НИИ МПС

Нозокомиальная и вентилятор-ассоциированная пневмонии

2020

Врач-терапевт, врач-аллерголог-иммунолог, к.м.н.
А.Н. Латышева

Определение

Госпитальная (нозокомиальная) пневмония (НП) - пневмония, развивающаяся у пациентов не ранее 48 часов с момента госпитализации при условии исключения инфекций, которые в момент поступления в стационар находились в инкубационном периоде.

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) - инфекция легочной паренхимы, возникающая по меньшей мере через 48 ч после эндотрахеальной интубации

- **Нозокомиальная пневмония, в том числе вентилятор-ассоциированная пневмония, остается важнейшей причиной заболеваемости и летальности госпитализированных больных**
- **НП считается менее тяжелым, чем ВАП заболеванием**
- **серьезные осложнения (эмпиема, септический шок и полиорганная недостаточность) наблюдаются примерно у 50% пациентов с НП, особенно у тех, кто госпитализирован в отделение интенсивной терапии**

С учетом сроков развития, тяжести течения, наличия или отсутствия факторов риска полирезистентных возбудителей

Ранняя

- возникает в течение первых 5 дней с момента госпитализации,
- вызывается возбудителями, чувствительными к традиционным антибиотикам,
- имеет более благоприятный прогноз

Поздняя

- развивается не ранее 6-го дня госпитализации,
- характеризуется высоким риском наличия полирезистентных возбудителей
- имеет менее благоприятный прогноз

По течению

Острая

длительность до 4 недель

Затяжная

длительность более 4 недель

- НП развивается у 0,5—1,7% госпитализированных больных
- ВАП и НП составляют приблизительно 22% от всех госпитальных инфекций
- Уровень заболеваемости ВАП среди пациентов с ИВЛ - от 9 до 27%
- Общий коэффициент смертности от ВАП колеблется от 20 до 50%
- По данным зарубежных авторов, в отделении реанимации и интенсивной терапии на долю НП приходится 25% всех инфекционных осложнений
- На лечение НП расходуется более ½ антимикробных препаратов, назначаемых в отделении подобного профиля
- Из всех случаев НП, регистрируемых в стационаре, 70-80% развивается в ОРИТ
- уровень смертности, связанной с ВАП, составляет от 24 до 76%, что в 6–21 раз выше у интубированных пациентов

Этиология

Самая частая причина НП – микроаспирация бактерий, которые колонизируют ротоглотку и верхние дыхательные пути.
Обсеменение легких вследствие бактериемии или ингаляции инфицированными аэрозолями (т. е. взвешенными в воздухе частицами, содержащими патогены-представители родов *Legionella* sp, *Aspergillus* sp или вирусы гриппа), являются менее распространенными причинами

Этиология

Грамотрицательные бактерии	Грамположительные бактерии
☑*Pseudomonas aeruginosa* **- 25 - 35%** ☑*Enterobacteriaceae* **- 25-35%** *Acinetobacter baumannii* **- 15,9%** ☑*Haemophilus influenzae* **- 10-20%** ☑*Escherichia coli* ☑*Klebsiella pneumoniae*	☑*Staphylococcus aureus* – **15-35%** ☑*Streptococcus pneumoniae* - **10-20%**

Возбудители

- Возбудители и спектр их устойчивости к антибиотикам разнятся в разных учреждениях и могут меняться в пределах одного учреждения за короткий период (например, ежемесячно)
- В целом,наиболее значимыми патогенами являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*
- К другим важным возбудителям относятся кишечные грамотрицательные бактерии (в основном *Enterobacter* sp, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus* sp и *Acinetobacter*sp).
- Инфицирования резистентными микроорганизмами заметно повышает летальность и осложняет течение заболевания.

Факторы риска развития НП

Со стороны пациента
• пожилой и старческий возраст (≥60 лет); • мужской пол; • курение; • заболевания органов дыхания: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), грипп; • прочие заболевания (например, сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная недостаточность, алкоголизм); • недостаточное питание; • кома; • травмы головы, другие нейрохирургические состояния, политравма; • ожоги; • метаболический ацидоз; • любой очаг инфекции в организме, являющийся потенциальным источником гематогенного распространения; • плохая гигиена полости рта
Связанные с медицинскими манипуляциями
• длительная госпитализация; • горизонтальное положение пациента на спине; • интубация трахеи, повторные интубации, трахеостомия; • *искусственная вентиляция легких* (ИВЛ) • медикаментозная терапия (седативные лекарственные средства, миорелаксанты, антациды, H_2-блокаторы, глюкокортикоиды, цитостатики и другая иммуносупрессивная терапия); • длительные и сложные оперативные вмешательства (особенно на органах грудной клетки и брюшной полости); • фибробронхоскопия; • наличие желудочного зонда и питание через него; • энтеральное питание; • использование венозных катетеров; • перекрестное инфицирование

Схема патогенеза

Диагностика

Симптомы и признаки НП у неинтубированных пациентов такие же, что и при внебольничной пневмонии, и включают:

- общую слабость,
- лихорадку,
- озноб, дрожь,
- кашель,
- одышку,
- боль в груди

Пневмония у тяжелых пациентов, находящихся на ИВЛ,

часто сопровождается лихорадкой и увеличением ЧДД **и/или** ЧСС

или изменением показателей дыхания (Например: увеличение гнойного отделяемого)

или усугублением гипоксемии.

Диагностика несовершенна.

Наличие НП предполагается при проявление нового инфильтрата на R-снимках грудной клетки при появлении новых симптомов (например, лихорадки, повышенной секреции, ухудшающейся гипоксемии или лейкоцитоза).

НО R-графия органов грудной клетки и клинические критерии имеют ограниченную ценность, так как ни один симптом, признак или результат R-графии **НЕ является** чувствительным или специфичным для постановки диагноза, поскольку все симптомы могут быть вызваны ателектазом, ТЭЛА, отеком легкого, ОРДС

Диагностические критерии НП

(Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 36:309–332)

- **1 или более признак из:**
  - Лихорадка **<36°C или>38°C**
  - Лейкопения <4 или лейкоцитоз ≥12 тыс.
  - Для пожилых больных (≥ 70 лет): нарушение сознания без другой причины

- **По крайней мере 2 признака из:**
  - Появление гнойной мокроты, или изменение характера мокроты, или увеличение количества секрета ТБД, или увеличение потребности в аспирационной санации
  - Появление или усугубление кашля, диспное или тахипное
  - Хрипы или бронхиальное дыхание
  - Ухудшение газообмена (д.к.≤240, увеличение потребности в O2, увеличение зависимости от респиратора)

Рентгенологические критерии (минимум 1 признак):

- Новые или прогрессирующие, персистирующие инфильтраты
- Консолидация легочной ткани
- Кавитация

Шкала клинической оценки инфекции легких (*CPIS - Clinical Pulmonary Infection Score*)

- Целесообразно использовать для объективизации оценки клинических, лабораторных и рентгенологических данных у больных с подозрением на НП

- Разработана специально для диагностики НП, но обладает низкой чувствительностью и специфичностью
- Модифицированная версия этой шкалы может быть использована для оценки адекватности антибактериальной терапии
- Более 6 баллов при первоначальной оценке по этой шкале указывает на НП (клиническое улучшение ожидается не ранее, чем через 48–72 ч).
- Наиболее ценным предиктором ответа пациента на антибактериальную терапию является улучшение PaO2/FiO2 (к третьим суткам)

Шкала клинической оценки инфекции легких (CPIS)

Показатель	Баллы		
	0	1	2
Температура (С)	≥36,5 или ≤38,4	≥38,5 или ≤ 38,9	≥ 39 или ≤ 36,0
Число лейкоцитов крови (*10 9\л)	≥4 или ≤11	<4 или >11	<4 или >11 + наличие юных форм 0,5*10 9
Трахеальный секрет	Отсутствие	Наличие	Наличие гнойного секрета
Оксигенация (PaO2/FiO2 мм.рт. ст.)	≥ 240 или наличие ОРДС		≤ 240 и отсутствие ОРДС
Острый респираторный дистресс-синдром ставится при соотношении PaO2/FiO2 ≤ 200 или при давлении заклинивания в легочной артерии ≤ 18 мм.рт.ст. и наличии 2-сторонних очагов инфильтрации			
R-грудной клетки	Отсутствие инфильтратов	Диффузный инфильтрат	Очаговый инфильтрат
Прогрессирование процесса в легких	Отсутствие R-графического прогрессирования		R-графическое прогрессирование (при исключении ОРДС и застойной СН)
Культуральное исследование трахеального	Малое количество патогенных	Умеренное или значительное количество	Умеренное или значительное количество патогенных преобладающих)

Бактериологическая оценка

Для пациентов с НП (без ВАП) неинвазивные методы отбора проб нижних дыхательных путей включают:

- ✓ спонтанное откашливание,
- ✓ индукцию мокроты,
- ✓ назотрахеальное отсасывание у пациента, который не может самостоятельно откашлять мокроту

Слепая трахеобронхиальная аспирация является неинвазивной техникой, которая выполняется путем введения гибкого катетера в дистальную трахею через эндотрахеальную трубку.

