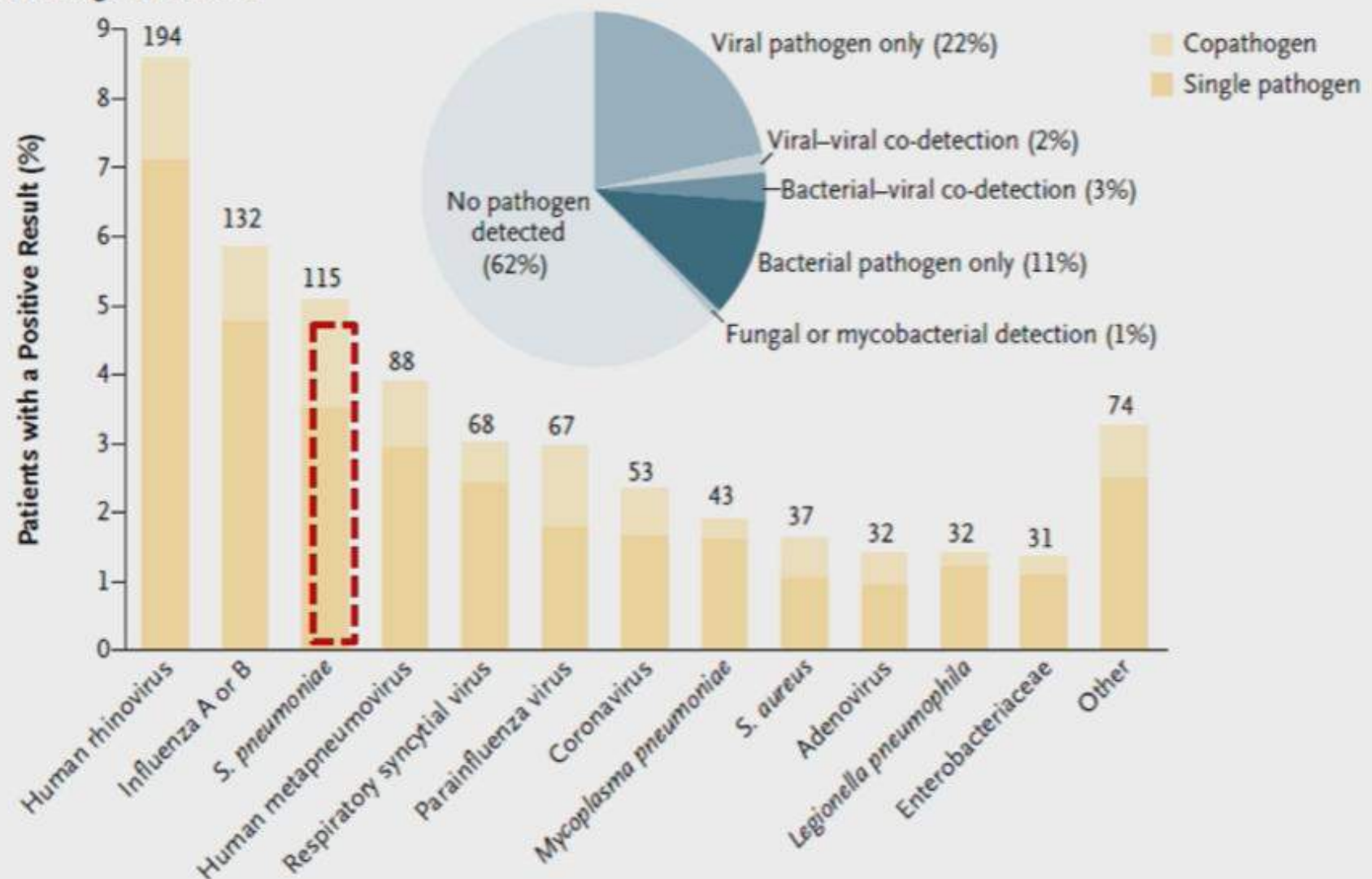


ORIGINAL ARTICLE

Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults

A Specific Pathogens Detected



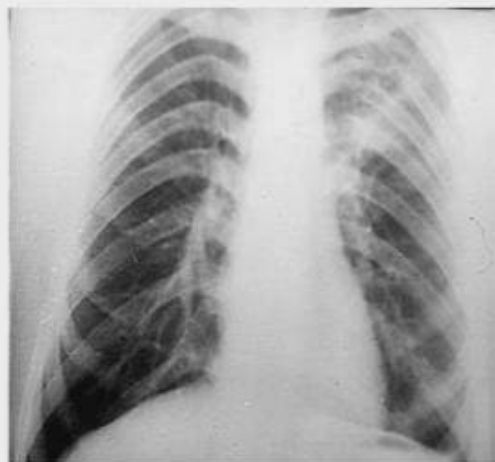
Основные возбудители пневмоний у взрослых (%)

	Возрастная группа	
	< 65 лет*	>65 лет*
S.pneumoniae	42.1	43.3
Gram-negative bacilli	3.7	7.1
Staphylococcus aureus	1.5	2.2
Haemophilus influenzae	4.8	3.4
Chlamydia pneumoniae	1.1	0
Mycoplasma pneumoniae	14.0	0.7
Legionella spp.	16.6	17.5
Respiratory syncytial virus	1.8	3.7
Influenza virus A	5.9	14.9

< 65 лет n = 1298; >65 лет n = 1349

H. Kothe et al. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. Eur Respir J 2008; 32: 139-146

Внебольничная пневмония - критерии диагноза



Инфильтрация легочной
ткани по данным Ro
+2 из нижеследующих:

- Т выше 38.0°C
- Кашель с мокротой
- Физикальные данные
- Лейкоцитоз, п/я сдвиг

Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Тюрин И. Е. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике. Пособие для врачей - М., 2010;

Особенности течения пневмонии у молодых пациентов

- Сезонность
- Преобладание пациентов с дефицитом массы тела
- Преобладание легких форм заболевания
- Скудность физикальной симптоматики
- Субфебрилитет
- Невыраженность реакции крови
- Значительная частота атипичной этиологии



Особенности течения пневмонии у больных пожилого и старческого возраста (1)

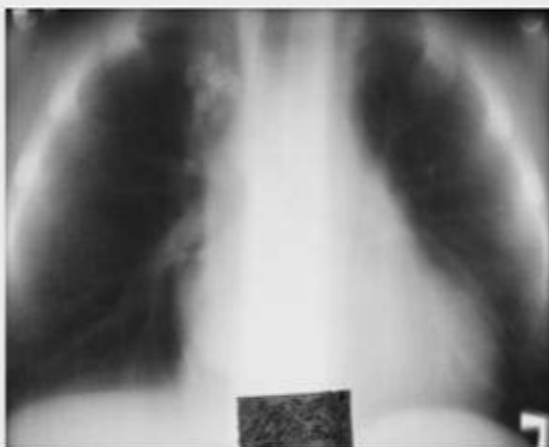
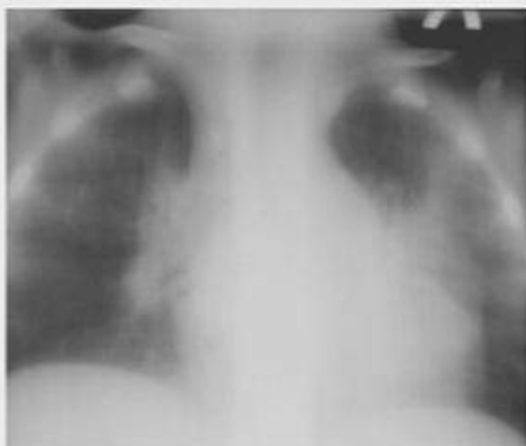
- Частое отсутствие острого начала заболевания
- Кашель малопродуктивный, может отсутствовать при угнетении кашлевого рефлекса (инсульт, болезнь Альцгеймера)
- Характерным признаком пневмонии является одышка (как моносимптом заболевания)
- Появлению легочной или внелегочной симптоматики пневмонии нередко предшествует падение, внезапная и не всегда объяснимая утрата навыков в самообслуживании

Особенности течения пневмонии у больных пожилого и старческого возраста (2)

- Классические признаки пневмонии (крепитация, притупление легочного звука) могут отсутствовать
- Неоднозначная трактовка имеющихся аускультативных данных и R-картины в связи с фоновой патологией (ХОБЛ, левожелудочковая недостаточность)
- Декомпенсация сопутствующих заболеваний (сердечная и дыхательная недостаточность, сахарный диабет, дисциркуляторная энцефалопатия)



Правильный подбор режимов экспозиции



- «Мягкий» снимок ведет к частичной потере информации
- «Жесткий» снимок – полная потеря информации

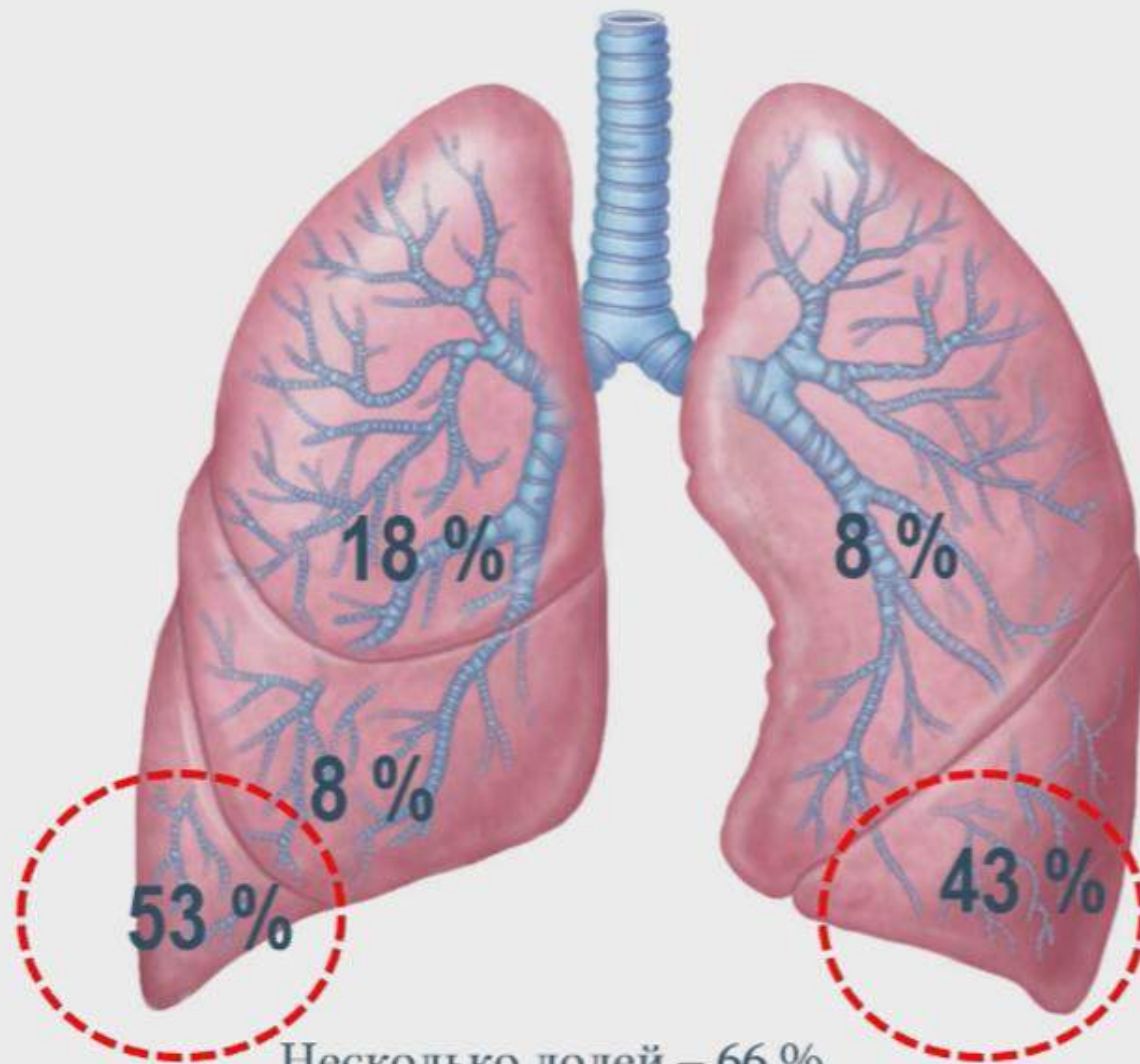
Всем пациентам с подозрением на ВП рекомендуется:

Обзорная рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях (при неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции)



Новые клинические рекомендации по внебольничной пневмонии, 2018

Топография очагов пневмонии



Несколько долей – 66 %

Нижние доли справа и слева – 30%

Тотальное поражение обоих легких – 4%

Рентгенограммы органов грудной клетки



Спиральная КТ



Дополнительные диагностические возможности

- Пульсоксиметрия (SaO_2)
- Применение современных лабораторных методов
 - С-реактивный протеин (> 100 мг/л)
 - экспресс-тесты определения антигенов пневмококка и легионеллы в моче (BinaxNow)
 - МИФ, ПЦР
- УЗИ органов грудной клетки
- Фибробронхоскопия
- КТ высокого разрешения

Типичные значения эффективной дозы облучения при КТ

КТ головы 1 - 2 мЗв *

КТ грудной клетки 5 - 7 мЗв

КТ брюшной полости и таза 8 - 11 мЗв

Скрининг коронарного кальция 1.5 - 5.0 мЗв

КТ ангиография сердца 10 - 25 мЗв

**Средний радиационный фон
в США в год $\approx 3,6$ мЗв**

Обычная рентгенография легких $\sim 0,1 - 0,2$ мЗв

* - микрозиверт

Дифференциальная диагностика

Период разгара



- Острый бронхит
- Острый бронхиолит
- Обострение ХОБЛ
- ТЭЛА
- Высококонтагиозные инфекции с поражением органов дыхания

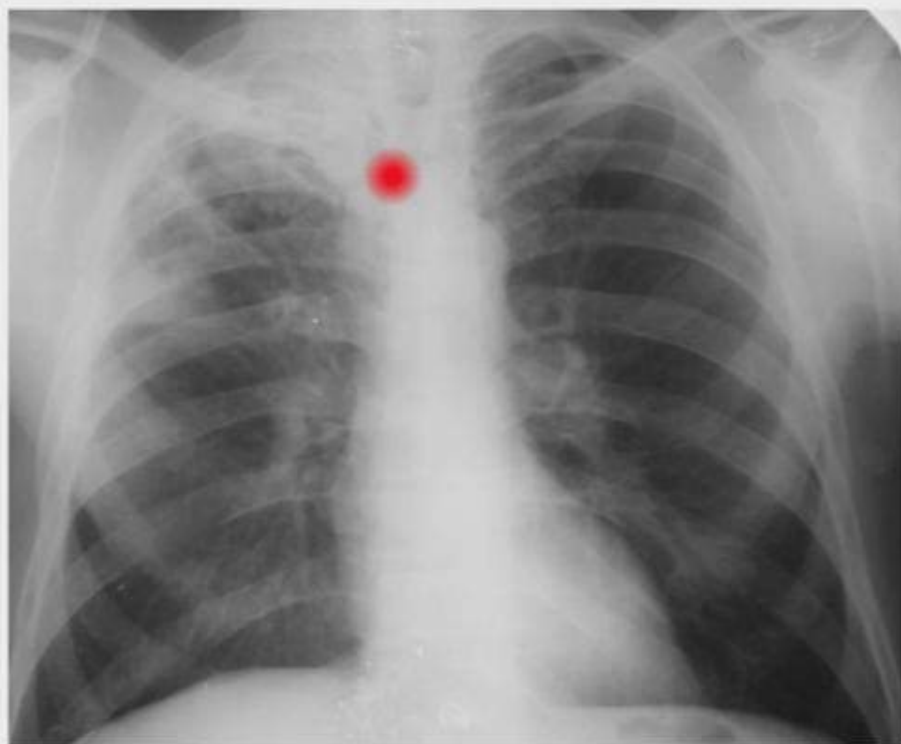
Дифференциальная диагностика

- При отягощенном анамнезе
- При неэффективной терапии
- При затяжном течении



Рак легкого
Метастазы в легкие
Туберкулез легких
Альвеолиты
ТЭЛА (инфаркт легкого)

Дифференциальная диагностика



Верхнедолевая пневмония

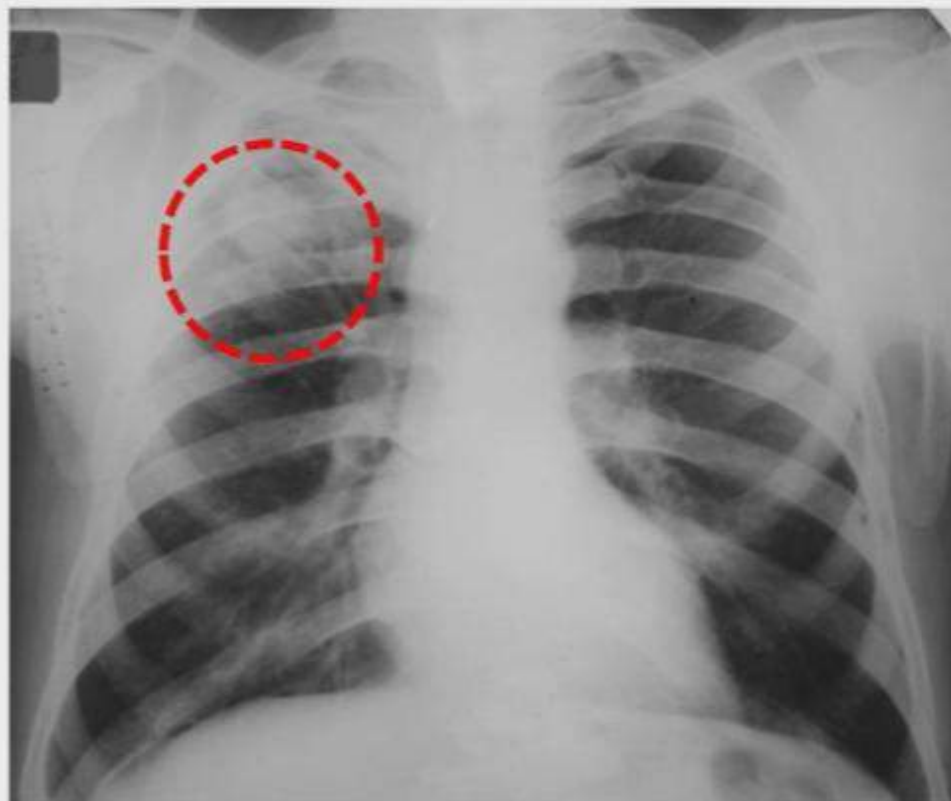


Туберкулезный процесс

Дифференциальная диагностика



Верхнедолевая пневмония



Туберкулезный процесс

Неинфекционные причины очагово-инфильтративных изменений в легких

Новообразования

- Первичный рак легкого (особенно т.н. пневмоническая форма бронхиолоальвеолярного рака)
- Эндобронхиальные метастазы
- Аденома бронха
- Лимфома

Тромбоз легочной артерии и инфаркт легкого

Иммунопатологические заболевания

- Системные васкулиты
- Волчаночный пневмонит
- Аллергический бронхолегочный аспергиллез
- Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией
- Идиопатический легочный фиброз
- Эозинофильная пневмония
- Бронхоцентрический гранулематоз

Прочие заболевания/патологические состояния

- Застойная сердечная недостаточность
- Лекарственная (токсическая) пневмопатия
- Аспирация инородного тела
- Саркоидоз
- Легочный альвеолярный протеиноз
- Липоидная пневмония
- Округлый ателектаз

Микрофлора нестерильных отделов дыхательных путей

Грамположительные

• Аэробы

- *Mycoplasma* spp.
 - *M. pneumoniae*
- *Corynebacterium* spp.
 - *C. diphtheriae*
- *Staphylococcus* spp.
- *Streptococcus* spp.
 - *S. pneumoniae*
 - *S. pyogenes*

• Анаэробы

- *Actinomyces* spp.
- *Arcanobacterium haemolyticum*
- *Peptostreptococcus* spp.
- *Bifidobacterium dentium*
- *Propionibacterium* spp
- *Eubacterium* spp.

Грибы

- *Candida* spp.

Грамотрицательные

• Аэробы

- *Acinetobacter* spp.
- *Haemophilus* spp.
 - *H. influenzae*
- *Moraxella* spp.
 - *M. catarrhalis*
- *Neisseria* spp.
 - *N. meningitidis*
- *Eikenella corrodens*
- *Actinobacillus* spp.
- *Campylobacter* spp.
- *Cardiobacterium hominis*
- *Treponema* spp.

• Анаэробы

- *Bacteroides* spp.
- *Prevotella* spp.
- *Porphyromonas* spp.
- *Veillonella* spp.
- *Fusobacterium* spp.
- *Selenomonas* spp.

