Guideline

EUROPEAN STROKE JOURNAL

European Stroke Journal
2019, Vol. 4(4) 318–328
© European Stroke Organisation
2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2396987319851335
journals.sagepub.com/home/eso
SAGE

Antibiotic treatment for pneumonia complicating stroke: Recommendations from the pneumonia in stroke consensus (PISCES) group

Amit K Kishore[1,2], Adam R Jeans[3], Javier Garau[4], Alejandro Bustamante[5], Lalit Kalra[6], Peter Langhorne[7], Angel Chamorro[8], Xabier Urra[8], Mira Katan[9], Mario Di Napoli[10], Willeke Westendorp[11], Paul J Nederkoorn[11], Diederik van de Beek[11], Christine Roffe[12], Mark Woodhead[13], Joan Montaner[5,14], Andreas Meisel[15] and Craig J Smith[1,2]

Антибиотикотерапия при пневмонии, осложняющей инсульт: Рекомендации консенсусной группы по пневмонии при инсульте (PISCES)

1 Greater Manchester Comprehensive Stroke Centre, Manchester Academic Health Science Centre, Salford Royal Foundation Trust, UK
2 Division of Cardiovascular Sciences, University of Manchester, Manchester, UK
3 Centre for Biostatistics, University of Manchester, Salford Royal Foundation Trust, UK
4 Department of Medicine, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, Barcelona, Clinica Rotger Quironsalud, Palma of Mallorca, Spain
5 Neurovascular Research Lab, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain, Spain
6 Clinical Neurosciences, King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK
7 Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK
8 Comprehensive Stroke Center, Department of Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain
9 Department of Neurology, Stroke Center, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland
10 Stroke Unit, San Camillo de' Lellis General Hospital, Rieti, Italy
11 Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Neurology, Amsterdam Neuroscience, Meibergdreef, Amsterdam, Netherlands
12 Keele University Institute for Science and Technology in Medicine, Guy Hilton Research Centre, Stoke-on-Trent, UK
13 Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK
14 Institute de Biomedicine of Seville, IBiS/Hospitales Universitarios Virgen del Rocio y Macarena, University of Seville, Seville, Spain
15 NeuroCure Clinical Research Center, Center for Stroke Research Berlin, Department of Neurology, Charite ´ Universitaetsmedizin Berlin, Germany

Corresponding author: Amit K Kishore, Manchester Centre for Clinical Neurosciences, Salford Royal NHS Foundation Trust, Stott lane, Salford M6 8HD, UK. Email: Amit.Kishore@manchester.ac.uk

Перевод А.А. Науменко

г. Южно-Сахалинск

Абстракт

Цель: микробиологическая этиология пневмонии, осложняющей инсульт, плохо охарактеризована. Во втором консенсусном заявлении группы «Пневмония при инсульте» (*second Pneumonia in Stroke ConsEnsuS statement*) мы предлагаем стандартизированный подход к эмпирической антибиотикотерапии при пневмонии, осложняющей инсульт, на основе вероятной микробиологической этиологии для улучшения стратегии рационального использования антибиотиков.

Методы: систематический поиск литературы проходил по нескольким базам данных. Обзор доказательств и раунд консенсусных консультаций были завершены до заключительного междисциплинарного консенсусного совещания в сентябре 2017 года, которое состоялось в Барселоне, Испания. Консенсус был достигнут с использованием модифицированной методики Delphi и определил априори как 75% -ое согласие между членами консенсусной группы.

Результаты: не было найдено рандомизированных исследований по лечению антибиотиками пневмонии, осложняющей инсульт. Был достигнут консенсус по следующим вопросам: (1) пневмония, связанная с инсультом, может быть вызвана организмами, связанными с внебольничной или госпитальной пневмонией; (2) лечение ранней инсультной пневмонии (<72 ч от начала инсульта) должно охватывать вероятные возбудители внебольничной пневмонии; (3) лечение поздней инсульт-ассоциированной пневмонии (более 72-х часов и в течение семи дней после начала инсульта) должно охватывать как возбудителей внебольничной пневмонии, так и бактерии группы *E.Coli +/- Pseudomonas spp.* если есть факторы риска; (4) дополнительное антимикробное покрытие не требуется для пациентов с дисфагией или аспирацией; (5) пневмония, возникающая через семь дней после начала инсульта, должна лечиться так же, как госпитальная пневмония; (6) лечение должно продолжаться не менее семи дней для каждого из этих сценариев.

Обсуждение: Предложены консенсусные рекомендации по лечению антибиотиками спектра пневмоний, осложняющей инсульт. Тем не менее, было недостаточно данных, чтобы сформулировать консенсус по выбору конкретного класса антибиотиков для терапии пневмонии, осложняющей инсульт.

Вывод: необходимы дальнейшие исследования для обоснования доказательной терапии пневмонии, связанной с инсультом, включая рандомизированные исследования антибиотиков и валидацию биомаркеров-кандидатов.

Введение

Пневмония является серьезным и распространенным осложнением инсульта, которое связано со значительно возросшими расходами на здравоохранение, плохим функциональным исходом и смертностью. [1-3] Консенсусная группа «Пневмония при инсульте» (***P**neumonia **I**n **S**troke **C**ons**E**nsu**S** - PISCES*) была сформирована как междисциплинарная инициатива для устранения неопределенностей в диагностике, профилактике и лечении пневмонии, осложняющей инсульт, а также для определения ключевых научных приоритетов. Первый консенсус *PISCES* был сосредоточен на терминологии и диагностических критериях для спектра инфекций нижних дыхательных путей, включая предлагаемое определение и операционные критерии для ассоциированной с инсультом пневмонии (SAP). [4]

