

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

Клінічні настанови

Проект до обговорення

Продовження. Початок у № 2, 4, 6, 8, 18-20, 22-24 / 2013.

3.6.2. Принципи АБТ

У разі вибору і проведення АБТ визначено два найважливіших правила, яких слід дотримуватися під час лікування пацієнтів із ГП:

1. Забезпечення адекватної антимікробної терапії – для цього необхідно своєчасно виявляти пацієнтів із ГП і негайно призначати їм емпіричну АБТ, ефективність якої може бути прогнозованою в цій клінічній ситуації на підставі відомостей про найбільш імовірних збудників інфекції і локальних даних про рівень їх антибіотикорезистентності. За результатами клінічних досліджень доведено, що у разі неадекватного вибору стартового режиму АБТ його корекція в процесі лікування вже не може сприятливо вплинути на рівень летальності пацієнтів із ГП.

2. Скорочення нераціонального і надмірного застосування антимікробних препаратів під час лікування хворих на ГП.

З метою зменшення нераціонального і надмірного застосування антибіотиків пропонується:

- поліпшити якість діагностики ГП, відмовитися від проведення АБТ у разі сумнівного діагнозу ГП, відмовитися від необгрунтованої антибіотикопрофілактики ГП у хворих, які знаходяться на ШВЛ;
- застосовувати адміністративні обмеження для призначення антибіотиків (впровадження в практику локальних протоколів дозволяє зменшити невиправдане часте призначення деяких антибіотиків із найбільш широким спектром дії);
- частіше впроваджувати тактику деескалації (зміну режиму АБТ широкого спектра на вузький за результатами бактеріологічного дослідження);
- скорочувати загальну тривалість курсу АБТ на підставі регулярного контролю за станом пацієнта та результатами мікробіологічного дослідження.

На сьогоднішній день у разі АБТ пацієнтів із нозокоміальною інфекцією керуються двома основними принципами – ескалації і деескалації.

Принцип ескалації (збільшення) передбачає вибір для початкової терапії антибактеріальних препаратів вузького спектра дії з подальшим розширенням спектра охоплення мікрофлори у випадку неефективності проведеної терапії. Режим ескалації, очевидно, ефективний за наявності інфекцій, які не загрожують життю хворого, коли можна дочекатися результатів посіву і проводити цілеспрямовану терапію.

Принцип деескалації (зниження) застосовують за наявності інфекції, яка загрожує життю хворого, коли починають лікування (стартова терапія) з одного чи більше антибіотиків широкого спектра, а після ідентифікації збудника і визначення чутливості вирішують питання про можливість заміну антибіотика на препарат із більш вузьким спектром дії. Режим деескалації поєднує в собі сильну антибактеріальну дію і високу вартість, тому за вибору цього режиму необхідно бути впевненим у правильності встановлення діагнозу ГП. Якщо антибіотик(и) широкого спектра застосовуються, коли у хворих ще не розвилася ГП, то це може призводити до селекції полірезистентних штамів мікроорганізмів, а потім – до збільшення ризику розвитку вкрай тяжкої нозокоміальної інфекції, у тому числі ГП або ВАП.

З практичних міркувань розрізняють емпіричну терапію (якщо не визначено етіологію захворювання) і терапію хворих на ГП із встановленою етіологією. Оскільки на сьогодні не існує ефективних методів етіологічної експрес-діагностики ГП, у реальних умовах початкова етіотропна терапія практично завжди є емпіричною.

3.6.3. Емпірична АБТ хворих на ГП

Адекватна емпірична антимікробна терапія є необхідною умовою, що приводить до зниження летальності, скорочення тривалості перебування у ВІТ і стаціонарі та витрат, пов'язаних із лікуванням. Адекватна емпірична антимікробна терапія повинна розпочатися відразу після встановлення діагнозу ГП і забору матеріалу (мокротиння, БАЛ, крові тощо) для мікробіологічного дослідження.

Вибір емпіричної терапії заснований на даних про найбільш імовірних збудників інфекції, спектр яких визначається терміном розвитку – ГП рання і ГП пізня – та наявністю факторів ризику інфікування полірезистентними штамми мікроорганізмів.