Мишени антибактериальной терапии формирующие резистентность

- *S. pneumoniae*
- *H. influenzae*
- *M. catarrhalis*
- *S. pyogenes*



Кризис антибиотиков в 21 веке

1. Неуклонный рост антибиотикорезистентности и глобальное распространение устойчивых микробов во всем мире:
 - Глобализация антибиотикорезистентности
 - Снижение эффективности антибиотиков
 - Инфекционные заболевания могут стать неизлечимыми [ВОЗ, 2014]
2. Коллапс в создании и внедрении в практическую медицину новых антибактериальных препаратов

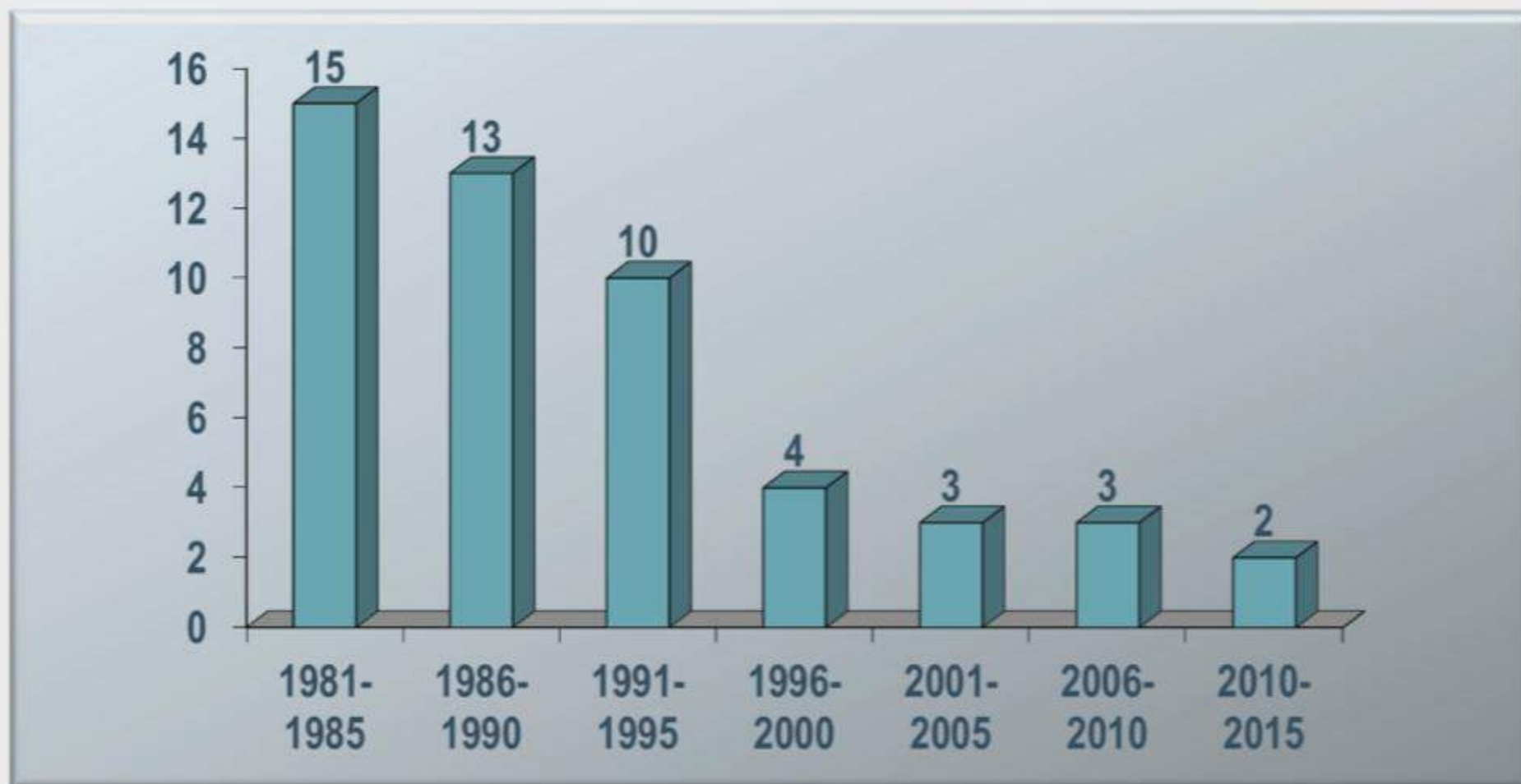
ПОЯВЛЕНИЕ НОВЫХ КЛАССОВ АНТИБИОТИКОВ



Современные тенденции разработки новых антибиотиков



Разработка новых антибиотиков



Количество зарегистрированных новых АБП в РФ

Яковлев С.В., 2015

КТО ВИНОВАТ?

Причина – избыточное и бесконтрольное использование антибиотиков везде, не только в медицине (более 50% антибиотиков в мире используются не в медицине)

ИСТОЧНИКИ УСТОЙЧИВЫХ БАКТЕРИЙ



Принципы рациональной АБТ

- Назначать антибиотики только в случаях бактериальной инфекции
- Необходимо использовать все доступные диагностические подходы для возможно меньшего назначения антибиотиков
- Следует использовать антибиотики с оптимальной фармакокинетической и фармакодинамической характеристиками
- Стоимость антибиотика может оказаться ничтожно малой в сравнении с негативными последствиями терапевтической неудачи

Клинические рекомендации

«Внебольничная пневмония у взрослых»

Таблица 6. Антибактериальная терапия ВП у амбулаторных пациентов

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний <u><1></u> , не принимавших за последние 3 мес АБП системного действия ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска <u><2></u>	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Респираторные вирусы	Амоксициллин** внутри	Макролид (азитромицин**, кларитромицин**) внутри <u><3></u>
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями <u><1></u> и/или принимавшими за последние 3 мес АБП системного действия ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска <u><2></u>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacterales Респираторные вирусы	Амоксициллин + клавулановая кислота** внутри ИЛИ Ампициллин + сульбактам** внутри	РХ (левофлоксацин**, моксифлоксацин**) внутри

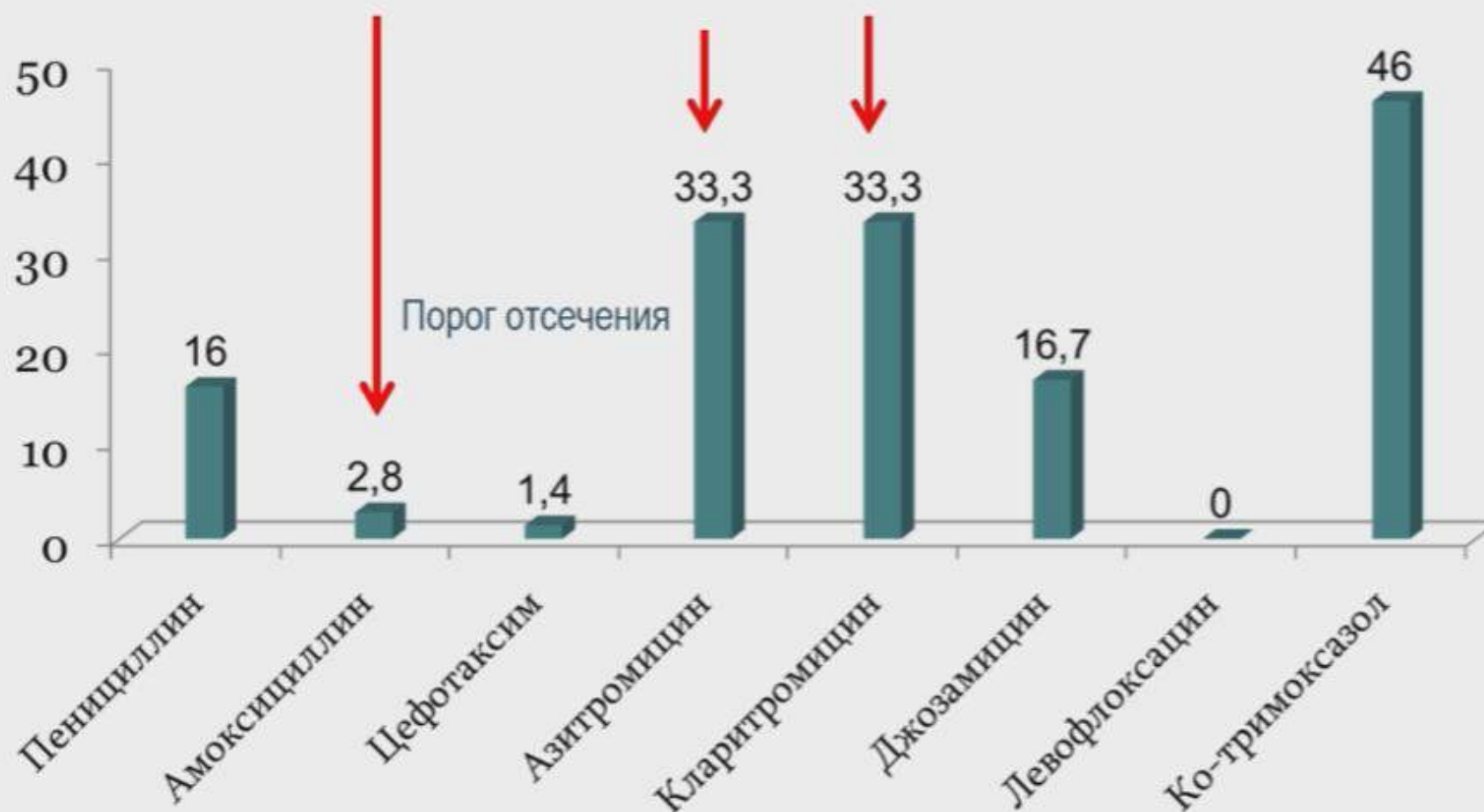
Клинические рекомендации

«Внебольничная пневмония у взрослых»

Таблица 8. Антибактериальная терапия нетяжелой ВП в стационаре

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний <u><1></u> , не принимавших за последние 3 мес АБП системного действия ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска <u><2></u>	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Респираторные вирусы	Ампициллин** в/в, в/м ИЛИ Амоксициллин + клавулановая кислота**, в/в, в/м ИЛИ Ампициллин + сульбактам**, в/в, в/м	РХ (левофлоксацин**, моксифлоксацин**) в/в
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями <u><1></u> и/или принимавшими за последние 3 мес АБП системного действия ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска <u><2></u>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacterales Респираторные вирусы	Амоксициллин + клавулановая кислота** в/в, в/м ИЛИ Ампициллин + сульбактам**, в/в, в/м ИЛИ ЦС III поколения (цефотаксим**, цефтриаксон**) в/в, в/м ИЛИ РХ (левофлоксацин**, моксифлоксацин**) в/в ИЛИ Цефтаролина фосамил** <u><3></u> в/в ИЛИ Эртапенем** <u><4></u> в/в, в/м	

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



Сидоренко С.В., с соавт. Вестник практического врача 2014, №2

Предупреждение по фторхинолонам



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together

- В июле 2016 года FDA опубликовало предупреждение о том, что **серьезные побочные эффекты связанные с применением фторхинолонов в целом нивелируют преимущества** для пациентов с острыми респираторными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, у которых есть другие варианты выбора антибактериальной терапии
- Для пациентов с данной группой заболеваний **фторхинолоны должны быть препаратами глубокого резерва, и использоваться только в том случае, когда не остается альтернативных вариантов лечения**

FDA Drug Safety Communication. FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>

Какие антибиотики характеризуются узким спектром?