В клинической практике немедленное лечение пневмонии, осложняющей инсульт, рекомендуется при наличии подозрения или установленного диагноза. [5,6] Первоначальный выбор антибиотиков часто имеет широкий спектр, будучи зависимым от клинициста или руководствуется различными международными рекомендациями по лечению внебольничной (CAP), госпитальной (HAP) или аспирационной пневмонии. [5–7] Однако существуют значительные различия в методах назначения антибиотиков по всем системам здравоохранения, [7] что может иметь последствия для клинических исходов. Определение микробиологической этиологии при пневмонии, осложняющей инсульт, является сложной задачей, учитывая трудности с получением образцов мокроты у невентилированных пациентов с инсультом и низкую диагностическую чувствительность других доступных образцов культуры, что может ограничивать определяющее лечение антибиотиками на основе чувствительности к микроорганизмам. [8] Антибиотики, обычно используемые для лечения пневмонии, осложняющей инсульт различаются по спектру антимикробной активности, а паттерны антибактериальной резистентности также различаются по всему миру, что является важным фактором при эмпирическом лечении. Преходящая иммунная супрессия, вызванная острым инсультом, включающая как врожденные, так и адаптивные реакции, является общепризнанным явлением [9] и может также влиять на эффективность антибиотиков. [10] Различные классы антибиотиков также оказывает потенциальное влияние на результаты с помощью механизмов, независимых от их антимикробного охвата, например, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия. [11]

Поэтому выбор антибиотиков для лечения пневмонии, осложняющей инсульт, может иметь важные последствия для улучшения стратегии рационального использования антибиотиков и клинических результатов в повседневной практике. Во втором процессе достижения согласия группы *PISCES (PISCES-2)* мы стремились сформулировать рекомендации по антибактериальной терапии при пневмонии, осложняющей инсульт, и определить области для будущих исследований.

Методы

Членство в группе PISCES и разработка протокола

Группа *PISCES* была первоначально созвана Председателем (CJS) на основе коллективной междисциплинарной экспертизы по всему спектру инсульт-ассоциированной пневмонии (SAP), пневмонии, респираторной медицины, неврологии инсульта, лечения инсульта и нейрореанимационной помощи, инфекционных заболеваний, клинической микробиологии, систематического обзора и клинических руководств. Для этого процесса в группу *PISCES* вошли 18 врачей, представляющих Великобританию, Германию, Испанию, Италию, Нидерланды и Швейцарию. Протокол для настоящего исследования был подготовлен председателем совместно с сопредседателями (A.M и J.M) и рассмотрен группой для дальнейшего определения целей, методологии и заявлений для достижения консенсуса. Авторы заявляют, что все подтверждающие данные доступны в рамках статьи [и ее дополнительных онлайн-файлов].

Систематический поиск литературы

Обзор фактических данных для информирования о выработке консенсуса и процесса был предпринят следующим образом. В качестве первого шага был проведен систематический обзор и мета-анализ микробиологической этиологии, связанной с пневмонией, осложняющей инсульт, и о которой сообщалось ранее. [8] Второй систематический поиск литературы проводился с целью выявления рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) лечения антибиотиками пневмонии, осложняющей инсульт (***Таблица I в приложении данных только для онлайн***) в соответствии с предпочтительными элементами отчетности для систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA). [12] Вкратце, опубликованные исследования ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния (ВМК) или обоих, включающие антибиотикотерапию пневмонии, были независимо проверены на соответствие критериям (***Таблица II в дополнении к данным только для онлайн***) A.K.K и C.J.S, используя название исследования и реферат. В регистрах онлайн-исследований (*регистр ISRCTN, ClinicalTrials.gov, портал ICTRP*) также проводился поиск зарегистрированных текущих или недавно завершенных неопубликованных РКИ. Резюме доступных в настоящее время классов антибиотиков в клинической практике, антимикробной активности и проблем рационального использования антибиотиков (включая резистентность), было предоставлено исследователем-микробиологом (A.R.J). Также был проведен обзор специализированных социальных рекомендаций в отношении внебольничной (CAP), госпитальной (HAP) и аспирационной пневмонии со ссылкой на используемые классы антибиотиков под руководством A.K.K и специалиста по инфекционным заболеваниям (J.G).

Процесс консенсуса

Предварительная телефонная конференция сформулировала круг ведения, объем, темы и заявления для достижения консенсуса. Заявления о достижении консенсуса и сопутствующий обзор фактов были разосланы группе по электронной почте, и был проведен единый раунд предварительного анонимного консенсуса с получением отзывов. Результаты были сопоставлены, представлены и обсуждены на итоговой встрече консенсусной группы вместе с кратким описанием классов антибиотиков, чувствительности, резистентности и социальных рекомендаций для CAP, HAP и аспирационной пневмонии в Барселоне, Испания, 27 сентября 2017 года. Консенсус был достигнут с использованием модифицированной техники Delphi и определен как априори при 75% согласии между членами группы консенсуса.

Результаты

Основные рекомендации процесса согласования обобщены в ***Таблице 1*** и на ***Рисунке 1.*** Рассмотренные согласованные заявления, включая результаты онлайн-опроса и окончательные согласованные мнения, обобщены в ***Таблице III в приложении только для онлайн***.

Таблица 1. Резюме согласованной рекомендации PISCES-2 по антибиотикотерапии при пневмонии, осложняющей инсульт.

