

XVIII Российская конференция с международным участием  
«Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии»  
Симпозиум №3: Как быть на шаг впереди в проблемных вопросах  
современной антимикробной терапии?

## **Тяжелая внебольничная пневмония: возможности снижения летальности**

Яковлев С.В.

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

# Оценка CDC угроз антибиотикорезистентности

## Неотложные угрозы

*Clostridium difficile*

Enterobacteriaceae Carb-R

*Neisseria gonorrhoeae*

## Потенциальные угрозы

VRSA

*Streptococci* gr. A Erythro-R

*Streptococci* gr. B Clinda-R

## Серьезные угрозы

*Acinetobacter* MDR

*Campylobacter* MDR

Enterobacteriaceae ESBLs

***Streptococcus pneumoniae* MDR**

*P.aeruginosa* MDR

VRE

MRSA

*Candida* Fluconazole-R

*Salmonella* MDR

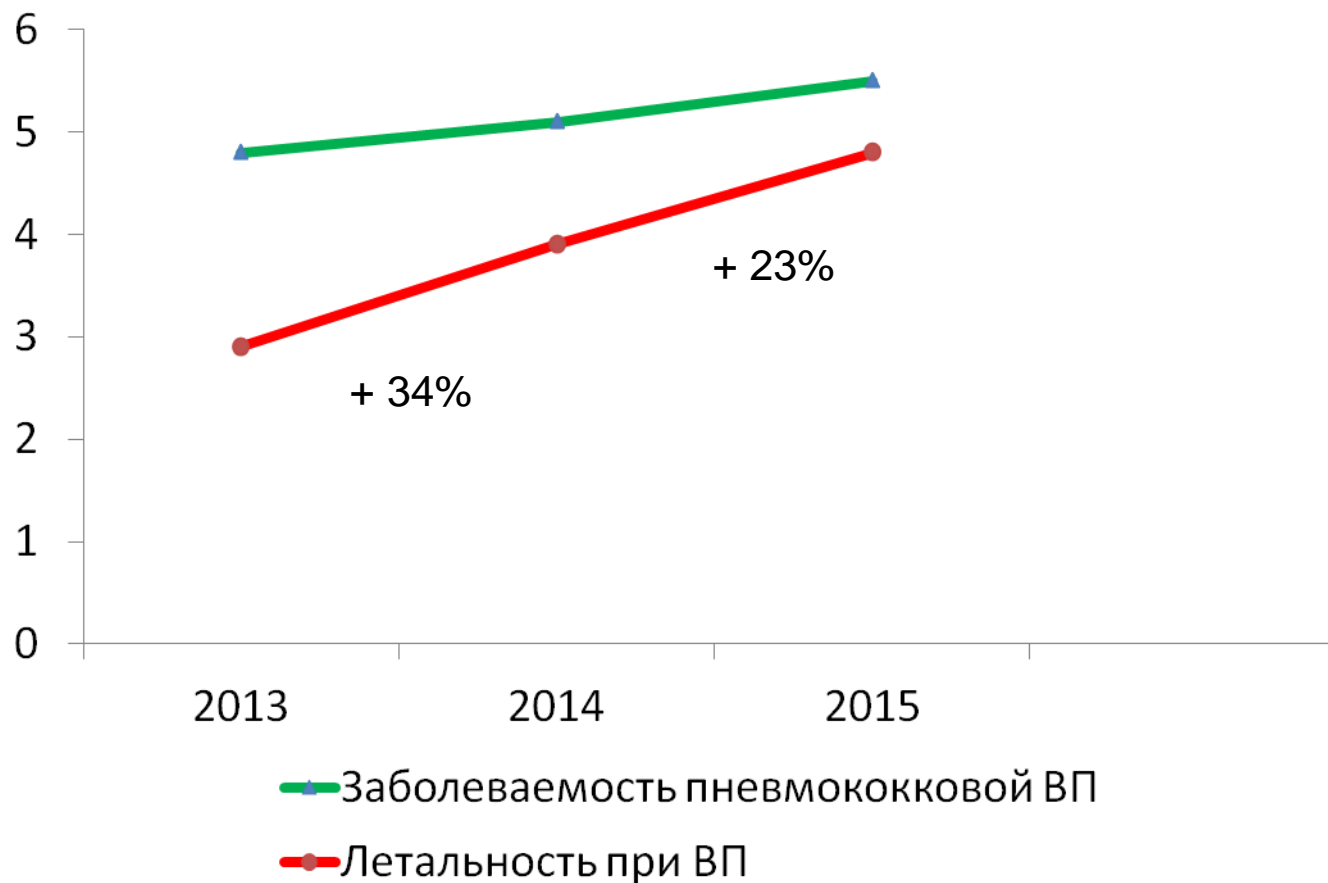
*Shigella* MDR

Tuberculosis drug-R

# Внебольничная пневмония: проблемы

- Высокая заболеваемость
- Стабильные цифры летальности
  - В Европе 8,6% (0,8 – 12,2%) [Welte T, Semin Respir Crit Care Med 2009;30:127-35]
- 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 пневмококковой внебольничной пневмонией и летальность при пневмонии в РФ (на 100000 населения)



# Медико-социальное значение инфекционной патологии

От чего умирают пациенты с внебольничной пневмонией?

**Нетяжелая ВП**

**Тяжелая ВП**

## **Острая фаза**

28-дн. летальность <1 – 5%:

Осложненная инфекция

Декомпенсация хр.заболеваний

28-дн. летальность >10 – 35%:

Инфекция

ПОН, ТЭЛА, ОИМ, инсульт

## **Отдаленный исход (1 – 12 мес)**

достоверное повышение риска:

Острого ИМ, инфаркта головного мозга, острой сердечно-сосудистой патологии, венозного тромбоза, тромбоэмболий

Mercer A, Epidemiol Infect 2015; Aug5:1-10.


Warren-Gash, Lancet Inf Dis 2009;9(10):601-10.