- При методе невозможна выборка сегментов легких, которые имеют инфильтрат на R-грамме, что может привести к увеличению частоты ложно(-) результатов.
- Кроме того, загрязнение всасывающего катетера при прохождении через эндотрахеальную трубку и более проксимальные дыхательные пути может увеличить частоту ложно(+) результатов.

Бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ) позволяет подобраться к сегментам легких, с явлениями пневмонии, снижая частоту ложно(-) результатов.

Бронхоскопия может усугубить гипоксемию

Метод защищенной щетки, которая может быть продвинута через бронхоскоп и имеет преимущество в том, что предотвращает загрязнение секрецией верхних дыхательных путей, поскольку она не продвигается до тех пор, пока бронхоскоп не будет расположена в дистальных дыхательных путях

Единственным результатом, который позволяет надежно идентифицировать НП и возбудителей, является **посев плевральной жидкости** (получаемый при помощи торакоцентеза у пациентов с экссудативным плевритом) с положительным результатом относительно возбудителя инфекции дыхательных путей.

Культура крови относительно специфична при обнаружении возбудителя, но не чувствительна.

Все образцы дыхательных путей должны быть отправлены на микроскопический анализ и посев.

Микроскопический анализ

- **Микроскопический анализ включает анализ полиморфноядерных лейкоцитов и окраски по Грамму.**

Микроскопия может быть полезна для определения возможного патогена и выбора антибиотиков до тех пор, пока не будут получены результаты культивирования.

Наличие обильных нейтрофилов и бактериальной морфологии может указывать на вероятный патоген.

Количественные культуры

Диагностические пороги включают в себя:

- Эндотрахеальные аспираты 1*10 6 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл
- Бронхоскопический или мини-БАЛ 1*10 5 КОЕ / мл
- PSB 1*10 3 КОЕ / мл

Новые молекулярные диагностические тесты

Новые молекулярно-диагностические тесты (анализ мультиплексной ПЦР) выявляет:

- ряд респираторных бактериальных патогенов
- многие гены устойчивости к антибиотикам

Дает преимущество быстрой идентификации патогенов и моделей устойчивости для быстрого выбора режимов антибиотиков

Принципы антибактериальной терапии

- Первоначальная эмпирическая терапия ПП и ВАП должна включать антибактериальные препараты, активные против ***Staphylococcus aureus* , *Pseudomonas aeruginosa* и других грамотрицательных бактерий**
- Выбор антибиотиков для эмпирической терапии должен основываться на общих патогенах, а также на факторах риска развития множественной лекарственной устойчивости у пациентов.
- Для пациентов с ГАП, у которых есть фактор риска для инфекции MRSA, рекомендуется назначать антибиотик, активный против MRSA. Факторы риска смертности включают необходимость поддержки ИВЛ в связи с НП и септическим шоком.
- Пациентам с НП, не имеющим факторов риска для инфекции MRSA и не подверженным высокому риску смертности, назначают антибиотик с активностью против MSSA, такой как пиперациллин-тазобактам, цефепим, левофлоксацин, имипенем или меропенем.
- Пациентам с НП, у которых есть факторы для *Pseudomonas* или других грамотрицательных инфекций или высокий риск смертности, назначают антибиотики из 2 разных классов с активностью против *P. aeruginosa* (слабая рекомендация, доказательства очень низкого качества).
- Другим пациентам с НП может быть назначен один активный антибиотик против *P. aeruginosa,* такой как пиперациллин-тазобактам, цефепим и цефтазидим, левофлоксацин, ципрофлоксацин, имипенем, меропенем, амикацин, гентамицин и азтреонам

Возбудители

IDSA/ATS HAP/VAP, 2016

Факторы риска *Pseudomonas aeruginosa*:

- Предыдущее внутривенное введение антибиотиков, особенно карбапенема или фторхинолонов в течение 90 дней предыдущих 90 дней)
- Длительная (> 3 недели) продолжительность пребывания в стационаре до НП
- длительное нахождение в ОРИТ;
- ИВЛ > 4 суток;
- стернотомия;
- наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
- наличие уретрального катетера.
- Наличие хронического заболевания печени, сахарного диабета или поступления в отделения интенсивной терапии

Факторы риска карбапенемрезистентных энтеробактерий:

- предшествующая терапия карбапенемами;
- высокий уровень карбапенемрезистентных энтеробактерий в отделении;
- колонизация кишечника пациента карбапенем-резистентными энтеробактериями.

IDSA/ATS HAP/VAP, 2016

Возбудители

Факторы риска MRSA:

- высокий уровень MRSA в отделении (распространенность устойчивости к метициллину> 20% среди клинических изолятов *S. aureus*);
- предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация;
- прием антибиотиков внутривенно в течение 90 дней
- прием антибиотиков широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения);
- наличие внутрисосудистого катетера;
- назальное носительство MRSA;
- в/в наркоманы;
- наличие трофических язв или пролежней
- более высокая клиническая тяжесть (оценка по шкале APACHE II) или предшествующее хирургическое вмешательство

Возбудители

Факторы риска XDR- (экстенсивно резистентный (extensively drug-resistant - *XDR*)) *Acinetobacter baumannii,* комплексные виды :

- Длительное (≥14 дней) пребывание в больнице
- Пребывание ≥10 дней в ОИТ
- Высокий балл по шкале APACHE II (≥16)
- прием цефепима, пиперациллина-тазобактама или карбапенема
- нахождение в отделении, где изоляты комплекса XDR- *A. baumannii* широко распространены

Возбудители

Факторы риска ESBL-продуцирующие или устойчивые к карбапенему виды Enterobacteriaceae

- Пребывание в учреждении, где NDM-продуцирующие Enterobacteriaceae широко распространены (NDM-карбапенемазы, которые в настоящее время стремительно распространяются из Индии и Пакистана в другие страны мира)
- контакт с пациентами, которые колонизированы с NDM - наборными изолятами Enterobacteriaceae
- Получение иммунодепрессанта (ов)
- Предварительная колонизация лекарственно-устойчивых изолятов видов *K. pneumoniae* или *Enterobacter* в дыхательных путях
- Получение фторхинолонов или цефалоспоринов расширенного спектра
- тяжелые ациенты, нуждающиеся в госпитализации в отделениях интенсивной терапии

Возбудители

Факторы риска *Stenotrophomonas maltophila* :

- Пребывание в отделении интенсивной терапии
- > 28-дневный курс пребывания в стационаре,
- Или обязательное использование аппарата ИВЛ, с сопутствующими заболеваниями, такими как злокачественные новообразования или сахарный диабет и т. Д

Факторы риска *Виды Chryseobacterium или Elizabethkingia meningoseptica* :

- Недавнее получение АБ широкого спектра цефалоспорином, карбапенемом, аминогликозидом или колистином
- Использование внутрисосудистого катетера или постоянных центральных венозных линий или другого неинвазивного оборудования (например, увлажнителей)
- Недавнее получение химиотерапии
- Основные сопутствующие заболевания: злокачественные новообразования или сахарный диабет у взрослых
- Иммунодепрессивные состояния или нейтропения независимо от возраста

Факторы риска развития НП и ВАП и вероятные возбудители

Фактор риска	Вероятные возбудители
Недавняя операция ни органах брюшной полости, аспирация	Анаэробы
Кома, травма головы, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, грипп, внутривенные наркоманы	S. aureus
Высокодозная глюкокортикоидная терапия, цитостатическая пневмония, нейтропения	Leionella spp., P. aeruginosa, Aspergillus spp.
Длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, лечение глюкокортикоидами, антибиотиками, бронхоэктазы, муковисцидоз	P. aeruginosa, Enterobacter spp., Acinetobacter spp.