Рекомендації щодо емпіричної АБТ хворих на ГП мати лише загальний характер і в кожному лікувальному закладі, а іноді і в кожному відділенні, планування такої терапії повинне ґрунтуватися на локальних даних про етіологічну структуру нозокоміальної інфекції і частоті поширення антибіотикорезистентності серед основних збудників.

Вирішення питання щодо монотерапії або поєднання препаратів залежить від терміну розвитку ГП. У разі ранньої ГП, що розвинулася у пацієнта без наявності факторів ризику, рекомендують проведення монотерапії. За пізньої ГП або ГП, що розвинулася у пацієнта з наявністю таких факторів, більш виправданим, принаймні до ідентифікації збудника та визначення його чутливості, є використання комбінації антибіотиків.

У разі ранньої ГП у пацієнта, який не отримав АБТ/профілактику і не має чинників ризику інфікування полірезистентними штамми мікроорганізмів, етіологічна структура захворювання близька до такої у пацієнтів із негоспітальною пневмонією і полірезистентні збудники зустрічаються рідко. Тому для такого пацієнта є виправданим призначення антибактеріального препарату без антисиньогнійної активності або анти-MRSA-активності: антистрептококового цефалоспору III покоління (цефотаксиму, цефтріаксону) або респіраторного фторхінолону (левофлоксацину, моксифлоксацину), або карбапенему без антисиньогнійної активності (ертапенему) (табл. 19).

За наявності пізньої ГП, а також ранньої ГП у хворих, які мають фактори ризику інфікування полірезистентними штамми мікроорганізмів, АБТ повинна включати два препарати з антисиньогнійною активністю – карбапенем (меропенем, імпіненем, доріпенем) або цефалоспорин III-IV покоління (цефтазидим, цефепім), або інгібіторзахисний β-лактам (цефоперазон/сульбактам, піперацилін/тазобактам) у поєднанні з ципрофлоксацином або левофлоксацином, або амікацином. За наявності факторів ризику інфікування MRSA що комбінацію необхідно посилити третім препаратом – ванкоміцином або лінезолідом (табл. 20).

Однак з огляду на високу вартість і ризик зростання резистентності збудників таку терапію

доцільно використовувати як стартову терапію пацієнтів лише у тяжких випадках ВАП (у хворих, які знаходяться в критичному стані в результаті розвитку поліорганної недостатності або септичного шоку) або альтернативного лікування з не-ефективності стартової терапії.

3.6.4. АБТ хворих на ГП встановленої етіології

Антибактеріальні препарати для лікування хворих на ГП встановленої етіології наведено в таблиці 21. Перелік препаратів, які мають підтверджену клінічну ефективність під час лікування хворих із ГП встановленої етіології, не слід обмежувати наведеними в цій таблиці. Вибір нових препаратів для використання як засобів вибору має ґрунтуватися на експертній оцінці опублікованих результатів клінічних випробувань, а також з урахуванням національних і міжнародних рекомендацій.

3.6.5. Шляхи введення антибіотиків

Вибір шляху введення антибіотиків визначається тяжкістю стану пацієнтів, фармакодинамічними і фармакокінетичними особливостями препаратів. Деякі антибіотики добре проникають і утворюють високу концентрацію у легеневій тканині (наприклад, фторхінолони і лінезолід), інші (наприклад, ванкоміцин) – погано. Варто також пам'ятати, що деякі групи антибіотиків (β-лактами) є термінозалежними, їх ефективність визначається терміном, протягом якого їх концентрація вище мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) збудника, що вимагає жорсткого дотримання необхідної частоти введення чи застосування подовженої інфузії протягом 1-4 год. Інші препарати (фторхінолони та аміноглікозиди) є концентраційозалежними, тобто їх призначення у високих дозах призводить до збільшення активності. Крім того, для аміноглікозидів було доведено, що одноразове введення правильно розрахованої дозової дози (з урахуванням маси тіла пацієнта і функції нирок) підвищує не тільки їх ефективність, а й безпечність лікування.

На початку лікування пацієнтам із ГП необхідно призначати антибіотики парентерально, більшості – внутрішньовенно. Надалі у пацієнтів із клінічною ефективністю терапії і без порушення функції травного тракту можливе пероральне використання препаратів, що мають добру біодоступність (наприклад, фторхінолонів і лінезоліду).