Амоксициллин

S.pneumoniae
S.pyogenes
Streptococcus spp.
E.faecalis
B.pertussis
Brucella spp.
C.diphtheriae
B.anthraxis
L.monocytogenes
H.Influenzae
H.pylori
N.meningitidis

Азитромицин

S.pneumoniae
S.pyogenes
Streptococcus spp.
E.faecalis
B.pertussis
C.diphtheriae
L.monocytogenes
S.aureus
Staphylococci CN
M.catarrhalis
H.pylori
N.gonorrhoeae
Brucella spp.
Shigella
Salmonella
Y.enterocolitica
Bartonella
Mycoplasma
Chlamydia
Ureaplasma
Treponema
T.gondii
Leptospira
Mycobacterium avium & complex

Моксифлоксацин

S.pneumoniae
S.pyogenes
Streptococcus spp.
E.faecalis
S.aureus
Staphylococci CN
L.monocytogenes
Clostridia
Peptostreptococci
M.catarrhalis
H.pylori
N.gonorrhoeae
H.influenzae
Shigella
Salmonella
Y.enterocolitica
E.coli
Klebsiella
Enterobacter
Proteus
Chlamydia
Mycoplasma
Legionella
M.tuberculosis

Veilonella
Prevotella
Aeromonas
E.faecium
Pasterurella
V.cholerae
Eubacterium
N.meningitidis
Campylobacter
Bartonella
C.diphtheriae
Brucella spp.
B.anthraxis
Citrobacter
Providencia
Morganella
Acinetobacter
P.aeruginosa
S.maltophilia
Ureaplasma
C.burnetti
Bacteroides
Fusobacterium
Leptospira
Lactobacillus

Этиология большинства острых внебольничных инфекций предсказуема

- Инфекции верхних дыхательных путей

S.Pneumoniae, , *S.pyogenes*

- Инфекции нижних дыхательных путей

– *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* $\pm$ *Mycoplasma* (<10%)

- Инфекции мочевыводящих путей

– *E.coli*

• *Klebsiella*, *P.mirabilis*

- Инфекции кожи и мягких тканей

– *S.aureus*, *S.pyogenes*

Безопасность антибиотиков



Антибиотики при беременности

- Безопасны: бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины), 16-членные макролиды (джозамицин)
- Могут быть опасны:
 - Азитромицин в 3-м триместре (пилоростеноз новорожденных)
 - Ко-тримоксазол (бисептол) в 3-м триместре
 - Нитрофураны, метронидазол в 1-м триместре (мутагенность)
- Противопоказаны:
 - Фторхинолоны
 - Кларитромицин
 - Тетрациклины
 - Аминогликозиды

Критерии достаточности антибактериальной терапии ВП:

- Температура $<37,5^{\circ}\text{C}$
- Отсутствие интоксикации
- Отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту)
- Отсутствие гнойной мокроты
- Снижение С-реактивного белка более, чем на 70 % от исходного **Новое**
- Количество лейкоцитов в крови $<10 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<80\%$, юных форм $<6\%$
- Отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме

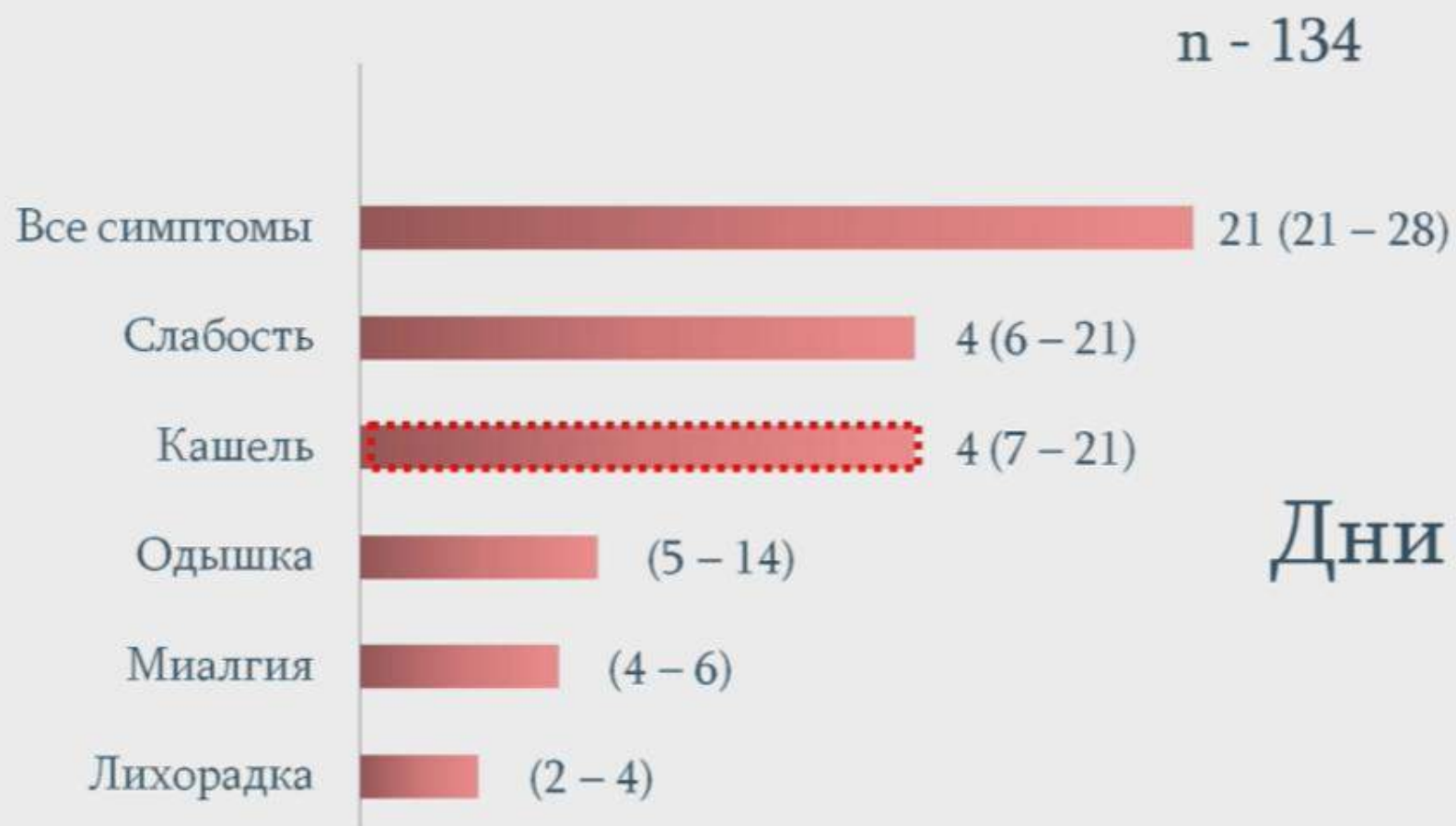
Динамика различных показателей при лечении ВП



JA Ramirez. Infect Dis Clin North Am 2004; 18: 843

Цит. Синопальников А.И., 2013

СРОКИ РАЗРЕШЕНИЯ СИМПТОМОВ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ



JP Metlay, et al. Resp Med 1998; 92: 1137

Клинические признаки и состояния, не являющиеся показанием для продолжения антибактериальной терапии или замены антибиотика

Клинические признаки	Пояснения
Стойкий субфебрилитет (температура тела в пределах 37,0-37,5°C)	При отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении (вегетативной дисфункции), медикаментозной лихорадки
Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме (инфильтрация, усиление рисунка)	Могут сохраняться в течение 1-2 месяцев после перенесенной ВП
Сухой кашель	Может сохраняться в течение 1-2 месяцев после перенесенной ВП, особенно у курящих, пациентов с хроническим бронхитом/хронической обструктивной болезнью легких
Сохранение хрипов при аускультации	Сухие хрипы могут сохраняться в течение 3-4 недель и более после перенесенной ВП и отражают естественное течение заболевания (локальный пневмосклероз на месте фокуса воспаления)
Увеличение СОЭ	Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции
Сохраняющаяся слабость, потливость	Проявления постинфекционной астении

Нарушение дренажа бронхиального дерева при ВП



Локальный катаральный эндобронхит
40%



Локальный слизисто-гнойный
эндобронхит 44,0%

Нормализация дренажа бронхиального дерева коррекция нарушений микроциркуляции,

- Бронхолитики (фенотерол, ипратропий)
- Мукоактивные препараты
- Массаж грудной клетки
- Дыхательная гимнастика
- Аэрозольтерапия (0,9% NaCl, морская вода)
- Бронхологическая санация
- Аппаратная физиотерапия (высокочастотная осцилляция, внутрилегочная перкуссия и др.)