- ✓ Внутривенное применение антибиотиков в течение предыдущих 90 дней
- ✓ высокий pH желудочного сока (из-за профилактики стрессовой язвы или лечения H2-блокаторами или ингибиторами протонной помпы)
- ✓ сопутствующая сердечная, дыхательная, печеночная или почечная недостаточность
- ✓ Основными факторами риска послеоперационной пневмонии является возраст > 70 лет, операции на брюшной или грудной полости и функциональное истощение
- ✓ Эндотрахеальная интубация с ИВЛ представляет наибольший риск развития ВАП
- ✓ ВАП развивается у 9–27% пациентов, находящихся на ИВЛ.
- ✓ Самый высокий риск ВАП возникает в первые 10 дней после интубации

Выбор антибактериальных средств для лечения НП установленной этиологии

Микроорганизмы	Антибиотики 1-й линии[1]	Антибиотики 2-й линии[1]
Грамположительные микроорганизмы		
Staphylococcus aureus (MSSA)	Оксациллин[2] Цефазолин[3] **+ цефепим, пиперациллин-тазобактам имипенем или меропенем**	Клиндамицин Линкомицин Левофлоксацин Моксифлоксацин Цефтаролин Даптомицин[4]
MRSA MRCNS	Ванкомицин[5] Линезолид Цефтаролин Даптомицин[4]	Тедизолид[6] **Фаза III для НП и ВАП** Телаванцин[7] **Тейкопланин:**
Streptococcus viridans и *Streptococcus pyogenes*	Ампициллин Бензилпенициллин Цефотаксим Цефтриаксон	Цефтаролин Имипенем Меропенем
Streptococcus pneumoniae	Ампициллин Цефотаксим Цефтриаксон Цефтаролин	Левофлоксацин Моксифлоксацин
Enterococcus faecalis	Ампициллин	Ванкомицин Линезолид Левофлоксацин Моксифлоксацин
Enterococcus faecium	Линезолид Ванкомицин +/- гентамицин	Даптомицин Тедизолид[6] **Фаза III для НП и ВАП**
VRE[8]	Линезолид	Даптомицин Тигециклин

[1] *При условии чувствительности к ним выделенного возбудителя*
[2] *Дозирование оксациллина: в/в 2 г 4–6 раз в сутки*
[3] *Дзирование цефазолина: в/в 2 г 3–4 раза в сутки*
[4] *Даптомицин не эффективен при пневмонии*
[5] *Эффективность ванкомицина документирована в случае MRSA с МПК ≤ 1 мкг/мл; при МПК 1,5 или 2 мкг/мл обосновано увеличение суточной дозы до 3–4,5 г (нагрузочная доза 25–30 мг/кг) или назначение других антибиотиков; при МПК > 2 мкг/мл необходимо применять другие анти-MRSA антибиотики.*
[6] *Только при инфекциях кожи и мягких тканей.*
[7] *Эффективен в случае MRSA с МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл; противопоказан при сепсисе с острой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 50 мл/мин).*
[8] *Распространенность VRE в РФ не изучена*

Грамотрицательные		
E. coli, P. mirabilis, K.pneumoniae (БЛРС-)	ЦС III–IV поколения Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам Цефепим/сульбактам Фторхинолон	Карбапенем
E. coli, P. mirabilis, K.pneumoniae, другие энтеробактерии (БЛРС+)	**Карбапенем** **Аэроз. колистиметат натрия** **Tigecycline+а/псевдомональный карбапенем** **Tigecyclin+Меропенем+колистин или альтернативноФосфомицин**	Цефоперазон/сульбактам Цефепим/сульбактам Цефтазидим/авибактам Цефтолозан/тазобактам **Фаза III для НП** **Одобрен в США с 2019 г**
K.pneumoniae, E.coli (CARB-R)	**При МПК меропенема или дорипенема ≤ 8,0 мкг/мл** Максимальные дозы меропенема[10] или дорипенема[10] (продленная инфузия) + полимиксин B или тигециклин в зависимости от чувствительности возбудителя; цефтазидим/авибактам[11]	
	При МПК меропенема или дорипенема > 8,0 мкг/мл Полимиксин B + тигециклин +/- аминогликозиды +/- фосфомицин[12]; Эртапенем + меропенем; цефтазидим/авибактам[11]	
	При отсутствии данных о значениях МПК меропенема Различные комбинации 3 или 4 антибиотиков: Карбапенем[10]; тигециклин; полимиксины; бета-лактам + сульбактам; фосфомицин[12]; аминогликозид	

Карбапенемы:
- Имипенем
- Меропенем
- Имипенем-релебактам 500 мг / 250–125 мг в/в (Фаза III для НП и ВАП)
- Меропенем – Ваборбактам 2 г в/в (Фаза III для НП и ВАП)

Фторхинолоны: Левофлоксацин, Ципрофлокацин

[10] *Рекомендованы максимальные суточные дозы (меропенем 4–6 г, дорипенем 3 г, имипенем 4 г)*

[11] *При исключении металло-карбапенемаз (NDM, VIM); при невозможности детекции металло-карбапенемаз целесообразно комбинировать с азтреонамом*

[12] *При CARB-R энтеробактериях показана эффективность фосфомицина в комбинированной терапии в суточной дозе > 10 г*

Acinetobacter spp.	Тигециклин; полимиксин В или колистин[13] **Аэроз. колистимат натрия**	Цефоперазон/сульбактам; цефепим/сульбактам; ампициллин/сульбактам (все ± амикацин); карбапенем (имипенем, меропенем, дорипенем)
P.aeruginosa	Цефтолозан/тазобактам; цефтазидим; цефепим	Карбапенем (меропенем, дорипенем, имипенем); цефтазидим/авибактам; ципрофлоксацин или левофлоксацин; полимиксин В или колистин[13]; пиперациллин/тазобактам
Burkholderia cepacia	Меропенем	Цефтазидим Ципрофлоксацин
Stenotrophomonas maltophilia	Ко-тримоксазол[14]	Тигециклин[9] Моксифлоксацин
Candida albicans	Флуконазол	Вориконазол Каспофунгин Анидулафунгин Микафунгин
Candida non-albicans	Анидулафунгин Каспофунгин Микафунгин	Вориконазол Амфотерицин В – липидный комплекс
Aspergillus spp.	Вориконазол	Каспофунгин; Амфотерицин В – липидный комплекс

[9] *Не показан при нозокомиальной пневмонии*

[13] *Только при нозокомиальной пневмонии или трахеобронхите*

[14] *Эффективный режим дозирования не изучен; обосновано назначение в увеличенной дозе – 15 мг/кг по триметоприму*

Рекомендуемые схемы и дозировка при НП этиология которой, вероятно, связана с P. aeruginosa и / или устойчивым к метициллину S. aureus

Клиническая тяжесть и оценка риска	Рекомендуемый антибиотик(и)
Гемодинамически стабильные, низкий риск резистентных к лекарственным препаратам грамотрицательных бактерий	Любое анти-псевдомонадное средство (кроме монотерапии АМИНОГЛИКОЗИДОМ в/в кап.)
Гемодинамически нестабильный или повышенный риск приобретения возбудителей МЛУ-ГНБ Примечание: ДВ - длительное вливание (внутривенно капельно в течение 3 ч)	**Комбинация из одно любого β-лактамного антибиотика:** Цефтол-Зан-тазобактам: 1,5г внутривенно каждые 8ч Цефтазидим-авибактам: 2,5г внутривенно каждые 8ч Пиперациллин-тазобактам: 4,5 г в/в (ДВ) каждые 6ч Цефтазидим: 2 г в/в (ДВ) каждые 8ч Цефепим: 2 г IVD (ДВ) каждые 12 ч или каждые 8 ч Имипенем / циластатин натрий: 500 мг в/в каждые 6 ч или 1 г в/в каждые 8 ч Меропенем: 1-2 г в/в (ДВ) каждые 8 ч Цефоперазон-сульбактам: 4 г в/в каждые 12 ч **+(любой из не-β-лактамных антибиотиков):** Ципрофлоксацин: 400 мг в/в каждые 8 ч (предпочтительно), или альтернативно Левофлоксацин: 750 мг один раз в день Колистин (66.8 мг/флакон): 5 мг/кг в/в нагрузки, затем 2,5 мг × (1.5 ×уровень клиренса креатинина+ 30) в/в каждые 12 ч ±Aerosolised колистиметат натрия (2 ммоль/флакон): 1-2 ампул каждые 12 ч или 8 ч или ±Амикацин: 15-20 мг/кг в/в 1 р/д, при ослож-ых бактериемия, в соч-ии с инф-ей МВП и in vitro чувств. к амикацину

