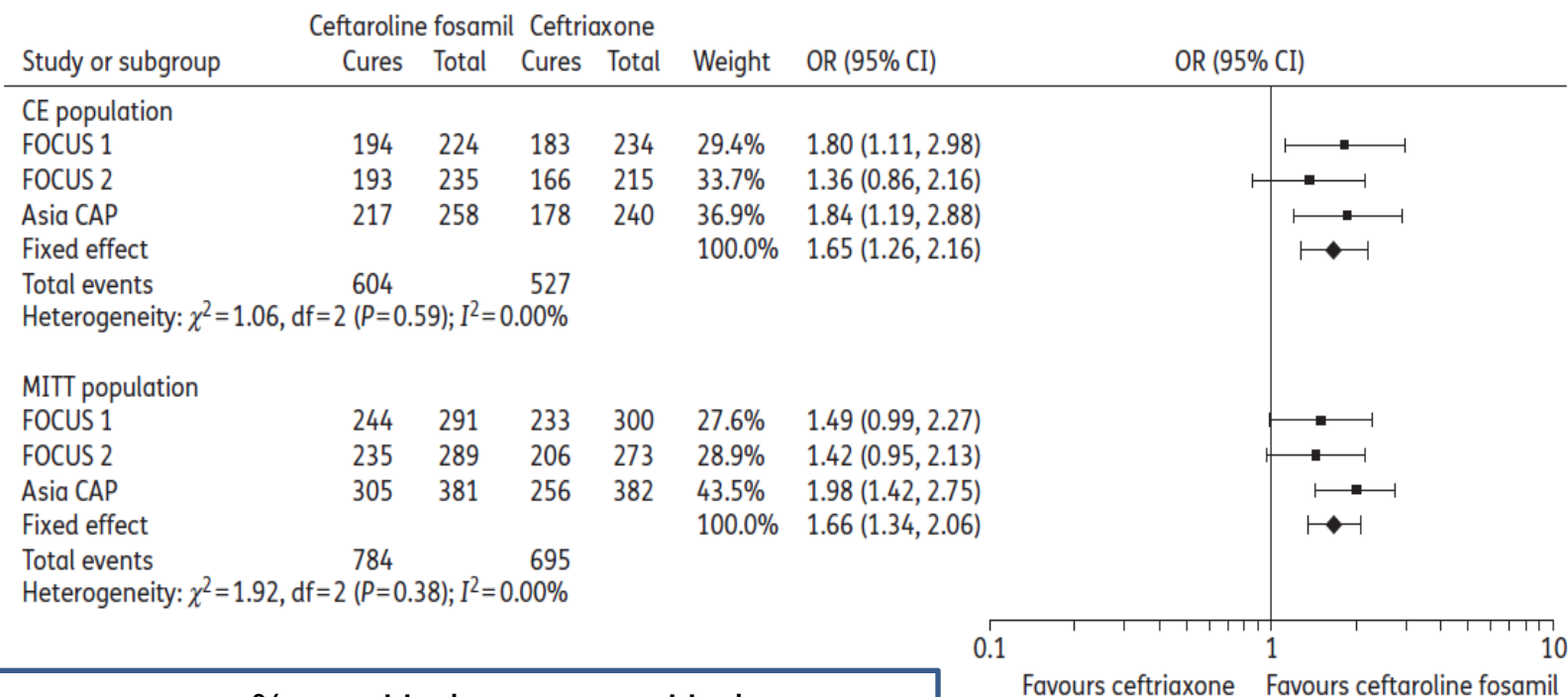


Данные из исследований FOCUS I & FOCUS II

Shorr AF, e.a. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;75:298-303

## Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia: individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials

Maria Taboada<sup>1\*</sup>, David Melnick<sup>2†</sup>, Joseph P. Iaconis<sup>3</sup>, Fang Sun<sup>4</sup>, Nan Shan Zhong<sup>5</sup>, Thomas M. File<sup>6,7</sup>, Lily Llorens<sup>8‡</sup>, H. David Friedland<sup>8§</sup> and David Wilson<sup>1</sup>