Физиотерапевтические устройства



PEP-маска



Внутрилегочная перкуссия



RC-рожок



Кушетка для
постурального
дренажа

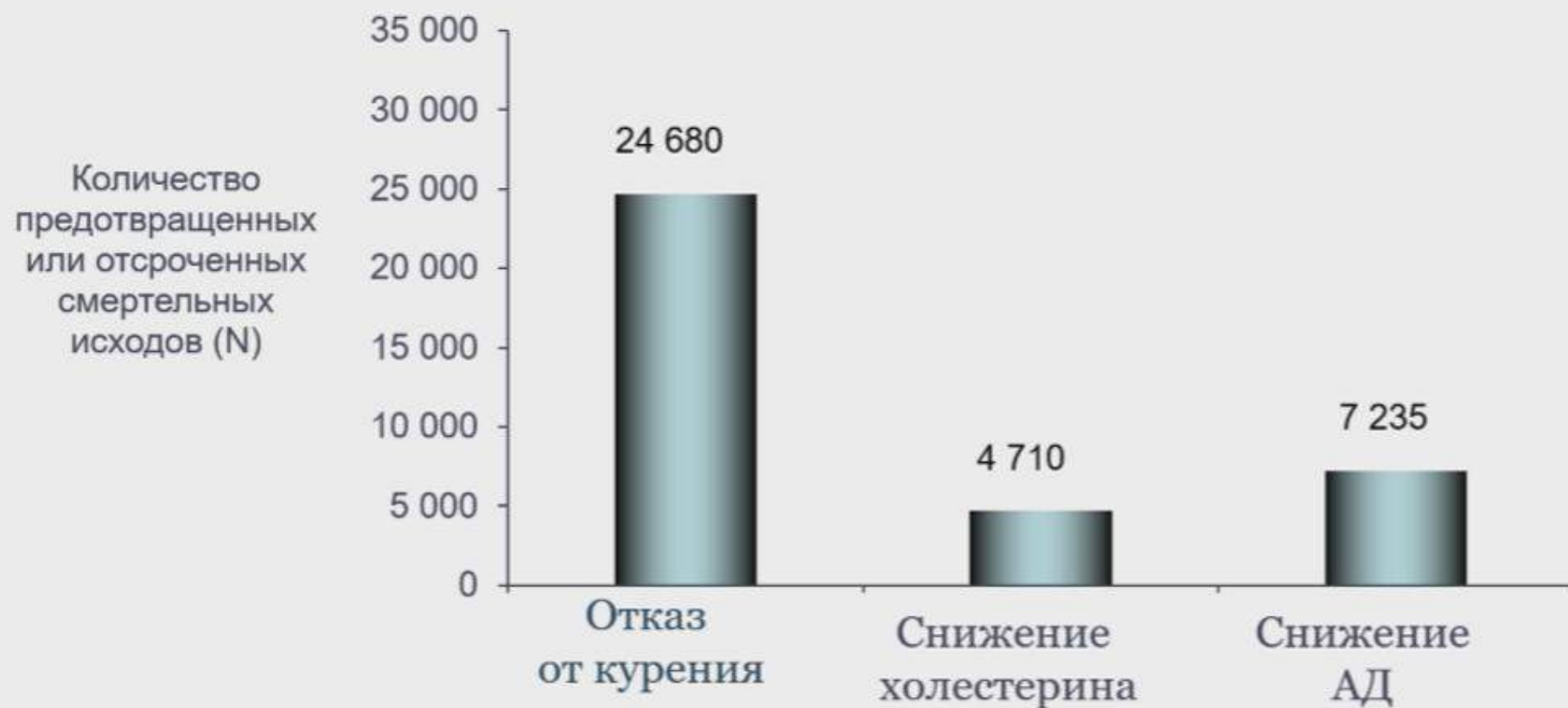


Высокочастотн. осцилляция



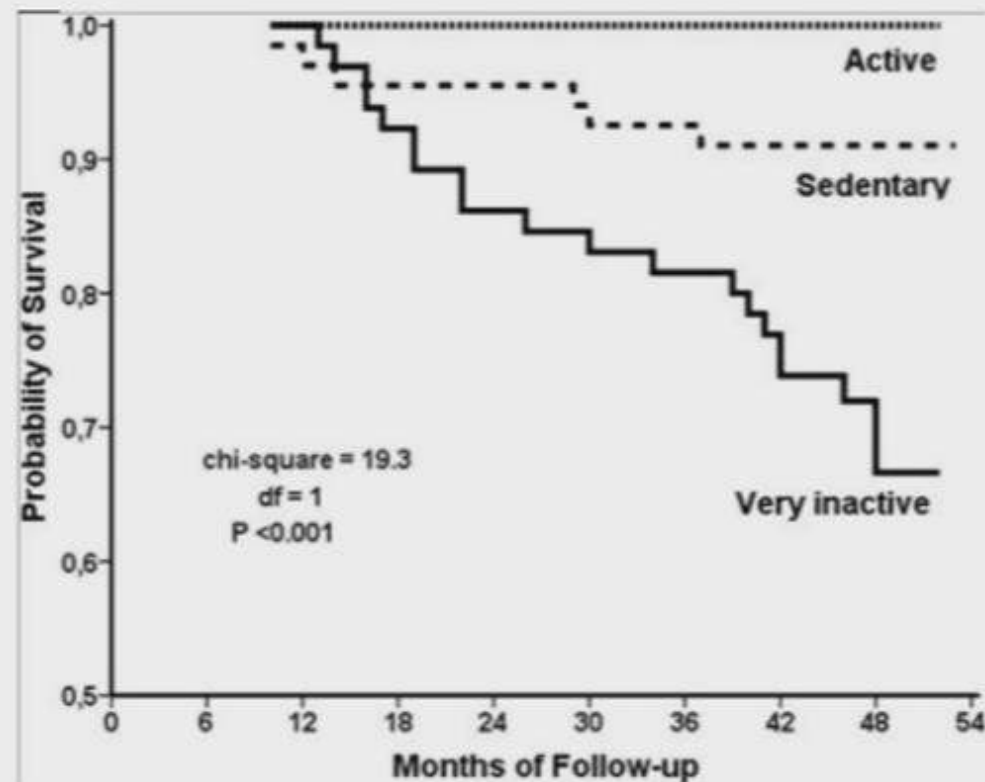
Вибратор

Простой отказ от курения снижает смертность даже больше, чем снижение холестерина или АД



Адаптировано из Unal B et al. BMJ. 2005;331:1–6.

Снижение физической активности коррелирует с увеличением смертности у больных с ХОБЛ



Waschski B. et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. Chest, 2011 Aug;140(2):331-42.

Классификация мукоактивных лекарственных средств

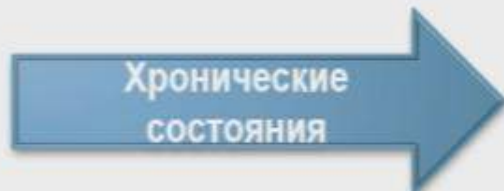
Экспекторанты (отхаркивающие)	Увеличивают объем (секрецию) и/или повышают гидратацию слизи Могут стимулировать кашель	Натрия хлорид Натрия бикарбонат Калия иодид Гвайфенезин
Муколитики	Снижают вязкость слизи за счет разрыва дисульфидных связей или цепей ДНК	N-ацетилцистеин ДНК-аза
Мукокинетики	Стимулируют транспорт слизи Уменьшают адгезию слизи к эпителию	β_2 -агонисты Сурфактант ГКС Макролиды Амброксол Миртол
Мукорегуляторы	Уменьшают гиперсекрецию слизи	Антихолинергические <u>Карбоцистеин</u> Эрдостеин
	Подавляет экспрессию гена, кодирующего синтез муцина	Фудостеин

Эрдостеин : применение в клинической практике

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей: продуктивный кашель с трудноотделяемой мокротой:

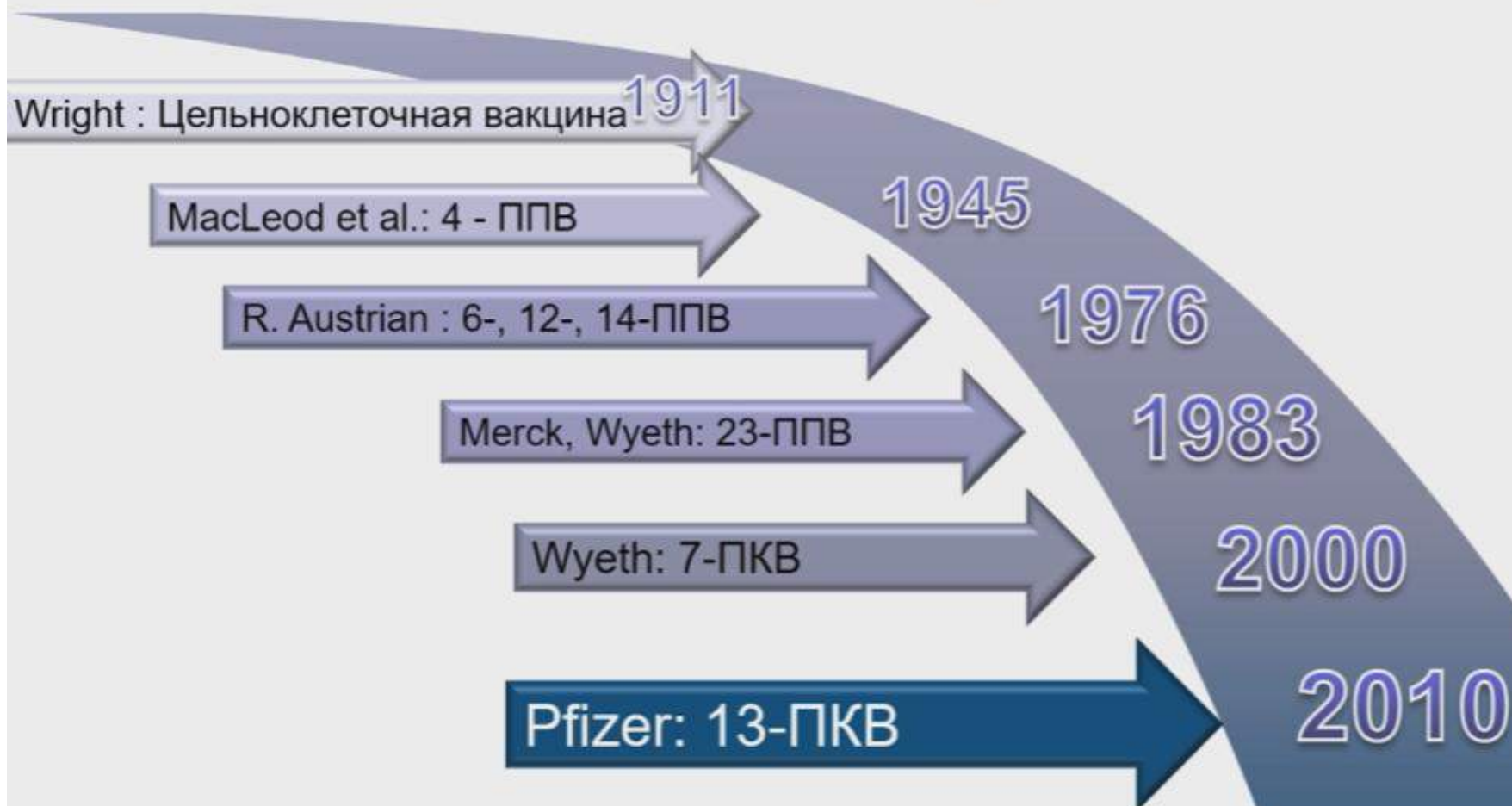


- ОРВИ (влажный кашель)
- О.бронхит
- Пневмония
- В т.ч. COVID-19



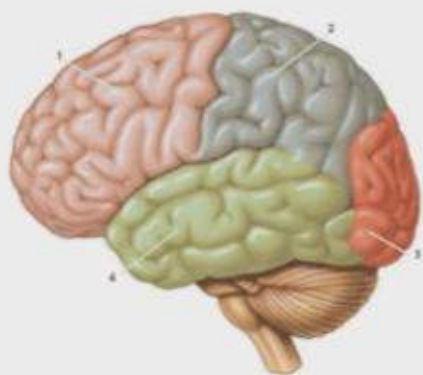
- ХОБЛ
- Хр.бронхит
- *Кашель курильщика*
- *Бронхоэктатическая болезнь*
- *Бронхиальная астма с трудноотделяемой мокротой*

Вехи истории: Пневмококковая вакцинация взрослых

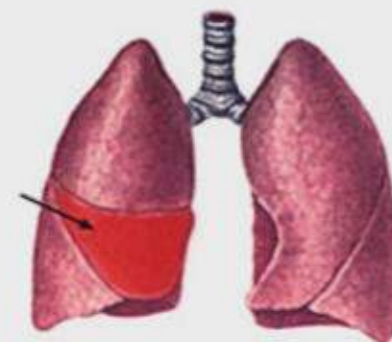


- Wright AE, et al. *Lancet*. 1914; 1:1-10, 87-95. MacLeod CM, et al. *J Exp Med*. 1945; 82:445-465.
- CDC.MMWR. 1981; 30: 410-412, 417-419. Austrian R, et al. *Trans Assoc Am Physicians*. 1976; 89: 184-194.
- Hilleman et al. *BullWHO*. 1978, <http://www.merckvaccines.com/Products/pneumovax23/Pages/home.aspx>; <http://www.ema.europa.eu> <http://fda.gov>.