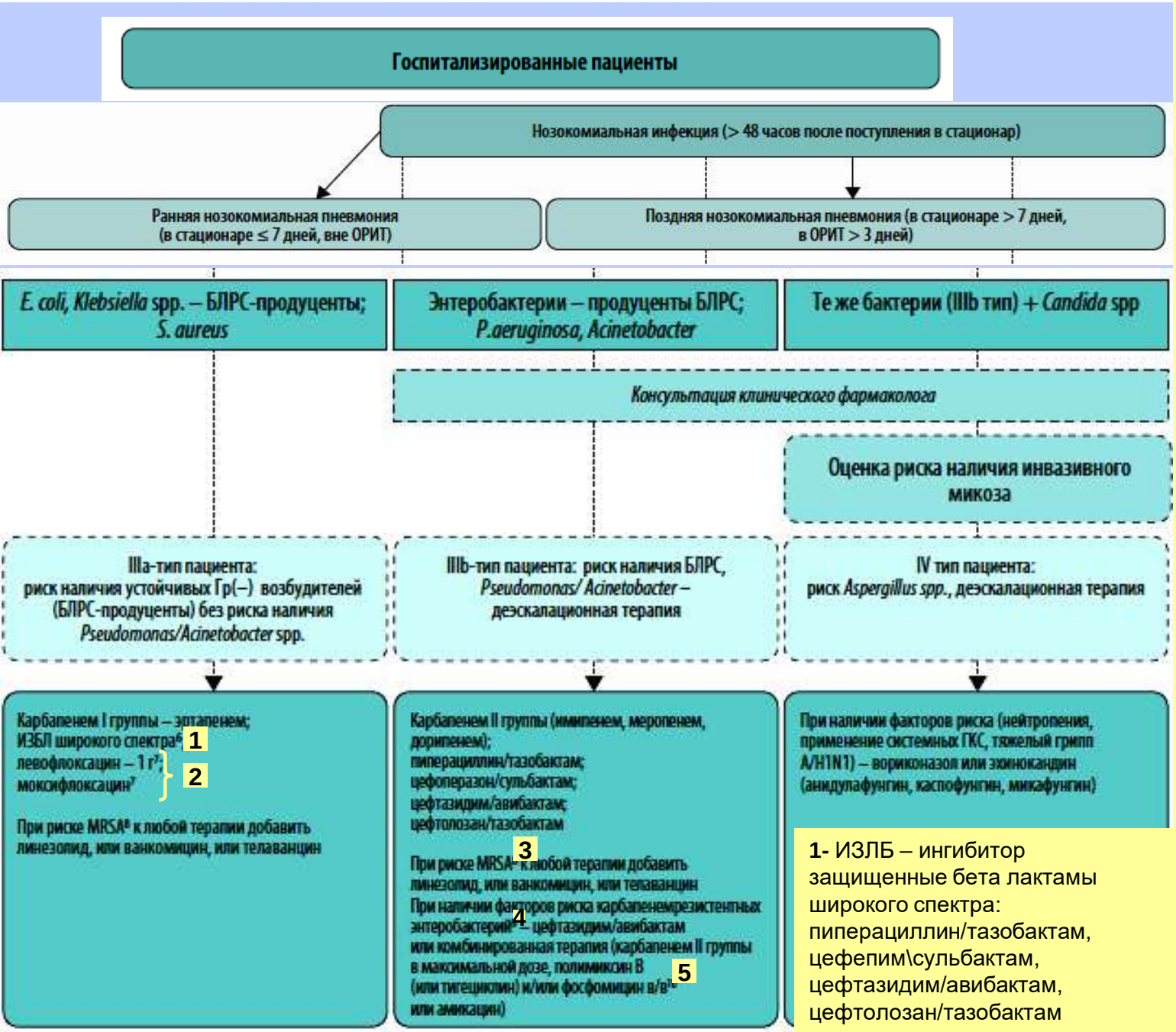
Journal of Clinical Medicine MDPI
J Clin Med 2020 Jan; 9(1): 275 PMCID: PMC7019939
Published online 2020 Jan 19. doi: 10.3390/jcm9010275 PMID: 31963877

Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia

Shio-Shin Jean,[1,2,†] Yin-Chun Chang,[3,†] Wei-Cheng Lin,[3] Wen-Sen Lee,[4,5] Po-Ren Hsueh,[6,7] and Chin-Wan Hsu[1,2]

- Для предотвращения развития почечной недостаточности и инфекции C. difficile, целесообразно не применять аминогликозиды и колистин, когда доступны альтернативные препараты
- Как правило, следует избегать антибиотиков, лечением которых пациент подвергался в последнее время, причем предпочтение отдается лекарственному препарату из другого класса антибиотиков

Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с пневмонией с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза



1- ИЗЛБ – ингибитор защищенные бета лактамы широкого спектра: пиперациллин/тазобактам, цефепим\сульбактам, цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам

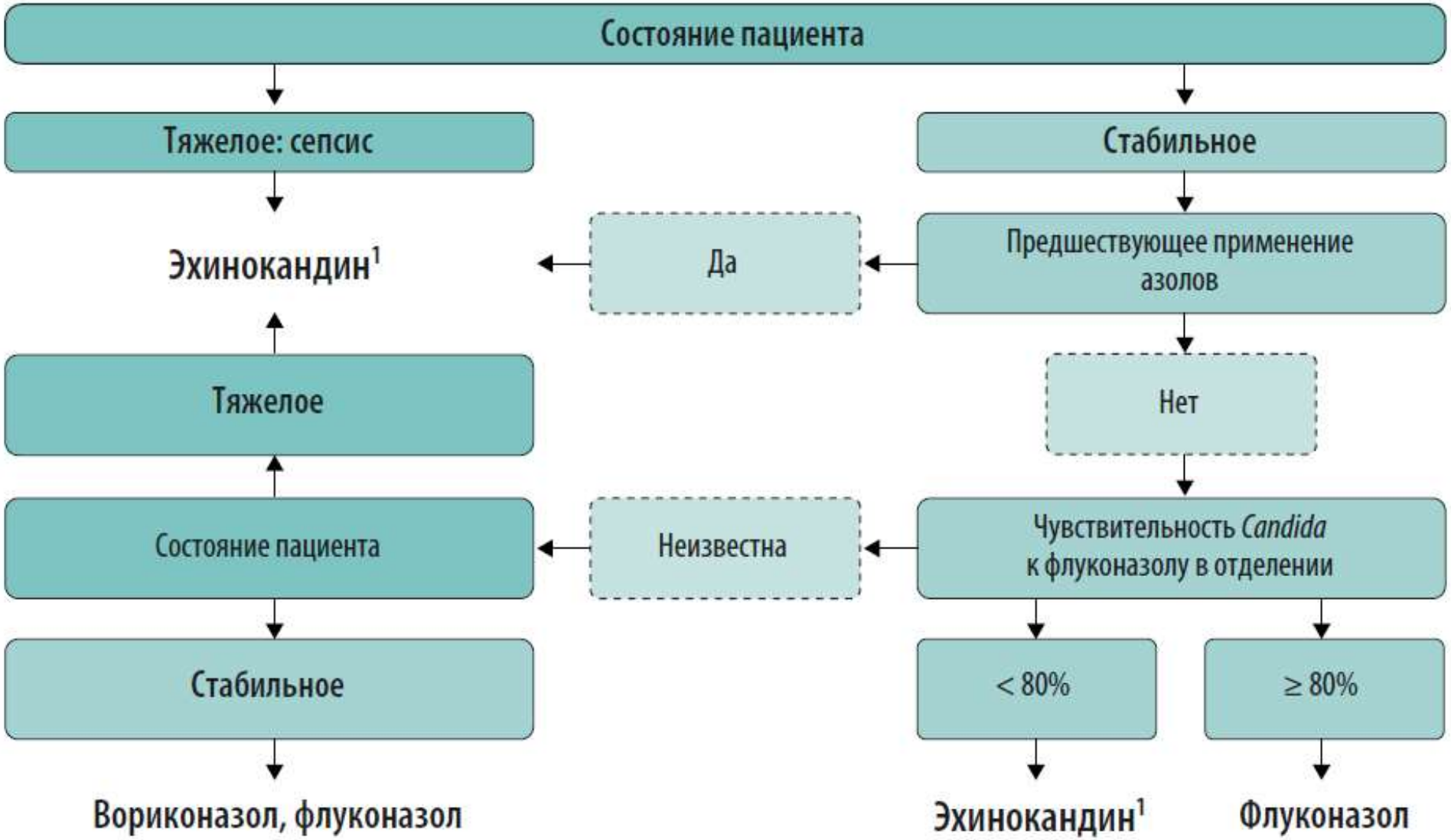
2 - БЛРС-продуценты (бета-лактамазы расширенного спектра) могут быть устойчивыми к ФХ

3 – высокий уровень MRSA (метициллин-резистентный золотистый стафилококк) в отделении; назальная колонизация MRSA; лечение ФХ; в\в наркоманы; наличие трофических язв или пролежней

4- факторы риска карбапенем устойчивых энтеробактерий: предшествующая терапия карбапенемами; высокий уровень карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий в отделении

5 - режим дозирования в\в фосфомицина при лечении инфекций, вызванных карбапенемрезистентными грамм(-)бактериями не изучен; имеются сообщения об эффективности фосфомицина в суточной дозе более 10 г в комбинации с другими антибиотиками

Алгоритм лечения пациента с лихорадкой и высоким риском инвазивного кандидоза



1. Анидулафунгин, каспофунгин, микофунгин.