Виды бактерий при SAP могут быть такими же, как у госпитализированных с CAP или HAP.
Лечение антибиотиками следует начинать как можно скорее после установления вероятного или определенного диагноза SAP и в течение 4 часов (в течение 1 часа при сепсисе или септическом шоке).
Лечение ранней SAP (<72 ч от начала инсульта) должно охватывать вероятные возбудители CAP.
Лечение поздней SAP (более 72-х часов и в течение до семи дней после начала инсульта) должно охватывать как возбудителей CAP, так и бактерии группы *E.Coli +/- Pseudomonas spp*. если есть факторы риска.
При пневмонии, развивающейся через 7 дней после начала инсульта, следует соблюдать рекомендации по лечению HAP.
При подозрении или подтверждении аспирации не требуется никакого дополнительного антимикробного покрытия. Для пациентов с риском развития лекарственно-устойчивых организмов, поступивших из медицинских учреждений или с уже существующей иммуносупрессией, дополнительное антибиотическое покрытие для *MRSA*, кишечных бактерий, продуцирующих *ESBL (E. coli, K. pneumoniae),* виды *P. aeruginosa* или *Acinetobacter,* рекомендуются в зависимости от клинических условий и в сочетании с другими рекомендациями по лечению SAP и HAP.
При выборе антибиотика следует также руководствоваться имеющейся рутинной практикой, локальным паттерном антибиотикорезистентности и другими критериями со ссылкой на рекомендации общества.
Пневмония, возникающая на догоспитальном этапе и явно предшествующая наступлению инсульта, должна рассматриваться как госпитализированная CAP, включая рассмотрение атипичных организмов.
Необходимы дальнейшие исследования для устранения неопределенностей микробной этиологии, выбора классов антибиотиков (и агентов), сроков и продолжительности лечения, а также роли биомаркеров при лечении SAP.

SAP: инсульт-ассоциированная пневмония; **CAP**: внебольничная пневмония; **HAP**: госпитальная пневмония; **MRSA**: метициллин-резистентный золотистый стафилококк; **ESBL**: расширенный спектр бета-лактамаз.

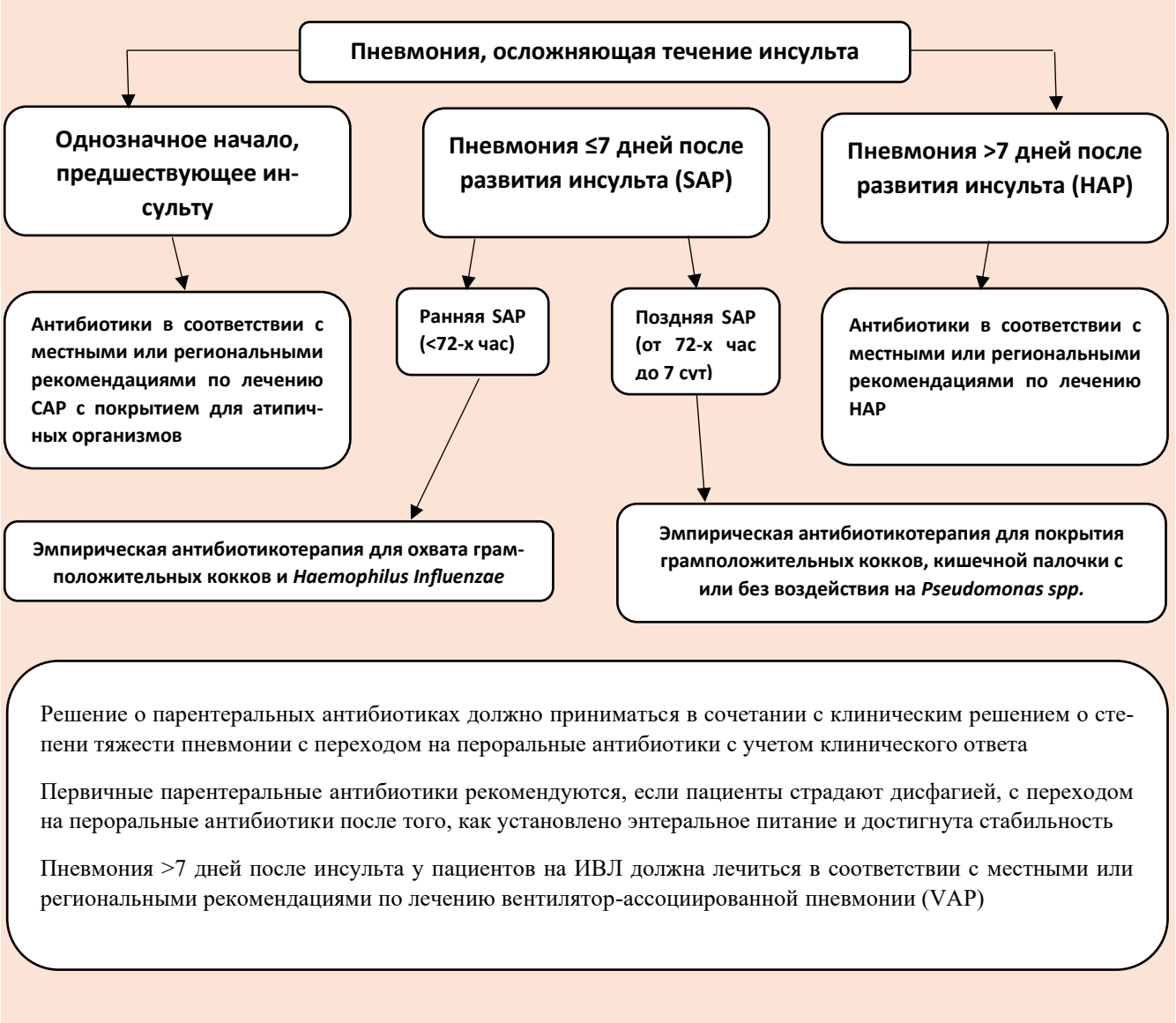

Рисунок 1. Блок-схема, обобщающая подход к антибактериальной терапии пневмонии, осложняющей инсульт

(**SAP**: пневмония, связанная с инсультом; **HAP**: госпитальная пневмония; **CAP**: внебольничная пневмония).