Эффективность, %	Цефтаролин	Цефтриаксон
<i>S.pneumoniae</i>	85,9	73,0
<i>S.aureus</i>	75,9	54,8
<i>K.pneumoniae</i>	88,9	78,6

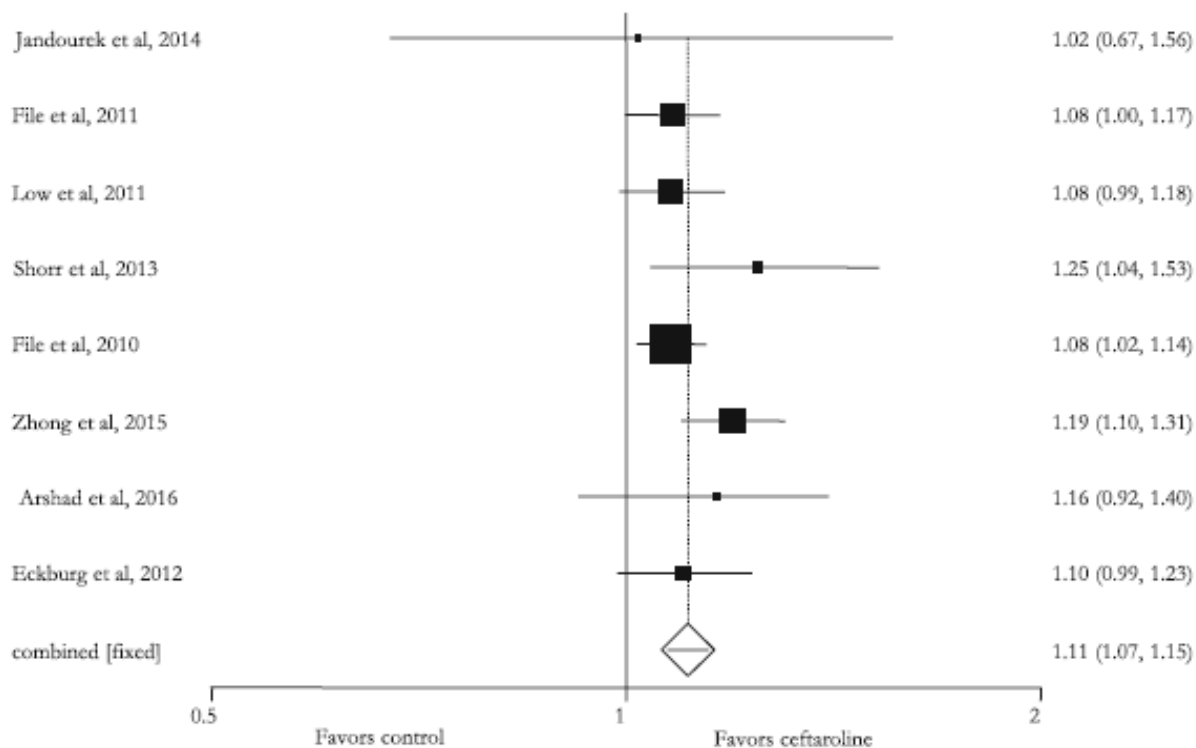
RESEARCH

Open Access



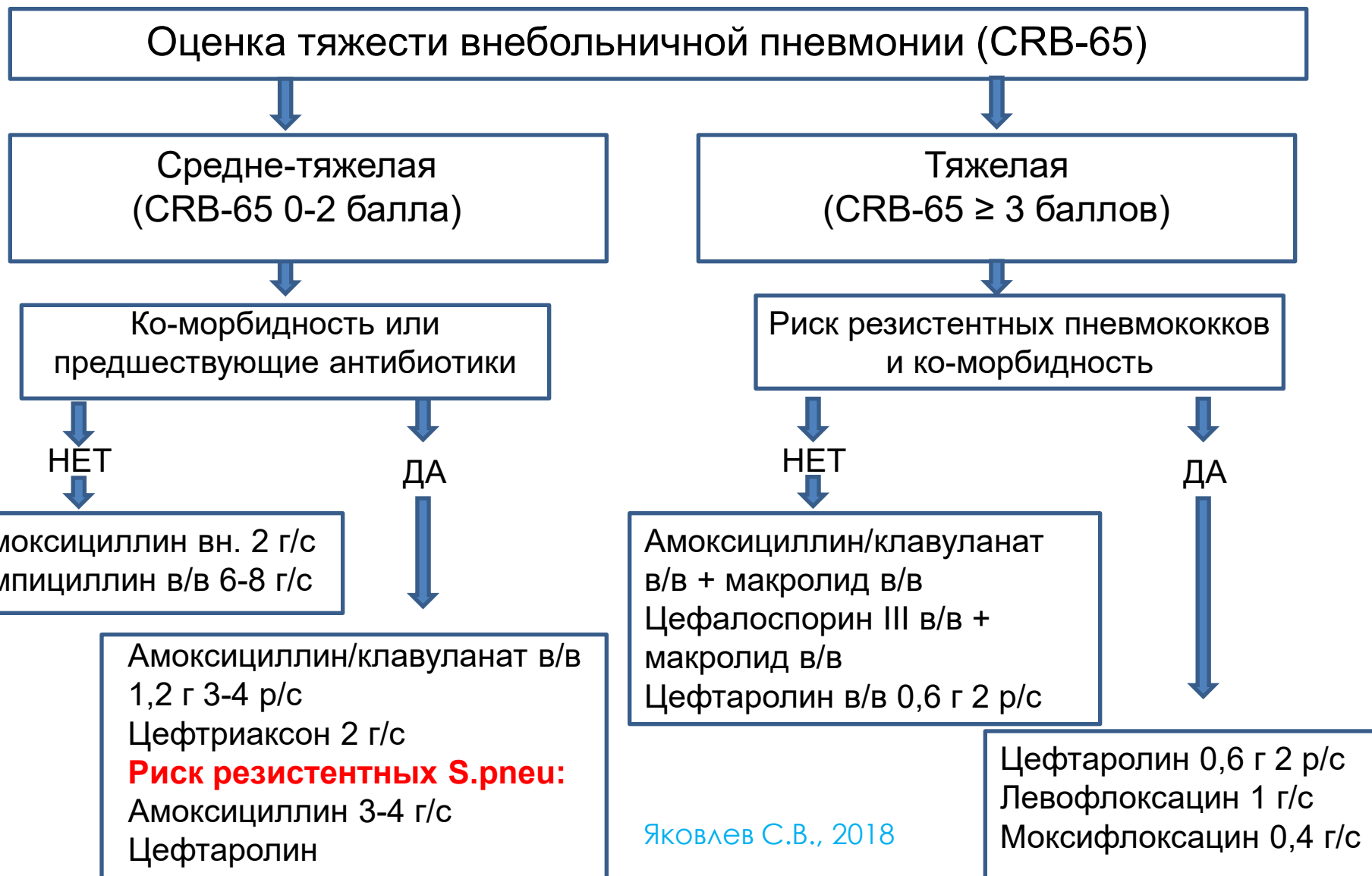
# Efficacy and effectiveness of Ceftaroline Fosamil in patients with pneumonia: a systematic review and meta-analysis

Giovanni Sotgiu<sup>1</sup>, Stefano Aliberti<sup>2,3\*</sup>, Andrea Gramegna<sup>2,3</sup>, Marco Mantero<sup>2,3</sup>, Marta Di Pasquale<sup>2,3</sup>, Federica Trogu<sup>1</sup>, Laura Saderi<sup>1</sup> and Francesco Blasi<sup>2,3</sup>



