

Негоспітальна та нозокоміальна
(госпітальна) пневмонія в дорослих осіб:
етіологія, патогенез, класифікація,
діагностика, антибактеріальна терапія
Клінічні настанови

Укладачі
Юрій Іванович Фещенко,
академік НАМН України, д.м.н., професор
Олександр Ярославович Дзюблик, д.м.н.,
професор
Ярослав Олександрович Дзюблик, к.м.н.,
Тетяна Олексіївна Перцева,
член-кореспондент НАМН України, д.м.н.,
професор
Юрій Михайлович Мостовий,
д.м.н., професор
Олександр Олександрович Мухін, к.м.н.,
Максим Миколайович Пилипенко, к.м.н.,
Сергій Сергійович Сімонов, к.м.н.,
Ростислав Євгенович Сухін, к.м.н.,
Ігор Порфирійович Шлапак,
д.м.н., професор
Валерія Валеріївна Дмитриченко

Проект до обговорення

Таблиця 13. Антибактеріальні препарати, які використовують для проведення ступеневої терапії хворих на НП		
Оптимальний препарат для в/в чи в/м введення	Оптимальний препарат для прийому per os	Альтернативний препарат для прийому per os
Фторхінолони		
Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин *	Фторхінолон II покоління
Левовфлоксацин	Левовфлоксацин	β-лактам + макролід
Моксифлоксацин	Моксифлоксацин	β-лактам + макролід
β-лактами		
Ампіцилін	Амоксицилін	Амоксицилін / клавуланова кислота
Амоксицилін / клавуланова кислота	Амоксицилін/клавуланова кислота	Цефуроксиму аксетил
Цефуроксим	Цефуроксиму аксетил	Амоксицилін / клавуланова кислота або фторхінолон III-IV покоління
Цефтріаксон або цефотаксим	Амоксицилін/клавуланова кислота	Фторхінолон III-IV покоління або цефіксим чи цефтибутен
Цефтазидим	Цефуроксиму аксетил	Фторхінолон IV покоління
Ертапенем, іміпенем, меропенем, дорипенем	Цефуроксиму аксетил	Фторхінолон IV покоління
Макроліди		
Еритроміцин	Еритроміцин	Азитроміцин або кларитроміцин, або фторхінолон III-IV покоління
Спіраміцин	Спіраміцин	Азитроміцин або кларитроміцин, або фторхінолон III-IV покоління
Тетрацикліни		
Доксициклін	Доксициклін	Макролід або фторхінолон III покоління
Оксазолідінони		
Лінезолід	Лінезолід	Ванкоміцин
Лінкозаміди		
Кліндаміцин	Кліндаміцин	Метронідазол + β-лактам, фторхінолон IV покоління

Примітка. * Не рекомендується застосовувати, якщо передбачуваний збудник – S. pneumoniae.