Сфера охвата и сфера действия консенсуса

Требование согласованных рекомендаций по эмпирической антибактериальной терапии пневмонии, осложняющей инсульт (ишемический инсульт и ВМК), было согласовано предварительным консенсусом. Предварительно было также достигнуто, что основным направлением этих рекомендаций должна быть SAP, определенная в предыдущей публикации как пневмония в течение семи дней после появления симптомов инсульта, включая пациентов на ИВЛ. [4] Был достигнут консенсус, что через семь дней после начала инсульта, следует применять опубликованные рекомендации по лечению HAP. [14–16] Для целей настоящих рекомендаций было проведено раз-

личие между хорошо документированным явлением индуцированной инсультом временной иммуносупрессии и уже существующей иммуносупрессии (например, вторичной по отношению к иммунной супрессивной терапии), упоминаемой в других руководствах по антибактериальной терапии. [9,14–16]

Рекомендации

Настоящее руководство главным образом направлено на лечение SAP (пневмония ≤7 дней после начала инсульта). Другие специальные рекомендации по лечению HAP [11,12] должны применяться спустя семь дней после начала инсульта.

Микробиологическая этиология SAP и микробиологическое тестирование

Систематический обзор 15 исследований пациентов с пневмонией, осложняющей инсульт, позволил предположить, что аэробные грамотрицательные бациллы (38%) и грамположительные кокки (16%) чаще всего выделялись среди положительных культур. [8] Обычно выделяемые виды бактерий включали *Enterobacteriaceae* (21.8%: *Klebsiella pneumoniae* - 12.8% и *Escherichia coli* - 9%), *Staphylococcus aureus* (10.1%), *Pseudomonas aeruginosa* (6%), *Acinetobacter baumanii* (4.6%) и *Streptococcus pneumoniae* (3.5%). Сообщаемая частота положительных данных о культуре (от 15% до 88%) значительно различалась между исследованиями. Мокрота чаще всего использовалась для выявления патогенных микроорганизмов, отдельно (40%) или в сочетании с аспиратом из трахеи (15%) или с посевом крови (20%). Хотя идентифицированные виды бактерий, по-видимому, были более тесно связаны с HAP, чем с ИВЛ – ассоциированной или госпитализированной CAP, было несколько ограничений, включая значительную гетерогенность и неспособность отделить причинно-следственную связь от комменсальных бактерий. Существовали недостаточные данные, чтобы определить относительный вклад конкретных бактерий в отношении времени начала SAP. Анаэробы, которые часто считаются одной из основных бактериальных групп, вызывающих аспирационную пневмонию, либо не обнаруживались, либо не регистрировались ни в одном из исследований. Ни одно из исследований в обзоре не использовало современные методы молекулярной диагностики, такие как платформы мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР), для обнаружения множества видов бактерий, респираторных вирусов или атипичных организмов. Была признана трудность постоянного получения образцов культуры мокроты у невентилированных пациентов с инсультом. Был достигнут консенсус в отношении того, что виды бактерий, вовлеченные в SAP, могут перекрываться с теми, которые связаны с CAP или HAP. Было признано, что при рекомендациях по антибактериальной терапии следует

также учитывать данные других обзоров микробиологической этиологии для госпитализированных с CAP или HAP. [5,6,14,15]

Рекомендации

Хотя обычное микробиологическое тестирование не является необходимым до начала эмпирической антибактериальной терапии, следует попытаться получить микробиологические культуры (например, культуру мокроты), где это возможно, у пациентов, перенесших инсульт, для целенаправленного лечения антибиотиками.

Особенности лечения антибиотиками при SAP на основе предполагаемой микробной этиологии

На основании имеющихся данных о видах бактерий [8] было достигнуто согласие о том, что антибиотики при SAP должны охватывать грамположительные кокки, кишечную палочку и, когда присутствуют факторы риска, *Pseudomonas* (см. ниже). Рекомендованная эмпирическая антибиотикотерапия при ранней SAP (<72 часов от начала инсульта), должна охватывать патогены, характерные для CAP, с дополнительным покрытием для грамотрицательных бактерий с 72 часов до 7 дней (поздняя SAP) после развития инсульта. Был достигнут консенсус в отношении того, что в случаях SAP, когда пневмония была диагностирована в сообществе, до развития инсульта, разумно лечить CAP антибиотиками, включая покрытие для атипичных организмов. Была рассмотрена доступная литература по микробной этиологии аспирационной пневмонии. [17] Ранее считалось, что аспирационная пневмония в основном обусловлена анаэробами (например, *Bacteroides spp*., *Fusobacterium spp*.) Но, в более поздних исследованиях сообщалось о меньшем вкладе анаэробов (<20%) с большей распространенностью *S. aureus*, грамотрицательных бактерий и аэробных микроорганизмов. [18–20] Это было отражено в рекомендациях по антибактериальной терапии при аспирационной пневмонии (***Таблица 2***).

Рекомендации

1. У пациентов с пневмонией, проявляющейся после госпитализации в период <72 ч после начала инсульта (ранняя SAP) и без особых обстоятельств (см. ниже), рекомендуемая эмпирическая антибактериальная терапия должна покрывать типичные возбудители CAP, т.е. грамположительные кокки с дополнительным покрытием Haemophilus influenzae и Moraxella catarrhalis;

2. У пациентов с пневмонией, проявляющейся через 72 часа, но до семи дней после начала инсульта (поздняя SAP) и без особых обстоятельств (см. ниже), рекомендуемая эмпирическая ан-

тибактериальная терапия в дополнение к покрытию патогенных микроорганизмов, характерных для CAP, должна покрывать бактерии группы E.Coli (с или без дополнительного покрытия P. aeruginosa, если есть факторы риска);*

3. При подозрении и подтверждении аспирации не требуется никакого дополнительного антимикробного покрытия;

4. Пневмония, возникающая на догоспитальном этапе и явно предшествующая наступлению инсульта, должна рассматриваться как госпитализированная CAP, включая рассмотрение атипичных организмов.