Cangeni R, Am J Cardiol 2015;116(4):647-51

Khan A, J Am Coll Cardiol 2015;65(14):1488-9

Corrales-Medina V, JAMA;313(3):267-74

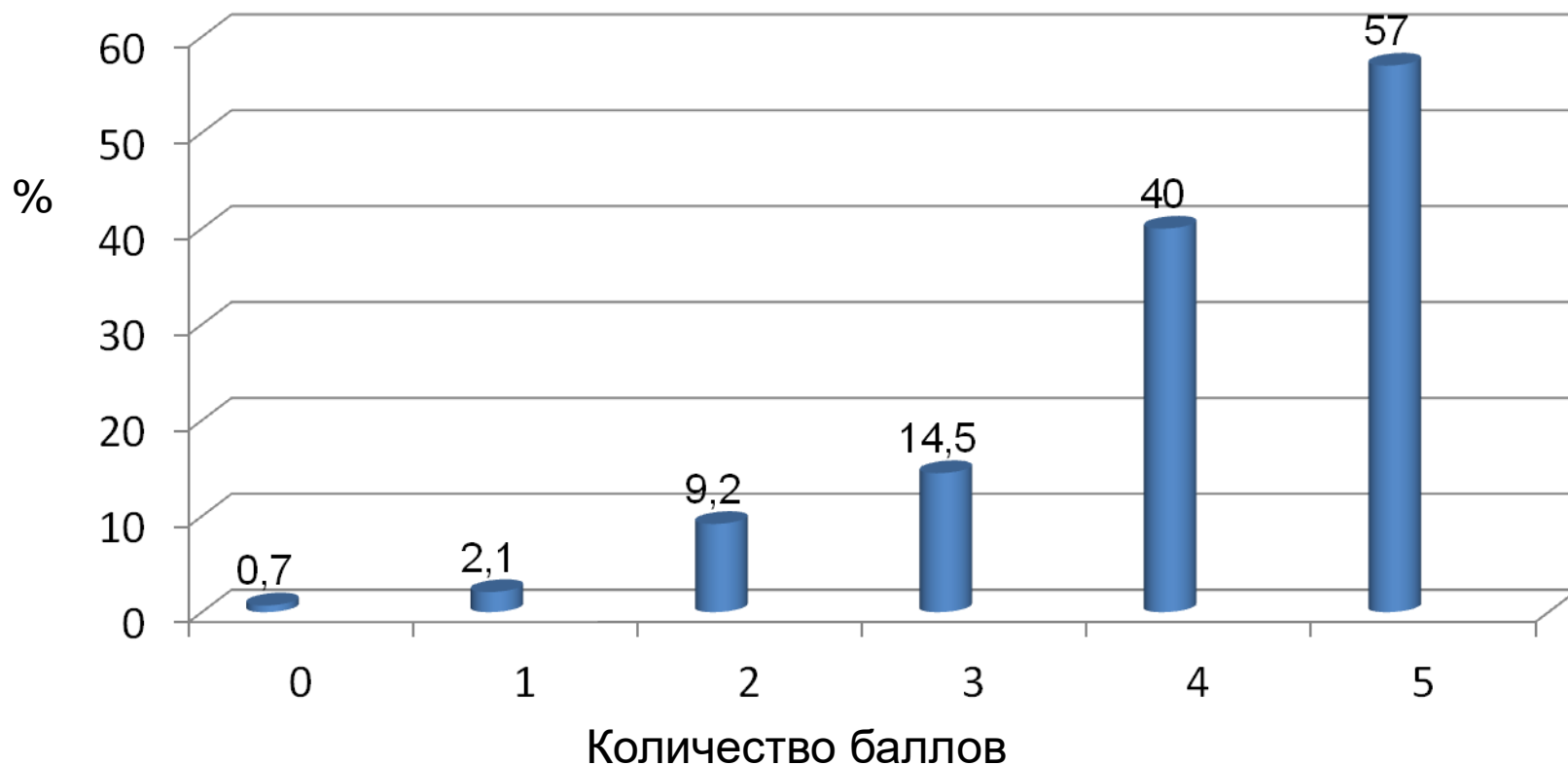
# Слагаемые благоприятного прогноза при внебольничной пневмонии

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

## CURB-65

<u>Показатель</u>	<u>Балл</u>
<b>C</b> onfusion – нарушение сознания	1
<b>U</b> rea – повышение креатинина (ОПН)	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

# CURB-65: прогнозируемая 30-дневная летальность



Рекомендации по месту лечения пациента: 0-2 балла – терапия  
≥ 3 баллов – ОРИТ

Farr BM, e.a. Ann Int Med 1991;115:428-36

**NB! Динамическая оценка в течение нескольких часов наблюдения может дать более точную информацию, чем шкалы, оценивающие состояние пациента в отдельно взятый момент времени**