Пневмококковая инфекция начинается с носительства



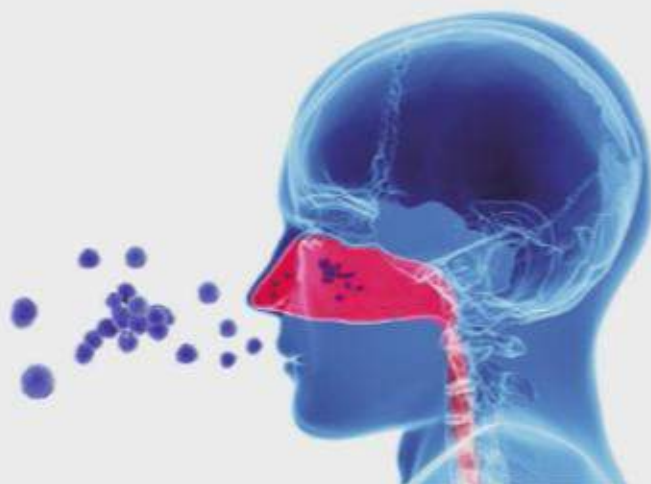
Менингит



Пневмония

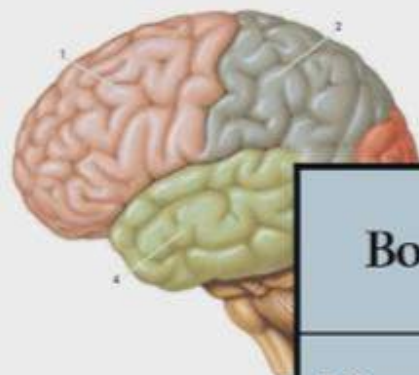


Бактериемия



Отит

Пневмококковая инфекция начинается с носительства



Мен



Возбудители	Частота встречаемости	Летальность	Инвалидизация
<i>N.meningitidis</i>	54%	9-11%	До 20%
<i>H.influenzae</i> тип b	9%	3-6%	До 20%
<i>St.pneumoniae</i>	до 22%	до 29%	До 60%

ия



Бактериемия



ОТИТ

Для профилактики
пневмококковой инфекции у взрослых в РФ
показаны 2 вакцины :

23-валентная полисахаридная



13-валентная конъюгированная



- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар 13 . Регистрационное удостоверение ЛП-000798 от 04.10.2016
- Инструкция по применению Пневмовакс 23 вакцина пневмококковая поливалентная полисахаридная . Регистрационное удостоверение ЛП - 003441 от 02.02.2016

Колонизация *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus species* у медицинских работников



Supram Hosuru Subramanya, Sangita Thapa, Sanjiv Kumar Dwedi et al. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus species* colonization in health care workers: the launch of invasive infections? Hosuru Subramanya et al. *BMC Res Notes* (2016) 9:66

Бактериальные инфекции и COVID-19

- Данные о частоте бактериальных ко- и вторичных инфекций на фоне COVID-19 противоречивы
- В среднем, частота бактериальных ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 составляет **7%** [1, 2]
- У пациентов, госпитализируемых в тяжелом состоянии в ОРИТ, частота бактериальных инфекций достигает **14%** [1]
- По данным J. Musuuza с соавт. [3] частота ко-инфекций у пациентов с COVID-19 составляет **12%** (**4% - бактерии, 4% - вирусы, 4% - грибы**), а суперинфекций – **14%** (**6% - бактерии, 2% - вирусы, 4% - грибы**)

1. Lansbury L, ea. J Infect. 2020; 81: 266-75
2. Garcia-Vidal C, ea. Clin Microbiol Infect. 2021; 27(1): 83-88.
3. Musuuza J, ea. MedRxiv 2020

Антибиотики, бактериальные инфекции и COVID-19

Избыточное и необоснованное применение АБП при COVID-19:

- В США АБП получали 56,6% пациентов с COVID-19, в то время как бактериальная ко-инфекция была подтверждена только у 3,5% [1]
- В Нидерландах бактериальная ко-инфекция диагностирована у 1,2% пациентов, но АБП получали 60,1% больных [2]
- По данным мета-анализа частота назначения АБП при COVID-19 составляла 74,6% (95% ДИ 68,3 – 80,0%), при этом частота бактериальной ко-инфекции варьировала от 4,7% до 15,2% (в среднем 8,6%)

1. Vaughn VM, ea. Clin Infect Dis. 2020
2. Karami Z, ea. Infect Dis (London). 2021; 53 (2): 102-10
3. Langford BJ, ea. Clin Microbiol Infect. 2021; 27 (4): 520-31.

Антибиотики и COVID-19 в России

Более 90% пациентов с COVID-19 в России в настоящее время получают антибиотики, в том числе комбинированную терапию и парентеральные АБП в амбулаторных условиях

Малеев В.В., с соавт. «О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19». Совместное обращение к врачебному сообществу России. Русский медицинский журнал, 17.10.2020.

Антибиотики применяются при COVID-19 избыточно, применение макролидов не снижает летальность

- Антибактериальная терапия не требуется большинству пациентов с COVID-19¹
- Азитромицин не снижает летальность при COVID-19²
- 5-дневный амбулаторный прием азитромицина в 2 раза повышает риск смерти по сравнению с применением бета-лактама³



1. Garcia-Vidal C et al., Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: aretrospective cohort study, Clinical Microbiology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
2. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6)
3. Zaroff, Jonathan & Cheetham, T. & Palmetto, Nikl & Almers, Lucy & Quesenberry, Charles & Schneider, Jennifer & Gatto, Nicolle & Corley, Douglas. (2020). Association of Azithromycin Use With Cardiovascular Mortality. JAMA Network Open. 3. e208199.10.1001/jamanetworkopen.2020.8199

Связь между приемом азитромицина и риском смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: результаты ретроспективного обсервационного исследования

- 347 795 назначений азитромицина
- 1 348 672 назначений амоксициллина
- 264 626 назначений ципрофлоксацина
- 193 906 назначений левофлоксацина
- 1 391 180 периодов без использования исследуемых антибиотиков

Результаты:

Пациенты, принимавшие в течение 5 дней азитромицин, имели повышенный риск внезапной сердечной смерти с ОР 2,71 (1,58-4,64) против 0,85 (0,45-1,60) по сравнению с пациентами, не получавшими антибиотиков или амоксициллин соответственно

Ray W.A., Murray K.T., Hall K., et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med 2012;366:1881—1890.

Эксперты о последствиях необоснованного применения антибиотиков при COVID-19: Информационное письмо «О применении антибактериальных препаратов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19»



- Антибактериальные препараты не активны в отношении вирусов, в том числе в отношении возбудителя COVID-19 - нового коронавируса SARS-Cov-2. Поэтому COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков.
- Назначение антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции, включая лейкоцитоз, появление гнойной мокроты и повышение уровня прокальцитонина $\geq 0,5$ нг/мл.
- Особенно частым ошибочным назначением антибиотика является назначение азитромицина и других макролидов в амбулаторных условиях пациентам с подтвержденным или предполагаемым диагнозом нетяжелых форм COVID-19 без признаков бактериальной инфекции в расчете на их иммуномодулирующее действие.

Версии 10 – 14 «ВМР по COVID-19»*: показания к назначению антибиотиков



5.4. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ИНФЕКЦИИ

- Антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции:
 - повышение ПКТ* более 0,5 нг/мл,
 - появление гнойной мокроты,
 - лейкоцитоз $> 12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов),
 - повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%.
- Бактериальные инфекции нечасто осложняют течение COVID-19. Поэтому подавляющее большинство пациентов с COVID-19, особенно при легком и среднетяжелом течении, НЕ НУЖДАЮТСЯ в назначении антибактериальной терапии.

*ПКТ - прокальцитонин

*Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версии 10 (08.02.2021) – 14 (21.12. 2021). Минздрав России.

Возможные сценарии бактериальных инфекций в пандемию COVID-19

- Развитие вторичной инфекции COVID-19 на фоне имеющейся бактериальной инфекции / колонизации
- Комбинированная вирусно-бактериальная пневмония
- Вторичная бактериальная суперинфекция на фоне COVID-19

Как отличить эти состояния ?

Дифференциальные признаки вирусной инфекции COVID-19 и в торичной бактериальной пневмонии при COVID-19

Вирусная инфекция COVID-19	Вторичная бактериальная пневмония при COVID-19
Типичные симптомы COVID-19 продолжительностью около недели: выраженная миалгия, потеря обоняния и вкуса, чувство затруднения дыхания при отсутствии плевритической боли, контакт с пациентом с COVID-19	Резкое ухудшение состояния через несколько дней от начала заболевания, отсутствие типичных симптомов COVID-19, характерна гнойная мокрота, плевритические боли, наличие хронической бронхолегочной патологии и данных анамнеза о предшествующих бактериальных инфекциях нижних дыхательных путей в зимнее время
Для пациентов с бактериальной ко-инфекцией характерны более высокие показатели лейкоцитов, ЛДГ, СРБ, прокальцитонина и ИЛ-6	