Эмпирическая антифунгальная терапия – рекомендации

Показания

Сочетание следующих признаков:

- лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4–6 сут., резистентная к адекватной антибактериальной терапии
- распространенная (2 и более локусов) колонизация *Candida* spp.
- наличие ≥2 факторов риска развития инвазивного кандидоза (в/в катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение ГКС или иммуносупрессантов)

Препараты выбора

- анидулафунгин в/в 200 мг в 1-й день, затем 100 мг/сут
- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут
- микафунгин в/в 100 мг/сут

Альтернативный препарат:

- флуконазол в/в или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут

Антифунгальная терапия при высоком риске инвазивного кандидоза и кандидемии

9. 3. Лечение кандидемии, алгоритм

Candida spp.
при посеве крови

< 24 ч.
удаление/замена ЦВК
антимикотики

препараты выбора
анидулафунгин **A I**
каспофунгин **A I**
микафунгин **A I**

альтернативные
вориконазол **B I**
флуконазол **C I**
лип. комплекс АмВ **C II**

не рекомендованы
амфотерицин В **D I**
итраконазол **D II**
позаконазол **D II**
комбинации **D II**

9. 4. Лечение кандидемии, алгоритм

стартовая терапия
эхинокандин **A I**

диагностика
посевы до отриц. результата,
исключить эндокардит,
флебит…

4–7 дней
стабильный больной
чувствит. возбудитель
возможен п/о прием

деэскалация
флуконазол п/о
вориконазол п/о

продолжительность
≥14
дней после купирова-
ния кандидемии **B II**

рефрактерность
эхинокандин
очаг/биопленка?
иммуносупрессия?

Дозы внутривенных антибиотиков при нормальной функции почек для эмпирической и целенаправленной терапии

Пенициллины	
Ампициллин	2 г 4–6 раз в сутки
Оксациллин	2 г 4–6 раз в сутки
Комбинации β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз	
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	3 г 3–4 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3–4 раза в сутки
Цефепим/сульбактам	2–4 г 2 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	4 г 2 раза в сутки
Цефтазидим/авибактам	2,5 г 3 раза в сутки
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г 3 раза в сутки

Дозы внутривенных антибиотиков при нормальной функции почек для эмпирической и целенаправленной терапии

Цефалоспорины без антисинегнойной активности	
Цефазолин	2 г 3–4 раза в сутки
Цефотаксим	2 г 3–4 раза в сутки[1] (до 12 г/сут при инфекциях ЦНС)
Цефтриаксон	2 г 1–2 раза в сутки[1]
Цефалоспорины III–IV поколения с антисинегнойной активностью	
Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки[2]
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефалоспорины с анти-MRSA активностью	
Цефтаролин	0,6 г 2 раза в сутки
Карбапенемы	
Меропенем	1-2 г 3–4 раза в сутки (3-часовая инфузия)[3]
Имипенем	1 г 3–4 раза в сутки[3]
Дорипенем	0,5–1 г 3 раза в сутки (4-часовая инфузия)[3]
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки

[1] *При стафилококковых инфекциях (MSSA) требуются максимальные дозы.*

[2] *На основании фармакодинамического моделирования наиболее надежный эффект прогнозируется при суточной дозе 6 г.*

[3] *В случае Enterobacteriaceae эффективен в дозе 1,5-3 г/сут, в случае неферментирующих микроорганизмов и продуцентов карбапенемаз доза должна быть выше – 4–6 г/сут (дорипенема – 3 г/сут).*

Дозы внутривенных антибиотиков при нормальной функции почек для эмпирической и целенаправленной терапии

Аминогликозиды	
Амикацин	15 мг/кг 1 раз в сутки[4]
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 раз в сутки[4]
Линкозамиды	
Клиндамицин	600 мг 3–4 раза в сутки
Линкомицин	600 мг 3–4 раза в сутки
Фторхинолоны без антисинегнойной активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Фторхинолоны с антисинегнойной активностью	
Левофлоксацин5	500 мг 1–2 раза в сутки или 1 г 1 раз в сутки , 750 мг в/в 1 р/сут
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 2–3 раза в сутки

[4] *Остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть, соответственно, <1 мкг/мл и <4–5 мкг/мл.*

[5] *В случае P.aeruginosa суточная доза должна быть 1 г.*

Дозы внутривенных антибиотиков при нормальной функции почек для эмпирической и целенаправленной терапии

Препараты, активные в отношении MRSA	
Ванкомицин	1 г 2 раза в сутки[6]
Даптомицин	4–6 мг/кг 1 раз в сутки[7]
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Тедизолид	200 мг 1 раз в сутки
Телаванцин	10 мг/кг 1 раз в сутки[8]
Препараты других классов	
Тигециклин	100 мг первая доза, затем 50 мг 2 раза в сутки
Полимиксин В	1–1,25 мг/кг 2 раза в сутки или 10000–12500 МЕ/кг 2 раза в сутки[9]
Колистиметат натрия (колистин, полимиксин Е)	2–3 млн МЕ (160–240 мг) 2 раза в сутки[10]
Фосфомицин	3–4 г 2–3 раза в сутки
Ко-тримоксазол	15 мг/кг в сутки по триметроприму в 2–3 введения
Метронидазол	500 мг 3–4 раза в сутки
Рифампицин	300–450 мг 2 раза в сутки

[6] *Остаточные концентрации ванкомицина должны быть 15-20 мкг/мл; в случае MRSA с МПК > 1 мкг/мл для достижения целевых концентраций суточную дозу ванкомицина рекомендуют увеличить (нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8-12 часов).*

[7] *При инфекциях мягких тканей эффективность документирована в дозе 4 мг/кг, при бактериемии и/или эндокардите – 6 мг/кг; Имеются клинические данные о более высокой эффективности даптомицина при увеличении суточной дозы до 8 или 10 мг/кг, однако такой режим дозирования не указан в инструкции по медицинскому применению.*

[8] *Телаванцин не должен применяться при острой почечной недостаточности и клиренсе креатинина < 50 мл/мин.*

[9] *60–90 мин инфузия.*

[10] *Ингаляционно с помощью небулайзера, не разрешен для в/в введения; применяется только при инфекциях нижних дыхательных путей.*

Дозы внутривенных антибиотиков при нормальной функции почек для эмпирической и целенаправленной терапии

Противогрибковые препараты	
Вориконазол	Начинают с в/в введения по 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки. После стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный прием (200 мг каждый 12 часов у пациентов с массой тела 40 кг и более и 100 мг каждые 12 часов при массе тела менее 40 кг). У детей от 2 до 12 лет и подростков от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг насыщающая доза составляет 9 мг/кг каждые 12 часов (в течение первых 24 часов), далее по 8 мг/кг, далее 8 мг/кг 2 раза в сутки. У подростков (12–14 лет) с массой тела 50 кг и более, препарат дозируется как у взрослых. Возможность перехода на пероральный приём следует рассматривать после клинического улучшения и возможности пациента принимать пероральные лекарственные средства. Пероральная дозировка у детей и подростков с массой тела менее 50 кг составляет 9 мг/кг 2 раза в сутки, поэтому рекомендуется использовать суспензию, обеспечивающую гибкое дозирование.
Каспофунгин	В первые сутки 70 мг, затем по 50 мг 1 раз в сутки
Анидулафунгин	В первые сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 раз в сутки
Микафунгин	100 мг 1 раз в сутки
Флуконазол	400-800 мг 1 раз в сутки

Рекомендуемая продолжительность антибактериальной терапии:

- ?????????????
- при инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами — 7-10 дней
- при инфекциях, вызванных мультирезистентными возбудителями — 14-21 день
- при мультилобарной, некротизирующей, абсцедирующей пневмонии, кавитации в инфильтрате — 14-21 день

- Как правило, продолжительность терапии при НП и ВАП составляет 7-8 дней
- Однако для ВАП опоредованной неферментирующими грамотрицательными бактериями(*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., Стенотрофомонада мальтофилия, *Буркхольдерия цепация*, *Сфингомонада paucimobilis*, *Ахромобактерия xylosoxidans и* др.) при 7-дневном курсе риск рецидива выше, чем при 10-15-дневном курсе
- При неадекватное начальном лечении антибиотиками и тяжелом иммунокомпрометированном состоянии пациентов рекомендовано рассмотреть более длительный курс антибактериальной терапии

Возможные причины неспособности ответить на начальную антибактериальную терапию при НП или ВАП

- Неадекватный подбор противомикробных препаратов
- Неадекватная дозировка антибиотика (ов)
- Отсутствие НП/ВАП или недостаточный диагностика осложнений НП (например, эмпиема)
- Конкретные индивидуальные факторы, в том числе:

  (1) Тяжелое состояние (например, высокая APACHE II)

  (2) Иммунодефицитное состояние

  (3) Неадекватная продолжительность антибиотикотерапии

  (4) Неверный диагноз о НП / ВАП (например, застойная сердечная недостаточность, легочная эмболия)