# Что считать адекватной АБТ внебольничной пневмонии?

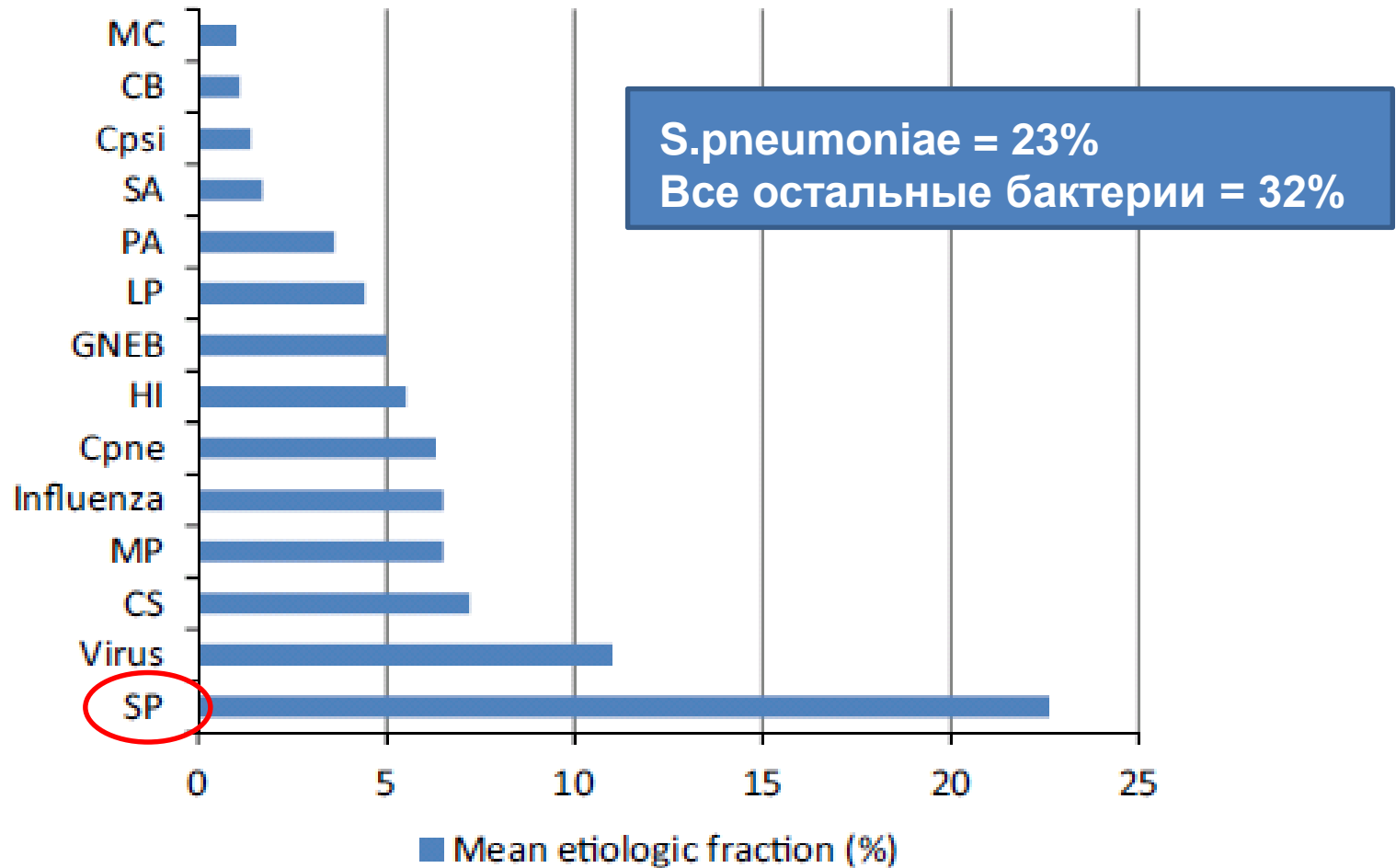
- Ранее назначение
  - Нетяжелая ВП: в течение 8 часов
  - Тяжелая ВП: в течение 1-го часа

[Halm E, JAMA 1998;279:1452-7; Houck P, Arch Int Med 2004;164:637-44]

- «Перекрытие» наиболее актуальных возбудителей
- Преодоление устойчивости



# Этиология внебольничной пневмонии в Европе



# Этиология внебольничной пневмонии (ВОЗ, 2016)

**TABLE 1.** Microbial aetiology of community-acquired pneumonia

Outpatients	Frequency (%)	Hospitalized (non-ICU)	Frequency (%)	ICU patients	Frequency (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	43	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	42
Atypical bacteria	36	Atypical bacteria	16	Atypical bacteria	14
<i>Legionella pneumophila</i>	6	<i>Legionella pneumophila</i>	8	<i>Legionella pneumophila</i>	8
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	17	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	6	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	3	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	3
<i>Coxiella burnetii</i>	7	<i>Coxiella burnetii</i>	2	<i>Coxiella burnetii</i>	1
Respiratory viruses	9	Respiratory viruses	12	Respiratory viruses	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	<i>Haemophilus influenzae</i>	5	<i>Haemophilus influenzae</i>	3
Polymicrobial aetiology	9	Polymicrobial aetiology	13	Polymicrobial aetiology	22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	5
GNEB	1	GNEB	2	GNEB	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	<i>Staphylococcus aureus</i>	2

\*The frequency is determined by the presence or absence of specific risk factors.

GNEB: gram-negative enteric bacilli.

(Reproduced with permission from World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. 2016<sup>9</sup>).

# 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 spp.</i>	0	5	12
<i>C.burnetii</i>	1	4	7
RS-Vir	17	12	3
Неизвестная	50	41	45

# Летальность при трех ведущих возбудителях внебольничной пневмонии

Возбудитель	Число случаев	Летальность, %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4432	12,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	883	7,4
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	507	1,4

Fine MT, et al. JAMA 1996;275:134-42 (в модификации)