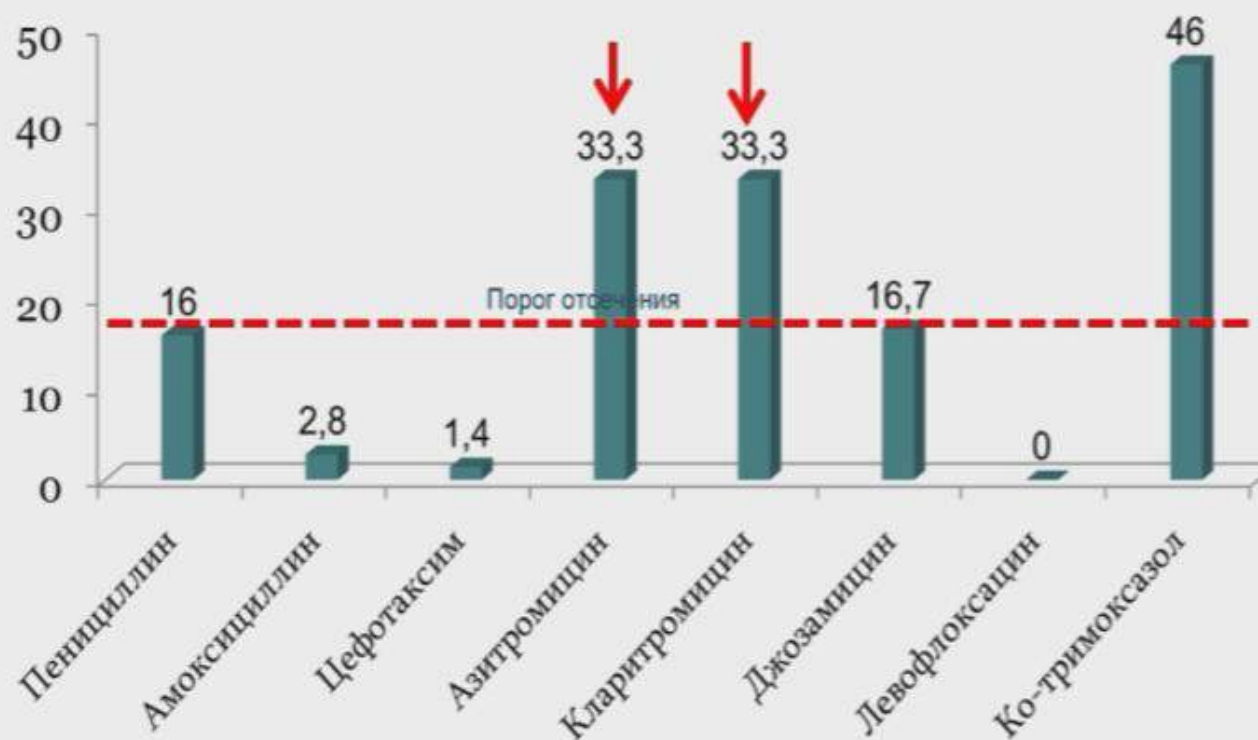
Health Service Executive, ireland
<https://www.hse.ie/eng/services/list/2/gp/antibiotic-prescribing/conditions-and-treatments/lower-respiratory/covid19-acute-respiratory-infection/>

Наиболее частые бактериальные ко-патогены у госпитализированных пациентов с COVID-19:

H.influenzae, *S.aureus* , *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis*, *M.pneumoniae* и энтеробактерии

- Данные об этиологии ко-инфекций у пациентов с COVID-19 противоречивы
 - В исследовании у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в ОРИТ в Испании, в первые 48 ч. бактериальная ко-инфекция была отмечена в **26% случаев**, наиболее часто выделялись ***S.aureus*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*** [1]
 - В других исследованиях в качестве основных бактериальных ко-патогенов были выявлены ***K.pneumoniae* и *M.catarrhalis*** [2]; ***M.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *H.influenzae* и *K.pneumoniae***, но не обнаружены *S.pneumoniae* и *S.pyogenes* [3]
 - У госпитализированных пациентов с COVID-19 частота бактериальной ко-инфекции составила 60% и 34%, соответственно. Наиболее часто выявлялись ***H.influenzae* (36%), *S.aureus* (23%), *S.pneumoniae* (10%) и *E.coliace* (10%)** [4]
1. Barrasa H, ea. J Infect 2020.
 2. Massey BW, ea. Front Microbiol. 2020;11:2079.
 3. Lansbury L, ea. J Infect. 2020; 81: 266-75
 4. Cohen R, ea. Infect Dis. 2021

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



Чувствительность *S. pneumoniae* к антибиотикам в России (Р.С.Козлов, 2016 г)¹

В исследовании по чувствительности респираторных патогенов, выделенных у пациентов из ВДП, было определено, согласно критериям EUCAST*, что **все штаммы пневмококка нечувствительны к**

азитромицин (n=148)	% Ч	% УР	% Р	МИК ₉₀ (мкг/мл)
азитромицин	0	56,1	43,9	>4
klarитромицин	56,8	0	43,2	>2
ципрофлоксацин	1,4	98,6	0	1
левофлоксацин	87,8	0	16,2	4
доксациклин	49,3	11,5	39,2	>2

Ч – чувствительный; УР – умеренно-резистентный; Р – резистентный (критерии EUCAST/МАКМАХ*)

* - Российские Клинические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, разработанные МАКМАХ (2015), основаны на европейских критериях EUCAST²

1. Biedenbach D.J., Badal R.E., Huang M.Y., Moryl M., Singhal P.K., Kozlov R.S., Roman A.D., Marcella S. In vitro activity of oral antimicrobial agents against pathogens associated with community-acquired upper respiratory tract and urinary tract infections: a five country surveillance study. *Infect. Dis. Ther.* 2016;5(2):139–53.
2. Клинические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. МАКМАХ (2015). www.antibiotic.ru

Чувствительность к АМП *S.pneumoniae*, выделенных в РФ у взрослых пациентов с ВП

N = 357



Козлов Р.С. с соавт. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S.pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование «SPECTRUM») Клин Микробиол Антимикроб Химиотер. 2021; 23 (2): 127-37

Чувствительность к АМП *H.influenzae*, выделенных у взрослых пациентов в РФ



Активность АБП против штаммов *H.influenzae* в РФ представлена по данным «Карты антибиотикорезистентности России»

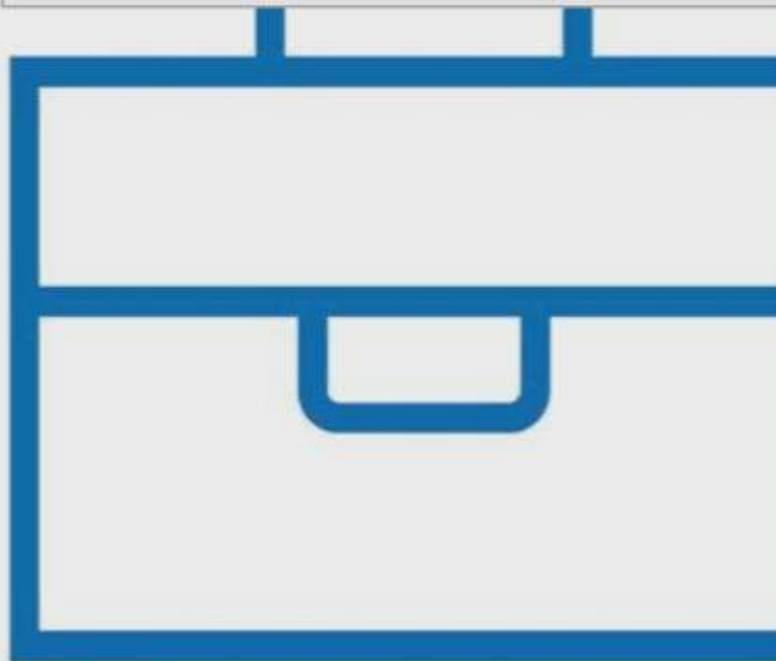
Резистентность к ампициллину в среднем по РФ составляет 13%, причем большая часть связана с продукцией бета-лактамаз и преодолевается назначением АМК.

Данные анализа карты антибиотикорезистентности России. map.antibiotic.ru

Компания Сандоз – лидер в производстве антибиотиков



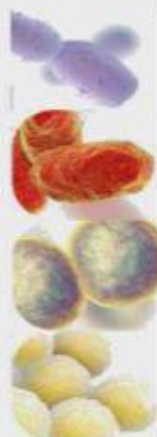
**Главный принцип деятельности компании:
антибиотики назначать только при бактериальной
инфекции**



В портфеле компании Сандоз:

- **Амоксиклав®** (защищенный β -лактам амоксициллин/клавуланат) - стартовый препарат у пациентов с факторами риска инфицирования резистентными возбудителями
- **Зиннат®** (цефалоспорин 2 поколения цефуроксим аксетил) – препарат 2 линии терапии при аллергии на пенициллины.
- **Флексид®** (респираторный фторхинолон левофлоксацин) – препарат альтернативной терапии при лечении респираторных инфекций у взрослых.

Амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав®) обладает высокой активностью против основных возбудителей респираторных инфекций



Возбудитель	Ампициллин/ Амоксициллин	Цефиксим	Макролид	Амоксициллин/ Клавулановая к-та
<i>S. pneumoniae</i>	●	●	●	●
<i>H. Influenzae</i>	●	●	●	●
<i>M. catarrhalis</i>	●	●	●	●
<i>S. aureus</i>	●	●	●	●

- Резистентность
- Недостаточная активность/
Развитие резистентности
- Высокая активность

Максимальная
эффективность
при эмпирической
терапии

*Штаммы, продуцирующие бета-лактамазы
 **Метициллин-чувствительные штаммы
 1. Gilbert D.N. et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2000.

Амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав®) обладает высокой активностью у пациентов с факторами риска инфицирования резистентными возбудителями^{1, 2}

Факторы риска:

- прием АБП в течение предшествующих 3 месяцев;
- госпитализация в течение предшествующих 3 мес.;
- посещение детских дошкольных учреждений (для детей);
- пребывание в домах длительного ухода, детских домах, интернатах;
- лечение в дневных стационарах поликлиник;
- контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения;
- иммунодепрессивные заболевания/состояния
- множественная коморбидность
- хронические заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, ХОБЛ у взрослых)
- сахарный диабет
- алкоголизм (у взрослых)
- лечение гемодиализом
- недавние путешествия



1. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Резолюция совета экспертов. Справочник поликлинического врача. 2018, №1, с. 6-10
2. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений» Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 3:10-14

О безопасности амоксициллина/клавуланата

Безопасность применения амоксициллина (АМО) и амоксициллина/клавуланата (АМК) в первом триместре беременности

- Популяционное ретроспективное когортное исследование
- Изучены данные **101 615 беременностей**, 6919 (6,8%) получали АМО в I триместре, из них 1045 (1,0%) в монотерапии и 6041 (5,9%) в форме АМК.

Не было выявлено связи между применением АМО или АМК в I триместре беременности и риском возникновения врожденных аномалий (общий OR = 1,05; 95% ДИ 0,95–1,16; скорректированный OR = 1,09; 95% ДИ 0,98–1,20), как в целом, так и для отдельных пороков развития

Daniel S, ea. The safety of amoxicillin and clavulanic acid use during the first trimester of pregnancy.
Br J Clin Pharm. 2019; 85 (7): 2856-63.