Продолжение терапии

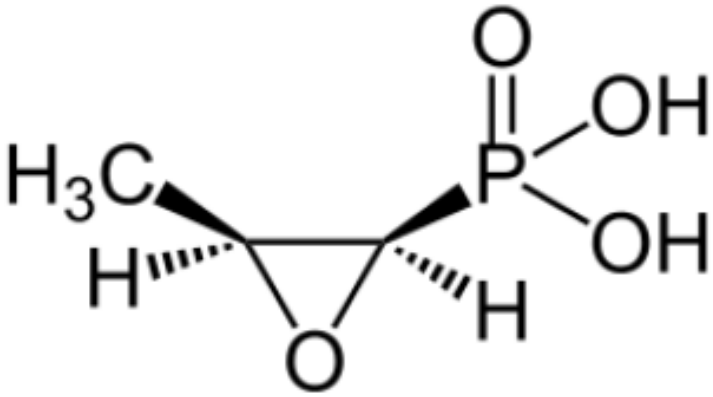
- ✓ Все пациенты с НП и ВАП должны быть после начальной эмпирической антимикробной терапии переоценены для клинического ответа и микробиологических результатов
- ✓ Для пациентов, у которых был выявлен возбудитель, эмпирический режим должен быть сужен в соответствии с восприимчивостью возбудителя.
- ✓ Для пациентов, у которых наблюдается клиническое улучшение и у которых нет идентифицированного патогена, эмпирическое лечение *S. aureus или* устойчивых к лекарственным средствам грамотрицательных бактерий можно прекратить, если эти организмы не обнаружены при культуральном иследовании в течение 72 часов
- ✓ Пациенты, без улучшения в течение 72 часов после начала применения эмпирических антибиотиков, должны быть обследованы на предмет осложнений, других мест заражения и альтернативных диагнозов.

Если диагноз пневмонии кажется достоверным, и у пациента есть факторы риска для лекарственно-устойчивых патогенов, следует провести дополнительое культуральное исследование мокроты и расширить эмпирический режим, чтобы охватить дополнительные резистентные организмы

- ✓ Длительность антибактериальной терапии у большинства пациентов с НП и ВАП 7 дней, по-видимому, столь же эффективна, как и более длительные, и может ограничивать появление резистентных организмов.

Однако пациентам с тяжелым заболеванием, бактериемией, медленным ответом на терапию, иммунокомпромиссом и такими осложнениями, как эмпиема или абсцесс легкого, показана более длительная продолжительность терапии

Фосфомицин



- Наименьшая ММ (138 Да) → наилучшее проникновение во все ткани и жидкости, включая кости, кожу, МТ, клапаны сердца, ликвор, ГМ, легкие, желчь, абсцессы, фагоциты
- Угнетает раннюю стадию синтеза пептидогликана клеточной стенки путем связывания с пируваттрансферазой

•Бактерицидное действие
•Хорошо проникает в биопленки, нарушает их структуру, действует на м/о в составе биопленки,
•Препятствует адгезии м/о
•Активен в отношении Гр+, *P. aeruginosa* (вариабельно), энтеробактерий.
•На 95% элиминируется почками
•Только в комбинации!
•Vd увеличивается у больных в критических состояниях на 50%
•Назначают по 4-8 г х 3-4 р. (т.е. по 16-24 г в сутки) за 1 час до второго а/б, продолжительность инфузии до 6 ч
•Благоприятный профиль безопасности

Фосфомицин

- *In vitro* активен в отношении продуцентов сериновых и металлобеталактамаз
- Есть сообщения о развитии резистентности в процессе лечения
- **Комбинация Фосфомицина с КП, колистином, тигециклином, ФХ, АГ и пип/тазо эффективна, обладает синергизмом и способна предотвратить развитие резистентности**

Michalopoulos A. et al. Clin Microbiol Infect 2010; 16(2): 184-186

Akova M., Daikos G.L., Tzouvelekis L., Carmeli Y. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 439-448

Dinh A. et al. Scand J Infect Dis 2012; 44: 182-9

Bassetti M. et al. Intensive Care Med 2015; 41: 776-795

Falagas M.E. et al. Clinical Microbiol Reviews 2016; 29: 321-347

Asuphon O. et al. Intern J Infect Dis 2016

Цефтолозан/тазобактам (2:1)

- Цефтолозан стабилен к действию AmpC; потенциально активен в отношении *P. aeruginosa*, устойчивых к цефтазидиму, меропенему и пип/тазо за счет потери пориновых каналов и активного эффлюкса
- Цефтолозан/тазобактам – дополнительная активность в отношении продуцентов БЛРС и анаэробов (Farrell D.J. et al., 2014)
- Неактивен в отношении продуцентов карбапенемаз классов A, B и D, *A. baumannii*
- Высокое проникновение в легкие → потенциальное средство при НП
- Готовится к регистрации в РФ по показаниям оИАИ и оИМП
- Завершено исследование III фазы «Ц/Т при НП»: не уступал препарату сравнения

Чувствительность Гр(-) микроорганизмов к тигециклину и другим АМП (%)

М/о / АМП	Энтеробактерии n=13 224	*P. aeruginosa* n=3537	*Acinetobacter* spp. n=1254
Тигециклин	95,3	----------	МПК50 1, МПК90 2
Цефоперазон/сульб	91,4*	74,5*	40,1*
Пиперациллин/тазо	81,5	71,4	18,1*
Цефтазидм	75,4	74,8	19,2*
Цефтриаксон	73,2	----------	----------
Меропенем	97,3	73,4	26,3
Левофлоксацин	75,1	62,5	20,0
Амикацин	95,7	86,7	29,0
Колистин	80,3	99,1	94,0

Критерии интерпретации EUCAST 2016; *CLSI 2016

Тигециклин/*S. maltophilia* МПК50 0,5; МПК90 2

M.A Pfaller et al. Antimicrobial activity of tigecycline and cefoperasone/sulbactam tested against 18 386 Gram-negative organisms from Europe and Asia-Pacific region (2013-2014). Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 2017; 88: 177-183

Клиническая эффективность тигециклина при НП (I)

- Установлена меньшая эффективность эмпирической терапии тигециклином (± амикацин) по сравнению с имипенемом/циластатином у больных с НП по данным РКИ: 31% vs 82%

Freire A.T., Melnyk V., Kim M.J. et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 2010; 68: 140-51

Возможные ограничения тигециклина

- необходимость коррекции дозы при патологии печени (класс С по Чайлд-Пью)
- риск панкреатита, других НЯ со стороны ЖКТ
- официально не рекомендован при нозокомиальной пневмонии
- отсутствие активности в отношении *P. aeruginosa, Proteus* spp., *Providencia*, *Morganella*
- «В проспективном анализе результатов клинических исследований было отмечено некоторое увеличение общей летальности в группе пациентов, получавших тигециклин, по сравнению с группой пациентов, получавших препараты сравнения. Поэтому тигециклин должен применяться только в случаях отсутствия альтернативной терапии» (Инструкция по медицинскому применению ...).

Вместе с тем, весьма широкий спектр антимикробной активности, включающий полирезистентных Гр(+) возбудителей, ацинетобактерии, энтеробактерии-продуценты бета-лактамаз (в том числе MBL), высокая степень проникновения в ткани делают тигециклин препаратом выбора у ряда пациентов с тяжелыми полимикробными нозокомиальными инфекциями дыхательных путей в сочетании с инфекциями брюшной полости или мягких тканях при отсутствии терапевтической альтернативы.

Ограничения полимиксинов

- В/в колистин – off-label в РФ
- Недостаточная пенетрация в ткани
- Необходимость применения высоких доз (9 млн в сутки!)
- Нефро- и нейротоксичность
- Риск суперинфицирования устойчивыми возбудителями (*S. marcescens, Proteus* spp. *Providencia, Burkholderia, Serratia, Morganella*, Гр(+) и большинство анаэробов …)
- Рост резистентности возбудителей, в том числе в связи с бесконтрольным применением в животноводстве
- Риск развития устойчивости в процессе лечения

IDSA-2016 о полимиксинах

- В некоторых ОРИТ возбудители, чувствительные только к полимиксинам, вызывают более 20% Гр- пневмоний. При таких условиях включение колистина в схемы эмпирической терапии может повысить ее адекватность.
- Неизвестно, как это может повлиять на частоту развития ОПН, устойчивость возбудителей к колистину и отдаленные результаты лечения.
- Чрезмерно широкое применение полимиксинов чревато утратой ими нынешней позиции препаратов последнего выбора при Гр- инфекциях.

IDSA-2016

Ограничения «старых» анти-MRSA препаратов

Телаванцин

10 мг/кг
1 раз в сутки
Продолжительность инфузии не менее 60 мин
Показания: осложненные ин
мягких тканей
нозокомиальная пневмония
ассоциированну

Телаванцин (липогликопептид)

зарегистрирован в РФ в 2015 г.