Главное требование к антибиотику для  
лечения внебольничной пневмонии

**Высокая активность против наиболее  
частого и опасного возбудителя –**

**Пневмококка**

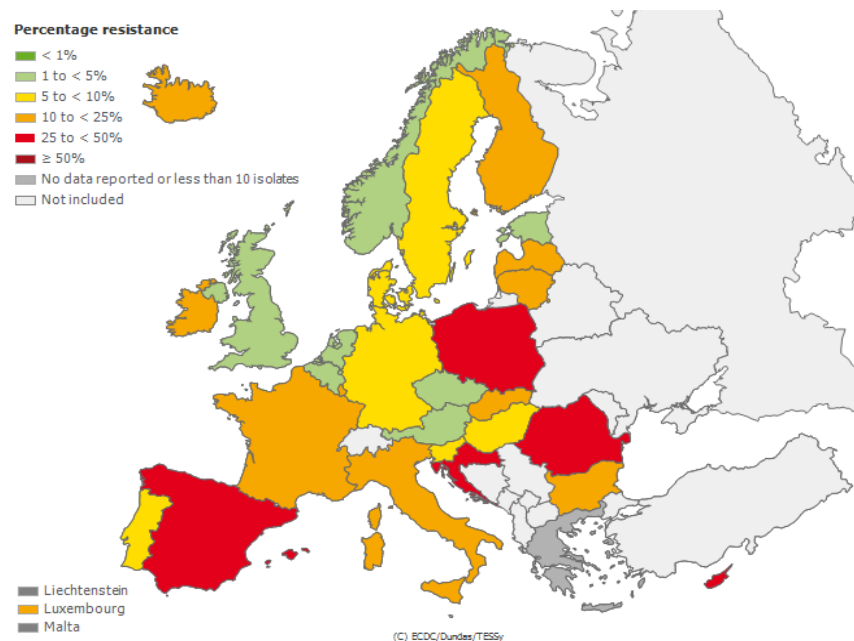
**При тяжелой пневмонии**

**+**

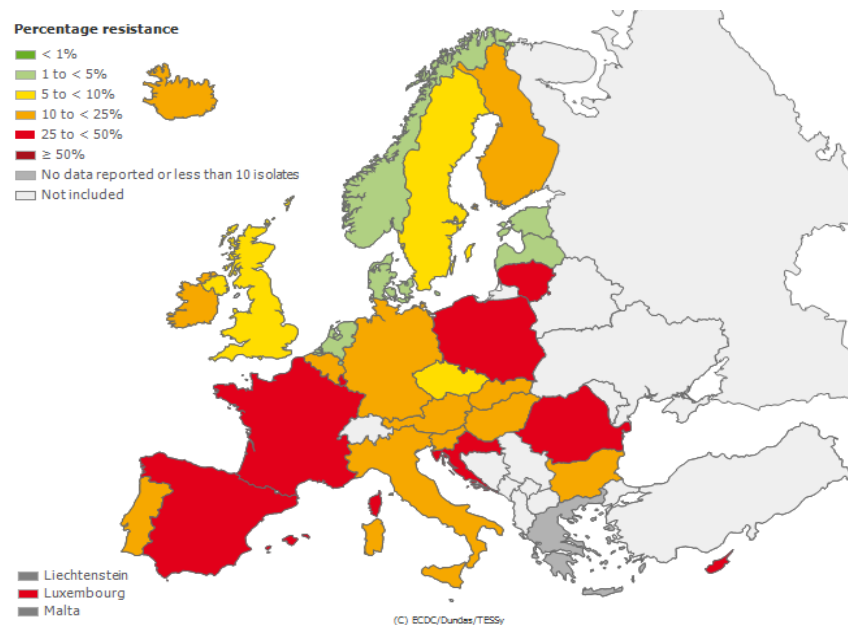
**Стафилококк, Клебсиелла**

# Устойчивость *S.pneumoniae* в Европе, EARS-Net, 2014

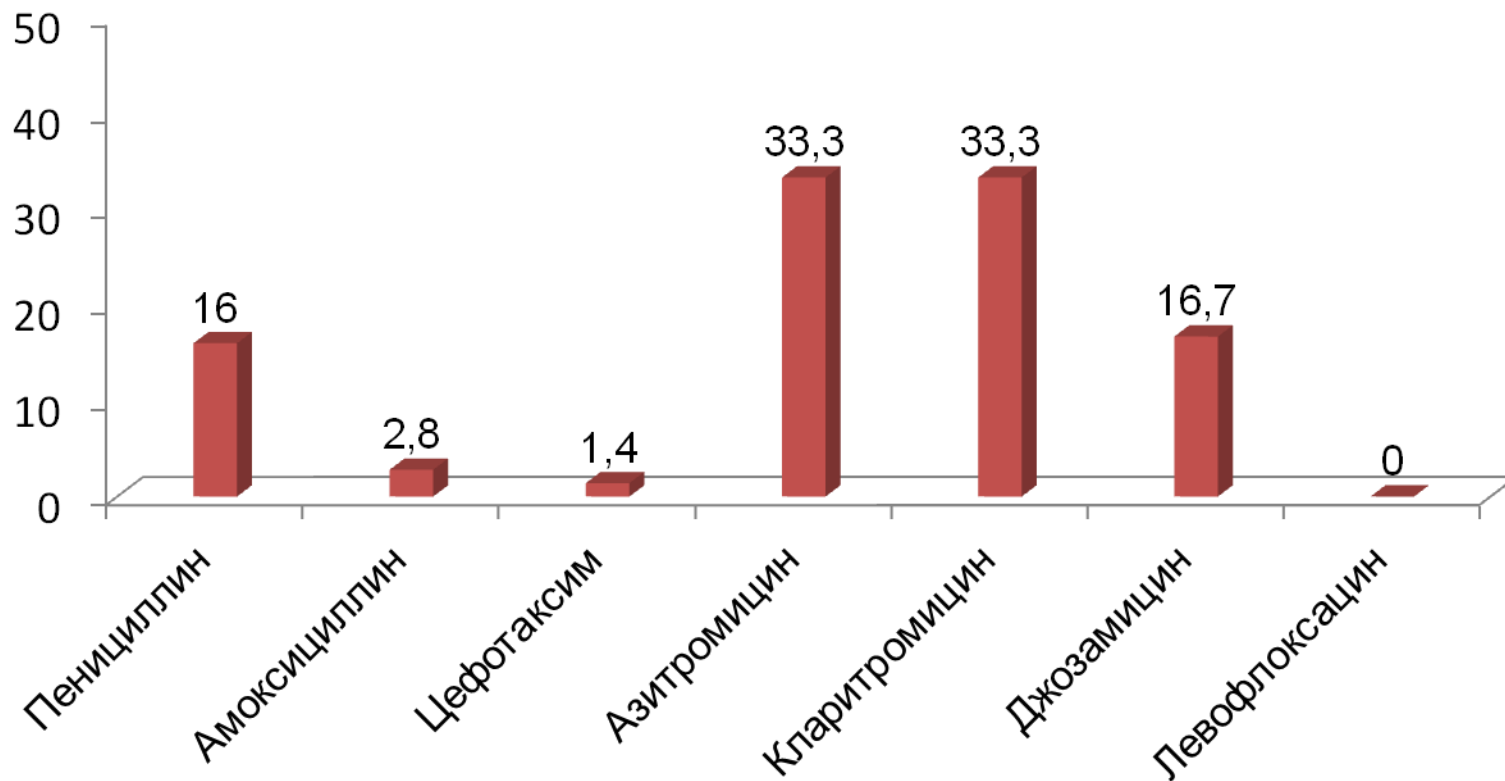
## Пенициллин (R+I)