Таблиця 19. Емпірична антибактеріальна монотерапія хворих на ранню ГП без наявності факторів ризику інфікування полірезистентними збудниками

Ймовірний збудник	Препарат вибору
• <i>S. pneumoniae</i> • <i>H. influenzae</i> • <i>S. aureus</i> *	Цефалоспорин III покоління без антисиньогнійної активності (цефтріаксон, цефотаксим)
• Ентеробактерії: – <i>E. coli</i> – <i>K. pneumoniae</i> – <i>Enterobacter spp.</i> – <i>Proteus spp.</i> – <i>S. marcescens</i>	або респіраторний фторхінолон (левофлоксацин, моксифлоксацин), або карбапенем без антисиньогнійної активності (ертапенем), або захищений амінопеніцилін (амоксцилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам)

* Примітка. За високої частоти виділення MRSA у відділенні вирішити питання про додаткове призначення ванкоміцину або лінезоліду.

Продовження на стор. 44.

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

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

Клінічні настанови

Проект до обговорення

Продовження. Початок на стор. 43.

Ефективним підходом також є призначення β-лактамів методом постійної інфузії, що має певні фармакокінетичні, економічні і, можливо, клінічні переваги перед традиційним інтермітуючим введенням.

У разі порушень функції печінки інактивація деяких антибіотиків (макролідів, лінкозамідів, тетрациклінів та ін.) може істотно сповільнюватися, що супроводжується збільшенням концентрації препаратів у сироватці крові і підвищенням ризику їх токсичного впливу. Тому за наявності клінічних та лабораторних ознак печінкової недостатності (підвищення рівня білірубину, холестерину, активності трансаминаз, білкового обміну) слід зменшити дозу для антибіотиків, які метаболізуються в печінці.

За ниркової недостатності період напіввиведення багатьох антибактеріальних засобів може збільшуватися в кілька разів. Тому перед призначенням препаратів, які активно виводяться із сечею (аміноглікозидів, β-лактамів та ін.), необхідно визначити кліренс креатиніну й у разі його зниження або зменшити добову дозу антибіотиків, або збільшити інтервал між введеннями. У ряді випадків, якщо є виражені набряки, може знадобитися звичайна (або навіть дещо збільшена) початкова доза, що дозволить подолати надмірний розподіл препарату в рідинах організму і досягти потрібної концентрації (бактерицидної або бактериостатичної) в крові і тканинах.

3.6.6. Тривалість АБТ хворих на ГП

Тривалість АБТ залежить від ступеня тяжкості захворювання, терміну клінічної відповіді на терапію і виду збудника пневмонії. Лікування пацієнтів необхідно продовжувати принаймні 72 год після досягнення вираженої клінічної відповіді.

Таблиця 20. Емпірична АБТ хворих на ранню ГП за наявності факторів ризику інфікування полірезистентними збудниками або пізню ГП

Імовірний збудник	Препарат вибору
Грамотрикативні бактерії: P. aeruginosa K. pneumoniae (продуценти ESBL)* Acinetobacter spp.** L. pneumophila	Карбапенем з антисиньогнійною активністю (меропенем, іміпенем, дорипенем) або цефалоспорин III-IV покоління з антисиньогнійною активністю (цефтазидим, цефепім)***, або інгібіторзахищений β-лактамі з антисиньогнійною активністю (цефоперазон/сульбактам, пиперацилін/тазобактам)
Грампозитивні коки Резистентний до метициліну S. aureus (MRSA)	ПЛЮС фторхінолон з антисиньогнійною активністю (ципрофлоксацин, левофлоксацин) або амікацин плюс (за наявності факторів ризику MRSA) ванкоміцин, або лінезолід

Примітки. * За наявності ентеробактерій, які продукують ESBL, препаратами вибору є карбапенем або цефоперазон/сульбактам.
** Препаратами вибору за наявності Acinetobacter spp. є цефоперазон/сульбактам або карбапенем (іміпенем, меропенем, дорипенем).
*** Тільки за умови сприятливої локальної ситуації з чутливістю збудників до цих препаратів.
**** Препаратами вибору у разі MRSA є ванкоміцин та лінезолід. За відсутності лінезоліду і ванкоміцину в якості терапії віддають перевагу розглянути питання про призначення триметоприму/сульфаметоксазолу і рифампіцину.