- Двойной механизм действия (угнетение поздних стадий синтеза пептидогликана + деполяризация мембраны с потерей внутриклеточных ионов)
- МПК 50/90 для *S. aureus* и CoNS 0,03 и 0,06
- Самое быстрое начало антимикробного действия
- Выраженный бактерицидный эффект
- Бактерицидная активность в отношении *S. aureus* в стационарной фазе и VISA сохраняется
- Обладает постантибиотическим эффектом (24 ч)
- Хорошо проникает в легкие и биопленки
- Действует на внутриклеточно расположенные микроорганизмы

Анти MRSA препараты для эмпирической терапии НП

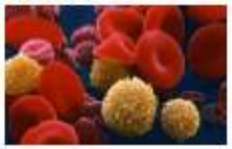
Доля MRSA 10-15%

Чувствительны 100% штаммов (!?),но:

Ванкомицин – проблема проникновения, нефротоксичность,МПК

Даптомицин - ограничены показания, не

Телаванцин – оИКМТ, НП (ИВЛ-пневмония)



Линезолид – бактериостатик, гепато, миело-токсичность

Тидезолид - оИКМТ

Тигециклин – бактериостатик, ограничены показания (НП-нет), вопрос дозы?

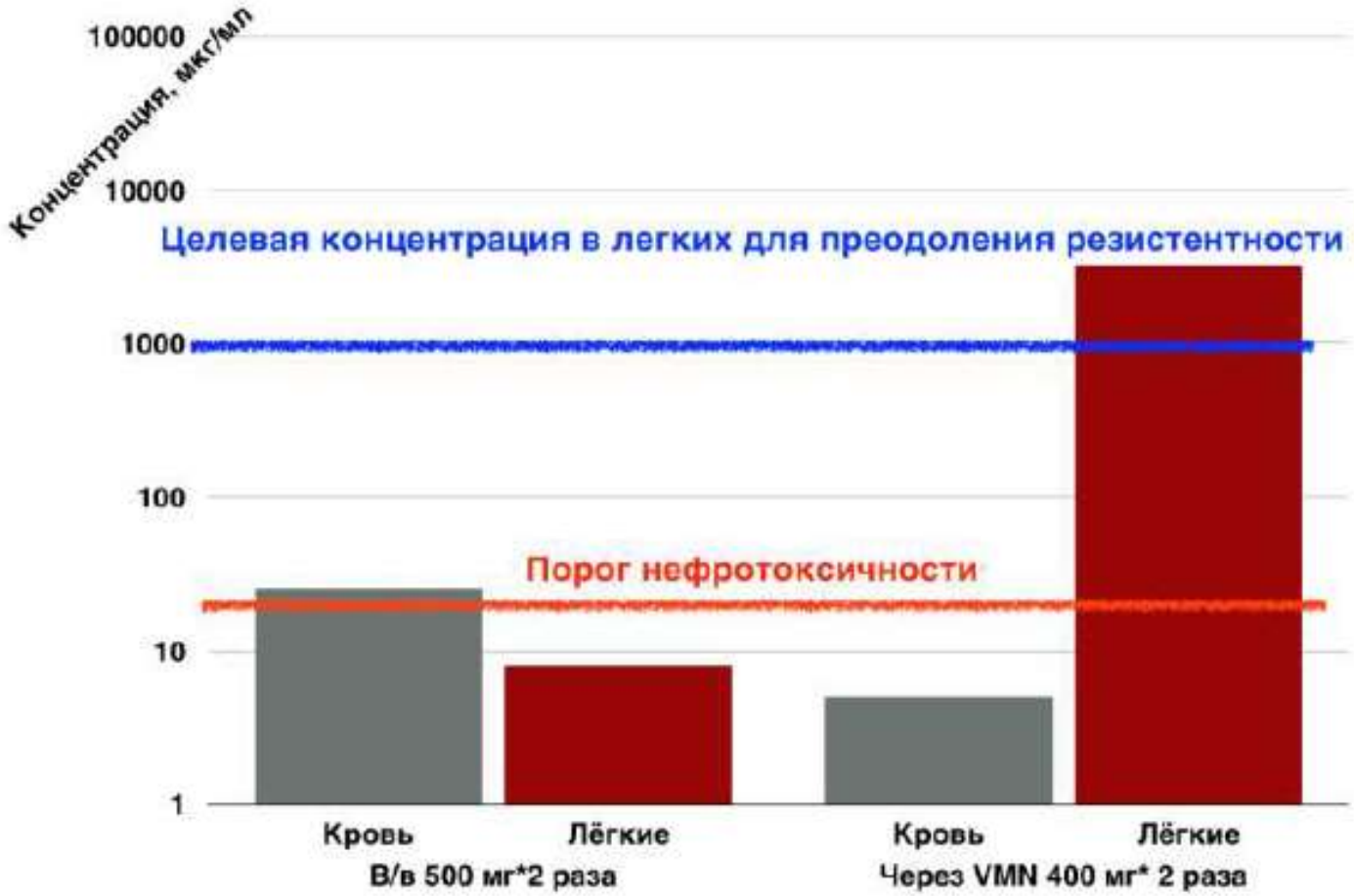
Цефтаролин/фосамил – ИКМТ, ВП (НП-нет)

Оценка риска ПРВ и летального исхода

- Низкий риск ПРВ и летального исхода
  - Монотерапия: Эртапенем Ц IIIa рФХ
- Высокий риск ПРВ и/или летального исхода
  - **Без СШ**
    - 1 анти-Гр(-) препарат, активный в отношении > 90% возбудителей в ОРИТ ± анти-MRSA
  - **СШ**
    - 2 анти-псевдомонадных препарата ± (+!) анти-MRSA

ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017

Концентрации амикацина в плазме крови и легочной ткани при внутривенном и ингаляционном введении



Luyt CE et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. Crit Care. 2009;13(6):R200.

Ингаляционное введение антимикробных препаратов при НП

- аминогликозиды (тобрамицин, амикацин)
- антисинегнойные цефалоспорины (цефтазидим)
- полимиксины (колистиметат натрия)
- фосфомицин

На сегодняшний день можно рекомендовать использование антимикробных препаратов через небулайзер у пациентов с НПивл, вызванной полирезистентной флорой, как дополнение к системной антимикробной терапии на основании решения врачебного консилиума федеральной специализированной медицинской организации

Приказ МЗ и СР РФ от 09.08.2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям»

Пути оптимизации антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии

1. Оценка факторов риска ПРВ
2. Следование клиническим рекомендациям
3. Принятие во внимание данных локального микробиологического мониторинга
4. Внедрение экспресс-методов микробиологической диагностики
5. Учет ФК/ФД
6. Использование рациональных комбинаций
7. Своевременное начало и прекращение АМТ
8. Применение качественных препаратов

Меры по предотвращению развития НП помимо правильного назначения антибиотиков

- Использование при неинвазивной поддержке положительного давления, если это возможно.
- По возможности избегать использования бензодиазепина и нервно-мышечного блокирующего агента у интубированных пациентов.
- По возможности уменьшить поддерживающую дозу внутривенных седативных средств.
- Выполнение протокольного ежедневного прерывания седации, а также спонтанных дыхательных испытаний (для оценки готовности экстубации).
- Использование дренирования субглоттического секрета у пациентов, которые, как ожидается, будут интубированы в течение> 48 часов.
- Поддержание целевого давления эндотрахеальной манжеты на уровне около 25 см Н 2 О.
- Поддержание полулежащего положения (голова над кроватью, до 30–45 градусов).
- Применение антисептического хлоргексидина глюконата один раз в день для селективной дезактивации полости рта у интубированных пациентов.
- Назначение профилактических оральных нерассасывающихся пробиотиков (содержащих *Pediococcus pentosaceus* , *Leuconostoc mesenteroides* , *Lactobacillus* spp. И т. д.).
- Осторожное назначение ИПП по возможности, поскольку у этих пациентов в 3 раза выше риск развития ВАП по сравнению с теми, кто получает Н2-блокаторов

Минимизировать воздействие вентилятора

- Рекомендуется использовать неинвазивные подходы к вентиляции, такие как двухуровневое положительное давление в дыхательных путях (BiPAP) или постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP).
- Если нельзя избежать механической вентиляции, постарайтесь свести ее к минимуму.
- Протоколы отлучения от вентилятора (например, ежедневное прерывание седации и координация с испытанием спонтанного дыхания) или основанные на фактических данных комплекты ухода могут быть эффективными для сокращения продолжительности искусственной вентиляции легких.