## Макролиды (R+I)



# Устойчивость *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в РФ (критерии EUCAST)



# Тяжелая пневмония

CURB65 3 – 5

Традиционные схемы лечения:

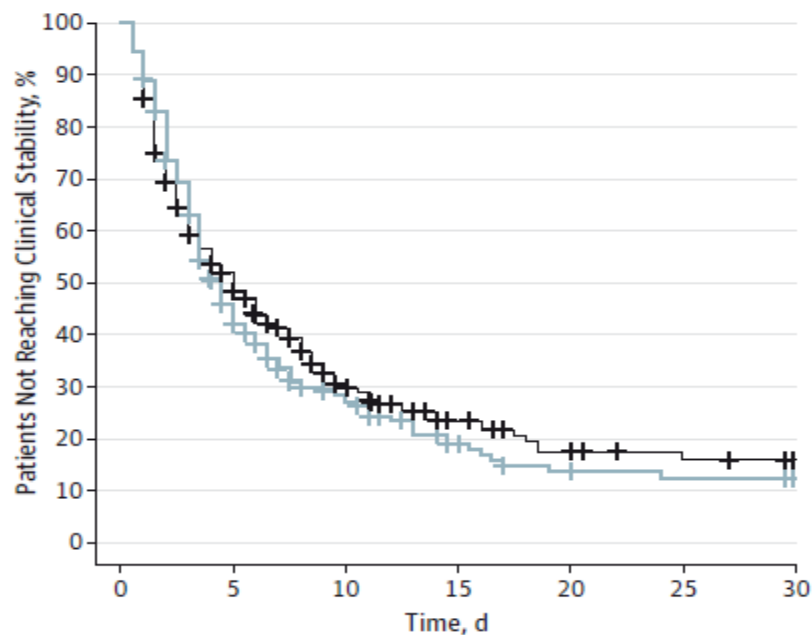
1. Антистрептококковый цефалоспориин III + макролид
2. Антипневмококковый фторхинолон
3. Антистрептококковый цефалоспориин III + фторхинолон



# $\beta$ -Lactam Monotherapy vs $\beta$ -Lactam-Macrolide Combination Treatment in Moderately Severe Community-Acquired Pneumonia

## A Randomized Noninferiority Trial

Figure 2. Proportions of Patients Not Reaching Clinical Stability



Не выявлено различий между группами в 30- и 90-дневной летальности, развитии осложнений, длительности госпитализации

Black line indicates monotherapy arm; blue line, combination arm.  $P = .44$  (log-rank test).

# Тяжелая ВП = любая комбинированная терапия ?

Выживаемость пациентов с ВП, получавших Бл+М или Бл+ФХ

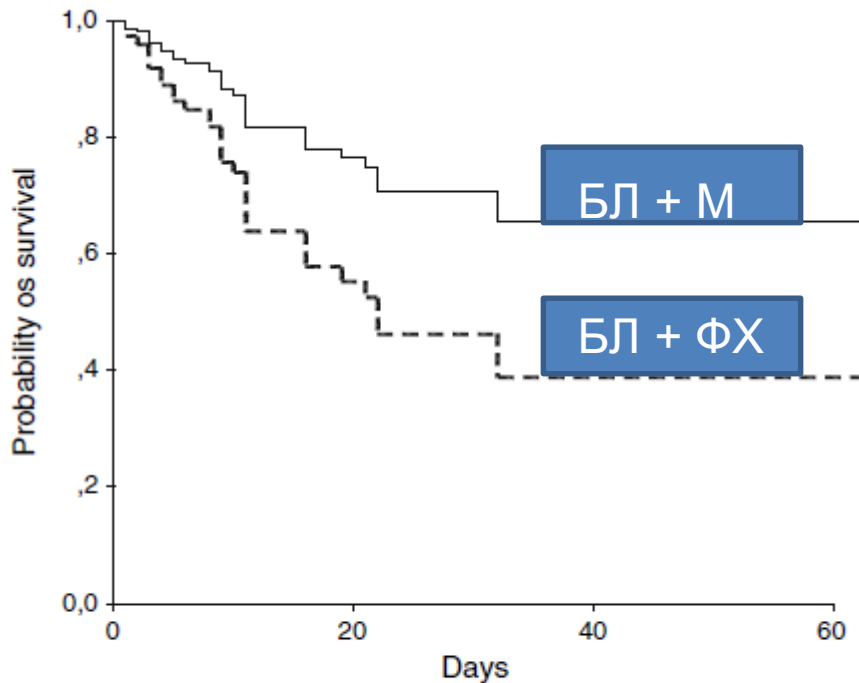


Fig. 3 Survival graph for severe sepsis/septic shock patients treated in accordance with IDSA/ATS guideline in combination with a macrolide or a quinolone (censored at 60 days)

Рекомендации IDSA/ATS 2007  
Рекомендации PPO 2010

Тяжелая ВП:

Бета-лактамы + Макролиды

**ИЛИ**

Бета-лактамы + Респиратор. ФХ

# Initial use of one or two antibiotics for critically ill patients with community-acquired pneumonia: impact on survival and bacterial resistance