****** Факторы риска для P. aeruginosa: существующая иммуносупрессия (например, ВИЧ-инфекция, реципиенты трансплантата, тяжелые ожоги), ранее существующее заболевание легких (например, кистозный фиброз, ХОБЛ, бронхоэктазия), ИВЛ, предшествующая антибактериальная терапия. [6]*

Таблица 2. Первоначальный эмпирический выбор антибиотиков для лечения госпитализированной CAP и аспирационной пневмонии (ранее здоровые люди без известной резистентности к *S. aureus* и до тестирования на выделение патогена и чувствительности). [5,6]

Европейское респираторное общество и Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний по ведению госпитализированной CAP у взрослых	**Лечение госпитализированной CAP у взрослых. Консенсусное Руководство Американского Общества по Инфекционным заболеваниям /Американского торакального общества по лечению госпитализированных CAP у взрослых**
Стационарное лечение без интенсивной терапии Аминопенициллин ± Макролид **ИЛИ** Цефалоспорин без антисинегной активности **ИЛИ** Цефотаксим или Цефтриаксон ± Макролид или Левофлоксацин **ИЛИ** Моксифлоксацин **ИЛИ** Пенициллин G ± Макролид ***Аспирационная пневмония*** Орально или парентерально бета-лактамы/ингибиторы бета-лактамаз **ИЛИ** Клиндамицин **ИЛИ** ЦФ парентерально + Метронидазол энтерально **ИЛИ** Моксифлоксацин	**Стационарное лечение без интенсивной терапии** Респираторные фторхинолоны или бета-лактамы + макролиды **Факторы риска *Pseudomonas aeruginosa*** Антипневмококковые антисинегнойные бета-лактамы (Пиперациллин, Тазобактам, Цефепим, Имепенем или Меропенем) + либо Ципрофлоксацин, либо Левофлоксацин **ИЛИ** Вышеуказанные бета-лактамы + аминогликозид или Азитромицин **ИЛИ** Вышеуказанные бета-лактамы + аминогликозид и антипневмококковый фторхинолон (при аллергии на пенициллины, замените вышеуказанные бета-лактамы на Азтреонам)

Таблица 3. Специфические социальные рекомендации по лечению HAP/VAP. [14,15]

Европейское респираторное общество и Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний по ведению госпитализированной CAP у взрослых	**Лечение госпитализированной CAP у взрослых. Консенсусное Руководство Американского Общества по Инфекционным заболеваниям /Американского торакального общества по лечению госпитализированных CAP у взрослых**
Пациенты с низким риском (без септического шока, без других факторов риска контаминации мультирезистентной флорой, не находящие в больницах с высоким фоновым уровнем резистентных патогенов, пациенты с низким риском смертности) *Антибиотики узкого спектра действия (эртапенем, цефтриаксон, цефотаксим, моксифлоксацин или левофлоксацин) у пациентов с подозрением на низкий риск резистентности и ранним началом HAP/VAP* Пациенты с высоким риском (пациенты с подозрением на раннее начало HAP/VAP, которые находятся в септическом шоке, пациенты, которые находятся в больницах с высоким фоновым показателем резистентных патогенов по данным локального микробиологического паттерна, и пациенты с другими (неклассическими) факторами риска контаминации мультирезистентной флорой) *Эмпирическая антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия, нацеленная на Pseudomonas aeruginosa и b-лактамазопродуцирующие организмы расширенного спектра действия*	Нет высокого риска смертности и нет факторов, повышающих вероятность MRSA *Пиперациллин-тазобактам или Цефепим **ИЛИ** Левофлоксацин **ИЛИ** Имипенем/Меропенем* Нет высокого риска смертности, но с факторами, увеличивающими вероятность MRSA Одна из следующих комбинаций: *Пиперациллин-тазобактам или Цефепим **ИЛИ** Левофлоксацин **ИЛИ** Имипенем/Меропенем **ИЛИ** Азтреонам* ***ПЛЮС*** *Ванкомицин **ИЛИ** Линезолид* Высокий риск смертности или внутривенное введение антибиотиков в течение предшествующих 90 дней Два из следующих (избегайте назначения 2-х b-лактамов) *Пиперациллин-тазобактам или Цефепим **ИЛИ** Левофлоксацин **ИЛИ** Имипенем/Меропенем **ИЛИ** Азтреонам **ИЛИ** Амикацин/Гентамицин/Торбамицин* ***ПЛЮС*** *Ванкомицин **ИЛИ** Линезолид*

Особые обстоятельства

Были рассмотрены особые обстоятельства, включая пациентов с существовавшей ранее иммуносупрессией, подверженных риску контаминации мультирезистентной флорой* [21] или пациентов, поступивших из других медицинских учреждений или заведений. В этих обстоятельствах в сочетании с приведенными выше рекомендациями в дополнение к антибактериальному покрытию грамотрицательных бактерий (таких как *P. aeruginosa*), следует использовать препараты, действующие на метициллинустойчивый *S. aureus* (MRSA). Был достигнут консенсус в отноше-

нии того, что местные или общественные рекомендации по VAP должны соблюдаться при пневмонии после семи дней после развития инсульта у пациентов, находящихся на ИВЛ. [14,15] Поскольку дисфагия является распространенным осложнением инсульта, парентеральные антибиотики были предложены в качестве первой линии при SAP, если пациентам был запрещен пероральный прием. Необходимо обеспечить ранний переход на соответствующие пероральные антибиотики после того, как будет обеспечено энтеральное питание и пациент достигнет стабильности. При развитии рецидивирующей пневмонии в стационаре после начального курса антибиотиков для лечения SAP или HAP, пациенты должны лечиться антибиотиками, воздействующими на микрофлору, характерную для HAP на основе связи с местными специалистами и политиками в области микробиологии или инфекционных заболеваний.