Таблиця 14. Найпоширеніші помилки АБТ хворих на НП	
Призначення	Коментар
Щодо вибору препарату (легкий або середньотяжкий перебіг НП)	
Гентаміцин	Відсутність активності щодо пневмокока, атипичних збудників
Ампіцилін per os	Низька біодоступність препарату (40%) порівняно з такою амоксициліну (75-90%)
Цефазолін	Низька антипневмококова активність, відсутність клінічно значущої активності щодо H. influenzae
Ципрофлоксацин	Низька активність щодо S. pneumoniae та M. pneumoniae
Респіраторні фторхінолони	Недоцільно використовувати як препарати вибору за відсутності факторів ризику терапевтичної невдачі (супутні захворювання, попередній прийом антибактеріальних засобів)
Щодо вибору препарату (тяжкий перебіг НП)	
β-Лактами в монотерапії	Не перекривають весь спектр потенційних збудників, наприклад L. pneumophila, Legionella spp.
Карбапенеми (іміпенем, меропенем, дорипенем)	Застосування як стартової терапії економічно не виправдане, можуть застосовуватися лише в разі аспірації та НП, викликаній P. aeruginosa (крім ертапенему)
Антисиньогнійні цефалоспорины III покоління (цефтазидим, цефоперазон)	Поступаються активністю щодо S. pneumoniae цефотаксиму і цефтріаксону; використовувати слід тільки за підозри на НП, що викликана P. aeruginosa
Щодо вибору шляху введення	
Відмова від ступеневої терапії	Ступенева терапія дозволяє суттєво скоротити витрати на лікування, не погіршує прогнозу. У більшості випадків перехід на пероральне введення антибіотиків можливий на 2-3-й день терапії
Внутрішньом'язове введення антибіотика за тяжкого перебігу НП	Не доцільне у зв'язку з можливим зниженням швидкості та ступеня абсорбції препарату в системний кровообіг
Щодо терміну початку терапії	
Пізній початок АБТ	Затримка введення першої дози антибіотика на 4 год і більше зумовлює значне підвищення ризику несприятливих результатів лікування хворих
Щодо тривалості терапії	
Часта зміна антибіотика	Показання для заміни антибіотика: – клінічна неефективність антибіотика, про яку можна судити через 48-72 год терапії; – виникнення серйозних небажаних явищ, що потребують відміни антибіотика; – висока потенційна токсичність антибіотика, що обмежує його тривале використання
Продовження АБТ до повного зникнення всіх клініко-лабораторних проявів НП	Головним критерієм відміни антибіотика є зворотний розвиток клінічних симптомів НП: – нормалізація температури тіла; – зменшення кашлю; – зменшення об'єму і/або покращення характеру мокротиння та ін. Збереження окремих лабораторних і/або рентгенологічних змін не є абсолютним показанням до продовження АБТ

Продовження. Початок у № 2, 4, 6, 8 / 2013

2.9.3.2. Критерії ефективності антибактеріальної терапії

Оцінку ефективності АБТ з використанням препаратів першого ряду необхідно (обов'язково!) проводити через 48-72 год від початку лікування (категорія доказів С). Основними критеріями ефективності в цей термін слід вважати зменшення проявів інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. За наявності позитивної динаміки наведених показників призначену АБТ продовжують. Якщо в пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація або симптоматика прогресує, лікування слід вважати неефективним; необхідно провести корекцію терапії.

За неефективності АБТ необхідно додатково обстежити хворого для уточнення діагнозу або виявлення можливих ускладнень пневмонії.

2.9.3.3. Тривалість антибактеріальної терапії

У пацієнтів із середньотяжким перебігом НП АБТ може бути завершена після досягнення стійкої нормалізації температури тіла протягом 3-5 днів. У таких випадках тривалість лікування становить, як правило, 7-10 днів. У хворих на НП з тяжким перебігом та невстановленою етіологією тривалість антибіотикотерапії становить 10 днів (категорія доказів D). У ці терміни зазвичай лейкоцитоз зникає. У разі отримання клінічних або епідеміологічних даних, що свідчать про мікоплазменну або хламідійну етіологію захворювання, тривалість АБТ становить у середньому 10-14 днів (категорія доказів С). У хворих на НП стафілококової етіології або зумовлену грамнегативними ентеробактеріями чи синьогнійною паличкою рекомендують проведення більш тривалої АБТ – 14 днів (іноді більше), а за наявності даних про легіонельозну етіологію захворювання – 7-14 днів (категорія доказів В і С). Проте за ускладненого перебігу НП, наявності позалегенових вогнищ інфекції та повільній відповіді на лікування термін введення антибіотиків визначають індивідуально.

Продовження АБТ та перебування в стаціонарі в разі збереження окремих клініко-рентгенологічних або лабораторних ознак захворювання не завжди доцільне (табл. 11). У більшості випадків ці симптоми НП зникають самостійно або під впливом симптоматичного лікування. Тривалий субфебрилітет є не ознакою бактеріальної інфекції, а, ймовірно, проявом постінфекційної астенії хворого. Рентгенологічна динаміка більш повільна, ніж клінічна, тому дані контрольної рентгенографії легень не можуть бути беззаперечним критерієм для встановлення тривалості АБТ. Лише в кожного 4-го пацієнта старшого віку за наявності супутніх захворювань та ускладненого перебігу НП (вторинна бактеріємія) повне розсмоктування пневмонічної інфільтрації спостерігається впродовж 1-го місяця.