Условия, связанные с вентиляцией легких (ВПТ):

- два или более дней стабильного или снижающегося минимального положительного давления конца выдоха (PEEP) или минимального FiO 2, за которым следует повышение минимального PEEP (на 3 см H 2 O) или FiO 2 (на 0,2 балла) в течение двух или более дней

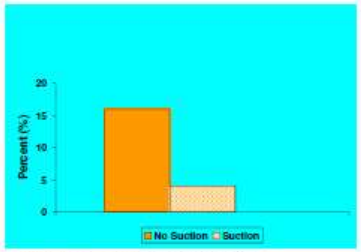
Интенсивный уход за полостью рта

- ☑ У пациентов с механической вентиляцией здоровье полости рта быстро ухудшается, и считается, что профессиональная гигиена полости рта помогает снизить риск ВАП
- ☑ Бактериальная нагрузка, присутствующая в зубах, деснах, языке и слизистой оболочке полости рта, различна у пациентов с или без антибактериальной терапии и искусственной вентиляции легких
- ☑ Было показано, что хлоргексидин, антисептический агент широкого спектра действия, снижает частоту ВАП при использовании для ухода за полостью рта
- ☑ пероральная дезактивация 2% более эффективна в профилактике ВАП и уменьшении колонизации ротоглотки по сравнению с 0,2% хлоргексидином
- ☑ уход за полостью рта хлоргексидином может быть эффективным в снижении заболеваемости ВАП у взрослого населения при введении в концентрации 2% 4 раза в день

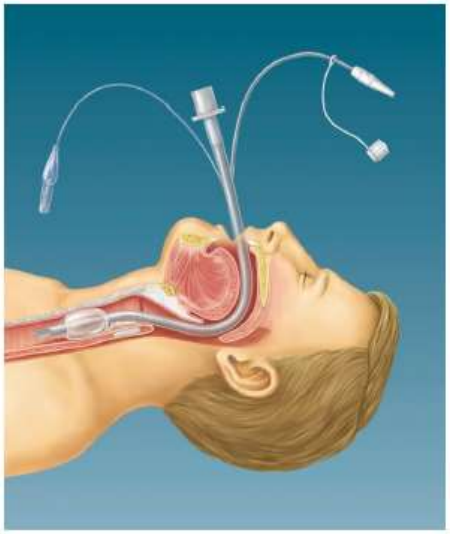
Удаление субглотических выделений

- Использование ИТ с системой постоянной аспирации надманжеточного секрета

Снижение частоты ВАП при использовании ИТ с постоянной аспирацией надманжеточного секрета



Smulders et al. Chest;121:858-862

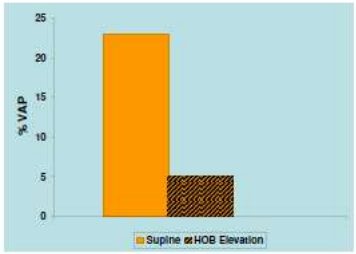


- Основным механизмом развития ВАП являются выделения из ротоглотки, которые накапливаются выше и ниже эндотрахеальной манжеты, и опускаются в нижние дыхательные пути
- Поэтому отсасывание субглоттального секрета, по-видимому, является основным способом предотвращения ВАП
- Субглоттическое отсасывание уменьшает риск ВАП на 45%

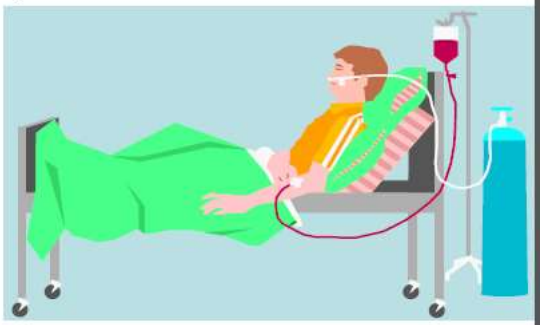
Поддерживать оптимальное позиционирование и способствовать мобильности

➢Подъем головного конца на 30-45^0

Методика подъема головного конца снижает частоту развития ВАП



Dravulovic et al. *Lancet* 1999;354:1851-1858



CDC Guideline for Prevention of Healthcare Associated Pneumonias 2004
ATS / IDSA Guidelines for VAP 2005

- пациенты с интубацией на спине имеют более высокий риск аспирации желудочного содержимого по сравнению с пациентами с интубацией, находящимися в полулежащем положении
- Необходимо удержание поднятой головной части кровати между 30 и 45 градусами
- важна для интубированных пациентов ранняя мобильность пациента, которая приводит к большему количеству дней без вентилятора

Пробиотики

- В последнее время новой стратегией в борьбе с ВАП является использование пробиотиков.
- пробиотические бактерии могут снижать развитие ВАП за счет локальных и системных действий, которые улучшают кишечную барьерную функцию, увеличивают антимикробные пептиды клеток-хозяев, регулируют состав кишечной флоры и уменьшают чрезмерный рост патогенных бактерий и бактериальную транслокацию
- пробиотики могут быть безопасными и эффективными в профилактике или улучшении ВАП у пациентов с ОИТ
- НО побочные эффекты пробиотиков также существуют, такие как передача устойчивости к антибиотикам, токсическое воздействие на желудочно-кишечный тракт, возникновение сепсиса и эндокардита
- Несовместимые результаты между исследованиями могут быть связаны с различиями в пациентах и клинических ситуациях, методом введения пробиотиков, критериями, используемыми при диагностике ВАП и размером выборки, или неоднородностью используемых пробиотических штаммов.
- Таким образом, в настоящее время принято считать, что пробиотики обычно считаются безопасными и хорошо переносимыми, в то время как необходимо продолжать рандомизированные и многоцентровые исследования для проверки эффективности пробиотиков против ВАП, прежде чем их можно будет рекомендовать для рутинное клиническое применение.

Моноклональные антитела

- В настоящее время разрабатываемые препараты для лечения ВАП могут значительно улучшить имеющиеся терапевтические возможности.
- Возможность назначить направленную терапию моноклональными антителами к специфическим патогенам является захватывающей стратегией в борьбе с широко распространенной устойчивостью микроорганизмов с МЛУ.
- Например, курс панобакумаба, моноклонального антитела против липополисахарида (LPS), иммуноглобулина М, адъюнктивной иммунотерапии, направленной на серотип-специфический LPS *P. aeruginosa* O11, мог улучшить клинические исходы у пациентов с нозокомиальной пневмонией.
- Различные моноклональные антитела, включая панобакумаб направленные против компонентов *P. aeruginosa* или *S. aureus* , в настоящее время изучаются при внутрибольничных респираторных инфекциях.
- Однако большинство этих исследований находятся на очень предварительных стадиях развития, и на самом деле невозможно знать, какова будет их будущая роль в терапии ВАП.
- Использование определенных моноклональных антител, направленных против некоторых конкретных серотипов специфических патогенов, представляет собой интересный подход, чтобы попытаться снизить устойчивость к противомикробным препаратам.

Используемая литература:

1. J Clin Med. 2020 Jan 19;9(1). pii: E275. doi: 10.3390/jcm9010275.

Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia.

Jean SS1,2, Chang YC3, Lin WC3, Lee WS4,5, Hsueh PR6,7, Hsu CW1,2.

2. **Crit Care Med. 2003 Mar;31(3):676-82.**

Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome.

Luna CM1, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, Palizas F, Menga G, Rios F, Apezteguia C.

3. Ventilator-Associated Pneumonia and Hospital-Acquired Pneumonia: Prevention and Treatment May 1, 2019

*By **William H. Thompson**, MD*

4. Вестник анестезиологии и реаниматологии, Том 14, № 2, 2017
ДИАГНОСТИКА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПОСТРАДАВШИХ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ (по данным зарубежной литературы) *А. В. Прохоров, Ю. Ш. Халимов, С. В. Га йдук, С. В. Га врилин, Д. П. Мешаков, А. И. Чепель*

5. Front Pharmacol. 2019; 10: 298.

Drug Prevention and Control of Ventilator-Associated Pneumonia

Xinming Xie,1 Jun Lyu,2 Tafseel Hussain,1 and Manxiang Li1,*

6. J Clin Med. 2020 Jan 19;9(1). pii: E275. doi: 10.3390/jcm9010275.

Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia.

Jean SS1,2, Chang YC3, Lin WC3, Lee WS4,5, Hsueh PR6,7, Hsu CW1,2.

7. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., Napolitano L.M., O'Grady N.P., Bartlett J.G., Carratala J., et al. **Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia:** 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin. Infect. Dis. 2016;63:e61–e111. doi: 10.1093/cid/ciw353.

8. Fernandez-Barat L., Ferrer M., de Rosa F., Gabarrus A., Esperatti M., Terraneo S., Rinaudo M., Li Bassi G., Torres A. **Intensive care unit-acquired pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa with and without multidrug resistance**. J. Infect. 2017;74:142–152. doi: 10.1016/j.jinf.2016.11.008.

9. Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов» **Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи,** Российские клинические рекомендации, Москва, 2018