Традиційна тривалість лікування хворих на ГП становить, як правило, 14-21 день. Збільшення тривалості може призвести до суперінфекції полірезистентними госпітальними збудниками, зокрема P. aeruginosa і мікроорганізмами родини Enterobacteriaceae. У разі ВАП значне клінічне поліпшення спостерігається вже протягом перших 6 днів терапії, а збільшення її тривалості до 14 днів призводить до колонізації P. aeruginosa і мікроорганізмами родини Enterobacteriaceae. У випадку ефективності емпіричної АБТ її тривалість може бути скорочена до 7-8 днів, за винятком випадків ВАП, викликаних неферментуючими мікроорганізмами (P. aeruginosa і Acinetobacter spp.), або виявлення гнійних ускладнень (емпієми плеври, абсцедування) – у цих випадках слід передбачити більш тривалий курс АБТ.

Припиняти АБТ рекомендують також у разі зниження суми балів за шкалою CPIS <6 протягом 48 год. Додатковим показанням (за наявності клінічного покращення) для припинення АБТ є відсутність росту мікроорганізмів у посівах матеріалу,

який отриманий із використанням інвазивних методів (ендотрахеальної аспірації, БАЛ, за допомогою захищених щіток).

3.6.7. Оцінка ефективності терапії

Потреба в корекції емпіричної АБТ може виникнути після суттєвої зміни клінічного стану хворого та отримання результатів мікробіологічного дослідження зразків крові чи секрету дихальних шляхів. Терапію змінюють лише у випадку виділення резистентного збудника та/або відсутності клінічного поліпшення (клінічна невдача).

Крім цього, у випадку зміни терапії можуть бути призначені антибіотики більш вузького спектра дії якщо відсутні збудники, проти яких була спрямована емпірична терапія (наприклад, P. aeruginosa, Acinetobacter spp.), чи у випадку виділення збудника, який чутливий до препаратів із більш вузьким спектром активності (наприклад, виділена E. coli, чутлива до амоксициліну / клавуланової кислоти, тому доцільно відмінити емпірично призначений карбапенем).

У будь-якому випадку **основним критерієм для зміни АБТ є її клінічна ефективність.**

Оцінку ефективності лікування хворих на ГП проводять за клінічними і мікробіологічними критеріями. З клінічної точки зору відзначають виліковування, покращення, погіршення, рецидив, летальний кінець. Оцінюють такі клінічні показники, як лихоманка, кількість і характер мокротиння, лейкоцитоз чи лейкопенія, оксигенація крові, рентгенологічна картина, а також стан інших органів і систем. Наявність чи відсутність клінічного покращення зазвичай визначають через 48-72 год після початку терапії, тому стартову терапію протягом цього часу в більшості випадків не змінюють. Винятком є прогресуюче погіршення стану чи результати мікробіологічного дослідження, що вимагають корекції АБТ.

Мікробіологічну ефективність лікування хворих на ГП визначають за даними дослідження секрету дихальних шляхів і оцінюють так: ерадикація, суперінфекція (поява нового збудника), рецидив (елімінація з подальшою появою первісного збудника) чи персистенція. Однак мікробіологічні параметри, що вказують на необхідність зміни терапії, вивчені недостатньо.

Результати рентгенографічного дослідження органів грудної клітки мають обмежену значущість під час оцінки динаміки ГП із тяжким перебігом, тому що часто відзначається первинне рентгенологічне погіршення, особливо в пацієнтів із бактеріємією чи інфекцією, викликаною високорепродуктивними мікроорганізмами. Крім цього, в осіб похилого віку або із супутніми захворюваннями (наприклад, ХОЗЛ) позитивна динаміка рентгенологічних симптомів відбувається повільніше, ніж клінічних.

Прогностично несприятливим є ураження нових часток легень, збільшення розміру інфільтрату більше ніж на 50% протягом 48 год, поява вогнищ деструкції, наявність великого плеврального випоту.

Клінічні (наприклад, лихоманка) і лабораторні (лейкоцитоз, оксигенація) показники повинні оцінюватися з урахуванням динаміки інших проявів ГП.

Далі буде.

3