У пацієнтів із ранньою (адекватною) клінічною відповіддю на призначену АБТ можлива заміна парентерального введення антибіотиків на пероральний прийом (ступенева терапія) з подальшою випискою зі стаціонару. Пацієнтів з відсутністю адекватної клінічної відповіді на лікування протягом перших 3 днів після госпіталізації або з раннім швидким погіршенням клінічного перебігу захворювання через 24-48 год після початку лікування необхідно додатково обстежити та провести корекцію лікування. У випадку тривалого збереження клінічної, лабораторної та рентгенологічної симптоматики НП потрібно проводити диференціальну діагностику з такими захворюваннями, як рак легень, туберкульоз, застійна серцева недостатність та ін.

Продолжение на стр. 36.

ПРЕСС-РЕЛИЗ

В исследовании TIOSPIR подтверждена роль обеих лекарственных форм препарата Спирива как лекарственного средства № 1 в мире для поддерживающей терапии хронического обструктивного заболевания легких

Результаты одного из крупнейших исследований из когда-либо проводившихся при ХОЗЛ подтвердили сопоставимые профили эффективности и безопасности препаратов Спирива Респимат 2,5 мкг (1 р/сут, 2 вдоха)¹ и Спирива ХандиХалер 18 мкг

• Время до первого обострения ХОЗЛ было сопоставимым для обеих лекарственных форм препарата Спирива: Респимат 2,5 мкг (1 р/сут, 2 вдоха) и ХандиХалер 18 мкг [1].

• С учетом снижения смертности, наблюдавшегося в ключевом исследовании UPLIFT² [2] на фоне терапии препаратом Спирива ХандиХалер 18 мкг по сравнению с контролем, в исследовании TIOSPIR Спирива Респимат и Спирива ХандиХалер продемонстрировали сопоставимое влияние на выживаемость [1].

• Благодаря широким критериям включения популяции исследования TIOSPIR является репрезентативной в отношении типичных пациентов ХОЗЛ из реальной клинической практики, включая больных со всеми категориями ХОЗЛ по классификации GOLD³ (группы А-Д), пациентов, принимающих различные сопутствующие препараты, а также больных с кардиальной патологией в анамнезе [1].

9 сентября, г. Ингельхайм, Германия. Результаты исследования TIOSPIR (Tiotropium Safety and Performance in Respimat), одного из крупнейших клинических испытаний из когда-либо проводившихся при ХОЗЛ (более 17 тыс. пациентов с ХОЗЛ), подтвердили сопоставимые профили эффективности и безопасности двух доступных лекарственных форм препарата Спирива — Спирива Респимат 2,5 мкг (1 р/сут, 2 вдоха) и Спирива ХандиХалер 18 мкг [1]. В исследовании использовались два устройства для доставки препарата Спирива: уникальный ингалятор Респимат Софт Мист и сухопорошковый ингалятор ХандиХалер [1].

Долгожданные результаты трехлетнего исследования TIOSPIR были опубликованы в номере New England Journal of Medicine за 8 сентября 2013 г. Целью данного исследования было доказать сопоставимую эффективность и безопасность препарата Спирива Респимат в стандартной дозе 2,5 мкг (1 р/сут, 2 вдоха) и в исследуемой дозе 1,25 мкг (1 р/сут, 2 вдоха) по сравнению с таковыми препарата Спирива ХандиХалер 18 мкг. Исследование TIOSPIR было спланировано таким образом, чтобы адекватные размер выборки и продолжительность наблюдения позволили проанализировать общую смертность и время до первого обострения ХОЗЛ в широкой популяции пациентов с ХОЗЛ, репрезентативной в отношении больных ХОЗЛ из реальной клинической практики [1].

«TIOSPIR — важнейшее клиническое исследование, в котором были получены доказательства, подтверждающие эффективность и безопасность препарата Спирива в двух доставочных устройствах — Респимат и ХандиХалер, — отметил один из исследователей TIOSPIR, профессор Антонио Анзуэто (Научный центр здоровья, Техасский университет, США). — Следует подчеркнуть, что это масштабное и безукоризненное с точки зрения дизайна исследование предоставило доказательства безопасности тиотропия в широкой популяции пациентов с ХОЗЛ, включая больных с кардиальной патологией в анамнезе. Практическая значимость исследования TIOSPIR состоит в том, что теперь клиницисты могут с уверенностью назначать доказанно эффективную поддерживающую терапию препаратом Спирива всем пациентам с ХОЗЛ независимо от тяжести заболевания».