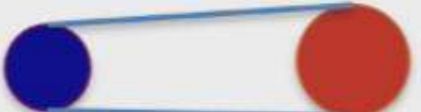
Классификация цефалоспоринов



Поколение	I	II	III	IV	V
Паренте- ральные	Цефазолин	Цефуроксим	Цефотаксим Цефтриаксон Цефоперазон Цефтазидим	Цефепим	Цефтаролин
Пероральные	Цефалексин	Цефуроксим аксетил	Цефиксим Цефдиторен*	–	–

* Некоторые авторы относят цефдиторен к пероральным ЦС IV поколения

Эволюция спектра активности цефалоспоринов

	Грам(+)	Грам(-)	Виды м/о
ЦС I поколения (цефазолин, цефалексин)			<i>S.aureus</i> (MSSA), <i>Streptococcus</i> spp., <i>E.coli</i> (+/-)
ЦС II поколения (цефуроксим, – // – аксетил)			<i>S.aureus</i> (MSSA), <i>Streptococcus</i> spp., <i>S.pneumoniae</i> , <i>Neisseria</i> spp., <i>M.catarrhalis</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>Streptococcus</i> spp.
ЦС III поколения – цефотаксим, цефтриаксон – цефоперазон, цефтазидим* – цефиксим, цефдиторен			<i>E.coli</i> , <i>Proteus</i> spp. и нек. другие <i>S.pneumoniae</i> , <i>Neisseria</i> spp., <i>H.influenzae</i> , <i>Enterobacterales</i> , <i>P.aeruginosa</i> *, Цефиксим не активен против <i>S.aureus</i> (MSSA), <i>Streptococcus</i> spp.
ЦС IV поколения (цефиксим)			<i>Spn</i> , <i>Neisseria</i> spp., Цефдиторен – <i>Spn</i> (+++)
ЦС V поколения (цефтаролин)			<i>S.aureus</i> (MSSA, MRSA), <i>Enterobacterales</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Spn</i> (+++++) <i>H.influenzae</i> , <i>Enterobacterales</i>

Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия.

Руководство для врачей. Москва. ООО «Медицинское информационное агентство». 2017 г. 400 с.

Спектр активности цефуроксима и цефуроксима аксетила

Цефуроксим – цефалоспорин II поколения
со сбалансированным спектром антимикробной активности

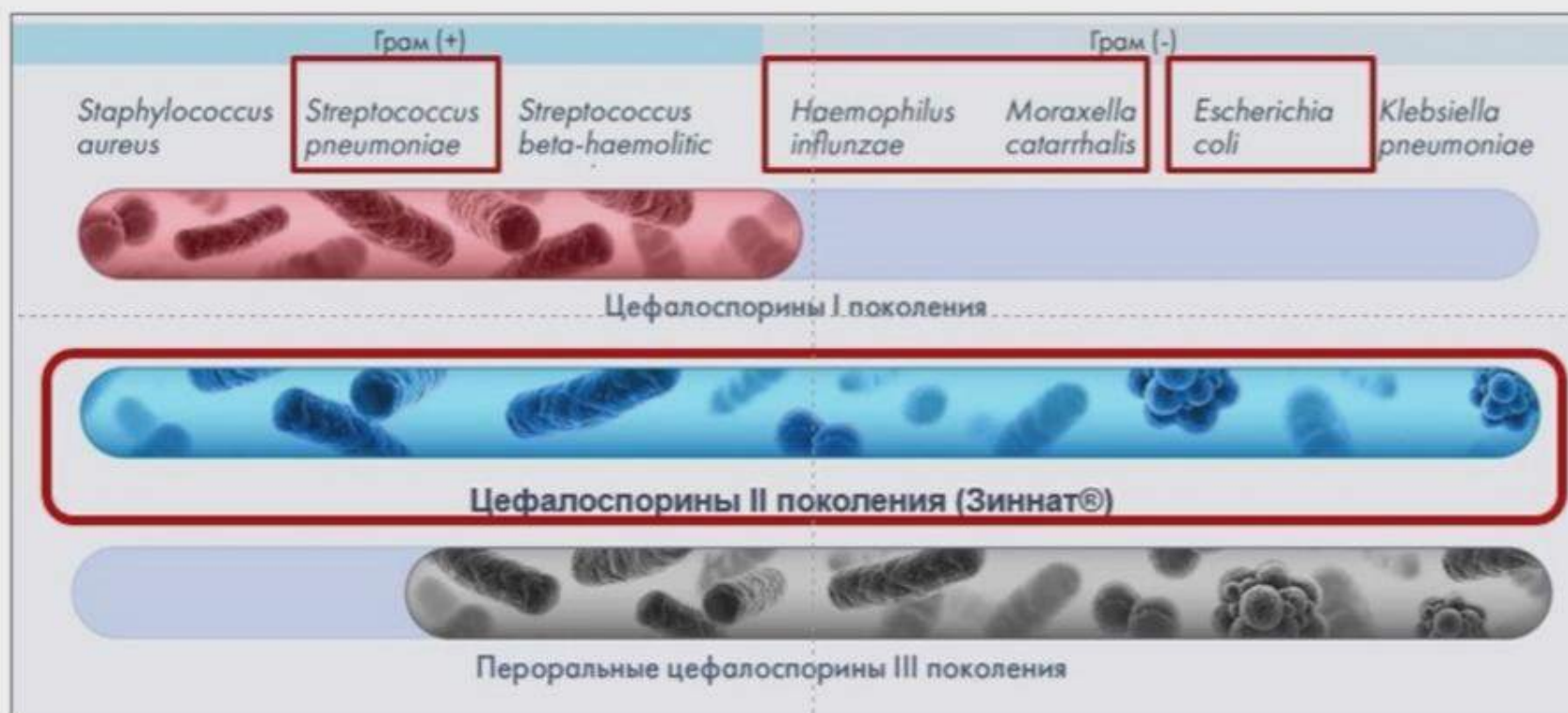
Грам(+): *S.pyogenes*, *Streptococcus* spp., *S.pneumoniae* (PEN-S и I)
S.aureus (MSSA)

Грам(–): *Neisseria* spp., *Moraxella* spp., *Haemophilus* spp.,
E.coli, *Proteus* spp., некоторые штаммы *K.pneumoniae*,
Borrelia burgdorferi

НЕ АКТИВЕН: *MRSA*, *S.pneumoniae* (PEN-R), энтерококки,
P.aeruginosa, анаэробы гр. *B.fragilis*,
«атипичные» бактерии

Цефалоспорины 1 - 3 поколений: спектр действия

Цефалоспорины 2 поколения (**Зиннат®**) активны
и в отношении грам (+), и в отношении грам (-) возбудителей



Респираторные фторхинолоны: преимущества и ограничения



Флексид® (респираторный фторхинолон левофлоксацин)
обладает высокой активностью против
основных возбудителей респираторных инфекций,
в т.ч. –микоплазмы и синегнойной палочки



Возбудитель	Ампициллин/ Амоксициллин	Цефиксим	Макролид	Амоксициллин/ Клавулановая к-та	Левофлоксацин
<i>S. pneumoniae</i>	●	●	●	●	●
<i>H. Influenzae</i>	●	●	●	●	●
<i>M. catarrhalis</i>	●	●	●	●	●
<i>S. aureus</i>	●	●	●	●	●
Атипичные возб-ли	●	●	●	●	●
<i>P.aeruginosa</i>	●	●	●	●	●

- Резистентность
- Недостаточная активность/
Развитие резистентности
- Высокая активность

Максимальная
эффективность
при эмпирической
терапии

*Штаммы, продуцирующие бета-лактамазы

**Метициллин-чувствительные штаммы

1. Адаптировано: Gilbert D.N. et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2000.

FDA: ограничения по применению фторхинолонов



US Department of Health and Human Services



**U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION**

FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together

[05-12-2016] FDA США отмечает, что **серьезные побочные эффекты, связанные с фторхинолонами серьезно недооценены, а отдаленные эффекты практически не изучены.** Побочные эффекты фторхинолонов в рутинных назначениях, как правило, перевешивают преимущества. **Фторхинолоны должны быть запрещены в лечении неосложненных респираторных и мочевых инфекций.**

[10-07-2018] Рекомендации экспертов FDA. Применение ФХ целесообразно при **серьезных бактериальных инфекциях** (например, при тяжелой внебольничной пневмонии), когда польза от использования препарата перевешивает **риски** возможного развития побочных эффектов. Врачам **не следует назначать ФХ** пациентам с **нетяжелыми инфекционными заболеваниями** (острым бактериальным риносинуситом, бактериальным обострением хронического бронхита или неосложнённых инфекциях мочевыводящих путей), когда есть другие варианты лечения.

[10-07-2018] FDA США потребовала внесения изменений в инструкции к фторхинолонам, которые включают предупреждение о рисках возникновения **нарушений со стороны психического здоровья и развитие низкого уровня глюкозы в сыворотке крови.** Имеются сообщения о **потенциальном риске развития гипогликемии и комы** на фоне приема ФХ. Данный побочный эффект чаще встречается у пожилых пациентов, лиц с сахарным диабетом, принимающих сахароснижающие препараты или инсулин.НЛР, связанные с психическим здоровьем, включают **нарушение внимания, дезориентацию, возбуждение, повышенную возбудимость, нервозность, нарушение памяти, бред.** Нарушения со стороны психической сферы могут возникнуть после приёма **одной дозы** препарата.

Флексид® (респираторный фторхинолон левофлоксацин)

Главное:

- Обладает высокой активностью в отношении многих респираторных возбудителей
 - Имеет побочные эффекты при применении
 - Запрещен к использованию до 18 лет
- Является альтернативным препаратом в лечении бактериальных респираторных инфекций у взрослых

Клинические рекомендации «Внебольничная пневмония у взрослых»*

Таблица 6. Антибактериальная терапия ВП у амбулаторных пациентов

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний <1> , не принимавших за последние 3 мес АБП системного действия ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска <2>	S. pneumoniae M. pneumoniae C. pneumoniae H. influenzae Респираторные вирусы	Амоксициллин** внутри	Макролид (азитромицин**, кларитромицин**) внутри <3>
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями <1> и/или принимавшими за последние 3 мес АБП системного действия ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска <2>	S. pneumoniae H. influenzae C. pneumoniae S. aureus Enterobacterales Респираторные вирусы	Амоксициллин + клавулановая кислота** внутри ИЛИ Ампициллин + сульбактам** внутри	РХ (левофлоксацин**, моксифлоксацин**) внутри

* МЗ РФ. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. Возрастная категория: взрослые. 2021
r. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1

Рекомендации по ведению пациентов с ВП во время пандемии COVID-19

- Частота бактериальной ко- и суперинфекции у пациентов с легким и средне-тяжелым течением COVID-19 **не превышает 10-12%**
- **Эмпирическая АБТ рекомендована всем пациентам с ВП без COVID-19, но НЕ ДОЛЖНА назначаться во всех случаях COVID-19**
- Бактериальные патогены, выделяемые при ВП на фоне инфекции COVID-19, значимо не отличаются от возбудителей обычной ВП, поэтому при назначении АБТ используют рекомендации по лечению «обычной» ВП
- Для предупреждения избыточного назначения АБП может быть полезным определение прокальцитонина и микробиологические исследования крови и мокроты, а также выявление антигенов потенциальных возбудителей в моче
- При тяжелом течении COVID-19 может быть назначена АБТ с условием последующей отмены после исключения бактериальной ко- или суперинфекции или продолжения лечения АБП с узким спектром действия на основании микробиологических данных
- **Длительность курса АБТ обычно не должна превышать 5-7 дней**

Feldman C, Anderson R. Pneumonia. 2021; 13: 5

Metlay JP, Waterer GW. Ann Intern Med. 2020;173(4):304–5.

Sieswerda E, ea. Clin Microbiol Infect. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.041>