Рекомендации

1. Для пациентов, перенесших инсульт, с риском развития контаминации мультирезистентной флорой, поступивших из других медицинских учреждений или с уже существующей иммуносупрессией, в качестве клинических показаний следует рассмотреть назначение дополнительного антибиотика с покрытием MRSA, ESBL (E.coli, K. pneumoniae), P. aeruginosa или Acinetobacter, в сочетании с местными паттернами устойчивости к антибиотикам и другими рекомендациями по лечению SAP и HAP.*

2. Пневмония у пациентов с инсультом, находящихся на ИВЛ, должна лечиться в соответствии с рекомендациям по лечению SAP (пневмония ≤7 дней от начала инсульта) или VAP (>7 дней после начала инсульта) соответственно.

3. Парентерально назначаемые антибиотики в качестве первой линии рекомендуются пациентам с SAP при наличии дисфагии и полным запретом перорального приема (nil per os), с переходом на прием соответствующих пероральных антибиотиков после налаживания энтерального питания или нормального перорального приема, при условии достигнутой клинической стабильности.

4. Рецидивирующая пневмония в стационаре после начального курса антибиотиков для лечения SAP или HAP, должна лечиться в соответствии с местными рекомендациями по лечению HAP.

** Риск развития резистентной флоры: внутривенное введение антибиотиков в течение предшествующих 90 дней (и дополнительно, если VAP: ≥5 дней до госпитализации, предшествующие до госпитализации ОРДС, острая заместительная почечная терапия, септический шок). [21]*

Степень тяжести пневмонии и сроки введения антибиотиков

В настоящее время нет доказательств в поддержку рутинного использования профилактической антибиотикотерапии для предотвращения развития SAP, как в не отобранных группах пациентов с инсультом, так и в группах пациентов с повышенным риском, которым противопоказан пероральный прием. [22] Кроме того, результаты исследования *the **STR**oke **A**dverse outcome is associated **W**Ith **N**o**S**ocomial **I**nfections (STRAWINSKI)*, не поддержали использование уровня прокальцитонина для инициации антибиотикотерапии при пневмонии или других инфекциях, осложняющих инсульт. [23] Таким образом, надлежащие сроки начала введения антибиотиков при вероятной или установленной SAP [4] остаются неопределенными, хотя немедленное начало антибиотикотерапии (в течение 4 ч, или в течение 1 ч при септическом шоке) считалось приемлемым и согласованным в соответствии с рекомендациями руководств Европейского респираторного общества и Национального института здоровья и качества медицинской помощи (NICE). [5,14,16] Издательская группа признала, что до настоящего времени не было опубликованных валидированных шкал для оценки тяжести у пациентов с SAP. Был достигнут консенсус в отношении того, что полезность шкал для оценки тяжести пневмонии, разработанных при CAP (например, CURB-65 и индекс тяжести пневмонии [PSI]), требует оценки у пациентов с SAP. [5,6]

Рекомендации

1. Начните антибиотикотерапию как можно скорее, желательно в течение 4 часов (в течение 1 часа при сепсисе или септическом шоке) у всех пациентов с вероятной или установленной SAP. [4]

2. В настоящее время нет подтвержденных шкал для оценки тяжести SAP, и существующие шкалы оценки тяжести при пневмонии (например, CURB-65 или PSI) требуют оценки у пациентов с SAP.

Какие антибиотики следует использовать при SAP и как долго?

Были рассмотрены данные, касающиеся имеющихся в настоящее время классов антибиотиков и механизма их действия, вопросов устойчивости к антибиотикам и спектра покрытия антибиотиками, используемого при лечении госпитализированных с CAP и HAP в существующих руководствах (**Таблицы 2 и 3**). Также были рассмотрены имеющиеся доказательства использования какого-либо конкретного класса антибиотиков или отдельного антибиотика (ов) при лечении SAP. Наш систематический поиск литературы показал, что не было текущих, завершенных или опубликованных исследований, сравнивающих различные классы антибиотиков для лечения SAP,

или пневмонии, осложняющей более поздние стадии инсульта. В нашем недавнем систематическом обзоре [8] выбор антибиотиков, используемых для лечения пневмонии, осложняющей инсульт, был задокументирован только в четырех (24%) исследованиях и определялся политикой отдельно взятого стационара. Обычно использовались b-лактамные антибиотики (включая уреидопенициллин и цефалоспорины 2-го и 3-го поколения), с или без ингибиторов b-лактамазы, а также фторхинолоны 2-го и 3-го поколения. Введение препаратов всегда начиналось до получения чувствительности к антибиотикам.

Был достигнут консенсус в отношении того, что нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать какой-либо конкретный антибактериальный препарат (ы) или классы антибиотиков для лечения SAP, и что оценка лечения антибиотиками SAP была приоритетом исследования. Пенициллин плюс ингибиторы b-лактамазы были предпочтительными большинством группы для пациентов с SAP, аспирационной пневмонией и рецидивирующей пневмонией, осложняющей инсульт. Местные паттерны устойчивости к противомикробным препаратам следует учитывать при определении соответствующей эмпирической терапии. Был также достигнут консенсус в отношении рекомендации о том, что продолжительность лечения антибиотиками должна определяться клиническим ответом и должна составлять не менее семи дней. Было признано, что роль биомаркеров для определения продолжительности лечения неизвестна, и в этом отношении необходимы дальнейшие исследования.

Рекомендации

1. Выбор исходных эмпирических антибиотиков для лечения ранней SAP (преимущественно грамположительные кокки) может обычно включать b-лактамы и макролиды или респираторные фторхинолоны.

2. Выбор исходной эмпирической антибиотикотерапии для лечения поздней SAP должен дополнительно охватывать грамотрицательные бактерии с покрытием Pseudomonas или без него и обычно может включать b-лактамы (например, ингибитор-защищенные пенициллины, цефалоспорины 3-го или 4-го поколения, монобактамы), фторхинолоны или аминогликозиды.

3. Местные паттерны резистентности к противомикробным препаратам следует учитывать при определении соответствующей эмпирической терапии.