Время до первого обострения ХОЗЛ как показатель эффективности

В исследовании TIOSPIR были продемонстрированы сопоставимые результаты в отношении времени до первого обострения ХОЗЛ при использовании любых доступных форм препарата Спирива. Медиана времени до обострения ХОЗЛ для обеих форм превысила 2 года и составила 756 vs 719 дней при использовании препарата Спирива в форме Респимат 2,5 мкг (1 р/сут, 2 вдоха) и ХандиХалер 18 мкг соответственно [1].

Обострения ХОЗЛ оказывают значимое влияние на жизнь больных [3-6], поэтому снижение частоты и тяжести обострений является одной из главных задач в лечении заболевания [7]. Результаты исследования TIOSPIR показали, что Респимат и ХандиХалер обеспечивают сопоставимую эффективность в отношении времени до первого обострения ХОЗЛ, частоты обострений в целом и обострений, требующих госпитализации. Исследование TIOSPIR основывается на известном профиле эффективности препарата Спирива, продемонстрированном в различных клинических испытаниях, включая 4-летнее исследование UPLIFT, а также масштабное исследование ROET-COPD⁴, которое было специально спланировано для изучения обострений ХОЗЛ [8].

• В исследовании UPLIFT применение препарата Спирива 18 мкг с доставочным устройством ХандиХалер ассоциировалось со снижением риска обострений, связанных с ними госпитализаций и дыхательной недостаточности по сравнению с контролем (плацебо) [2, 9].

• В исследовании ROET-COPD препарат Спирива ХандиХалер 18 мкг снижал риск обострений ХОЗЛ, потребовавших госпитализации, на 28% по сравнению с длительнодействующим β₂-агонистом салметеролом [8].

• В отдельном исследовании препарат Спирива Респимат 2,5 мкг (1 р/сут, 2 вдоха) обеспечил статистически значимое снижение риска обострений ХОЗЛ на 31% по сравнению с плацебо⁵ [10].

Выживаемость как показатель безопасности

В 3-летнем исследовании TIOSPIR также было продемонстрировано сопоставимое влияние препаратов Спирива Респимат 2,5 мкг (1 р/сут, 2 вдоха) и Спирива ХандиХалер 18 мкг на выживаемость (общую смертность) [1]. Этот результат согласуется с данными исследования UPLIFT, в котором препарат Спирива ХандиХалер 18 мкг снижал общую смертность пациентов с ХОЗЛ на 16% по сравнению с контролем (плацебо; p=0,016), и свидетельствует об одинаково благоприятном влиянии двух доступных лекарственных форм препарата Спирива на выживаемость [2].

В исследовании TIOSPIR также были получены следующие важные данные.

• По частоте неблагоприятных событий в целом и частоте тяжелых кардиоваскулярных событий группы терапии не различались.

• У пациентов с кардиальной аритмией в анамнезе Спирива Респимат 2,5 мкг (1 р/сут, 2 вдоха) и Спирива ХандиХалер 18 мкг показали одинаковое влияние на выживаемость (общую смертность) [1].

Исследование TIOSPIR [1]

TIOtroprium Safety and Performance In Respimat (TIOSPIR) — глобальное исследование с участием более 17 тыс. пациентов, одно из крупнейших клинических испытаний из когда-либо проводившихся при ХОЗЛ. Больных включали с мая 2010 по апрель 2011 года и рандомизировали для получения терапии более чем в 1200 клинических центрах 50 стран. В ходе исследования сравнивали эффективность и безопасность препарата Спирива Респимат в стандартной дозе 2,5 мкг (1 р/сут, 2 вдоха) и в исследуемой дозе 1,25 мкг (1 р/сут, 2 вдоха) по сравнению с таковыми препарата Спирива ХандиХалер 18 мкг. На протяжении 3-летнего периода исследования было установлено, что у пациентов с ХОЗЛ препарат Спирива Респимат в дозе 5 или 2,5 мкг является таким же эффективным и безопасным, как и хорошо изученный препарат Спирива ХандиХалер 18 мкг. В спиро-метрическом субисследовании TIOSPIR, включившем 1370 пациентов, Респимат 5 мкг как минимум не уступал ХандиХалеру в отношении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в отличие от Респимата 2,5 мкг.