*Critical Care* 2013, 17:R265 doi:10.1186/cc13095

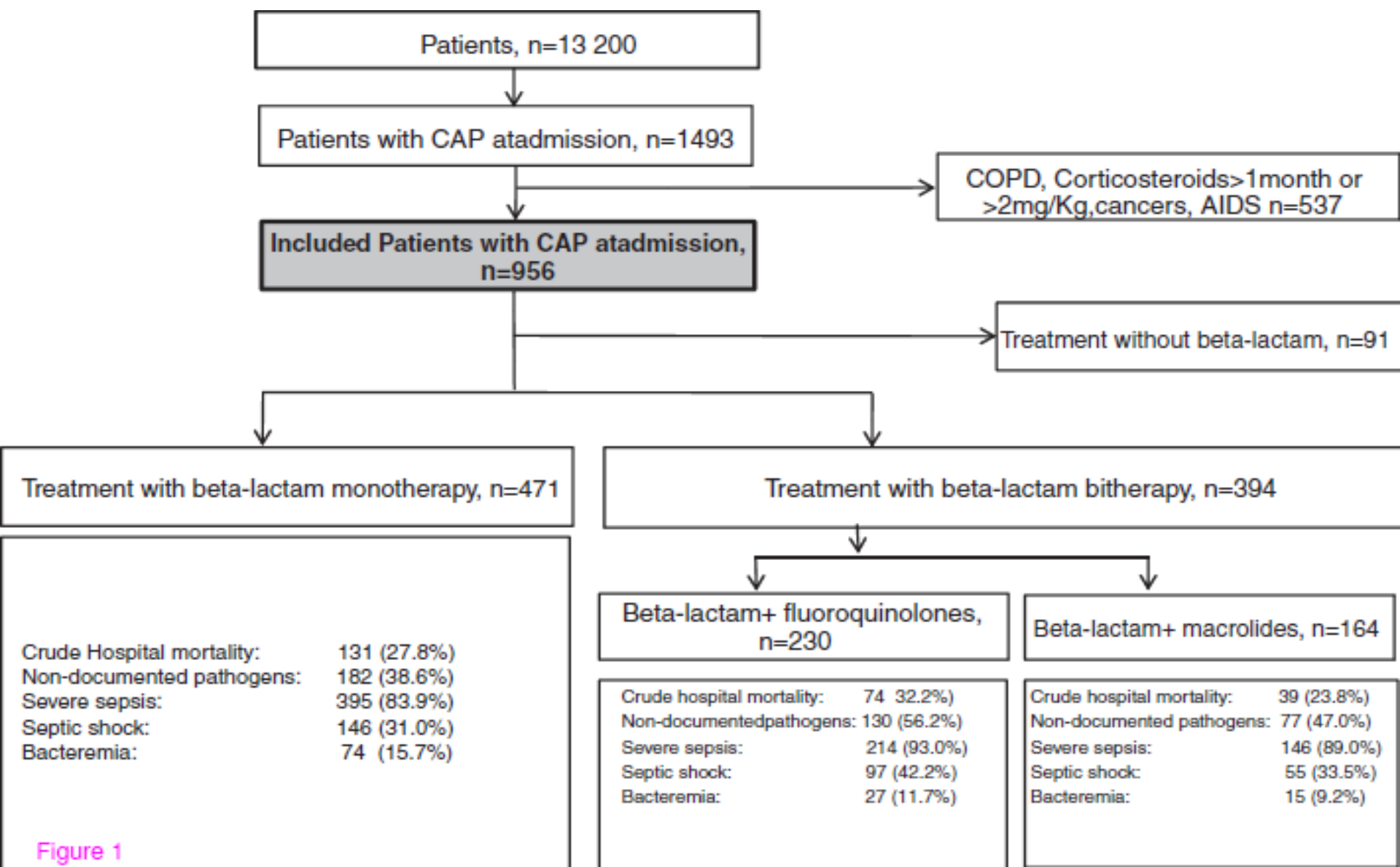


Figure 1

# Моно- или комбинированная АБТ при тяжелой ВП

## 60-дневная летальность

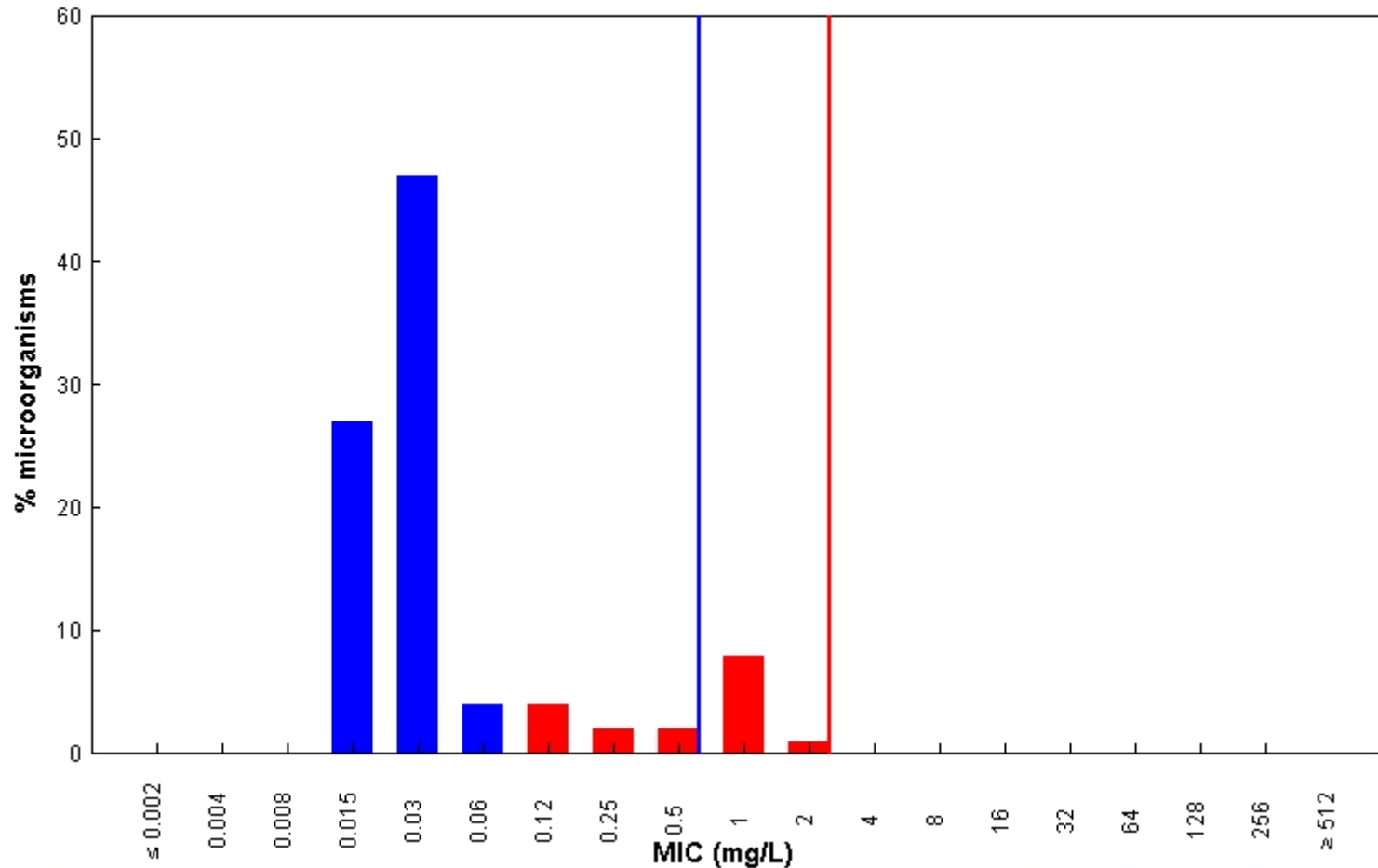
- Бета-лактамы 26,1%
- Бета-лактамы + макролиды 21,3% (NS)
- Бета-лактамы + ФХ 31,3% (NS)