Fixed effects (Mantel-Haenszel, Rothman-Boice)  
Pooled relative risk = 1.11 (95% CI = 1.07 to 1.15)  
 $I^2$  (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 56.3%)

# Алгоритм АБТ внебольничной пневмонии средне-тяжелого или тяжелого течения у госпитализированных пациентов





# Почему при тяжелой ВП у пациентов в ОРИТ не рекомендуются карбапенемы?

- Природная антипневмококковая активность пенициллинов, цефтаролина и карбапенемов сходная
  - Устойчивость *S.pneu* в РФ к эртапенему выше, чем к цефтаролину (7,7 vs. 1,7%)
- 
- Назначение карбапенемов при тяжелой ВП будет способствовать более ранней колонизации и суперинфекции полирезистентными нозокомиальными штаммами Грам(-) бактерий в ОРИТ, в т.ч. CRE

# Тактика при неэффективности стартовой терапии ВП

- Исключение синдромо-сходных заболеваний
  - Туберкулез
  - Рак
  - ТЭЛА
- Диагностика осложненного течения
- Расширение спектра АБТ
  - Или акцентирование (сужение) спектра при выявлении факторов риска более редких возбудителей

## ФАКТОРЫ РИСКА

*Legionella*    *Klebsiella*    *S.aureus*    MDR *S.pneu*    *Aspergillus*    *P.jirovecii*

# Факторы риска полирезистентных возбудителей тяжелой ВП

- ***S.pneumoniae* – MDR**
  - Антибиотики в предшествующие 3 месяца
  - Дети дошкольного возраста в организованных коллективах и члены их семей
  - Многодетные семьи
- ***S.aureus***
  - Грипп
  - Алкоголизм, в/в наркоманы, деструкция легочной ткани
- ***Klebsiella*, в т.ч. ESBL+**
  - Предшествующая госпитализация
  - Ко-морбидность (СД, цирроз, др.); осложнения – абсцесс, эмпиема
- ***Legionella pneumophila***
  - Поездка за границу в южные страны
  - Джакузи и др. СПА процедуры, водоемы, фонтаны; ремонт сантехники
- ***Aspergillus***
  - Грипп H1N1
- ***Pneumocystis jirovecii (carinii)***
  - Тяжелая ХОБЛ (+ ГКС)
  - Инфекция ВИЧ
  - Лимфопения с уровнем CD4 < 200

# Тактика при неэффективности стартовой терапии ВП

- Исключение синдромо-сходных заболеваний
  - Туберкулез
  - Рак
  - ТЭЛА
- Диагностика осложненного течения
- Расширение спектра АБТ
  - Или акцентирование (сужение) спектра при выявлении факторов риска более редких возбудителей

## ФАКТОРЫ РИСКА

*Legionella*



Левифлоксацин

*Klebsiella*



Эртапенем  
Тигециклин

Цефепим/сульбактам

*S.aureus*



Цефтаролин

MDR *S.pneu*



Цефтаролин  
рФХ

*Aspergillus*



Вориконазол

*P.jirovecii*



Ко-тримоксазол  
15 мг/кг (по ТМ)

# Тяжелая внебольничная пневмония: заключение

- Увеличение летальности при ВП в последние годы вероятно связано с глобальными изменениями антибиотикочувствительности наиболее актуальных возбудителей
- Рост устойчивости *S.pneumoniae* к антибиотикам в Европе и РФ требует оценки практической значимости этого феномена
- Рекомендации по АБТ тяжелой внебольничной пневмонии следует пересмотреть в ближайшее время
- Устойчивость *S.pneu* к рФХ минимальная, но высокая токсичность лимитирует их применение
- Цефтаролин является наиболее надежной опцией лечения тяжелой внебольничной пневмонии, особенно при риске MDR *S.pneumoniae* и *S.aureus*