Спирива может доставляться с помощью ХандиХалера — однократного сухопорошкового ингалятора, активируемого вдохом, либо Респимата Софт Мист — не содержащего пропеллент ингалятора нового поколения, в котором инновационные технологии сочетаются с доказанной эффективностью препарата Спирива.

О компании «Берингер Ингельхайм»

«Берингер Ингельхайм» — одна из 20 лидирующих мировых фармацевтических компаний. Это семейная фармацевтическая компания, основанная в 1885 г. в городе Ингельхайме (Германия), где до сих пор расположена штаб-квартира компании. В настоящий момент «Берингер Ингельхайм» включает 140 представительств и более 46 тыс. сотрудников по всему миру. Приоритеты, которыми компания руководствуется в своей деятельности, — это создание и производство инновационных лекарственных препаратов для людей и животных. Объем продаж компании в 2012 г. составил около 14,7 млрд евро, 22,5% из которых были реинвестированы в крупнейший сегмент бизнеса компании — научные исследования и разработку новых лекарственных препаратов (R&D). Более подробная информация о компании «Берингер Ингельхайм»: www.boehringer-ingenheim.com.

Литература

1. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD: The TIOSPIR Trial. N Engl J Med 2013; 369 (10) (Presented at European Respiratory Society Congress 2013, Barcelona, Spain. TIOSPIR: Large scale trial of tiotropium Respimat vs HandiHaler (HH) in patients (pts) with COPD. Abstract P752, Sunday 8 September 2013).
2. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al., on behalf of the UPLIFT* (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008; 359: 1543-1554.
3. Soler-Catalua J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 925-31.
4. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet 2007; 370: 786-796.
5. Miravittles M., Anzueto A., Legnani D. et al. Patient's perception of exacerbations of COPD — the PERCEIVE study. Respir Med 2007; 101(3): 453-460.
6. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A. et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847-852.
7. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2013. <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>. (Accessed: June 2013).
8. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011; 364 (12): 1093-1103.
9. Celli B., Decramer M., Kesten S. et al. Mortality in the 4-Year Trial of Tiotropium (UPLIFT) in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 948-955.
10. Bateman E., Tashkin D., Siafakas N. et al. The one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. Respir Med 2010; 104: 1460-1472.

Подготовил **Алексей Терещенко**

¹ Зарегистрированная доза препарата Спирива; в публикации результатов исследования TIOSPIR в NEJM указана как 5 мкг.

² В исследовании UPLIFT, включившем около 6 тыс. пациентов, препарат Спирива 18 мкг, доставляемый с помощью устройства ХандиХалер, снижал смертность по сравнению с контролем (плацебо). Препарат Спирива ХандиХалер 18 мкг не влиял на скорость снижения легочной функции (одна из первичных конечных точек), однако поддерживал легочную функцию на более высоком уровне по сравнению с контролем (плацебо).

³ Согласно руководству GOLD (международным рекомендациям, разработанным Глобальной инициативой по обструктивной болезни легких) пациенты с ХОЗЛ классифицируются на группы А-Д в зависимости от результатов спирометрии, тяжести симптомов и риска обострений.

⁴ ROET-COPD — 1-летнее рандомизированное двойное слепое с двойным плацебо-контролем исследование в параллельных группах, в котором осуществлялось сравнение препаратов Спирива 18 мкг 1 р/сут (с применением устройства ХандиХалер) и салметерол 50 мкг 2 р/сут (в виде дозированного аэрозольного ингалятора, содержащего в качестве пропеллента гидрофторалканы).

⁵ Спирива Респимат должна была использоваться с осторожностью у пациентов с известными нарушениями ритма сердца в анамнезе.