## Факторы, ассоциируемые с 60-дневной летальностью

	Риск (95%ДИ)	P
Адекватная стартовая АБТ	0,63 (0,42-0,94)	0,02
Комб. vs Монотерапия	1,14 (0,86-1,50)	0,37
SAPSII (каждые 10 бал.)	1,66 (1,54-1,79)	0,0001

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

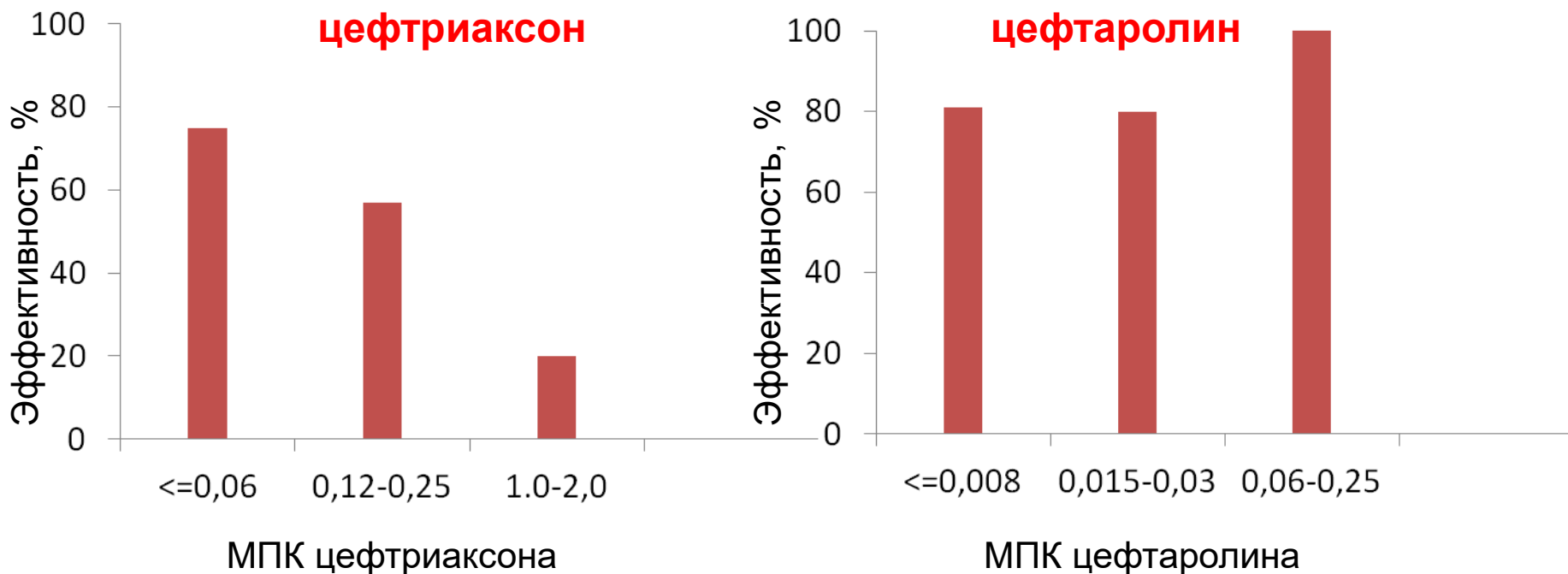
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



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

# Рекомендации IDSA, ATS, BTS, ERS, PPO.....

Цефалоспорин III + макролид при тяжелой ВП

## Насколько адекватен Цефтриаксон при ВП?

- Появление устойчивых *S.pneu* к цефтриаксону в РФ
  - $\approx 10\%$  пневмококков относятся к категории «I» или «R»
  - Все ли «цефтриаксоны» одинаково эффективны?
- «Проблемы» с эффективностью при МПК *S.pneu*  $> 0,06$  мкг/мл
- Слабая антистафилококковая активность
  - Клинически неэффективен в дозе  $< 4$  г

# Рекомендации IDSA, ATS, BTS, ERS, PPO.....

Цефалоспорин III + макролид при тяжелой ВП

## Зачем нужен макролид при ВП?

- Устойчивость *S.pneu* в РФ и многих странах ЕС > 30%  
[Сидоренко С.В., Вестник практического врача, 2014, №2]
- Не активен против Грам(-)
- Слабая антистафилококковая активность
- Неантибактериальные эффекты?
- Кардиотоксичность
  - Риск желудочковой тахикардии и внезапной смерти  
[Rao G, e.a. Ann Fam Med 2014;12:121-7  
Ray W, e.a. NEJM 2012;366;20]



# Тяжелая внебольничная пневмония

Традиционно рекомендуемый режим АБТ  
цефалоспорин III + макролид не эффективен против:

- Резистентных пневмококков и штаммов со сниженной чувствительностью к цефалоспорином/макролидам
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae* БЛРС+