4. Лечение антибиотиками должно проводиться в течение не менее семи дней и руководствоваться клинической реакцией при отсутствии подтвержденных биомаркеров.

Обсуждение

SAP является серьезной проблемой во всем мире, и оптимизация стратегии рационального использования антибиотиков при начале лечения имеет первостепенное значение. Согласно аудиту *the Sentinel Stroke National Audit Programme* в Англии и Уэльсе за последние три года было зарегистрировано 21 623 эпизода SAP, которые потребовали лечения антибиотиками. [24] Поскольку эмпирическая антибиотикотерапия является краеугольным камнем первоначального лечения SAP, стандартизированный подход для врачей, начинающих антибактериальную терапию, мог бы стать важнейшим компонентом оптимизации стратегии рационального использования антибиотиков и улучшения клинических результатов.

Несмотря на то, что для лечения CAP и HAP существуют специализированные рекомендации, они не обязательно имплементируются при лечении SAP. Например, при SAP наблюдается относительная нехватка надежных микробиологических данных, частая озабоченность по поводу аспирации, преходящей периферической иммуносупрессии, индуцированной инсультом, отсутствие подтвержденных показателей тяжести или биомаркеров для принятия решения по тактике терапии, а также отсутствие результатов РКИ по использованию определенного (ых) антибиотика (ов) или классов Для целей этих согласованных рекомендаций мы далее разделили SAP на ранние и поздние на основе вероятной микробиологической этиологии и предполагаемого антимикробного охвата. Пневмония, предшествующая приступу инсульта, является распространенным явлением [25] и при развитии инсульта может впоследствии проявиться как пневмония вскоре после поступления в больницу. Хотя *S. pneumoniae*, наиболее частый патоген при CAP во всем мире, [26] он является нечастым возбудителем при пневмонии, осложняющей инсульт, в нашем недавнем систематическом обзоре, это, вероятно, отражает неоднородность во всех включенных исследованиях (включая смещение в сторону отбора проб после первых 72 ч после начала инсульта) плюс отсутствие использования не зависящих от культуры методологий, например, обнаружение бактериальных антигенов или генома. [8] Напротив, организмы, обычно участвующие в HAP, чаще всего выявлялись у пациентов с пневмонией, осложняющей инсульт, особенно *S. aureus, Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*. [8] Хотя данные для точного определения сроков появления SAP по отношению к культивируемым организмам в лучшем случае редки, наш консенсус в отношении охвата антибиотиками основывался на концепции, согласно которой организмы на ранних стадиях SAP будут в большей степени соответствовать микроорганизмам, которые характерны при CAP, тогда как на поздних стадиях SAP - микроорганизмам, которые характерны при HAP.

Пневмония, осложняющая инсульт, обычно рассматривается как аспирационная пневмония в условиях дисфагии и орофарингеальной аспирации и может быть помечена как «аспираци-

онная пневмония» в литературе по инсульту. [3] Поэтому, микробная этиология и потенциальный антибактериальный охват при лечении аспирационной пневмонии представляет интерес для врачей, лечащих пневмонию у пациентов с дисфагическим инсультом. На самом деле микроаспирация является первичным патофизиологическим процессом как при CAP, так и при HAP, причем последняя характеризуется микроаспирацией колонизированных организмов в условиях стационара. [17] В последнее время годы, как представляется, микробная этиология госпитализированных аспирационных пневмоний менее подвержена анаэробам, и обычно для эмпирического лечения рекомендуются антибиотики широкого спектра действия, такие как фторхинолоны или b-лактамы (например, карбапенемы или пенициллины плюс ингибиторы b-лактамазы), а не целевой охват анаэробов. [17]

У взрослых, госпитализированных с CAP, быстрые методы обнаружения антигенов и мультибактериальные и мультивирусные платформы ПЦР в реальном времени могут увеличить обнаружение патогена в мокроте или эндотрахеальном аспирате по сравнению с традиционными методами культивирования и могут быть использованы для улучшения информированности о назначении антибиотиков. [27] Несмотря на общепризнанную проблему снижения доступности мокроты у пациентов, перенесших инсульт, необходимы проспективные исследования пациентов с подозрением на SAP, использующие более строгий отбор проб, такие как фиброоптические бронхоскопы у отдельных пациентов, и мультиплексная ПЦР, чтобы дополнительно охарактеризовать микробную этиологию и подтвердить эмпирические рекомендации по антибиотикам. Насколько нам известно, вирусные патогены не были проверены при SAP или острых инфекциях нижних дыхательных путей, осложняющих острый инсульт, что может быть связано с наличием необходимой молекулярной технологии или принятию постулата, что вирусная пневмония не соответствует традиционной парадигме «аспирационной» пневмонии у пациентов с инсультом.

Мы не смогли дать четкие рекомендации для конкретных классов антибиотиков (или антибиотиков) для лечения SAP и могли дать только согласованные рекомендации для эмпирического антибактериального охвата, основанного на ограниченных знаниях микробной этиологии. Действительно, широкие различия в показателях антибактериальной резистентности в разных частях мира требуют, чтобы местные паттерны резистентности были учтены при определении соответствующей эмпирической терапии. Кроме того, было недостаточно данных, чтобы дать рекомендации относительно дозы антибиотика или продолжительности лечения. Выбор класса антибиотиков или конкретного препарата может быть важным при лечении SAP, так как антибиотики имеют различное антимикробное покрытие и плейотропные эффекты независимо от их бактерицидного или бактериостатического действия. Некоторые антибиотики (например, макро-

лиды, цефалоспорины, фторхинолоны), обычно используемые для лечения SAP, оказывают защитное или вредное действие в экспериментальных условиях окклюзии средней мозговой артерии [28–31] часто через противовоспалительное и иммуномодулирующее действие.