# Факторы риска полирезистентных и редких возбудителей тяжелой ВП

- *S.pneumoniae* MDR (Pen-R, Cef-R, Macr-R)
  - Антибиотики в предшествующие 3 мес
  - Дети в семье, посещающие дошкольные учреждения
- *S.aureus* – MSSA
  - Грипп
  - Алкоголизм, в/в наркоманы, сахарный диабет
- *Klebsiella*
  - Тяжелая ко-морбидность (диабет, алкоголизм, цирроз)
  - БЛРС: предшествующая терапия Цеф и ФХ, госпитализация
- *Legionella*
  - Поездка за границу в южные страны
  - Джакузи и др. СПА процедуры, водоемы, фонтаны
  - Ремонт сантехники

# Тактика врача при риске полирезистентных пневмококков

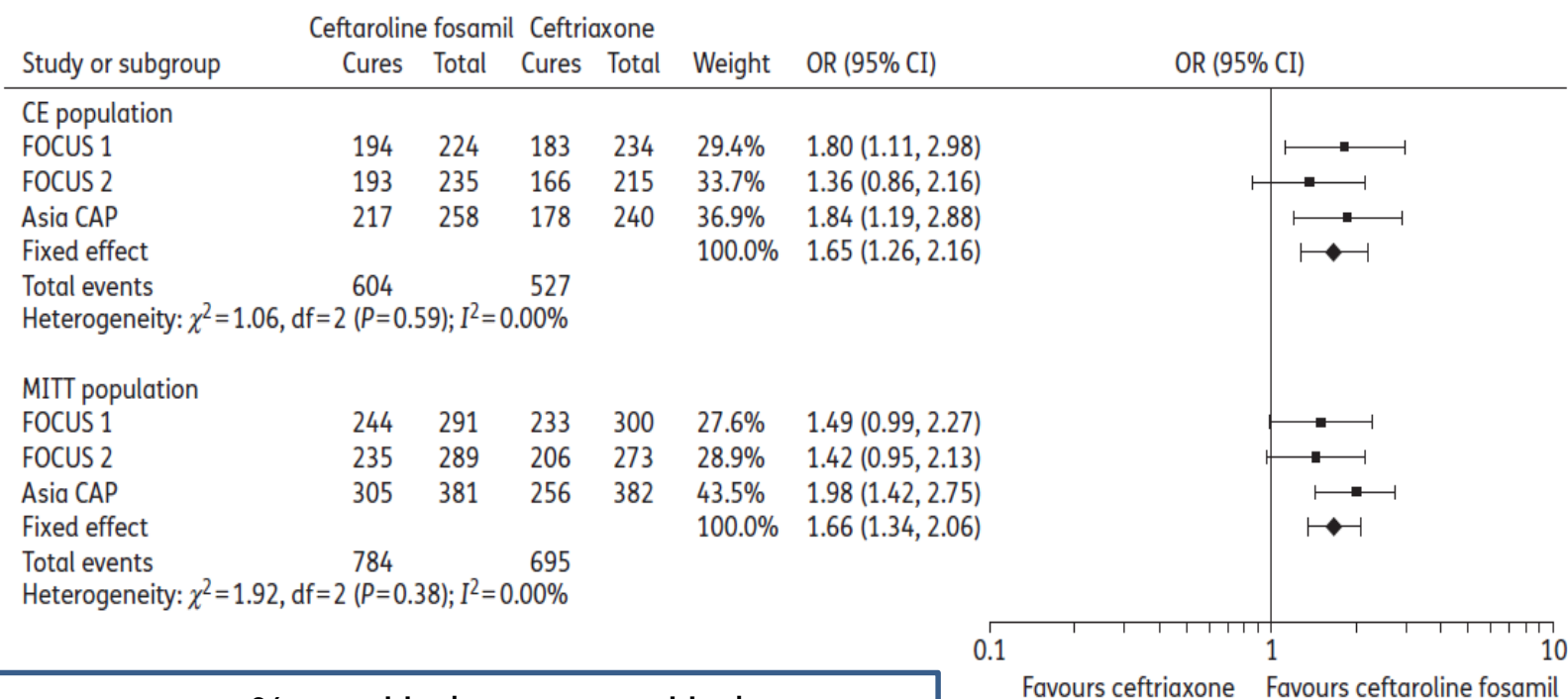
- Не назначать цефуроксим и макролиды
- Увеличение суточной дозы бета-лактамов
  - Амоксициллин 3-4 г
  - ??? Амп 8 г, цефотаксим 8-12, цефтриаксон – 4-6
- Антипневмококковые фторхинолоны
  - Моксифлоксацин 400 мг, Левофлоксацин 1000 мг
    - По антипневмококковой активности уступают бета-лактамам
    - Токсичность (нейро-, ЦНС, гепато-, кардио-)
    - Суперинфекция *C.difficile*
- Цефтаролин

## Активность антибиотиков против пневмококков, чувствительных и устойчивых к пенициллину

Антибиотик	МПК <sub>50</sub>		%Ч	
	Пен-Ч	Пен-У	Пен-Ч	Пен-У
<b>Цефтаролин</b>	0,008	0,12	100	100
Амоксициллин/КК	≤1	2	100	53
Цефуроксим	≤0,12	8	100	0
Цефтриаксон	≤0,06	1	100	69
Эритромицин	≤0,06	>8	90	26
Левифлоксацин	1	1	100	98

## 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>



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

# Тактика при неэффективности стартовой терапии ВП

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

Риск *Legionella*



Левифлоксацин

Риск *P.carinii*



Ко-тримоксазол

Риск *S.aureus*



Цефтаролин

# Заключение

Распространение полирезистентных штаммов *S.pneumoniae* требует пересмотра существующих рекомендаций по лечению внебольничной пневмонии

1. Исключение (или ограничение) из рекомендаций макролидов в регионах с высоким уровнем (>20%) устойчивых пневмококков
2. Рекомендации по увеличению дозы бета-лактамов у пациентов группы риска DRSP
3. Включение в стандарт лечения тяжелой пневмонии цефтаролина как антибиотика с наиболее высокой антипневмококковой активностью
4. Рекомендовать более широкое использование конъюгированной пневмококковой вакцины