Наше согласованное заявление предлагает практические рекомендации об использовании антибиотиков при пневмонии, осложняющей инсульт, экспертами группы PISCES с использованием модифицированного подхода Delphi. Наши рекомендации не были введены в эксплуатацию и, следовательно, не должны рассматриваться как клиническое руководство, поскольку требуется не только адаптированная методология (например, структура вопросника PICO и/или уровни качества/выраженность силы рекомендаций), но также должна охватывать другие профилактические и терапевтические стратегии, имеющие отношение к пневмонии, осложняющей инсульт, которые выходят за рамки настоящей работы. Однако этот консенсус обеспечивает основу для принятия решений при лечении SAP, которая соответствует предыдущей работе группы PISCES, занимающейся SAP. [3,4]

Вывод

Высказано единодушное мнение об антибактериальной терапии спектра пневмонии, осложняющей инсульт. Тем не менее, крупномасштабные РКИ необходимы для оценки клинической и экономической эффективности конкретных схем антибиотиков при лечении SAP, предпочтительно с использованием стандартизованных диагностических алгоритмов, тщательного микробиологического тестирования, оценки тяжести пневмонии по бальным шкалам и потенциальных групп биомаркеров для принятия решения о начале и прекращении лечения. Такие РКИ неизбежно будут сложными при рассмотрении вопросов логистики вокруг организации услуг по лечению инсульта, региональных и локальных соображений (стоимость антибиотиков, доступность, восприимчивость и устойчивость, проблемы с реализацией), но они необходимы для получения доказательной базы лечения SAP и для продвижения нашей приверженности оптимизации антибиотикотерапии при лечении инсультов.

References

1. Finlayson O, Kapral M, Hall R, et al. Canadian Stroke Network; Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. Neurology 2011; 77: 1338–1345.
2. Popovic N, Stefanovic-Budimkic M, Mitrovic N, et al. The frequency of poststroke infections and their impact on early stroke outcome. J Stroke Cerebrovasc Dis 2013; 22: 424–429.
3. Kishore AK, Vail A, Chamorro A, et al. How is pneumonia diagnosed in clinical stroke research? A systematic review and meta-analysis. Stroke 2015; 46: 1202–1209.
4. Smith CJ, Kishore AK, Vail A, et al. Diagnosis of strokeassociated pneumonia: recommendations from the pneumonia in stroke ConsEnsuS group. Stroke 2015; 46: 2335–2340.
5. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect 2011; 17: E1–E59.
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious diseases society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44: S27–S72.
7. Harms H, Hoffmann S, Malzahn U, et al. Decisionmaking in the diagnosis and treatment of strokeassociated pneumonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 1225–1230.
8. Kishore AK, Vail A, Jean AR, et al. Microbiological etiologies of pneumonia complicating stroke: a systematic review. Stroke 2018; 49: 1602–1609.
9. Chamorro A, Meisel A, Planas AM, et al. The immunology of acute stroke. Nat Rev Neurol 2012; 8: 401–410.
10. Meisel A and Smith CJ. Stroke preventive antibiotics for stroke-associated pneumonia. Nat Rev Neurol 2015; 11: 672–673.
11. Sadarangani SP, Estes LL and Steckelberg JM. Non-antiinfective effects of antimicrobials and their clinical applications: a review. Mayo Clin Proc 2015; 90: 109–127.
12. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P): elaboration and explanation. BMJ 2015; 349: g7647.
13. Hasson F, Keeney S and McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. J Adv Nurs 2000; 32: 1008–1015.
14. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J 2017; 50: 1700582.
15. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care 2005; 171: 388–416.
16. www.nice.org.uk/guidance/cg191/resources/pneumoniain-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109868127173 (accessed 18 December 2018).
17. DiBardino DM, Richard G and Wunderink RG. Aspiration pneumonia: a review of modern trends. J Crit Care 2015; 30: 40–48.
18. El-Solh AA, Pietrantoni C, Bhat A, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1650–1654.
19. Wang JL, Chen KY, Fang CT, et al. Changing bacteriology of adult community-acquired lung abscess in Taiwan: Klebsiella pneumoniae versus anaerobes. Clin Infect Dis 2005; 40: 915–922.
20. Tokuyasu H, Harada T, Watanabe E, et al. Effectiveness of meropenem for the treatment of aspiration pneumonia in elderly patients. Intern Med 2009; 48: 129–135.
21. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, 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.
22. Vermeij J, Westendorp WF, Dippel DWJ, et al. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke. Cochrane Rev 2018; 22; 1: CD008530.
23. Ulm L, Hoffmann S, Nabavi D, et al. The randomized controlled STRAWINSKI trial: procalcitonin-guided antibiotic therapy after stroke. Front Neurol 2017; 8: 153.
24. www.strokeaudit.org/results/Clinical-audit/National-Results.aspx (accessed 18 December 2018).
25. Grau AJ, Urbanek C and Palm F. Common infections and the risk of stroke. Nat Rev Neurol 2010; 6: 681–694.
26. Prina E, Ranzani OT and Torres A. Communityacquired pneumonia. Lancet 2015; 386: 1097–1108.
27. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2016; 62: 817–823.
28. Kim SY and Jones TA. The effects of ceftriaxone on skill learning and motor functional outcome after ischemic cortical damage in rats. Restor Neurol Neurosci 2013; 31: 87–97.
29. Becker KJ, Zierath D, Kunze A, et al. The contribution of antibiotics, pneumonia and the immune response to stroke outcome. J Neuroimmunol 2016; 295–296: 68–74.
30. Katayama Y, Inaba T, Nito C, et al. Neuroprotective effects of erythromycin on ischemic injury following permanent focal cerebral ischemia in rats. Neurol Res 2016; 38: 275–284.
31. Katayama Y, Inaba T, Nito C, et al. Neuroprotective effects of clarithromycin against neuronal damage in cerebral ischemia and in cultured neuronal cells after oxygen-glucose deprivation. Life Sci 2017; 168: 7–15.